

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

PTE-N Nr. 26

BMBF geförderte FuE zu
„Nukleare Sicherheitsforschung“

Berichtszeitraum: 1. Juli - 31. Dezember 2022

Projekträger Karlsruhe (PTKA)
Entsorgung

Mai 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..... | 5 |
| 2 | Formalisierte Zwischenberichte | 10 |
| 2.1 | SICHERHEITSFORSCHUNG FÜR KERNREAKTOREN | 10 |
| 2.2 | SICHERHEITSFORSCHUNG ZUR NUKLEAREN ENTSORGUNG | 36 |
| 2.3 | STRAHLENFORSCHUNG..... | 84 |
| 3 | Verzeichnis der Forschungsstellen | 184 |

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 | 📖 28 |
| 02 NUK 071 | NukSiFutur-Nachwuchsgruppe iCFD4NS: Innovative Algorithmen für strömungsmechanische Fragestellungen im Bereich der nuklearen Sicherheit | Universität der Bundeswehr München | 📖 30 |
| 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 | 📖 32 |
| 02 NUK 074B | Verbundprojekt MISHA: Modellierung von Innovativen Micro Modular Reactors mit Kalium Heat Pipes mit der nuklearen Rechenkette der GRS, Teilprojekt B | Gesellschaft für Anlagen- und Reaktorsicherheit (GRS) gGmbH | 📖 34 |

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) | 📖 38 |
| 02 NUK 056B | Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt B | Forschungszentrum Jülich GmbH | 📖 40 |
| 02 NUK 056C | Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt C | Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V. | 📖 42 |
| 02 NUK 056D | Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt D | TU Berlin | 📖 44 |
| 02 NUK 056E | Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt E | Universität Bremen | 📖 46 |
| 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) | 📖 48 |
| 02 NUK 059B | Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt B | Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V. | 📖 50 |
| 02 NUK 059C | Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt C | Universität Heidel- berg | 📖 52 |
| 02 NUK 059D | Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt D | Forschungszentrum Jülich GmbH | 📖 54 |
| 02 NUK 059E | Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt E | Friedrich-Alexander- Universität Erlan- gen-Nürnberg | 📖 56 |
| 02 NUK 059F | Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt F | Karlsruher Institut für Technologie (KIT) | 📖 58 |
| 02 NUK 060A | Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt A | Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V. | 📖 60 |

| | | | |
|--------------------|---|--|--|
| 02 NUK 060B | Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt B | RWTH Aachen |  62 |
| 02 NUK 060C | Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt C | Forschungszentrum Jülich GmbH |  64 |
| 02 NUK 060D | Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt D | RWTH Aachen |  66 |
| 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 |  68 |
| 02 NUK 066A | Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklididentifizierung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt A | Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V. |  70 |
| 02 NUK 066B | Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklididentifizierung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt B | Friedrich-Schiller-Universität Jena |  72 |
| 02 NUK 066C | Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklididentifizierung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt C | Leibniz Universität Hannover |  74 |
| 02 NUK 066D | Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklididentifizierung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt D | VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V. |  76 |
| 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. |  78 |
| 02 NUK 075A | Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und ortsaufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laserionisations Massen-Spektrometrie, Teilprojekt A | Leibniz Universität Hannover |  80 |
| 02 NUK 075B | Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und ortsaufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laserionisations Massen-Spektrometrie, Teilprojekt B | Johannes Gutenberg-Universität Mainz |  82 |

1.3 Strahlenforschung

| | | | |
|--------------------|---|--|-------|
| 02 NUK 032 | DNA-Doppelstrangbruchreparatur in Tumoren: Mechanismen und Targets | Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf | 📖 86 |
| 02 NUK 047A | Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt A | Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Oberschleißheim | 📖 88 |
| 02 NUK 047B | Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt B | Bundesamt für Strahlenschutz | 📖 90 |
| 02 NUK 047C | Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt C | Klinikum der Universität München | 📖 92 |
| 02 NUK 047D | Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt D | Universitätsklinikum Essen | 📖 94 |
| 02 NUK 047E | Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt E | Charité - Universitätsmedizin Berlin | 📖 96 |
| 02 NUK 047F | Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt F | Albert-Ludwigs-Universität Freiburg | 📖 98 |
| 02 NUK 049A | Verbundprojekt BrainRadiationAssay: Etablierung eines in vitro Systems zur Analyse und Prädiktion von Schäden im zentralen Nervensystem nach Exposition mit ionisierender Strahlung in Kombination mit anderen Neurotoxika, Teilprojekt A | GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH | 📖 100 |
| 02 NUK 049B | Verbundprojekt BrainRadiationAssay: Etablierung eines in vitro Systems zur Analyse und Prädiktion von Schäden im zentralen Nervensystem nach Exposition mit ionisierender Strahlung in Kombination mit anderen Neurotoxika, Teilprojekt B | Hochschule für angewandte Wissenschaften – Fachhochschule Aschaffenburg | 📖 102 |
| 02 NUK 050A | Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dichtionisierender α -Strahlung, Teilprojekt A | GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH | 📖 104 |
| 02 NUK 050B | Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dichtionisierender α -Strahlung, Teilprojekt B | TU Darmstadt | 📖 106 |

| | | | |
|--------------------|--|--|---|
| 02 NUK 050C | Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt C | TU Darmstadt |  108 |
| 02 NUK 050D | Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt D | Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main |  110 |
| 02 NUK 050E | Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt E | Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg |  112 |
| 02 NUK 054A | Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt A | GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH |  114 |
| 02 NUK 054B | Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt B | Universitätsklinikum Essen |  116 |
| 02 NUK 054C | Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt C | TU Darmstadt |  118 |
| 02 NUK 055A | Verbundprojekt Radiometabolom: Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?, Teilprojekt A | Leibniz-Institut für Altersforschung – Fritz-Lipmann-Institut e. V. (FLI), Jena |  120 |
| 02 NUK 055B | Verbundprojekt Radiometabolom: Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?, Teilprojekt B | Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf |  122 |
| 02 NUK 055C | Verbundprojekt Radiometabolom: Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?, Teilprojekt C | TU Dresden |  124 |
| 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. |  126 |
| 02 NUK 057B | Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt B | TU Dresden |  128 |
| 02 NUK 057C | Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt C | Universität Hannover |  130 |

| | | | |
|--------------------|---|--|---|
| 02 NUK 057D | Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorationsmitteln, Teilprojekt D | VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V. |  132 |
| 02 NUK 057E | Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorationsmitteln, Teilprojekt E | Sondervermögen Großforschung am Karlsruher Institut für Technologie (KIT) |  134 |
| 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 | Universität Heidelberg |  136 |
| 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 | Universität des Saarlandes |  138 |
| 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 | Forschungszentrum Jülich GmbH |  140 |
| 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 |  142 |
| 02 NUK 061B | Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt B | Universitätsklinikum Essen |  144 |
| 02 NUK 061C | Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt C | Klinikum der Universität München |  146 |
| 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 |  148 |
| 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 |  150 |

| | | | |
|--------------------|---|--|---|
| 02 NUK 064C | Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahlen-induzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt C | Albert-Ludwigs-Universität Freiburg |  152 |
| 02 NUK 065A | Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt A | Helmholtz-Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Oberschleißheim |  154 |
| 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 |  156 |
| 02 NUK 065C | Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt C | Klinikum der Universität München |  158 |
| 02 NUK 065D | Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt D | VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V. |  160 |
| 02 NUK 065E | Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt E | SARAD GmbH, Dresden |  162 |
| 02 NUK 069 | Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen nach niedrigen Strahlendosen: Mechanismen und zelluläre Auswirkungen | Technische Universität Darmstadt |  164 |
| 02 NUK 070A | Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt A | Albert-Ludwigs-Universität Freiburg |  166 |
| 02 NUK 070B | Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt B | Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung eingetragener Verein |  168 |
| 02 NUK 070C | Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt C | Alpharis Technology GmbH |  170 |
| 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 |  172 |
| 02 NUK 076A | Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt A | Technische Hochschule Mittelhessen |  174 |

- 02 NUK 076B** Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt B **Philipps-Universität Marburg**  176
- 02 NUK 076C** Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt C **GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH**  178
- 02 NUK 076D** Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt D **Justus-Liebig-Universität Gießen**  180
- 02 NUK 076E** Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt E **Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**  182

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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 CHF-Versuche mit dem 10 mm Kreisrohr wurden beendet. Dabei konnte festgestellt werden, dass sich die Temperatursprünge bei CHF-Eintritt mit steigendem Druck verringern. Selbst bei sehr kleinen Dampfqualitäten am Eintritt, bei denen DNB-Verhalten und somit sehr hohe Temperatursprünge zu erwarten wären, verhält sich der Temperatursprung eher wie bei Dryout Bedingungen. Im Anschluss wurde mit den Post-Dryout Versuchen begonnen. Auch bei diesen Experimenten ist der Druckeinfluss auf die Wandtemperaturen deutlich zu erkennen. Wöchentlich wurden die Referenzversuche durchgeführt, die weiterhin keine signifikanten Abweichungen ergeben. Ebenfalls wurden bereits einzelne Teile für die zweite Teststrecke bestellt.
- AP2: Eine Doktorandin hat sich drei Monate aufgrund einer Auslandsreise an der Kyushu Universität in Japan aufgehalten. Hier wurde die Forschung der Partikelablagerung unterstützt. Des Weiteren wurde ein Fachartikel über Post-Dryout CFD Simulationen erarbeitet. Ebenfalls wurden zusätzlichen Daten sowie geeignete Korrelationen bezüglich der Tropfengeschwindigkeiten sowie -größenverteilung herausgesucht. Mit Hilfe der CFD Simulationsergebnisse wurden die Daten und Korrelation analysiert.
- AP3: In den letzten 6 Monaten wurden keine Aktivitäten durchgeführt.
- AP4: Das erste Projekttreffen in Präsenz hat vom 10. – 11.10.2022 an der TU München stattgefunden. Dabei wurden die neusten Ergebnisse und Erkenntnisse präsentiert sowie diskutiert. Des Weiteren gab es eine Führung durch die Versuchshalle der TUM, wobei die HIPER Versuchsanlage nochmals genauer vorgestellt wurde.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Die Post-Dryout Versuche werden mit dem 10 mm Kreisrohr beendet und die beheizte Länge des Testrohres wird auf einen Meter verringert, um somit Post-DNB Versuche durchführen zu können. Ebenfalls werden die einzelnen Kanalteile der zweiten Teststrecke geliefert. Der quadratische Ein-Stab-Kanal wird nach Lieferung der Teile zusammengebaut und in die Versuchsanlage integriert. Daraufhin werden die ersten Tests stattfinden und möglicherweise die ersten Versuche.
- AP2: Die aus der Literatur gesammelten Korrelationen bezüglich der Tropfengröße und Tropfengeschwindigkeit werden mit Hilfe existierender experimenteller Datenbanken evaluiert. Des Weiteren werden Korrekturen bzw. Verbesserungen an den existierenden Korrelationen anhand der experimentellen Daten vorgenommen.
- AP3: Teilnahme am zweiten ATHLET Kurs.
Ebenfalls wird eine überarbeitete Version der KIMOF-Versuchsanlage mit Freon R-134a aufgebaut, um im weiteren Verlauf die PDO Korrelationen implementieren und die Ergebnisse daraus mit den experimentellen Daten vergleichen zu können.
- AP4: Das nächste Projekttreffen, welches am KIT stattfinden wird, wird geplant. Es wird in Präsenz am 03. – 04.04.2023 abgehalten. Des Weiteren wird ein zusätzliches Treffen der Doktoranden in Karlsruhe am 16. – 17.01.2023 stattfinden. Hier werden neuste Ergebnisse besprochen und die Zusammenarbeit der DoktorandInnen intensiviert.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

| | | |
|--|--|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität Stuttgart, Fakultät 4 - Energie- Verfahrens- und Biotechnik, Institut für Kernenergetik und Energiesysteme (IKE) | | Förderkennzeichen: 02 NUK 062B |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt B | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2021 bis 31.05.2025 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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: Mit den bestehenden Konzeptstrecken (Kreisrohr 8 mm + Kreisrohr 4 mm) wurden weitere CHF- und Post-CHF-Versuche durchgeführt. Aus der mit den Projektpartnern abgestimmten Versuchsmatrix liegen damit bereits Messergebnisse für 107 CHF-Experimente und 220 Post-CHF-Experimente mit 8mm-Rohr, und 26 CHF-Experimente und 57 Post-CHF-Experimente mit 4mm-Rohr vor. Der Aufbau der neuen Teststrecken (Kreisrohr 10 mm + Kreisrohr 6 mm) ist nahezu abgeschlossen. Die Teststrecken sind hydraulisch aufgebaut und haben die Druckprüfung bestanden. Die Anlage ist zur Messung von Massenstrom, Druck, Druckverlust und Fluidtemperatur instrumentiert und die beiden Wandtemperaturmesssysteme sind an den Rohren angebracht. Die Glasfasertemperaturmessung wurde mit Wasserströmungen in Temperaturbereich von 20°C bis 95°C getestet, wobei die Abweichung zwischen den Messpunkten weniger als 0.5°C beträgt. Die Teststrecken sind wärmegeklämt und nach Programmierung der Messdatenerfassung bereit für den Einbau in die SCARLETT Anlage.

Zu AP2: Gemeinsam mit dem Projektpartner LES/TUM wurde eine Datenbank experimenteller Ergebnisse zum CHF erstellt, die derzeit 2677 Datenpunkte aus 17 unterschiedlichen Quellen umfasst. In der Datenbank sind nur qualitätsgesicherte Datenpunkte enthalten, die eine Plausibilitätsprüfung bezüglich der thermodynamischen Zusammenhänge und der Energiebilanz bestanden haben. Auf Basis einer Vorauswahl aus der Literatur wurden die Korrelation von Shah (1987), Katto & Ohno (1984) sowie Song (2021) hinsichtlich ihrer Eignung für den hohem Druckbereich gegen die experimentelle Datenbank evaluiert. Hinsichtlich der Auswertungsmethodik von Korrelationen, die abhängig von lokalen Parametern sind, wurde die sog. „prediction method“ mit der „recalculation method“ verglichen. Insgesamt lieferte die Korrelation von Shah die beste Übereinstimmung. Der Meilenstein M2.2.1 wurde entsprechend mit einer Empfehlung der Shah-Korrelation abgeschlossen. Das für die Implementierung und Evaluierung der Korrelationen verwendete Matlab-Skript wurde an den Projektpartner GRS zur Unterstützung der Implementierung in ATHLET übergeben. Zur Evaluation der Vorhersagegenauigkeit von mechanistischen Modellen im relevanten Parameterbereich wurde mit der Implementierung des Modells von Okawa (2003) begonnen. Außerdem wurden erste Schritte zur Aufsetzung einer CFD-Simulation durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Zu AP1: Mit der neuen Teststrecke (Kreisrohr 10 mm + Kreisrohr 6 mm) sollen CHF- und Post-CHF-Experimente mit konstantem Leistungsprofil entsprechend der unter den Projektpartnern abgestimmten Versuchsmatrix durchgeführt werden. Im Anschluss soll die Teststrecke ausgebaut und für Experimente mit variablem Leistungsprofil modifiziert werden. Während der Modifikationsarbeiten sollen weitere Untersuchungen mit den 8 mm- und 4 mm-Teststrecken durchgeführt werden. Die in den experimentellen Untersuchungen gewonnenen Daten sollen in die erste Version der Datenbank zur Erfüllung des Meilensteins M1.4.1 eingepflegt werden.

Zu AP2: Die derzeit bestehende experimentelle CHF-Datenbank soll mit Schwerpunkt auf Literaturdaten für nicht-Wasser-Fluide erweitert werden. Der Aufbau und die Gestaltung der Datenbank wurde mit den in AP1 tätigen Projektpartnern abgestimmt, so dass sie zukünftig mit geringem Aufwand durch die im Projekt erzeugten experimentellen Daten erweitert werden kann. Die Implementierung des mechanistischen Modells von Okawa (2003) soll fortgesetzt und ggf. mit weiteren mechanistischen Modellen aus der Literatur hinsichtlich ihrer Performance im hohen Druckbereich verglichen werden. Die bestehende CFD-Simulation soll weiter ausgebaut werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

| | | |
|--|--|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität München, 80290 München | | Förderkennzeichen: 02 NUK 062C |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt C | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheitsforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2021 bis 31.05.2025 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 859.872,00 EUR | Projektleiter: Univ.-Prof. Dr.-Ing. Hartmut Spliethoff | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum vom 01.07.2022 - 31.12.2022 wurden folgende Arbeiten durchgeführt:

- AP1: Als Ausfallursache des Gleichrichters der Stromversorgung des Vorerhitzers wurde eine mangelhafte elektrische Isolierung der spannungsführenden Teile ermittelt. In der Vergangenheit sollte die elektrische Isolation der spannungsführenden Komponenten gegenüber der Auflage durch Steinwolle erzielt werden, was sich, bedingt durch mechanische Einwirkungen, als nicht sachdienlich erwies. Für den zukünftigen Betrieb wurden im Berichtszeitraum ca. 280 Keramikhalbschalen eingebaut, die zur elektrischen Isolierung dienen. Darüber hinaus wurden erste Tests mit dem zukünftigen Wandtemperaturmesskonzept für die neue Teststrecke durchgeführt. Damit soll das Konzept validiert und Optimierungen aufgezeigt werden, um die spätere Funktion im eingebauten Zustand zu gewährleisten.
- AP2: Aufbauend auf Vorarbeiten wurde gemeinsam mit dem Projektpartner IKE/Universität Stuttgart eine CHF-Datenbank erstellt, die sowohl Datenpunkte im Dryout-Bereich (IKE) als auch im DNB-Bereich (LES) enthält. Insgesamt umfasst sie derzeit 2677 Datenpunkte aus 17 Literaturquellen. Anhand der Datenbank wurden ausgewählte Korrelationen aus der Literatur beurteilt und der Vorschlag für die DNB-Korrelation aus dem letzten Berichtszeitraum bestätigt (Song et al.). Im Bereich der CFD-Simulationen konnte ein stabiles Modell aufgebaut werden, das die Untersuchung von Siedevorgängen – zunächst ohne Betrachtung der kritischen Siedezustände – in vertikalen Strömungsrohren bei hohen Drücken ermöglicht. In Ergänzung wurde die Implementierung eines mechanistischen Modells des DNB, in dem dieser als Stabilitätsgrenze des Wandsiedemodells formuliert wird, vorgenommen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im nächsten Berichtszeitraum sind folgende Arbeiten geplant:

- AP1: Nach grundlegender Überarbeitung der elektrischen Isolierung des Vorerhitzers sind die Messkampagnen mit der bestehenden Teststrecke (ID 15,8 mm) geplant. Gleichzeitig soll der Teststreckenumbau final mit dem TÜV und Kraftanlagen München abgestimmt und nachfolgend mit der Materialbeschaffung begonnen werden. Zusätzlich ist die Datenbank zum Austausch der experimentellen Daten zwischen den Projektpartnern entsprechend der erarbeiteten Vorlage aufzubauen.
- AP2: Mithilfe der ersten im Projekt selbst gewonnen experimentellen Daten aus AP1 soll die Untersuchung der Korrelationen aus der Literatur kontinuierlich erweitert werden. Im Anschluss soll je nach Eignung der vorhandenen Korrelationen mit der eigenen Korrelationsentwicklung oder -weiterentwicklung mithilfe der im Projekt gewonnen experimentellen Daten begonnen werden. Im Bereich der CFD-Simulationen soll das bestehende Modell erweitert werden, sodass es zuverlässig die DNB-artige Siedekrise abbilden kann sowie die Einbindung mechanistischer Modelle geprüft werden.
- AP3: Teilnahme am zweiten vom Projektpartner GRS organisierten ATHLET-Kurs

5. Berichte, Veröffentlichungen

Ferrand, T.; Oettig, J.; Schäfer, L.; Gschnaidtner, T.; Omar Naja, M.; Wieland, C.; Spliethoff, H.: A limitation to determine heat transfer of water at supercritical pressure: The repeatability issue. Applied Thermal Engineering 219, Part B (119357), 2022

| | | |
|---|---|---|
| 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 334.133,33 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 Mo-

dellen 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-AP3.1 (Aktualisierung von ATHLET) und TP-AP4.1 (Koordination Verbundprojekt):

TP-AP3.1: Aufgrund ihrer sehr guten Vorhersagen, wurde die Song-Korrelation neben der Implementierung in Form eines Plugins auch direkt in ATHLET implementiert, so dass sie zukünftig standardmäßig in ATHLET zur Verfügung steht. Weiter wurde die Möglichkeit geschaffen auch für die Berechnung des Wärmeübergangs nach überschreiten des kritischen Wärmestromes bzw. bei Dry-out, eigene Korrelationen per Plugin vorzugeben. Genauer können jetzt bei Filmsieden (inverted annular flow) und bei Tropfenströmung vom Anwender eigene Korrelationen vorgegeben werden. Die zugehörige Anbindung an das Plugin innerhalb von ATHLET wurde so gestaltet, dass der Anwender im Plugin eine beliebige Anzahl von Korrelationen zur Verfügung stellen kann. Die Auswahl der Korrelation erfolgt dann über den ATHLET Eingabedatensatz. Dadurch können auf einfache Weise unterschiedliche Korrelationen getestet und verglichen werden. Die neue Funktionalität wurde detailliert dokumentiert, um die Projektpartner bei der Anwendung möglichst gut zu unterstützen.

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

4. Geplante Weiterarbeiten

TP-AP3.1: Die neue Stoffwertberechnung und die entwickelten Plugin-Funktionalitäten werden bei Bedarf (Rückmeldung von den Projektpartnern) erweitert oder verbessert

TP-AP3.2: Sobald die Projektpartner mit der Entwicklung von Korrelationen beginnen, unterstützt die GRS die Implementierung der Korrelationen in ATHLET. Dafür soll im nächsten Halbjahr ein ATHLET-Fortschrittskurs für die Projektpartner abgehalten werden.

TP-AP4.1: 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 Kern- energietechnik | | 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 Maschine/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

- AP1.4 In diesem Arbeitspunkt sollen, gemäß dem letzten Bericht, Tests mit den geänderten Detektorvorverstärkern (GBS He3-Duo) durchgeführt werden. Durch die Modifikationen sollen Probleme gelöst werden (u.a. das Auftreten von Fehlimpulsen), die mit dem ersten Prototyp entdeckt wurden. Das Design der Detektoren ist finalisiert. Es stehen nun fünf Detektoren mit je 2 Zählrohren zur Verfügung. Alle Detektoren sind getestet und für das Experiment geeig-

net. Die Zählratenfestigkeit konnte signifikant verbessert werden. AP1.4 ist damit abgeschlossen.

- AP2.1 Ein bestehendes MCNP-Modell des AKR-2 wurde überarbeitet und mit experimentellen Daten verglichen. Die Ergebnisse sind vielversprechend. Die Änderungen wurden auch in einem SERPENT-Modell berücksichtigt. Es sind jedoch weitere Überarbeitungen notwendig, in denen die unmittelbare Umgebung der Steuerstäbe realitätsnäher abgebildet werden soll. Der Meilenstein (M) 3 wird dennoch als erreicht betrachtet.
- 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. Die Simulationsergebnisse zeigen, dass im Kontext der mit den neuen He3-Duo-Detektoren erreichbaren Messunsicherheiten kleine Änderung der Spaltzonenkonfiguration erfasst werden könnten, was in zukünftigen Messungen gezeigt werden soll.
- AP3.2 Die bisherigen Erkenntnisse zeigen keine Verbesserung gegenüber analytischen Verfahren. Durch eine implementierte Driftkorrektur für die analytischen Methoden kann ein Reaktordriften ausgeglichen werden. Außerdem ist es durch die hohe Zählratenfestigkeit der neuen Detektoren möglich, die analytischen Methoden ebenfalls mit der Reaktorautomatik zu verwenden. Die statistischen Fehler bleiben hinreichend klein.
- AP4.3 Der im Rahmen einer studentischen Arbeit entwickelten Prototyps einer Signalauswerteelektronik wurde untersucht. Dem implementierten Algorithmus fehlen Einstellungsmöglichkeiten, die eine Erweiterung der implementierten Logik erfordern. Des Weiteren ist die Signalübertragung zu langsam.
- AP5.1 Es wurden weitere Messungen (Rossi- α , Feynman- α) in verschiedenen Reaktorzuständen mit den final entwickelten Detektoren durchgeführt. Die statistischen absoluten Fehler konnten – bei gleicher Messzeit – um eine Größenordnung verringert werden. Außerdem wurde das Messsystem so erweitert, dass 50% mehr Detektoren gleichzeitig zur Verwendung kommen können. Die Abtastfrequenz und somit die zeitliche Auflösung konnte verdoppelt werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP2 Es erfolgen weitere Modellanpassungen, in denen vor allem die Spaltzonenumgebung + Steuerstäbe realitätsnäher abgebildet werden soll. Hierbei sollen auch die Eigenschaften der Detektoren Berücksichtigung finden. Mit den modifizierten MCNP- und SERPENT-Modellen erfolgen umfassende vergleichende Untersuchungen, in denen untereinander vorhandene Abweichungen bestimmt werden. Es erfolgen Simulationen in Begleitung von neuen Messungen. Das Ziel ist die Validierung der beiden MC-Modelle.
- AP3 Abschließende Validierung des Auswertalgorithmus durch analytische und numerische Rechnungen. Zur bereits implantierten Driftkorrektur soll ein Sampling entwickelt werden, das die statistischen Fehler weiter reduzieren soll. Außerdem sollen räumliche Effekte untersucht werden.
- AP4 Die entwickelte Signalauswerteelektronik soll so modifiziert werden, dass die implementierte Logik konfigurierbar wird. Außerdem soll die Datenübertragung 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. Durch Verbesserung des Auswertalgorithmus soll die erforderliche Messzeit weiter reduziert 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 |
| 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 Kugelbetttyps. Übergeordnetes Ziel des Vorhabens ist es, die Funktionalität des HCP zu einem in seinen Grundfunktionen verifizierten und validierten Werkzeug zur Simulation sicherheitsrelevanter Abläufe im Primärkreis eines HTR weiterzuentwickeln und zentrale Prozesse wie das Verfahren der Regelstäbe und des Spaltprodukttransports in einem sog. „full core“ abzubilden.

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1: Neutronische Modellierung des Regelstabverhaltens

AP3: Verbesserung an Programmierung und Erweiterung der Code-Dokumentation

AP4: Dokumentation der erzielten Ergebnisse

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Der Algorithmus des Steuerstabsystems im originalen Code wurde geklärt, und mehrere Fehler wurden festgestellt. Der originale Algorithmus des Steuerstabsystems wurde teilweise erneut umgestaltet und auf der Grundlage der Methode des "grauen Vorhangs" implementiert. Das Einsetzen des Steuerstabs wurde erfolgreich simuliert, indem die Nuklidkonzentrationen verändert wurden, und die stationären und transienten Ergebnisse wurden aus physikalischer Sicht analysiert. Die vorläufige Verifizierung wurde durchgeführt.

AP3: Es wurde ein Git-basiertes Quellcode-Repository für den HCP-Code auf der Workstation (Betriebssystem: Ubuntu 20.04.4 LTS) eingerichtet. Die allgemeine Betriebslogik des HCP-Codes und die Beziehungen zwischen den Funktionsaufrufen wurden geklärt, und die Schnittstelle zwischen MGT-3D und Backbone wurde analysiert, wodurch die Grundlage für die Erweiterung gelegt wurde. Mehrere HCP-Code-Segmente, die Datenlecks verursachen können, wurden identifiziert. Es wurden mehrere Fehler im Solver gefunden, die dazu führen, dass die Lösung aufgrund der singulären Matrix nicht konvergiert.

AP4: Laut Zeitplan hat das Arbeitspaket noch nicht begonnen.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Im nächsten Schritt werden der Algorithmus des Steuerstabsystems optimiert und die entsprechenden transienten und stationären Ergebnisse weiter analysiert und verifiziert. Darüber hinaus wird die Logik für das automatische Einlegen der Stäbe entworfen und die Erweiterung der Systemfunktionalität durchgeführt. Die Arbeit am Benchmark ist durchzuführen.

AP3: Die Korrektur von Fehlern an der Datenleckstelle wird durchgeführt. Parallel erfolgt die Visualisierung der Ausgabedateien.

AP4: Laut Zeitplan beginnt das Arbeitspaket im zweiten Quartal 2023.

5. Berichte, Veröffentlichungen

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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 Kugelbenttyps. 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. Im Teilprojekt B soll mit HCP eine räumlich und zeitlich aufgelöste Partikelbruchanteil- und Freisetzungsbeziehung ermöglicht werden, welche in früheren Studien vereinfacht nur mittels Quelltermbeziehung zur Anwendung kamen. Diese Funktionalität soll in den sogenannten „full-core“-Ansatz in HCP eingebaut werden, bei der die Spaltproduktfreisetzung aus einer hinreichend großen Anzahl von Brennelementen zonenweise berechnet wird.

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: Die Implementierung der STACY Stand Alone Version wurde erweitert, so dass sie lauffähig ist. Das betraf insbesondere die spontane Diffusion, die bisher nur unvollständig implementiert war, weiterhin die im Kernel für defekte Partikel bis dato nicht berücksichtigte Diffusion, sowie die Behebung weiterer Fehler, die nunmehr eine korrekte Quellterm- und Nuklid Vektor Berechnung ermöglichen.

Es konnten die Nuklidkonzentrationen in den TRISO Partikeln und in der Graphitmatrix berechnet werden, sowie die aus dem Brennstoff freigesetzte Nuklidmenge. Um die Ergebnisse zu verifizieren, wurde eine aus der IAEA-Datenbank verfügbare, frühere und eigenständige Version von STACY als Code zu Code Vergleich herangezogen.

Gegenstand des Testfalls war eine simulierte Brennstoffkugel (enthält 16350 TRISO Partikel). Das simulierte Szenario umfasste 20640 Stunden Normalbetrieb (Normal Operation Conditions, NOC, Temperaturen bis etwa 1000° C) und 100 Stunden Störfallphase (Accident Conditions, ACC, Temperaturen bis etwa 1400 °C).

In der Stand Alone Version von STACY gibt der Nutzer das Nuklid-Inventar vor, ebenso die Brennstofftemperatur, den Neutronenfluss und den Abbrand. Diese Werte wurden einem Testfall mit der IAEA STACY Stand-Alone Version entnommen. Der TRISO-Defektanteil wurde in der IAEA-Version per Hand eingegeben, in der jetzt neu vorliegenden Version von STACY selbst berechnet.

Erste Ergebnisse des Code-zu-Code-Vergleiches zeigen eine gute Übereinstimmung. Dennoch muss der Code-zu-Code-Vergleich fortgesetzt werden, da die Ergebnisse noch nicht zufriedenstellend sind.

Weiterhin wurde im Berichtszeitraum ein Testfall vorbereitet, um die voll integrierte HCP-Version zu testen, d.h. STACY unter HCP laufen zu lassen. In diesem Fall werden die Eingangsdaten zur Brennstofftemperatur, das Nuklidinventar etc. die STACY zur Berechnung der Spaltproduktfreisetzung benötigt, von den HCP-Modulen TNT und MGT berechnet und bereitgestellt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Fortsetzung des Code-zu-Code-Vergleichs für die Stand-Alone-Version. In einem weiteren Schritt ist dann die Berechnung des vorbereiteten Testfalls in der vollintegrierten HCP-Version vorgesehen. Erst danach sollen Details wie die SiC-Korrosion und der Rückstoß zusätzlich berücksichtigt werden. Grundsätzlich sind zur Verbesserung des Ausgabeformates auch Arbeiten auf der programmiertechnischen Ebene vorgesehen.

Teilnahme am LOFC PRG/MB Meeting in Japan im Februar 2023.

5. Berichte, Veröffentlichungen

keine

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Dresden, 01062 Dresden | | Förderkennzeichen: 02 NUK 068A |
| Vorhabensbezeichnung: Entwicklung und Einsatz robuster elektrischer Mess- und Bildgebungsverfahren zur hochaufgelösten Erfassung von thermohydraulischen Parametern in Großversuchsanlagen der nuklearen Sicherheitsforschung (ROBIN) | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2022 bis 31.12.2024 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 zweiten Halbjahr 2022 standen die Technologieentwicklungen für hochtemperaturgeeignete Sensorkonzepte AP 1 und Fügetechnologien für die Bildgebungstechnik in thermohydraulischen Versuchsanlagen AP 2 im Mittelpunkt der Arbeiten. Hierfür wurden durch TUD-PBM die Randbedingungen nach Rücksprachen mit Becker Technologies und Framatome weiter spezifiziert und schriftlich fixiert. Ein Highlight des vergangenen Halbjahreszeitraums stellte das gemeinsame Projekttreffen am 3. und 4. November 2022 in Erlangen an der FAU dar. Ne-

ben den intensiven Fachdiskussionen war vor allem die Besichtigung der PKL-Versuchsanlage ein wichtiger Beitrag zum Verständnis der Anforderungen an die Spezialinstrumentierung für die nukleare Sicherheitsforschung. Für die in AP 1.2 zu fertigenden Wandler wurden die Spezifikationsdetails durch TUD-PBM und TUD-IAVT weiter präzisiert. Dabei wurde sich auf eine auf Dünnschichttechnik basierende Umsetzung der Sensorelemente geeinigt. Die dazugehörige Technologieentwicklung am TUD-IAVT ist angelaufen und erste strukturierte Abscheidungen von Pt auf Dünnschichtkeramiken (poliertes Al_2O_3 mit Rautiefen von 80 nm) sowie auf Polyimid wurden durchgeführt. Die Entwicklung zuverlässiger Fügeverfahren für Keramiken und Metalle ist für Energieanwendungen von entscheidender Bedeutung, insbesondere für die Abdichtung von miniaturisierten Sensoren zur Untersuchung von Mehrphasenströmungen. Beim einstufigen Aktivlöten mittels Laserstrahlung können hohe thermomechanische Spannungen in der Lötnaht oder auf der Keramikseite der Verbindung entstehen, was Risse und Defekte zur Folge hat. Im Berichtszeitraum wurde ein elastisch-plastisches Finite-Elemente-Verfahren genutzt, um ein numerisches Modell zu formulieren, mit dem thermische Eigenspannungen berechnet werden können. Damit sollen die sich in der Abkühlphase des Laserlötprozesses entstehenden Spannungen an den Grenzflächen zwischen Keramik, Lot und austenitischem Edelstahl minimiert werden. Die Analysen wurden für planare und zylindrische Probengeometrien durchgeführt, die für miniaturisierte elektrische Sensoren relevant sind. Auf Basis der zwischen TUD-IAVT und TUD-PBM erarbeiteten Spezifikation für die Hochtemperaturrelektronik (AP 1.3) wurde durch das TUD-IAVT eine schaltungstechnische Lösung für den Einsatz bis 200 °C erarbeitet, wobei das ursprüngliche Konzept aufgrund mangelnder Verfügbarkeit der Operationsverstärker (OPV) verworfen wurde. Die dazugehörigen Baugruppen sollen auf einem Al_2O_3 Dickschicht Verdrahtungsträger realisiert werden. Dazu wurden passende keramische Bauelemente (OPV, Kondensatoren, Widerstände) ermittelt und alternative Dickschichttechnologien für passive Bauelemente (Kapazitäten, Widerstände) erarbeitet. Erste Schaltungslayouts sind in der Bearbeitung. Für die initiale Schaltungsevaluation wurden erste Bauelemente bestellt sowie eine Testbaugruppe zur Evaluation der Langzeitstabilität verschiedener Aufbau- und Verbindungstechniken bei 200 °C entworfen. Weiterhin wurde ein Konzept für die labortechnische (in-situ) Funktionsanalyse der Schaltung bei 200 °C erarbeitet. Seitens TUD-PBM wurden im AP 2.2 erste Konzepte für die axiale Bildgebung in Röhren mittels der Gittersensortechnologie entworfen, jedoch noch nicht realisiert. Auf dem Projektmeeting im November in Erlangen wurde die Implementierung einer Impedanztomographie gemeinsam mit FAU besprochen.

4. Geplante Weiterarbeiten

In AP 1.2 sollen seitens TUD-PBM die ersten miniaturisierten TAGS-Wandler, welche von TUD-IAVT gefertigt werden, im Labor erprobt werden. Die Qualifizierungsexperimente im Autoklaven für dampfgeeignete Kontakt- und Isolationsschichten werden fortgeführt. Durch die neue Doktorandin soll in Kürze mit der strömungstechnischen Auslegung begonnen werden. Durch das TUD-IAVT sollen in AP 1.2 im nächsten Schritt erste Widerstandsstrukturen (Layout bereits vorhanden) abgeschlossen werden, um die Fertigungstoleranz der Elemente zu ermitteln (die Rauigkeit des Substrats erhöht die Widerstandsstreuung). Anhand dieser Information muss das Layout der Widerstandselemente in Absprache mit TUD-PBM angepasst werden. Weiterhin sind erste Technologietests zur Verstärkung der Anschlussflächen (mit Dickschicht) sowie zur Isolation (Kombination aus Dünn-/Dickschicht) der Sensorfläche geplant. Nach Absprache mit unseren Partnern sollen die Versuche im Autoklaven fortgeführt werden und u. U. noch um weitere Materialien (Zirkonia, Siliziumdioxid, Saphirglas, Polyimid) sowie erste durch das TUD-IAVT gefertigte Widerstandselemente erweitert werden. Die initialen Konzepte für die Wandsensoren müssen mit unseren Partnern diskutiert werden. Danach sind erste Umsetzungsversuche der kritischen Technologieschritte (bspw. Durchkontaktierungen, Drahtanbindungen, Fügen, Verkapseln) an einfachen Technologiedemonstratoren angedacht. Die Experimente zu Einlagenverbindungen (single-lap joints) werden fortgesetzt. Zusätzlich werden intensive SENVB-Proben (Single-Edge-V-Notched beam) getestet, um das theoretische Modell für die Zähigkeitsverbesserung zu überprüfen. Im AP 1.3 ist die Evaluation der Schaltungsfunktion anhand einfacher Aufbauten bei Raumtemperatur durchzuführen. Hierbei sollte auch der Einfluss der Kabellängen untersucht werden. Danach wird das Layout ggf. angepasst und finalisiert, um erste hochtemperaturfähige Prototypen für eine Evaluation bei 200 °C zu fertigen. Für AP 2.2 ist seitens TUD-PBM die Implementierung eines ersten Prototypen für einen axialen Gittersensor geplant. Auf Grund des hohen technologischen Risikos der Umsetzung für hohe Temperaturen und Drücke ist jedoch auch geplant, in Absprache mit FAU Konzepte zur axialen Bildgebung mittels Impedanztomographie weiter zu verfolgen. In AP 2.3 sollen neben dem Test der Wandlerelemente von TUD-IAVT seitens der neuen Doktorandin bei TUD-PBM, welche im Februar 2023 ihre Arbeit aufnimmt, erste Schaltungskonzepte zur phasenaufgelösten thermischen Anemometrie auf Basis des TAGS-Konzeptes als elektronische Schaltung implementiert werden. In der Professur TUD-WKET erfolgt der Umzug der thermohydraulischen Anlage und die Inbetriebnahme am neuen Standort.

5. Berichte, Veröffentlichungen

keine

| | | |
|---|---|---|
| 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 hochaufgelösten Erfassung von thermohydraulischen Parametern in Großversuchsanlagen der nuklearen Sicherheitsforschung (ROBIN) | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2022 bis 31.12.2024 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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

Im zweiten Halbjahr wurde der entwickelte Messaufbau hinsichtlich der Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse evaluiert. Es zeigte sich, dass für den 2D Sensor die Füllhöhe des Elektrolytes eine entscheidende Rolle spielt. Dies stellte ein Problem dar, da je nach Anzahl und Größe der platzierten Verdränger-Objekte ein unterschiedliches Volumen verdrängt wird, und damit der Spiegel des Elektrolyts schwankt. Dies wurde durch eine adaptive Regelung behoben. Für den avisierten 3D Sensor wird dies keine Rolle spielen, da das bildgebende Rohr vollständig mit Elektrolyt gefüllt sein wird.

Die Spezifikationen für den 3D Sensor wurden festgelegt: Es wird ein System mit 64 Elektroden gebaut, die sowohl zur Anregung mittels Wechselstrom als auch zur Messung der Potentiale am Rand dienen werden. Anregung und Messung werden dabei an allen Elektroden zeitgleich vorgenommen. Die maximale Abtastrate zur Anregung und Messung beträgt 1MHz, zur Reduktion des Leakage-Effekts bei der Auswertung wird diese aber auf etwa 820kHz reduziert. Der 3D Sensor mit abgeschlossener Auswertung wird in der Lage sein, 100 Messungen pro Sekunde zwischen allen Elektroden vorzunehmen und die für die Rekonstruktion notwendigen Rohdaten in Echtzeit zu berechnen.

Um zukünftig auch die dielektrischen Effekte des Aufbaus abbilden zu können, wurde die FEM-Simulation angepasst und es wurden 110000 verschiedene Phantome zum Training der KI simuliert. Die künstliche Intelligenz wurde komplett überarbeitet und besteht jetzt aus drei parallelen Zweigen: Ein klassischer CNN-Zweig, ein Zweig im Fourierraum und ein zweiter Zweig im Fourierraum, der nur die stärksten Komponenten mitnimmt. Dieses Verfahren wird "Truncated Spatial-Spectral Convolutional neural Network" genannt und kann mit Hilfe der Transformation in den Fourierraum globale Vernetzungen besser abbilden, als ein nur lokal wirkende CNN.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP 2.1: In den nächsten Schritten wird die Hardware für den 3D Sensor beschafft und das Analog-Front-End zur Ankopplung an den EIT Sensor aufgebaut. 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: Es wird an dem Aufbau des bildgebenden Rohres gearbeitet. Der Laboraufbau kann dabei entweder aus einer flüssigkeitsgefüllten Säule bestehen, in die zur Simulation von Gasblasen Verdrängerelemente hineingelassen werden können oder (für den dynamischen Fall) aus einer Wassersäule mit aufsteigenden Gasblasen.

Der Messstand wird automatisiert, so dass eine sehr große Anzahl verschiedener Leitfähigkeitsverteilungen im Labor untersucht und neben den Daten der FEM Simulation zum Training der KI herangezogen werden können. Dies ist notwendig damit die KI unempfindlich gegenüber Störungen im Messprozess wird.

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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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

Für alle Doktoranden erfolgt zunächst die Einarbeitung in die Theorie turbulenter Strömungen und numerische Verfahren für CFD-Simulationen. Darüber hinaus erfolgt eine Literaturrecherche zu den spezifischen Themengebieten, je nach zugeordnetem Doktoranden. Alle Doktoranden wurden mit einer leistungsfähigen Workstation und Zugang zu den zentralen Ressourcen (Server, Rechencluster, Storage, Software) innerhalb des institutsinternen Linux-Netzwerks ausgestattet.

Themengebiet 1 (H₂/CO-Deflagration bzw. Explosion): Zunächst hat sich der zuständige Doktorand in die Eigenheiten der Programmiersprache Fortran (formula translation) eingearbeitet, womit das Hauptsimulationswerkzeug SENGa geschrieben ist. Zur Visualisierung der Simulationsergebnisse kommt in erster Linie die frei zugängliche Software ParaView zum Einsatz. Im Rahmen des ersten Arbeitspunkts, AP 1.1 (Ergänzung der UniBw-Datenbasis für Flammeninstabilitäten), hat der Doktorand eine turbulente statistisch planare H₂-CO-Luft Flamme aufgesetzt – eine Konfiguration, welche sich aufgrund zweier homogener Richtungen besonders für statistische Auswertungen eignet. Eine erste Testsimulation hierzu mit massiver Parallelisierung wurde erfolgreich durchgeführt.

Themengebiet 2 (Wärmetransport in Flüssigmetallen und Salzschnmelzen): Entsprechend der Zielsetzung, d.h. der Entwicklung recheneffizienter Simulationsverfahren für turbulente Strömungen, befasst sich der zuständige Doktorand anfangs mit der Praxis der Grobstruktursimulation (engl. Large Eddy Simulation). Dafür hat er ein Turbulenzmodell implementiert, das dem neuesten Stand der Wissenschaft und Technik entspricht (sigma-Modell nach Nicoud et al., 2011). Aus Gründen der Komplexitätsreduzierung wird zunächst eine rechteckige Kanalkonfiguration ohne Wärmeübergang, d.h. eine isotherme Strömung, betrachtet.

Themengebiet 3 (Auswaschen radioaktiver Aerosole / Pool Scrubbing): PARIS als Hauptsimulationswerkzeug für dieses Arbeitspaket ist ebenfalls in Fortran geschrieben. Darüber hinaus kommen VisIt und ParaView zur Visualisierung von dreidimensionalen Feldern und Matlab für weitergehende Auswertungen und Datenanalysen zum Einsatz. Im Rahmen des ersten Arbeitspunkts, AP 3.1 (Detailsimulationen Einzelblasen), führte der Doktorand erste Detailsimulationen an Einzelblasen mit vergleichsweise hoher Auflösung bezogen auf den Blasen-durchmesser durch.

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. Auf Basis der erstellten Konfiguration wird in AP 1.1 eine Variation des Brennstoff-Oxidator Äquivalenzverhältnisses und der H₂-CO Brennstoffzusammensetzung durchgeführt. Zusätzlich zu diesen rechenintensiven Simulationen mit detaillierter Mehrschrittchemie und detaillierter Mehrkomponentendiffusion werden ressourcenschonendere Simulationen mit einer vereinfachten Beschreibung der chemischen Reaktion durchgeführt. In AP 2.1 erfolgt im Weiteren die a-priori Analyse der Datenbasis für turbulenten Wärmetransport von Alcántara-Ávila & Hoyas (2021). Sofern die zu verarbeitende Datenmenge es zulässt, werden alle Auswerteroutinen in Matlab implementiert. Mit der in AP 3.1 erstellten Konfiguration werden die für die Abscheideeffizienz radioaktiv belasteter Partikel potentiell relevanten Einflussparameter wie Oberflächenspannung, Gas-Flüssigkeit Dichte- und Viskositätsverhältnis, Partikeldichte und -durchmesser etc. systematisch variiert.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bisher keine.

| | | |
|--|--|---|
| 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: 01.09.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 Joulekreislaufts 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 Inbetriebnahme 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: Erste Beschaffungsmaßnahmen (u. a. Prozessthermostate, Messdatenerfassungssystem, PC-Laborrechner) für Wärmerohr-Versuchsstand.
- AP4.1: Literatursichtung zu thermodynamischen Kreisläufen, die vergleichbare Eigenschaften wie die zu modellierenden Kreisläufe (geschlossener Brayton-Kreislauf mit Rekuperation für $s\text{CO}_2$, offener Brayton-Kreislauf ohne und mit Rekuperation für Luft) aufweisen. Bestimmung der Randbedingungen bei hocheffizienten, dem Stand der Technik entsprechenden Kreisläufen. Vergleich zwischen in Literatur gefundenen und bereits in ATHLET vorliegenden Stoffdaten. Die vorhandenen Stoffdaten für $s\text{CO}_2$ werden als ausreichend für den vorgesehenen Anwendungszweck erachtet, wohingegen entsprechende Stoffdaten für Luft derzeit in ATHLET nicht vorhanden sind.
- Die bisher implementierten Schließungsgleichungen, z. B. für Druckverluste, wurden auf ihre hinreichende Eignung überprüft. Literatursichtung bzgl. Korrelationen für Reibungsfaktoren und Nusselt-Zahl. Einige gefundene Korrelationen sind bereits in ATHLET implementiert, während andere im Rahmen weiterer Untersuchungen und Betrachtungen bezogen auf die spezifischen Fallbeispiele ggf. in AP4.2 und 4.3 noch zu implementieren sind.
- AP4.2: Einarbeitung in das implementierte Turbomaschinen-Modell von ATHLET. Untersuchung möglicher Modell-Verbesserungsmaßnahmen, z. B. Turbomaschinen-Wellendynamik.
- AP4.3: Detaillierte Literatursichtung zu State-of-the-Art Wärmeübertrager in für vorliegende Fragestellung interessante Anwendungen. Identifizierung von Korrelationen für Reibungsfaktoren und Nusselt-Zahl, die in ATHLET implementiert werden können.
- AP7: Durchführung Kick-off Meeting (online) mit Projektpartner GRS-Garching und Projektträger Karlsruhe (PTKA).

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP3.1: Konzeptionelle Erstellung und konstruktive Auslegung des Wärmerohr-Versuchsstands inkl. Messtechnik. Bereitstellung technischer Zeichnungen für Fertigung benötigter Bauteile und Komponenten des Versuchsaufbaus. Festlegung und Auswahl geeigneter Messsensorik. Materialbeschaffung, Vergabe von Aufträgen etc. für genannte Arbeiten.
- AP4.1: Mit Unterstützung des Projektpartners GRS und anhand aktuell laufender IKE-Forschungsarbeiten Überprüfung der Verwendung von Luft als Arbeitsmedium für vorliegende Aufgabenstellung.
- AP4.2: Implementierung des aktuellen Modells, welches die Wellendynamik, die Generator-Strömungsverluste und Leckageverluste berücksichtigt, wobei zuvor der Einfluss von beiden letztgenannten untersucht wird. Neben $s\text{CO}_2$ (derzeit einziges Gas für das Modell) wird die Möglichkeit der Verwendung anderer Arbeitsmedien untersucht und ggf. das Modell für Simulationen mit diesen Gasen und ihren Gasgemischen verallgemeinert. Die Skalierbarkeit des Modells soll untersucht werden, falls möglich unter Berücksichtigung eines erweiterten generischen Ansatzes.
- AP4.3: Analyse und Vergleich bisher verwendeter Korrelationen mit aktuellen State-of-the-Art Korrelationen, die im Rahmen der Arbeiten in AP4.1 gefunden wurden. Um die geeignetste Korrelation für den spezifischen Anwendungsfall zu finden, werden verschiedene Korrelationen unter Berücksichtigung der verschiedenen Designs und Anwendung der Wärmeübertrager, die im Joulekreislauf eingesetzt werden, untersucht. Im Anschluss Vergleich der erhaltenen Ergebnisse mit Literaturdaten.
- AP7: Durchführung 2. Projektmeeting mit Projektpartner GRS-Garching und ggf. Projektträger Karlsruhe (PTKA).

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Gesellschaft für Reaktorsicherheit, (GRS) gGmbH, Schwertnergasse 1, 50667 Köln | | Förderkennzeichen: 02 NUK 074B |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt MISHA: Modellierung von Innovativen Micro Modular Reaktoren mit Kalium Heat Pipes mit der nuklearen Rechenkette der GRS“ | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2026 | Berichtszeitraum: 01.09.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 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 Joulekreislauf 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 die Arbeitspakete AP1 und AP2 gestartet.

AP1: Neutronenphysikalische Arbeiten mit FENNECS.

Mit Hilfe des GRS Codes 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 neutronen-kinetische und Materialgrößen zu bestimmen (AP1.1), welche mit in die FENNECS Rechnung eingehen (AP1.2). 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 (AP1.4). Um den Referenz-MMR vollständig abzubilden, wird es nötig sein, das Vernetzungstool PEMTY um spezielle Geometrielemente wie Lochplatten oder Diskontinuitäten im Kern zu erweitern (AP1.5).

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

Aktuelle, vielversprechende Micro-Modular-Reaktorkonzepte (MMR) verwenden zur Wärmeabfuhr aus dem Kern Flüssigmetall-gefüllte Heat Pipes. Damit diese Reaktorkonzepte mit ATHLET sicherheitstechnisch bewertet werden können, soll ATHLET für die Simulation sol-

cher Heat Pipes erweitert werden. Dafür wird in einem ersten Arbeitsschritt Kalium als zwei-phasiges Arbeitsmedium implementiert. Anschließend werden geeignete thermofluiddynamische Modelle für die Simulation von Flüssigmetallen und Heat Pipes implementiert. Nachfolgend sollen Korrelationen für weitere MMR Komponenten eingebaut werden. Abschließend dienen die experimentellen Ergebnisse aus AP4 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: Zur Auswahl eines MMR Designs wurden Recherchearbeiten durchgeführt und verschiedene Konzepte anhand ihrer Verbreitung, Verfügbarkeit von Daten und Kompatibilität mit der Rechenkette der GRS bewertet.
Der Special Purpose Reactor des Idaho National Laboratory mit massivem Stahlmonolithen wurde als Referenzmodell ausgewählt und verfügbare Daten zusammengetragen.
Zur Vorbereitung der Simulationen erfolgte die Einarbeitung in die neutronen- und reaktorphysikalischen Besonderheiten des zu untersuchenden Reaktorkonzeptes. Die Serpent Software wurde von OECD/NEA beantragt und mit der Einarbeitung begonnen.
- AP1.2: Um mit FENNECS vertraut zu werden und die Möglichkeiten des Codes einzuschätzen, wurde die Dokumentation und frühere Arbeiten studiert.
- AP2.1: Für die Implementierung von Kalium als Arbeitsfluid wurde eine umfangreiche Literaturrecherche bezüglich dessen Stoffwerten durchgeführt, wodurch die geeigneten Korrelationen ermittelt werden konnten. Einige Korrelationen müssen für die Implementierung in ATHLET angepasst werden. So wurde die Siedekurve mittels Splines interpoliert, wofür ein Verfahren zur Stützstellenoptimierung genutzt wurde. Außerdem wurde Kalium in die Auswahllogiken von ATHLET aufgenommen, wodurch die nachfolgende Implementierung der Korrelationen direkt möglich ist.
- AP2.2: Es wurde eine umfangreiche Literaturrecherche bezüglich MMR, sowie Heat Pipes und deren Modellierung durchgeführt. Insbesondere wurde ein Überblick über auftretende physikalische Prozesse und diesbezüglicher Modellierungsansätze geschaffen.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1.1: Sobald eine Rechenumgebung für Serpent mit den entsprechenden Bibliotheken eingerichtet ist, soll die Einarbeitung anhand der verfügbaren Unterlagen und Anleitungen fortgeführt werden. Das Modell des MMRs in Serpent soll erstellt und die relevanten Größen berechnet werden.
- AP1.2: Die Anwendung von FENNECS soll mit Hilfe der Beispieldatensätze gelernt werden, um dann das Modell des MMR zu erstellen.
- AP2.1: Die Zustandsgrößen von gasförmigem Kalium sollen ebenfalls mit stützstellenoptimierten Splines interpoliert werden. Nachfolgend können die Stoffwerte in ATHLET implementiert und verifiziert werden.
- AP2.2: Zunächst soll das aktuelle Verhalten von ATHLET bezüglich der Simulation eines Heat Pipes ohne Kapillarstruktur (Thermosyphon) in Erfahrung gebracht werden. Anschließend soll ein Modell für die Kapillarstruktur implementiert werden. Die Aufprägung einer Druckdifferenz zwischen Flüssig- und Gasphase ist dabei von entscheidender Bedeutung. Nachfolgend sollen geeignete Korrelationen für die auftretenden Prozesse, wie beispielsweise Wärmeübergänge und Strömungswiderstände, recherchiert und implementiert werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

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 31.08.2023 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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: Aus Baryt-Synthesen wurden Bildungsraten für unterschiedliche Lösungsparameter (T, Konzentrationen und Konzentrationsverhältnisse, Ionenstärke etc.) ermittelt und mit thermodynamischen Rechnungen verglichen (Software: PHREEQC). Experimente zum Radium-Einbau in Witherit wurden weitergeführt, und Experimente zur Umwandlung Ra-dotierten Baryts in Gegenwart von Carbonat gestartet.

Baryt/Witherit Kristalle aus Rekristallisationsversuchen wurden intensiv mittels FIB-SEM und XRD charakterisiert.

Der Einfluss von Selen (als Selenit) auf Wachstumsraten, Wachstumsmorphologie und Habitus der gewachsenen Calcit-Kristalle wurde am AFM untersucht. Dabei soll ein Prozessverständnis im Bezug auf die Rolle von Selenit-Adsorption an kink sites („step pinning“) entwickelt werden.

Komplementäre Langzeit Rekristallisationsversuche unter Anwesenheit von Selenit wurden entsprechend ausgewertet. Proben aus Langzeit Aragonit-Calcit Rekristallisations-Experimenten unter Anwesenheit von Np wurden röntgenspektroskopisch (EXAFS an Np-L₃ Kante) untersucht um den Verbleib (absorbiert oder eingebaut in Aragonit oder Calcit) des Np, sowie dessen Koordinationsumgebung zu charakterisieren.

AP 2: Um energetische Beiträge der Ionenanlagerung (insbesondere Ba²⁺) an [210]-Stufen der (001)-Oberfläche von Baryt einordnen zu können wird derzeit an der Energiebilanz der verwendeten Superzellen und Geometrien gearbeitet. Die DFT Rechnungen zum Ra-Einbau in Baryt und Witherit und zur Mischbarkeit von Baryt und Witherit wurden abgeschlossen. Die Ergebnisse wurden in thermodynamische Rechnungen übertragen.

AP4: Durchführung eines Projektmeetings in Bremen im September, Planung einer kostenneutralen Verlängerung.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP 1: Isotopenaustauschexperimente (tracer: ¹³³Ba) an den synthetisierten Baryten sollen gestartet werden. In Zusammenarbeit mit der TU Berlin sollen außerdem Calcit/Aragonit-Proben, aus Batch-Experimenten mit Np²³⁷ und Se mittels LA-ICP-MS untersucht werden. Die AFM-Untersuchungen im Calcit-Selenit System und im Ba-Carbonat-Sulfat System sowie die komplementären thermodynamischen Simulationen werden fortgeführt.

Die Experimente zum Ra-Einbau in Witherit sollen abgeschlossen werden, die Experimente zur Rekristallisation Ra-dotierten Baryts werden fortgeführt. Veröffentlichungen zur Umwandlung von Baryt in Witherit und zum Np- und Se Einbau in Calcit sind in Vorbereitung.

AP 2: Im weiteren Verlauf sollen die DFT-Modelle von „Kink sites“ um Wasserstrukturen und Dehydratisierungs-Schritte erweitert werden um die Anlagerung von Ba²⁺-Ionen zu simulieren.

AP 4: Aufenthalte von L. Zunftmeister in Berlin für LA-ICP-MS Untersuchungen, und von M. Alzaydan in Jülich für FIB-SEM Messungen sind geplant.

5. Berichte, Veröffentlichungen

-keine im Berichtszeitraum-

| | | |
|---|---|---|
| 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 (Ba,Sr,Ra)SO₄ 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 ²²⁶Ra in (Ba,Ra)SO₄ und (Ba,Sr,Ra)SO₄

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 (insgesamt 24 Experimentreihen mit zeitlichem Verlauf). Daten aus der Elektronenmikroskopie werden derzeit ausgewertet und vertiefende Untersuchungen mittel fokussierter Ionenstrahlsonde (FIB) und ggf. Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) in 2023 geplant.

AP2: Der Schwerpunkt der Arbeiten am FZJ im Rahmen von KRIMI wurde bedingt durch die Corona-Pandemie auf die theoretischen Arbeiten gelegt. Eine besondere Herausforderung hierbei ist die Modellierung von Kristallwachstum in Gegenwart von Wasser. Neuartige Methoden hierzu wurden erfolgreich implementiert und die Anlagerung von Ba an Barytoberflächen auf dem Jülicher Supercomputer JUREKA für die Bestimmung von Aktivierungsenergien verschiedener Prozesse (Desorption, Adsorption, Diffusion) simuliert. Im zweiten Halbjahr 2022 wurden entsprechend der Planung unterschiedliche Simulationsmethoden (molecular dynamics (MD) und Density Functional Theory (DFT)) angewendet und verglichen. DFT liefert für diese Fragestellung die sinnvolleren Ergebnisse, die in Form einer Veröffentlichung verarbeitet werden. Die Ergebnisse werden an die Bremer Projektpartner für deren Berechnungen übergeben.

AP4: Ein Projekttreffen wurde an der Universität Bremen im September inklusive eines Workshops organisiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

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

AP2: Die DFT- und MD-Berechnungen zum Kristallwachstum von Baryt sind abgeschlossen und werden zur Veröffentlichung kurzfristig eingereicht. Die Simulation des Kristallwachstums von Baryt in Gegenwart von 226-Ra wird derzeit im Vergleich zur Anlagerung von Ba simuliert. Die Modellierungsergebnisse werden auf internationalen Fachtagungen vorgestellt. Ein Doktorandenaustausch mit der Universität Bremen ist geplant für 2023.

AP1 und AP3: Die Einarbeitung an der FIB und REM-Untersuchungen an Proben aus Rekristallisationsexperimenten werden fortgesetzt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine im Berichtszeitraum.

| | | | |
|---|--|---|--|
| 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: 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 fortgeführt. 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.

AP 2.3: Modellierung der Magnetitoberflächen unter Berücksichtigung von Oberflächenterminierungen und -ladungsverteilungen. Eine Stabilitätsanalyse unter Endlagerbedingungen hinsichtlich unterschiedlicher Redox- und pH-Bedingungen wurde abgeschlossen. Erste Modellierungen von Plutonium(III)-Komplexen und ihrer Adsorptionsgeometrie auf einer der erwarteten Magnetitoberflächen in Wasser wurden mittels ab initio Molekulardynamik begonnen.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP 1.3: Reoxidationsversuche. Publikation zum Einbau von Technetium in die Magnetit-Struktur ist in Arbeit. Dazu werden theoretische Berechnungen zu Ende geführt. 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 TU Berlin. Dazu sind weitere Messungen geplant.

Die Untersuchungen mit Pu, die in Kollaboration mit dem KIT-INE geplant sind, müssen wegen der aus der schwierigen CoVid-Situation resultierenden Verzögerungen auf nächstes Jahr verschoben werden.

AP 2.3: Modellierung von Magnetitnanopartikeln mit erwarteter Oberflächenterminierung als Vergleich zu den Arbeiten von AP 1.3. Weitere Plutonium-Sorptionsmodellierung auf Magnetitoberflächen, auch auf Nanopartikeln (Berücksichtigung von Kristallecken- und -kanteneinflüssen). Präsentationen der Ergebnisse beim Workshop AcE (Vortrag) und auf der Konferenz PASC (Poster). Abschluss einer Publikation zur Einreichung im Fachjournal Environmental Science & Technology. Bestimmung der Parameter zur Beschreibung von Tc im Rahmen der DFT+U-Methode.

5. Berichte, Veröffentlichungen

AP 1.3: Publikation: "Shedding light on the enigmatic $\text{TcO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ structure with density functional theory and EXAFS spectroscopy" publiziert in Chemistry-A European Journal DOI: 10.1002/chem.202202235. Poster „Investigating the complex interaction of technetium with magnetite nanoparticles" im Rahmen der Goldschmidt Conference 2022, 11.-15. Juli 2022. Poster: „Investigating the complex interaction of technetium with magnetite nanoparticles" im Rahmen des ATAS-AnXAS workshops, 17.-21. Oktober 2022 (Posterpreis). Vortrag: "Interaction of Tc with magnetite nanoparticles" im Rahmen der DECAY Days, 21.-23. September 2022

AP 2.3: Beitrag zum Progress Report 2022 des Laboratory of Waste Management, PSI, zu Kapitel 7: Fundamental aspects of mineral reactivity and structural transformations. Poster: «Ab initio study of radionuclide retention on magnetite surfaces» im Rahmen der Konferenz Actinides Revisited 2022, 21.-23. September 2022. Vortrag: «Ab initio modelling of magnetite surfaces for Pu retention» im Rahmen des ATAS-AnXAS Workshops, 17.-21. Oktober 2022. Dieser Vortrag wurde für den Young Scientist Award ausgewählt.

| | |
|---|---|
| Zuwendungsempfänger: Technische Universität Berlin (TUB), Fakultät VI, Institut für Angewandte Geowissenschaften, Fachgebiet 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 31.08.2023 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 |
| Gesamtförderbetrag des Vorhabens: 254.962,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. T. 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 und Sulfaten, sowie nasschemische Analytik. Spurenelementeinbau in Baryt und Calcit durch Wechselwirkung mit Mikrobiota.

AP 2: Carbonatproben aus dem Schwarzwald wurden mittels hochauflösender Elementmappings in Kombination mit Spotanalysen durch LA-ICP-MS analysiert. Die Methodik für die Spurenelementanalyse an Calcit wurde optimiert. Fluidproben aus Äspö und dem Schwarzwald wurden aufbereitet und mittels ICP-MS auf Spurenelementgehalte quantifiziert. In Kombination mit den Feststoffdaten konnten Verteilungskoeffizienten für verschiedene Elemente bestimmt werden. Die Ergebnisse der vorangegangenen Sulfatuntersuchungen wurden auf der Goldschmidt-Konferenz 2022 (doi: 10.46427/gold2022.9826), der EWLA 2022 sowie der GeoMin Köln 2022 vorgestellt. Ein Manuskript zur Veröffentlichung dieser Ergebnisse ist in Vorbereitung.

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

AP 4: Die bisherigen Ergebnisse wurden auf dem jährlichen KRIMI Meeting in Bremen (8.-9.9.2022) vorgestellt und mit den Projektpartnern diskutiert. DFT-Simulationen wurden für das System Radium in Baryt durch das FZ Jülich durchgeführt und werden in einem gemeinsamen Manuskript veröffentlicht.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Ausarbeitung des aktuellen Stands der Forschung, mit Fokus auf LA-ICP-MS Analytik an Carbonaten, sowie Fluid-Mineral Wechselwirkungen bei unterschiedlichen (natürlichen) Bedingungen.

AP 2: Weitere Präparation natürlicher Calcitproben. Datengewinnung durch LA-ICP-MS-Analytik an Calcit, um Aussagen über das Retentionspotential von natürlich gewachsenem Calcit für Radionuklide bzw. deren Analogelemente treffen zu können.

AP 4: Austausch der aktuellen Ergebnisse der Forschung mit den Verbundpartnern. FIB-SEM Analysen ausgewählter natürlicher Baryte werden am KIT durchgeführt. Hochaufgelöste LA-ICP-MS Mappings experimenteller Proben vom KIT werden an der TU Berlin durchgeführt.

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/gold2022.9826

| | | |
|---|---|---|
| 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 31.08.2023 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 die folgenden Arbeiten durchgeführt:

- AP 1: Die Modellierung der Auflösung von Baryt und Celestit durch die Anwesenheit organischer Lösungsmittel ist von großer Bedeutung für die Umwelt. Organische Chelatbildner wie EDTA und DTPA wurden verwendet, um die Wechselwirkung der Barytoberfläche mit solchen Lösungen zu modellieren. Die Zugabe katalysierender Lösungsmittel zum Versuchssystem ist wegen der langsamen Reaktionskinetik in reinem Wasser sinnvoll. AFM-Experimente zur Auflösung von Baryt in wässrigen EDTA-Lösungen (0.01-0.5 mol/L EDTA) wurden durchgeführt. Die Daten liefern Informationen, die in der Literatur nicht zu finden sind. Komplexometrische Titration weist die EDTA-/DTPA-Konzentration nach. Die Synthese makroskopischer, reiner Baryt-/Celestitphasen war erfolgreich.
- AP 2: Baryt-Celestit-Mischkristalle liegen häufig in Form von oszillierenden zonierten Kristallen vor. Ein entsprechendes Modell wurde zunächst für Kossel-Kristalle erstellt, dann zur Simulation von Mischkristallen beliebiger (Ba/Sr/Ra)SO₄-Zusammensetzung und von zonierten Kristallen weiterentwickelt. Der Algorithmus berücksichtigt Superzellen mit variablen Gitterbindungsmustern, entscheidend für Ba/Sr/Ra-Kationen. Die neuen synthetischen Proben sind Voraussetzung für die Validierung des KMC-Modells und die Erklärung der kinetischen Mechanismen für das Systemverhalten.
- AP 4: Die Ergebnisse der Simulationen für zonierte Kossel-Kristalle und Ansätze für realistische Mineral-Wasser-Grenzflächensimulationen und mögliche Wege der Parametrisierung und molekulare Modelle der Grenzfläche sowie Prozesse der Auflösung, Adsorption und des Kristallwachstums wurden mit Molekularmodellierern auf der Postersitzung mit Studentenprojekten auf der Molsim-2023 im Januar diskutiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im kommenden Berichtszeitraum sollen folgende Arbeiten durchgeführt werden:

- AP 1: Fortsetzung der AFM-Untersuchungen mit reinem Wasser an natürlichen/synthetischen Baryt/Celestit. Abschluss der Experimente zur Auflösung mit EDTA-/DTPA-Chelatbildnern. Beginn von AFM-Experimenten zum Kristallwachstum auf Baryt-/Celestitoberflächen in gemischten BaSO₄-SrSO₄-Lösungen. Datenvergleich für natürliche und synthetische Kristalle sowie für Baryt und Celestit. Anwendung der experimentellen Daten für die Parametrisierung und Verifizierung des KMC-Modells.
- AP 2: Weiterentwicklung und Validierung des neuen Programms für komplexe (Ba/Sr/Ra)SO₄-Systeme. Testen verschiedener Parametrisierungen auf der Grundlage von Bindungslängen, Anzahl nächster Nachbarn und geometrischen Orientierungen der SO₄-Tetraeder. Einführung von Chelatbildnern in den Algorithmus für Untersuchungen zu den Mechanismen der katalytischen Wirkung von Chelatbildnern auf der Nanoskala. Vergleich mit experimentellen Daten aus AP1, Publikation zu diesem Thema. Erstellung eines atomistischen Modells für Mischkristalle unterschiedlicher Zusammensetzung für Gitterstrukturberechnungen mit Hilfe von MD/DFT-Methoden. Untersuchung von zonierter Kristallauflösung sowie idealer fester Lösungen. Publikation(en) zum Model und zur Parametrisierung für reine Baryt-/Celestitphasen.
- AP 4: Präsentation der Forschungsergebnisse auf der Goldschmidt-Konferenz 2023 in Lyon.

5. Berichte, Veröffentlichungen,

Keine im Berichtszeitraum.

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT) | | Förderkennzeichen: 02 NUK 059A |
| Vorhabensbezeichnung: Spektroskopische Charakterisierung von f -Element-Komplexen mit soft donor-Liganden (f -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 30.09.2023 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 438.556,00 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 wurde im Rahmen des einwöchigen stattfindenden Radioisotopenkurses für Masterstudierende des KIT im vergangenen Herbst angeboten. Im Zeitraum 08/2022–01/2023 wurde bzw. wird die Masterarbeit von Karolin Becker wissenschaftlich betreut.

Arbeitspaket 2:

Im Berichtszeitraum wurden keine Arbeiten durchgeführt.

Arbeitspaket 3:

Begleitend zu den Extraktionsuntersuchungen (siehe AP4) wurden die Komplexeigenschaften der Alkalimetall- und der Erdalkalimetallserie sowie von NH_4^+ (als K^+ -Analogon) mit dem Calixaren-Kronenether MAXCalix NMR-spektroskopisch untersucht. Ziel war es, mittels kompetitiven Studien ein Komplexstabilitätsranking der Ionen aufzustellen. Dabei wurde folgender Zusammenhang für die Komplexstärke von $[\text{M}(\text{MAXCalix})]^{n+}$ gefunden: $\text{Cs}^+ > \text{Rb}^+ > \text{K}^+ \approx \text{NH}_4^+ \gg \text{Sr}^{2+} \gg \text{Na}^+$. Mg^{2+} und Ca^{2+} bilden keine Komplexe unter den gewählten Bedingungen.

Weiterhin wurde die Komplexierung des Diglycolamids TEDGA mit $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Nd}, \text{Sm}, \text{Yb}, \text{Lu}$) sowie $\text{Y}(\text{OTf})_3$ in Acetonitril- d_3 durchgeführt. In allen Fällen wurde die Bildung von $[\text{M}(\text{TEDGA})_{1-3}]^{3+}$ beobachtet.

In Kooperation mit FZJ wurde die Speziation von $\text{Na}_4\text{SO}_3\text{-Ph-BTBP}$ / $\text{H}_4\text{SO}_3\text{-Ph-BTBP}$ bei unterschiedlichen HNO_3 -Konzentrationen sowie die Komplexierung von $\text{Ln}(\text{NO}_3)_3$ ($\text{Nd}, \text{Sm}, \text{Ho}, \text{Lu}$) mit $\text{Na}_4\text{SO}_3\text{-Ph-BTBP}$ in 1 M und 3 M DNO_3 mittels NMR untersucht.

Arbeitspaket 4:

Es wurden systematische Extraktionsuntersuchungen zur Cs-Extraktion aus chloridhaltigen Lösungen mit dem Extraktionsliganden MAXCalix (0.05 M) in 1-Octanol/Kerosin 70/30 durchgeführt. Hierzu kamen unter anderem Simulationslösungen für die Bedingungen in der Salzmine ASSE II zum Einsatz (eine Kombination aus Na^+ , K^+ , Cs^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}). Es wurde gezeigt, dass die selektive Extraktion von Cs(I) und somit eine Dekontamination des Salzinventars unter diesen Bedingungen möglich ist.

Darüber hinaus wurden weitere Extraktionsparameter wie pH-Wert der wässrigen Phase, Bedingungen der Rückextraktion, Einfluss von Anwesenheit geringer Mengen NO_3^- im System, Zusammensetzung der organischen Phase etc. untersucht.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Abschließen der TEDGA-Studien
- Evaluation der Cs-Extraktionsdaten im Hinblick auf potentiellen Prozesstest

5. Berichte, Veröffentlichungen

Simonnet, M.; Sittel, T.; Weßling, P.; Geist, A., Cs extraction from chloride media by calixarene crown-ethers. *Energies* **2022**, *15* (20), 7724.

Weßling, P.; Maag, M.; Baruth, G.; Sittel, T.; Sauerwein, F. S.; Wilden, A.; Modolo, G.; Geist, A.; Panak, P. J., Complexation and extraction studies of trivalent actinides and lanthanides with water-soluble and CHON-compatible ligands for the selective extraction of americium. *Inorg Chem* **2022**, *61* (44), 17719–17729.

Weßling, P.; Trumm, M.; Sittel, T.; Geist, A.; Panak, P. J., Spectroscopic investigation of the different complexation and extraction properties of diastereomeric diglycolamide ligands. *Radiochim. Acta* **2022**, *110* (5), 291–300.

T. Sittel et al., Investigation of the Ligand Configuration in Th(IV) N-Donor Ligand Complexes. *Actinides Revisted 2022*, Dresden (Poster).

T. Sittel et al., Untersuchung der kompetitiven Komplexierung von Cs(I) und Ln(III) mit Calixaren-Kronenethern und Diglycolamiden. *GDCh-Jahrestagung Fachgruppe Radiochemie 2022*, Bergisch Gladbach (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 30.09.2023 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 auf jeweils zwei internationalen Konferenzen ihre Arbeiten in Form von Posterbeiträgen präsentiert. Beide haben dafür die Actinides revisites 2022 in Dresden genutzt, T. Duckworth war auf der Plutonium Futures in Avignon, Frankreich und B. Hong auf dem ATAS-AnXAS Workshop in Grenoble, Frankreich. Darüber hinaus konnten wir zwei Studenten der TU Dresden gewinnen, ihr Forschungspraktikum an metallorganischen Actinidverbindungen zu absolvieren. Die Arbeit von J. Balas war auf Synthese und Charakterisierung von metallorganischen Verbindungen der Actinide mit kleinen soft-Donor-Liganden ausgelegt. Die Arbeiten von T. Bode beschäftigten sich mit den magnetischen Eigenschaften von *f*-Element-Komplexen der Amidinate.

Arbeitspaket 2:

Es wurden ein tripodaler Iminligand mit Pyrrolsubstituenten (Trenpy) hergestellt und NMR-spektroskopisch charakterisiert. Dieser Ligand kann an seinen Pyrrolfunktionalitäten deprotoniert werden und somit als dreifach negativ geladenes Molekül mit insgesamt bis zu sieben weichen N-Donoratomen koordinieren. Quantenchemische Rechnungen bestätigen die Eignung des Liganden zur Koordination von vierwertigen Actiniden in 1:1 Stöchiometrie.

Arbeitspaket 3:
Die Komplexsynthesen der dreiwertigen Lanthanide La, Nd, Eu, und Yb mit den Amidinatliganden ⁱPr₂BA, ⁱPr₂AA, Cy₂AA, Cy₂TA, Cy₂BA und (*S*)-PEBA über Salzmetathesereaktionen wurden optimiert. Die erhaltenen Komplexe mit ⁱPr₂BA konnten anschließend umfangreich im Festkörper durch SC-XRD (Nd) sowie in Lösung durch NMR-Untersuchungen (La, Nd, Eu, Yb) charakterisiert werden. 1D und 2D-Methoden sowie Untersuchungen der Temperaturabhängigkeit auftretender paramagnetischer Verschiebungen lieferten Aussagen zu den Anteilen paramagnetischer Effekte, die sowohl über die chemische Bindung als auch durch Abstands- und Winkelabhängigkeit Ausdruck findet. Die Erkenntnisse wurden schließlich auf die Actinide übertragen. Dazu gelang es, eine Syntheseroute für dreiwertige U- (mit Cy₂TA) sowie Np-Komplex (mit ⁱPr₂BA) zu etablieren sowie diese in hoher Reinheit zu optimieren. NMR-spektroskopische Untersuchungen des [Np(ⁱPr₂BA)₃]-Komplexes in Analogie zur Serie dreiwertiger Lanthanide weist auf eine ungewöhnlich hohe Kovalenz sowohl in den Ln-N wie auch An-N-Bindungen hin. Die für frühe Actinide instabile Oxidationsstufe +III konnte durch HERFD-XANES Messungen an der ROBL Beamline für [U(Cy₂TA)₃] bestätigt werden.

Mithilfe des neu synthetisierten Trenpy-Liganden ist es gelungen, eine Serie früher vierwertiger Actinidkomplexe von Th-Pu über Salzmetathesereaktionen zu synthetisieren. Es konnten Einkristalle des U- und Np-Komplexes gezüchtet und vermessen werden. Die SC-XRD-Ergebnisse bestätigen jeweils das Vorliegen einer 1:1-Stöchiometrie der Komplexe als [AnCl(Trenpy)] (An=U, Np), in der der Ligand hexadentat über drei Pyrrol- und drei Imin-Stickstoffatome ans An(IV) bindet. Des Weiteren koordiniert ein Chloroligand an das vierwertige Actinid, wodurch dessen Ladung kompensiert wird. NMR-spektroskopische Messungen bestätigen das Vorhandensein von 1:1-Komplexen in Lösung am Beispiel von Np(IV).

Arbeitspaket 4:

Keine Beiträge von HZDR.

4. Geplante Weiterarbeiten

Arbeitspaket 1:

Es ist ein weiterer Forschungsaufenthalt im AK Geist am KIT-INE geplant, um grundlegende Ergebnisse zur U(IV)-Komplexierung auf Pu(IV) übertragen zu können. Außerdem werden beide Doktoranden ihre Ergebnisse auf internationalen Konferenzen präsentieren: zur Actinides in Golden, CO, USA (beide), sowie zur ICfE in Straßburg (beide).

Arbeitspaket 2:

Vom HZDR sind keine weiteren Arbeiten zur Ligandsynthese geplant.

Arbeitspaket 3:

Die erzielten Ergebnisse zu dreiwertigen Lanthanid- und Actinid-Komplexe mit Amidinatliganden sollen nun auf U(III) und Pu(III) ausgeweitet werden und umfassend durch NMR-Spektroskopie, SC-XRD, IR, EA und EPR-Spektroskopie (Nd, Np) charakterisiert werden. Zudem sind quantenchemische Rechnungen an allen synthetisierten Ln(III)- und An(III)-Komplexe geplant, um die experimentellen Daten durch Bindungsparameter beschreiben und diskutieren zu können.

An den Komplexen der frühen vierwertigen Actinide U, Np und Pu des Trenpy-Liganden, [AnCl(Trenpy)] sind Halogenaustauschreaktionen geplant, sowie weitere umfassende Charakterisierungen im Festkörper (IR, EA) und in Lösung (NMR). Mithilfe von EPR Messungen geplant sollen die magnetischen Eigenschaften des Np(IV)-Komplexes besser beschrieben werden. Außerdem ist geplant, Cyclovoltammetrie-Messungen durchzuführen um die Redoxpotentiale der hergestellten Komplexe aufzuklären, um sie im Anschluss zu den jeweiligen dreiwertigen Actinidkomplexen reduzieren zu können.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Konferenzbeiträge:

Duckworth, T.; März, J.; Kaden, P.; Patzschke, M.; Schwarz, N.; Greif, G.; Stumpf, T., *Synthesis and Coordination Chemistry of N-Donor Ligands with early Actinides*, **Actinides revisited 2022**, 21.-23.09.2022, Dresden, Deutschland. (Poster)

Fichter, S.; Gericke, R.; Duckworth, T.; Hong, B.; März, J.; Patzschke, M.; Schmidt, M.; Stumpf, T.; Kaden, P., *Assessing fundamental parameters of magnetic properties of actinide containing samples*, **Actinides revisited 2022**, 21.-23.09.2022, Dresden, Deutschland. (Poster)

Hong, B.; Fichter, S.; Näder, A.; März, J.; Kaden, P.; Patzschke, M.; Schmidt, M.; Stumpf, T., *Coordination Chemistry of Tri- and Tetravalent Actinides with Benzamidinate Ligands*, **Actinides revisited 2022**, 21.-23.09.2022, Dresden, Deutschland. (Poster)

Gericke, R.; Kaden, P., *[An(acac)₄] - complexes revisited*, **Actinides revisited 2022**, 21.-23.09.2022, Dresden, Deutschland. (Vortrag)

März, J.; Fichter, S.; Patzschke, M.; Kaden, P.; Köhler, L.; Schmidt, M.; Stumpf, T., *Early An(IV) complexes with N-donor ligands*, **Actinides Revisited 2022**, 21.-23.09.2022, Dresden, Deutschland. (Vortrag)

Blei, M. K.; Patzschke, M.; Kvashnina, K.; Waurick, L.; Schmidt, M.; Stumpf, T.; März, J., *In Search of Covalency in Tetravalent Actinide (Th - Pu) Monosalen Complex Series*, **Plutonium Futures**, 26.-29.09.2022, Avignon, Frankreich. (eingeladener Vortrag)

Duckworth, T.; März, J.; Kaden, P.; Schmidt, M.; Stumpf, T., *Coordination chemistry of N-Donor Ligands with early Actinides*, **Plutonium Futures**, 26.-29.09.2022, Avignon, Frankreich. (Poster)

Gericke, R.; März, J.; Kaden, P.; Patzschke, M.; Radoske, T.; Fichter, S.; Blei, M. K.; Schmidt, M.; Stumpf, T., *Bonding Trends in Tetravalent Actinide (Th - Pu) Complex Series*, **Terrae Rarae - Tage der Seltenen Erden**, 27.-29.09.2022, Leipzig, Germany. (eingeladener Vortrag)

Hong, B.; Fichter, S.; Näder, A.; März, J.; Kaden, P.; Patzschke, M.; Schmidt, M.; Stumpf, T., *Characterization of Tri- and Tetravalent Actinide Complexes with Amidinate Ligands*, **ATAS-AnXAS 2022**, 17.-21.10.2022, Grenoble, Frankreich.

März, J., *Fundamental research on f-elements and fission products at the Institute of Resource Ecology at HZDR*, **The 9th ZC Colloquium in FY2022**, 11.11.2022, Tokyo, Japan (eingeladener Vortrag).

Publikationen:

Ono, R.; Kazama, H.; März, J.; Tsushima, S.; Takao, K., *Crystal Structures of Ce(IV) Nitrates with Bis(2-pyrrolidone) Linker Molecules Deposited from Aqueous Solutions with Different HNO₃ Concentrations*, *Inorg. Chem.*, **2023**, 62(1), 454-463.

DOI: 10.1021/acs.inorgchem.2c03554

Bansal, D.; Kaden, P.; Patzschke, M.; März, J.; Schmidt, M., *Comparative Analysis of Mononuclear 1:1 and 2:1 Tetravalent Actinide (U, Th, Np) Complexes: Crystal Structure, Spectroscopy, and Electrochemistry*, *Inorganic Chemistry*, **2022**, 61(27), 10509-10520.

DOI: 10.1021/acs.inorgchem.2c01405

Lv, K.; Urbank, C.; Patzschke, M.; März, J.; Kaden, P.; Weiß, S.; Schmidt, M., *MOFs with 12-coordinate 5f-block metal centers*, *Journal of the American Chemical Society*, **2022**, 144(7), 2879-2884. DOI: 10.1021/jacs.1c13127

Kaden, P., *Nuclear Magnetic Resonance of Actinides*, Ed. S.T. Liddle, D.P. Mills, L.S. Natrajan: **The Lanthanides and Actinides Synthesis, Reactivity, Properties and Applications**, London / UK: World Scientific Europe, **2022**, 978-1-80061-015-6, 617-631. (Buchkapitel) DOI: 10.1142/9781800610163_0016

| | | | |
|---|--|--|--|
| 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 318.465,00 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 Protonierung der Liganden Diglycolsäure (ODA), Thiodiglycolsäure (TDA) und Imino-diessigsäure (IDA) wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ untersucht. Anhand der Verschiebung der Protonensignale als Funktion des pH-Werts konnten die pK_s -Werte der Liganden bestimmt werden: ODA (3.34 & 4.30), TDA (3.47 & 4.33) und IDA (2.49 & 9.68). Diese sind vergleichbar mit Literaturwerten bei hohen Ionenstärken.

Anschließend wurde die Komplexierung von Cm(III) und Eu(III) mit den drei Liganden als Funktion des pH-Werts mittels TRLFS untersucht. Im Falle von Cm(III) konnten die $[\text{Cm}(\text{L})_n]^{(3-2n)}$ Komplexe identifiziert werden (L = ODA, TDA, IDA, n = 1-3). Im Falle von Eu(III) wurden für ODA und IDA sowohl der 1:1- als auch der 1:2-Komplex mit der zweifach deprotonierten Spezies charakterisiert. Zudem konnte im pH-Bereich von 2-6 die Spezies $[\text{Eu}(\text{HIDA})]^{2+}$ beobachtet werden. Für die Komplexierung von Eu(III) mit TDA wurden drei Komplexe der Form $[\text{Eu}(\text{TDA})_n]^{(3-2n)}$ identifiziert (n=1-3).

Die Komplexierung von Cm(III) und Eu(III) mit TDA wurde zudem bei einem konstanten pH-Wert von 5 mittels TRLFS untersucht. Hierbei konnten die Spezies $[\text{M}(\text{TDA})_n]^{(3-2n)}$ aus den pH-abhängigen Experimenten bestätigt werden (M = Cm, Eu; n= 1-3).

In Kooperation mit dem FZJ wurde die Komplexierung von Cm(III) und Eu(III) mit 4,4',4'',4'''-(pyridin-2,6-diylbis(1,2,4-triazin-3,5,6-triyl))tetraphthalsäure (Octaacid-BTP) mittels TRLFS untersucht. Im Falle von Cm(III) konnten in 10^{-3} M HClO_4 der 1:1-, 1:2- und 1:3-Komplex bestätigt werden. In 0.5 M HNO_3 wurden hingegen nur der 1:2- und 1:3-Komplex beobachtet. Zusätzlich wurde ein weiterer 1:2-Komplex beobachtet, dessen genaue Stöchiometrie noch geklärt werden muss. Ein Vergleich der bestimmten Stabilitätskonstanten mit dem strukturähnlichen SO_3 -Ph-BTP zeigt, dass Octaacid-BTP in 10^{-3} M HClO_4 ein stärkerer Ligand als SO_3 -Ph-BTP ist. In 0.5 M HNO_3 weisen die 1:3-Komplexe beider Liganden jedoch vergleichbare Stabilitätskonstanten auf.

Im Falle von Eu(III) konnten qualitativ mindestens drei Komplexspezies mit Octaacid-BTP in 10^{-3} M HClO_4 nachgewiesen werden. Zudem deutet der Shift der F_0 -Bande mit zunehmender Ligandkonzentration auf eine Änderung des Koordinationsmodus des Ligandes von O-Koordination zu N- oder N,O-Koordination hin. Im Falle von Cm(III) kann auf Grund der Vergleichbarkeit mit den Emissionsspektren von Cm- SO_3 -Ph-BTP (reiner N-Donor) jedoch von einer Koordination über N-Donoren mit Octaacid-BTP ausgegangen werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Komplexierung von Eu(III) mit Octaacid-BTP in 0.5 M HNO_3
- Abschließen der Arbeiten zu ODA, TDA und IDA.
- In Kooperation mit dem KIT-AOC (Roesky) soll die Komplexierung von Cm(III) und Eu(III) mit den Liganden 1,1'-(pyridin-2,6-diyl)bis(N-phenylethan-1-imin) und (4-(6-(1,10-phenanthrolin-2-yl)pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methylpivalat untersucht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Weßling, P et. al. *Inorg. Chem.* **2022**, 61, 17719-17729

Simonnet, M et al. *Energies.* **2022**, 15, 7724.

Galluccio, F. et al *Inorg. Chem.* **2022**, 61, 18400-18411.

Weßling, P. et al. *An optimized CHON compatible AmSel process*, ISEC 2022, Vortrag, Göteborg (Schweden)

| | | |
|---|---|---|
| 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 30.09.2023 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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:

Auf dem Projekt ist derzeit ein Doktorand angestellt. Bisherige Arbeitsergebnisse wurden im Berichtszeitraum auf verschiedenen Konferenzen und in einer Fachpublikation veröffentlicht.

Arbeitspaket 2:

Vom Projektpartner KIT-AOC wurden verschiedene N-Donor-Liganden zur Verfügung gestellt, mit denen erste Testextraktionen durchgeführt wurden.

Arbeitspaket 3:

Es wurden UV/Vis-Speziationsuntersuchungen von SO₃-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 in Perchlor- und Salpetersäure durchgeführt. Aus den gewonnenen Datensätzen wurden Stabilitätskonstanten der gebildeten Lanthanidkomplexe ermittelt und miteinander verglichen. Um das Komplexierungsverhalten von SO₃-Ph-BTBP mit den unterschiedlichen Lanthaniden bei verschiedenen HNO₃-Konzentrationen besser zu verstehen, wurden zudem Untersuchungen mittels ESI-MS und NMR durchgeführt.

Arbeitspaket 4:

Keine.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Für 2023 ist die Teilnahme an Projekttreffen und Workshops geplant.

AP2: Die von den Projektpartnern neu entwickelten N-Donor-Liganden sollen hinsichtlich ihrer Extraktionseigenschaften getestet werden.

AP3: Weitere Untersuchungen zum Komplexierungsverhalten des SO₃-Ph-BTBP sind vorgesehen. Die Untersuchungen sollen auf weitere potenziell geeignete N-Donor-Liganden ausgeweitet werden.

AP4: Ein kontinuierlicher Testlauf des AmSel-Prozesses (Kombination aus *N,N,N',N'*-Tetra-*n*-octyldiglycolamid (TODGA) und SO₃-Ph-BTBP) mit simulierter HAW-Lösung in einer Zentrifugalkontaktoranlage ist in Planung.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Weßling, P., Maag, M., Baruth, G., Sittel, T., Sauerwein, F. S., Wilden, A., Modolo, G., Geist, A., Panak, P. J., *Inorg. Chem.*, 2022, 61 (44), 17719–17729, DOI:10.1021/acs.inorgchem.2c02871.
- Sauerwein, F. S.; Wilden, A.; Modolo, G. *Characterization of f-element complexes with soft-donor ligands for selective Americium separation*, Actinides revisited 2022, 21.-23.09.2022, Dresden, Deutschland, Poster.
- Wilden, A.; Geist, A.; Modolo, G. *Process development studies for the separation of trivalent actinides from used nuclear fuel solutions*, Actinides revisited 2022, 21.-23.09.2022, Dresden, Deutschland, Vortrag.
- Sauerwein, F. S.; Wilden, A.; Modolo, G. *Characterization of f-element complexes with soft-donor ligands for selective Americium separation*, International Solvent Extraction Conference (ISEC 2022), 26.-30.09.2022, Göteborg, Schweden, Vortrag.
- Sauerwein, F. S.; Wilden, A.; Modolo, G. *Characterization of f-element complexes with soft-donor ligands for selective Americium separation*, Jahrestagung der Fachgruppe Nuklearchemie 2022, Gesellschaft Deutscher Chemiker e.V., 04.-06.10.2022, Bergisch Gladbach, Deutschland, Poster.

| | | |
|---|---|---|
| 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 318.221,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. Karsten Meyer | |

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

Arbeitspakete (AP) 1–4:

Der Student BSc J. Hochholzer absolviert ein Vertiefungspraktikum in Vorbereitung auf seine Masterarbeit auf dem Gebiet der Uranchemie mit soft donor-Liganden und Doktoranden befinden sich in der Promotion (AP 1). Benedikt Kestel, war in dem Berichtszeitraum für vier Wochen in der Abteilung Metallorganische Actinidenchemie/Chemie der *f*-Elemente am Institut für Ressourcenökologie des Helmholtz-Zentrums Dresden-Rossendorf zu einem Forschungsaufenthalt entsandt.

Im Rahmen der Vorgängerprojekte wurden bisher 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 hervorgegan-

genen Urankomplexe maßgeschneidert werden. Ausgehend von Hydroxido- und Oxido-Uran-Komplexe als aktive Katalysatoren für die H₂-Generierung aus Wasser wurden Arbeiten zur Synthese und Koordinationschemie eines neu entwickelten, heptadentaten, cyclenbasierten tris(Aryloxid)-Ligandenvorstufe, nämlich Cyclen(Me)^(t-Bu,t-Bu)ArOH₃ (AP 2) durchgeführt. Der nach Umsetzung mit [U^{III}(N(SiMe₃)₂)₃] resultierende Vorläuferkomplex [U^{III}((OAr^{t-Bu,t-Bu})₃(Me)cyclen)] ist reaktiver als das achtfachkoordinierte Tetrakisaryloxidderivat [U((OAr^{t-Bu,t-Bu})₄cyclen)], das nur in seiner tetravalenten Form erhalten werden konnte. Da es nicht möglich war geeignete Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse zu erhalten, wurde die dreiwertige Koordinationsverbindung durch Umsetzung mit CH₂Cl₂ bzw. AgF zu den entsprechenden Uran(IV)-Komplexen [(Cyclen(Me)^(t-Bu,t-Bu)ArO)₃U^{IV}(Cl)] und [(Cyclen(Me)^(t-Bu,t-Bu)ArO)₃U^{IV}(F)] oxidiert, um Rückschlüsse auf die die molekulare Struktur des Vorläufers ziehen zu können (AP 3). Des Weiteren ist der dreiwertige [U^{III}((OAr^{t-Bu,t-Bu})₃(Me)cyclen)] in der Lage reduktiv kleine Moleküle wie H₂O und N₂O zu aktivieren, wobei die tetra- bzw. pentavalenten Komplexe [(Cyclen(Me)^(t-Bu,t-Bu)ArO)₃U^{IV}(OH)] und [(Cyclen(Me)^(t-Bu,t-Bu)ArO)₃U^V(O)] erhalten werden. Die molekularen Strukturen im Festkörper dieser einkernigen Komplexe weisen einen N₄O₃X-Koordinationsumgebung auf, bei der die zusätzlichen Liganden (X = F, Cl, OH, O) sich in äquatorialer Position befinden (AP 3). Die Oxidation von [U^{III}((OAr^{t-Bu,t-Bu})₃(Me)cyclen)] und [(Cyclen(Me)^(t-Bu,t-Bu)ArO)₃U^{IV}(F)] mit AgF führt zu dem entsprechenden fünfwertigen Komplexe [(Cyclen(Me)^(t-Bu,t-Bu)ArO)₃U^V(F)₂]. Die Oxidation und Reduktion von [(Cyclen(Me)^(t-Bu,t-Bu)ArO)₃U^V(O)] wird durch Reaktion mit AgSbF₆ oder Kaliumgraphit erreicht und es wird auf diese Weise der Zugang zu dem hexavalenten Komplex [(Cyclen(Me)^(t-Bu,t-Bu)ArO)₃U^{VI}(O)][SbF₆] bzw. der tetravalenten Spezies [K][(cyclen(Me)^(t-Bu,t-Bu)ArO)₃U(O)] ermöglicht. Somit beschreibt die vorliegende Studie (*Chem. Sci.* **2022**, *13*, 11341–11351) einen kontrollierten und reproduzierbaren Zugang zu den ersten U^{IV/V}-Hydroxido- und U^{IV/V/VI}-Oxidokomplexpaaren in einer fixierten Ligandenumgebung. Alle aufgeführten Komplexe wurden durch NMR sowie UV-vis-NIR-Spektroskopie, CHN-Elementaranalyse, Cyclovoltammetrie und SQUID-Magnetisierungsmessungen eindeutig charakterisiert. Die Festkörperstrukturen der Komplexe wurden durch Einkristallröntgenstrukturanalyse zweifelsfrei bestimmt bzw. abgeleitet (AP 3).

4. Geplante Weiterarbeiten

Geplante Weiterarbeiten beinhalten die Synthese/Charakterisierung/Weiterentwicklung (neu-artiger) 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:

From Nuclear Fuels to CO₂ Activation at Uranium Complexes – Chemistry Between Phobia & Enthusiasm bzw. *Uranium-Mediated Small Molecule Activation & a New Oxidation State in Uranium Chemistry*; Prof. Karsten Meyer; 26.09.2023, JSCC, 72nd Coordination Chemistry Symposium Award Talk, Fukuoka, JP

- **B. Kestel**, D. Pividori, M. E. Mielich, F.W. Heinemann, A. Scheurer, M. Patzschke, K. Meyer, *Uranium Going the Soft Way: Studies of the Electronic Structure of U(III)-Complexes with a Series of new S-based Chelating Ligands*, Actinides revisited 2022, 21.–23.09.2022, Dresden, DE.

Veröffentlichungen:

- *Unprecedented pairs of uranium (IV/V) hydroxide and (IV/V/VI) oxido complexes supported by a sevencoordinate cyclen-anchored tris-aryloxide ligand*

S. T. Löffler, J. Hümmer, A. Scheurer, F. W. Heinemann, K. Meyer, *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 11341–11351.

- *Homoleptic Acetylacetonate (acac) and β-Ketoiminate (acnac) Complexes of Uranium*

P. Waldschmidt, J. Riedhammer, D. R. Hartline, F. W. Heinemann, K. Meyer, **2023**, in Vorbereitung.

| | |
|---|---|
| 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 30.09.2023 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 694 408,00 EUR | Projektleiter: Prof. Peter Roesky, Prof. Frank Breher |

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Ein weiterer Ligand mit Tris(2-aminoethyl)amin-Einheit (tren) als Linker und 5-Methylpyrazol-*N*-Heterozyklen (⁵Me₃pz₃tren) funktionalisiert wurde synthetisiert. Komplexierungsversuche mit Lanthan(III)- und Cer(III)trifluormethansulfonat wurden durchgeführt. Die Komplexe wurden mittels ¹H-NMR-Spektroskopie untersucht und sollten in naher Zukunft per Einkristallröntgenstrukturanalyse charakterisiert werden. Zusätzliche tren-Liganden mit weiteren *N*-Heterozyklen als Substituenten stehen noch auf der Agenda. Die Dynamik der Komplexe [La(py₃tren)(OTf)₃], [La(im₃tren)(OTf)₃] und [La(^{Me}im₃tren)(OTf)₃] in Lösung wurde mittels ¹H- und ¹⁹F-Diffusions-NMR-Spektroskopie untersucht. [La(im₃tren)(OTf)₃] und [La(^{Me}im₃tren)(OTf)₃] zeigen eine vergleichbaren und [La(py₃tren)(OTf)₃] die größte Ionenpaarung dieser Reihe in Lösung auf. Dies ist ein Hinweis darauf, dass nicht nur der Linker für eine größere Ligandentasche eine Rolle spielt, sondern auch der *N*-Heterozyklus. Das elektrochemische Setup für die Untersuchung der Cer(III)-Komplexe muss noch optimiert werden. Fortführung der Synthese eines mit *tert*-Butyl-Gruppen funktionalisierten Bipyridin-tren Liganden ist in Arbeit. Die Stabilität der Imidazol₃tren (im₃tren) in Salpetersäure wurde untersucht und die Hydrolyse der Imin-Einheit wurde festgestellt. Darüber hinaus wurden ähnliche Liganden ohne Imin-Einheit identifiziert und bereits erste Syntheseschritte durchgeführt. Wir erhoffen uns so Zugang zu neuen tripodalen, allerdings nicht mehr hydrolysierbaren Liganden.

Die bereits im Vorgängerprojekt untersuchten Tris(hydrazonyl)thiophosphan-Liganden wurden mit Cer(III)trifluormethansulfonat komplexiert und mittels Cyclovoltammetrie elektrochemisch untersucht. Elektrochemische Untersuchungen an den Komplexen [Ce(SP{im₃})OTf₃], [Ce(SP{py₃})OTf₃],

[Ce(SP{^{Me}im₃})OTf₃], [Ce(SP{^{4Me}im₃})OTf₃] und [Ce(SP{^{5Me}pz})OTf₃] wurden durchgeführt. Die gemessenen Oxidationspotentiale haben Rückschlüsse über die Donoreigenschaften der Liganden ermöglicht. Die experimentell bestimmten Donoreigenschaften werden aktuell noch mit aufwendigen quantenchemischen Methoden verifiziert. Bisher zeigte sich, dass vermutlich Dissoziationsgrad der Gegenionen in die theoretische Betrachtung einbezogen werden muss.

Aufbauend auf den zuvor neu synthetisierten 4-(6-(1yl,10-Phenanthrolin-2-yl)pyridin-2-yl)-1,2,3-triazol-1-yl)methylpivalat Liganden, wurde zudem die Synthese mit dieser Methode fortgeführt. Durch das Einsetzen verschiedener Azide im letzten Schritt der Synthese wurde versucht, die Triazol-Einheit mit unterschiedlichen Resten am Stickstoff aufzubauen. Dafür wurde unter anderem das Azid des Triethylenglycol verwendet. Mit der erhaltenen PEG-Gruppe am Triazols, soll die Löslichkeit im wässrigen Medium verbessert werden, allerdings konnte der Ligand noch nicht erfolgreich isoliert und eindeutig über NMR-Spektroskopie bestätigt werden.

Des Weiteren wurden mit dem Liganden 4-(6-(1yl,10-Phenanthrolin-2-yl)pyridin-2-yl)-1,2,3-triazol-1-yl)methylpivalat verschiedene Komplexansätze mit Lanthanoidverbindungen durchgeführt. Dabei konnte sowohl eine Kristallstruktur des Liganden, als auch mit Erbium(III)trifluormethansulfonat und Europium(III)trifluormethansulfonat in Methanol erhalten werden. Unter anderem wurden auch Komplexansätze mit Lanthanoidnitraten durchgeführt. Durch die schlechte Löslichkeit des entstandenen Komplexes in Form von Niederschlag, konnte noch keine Kristallstruktur erhalten werden. Auch der Versuch durch Umsalzung die Löslichkeit zu erhöhen, war nicht erfolgreich.

Zudem wurde der Ligand 2,6-Bis-(1-(2-methylphenylimino)ethyl)pyridin für das INE synthetisiert. Es wurden ebenfalls mit diesem Komplexansätze mit verschiedenen Lanthanoidverbindungen durchgeführt.

Beide Liganden wurden sowohl ans INE als auch an das Forschungszentrum Jülich für weitere Tests geschickt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Bis jetzt wurden keine weitere Komplexierungen der (3-TEG-Triazol)bis(pyrazolyl)methan- und (Triethylenglykol)tris(pyrazolyl)methan-Liganden (Tpm-OTEG) erreicht. Die Stabilität von Tpm-OTEG gegenüber Salpetersäure muss ermittelt werden, um die Extraktionseigenschaft des Liganden von den Projektpartnern in Jülich untersuchen zu lassen. Eine Funktionalisierung mit Triethylenglykol-Kette sollte für Tris(3,5-dimethylpyrazolyl)methan (Tpm*) analog zu Tpm-OTEG funktionieren und der erhaltene Ligand soll für Komplexierungsexperimente und Extraktionsexperimente weiterverwendet werden.

Die bereits begonnene Synthese des Ligandensystems mit der PEG-Gruppe wird fortgeführt. Bei erfolgreicher Synthese soll der neue Ligand ebenfalls charakterisiert werden und für weitere Tests ans INE und Jülich geschickt werden.

Die erhaltenen Kristallstrukturen mit dem Liganden 4-(6-(1,10-Phenanthrolin-2-yl)pyridin-2-yl)-1,2,3-triazol-1-yl)methylpivalat müssen ebenfalls vollständig charakterisiert werden. Zudem werden noch weitere Komplexansätze mit Lanthanoidverbindungen mit anderen Gegenionen, unter anderem Lanthanoidborhydride, durchgeführt.

Ebenfalls werden die Komplexansätze mit dem Liganden 2,6-Bis-(1-(2-methylphenylimino)ethyl)pyridin fortgeführt. Der aus diesem Projekt erhaltenen Ergebnissen zum synthetisierten Ligand 6-(6-Methyl-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)-2,2'-bipyridin (MTB) sollen zudem für eine Veröffentlichung zusammengetragen werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

N. Schwarz, G. Greif, T. Simler, P. W. Roesky, *Application of the Redox-Application of the Redox-Transmetalation Procedure to Access Divalent Lanthanide and Alkaline-Earth NHC Complexes, 8th EuChemS Chemistry Congress - in Lisbon 2022.*

P. Wingerling, M. Löble, I. Trapp, S. Hohnstein, F. Breher, *Coordination Compounds of Trivalent Rare Earth Metals with Hydrazone-Supported Tripodal κ^6 N-Donor Ligands and electrochemical study of analog copper complex, e-Spark Summer School, Warschau 2022.*

| | | |
|--|---|---|
| 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 Rossendorf Beamline (ROBL) wurde das neue Goniometer-Modul für Diffraktions-Messungen in steifendem Einfall in Betrieb genommen. Der Aufbau steht ab 2023 für die im AcE-Projekt hergestellten und bestrahlten Festphasen zu Verfügung. Die erste Serie von U-dotiertem und U,Y-codotiertem ZrO_2 wurde erfolgreich synthetisiert. Die Festphasen wurden mit HR-PXRD und XANES bei ROBL gemessen, und die Daten anschließend ausgewertet. Die Ergebnisse deuten neben den erwarteten Komponenten auf das Vorhandensein einer untypischen orthorhombischen Phase hin, die normalerweise nur bei sehr hohen Drücken anzutreffen ist. Die Oxidationsstufe des Urans war nach der Synthese als (+IV) erhalten geblieben. Die Synthesen wurden für geplante Bestrahlungsexperimente (ANSTO, Australien) und für Auflösungsstudien (INE/KIT) hochskaliert.

AP2: In Zusammenarbeit mit dem Joint Research Center in Karlsruhe und FZJ wurden mit dem kurzlebigen Isotop ^{241}Am -dotierte Zirconate synthetisiert. Die ersten Charakterisierungen der Proben mittels PXRD, REM, und Raman wurden erfolgreich durchgeführt. Die Herstellung von dichten Keramikpellets aus den zuvor synthetisierten Zirkonat-Pulvern wurde im Rahmen eines Forschungsaufenthalts von Dr. Sara Gilson am FZJ abgeschlossen. Aufgrund einer unvorhergesehenen Schließung der Labors konnten die gesinterten Pellets jedoch nicht poliert werden, und es konnten auch keine weiteren Monazit-Zusammensetzungen synthetisiert werden. Aufgrund dieser Umstände wurden die geplanten Bestrahlungsexperimente am Ionenstrahlzentrum/HZDR auf März/April 2023 verschoben.

AP3: Die zuvor bestrahlten Monazit-Pellets wurden mit Lumineszenzspektroskopie charakterisiert. Die Ergebnisse deuten auf ein unterschiedliches Materialverhalten von keramischen polykristallinen Pellets im Vergleich zu Einkristallen hin. Die HERFD-XANES- und EXAFS-Datenauswertung für die Cr-dotierten UO_2 -Einkristalle wurde abgeschlossen und ein Manuskript wurde eingereicht.

AP4: Dr. Volodymyr Svitlyk hat am HZDR Vorbereitungen für Beugungsexperimente unter hohem Druck an UO_2 -basierten Materialien bei ROBL in Grenoble getroffen. Die Bachelor-Studentin, Selina Richter, hat ihre Bachelorarbeit im Rahmen des AcE-Projekts angefertigt. Die Vorbereitungen für den geplanten AcE-Methoden-Workshop im März 2023 wurden eingeleitet. Dazu wurde eine erste Rundmail an die betreffenden Interessenten verschickt. Projektbezogene Ergebnisse wurden auf den folgenden Tagungen vorgestellt: Goldschmidt (Honolulu, USA), Actinides Revisited (Dresden), Pu-Futures (Avignon, Frankreich), GDCh (Bergisch Gladbach), und ATAS-AnXAS (Grenoble, Frankreich).

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: In Zusammenarbeit mit dem KIT/INE werden Löslichkeitsstudien an Ce- und U-dotierten ZrO_2 -Proben im Rahmen mehrerer kürzerer Forschungsaufenthalte von Frau Luiza Braga Ferreira dos Santos durchgeführt. Die Untersuchungen werden Anfang 2023 eingeleitet und die Auflösungsvorgänge werden bei regelmäßigen Probenahmen am INE/KIT beobachtet. Aufgrund unvorhergesehener Probleme mussten die geplanten Hochdruckexperimente mit UO_2 in Wasser und die kühlratenabhängigen Studien mit verschiedenen Zirconaten auf 2023 verschoben werden. Beide Experimente sind Anfang 2023 geplant und es steht Strahlzeit für die Experimente zur Verfügung.

AP2: Die Keramikpelletproben werden poliert und für die Ionenbestrahlungsexperimente im IBC/HZDR durchgeführt. Die letzten Synthesen der Monazit-Mischkristalle werden abgeschlossen und aus den Pulvern werden Pellets für die Bestrahlungskampagne hergestellt.

AP3: Die durch Strahlung induzierten Veränderungen der Kristallstruktur in den am JRC synthetisierten Proben werden im Laufe des Jahres 2023 durch regelmäßige Strukturanalysen beobachtet. Es werden XAS-Experimente der Proben an der KARA-Beamline in Karlsruhe geplant und ein Beamzeittrag geschrieben. Die Charakterisierung von zuvor bestrahlten $LaPO_4$ -Monaziten wird abgeschlossen und ein Manuskript über die Ergebnisse verfasst.

AP4: Der AcE-Methoden-Workshop wird im März am HZDR stattfinden. Die projektbezogenen Ergebnisse werden auf den folgenden Konferenzen vorgestellt: Actinides (Colorado, USA).

5. Berichte, Veröffentlichungen

V. Svitlyk, S. Weiss, C. Hennig (2022) Stability of doped zirconia under extreme conditions: Toward long-term and secure storage of radioactive waste", *J. Am. Ceram. Soc.* 105(9), 2022, 7831.

S. Richter (10/2022) Synthesis and Characterization of Lanthanide and Actinide Zirconates, Bachelorarbeit, Technische Universität Dresden

| | | |
|--|---|---|
| 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 31.12.2023 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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: Mehrere Zusammensetzungen aus der Mischkristallreihe $Zr_{1-x}Ce_xSiO_4$ konnten in Pulverform phasenrein hergestellt werden. Diese umfassen einen weiten Bereich der Mischkristallreihe, was für ein hohes Maß an Mischbarkeit spricht. Einkristalle von Zirkon sowie erste Einkristalle der Mischkristallreihe konnten hergestellt werden. Letztere weisen Zonierungen auf.

AP2: Die Zirkon-Einkristalle werden den Projektpartnern für Bestrahlungsexperimente zur Verfügung gestellt (siehe AP1).

AP3: Mithilfe von REM/TEM-Messungen konnten neue Erkenntnisse über die Struktur der Monazitproben erlangt werden. Messungen für PDF-Analyse wurden durchgeführt, um diese Erkenntnisse zu untermauern. Hochtemperatur-XRD-Daten aus einer Messzeit an der ESRF (März 2022) ergaben neue Informationen über die temperaturinduzierte Phasenseparation im System $La_{1-x}Ca_{x/2}Ce_{x/2}PO_4$.

Auf der Basis von Synchrotronmessungen an aktiven Monazitproben, die im Juni 2022 hergestellt wurden, konnten neue Erkenntnisse über die Substitutionsmöglichkeiten von Lanthan und Gadolinium durch Uran und Thorium gewonnen werden.

AP4: Die Doktorandin hat an dem 33. European Crystallographic Meeting in Versailles teilgenommen und ihre Arbeit im Rahmen einer Posterpräsentation sowie eines Vortrags im Young Crystallographer's Satellite Meeting präsentiert. Im Rahmen der Konferenz konnten viele neue Bekanntschaften mit Nachwuchswissenschaftlern im Bereich der Kristallographie geschlossen werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

- *In-situ* XANES-Messungen an inaktiven Monazitproben zur Bestimmung der temperaturabhängigen Änderung der Oxidationsstufe von Cer
- Raman und TRLFS-Messungen an Monazitproben
- Beendigung der Synthese von Pulver- und Einkristallproben der Mischkristallreihe $Zr_{1-x}Ce_xSiO_4$
- Ggf. Herstellung von Keramiken aus Zirkon
- Synthese von aktiven Monazit- und Zirkonpulvern am HZDR

5. Berichte, Veröffentlichungen

Posterpräsentation und Vortrag bei der ECM33

| | | |
|--|---|---|
| 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: von 01.01.2021 bis 31.12.2023 | Berichtszeitraum: von 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 UO_2 . Daher werden verschiedene Synthesetechniken wie Co-Präzipitation, Festkörper- und Sol-Gel-Synthese für die Herstellung von $An(IV)$ -dotierten Monazit- und UO_2 -Pulvern sowie Einkristalle verwendet. Ein besonderer Schwerpunkt wird auf das Wachstum von Einkristallproben gelegt. Die UO_2 -Synthese wird auf einer zuvor am FZJ entwickelten Methode beruhen. Bereits vorhandene Monazite, dotierte ZrO_2 -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. Wir werden zahlreiche komplementäre experimentelle Methoden verwenden, um die physikalischen Eigenschaften als Funktion der Dosis zu charakterisieren. 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 UO_2 -Phasen vom Fluorit-Typ. Hier werden Strahlenschäden durch Alpha-Zerfall von kurzlebigen Radioisotopen (z.B. ^{238}Pu) verursacht, die in die Kristallstruktur eingebaut werden. Strahlenschadensanalysen folgen dem für die bestrahlten Proben beschriebenen Schema.

Arbeitspaket 3: Verständnis von Struktur-Eigenschaftsbeziehungen auf atomarer Skala

Langreichweitige Ordnung in den Proben wird durch Röntgenbeugungsmethoden untersucht. Neben den herausragenden Experimentiermöglichkeiten an der ROBL-Beamline vorgesehen. 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 vor und nach der Bestrahlung wird mit denselben experimentellen Verfahren erfolgen, um eine quantitative Bestimmung der Strahlungsschäden in den festen Phasen und des Einflusses auf die keramischen Proben und ihre Eigenschaften zu ermöglichen. 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 (Dr. Zhaoming Zhang) unter Verwendung ihres 20-MW-OPAL-Forschungsreaktors sowie des Hochflussreaktors des Instituts Laue-Langevin (ILL) (Dr. David Simeone, CEA). 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 (einer Kombination aus Cluster-Erweiterungs-Ansätzen, Monte-Carlo-Simulationen, Verwendung von Quasi-Zufallsstrukturen und parameterfreien DFT-Rechnungen) 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: Die Synthese von Ln-dotierten UO₂-Proben (Ln = La, Ce, Nb, Pr) für die Ionenbestrahlung ist abgeschlossen. Die Proben warten auf die Erledigung der Papierarbeit vor dem Versand an ANSTO, Australien. Mn,Co-dotierte UO₂-Proben erfolgreich synthetisiert. Verzögerung der Synthesearbeiten am FZJ-IEK6 aufgrund von Problemen mit dem Kontrollbereich. Am-dotierte ZrO₂-Proben werden in der Joint Research Centre (JRC) in Karlsruhe in Zusammenarbeit mit dem HZDR synthetisiert.

AP2: UO₂-Proben für die Ionenbestrahlung bei ANSTO, Australien, die je nach Papierkram auf ihre Verschiffung warten. Kontinuierliche Analyse von LaPO₄-Monazit-Materialien am FZJ-IEK6 und am HZDR-ROBL im Gange. Erste Ergebnisse von Selbstbestrahlungsexperimenten bei JRC, Karlsruhe, mit Am-241-dotierten ZrO₂-Varianten.

AP3: Weitere Experimente am HZDR-ROBL zur Struktur und Redox von Cr-, Mn- und Co-dotierten UO₂-Materialien durchgeführt. Die Ergebnisse sind sehr erfolgreich, und die Ergebnisse von Cr werden in dem derzeit überarbeiteten Manuskript verwendet. XRD-Analyse von Am-dotiertem ZrO₂ durch Dr. Gabriel Murphy bei JRC, Karlsruhe. Weitere UO₂-verwandte Einkristalle wurden am FZJ-IEK6 hergestellt und dort analysiert.

AP4: Dr. Gabriel Murphy nahm an der NuMat-Konferenz in Gent, Belgien, und an der Herbsttagung des MRS in Boston, USA, teil. Auf beiden Konferenzen wurden Ergebnisse von Cr-dotiertem UO₂ aus AcE vorgestellt. Die wissenschaftliche Gemeinschaft hat die Ergebnisse positiv bewertet. Dr. Sara Gilson (HZDR) besuchte das FZJ-IEK6 und arbeitete dort an der Synthese und Herstellung von Monazit-Materialien und führte erfolgreich.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Weitere Mn-dotierte UO₂-Proben sollen synthetisiert werden, um das Manuskript über die vergleichende Studie zwischen Mn- und Cr-dotiertem UO₂ zu vervollständigen. Np-Oxid-Proben sollen bei der GFS in Karlsruhe synthetisiert werden. Einkristalle von PuO₂ sollen synthetisiert werden, Planungsphase. Weitere Monazitproben werden für die bevorstehende Ionenbestrahlung am IBC synthetisiert.

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

AP3: Geplante Messungen am ROBL-HZDR im März wurden auf Juni verschoben; der Grund dafür ist unklar. 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.

AP4: Dr. Julien Marquardt (GUF) plant eine Arbeitstagung am FZJ-IEK6 im April 2023, bei der Raman-Mikroskope des IEK-6 verwendet werden. Eingeladener Referent (Dr. Gabriel Murphy) für ein Seminar beim ROBL-HZDR Workshop. Geplante Teilnahme am AcE-Methoden-Workshop. Versuch der Teilnahme an der Aktiniden-Tagung in den USA.

5. Berichte, Veröffentlichungen, Publikationen:

Murphy, G. L.; Kegler, P.; Alekseev, E. V. Advances and perspectives of actinide chemistry from ex situ high pressure and high temperature chemical studies. *Dalton Trans.* **2022**, DOI: 10.1039/D2DT00697A.

Lu, K. T.; Zhang, Y.; Wei, T.; **Murphy, G. L.**; Bhuiyan, A.; Scales, N.; Zheng, R. LnUO₄ based glass-ceramic composites as waste forms for the immobilization of lanthanide-bearing uranium wastes. *J. Am. Ceram. Soc.* **2022**, DOI: <https://doi.org/10.1111/jace.18678>.

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Temp- lergraben 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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

Die Pulveraufbereitung wurde speziell im Hinblick auf die isostatische Verdichtung am Referenzmaterial 8YSZ von Tosoh untersucht. Im Vergleich zum uniaxialen Pressen scheinen die Pulvereigenschaften einen deutlich geringeren Einfluss auf die Sinterdichte und die Mikrostruktur zu haben. Lediglich die Primärkorngröße sollte im unteren Mikrometer bzw. im Submikrometerbereich liegen, um eine gute Sinteraktivität zu gewährleisten. Alle im Projekt mittels Rasterelektronenmikroskop untersuchten Proben wiesen eine Kristallitgröße <500 nm auf. Diese kleinen Korngrößen sind typisch für chemisch synthetisierte Pulver. Gemäß Literatur und eigener Erfahrungen ist ein lose agglomeriertes Pulver ideal für die Verarbeitung. Dazu wird das Pulver mit PEG400 und Ethanol gemischt und anschließend getrocknet. Dabei bilden sich grobe Agglomerate die anschließend durch vorsichtiges Reiben über ein Sieb zerkleinert werden können. Hierfür hat sich ein $500\mu\text{m}$ Sieb als geeignet herausgestellt. Größere Agglomerate führen eher zu Lufteinschlüssen, welche zu einer höheren Porosität führen. Feinere Partikel hingegen laden sich statisch auf und erschweren die Formfüllung deutlich. Die Zugabe von Additiven/Bindern wie PFA15 oder PEG400 war beim uniaxialen Pressen notwendig, um eine ausreichende Grünkörperfestigkeit zu erreichen. Beim isostatischen Pressen scheinen diese eine untergeordnete Rolle zu spielen, da durch den höheren und allseitigen Druck deutlich höhere Grünkörperfestigkeiten auch ohne Additive erzielt werden. Basierend auf dem aktuellen Prozess können relative Dichtewerte $>97\%$ der theoretischen Dichte zuverlässig erreicht werden. Außerdem weisen die Proben keine Risse und nur kleinere Defekte auf.

Des Weiteren wurde an den Referenzproben das Kornwachstum als Funktion der Sintertemperatur untersucht. Die Korngröße ist sowohl für die chemische Beständigkeit, sowie für die mechanischen Eigenschaften von Bedeutung. Proben, die bei 1450°C gesintert wurden, weisen eine Korngröße von ca. $4\text{-}6\mu\text{m}$ auf. Die Proben wurden zur Kalibrierung des „Moduls für Streifenden Einfall“ zur Verfügung gestellt. Eine Erhöhung der Sintertemperatur auf 1600°C führte ca. zu einer Verdopplung der Korngröße. Kornwachstum ist ein diffusionsgesteuerter Prozess und hängt somit exponentiell von der Temperatur ab. Daher ist es erstaunlich, dass es trotz des signifikanten Temperaturanstiegs nur zu einer vergleichsweise geringen Steigerung der Korngröße kommt. Es wird angenommen, dass die vielen kleinen verteilten Poren eine Kraft auf die Korngrenzen ausüben und deren Mobilität einschränken und somit das Kornwachstum verlangsamen.

Es wurden DSC Messungen an Rhabdophan Proben vom IFK durchgeführt, um die Rissbildung an den hergestellten Proben besser zu verstehen. Es konnten deutliche Unterschiede des Massenverlusts vor allem im Bereich von $20\text{-}500^\circ\text{C}$ festgestellt werden. Proben, die später zu einer Rissbildung neigten, wiesen in dem Temperaturbereich einen hohen Massenverlust, auf welcher vermutlich auf eine Dehydratisierung zurückzuführen ist. Außerdem zeigt diese Proben bereits ab ca. 150°C eine hohe Schwindung im Dilatometer. Daraus resultieren vermutlich Spannungen im noch nicht verfestigten Grünkörper, die diesen zerstören.

4. Geplante Weiterarbeiten

Es werden weitere Synthesen durchgeführt um die Ergebnisse der DSC-Messungen zu verifizieren. Zudem soll der Kalzinationsprozess tiefgreifender untersucht werden. Es werden weiter Sinterversuche zum Kornwachstum mit unterschiedlichen isothermen Haltezeiten durchgeführt um höhere Korngrößen einzustellen.

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 31.12.2023 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 Glasmatrizen, 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.

Untersuchen zur Struktur von UO_2 auf Grundlage der bereits gewonnenen Daten.

AP2: Bestrahlung von LaPO_4 Einkristallen, Keramiken und Pulverpellets (bereitgestellt durch die Projektpartner) mit hochenergetischen Gold Ionen am GSI Darmstadt.

Untersuchungen zur strukturellen Veränderung verursacht durch die Bestrahlung an *La*-Monazit Einkristallen in Abhängigkeit der genutzten Fluenzen (ROBL@ESRF).

Erste Testmessungen an LaPO_4 Keramiken unter streifendem Einfall mithilfe des neu in Betrieb genommenen Goniometers.

Raman-Spektroskopie an LaPO_4 Einkristallen, Keramiken und Pulverpellets.

Untersuchung der Oberfläche mit bildgebenden Verfahren (SEM, Lichtmikroskopie) zum möglichen Anschwellen durch die Bestrahlung.

Messungen zur Kristallinität und strukturellen Veränderung durch die Bestrahlung mittels μ -fokus Röntgendiffraktion (P02.2@DESY).

AP3: Simulation von SRIM/TRIM in weiteren vorgeschlagenen kristallinen Phasen wie Zirkon.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Durchführung von Einkristall-XRD Experimenten, Raman-Spektroskopie und Messung physikalischer Eigenschaften an unbestrahlten Zirkon und *Ln*-Monazit Referenzproben.

Weitere untersuchen zur Struktur von UO_2 auf Grundlage der bereits gewonnenen Daten sowie Wiederholung bzw. Optimierung vorangegangener Experimente.

Synthese von dotierten UO_2 Einkristallen und Pulvern in Kooperation mit dem Forschungszentrum Jülich.

Messung physikalischer Eigenschaften wie spezifischer Widerstand und Wärmekapazität an Zirkon Einkristallen.

AP2: Untersuchungen zur strukturellen Veränderung verursacht durch die Bestrahlung an *La*-Monazit Einkristallen (ROBL@ESRF).

In-situ Experimente zu den Ladungszuständen von Cer während der Phasentransformation zu Monazite in Kooperation mit der RWTH (ROBL@ESRF).

Aufenthalt am HZDR zur Oberflächenanalytik mittels Interferometrie.

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.

Bestrahlung weiterer potentieller Hostmaterialien (Zirkon, Pyrochlor) zur Immobilisierung von Radionukliden.

AP3: Simulation von SRIM in weiteren vorgeschlagenen kristallinen Phasen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

| | |
|--|--|
| Zuwendungsempfänger: HZDR, Inst. f. Ressourcenökologie, Abt. Reaktiver Transport | Förderkennzeichen: 02 NUK 066A |
| Vorhabenbezeichnung: Verbundprojekt RENA – Teilprojekt A | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Entsorgung: Förderkonzept 2021-2025, Nukleare Sicherheitsforschung: Förderkonzept Grundlagenforschung Energie 2020+ | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2021 bis 31.08.2024 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 590.756,00 | 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 Videobesprechungen und bi-/multilateral bei Projektpartnern. Das jährliche Projekttreffen wurde vorbereitet und bei dem Projektpartner FSU Jena am 27./28. 9. 2022 durchgeführt. Der erste Doktorandenworkshop (georadiochemische und Transportanalytik sowie Modellierung) wurde vorbereitet und am 3./4.11.2022 am HZDR in Leipzig durchgeführt.

Im Berichtszeitraum erfolgte in der Abteilung Reaktiver Transport die computertomografische Analyse von Einzelproben und des Ausstech-Probenmaterials aus Rheinsberg sowie von Einzelproben aus Rossendorf (VKTA). Wurzelmaterial in VKTA-Lockermaterialproben wurden mit CT analysiert und die Segmentierung der CT-Daten bzgl. Wurzelvolumina erfolgreich getestet. Eine Durchflusszelle für durchwurzelte Bodenmaterialien wurde entworfen, konstruiert und erfolgreich getestet und steht zur weiteren Verwendung mit Positronen-Emissions-Tomografie (PET) – Analytik im Projekt bereit.

In der Abteilung Biogeochemie wurden inaktive Bioassoziations-Experimente mit Europium in hydroponischer Kultur fortgeführt. Jeder Versuch wurde durch anschließende Analyse der Nährlösungen mittels ICP-MS und TRLFS sowie Veraschung und Analyse des Europium-Gehalts in den Pflanzenteilen vervollständigt. Erste Untersuchungen hinsichtlich der Speziationsänderung des Metalls in der Nährlösung wurden mittels HPLC angestellt. Strahlenschutzrechtliche Genehmigungen für die Arbeit mit kontaminiertem Material wurden beantragt und erste Versuchsaufbauten diskutiert.

Es wurden erste Eu-Sorptionsexperimente an naturnahen Bodenkompartmenten wie z.B. Quarzsand durchgeführt, um die chemische Speziation und Mobilität des Metalls in verschiedenen Tiefen mittels ICP-MS und spektroskopisch mittels TRLFS zu bestimmen. Hierbei konnte festgestellt werden, dass Eu bereits an der Bodenoberfläche und gering unterhalb gebunden wird und nicht durch Beregnung (Leitungswasser, ca. pH 8) ausgewaschen wird. Die Metallspeziation ändert sich im Vergleich zur Ausgangsspeziation, wobei die Eu-Immobilisierung sehr wahrscheinlich durch Bindung an Carbonat- bzw. Silikatgruppen erfolgt.

4. Geplante Weiterarbeiten

In der Abteilung Reaktiver Transport werden PET-Analysen zur Durchflussanalyse in sandigen Materialien durchgeführt. Unterschiedliche PET-Tracer werden getestet bzgl. ihrer Reaktivität und Konservativität im Hinblick auf die quantitative Analyse von lokalisierter Sorption bzw. Fließfeld. Dazu werden künstliche Sedimentschüttungen variabler Zusammensetzung in Durchflusszellen untersucht. Die Analyse der Fließfeldveränderungen in bepflanzten Durchflusszellen aufgrund der Durchwurzelung (HZDR-B) ist geplant. In der Abteilung Biogeochemie wird der Experimentierblock ‚Bioassoziationsexperimente mit inaktivem Europium in hydroponischer Kultur‘ abgeschlossen werden. Analoge Versuche mit aktivem Curium werden geplant und nach strahlenschutz- und arbeitsschutzrechtlicher Genehmigung durchgeführt. Bioassoziationsversuche mit einer ausgewählten Pflanze und aktivem Bodenmaterial vom VKTA werden in einem Vorversuch betrachtet. Erste Wachstumsversuche in den Transportzellen von HZDR-R sind ebenfalls geplant. Es werden die begonnenen Eu-Sorptionsexperimente an Bodenkompartmenten fortgeführt, indem z.B. leicht saure Lösungen oder ausgewählte Komplexbildner den Bodenkompartmenten zugesetzt werden, um die Mobilität des Metalls und die entsprechende Speziation bei immer weiter an die Natur angepassten Bodenphasen zu untersuchen.

5. Berichte, Veröffentlichungen, Keine.

| | |
|---|---|
| Zuwendungsempfänger: Friedrich-Schiller-Universität Jena (FSU) | Förderkennzeichen: 02 NUK 066B |
| Vorhabenbezeichnung: Verbundprojekt RENA – Teilprojekt B | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Entsorgung: Förderkonzept 2021-2025, Nukleare Sicherheitsforschung: Förderkonzept Grundlagenforschung Energie 2020+ | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2021 bis 31.08.2024 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 |
| 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: Die sedimentpetrografischen Analysen der Proben aus Rossendorf und Rheinsberg mittels Lichtmikroskopie, REM, XRD und μ XRF hinsichtlich der mineralogischen Zusammensetzung, des Chemismus und der Morphologie des Grobkornbestandes, der sekundären Mineralphasen und der Kornüberzüge wurden abgeschlossen. Zur Charakterisierung der kolloidalen Bestandteile der Bodenmatrix wurden in Batchexperimenten Boden-Sättigungs-Extrakte der Böden hergestellt und mittels NTA, IC, ICP-OES/MS, DOC und AF4 der Chemismus der Bodenlösung sowie Größenverteilungen und Morphologie enthaltener Kolloide ermittelt. Kompaktexperimente in Magentaboxen zum Monitoring des Wachstums von *S. commune* und der Veränderung der Biodiversität über die Zeit wurden vorbereitet, sowie erste DNA-Extraktionen durchgeführt. Reinkulturen aus kontaminiertem Material wurden erhalten.

AP 2: Die μ CT-Voruntersuchungen wurden auf hydrodynamische Experimente mit Bodenmaterial aus Rossendorf und *S. commune* zum Monitoring des Pilzwachstums und des Einflusses des Pilzwachstums auf das Boden-Porenraumgefüge übertragen. Erste kleinskaligere μ CT-Messungen zur Visualisierung und Quantifizierung der für Reaktionen zur Verfügung stehenden Oberflächen und Volumina wurden durchgeführt. Zur Untersuchung des Transports von Nanopartikeln (NP) im Boden und der Aufnahme in *S. commune* wurden Säulenexperimente vorbereitet. Das Wachstum von *S. commune* auf verschiedenen Medien und im pH Bereich 1-13 wurde ebenso untersucht wie Laccase-Expression verschiedener Stämme von *S. commune*.

AP 3: Konzipierung von Transportexperimenten (Säulenversuchen) mit konservativen Tracern und NP als Grundlage für reaktive Transportmodellierungen.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP 1: Durchführung von sequentiellen Extraktionen zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit von RN/SM im Ausgangsmaterial. ICP-MS Messungen des Chemismus verschiedener Größenfraktionen der Bodenkolloide. Die Ergebnisse der sequentiellen Extraktionen und Kolloidanalytik werden unter Einbeziehung der radioanalytischen Ergebnisse der Projektpartner insbesondere hinsichtlich der Identifizierung Seltener-Erden-Muster chemometrisch ausgewertet um die Mobilität von SM/RN zu charakterisieren und die Möglichkeit des kolloidge-tragenen Radionuklidtransportes zu evaluieren. Die μ CT-Datenauswertung zur Erfassung der für Reaktionen zur Verfügung stehenden Oberflächen und Volumina wird weitergeführt.

AP 2: Durchführung von Säulenversuchen und begleitenden μ CT-Messungen zur Erfassung von Transportprozessen im Boden-Wasser-Porenraumgefüge und die Aufnahme von NP in bzw. Sorption an Pilzmycelien. Weitere μ CT-Experimente zum Wachstum von *S. commune* im Bodensubstrat mit kleinräumiger Auflösung sind in Planung. Ein Konzept zur anschließenden Separation des Pilzes aus der Bodenmatrix sowie zur Bestimmung der Myzeldichte und des Durchmessers der Pilzhyphen wird erarbeitet. Wachstums- und Transportexperimente mit *S. commune* mit inaktivem Cs und Sr in Flüssigkultur folgen. Monitoring der Kompaktexperimente und DNA-Extraktion zu verschiedenen Zeitpunkten sowie bioinformatische Auswertung der Datensätze zu mikrobiellen Communities und Biodiversität.

AP 3: Weitere Einarbeitung in die reaktive Transportmodellierung sowie Implementierung von Ergebnissen in bestehende Modelle und Weiterentwicklung dieser.

5. Berichte, Veröffentlichungen

| | | |
|--|---|---|
| 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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: Es wurden radiometrische Messungen des vom VKTA-erhaltenen kontaminierten Bodens durchgeführt. Dadurch sind relevante Unterschiede zu den vorläufigen Angaben des VKTA, unter anderem dass ein zusätzliches Radionuklid ^{241}Am vorhanden ist, aufgefallen.

TP 1.3: Vorbereitungen zur Zeien-Brümmer-Extraktion wurden durchgeführt. Es wurden Bodenfraktionierungen durchgeführt. Der Anteil mit Korngröße über 2 mm betrug 12,5 %, wobei der Anteil über 6,3 µm bei 5,1 % lag. Ebendieser Anteil konnte als Bauschutt (genauer Betonstücke) identifiziert werden. Für weitere Untersuchungen muss dieser Anteil berücksichtigt werden. Die Korngrößenfraktionen wurden radiometrisch untersucht. Ein Ansteigen der Aktivität mit sinkender Korngröße wurde festgestellt.

TP 2.3: Die Pflanzen Sonnenblume und Luzerne wurden aufgrund der Elementkonzentrationen und Vorerfahrungen für die Experimente ausgewählt. Die ersten Pflanzenexperimente in kontaminierten Böden wurden durchgeführt und analysiert.

Zur Vorbereitung für weitere Aufzuchtexperimente wurden Teile der Böden homogenisiert.

TP 2.4: Es wurden verschiedene Pilze recherchiert und sich mit den Kooperationspartnern auf einen generellen Pilz geeinigt (*Schizophyllum commune*).

4. Geplante Weiterarbeiten

TP 1.1: Die Anlieferung des im Kernkraftwerk Rheinsberg beprobten Bodens ist vorgesehen. Geplant sind radiometrische Messung des zu erhaltenden Bodens mittels der Gamma-, Beta- und Massenspektrometrie.

TP 1.3: Die Zeien – und Brümmer-Extraktion wird für die zu erhaltenden kontaminierten Böden für erste Aussagen zur Mobilität und Bioverfügbarkeit durchgeführt. Die Bestimmung der Bodenatmung wird zur Erfassung der Menge der Kleinstlebewesen durchgeführt.

TP 2.3: Die Analyse des ersten Pflanzenexperiments in kontaminierten Böden wird abgeschlossen. Weitere kleinskalige Pflanzenexperimente mit veränderten Parametern (Zusammensetzung des Wassers) werden durchgeführt und anschließend die Boden-Pflanzen-Transferfaktoren bestimmt.

TP 2.4: Es soll mit den kleinskaligen Pflanzen- und Pilzexperimenten gestartet und anschließend die Boden-Pflanzen-Transferfaktoren bestimmt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V. | | Förderkennzeichen: 02 NUK 066D |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt RENA – Teilprojekt D | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Entsorgung: Förderkonzept 2021-2025, Nukleare Sicherheitsforschung: Förderkonzept Grundlagenforschung Energie 2020+ | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2021 bis 31.8.2024 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 Radionuklidspesies, 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: Bereitstellung von 2 Fässern mit kontaminierter Erde aus Rückbauprojekten des VKTA am Standort Rossendorf an das IRS. Die Erdstoffe sind Sande mit spezifischen Aktivitäten ~9 Bq/g. Das Nuklidpaar Sr-90/Y-90 sowie Cs-137+ sind in gleichen Teilen für die Aktivität verantwortlich. Weitere geringe Anteile an der Gesamtaktivität werden durch Co-60 und Eu-152 beigetragen. Zudem erfolgte im Rückbau der speziellen Kanalisation (RF83) am FSR der Aushub von PAK-belasteten Erdstoffen. Der PAK-Gehalt liegt bei ca. 9 mg/kg Trockensubstanz. Es wurden ca. 8 kg dieses Erdstoffs der FSU-Jena zur Verfügung gestellt, sowie 2 MS-Boxen für die späteren Up-Scaling Experimente zurückgestellt

AP2: Gemeiner Lein, Inkarnatklée, Hornschotenklée, Luzerne und Sandhafer wurden in Hydrokultur mit inaktivem Strontium kultiviert. Die hydroponischen Experimente zeigten, dass sich 2-3-mal mehr Strontium in den oberirdischen Pflanzenteilen im Vergleich zur Wurzel abgelagert hat. Die Effizienz der Pflanzen bezüglich der Entfernung von Strontium aus dem Erdreich ergab folgende Reihenfolge: Sandhafer/Inkarnatklée > Gemeiner Lein/Luzerne > Hornschotenklée. Es wurden erste Wachstumsexperimente mit den Pilzen *Schizophyllum commune*, *Pleurotus ostreatus* und *Lentinus tigrinus* zur Remediation von PAK-belasteten Erdstoffen aus dem Rückbau der RF83 begonnen.

AP3: Das Gewächshaus für die Upscaling Experimente wurde nach den erfolgten Umbauarbeiten am Gestänge im Überwachungsbereich errichtet. Zudem wurde ein Konzept zur Bewässerung der Pflanzcontainer erarbeitet und die entsprechenden Materialien zum Aufbau beschafft. Die zum Betrieb als Überwachungsbereich notwendige Genehmigungsänderung sowie die angepasste spezielle Strahlenschutzanweisung, welche bereits Anfang des Jahres beim Sächsischen Staatsministerium für Energie, Klimaschutz, Umwelt und Landwirtschaft (SMEKUL) eingereicht wurden, sind vom Ministerium noch nicht kommentiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

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

AP2: Durchführung von Experimenten in inaktiven Vergleichserden mit Zusatz von inaktivem Strontium/Cäsium, um anhand der von den Pflanzen in den Wurzeln und oberirdischen Pflanzenteilen akkumulierten Mengen die Pflanzenauswahl für die dann folgenden Experimente mit den aktiven Erdstoffen zunächst weiter einzuschränken. Durchführung von Mikrokosmenexperimenten mit PAK-belasteten Erdstoffen und drei Pilzarten.

AP3: Nach erfolgter Rückmeldung durch das SMEKUL ist gegebenenfalls der Änderungsantrag für die Genehmigung der Arbeiten im Gewächshaus sowie die Aktualisierung der speziellen Strahlenschutzanweisung zu überarbeiten. Erste Tests zum geplanten Konzept (Aufbau MS-Boxen, Bewässerung,...) sollen mit inaktiven Erdstoffen in der ersten Jahreshälfte 2023 folgen.

5. Berichte, Veröffentlichungen , keine

| | | |
|--|--|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e.V., Bautzner Landstrasse 400, 01328 Dresden | | Förderkennzeichen: 02 NUK 072 |
| Vorhabensbezeichnung: NukSiFutur Nachwuchsgruppe TecRad: Wechselwirkung von Technetium mit Mikroorganismen, Metaboliten und an Mineral-Wasser Grenzflächen - Radioökologische Betrachtungen | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2022 bis 30.06.2027 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 der Elektrochemie mit der Kernspinresonanzspektroskopie (NMR-EC) erforderlichen Instrumente wurden erworben mit voraussichtlicher Lieferung im Mai 2023.

Die Synthese von Tc-Komplexen mit Carbonat wurde mit elektrochemischen Methoden durchgeführt und in situ mittels UV-Vis-Spektroskopie überwacht. Der Tc(IV)-Carbonatkomplex hat eine charakteristische rosa Farbe mit Absorptionsbanden bei 230 und 516 nm. Dieser Komplex war über mehrere Wochen stabil. Der Tc(III)-Carbonatkomplex ist blau und zeigt eine Absorptionsbande bei 633 nm. Dieser Komplex ist instabil und reoxidiert in Spuren von Sauerstoff zu Tc(IV) Karbonat.

AP2:

Das Bakterium *Desulfitobacterium G1-2* (Fe(III)-reduzierendes Bakterium) wurde unter anaeroben Bedingungen in einem Wachstumsmedium kultiviert, das neben anderen Nährstoffen Fe(III)-Citrat enthält. Aufgenommene Wachstumskurven wurden zusammen mit der Bildung von Fe(II) in Lösung als Funktion der Zeit beobachtet. Das bakterielle Wachstum ist unter den gegebenen Bedingungen schnell und die stationäre Wachstumsphase (maximaler Wachstumspunkt) wird sogar innerhalb eines Tages erreicht. Die Bildung von zwei Feststoffen wird beobachtet: in der exponentiellen Wachstumsphase bildet sich ein schwarzer Niederschlag, in der stationären Phase ein weißer.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1:

- Stabilisierung des Tc(III)-Carbonat-Komplexes in Lösung durch Zugabe von Hydrazin.
- Charakterisierung des Komplexes durch ^{99}Tc - und ^{13}C -NMR und isothermische Titrationskalorimetrie.
- Optimierung der technischen Möglichkeiten der NMR-EC Kopplung.
- Durchführung der ersten Experimente mit kleinen organischen Redoxmolekülen.

AP2:

- Identifizierung der während des Bakterienwachstums gebildeten Feststoffe mittels Raman-spektroskopie
- Untersuchung der Wechselwirkung von Tc mit Bakterien.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Johnstone, E. V.; Mayordomo, N.; Mausolf, E. J. "Discovery, nuclear properties, synthesis and applications of technetium-101". *Commun. Chem.* **2022**, 5 (1), 1–16.
- Vortrag für ATAS-AnXAS workshop, 17-21.10.22 in Grenoble (Frankreich)

Eingeladener Vortrag für Primer mes de la ciencia, 23.11.22 an der Universidad de Alcalá de Henares (Spanien).

| | | | |
|---|--|---|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Institut für Radioökologie und Strahlenschutz, Leibniz Universität Hannover | | Förderkennzeichen: 02 NUK 075A | |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SOLARIS: Speziation und orts aufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massen-Spektrometrie | | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung | | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2025 | | Berichtszeitraum: 01.09.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 die Arbeit zu Arbeitspaket 1.1 aufgenommen. In diesem Zusammenhang wurden das an der rL-SNMS-Apparatur verwendete Lasersystem bezüglich der Effizienz charakterisiert. Ein entscheidender Faktor für die Leistungsfähigkeit der rL-SNMS-Apparatur ist die Stabilität des Lasersystems. Die Wellenlänge und die Leistung der Laser werden mittels einer Software angesteuert und auf die Eingabeparameter stabilisiert. Die Zuverlässigkeit der Steuerungssoftware wurde in den vergangenen Wochen überprüft, indem die Laser zu verschiedenen Wellenlängen gefahren wurden. Anschließend wurde getestet, wie schnell und effektiv die gewünschten Leistungs- und Wellenlängenparameter erreicht und wie lange die angefahrenen Laserparameter gehalten werden können. In einzelnen Fällen konnte die Software die Laser nicht auf die gewünschte Wellenlänge stabilisieren. Grund hierfür waren Übersteuerungen der Wellenlängenstabilisierung bei zu großen Sprüngen in den Lasermoden. Durch manuelles Eingreifen in die Steuerungssoftware konnten die Laser auf die gewünschte Wellenlänge optimiert werden. Hiernach war das Programm beinahe ausnahmslos in der Lage, die gewünschte Wellenlänge zu halten. Die automatisierte Leistungsstabilisierung des Programms funktionierte bei allen Tests ohne Probleme.

Für die geplanten Analysen an Kernbrennstoffpartikeln der Arbeitspakete 1.5 und 1.6 wurde bereits vorhandenes Probenmaterial aus der Chornobyl Exclusion Zone weiter analysiert und nach Partikeln gesucht.

4. Geplante Weiterarbeiten

Ergänzend zu den Charakterisierungsmessungen aus Arbeitspaket 1.1 wird die Hysterese Schwelle der Steuerungssoftware angepasst, um eine Übersteuerung in Zukunft zu verhindern.

In den kommenden Wochen werden die Arbeiten zu den Arbeitspaketen 1.2 und 1.3 aufgenommen. Aufbauend zur Literaturrecherche werden die Anregungszustände der gesputterten Atome untersucht. Die bisherigen Anregungsschemata beginnen mit der Ionisation im atomaren Grundzustand. Durch den Sputterprozess ist es jedoch möglich, dass sich einige Atome in einem angeregten, tiefliegenden Zustand befinden. An der rL-SNMS werden verschiedene Ionisationspfade getestet, die nicht im Grundzustand, sondern von einem tiefliegenden Zustand aus starten. Um die Effizienz und Selektivität der Laserionisation zu erhöhen, wird in den kommenden Wochen ein zusätzliches YAG-Etalon in die Laser Cavity eingebaut, wodurch die spektrale Breite der Laser deutlich reduziert wird. Hierdurch kann eine höhere Ionisationseffizienz und eine stärkere Unterdrückung des ^{238}U Signals bei ^{238}Pu Messungen erreicht werden.

Für die in den Arbeitspaketen 1.5 und 1.6 geplanten Auslaugungsversuche soll in den nächsten Monaten ein neues Konzept erarbeitet werden, das marine Bedingungen repräsentiert. Es wird untersucht, wie sich Brennstoffpartikel zum Beispiel im Meerwasser verhalten oder auflösen. Als Grundlage dient die im SIRIUS Projekt verwendete und verbesserte Sequenz von Kashparov und Salbu et al.. Es wird versucht, Probenmaterial aus Dounreay von den lokalen WissenschaftlerInnen zu erhalten. Zudem wird Literaturrecherche betrieben, um die Auslaugungsversuche, die in den Arbeitspaketen 1.5 und 1.6 geplant sind, unter angepassten Bedingungen durchzuführen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

-

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Johannes Gutenberg-Universität Mainz, FB 09 Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften - Department Chemie | | 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: von 01.09.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 ($< 10^7$ Atomen) durchgeführt werden. Nach methodischer Entwicklung im Bereich der Laser und Massenspektrometer soll das Migrationsverhalten (Sorption und Diffusion) von Plutonium und Neptunium in Tongestein und hydratisiertem Zement mittels TOF-SIMS, rL-SNMS und komplementären Methoden studiert werden, um Diffusionsparameter und ein Prozessverständnis auf molekularer Ebene zu erlangen. Im Rahmen des Verbundprojektes wird mit dem Institut für Radioökologie und Strahlenschutz der Leibniz Universität Hannover zusammengearbeitet.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In Zusammenarbeit zwischen dem Institut für Physik (IPh) und dem Department Chemie (Kernchemie – KCh) der JGU wurde die Planung für den Aufbau des neuen Ti:Sa-Lasersystems der KCh vorangetrieben. In den vergangenen Monaten wurden Komponenten für das neue Ti:Sa-Lasersystem der KCh geprüft, Angebote eingeholt und, wo möglich, bestellt. Insgesamt wurden optische Komponenten für zwei Gitter-Laser und einen Standard-Laser bestellt. Am IPh wurden die aktuellen technischen Zeichnungen der Laser auf die Komptabilität der neuen optomechanischen Komponenten geprüft. An den technischen Zeichnungen der Laser wurden bereits erste Änderungen und Anpassungen vorgenommen. Für die Standard-Laser wurde ein computergesteuerter Mount für den Birefringent Filter zur Frequenzselektion ausgewählt.

Der neue Nd:YAG Pumplaser konnte bereits erfolgreich getestet werden.

In der KCh wurde ein kürzlich veröffentlichtes, neues dreistufiges Anregungsschema für die resonante Ionisation von ^{242}Pu bezüglich seiner Effizienz getestet und die noch fehlenden Isotopieverschiebungen für die anderen Plutoniumisotope $^{238,239,240,244}\text{Pu}$ bestimmt. Hierbei konnte im Gegensatz zur Literatur keine signifikante Verbesserung gegenüber dem bisher verwendeten Anregungsschema für das RIMS-Setup der KCh festgestellt werden.

Es fanden vorbereitende Arbeiten und Probenpräparation für die im nächsten Halbjahr geplanten TOF-SIMS- und rL-SNMS-Messungen an Zementstein (HCP – hardened cement paste) und Opalinustongestein (OPA) statt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im nächsten halben Jahr werden seitens KCh Messungen an Sorptionsproben aus HCP und $^{239}\text{Pu(IV)}$ mittels SEM, TOF-SIMS und resonanter Laser-SNMS durchgeführt. Ziel ist es, den Einfluss des Elektrolyten auf die Probe zu untersuchen, die Messparameter für dieses System zu optimieren sowie die Konzentration an $^{239}\text{Pu(IV)}$ gegenüber früheren Proben zu senken, um endlagerrelevante Bedingungen besser abzubilden. Zusätzlich sind TOF-SIMS-Messungen an inaktiven OPA-Proben geplant. Hierbei sollen die TOF-SIMS Messparameter für OPA verbessert und der Einfluss von zur Einbettung der Proben erforderlichen Harzen und deren Zusätzen untersucht werden. In Zusammenarbeit zwischen IPh und KCh soll mit dem Aufbau des neuen Lasersystems in der KCh begonnen werden.

Die technischen Zeichnungen der Laser werden in den kommenden Wochen am IPh bearbeitet und die Anpassungen abgeschlossen. In der mechanischen Werkstatt des IPh's werden die Laser Cavities für zwei Gitter-Laser und einen Standard-Laser hergestellt. In Zusammenarbeit mit der KCh werden die Laser Cavities mit optischen Komponenten bestückt und an die rL-SNMS Apparatur in der KCh adaptiert.

Zur Verbesserung der isobaren Unterdrückung, insbesondere auf der Masse 238 u, werden in Zusammenarbeit mit dem Projektpartner Hannover an der dortigen rL-SNMS-Apparatur Vergleichsmessungen mit einer verringerten Laserbreite durchgeführt. Hierfür wird in die Laser Cavity ein YAG-Etalon eingebaut. Die Anregungseffizienz und Elementselektivität werden an der rL-SNMS zwischen der bisherigen Breitband-Anregung und einer Schmalband-Anregung verglichen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

keine

2.3 Strahlenforschung

| | | |
|---|--|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Labor für Strahlenbiologie & Experimentelle Radioonkologie Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf | | Förderkennzeichen: 02 NUK 032 |
| 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 30.6.2023 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 Tumorinaktivierung 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:** Letzte Experimente zur Validierung der Rolle von RAP80 bei der Kontrolle der Resektion vs. Protektion von DSB-Bruchenden wurden durchgeführt. Ein Manuskript zu patientenabgeleiteten DNA-reparaturdefizienten Prostatakarzinommodellen wurde eingereicht und überarbeitet (Elsesy et al.).
- **AP2:** Ein Übersichtsartikel zum Zusammenhang zwischen DNA-Reparatur, Replikationsstress und immunogener zytosolischer DNA in strahlenresistenten Brustkrebsstammzellen wurde verfasst und ist bei *Cancers* im Druck (Hintelmann et al.).
- **AP3:** Ein Manuskript zur zielgerichteten Radiosensitivierung von EGFRvIII-positiven Glioblastomzellen mittels Wee1-Inhibitor-vermittelter Aufhebung des G2-Phase-Zellzykluskontrollpunkts wurde zusammengestellt und ist bei *Radiation Oncology* in Revision (Cetin et al.). B7-H3 und B7-H4 wurden als prognostisch relevante Marker beim Kopf-Hals-Krebs identifiziert (Borgmann et al.). Zudem wurden aberrante Src-Familie-Signaltransduktionswege beim HNSCC als therapeutische Zielstruktur identifiziert und als Originalarbeit bei Head & Neck zur Veröffentlichung angenommen (Vu et al.).
- **AP4:** Ein Manuskript zur selektiven zielgerichteten Radiosensitivierung von HPV-negativen HNSCC wurde eingereicht.
- **AP5:** Fortlaufende Aktualisierung und Vernetzung der strahlenbiologischen Lehrinhalte.

4. Geplante Weiterarbeiten

- **AP1:** Abschluss und Publikation der letzten Experimente zu DNA-Reparaturdefekten beim Prostatakarzinom.
- **AP2:** Aufarbeitung und Veröffentlichung der letzten verbleibenden Daten.
- **AP3:** Abschluss der Validierung von Biomarkern für individualisierte Therapieansätze in HNSCC.
- **AP4:** Ggf. Revision und Veröffentlichung des o.g. Manuskripts.
- **AP5:** Aktualisierung und Vernetzung der strahlenbiologischen Lehrinhalte.

5. Berichte / Veröffentlichungen

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. G2 checkpoint targeting via Wee1 inhibition radiosensitizes EGFRvIII-positive glioblastoma cells. *Radiat Oncol*, in Revision.

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. Pre-clinical patient-derived modelling of castration-resistant prostate cancer facilitates individualized assessment of homologous recombination repair deficient disease. *Mol Oncol*, in Revision.

Hintelmann K, Petersen C, Borgmann K. Radiotherapeutic Strategies to Overcome Resistance of Breast Cancer Brain Metastases by Considering Immunogenic Aspects of Cancer Stem Cells. *Cancers*, doi.org/10.3390/cancers15010211, im Druck.

Vu AT, Akingunsade L, Hoffer K, Petersen C, Betz CS, Rothkamm K, Rieckmann T, Bussmann L, Kriegs M. Src family kinase (SFK) targeting in head and neck tumor cells using SU6656, PP2 and dasatinib. *Head Neck*, doi: 10.1002/hed.27216. Epub 2022 Oct 25.

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. The prognostic impact of B7-H3 and B7-H4 in head and neck squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, doi: 10.1007/s00432-022-04244-2. Online ahead of print.

| | |
|--|--|
| 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 28.2.2023 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 |
| 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 Normalgewebeprobe 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

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. Davon abgeleitete Kandidatengene für eine Modulation der Strahlenantwort wurden in RNA-seq Datensätzen von zwei HNSCC-Kollektiven hinsichtlich ihres prognostischen Werts untersucht. Darunter wurde eine Vielzahl von Kandidaten ausgewählt werden, wobei zunächst PSMD10 und CD40 für weiterführende Analysen ausgewählt wurden. PSMD10 konnte auf Proteinebene nicht bestätigt werden. Inhibition von CD40 zeigte im Koloniebildungsassay in Cal33 Zellen keine eindeutige strahlensensitivierende Wirkung, so dass im nächsten Schritt weitere Kandidaten für funktionelle Validierungsversuche ausgewählt werden müssen.

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 generierten Daten zur molekularen und funktionellen Charakterisierung des HNSCC-Zelllinien Panels (n=11) und den *in vivo* Tumorproben weitergeführt und am HMGU in den Manuskript-Entwurf integriert. Am Zelllinien-Panel werden derzeit PD-L1 Splicevarianten analysiert und die Exomdaten mit Einzellzell-Transkriptomdaten (CUB) integriert.

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 wurde RNA und DNA isoliert und die RNA für RNA Sequenzierungen vorbereitet.

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 Verfügung gestellt. Von diesen Proben wurden wurde RNA isoliert und für RNA Sequenzierungen vorbereitet. Die zugehörigen Zellkulturüberstände wurden für Cytokinmessungen an das CUB übergeben.

In Zusammenarbeit mit dem Partner IFZ wurden Mukositis-assoziierte Proteindaten der retrospektiven Speichelproben (UKF) statistisch weiter analysiert und um Proben des ZiSstrans-Kollektivs erweitert.

Es fand ein Projekttreffen am 12./13.09.2022 in Präsenz in Schloss Hohenkammer statt, an dem H. Zitzelsberger, P. Weber und K. Unger für das HMGU teilnahmen. Es gab ein zeitgleiches Projekttreffen des BMBF Projekts METABOLiST, das für eine gemeinsame Arbeitssitzung von ZiSstrans und METABOLiST am zweiten Tag genutzt wurde.

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: Bundesamt für Strahlenschutz | | Förderkennzeichen: 02 NUK 047B | |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit: Translation systembiologischer Netzwerke | | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie 2020+ / 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 564.650,00 EUR | | Projektleiter: Dr. S. Hornhardt/ Dr. M. Gomolka | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das übergeordnete Ziel dieses Verbundprojekts ist die Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die die zelluläre Strahlenantwort in Tumorgewebe von Kopf-Hals Tumoren modulieren. In einem zweiten Schritt werden diese Signalwege und Repräsentanten auch in Normalgeweben auf ihre Beteiligung bei Strahlenreaktionen überprüft. Basierend auf den *in vitro* und *in vivo* Modellen mit charakterisierter Strahlenempfindlichkeit des Vorgängerprojekts ZiSS (02NUK024) und den identifizierten gemeinsamen Signalwegen von strahlenresistenten, normalsensitiven und hypersensitiven Zellkulturmodellen wird die Hypothese überprüft, ob diese gemeinsamen Signalwege eine zentrale Bedeutung bei der Ausprägung eines strahlenresistenten Phänotyps in Kopf-Hals Tumoren sowie bei der Strahlenreaktion im Normalgewebe haben. Durch Perturbationsexperimente werden die regulatorischen Netzwerke modelliert, um zentrale Netzwerkrepräsentanten als mögliche Biomarker und therapeutische Angriffspunkte zu charakterisieren. Konsequenterweise erfolgt daraufhin die Übertragung der Erkenntnisse aus den präklinischen *in vitro* und *in vivo* Modellen auf menschliche Primärgewebeprobe. Hierzu werden zunächst geeignete Nachweismethoden entwickelt und etabliert. Darüber hinaus werden Kollektive für Tumor- und Normalgewebe etabliert, die eine Verknüpfung der gemessenen Marker mit klinisch strahlenempfindlichen oder strahlenresistenten Phänotypen erlauben. Schließlich sollen im geplanten Verbundprojekt der wissenschaftliche Austausch und Nachwuchs gefördert werden und zudem die zukunftsweisende Systembiologie in die Strahlenforschung integriert werden. Weitere Verbundpartner sind Abt. für Strahlenzytogenetik, Helmholtz Zentrum München; Institut für Pathologie, Charite Berlin; Institut für Zellbiologie, Universitätsklinikum Essen; Klinik u. Poliklinik für Strahlentherapie u. Radioonkologie, Ludwig-Maximilians-Universität München; Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Arbeitspaket (AP)1: Netzwerkanalyse und Systemmodellierung. *Schwerpunkt BfS: 1.3 Implementierung von Nachweismethoden*

AP 2: Funktionelle Charakterisierung und präklinische Validierung von Strahlenantwort-relevanten Netzwerken. *Schwerpunkt BfS: 2.4 Funktionelle Analyse und Validierung therapeutisch relevanter Netzwerk-repräsentanten und Knotenpunkte für die Normalgewebstoxizität in vitro*

AP3: Translationale Validierung von Netzwerken und Markern in Patientengewebe. *Schwerpunkt BfS:*

3.2 *Retrospektive Validierung von Netzwerken und Repräsentanten in Normalgewebe*

3.3 *Prospektive Validierung von Netzwerken und Repräsentanten in Tumor- und Normalgeweben*

AP4: Nachwuchsförderung, Training und Interdisziplinärer Austausch

Alle Arbeiten erfolgen in enger Zusammenarbeit mit den Verbundpartnern

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1:

Mittels Olink-Technologie wurden Entzündungsfaktoren in isoliertem Blut bestimmt. Das Blut wurde vor und während der Strahlentherapie (RT) von 44 Kopf- und Halstumorpatienten entnommen. Bei 22 der Patienten wurde eine orale Mukositis Grad 3 beobachtet. Ziel ist es, strahlenbedingte Veränderungen verschiedener Entzündungsfaktoren umfassend zu analysieren und das Ergebnis mit oraler Mukositis zu korrelieren. Die Daten werden derzeit analysiert.

AP2:

Die Rolle von Interferon und anderen Entzündungsmarkern wurde nach Exposition mit ionisierender Strahlung in einem Modell für Keratinozyten, im OKF6-Zellsystem, untersucht. OKF6-Zellen sind immortalisierte Zellen, die aus der Mundschleimhaut gewonnen werden. Eine Hochregulierung von Interferon alpha (Typ-I-Interferon) und dem damit assoziierten Protein Interleukin 6 (IL-6) wurde in OKF6-Zellen 96 Stunden nach 6 Gy Bestrahlung beobachtet. Auch das sezernierte Interferon stimulierte Gen 15 (ISG15) wurde in OKF6-Zellen nach der Bestrahlung signifikant hochreguliert.

AP3:

Mit einem zuvor etablierten Massenspektrometrie-Protokoll wurden Veränderungen des Proteoms in biopsierten Keratinozyten von 30 Kopf- und Halstumorpatienten gemessen. Biopsie, Zellkultur und Bestrahlung (6 Gy, 0 Gy) fanden in der Universitätsklinik Freiburg statt. Die Proben wurden im BfS aufbereitet und anschließend in der Research Unit Protein Science am Helmholtz-Zentrum München gemessen. Insgesamt wurden 6942 Proteine identifiziert, von denen 138 Proteine in den bestrahlten Keratinozyten signifikant dereguliert waren. Unter den deregulierten Proteinen befanden sich 31 Proteine, die auch in Keratinozyten von gesunden Probanden und im OKF6-Zellkulturmodell dereguliert waren. Pathway-Analysen zeigten ähnliche, induzierte Signalwege nach Bestrahlung zwischen bestrahlten OKF6-Zellen und Keratinozyten von gesunden Probanden. Derzeit werden die deregulierten Proteine mit dem Mukositis-Status von Kopf- und Halstumorpatienten korreliert.

AP4:

Ein persönliches Treffen fand vom 12-13.09.2022 auf Schloss Hohenkammer statt.

Am BfS werden regelmäßig Lymphozyten aus dem Blut von Kopf-Hals-Krebspatienten (Universitätsklinik Freiburg) isoliert, die sich einer Strahlentherapie (RT) unterziehen. Lymphozyten, die aus dem Blut von 25 Patienten vor und 17 nach der RT isoliert wurden, wurden für Validierungsversuche an das Universitätsklinikum Essen zur weiteren Analyse von potentiellen Biomarkern geschickt.

Zwei Studenten des Studiengangs "Master in Radiation Biology" wurden ebenfalls am BfS betreut.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Weiterarbeit wird nach Arbeitsplan durchgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Vortrag: Primary keratinocytes from head and neck cancer patients-a potential tool to predict individual radiosensitivity, 68th Annual International Meeting, Hawaii, USA Hawaii, USA (16.10.2022-19.10.2022)

Vortrag: Biomarker für individuelle Strahlenempfindlichkeit bei Kopf-Halstumor-Patient*innen, BfS Kolloquium, Online-Seminar, 22.09.2022

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der LMU München | | Förderkennzeichen: 02 NUK 047C |
| 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 (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 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 Tumorheterogenität wurden erfolgreich weiterentwickelt:

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. Mittels Live-Cell Imaging konnten wir zeigen, dass nach der Bestrahlung das Wachstum (bzw. die fortlaufende Zellteilung) in Gegenwart von Inhibitor kandidat 1 stark gehemmt ist, während die Kontrollgruppen nach einer Erholungsphase weiter proliferieren. Anhand von Immunfluoreszenz-Untersuchungen wurden die Auswirkungen von Inhibitor kandidat 1 auf die DNA-Schadensreparatur (γ H2AX und 53BP1) nach Bestrahlung untersucht. Erste Ergebnisse zeigten, dass Inhibitor behandelte Zellen und Kontrollgruppen keinen Unterschied im DNA-Reparaturverhalten aufweisen. Weitere Experimente zu den Effekten von Inhibitor kandidat 1 auf das Replikationsgabelverhalten laufen. Für Inhibitor kandidat wurde die Dosis optimiert, Analysen zu Koloniebildung und Zelltodverhalten laufen.

Aus den zeitaufgelösten Phosphoproteom-CyTOF-Analysen nach Bestrahlung der unterschiedlichen Cal33-Subklone (durchgeführt in Kooperation mit dem Partner CUB) wurde eine unterschiedliche Dynamik im Hin-

blick auf das Signaling von p53, γ H2AX und ERK1/2 beobachtet. In einer zweiten CyTOF-Analyse wurden diese Unterschiede und deren Bedeutung für die Radioresistenz mithilfe von zwei spezifischen Inhibitoren (Rabusertib und Cobimetinib) adressiert. Die Datenanalyse befindet sich aktuell in Bearbeitung.

In Analogie zu den Cal33-Subklonen wurden die Daten von 3 HNSCC-Patientenproben mit jeweils 5 Subklonen prozessiert. Die erhaltenen patientenspezifischen Resistenz-Phänotypen werden aktuell funktionell charakterisiert.

Auf Basis unserer Untersuchungen zu Einflussgrößen des Koloniebildungstests (Brix et al. Radiat. Oncol. 2020, Brix et al. Nature Protocols 2021) wurden analoge Untersuchungen zum Limiting Dilution Assay durchgeführt. Auch verursachen Aspekte der zellulären Kooperation nicht-lineare Effekte, die mathematisch adressiert werden müssen. Gemeinsam mit dem Partner HMGU wurde ein Auswerte-Tool entwickelt, das die Berücksichtigung der zellulären Kooperation ermöglicht. Eine entsprechende Publikation befindet sich in Vorbereitung.

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

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

Auf Basis der umfangreichen tierexperimentellen Expertise des Projektpartners LMU erfolgte die Einladung eines internationalen Expertengremiums unter Leitung von Prof. Verhaegen (MAASTRO), einen Beitrag zum Review "Roadmap for Precision preclinical x-ray radiation studies" (Unterkapitel "Modern preclinical cancer radiotherapy") zu leisten, der wir sehr gerne nachgekommen sind. Das Manuskript ist zur Publikation angenommen.

Sonstiges:

Das Abschlusstreffen des Verbunds fand gemeinsam mit dem Verbund METABOLiST (02NUK061) am 12.-13.09.2022 auf Schloss Hohenkammer statt.

Für den Partner LMU nahmen Dr. Radostin Galabov (PostDoc) und Prof. Dr. Kirsten Lauber (Projektleiterin) teil.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die zuletzt berichtete Gesamtverzögerung des Projektvorhabens beim Projektpartner LMU lag bei 15 Monaten (Stand 2021-07). Auf dieser Basis wurde ein Verlängerungsantrag mit Aufstockung gestellt und zur Förderung empfohlen. Wir sind zuversichtlich, dass damit die Weiterbearbeitung des Projekts nach Plan erfolgen kann.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Kongressbeiträge

Interfering with the function of novel DNA damage response components for targeted radiosensitization in HNSCC.

Mutlu S, Branz PE, Arican K, Hess J, Unger K, Astaburuaga R, Sell T, Klinger B, Brix N, Belka C, Blüthgen N, Zitzelsberger H, Lauber K

jDeGBS Young Scientists Symposium 2022

Publikationen

Integration of p16/HPV DNA Status with a 24-miRNA-Defined Molecular Phenotype Improves Clinically Relevant Stratification of Head and Neck Cancer Patients.

Hess J, Unger K, Maihoefer C, Schüttrumpf L, Weber P, Marschner S, Wintergerst L, Pflugradt U, Baumeister P, Walch A, Woischke C, Kirchner T, Werner M, Sörensen K, Baumann M, Tinhofer I, Combs SE, Debus J, Schäfer H, Krause M, Linge A, von der Grün J, Stuschke M, Zips D, Canis M, Lauber K, Ganswindt U, Henke M, Zitzelsberger H, Belka C

Cancers (Basel). (2022) 14(15):3745

DeepClassPathway: Molecular pathway aware classification using explainable deep learning.

Lombardo E, Hess J, Kurz C, Riboldi M, Marschner S, Baumeister P, Lauber K, Pflugradt U, Walch A, Canis M, Klauschen F, Zitzelsberger H, Belka C, Landry G, Unger K.

Eur J Cancer. (2022) 176:41-49

Roadmap for Precision preclinical x-ray radiation studies

Verhaegen F, Butterworth KT, Chalmers AJ, Coppes RP, de Ruyscher D, Dobiasch S, Fenwick JD, Granton PV, Heijmans SHJ, Hill MA, Koumenis C, Lauber K, Marples B, Parodi K, Persoon LCGG, Staut N, Subiel A, Vaes RDW, van Hoof SJ, Verginadis IL, Wilkens JJ, Williams KJ, Wilson GD, Dubois LJ.

Phys Med Biol. (2022) accepted

Abgeschlossene Promotionen

Dr. med. Elisa Osterode

Evaluierung von CD44v6 als neue molekulare Zielstruktur für multimodale Radiotherapie von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen,

Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.2022, Note: *Magna cum laude*

| | | |
|--|---|---|
| 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 Tumorge-
webe von Kopf-Hals-Tumoren erlauben, ohne die Normalgewebstoxizität zu erhöhen. Ausge-
hend von den im Vorgängerprojekt ZiSS identifizierten Signalnetzwerken der Strahlenantwort
werden Zellkultur- und Tiermodelle zur Charakterisierung der Signalwege, zur systembiolo-
gischen Modellierung der Netzwerke und zur Validierung identifizierter Netzwerkpräsen-
ten 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 Radioonko-
logie 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 Charakterisie-
rung 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 API-4:

AP1: Die Eingrenzung und Validierung potentieller Kandidaten aus der zeitabhängigen Analyse muriner Lungengewebsproben (Transkriptom) nach Thoraxbestrahlung wird gemäß des Arbeitsprogramms weiter fortgeführt.

AP2: Die Analysen zu potentiellen protektiven Wirkungen des zweiten Immunmodulators auf strahleninduzierte Normalgewebsveränderungen wurden weiterhin gemäß Arbeitsprogramm nachgearbeitet. Letzte Experimente und deren Auswertung werden derzeit abgeschlossen.

AP3: Die Daten der retrospektiven Speichelproben wurden in Zusammenarbeit mit Partner HMGU weiterer statistischer Analyse unterzogen (HMGU) (vgl. Zwischenbericht 01/22) und um die Proben des ZISStrans-Kollektivs erweitert. Mögliche Kandidaten eines potentiell prädiktiven Musters für Normalgewebsveränderungen werden derzeit validiert. Diese Daten sollen anschließend in einem Manuskript zusammengefasst werden.

Die priorisierten Zytokinanalysen in Zellkulturüberständen aus den *ex vivo* Experimenten an kultivierten Patienten-Keratinocyten (UKF) wurden vom CUB-Partner durchgeführt (s. Zwischenbericht 01/22). Die erhaltenen Zytokin-Profile werden derzeit ausgewertet und anschließend in weiteren Patientenproben (Saliva, Mukositisgewebe, ggf. Blut,) verifiziert.

Die restlichen Patientenproben zur Analyse der Immunzellzusammensetzung im peripheren Blut wurden von den Partnern BFS/HMGU erhalten (s. Zwischenbericht 02/2; 01/22). Die Durchführung der priorisierten Messungen (Absprache IFZ, BFS, CUB) mittels Multicolor-Durchflußzytometrie ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Derzeit werden die vorhandenen Daten bestmöglich zusammengefasst und für zukünftige Publikationen zusammengestellt. Dabei können mögliche noch ausstehende und offene Fragen in den verbleibenden zwei Monaten ggf. noch experimentell adressiert werden.

AP4: Im Rahmen des Projektes wird derzeit eine Bachelor-Kandidatin (Zehra Sevindik) im Bereich Tumorbiologie und Strahlenantwort (bis Februar/März 2023) ausgebildet.

Das halbjährliche ZiSStrans Projekttreffen fand am 12.09.-13.09.22 in München/Schloss Hohenkammer statt; für den Partner IFZ Essen nahmen V. Jendrossek, D. Klein und F. Wirsdörfer teil.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die geplante Weiterarbeit folgt dem Arbeitsprogramm mit den bereits dokumentierten zeitlichen Verzögerungen (siehe Punkt 9).

5. Berichte, Veröffentlichungen

Poster

Bocci I, Jendrossek V, Wirsdörfer F: Targeting tumor associated macrophages improves the response of subcutaneous murine head and neck tumors (MOPC) to fractionated radiotherapy in vivo (Workshop EU ITN THERADNET, Netherlands, Oct 2022)

Bocci I, Jendrossek V, Wirsdörfer F: Targeting tumor associated macrophages improves the response of subcutaneous murine head and neck tumors (MOPC) to fractionated radiotherapy in vivo (NVRB Annual Symposium, Netherlands, Oct 2022)

Vorträge

V. Jendrossek: Identification of signaling pathways driving radiation-induced adverse effects in the lung - Insight from systems analysis of radiation response networks (NVRB Annual Symposium, Netherlands, Oct 2022)

V. Jendrossek: Innovative interdisciplinary research strategies in radiation oncology (Graduate School BIOME Radiation Sciences, Essen, July 2022)

V. Jendrossek: Radiation-induced adverse effects: Lung & heart toxicity of thoracic radiotherapy (DEGRO Nachwuchsakademie, online, 12/22)

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Charité – Universitätsmedizin Berlin (CUB) | | Förderkennzeichen: 02 NUK 047E |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, 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: 01.03.2017 bis 28.2.2023 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 625.248,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. Nils Blüthgen | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Verbundvorhabens ist die Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, welche die zelluläre Strahlenantwort in Tumorgewebe von Kopf-Hals Tumoren modulieren. Deren Relevanz wird auch in Normalgeweben überprüft. Außerdem soll eine Übertragung der Erkenntnisse aus Modellsystemen auf menschliche Proben erfolgen. Dabei soll der wissenschaftliche Nachwuchs gefördert und zudem die zukunftsweisende Systembiologie in die Strahlenforschung integriert werden. Das Projekt ist ein Verbundprojekt mit dem Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), dem Institut für Zellbiologie (IFZ) der Universitätsklinikum Essen, der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Ludwig Maximilians Universität München (LMU), der Abteilung für Strahlenzytogenetik des Helmholtz Zentrums München (HMGU), sowie der Klinik für Strahlenheilkunde des Universitätsklinikums Freiburg (UKF).

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

CUB ist verantwortlich für die systembiologischen Analysen im Konsortialprojekt, die Arbeitsgruppe koordiniert das Arbeitspaket AP1, und alle Arbeiten der CUB werden in AP 1 „Netzwerkanalyse und Systemmodellierung“ durchgeführt. Im Einzelnen gliedert sich das Arbeitsprogramm in folgende Punkte. Jeder dieser Punkte wird in enger Kooperation mit den Konsortialpartnern bearbeitet.

AP 1.1 Identifizierung zentraler Netzwerkmodule der Strahlenantwort

AP 1.2 Identifizierung von Repräsentanten der Modulaktivität

AP 1.3 Implementierung von Nachweismethoden

AP 1.4 Zeitaufgelöste Messung der Netzwerkaktivitäten

AP 1.5 Modellierung der Netzwerke und Identifizierung von Modulationsknoten

AP 1.6 Datenhandling und -Management

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum 2. Halbjahr 2022 wurden die Einzelzellsequenzierungen des Zelllinienpanels abgeschlossen, die es uns ermöglichen, die Heterogenität in diesen Zelllinien zu bestimmen und damit eventuelle Subklonalität aufzudecken. Hierzu mussten experimentelle Protokolle verbessert werden, die es erlauben, Zellen mit oligonukleotiden zu markieren, um dann die verschiedenen Klone auseinander zu halten. Mit Hilfe der Methode „infercnv“ konnten wir Unterschiede in den Kopienzahlen verschiedener genomischer Abschnitte detektieren, die sich mit den aus der Zytogenetik decken. Auch zeigen sich klare klonale Unterschiede in den Genexpressionsprofilen und der bei den Cal33-Klonen, die mit der Strahlensensitivität korrelieren.

Außerdem wurden weitere CyTOF-Messungen durchgeführt zur Verbesserung unserer Modelle der differentiellen Aktivierung von Signalwegen. Hier wurden von uns neu entwickelte Protokolle und Reagenzien zum Barcoden genutzt, womit über 100 Samples gleichzeitig verarbeitet und gemessen werden, was den Durchsatz stark erhöht.

Bei den CyTOF-Daten zeigte sich, dass die Signale oft untereinander korreliert sind. Diese Korrelation resultiert aus der unterschiedlichen Zellgröße und variierender Labeling-effizienz. Hierzu wurde ein neuer Ansatz zur Regression dieser „unwanted variation“ etabliert, der nun als R-Paket der Community zur Verfügung gestellt werden soll.

Einige der im Projekt entwickelten Methoden haben auch in anderen Projekten Anwendung gefunden (siehe auch Berichte und Veröffentlichungen).

4. Geplante Weiterarbeiten

In der Restlaufzeit des Projektes sollen Validierungsexperimente durchgeführt werden, die Modellierungen abgeschlossen und die Ergebnisse zur Veröffentlichung vorbereitet werden. Das Datenmanagement mit der HMGU wird konstant weiterentwickelt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Die im Projekt entwickelten Methoden zur Analyse von CyTOF-Daten wurden auch außerhalb der Strahlenforschung angewendet, und haben beispielsweise zur Identifikation neuer T-Zell-Phänotypen in Covid-Patienten geführt:

[Complement activation induces excessive T cell cytotoxicity in severe COVID-19.](#) Georg P, Astaburuaga-García R, Bonaguro L, Brumhard S, Michalick L, Lippert LJ, Kostevc T, Gäbel C, Schneider M, Streit M, Demichev V, Gemünd I, Barone M, Tober-Lau P, Helbig ET, Hillus D, Petrov L, Stein J, Dey HP, Paclik D, Iwert C, Mülleder M, Aulakh SK, Djudjaj S, Bülow RD, Mei HE, Schulz AR, Thiel A, Hippenstiel S, Saliba AE, Eils R, Lehmann I, Mall MA, Stricker S, Röhmel J, Corman VM, Beule D, Wyler E, Landthaler M, Obermayer B, von Stillfried S, Boor P, Demir M, Wesselmann H, Suttorp N, Uhrig A, Müller-Redetzky H, Nattermann J, Kuebler WM, Meisel C, Ralser M, Schultze JL, Aschenbrenner AC, Thibeault C, Kurth F, Sander LE, Blüthgen N, Sawitzki B; PA-COVID-19 Study Group. *Cell*. 2022 Feb 3;185(3):493-512.e25. doi: 10.1016/j.cell.2021.12.040.

Auch die im Projekt entwickelten Modellierungsansätze wurden im Bereich der Onkologie angewendet:

[Identifying mutant-specific multi-drug combinations using comparative network reconstruction.](#) Bosdriesz E, Fernandes Neto JM, Sieber A, Bernardis R, Blüthgen N, Wessels LFA. *iScience*. 2022 Jul 15;25(8):104760. doi: 10.1016/j.isci.2022.104760

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Fahrenbergplatz, 79085 Freiburg | | Förderkennzeichen: 02 NUK 047F |
| Vorhabensbezeichnung: Systembiologische Untersuchung, Validierung und Translation von Signalnetzwerken der zellulären Strahlenantwort (ZiSStrans) | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2017 bis 28.02.2023 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 713.690,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. Michael Henke | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

ZiSStrans ist das Folgeprojekt zu ZiSS. In ZiSS identifizierte Signalwege der Seneszenz, des Zellzyklus, Immunsystems und von PI3K/Akt werden in weiterführenden Experimenten systembiologisch und funktionell spezifiziert und ihre Deregulation in humanen Proben validiert. Darüber hinaus werden aus zusätzlichen Daten durch entsprechende Analysen weitere, neue Knotenpunkte und Repräsentanten in den Netzwerken der Strahlenantwort identifiziert werden. Sowohl Zellkulturmodelle als auch Patientenproben, die durch klinische Parameter hinsichtlich der Strahlenempfindlichkeit charakterisiert sind, werden untersucht.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Freiburger Projekt ist Teil eines Verbundes, dessen 5 Arbeitspakete von 6 Projektpartnern gemeinsam bearbeitet werden: Bundesamt für Strahlenschutz, AG-SG1.1 (**BfS**; Dr. S. Hornhardt, Dr. M. Gomolka), Helmholtz-Zentrum München, Abteilung für Strahlenzytogenetik (**HMGU**; Prof. Dr. H. Zitzelsberger, Dr. J. Heß, Dr. K. Unger), Charité Berlin, Institut für Pathologie (**CUB**; Prof. Dr. Nils Blüthgen), Universitätsklinikum Essen, Institut für Zellbiologie (**IFZ**; Prof. Dr. V. Jendrossek), LMU München, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, (**LMU**; Prof. Dr. K. Lauber, Prof. Dr. med. Belka), Universitätsklinik Freiburg, Klinik für Strahlentherapie (**UKF**; Prof. Dr. M. Henke, Dr. B. Monroy und Dr. A. Thomsen).

Die einzelnen Arbeitspakete umfassen:

AP1: „Netzwerkanalyse und Modellierung“ (CUB/HMGU/BfS)

AP2: „Zeitaufgelöste Messung von Netzwerkkomponenten, funktionelle Charakterisierung und präklinische Validierung von Strahlenantwort-relevanten Netzwerken in HNSCC Tumormodellen“ (LMU/HMGU/IFZ)

AP3: „Zeitaufgelöste Messung von Netzwerkkomponenten, funktionelle Charakterisierung und Validierung von Strahlenantwort-relevanten Netzwerken in Normalgewebs-Modellen“ (IFZ/HMGU/BfS/UKF)

AP4: „Translationale Validierung von Netzwerken und Markern in Patientengewebe“ (BfS/HMGU/LMU/UKF/IFZ)

AP5: „Nachwuchsförderung, Training und Interdisziplinärer Austausch“ (BfS/CUB/HMGU/LMU/UKF/IFZ)

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeiten des UKF in AP1-AP2:

Entfällt hier, da im UKF-Teilprojekt nicht vorgesehen.

Arbeiten des UKF in AP3:

Im Berichtszeitraum wurden sechs neue Patienten prospektiv eingeschlossen; entsprechende Biomaterialien wurden gewonnen, untersucht oder für gebündelte Analysen asserviert.

Für Analysen von (1) zeitabhängiger bestrahlungsinduzierte Genexpression, (2) Transkriptom, (3) Protein-Profil, (4) Zytokin-Sekretion, sowie (5) von Doppelstrangbrüchen wurden kryokonservierte orale Keratinozyten von weiteren prospektiv erfassten Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren aufbereitet, mittels des gemeinsam mit den Projektpartnern definierte Beschriftungsschlüssel zugeordnet und datentechnisch erfasst. schließlich wurden die Proben den Projektpartnern zugesandt.

Als drittes und bisher umfangreichstes Konvolut wurden im November 2022 histologische Präparate und sog. Leerschnitte hergestellt und an das HGMU versandt:

- Primär-Tumorgewebe sowie zugehörige nicht-maligne Schleimhaut von 23 prospektiv erfassten Patienten.
- Gewebeproben aus lokoregionären, histologisch gesicherten Tumorrezidiven von sieben Patienten des bisherigen Beobachtungszeitraumes.
- Gewebeproben aus Fernmetastasen in der Lunge, die operativ entfernt und somit histologisch gesichert wurden. Dies betraf ebenfalls bisher 7 Patienten.

Diese beiden letztgenannten Proben erlauben Untersuchungen zu intraindividuellen evolutionären Prozessen von Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches.

Den Projektpartnern in Essen wurden expandierte und kryokonservierte Mundschleimhaut-Keratinozyten von sechs gesunden Probanden zugesandt; sie sollen dort für Experimente zur Strahlensensibilität sowie Validierungen kultiviert werden.

Bestrahlungspläne behandelter ZiSStrans-Patienten wurden aufgearbeitet und klinische Daten zur Analyse der Korrelation Normalgewebsreaktion zu Tumorkontrolle vorbereitet.

Arbeiten des UKF in AP4:

Daten zur Demographie, Therapie und Therapieeffekt aktuell behandelter Patienten wurden erfasst; die Angaben bereits im follow-up befindlicher Patienten aktualisiert und entsprechende Biomaterialien für die Analyse asserviert oder vorbereitet. Darüberhinaus begannen wir bereits erfasste klinische Datensätze von Eingabefehlern zu bereinigen.

Arbeiten des UKF in AP5:

Nachwuchsförderung, Training und interdisziplinärer Austausch erfolgten im Berichtszeitraum angesichts der Pandemie überwiegend telefonisch und im Rahmen von Videokonferenzen. Das Projekt-Treffen in München am 12. und 13. September 2022 – das erste persönliche Treffen dieser Art – erlaubte sehr intensive und angeregte Diskussionen, in denen u.a. Details in der Auswertung, die Publikationsstrategie und der Ausblick des Verbundprojektes weiterentwickelt wurden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die geplante Weiterarbeit folgt dem Arbeitsprogramm.

Speichelproben, Serumproben und Mundschleimhautbiopsien werden entsprechend geltendem Hygienekonzepts protokollgemäß gesammelt, aufgearbeitet, tiefgefroren gelagert und die klinischen Daten (Demographie, Tu-Charakteristika, Interventionsparameter und Mukositis-Assessments sowie Überlebens und Tumorkontrolldaten) kontinuierlich erfasst. EDTA- und Heparin-antikoaguliertes Vollblut wird für zelluläre Analysen an den Projektpartner BfS gesendet, der nach Anreicherung der mononukleären Zellen diese an die anderen Partner versendet. Aufgearbeitete, tiefgefrorene Speichelproben wurden an den Projektpartner in Essen (IFZ) zur Analyse der zuvor etablierten Marker-Proteine versandt.

Als Grundlage für die angestrebte Korrelation von klinischen Befunden mit Daten der Proteom- und Transkriptom-Analysen werden die Daten-Standardisierungen, -Bereinigungen und Test-Evaluationen durchgeführt.

Die Datenbank zur Erfassung und Analyse sämtlicher Patientenproben, -befunde mit entsprechenden Ergebnissen wird gemeinsam mit Kollegen der CUB und des HGMU weiterentwickelt und Daten eingepflegt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Ein Manuskript zur Korrelation der klinischen Strahlensensibilität von prospektiv erfassten Patienten mit der bestrahlungsabhängigen *ex vivo* Proliferations- und die Migrationsfähigkeit von primären Mundschleimhaut-Keratinozyten aus Mikro-Biopsien bei denselben Patienten ist in Arbeit.

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH Planckstraße 1, 64291 Darmstadt | | Förderkennzeichen: 02 NUK 049A |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt BrainRadiationAssay: Etablierung eines <i>in vitro</i> Systems zur Analyse und Prädiktion von Schäden im zentralen Nervensystem nach Exposition mit ionisierender Strahlung in Kombination mit anderen Neurotoxika; Teilprojekt A | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Stilllegung/ Rückbau kerntechnischer Anlagen - Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2017 bis 31.12.2022 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 984.192,00 EUR | Projektleiter: Dr. Insa S. Schroeder | |

1. Vorhabenziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Strahleninduzierte Schäden des zentralen Nervensystems (ZNS) stellen ein immenses Problem sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie pädiatrischer Tumore dar und führen zu einer progressiven Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten, ähnlich wie sie in Demenz- und Alzheimerpatienten beobachtet wird. Als Ursache wird die Schädigung von Stamm- und/oder Vorläuferzellen im Gehirn und eine damit verbundene gestörte Neurogenese/Neuroregeneration diskutiert, die noch verstärkt wird durch Kombination mit Chemotherapien und/oder anderen Medikationen zur Behandlung von Komorbiditäten. Im Verbundprojekt BrainRadiationAssay wurde in der ersten Förderphase die Etablierung von zerebralen Organoiden als *in vitro* System der Neurogenese und –regeneration erfolgreich abgeschlossen. Ein wichtiger Aspekt zur Klärung der Wirkmechanismen von Bestrahlung in Kombination mit anderen Noxae ist aber auch der Einfluss, den ein Tumor nach/während der Strahlen- und/oder Chemotherapie auf das gesunde Gewebe hat. Daher soll in der 2. Förderphase das Organoid-System dahingehend erweitert werden, dass sich durch gezielte Genmanipulation innerhalb des Organoids aus dem Normalgewebe ein Tumor entfalten kann. Somit kann die Interaktion des Tumors mit dem angrenzenden Normalgewebe und dessen Veränderung im direkten Zusammenhang mit den gewählten Strahlenentitäten nachvollzogen werden. Dies erlaubt, die Mechanismen der Neurotoxizität von ionisierender Strahlung in Kombination mit anderen Therapieformen noch realistischer unter molekularbiologischen und elektrophysiologischen Aspekten zu untersuchen und potentielle Biomarker zur Prädiktion neurotoxischer Strahlenschäden zu identifizieren. Zusammenfassend stellt das Projekt einen wichtigen Baustein in der besseren Handhabung und Minimierung von strahleninduzierten Langzeitfolgen der Tumordetektion und –behandlung dar.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Verbundvorhaben beinhaltet die folgenden Arbeitspakete (Teilprojekte):

AP1: Generierung und Charakterisierung von zerebralen Organoiden mit sich aus ihnen entwickelnden pädiatrischen ZNS-Tumoren durch Manipulation von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen; erste Versuche mit Röntgen- und Partikelstrahlen sollen Aufschluss über die Interaktion der Tumorzellen und des sie umgebenden Normalgewebes unter Therapiebedingungen geben (GSI Helmholtzzentrum, Dr. Insa S. Schroeder).

AP2: Anfertigung und Charakterisierung von Tumororganoid-Schnitten zur Verhinderung von nekrotischen Prozessen bei der Langzeitkultivierung; Etablierung moderner Schnitt-

Protokolle und umfangreiche immunzytochemische Färbungen zur Charakterisierung des Systems. Funktionale Analysen zur neuronalen Netzaktivität innerhalb der angefertigten Organoidschnitte mittels Kalzium-Imaging und Mikroelektrodenarray-Technik (Technische Hochschule Aschaffenburg, Prof. Dr. C. Thielemann).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse (AP1)

Seit dem letzten Bericht konnten die Tumoreigenschaften der genetisch manipulierten Zellen und der aus ihnen generierten Tumororganoiden/Tumororganoidschnitte im Air-Liquid-Interface (ALI)-Kultursystem bestätigt werden. Die Überexpression des Onkogens c-Myc wurde mittels immunohistochemischer Färbungen und qPCR nachgewiesen. Des Weiteren wurde die Effizienz des CRISPR/Cas9 Systems in der Deletion von Tumorsuppressorgenen (p53, NF1 und PTEN) mittels Sanger Sequenzierung bestätigt. Die genetisch manipulierten Zellen weisen ein Invasions- und Migrationspotenzial auf, welches sich in konfokaler Bildgebung sowie in „scratch assays“ zeigte. Die Expression der Tumormarker (inklusive Invasionsmarker) wurde durch qPCR und immunohistochemische Färbungen bestätigt.

Weiterhin, wurden die Wirkungen von Röntgen- (10 oder 15 Gy) und Partikelstrahlung (15 Gy in SOBP) auf diese Modellformen (normales Gewebe und Tumorschnitte) hinsichtlich der Zellkomposition, Zellinteraktion und des Zelltods untersucht. In normalem Organoidgewebe führten beide Strahlungsarten zu einer leichten Abnahme in der Markerexpression für differenzierte neuronale Zellen MAP2 (*Microtubule Associated Protein 2*) und zur signifikanten Abnahme in der Expression des Astrozytenmarkers GFAP (*Glial Fibrillary Acidic Protein*). Ebenso führten beide Strahlungsarten zu einem veränderten Myelinierungsstatus, gezeigt durch eine veränderte Expression von MBP (*Myelin Basic Protein*). Im Gegensatz hierzu zeigten die Tumororganoidschnitte nach Bestrahlung eine signifikante Erhöhung in der Expression von MAP2 und GFAP, und eine signifikante Abnahme in der Expression von MBP im Vergleich zu den nicht bestrahlten Kontrollen. Zudem nahm nach Bestrahlung der Tumororganoidschnitte sowohl die Anzahl der genetisch modifizierten Zellen (GFP⁺/c-Myc⁺), als auch das LDH (Laktatdehydrogenase)-Niveau (Marker der Nekrose) ab. Des Weiteren, führte die Bestrahlung bei den verbleibenden Zellen zu einer erhöhten Invasivität (erhöhte Expression der Tumormarker VIM, MMP2 und ADAM10), welche auch häufig bei GBM-Patienten beobachtet wird.

Zur funktionellen Analyse (AP2) wurden Organoiden und Organoidschnitte bereitgestellt und Vorversuche durchgeführt. Derzeit werden weitere funktionelle Analysen mittels Kalzium-Imaging und Mikroelektrodenarray-Technik durchgeführt, sowie die gesammelten Daten der durchgeführten Experimente für Veröffentlichungen analysiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Auch wenn das Projekt am 31.12.2022 endete, werden diverse Arbeiten, wie unter 3. beschrieben, in einer Doktorarbeit fortgeführt, eine Masterarbeit wird Ende Januar 2023 abgeschlossen. Des Weiteren werden die bislang generierten Daten zurzeit für Publikationen vorbereitet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Kim Katrin Knorr, Air-liquid Interface (ALI) culture of cerebral tumor organoids, Praktikumsbericht Mastermodul Biotechnologie, TU Darmstadt, 2022

| | | |
|--|--|---|
| Zuwendungsempfänger: Hochschule Aschaffenburg Würzburger Straße 45, 63743 Aschaffenburg | | Förderkennzeichen: 02 NUK 049B |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt BrainRadiationAssay: Etablierung eines <i>in vitro</i> Systems zur Analyse und Prädiktion von Schäden im zentralen Nervensystem nach Exposition mit ionisierender Strahlung in Kombination mit anderen Neurotoxika; Teilprojekt B | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Stilllegung/ Rückbau kerntechnischer Anlagen - Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2017 bis 31.12.2022 | | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 678.020,00 EUR | | Projektleiter: Prof. Dr. Christiane Thielemann |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Strahleninduzierte Schäden des zentralen Nervensystems (ZNS) stellen ein immenses Problem sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie pädiatrischer Tumore dar und führen zu einer progressiven Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten, ähnlich wie sie in Demenz- und Alzheimerpatienten beobachtet wird. Als Ursache wird die Schädigung von Stamm- und/oder Vorläuferzellen im Gehirn und eine damit verbundene gestörte Neurogenese/Neuroregeneration diskutiert, die noch verstärkt wird durch Kombination mit Chemotherapien und/oder anderen Medikationen zur Behandlung von Komorbiditäten. Im Verbundprojekt BrainRadiationAssay wurde in der ersten Förderphase die Etablierung von zerebralen Organoiden als *in vitro* System der Neurogenese und –regeneration erfolgreich abgeschlossen. Ein wichtiger Aspekt zur Klärung der Wirkmechanismen von Bestrahlung in Kombination mit anderen Noxae ist aber auch der Einfluss, den ein Tumor nach/während der Strahlen- und/oder Chemotherapie auf das gesunde Gewebe hat. Daher soll in der 2. Förderphase das Organoid-System dahingehend erweitert werden, dass sich durch gezielte Genmanipulation innerhalb des Organoids aus dem Normalgewebe ein Tumor entfalten kann. Somit kann die Interaktion des Tumors mit dem angrenzenden Normalgewebe und dessen Veränderung im direkten Zusammenhang mit den gewählten Strahlenentitäten nachvollzogen werden. Dies erlaubt, die Mechanismen der Neurotoxizität von ionisierender Strahlung in Kombination mit anderen Therapieformen noch realistischer unter molekularbiologischen und elektrophysiologischen Aspekten zu untersuchen und potentielle Biomarker zur Prädiktion neurotoxischer Strahlenschäden zu identifizieren. Zusammenfassend stellt das Projekt einen wichtigen Baustein in der besseren Handhabung und Minimierung von strahleninduzierten Langzeitfolgen der Tumordetektion und –behandlung dar.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Verbundvorhaben beinhaltet die folgenden Arbeitspakete (Teilprojekte):

AP1: Generierung und Charakterisierung von zerebralen Organoiden mit sich aus ihnen entwickelnden pädiatrischen ZNS-Tumoren durch Manipulation von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen; erste Versuche mit Röntgen- und Partikelstrahlen sollen Aufschluss über die Interaktion der Tumorzellen und des sie umgebenden Normalgewebes unter Therapiebedingungen geben (GSI Helmholtzzentrum, Dr. Insa S. Schroeder).

AP2: Anfertigung und Charakterisierung von Tumororganoid-Schnitten zur Verhinderung von nekrotischen Prozessen bei der Langzeitkultivierung; Etablierung moderner Schnitt-Protokolle und umfangreiche immunzytochemische Färbungen zur Charakterisierung des Systems. Funktionale Analysen zur neuronalen Netzaktivität innerhalb der angefertigten Organoidschnitte mittels Kalzium-Imaging und Mikroelektrodenarray-Technik (Technische Hochschule Aschaffenburg, Prof. Dr. C. Thielemann).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse (AP2)

Der Fokus der im zweiten Halbjahr 2022 durchgeführten Arbeiten lag auf der Optimierung der Methode des Calcium-Imagings und der MEA Messungen sowie der Signalverarbeitung von Daten, die

durch MEA Messungen und Calcium-Imaging generiert wurden. Experimentelle Arbeiten konnten – aufgrund der in Abschnitt 9 beschriebenen Probleme – nur begrenzt durchgeführt werden.

Im Rahmen einer Masterarbeit mit dem Titel „*Fluoreszenzoptischer, Zell-basierter Sensor in Kombination mit einem mikrofluidischen Chip für das Arzneimittel-Screening*“ werden neue Verfahren etabliert, die eine kontrollierte Durchführung funktionaler Analysen mittels Calcium-Imaging an komplexen dreidimensionalen, neuronalen *in vitro* Modellsystemen (Neurosphären und Organoiden) ermöglichen. 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 der Kavitäten und Mikrokanälen wurde durch das 2-Photonen-Polymerisationsverfahren realisiert, das die Herstellung von Strukturen im Größenbereich von dreistelligen Nanoskalen bis hin zu mehreren Millimetern erlaubt. Der Durchmesser der Kavitäten wurde an den Durchmesser der Neurosphären angepasst und betrug 800 µm, während die Kanalstrukturen eine Breite von 20 µm und eine Länge von 100 µm aufwiesen. Für die Anfertigung der Strukturen wurde der Fotolack IP-S verwendet. Erste Ergebnisse zeigen, dass die Neurosphären gut und zuverlässig in die Kavitäten transferiert werden können und – bei entsprechender Beschichtung mit PEI und Laminin (Mayer et al. 2018) – am Substrat anwachsen. Ferner wurde ein dichtes Netzwerk aus Neuriten beobachtet, das durch die Tunnelstrukturen wächst. In nachfolgenden Versuchen soll untersucht werden, ob sich das Wachstum der Neurite durch die Tunnelstrukturen mithilfe mikrotopografischer Strukturen gezielt beeinflussen lässt. Des Weiteren soll der IP-S Lack durch IP-Visio ersetzt werden, da dieser eine deutlich geringere Autofluoreszenz besitzt und sich daher besser für die Kombination mit Calcium-Imaging eignet.

In 2021 wurden erfolgreich Drittmittel für die Anschaffung eines konfokalen Mikroskops mit Lichtblatt-Modul eingeworben. Die Ergebnisse aus dem Projekt BrainRadiationAssay haben dabei wesentlich zu dem Erfolg des Antrags beigetragen. Das Mikroskop ist besonders für die Untersuchungen komplexer, dreidimensionaler Modellsysteme geeignet und wurde Ende 2022 beschafft und im Labor installiert. Die leistungsstarke Hardware des mitgelieferten Computers, sowie die erworbene AIVIA Software (Elevate Neuro) ermöglicht eine effektive und umfangreiche Analyse mikroskopischer Aufnahmen (inklusive Calcium-Imaging). Derzeit werden mithilfe von Deep Learning Tools, Workflows für die Bildverarbeitung, Neuronensegmentierung und Signalextraktion entwickelt, die zukünftig eine komplexe Analyse der Netzwerkeigenschaften neuronalen Gewebes ermöglichen sollen.

Des Weiteren wurden die Arbeiten zur KI-basierten Spikedetektion an MEA-Messdaten fortgeführt. Der Fokus der aktuellen Arbeiten liegt auf dem Feature Engineering des Spikesignals durch die Anwendung vordergründig statistischer Basisfunktionen. Zusätzlich dazu werden *in silico* Datensätze – mit in der Literatur publizierten Methoden – generiert, die im weiteren Verlauf als Trainings- und Testdaten dienen werden.

Im Berichtszeitraum wurden die Arbeiten mit Organoid Proben – die von der GSI zur Verfügung gestellt wurden – fortgeführt. Im Fokus stand hierbei die Optimierung der Gewichte, die zur Beschwerung auf die Proben gelegt werden und dadurch den Kontakt zwischen Zellen und Elektroden erhöhen. Als Material für die Gewichte wurde Edelstahl verwendet. Für einen homogenen Druck wurde zusätzlich ein feinmaschiges Netz aus Nylon oder PDMS (letzteres wurde mittels 3D Druck hergestellt) implementiert. Die Ergebnisse zeigen – insbesondere bei den Gewichten mit einem Nylon-Netz – eine gute Adhäsion der Proben auf den MEA Chips. Die Messungen werden derzeit durchgeführt und die Ergebnisse im Abschlussbericht des Projektes aufgezeigt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Laufzeit des Vorhabens endete am 31.12.2022. Derzeit wird gemeinsam mit dem Projektpartner GSI eine Publikation vorbereitet, die auf Ergebnissen dieses Projektes basiert. Auch wenn das Projekt endet, werden diverse Arbeiten (Siehe Kapitel 3) in noch laufenden Abschlussarbeiten fortgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Tim Rickmeyer, *Analyse der durch Ca^{2+} -Imaging generierten Daten mittels moderner Methoden der Bildverarbeitung*, **Bachelorarbeit**, Technische Hochschule Aschaffenburg, 2022

Diana Khropost, *Untersuchung der radio- und neuroprotektiven Wirkung von Flavonoiden*, **Abschlussbericht Mobilitätsstipendium**, Technische Hochschule Aschaffenburg 2022

| | | |
|--|---|---|
| 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 Photon- 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 Messungen zur Charakterisierung der Aerosol-Bedingungen mit verschiedenen Parametern wurden fortgeführt. Nach Inbetriebnahme des Aerosolgenerators mussten die Parameter optimiert werden, um eine möglichst hohe Partikelkonzentration zu erreichen. Das anatomische Lungenmodell wurde vorbereitet und erste Testdrucke mit dem 3-Drucker durchgeführt, das Beatmungsgerät wurde fertig gestellt und erfolgreich getestet. Publikationen zur Filterung in Gesichtsmasken und zur Löslichkeit in verschiedenen Substanzen wurden eingereicht.

AP3: Es wurde mit der Ausarbeitung eines Manuskripts über die zytogenetischen Risiken von Radonbädern begonnen. Zur Wirkung von α -Partikeln und Röntgenstrahlung auf die Barriereigenschaften und Immunreaktion der humanen Bronchialepithelzellen wurden ergänzende Versuche ausgewertet und in die ausstehende Publikation eingearbeitet.

AP4: In Patientenserum der RAD-ON02 Studie wurden neun weitere Analyte (RANKL, CD40L, FGF-19, Periostin, MMP3, MMP9, Leptin, OPG und Serpin) des Knochenaufbaus und -abbaus oder Zytokine, welchen den Knochenaufbau –abbau beeinflussen, mittels MSD ELISA in Erlangen quantifiziert. Die Auswertung der RAD-ON02 Studie wurden weitestgehend abgeschlossen und die Publikation ist in Vorbereitung. Die Auswertung der Experimente zur Inhibierung der Fusionierung der Osteoklasten durch Röntgenstrahlung wurden durchgeführt, um ein Modell zu überprüfen, welches die Wahrscheinlichkeit, dass zwei Osteoklasten-Vorläuferzellen fusionieren, modelliert. Die *ex-vivo*-Untersuchungen von Fett aus infrapatellaren Fettpolstern (IPFP) von Patienten (Kollaboration Prof. Rehart, Agaplesion-Markus-Krankenhaus Frankfurt/Main) wurden fortgesetzt. Es wurde die RNA aus dem IPFP von Patienten, welche an einer rheumatoiden Arthritis (3 Patienten) und Osteoarthritis (3 Patienten) leiden, nach Röntgenbestrahlung zu verschiedenen Zeitpunkten isoliert. Die Transkriptom-Analysen der isolierten RNA wird von der Firma Arraystar durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Die Optimierung der Parameter des Aerosolgenerators sollen abgeschlossen und Messungen mit dem anatomischen Lungenmodell durchgeführt werden. Publikationen zum Lungenmodell, Maudosimetrie und Blutmessungen sollen fertig gestellt und eingereicht werden. Bestrahlungsservice für Zellkultur- und Tierexperimente ist für die Arbeitspakete AP2 und AP7 geplant.

AP3: Die Publikation über die zytogenetischen Risiken von Radonbädern soll fertiggestellt und bei einer Fachzeitschrift eingereicht werden. Ein letzter Versuch zur Mukusfreisetzung der humanen Bronchialepithelzellen nach dünn und dichtungisierender Strahlenexposition soll durchgeführt werden. Mit diesen Ergebnissen soll die ausstehende Publikation fertig gestellt werden und im Anschluss einer Fachzeitschrift vorgelegt werden.

AP4: Die Ergebnisse der RAD-ON02 Studie sollen publiziert werden. Die Auswertung der Experimente zur Inhibierung der Fusionierung der Osteoklasten durch Röntgenstrahlung sollen abgeschlossen und eine Publikation vorbereitet werden. Die Transkriptom- und Pathway-Analysen der isolierten RNA aus dem IPFP nach Röntgenbestrahlung sollen analysiert und eine Publikation vorbereitet werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Annika Hinrichs, Claudia Fournier, Gerhard Kraft, Andreas Maier, Radon progeny adsorption on facial masks. Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 11337

| | | |
|--|---|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Darmstadt | | Förderkennzeichen: 02 NUK 050B |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt GREWIS α : Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung, Teilprojekt B | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Stilllegung / Rückbau kerntechnischer Anlagen | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2017 bis 31.07.2023 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 1.046.137,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. Markus Löbrich | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

In dem Projekt GREWIS α 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 Grudzinski *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 zeigen, 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 und 1000 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 konsolidiert werden.

Im letzten Halbjahr wurden die Co-IP-Studien mit Hilfe eines eigens hergestellten Plasmids zur Expression von PRDX2 mit einem sogenannten FLAG-Tag fortgesetzt. Dieses Plasmid wurde stabil in ein induzierbares Zellsystem basierend auf der Tumorzelle U2OS integriert, wodurch es einfacher (und effizienter möglich) ist, das Protein selbst und dessen Interaktionspartner zu isolieren. In diesen Zellen wurden erste Experimente durchgeführt, die auf eine dosisabhängige Interaktion zwischen der DNA-PKcs und PRDX2 schließen lassen. Diese Interaktion soll nun in einem sogenannten Einzelklon aus der bereits getesteten (gemischten) Zellpopulation validiert werden. Gleichzeitig wurden auch andere Zelllinien auf ihre Eignung zur Durchführung von Co-IPs getestet, da U2OS-Zellen ein hohes endogenes Radikallevel (Ergebnis aus unseren CellRox-Studien) besitzen, was möglicherweise auch die erwartete Interaktion beeinträchtigen könnte. Daher wurden fünf Zelllinien getestet und mit Hek293T eine Zelllinie identifiziert, die zwar im Gegensatz zu den U2OS keine Induzierbarkeit der Proteinexpression erlaubt, aber einen niedrigen zellulären Radikallevel aufweist und sich auch relativ effizient mit den Plasmiden transfizieren lässt. Für diese Zellen wurden kürzlich die Protokolle für die Transfektion und Co-IP optimiert. Um die genaue Protein-Domäne der DNA-PKcs, die für die Interaktion wichtig ist, näher zu bestimmen, wurden die Zellen mit dem Plasmid für PRDX2-Flag und jeweils einem Plasmid der einzelnen Domänen der DNA-PKcs mit EYFP-Tag (bereitgestellt von Prof. Dr. F. Rödel, Universitätsklinikum Frankfurt) transfiziert. Erste, vorläufige Experimente deuten darauf hin, dass die Kinase-Domäne der DNA-PKcs mit PRDX2 interagieren könnte. Diese Ergebnisse sollen reproduziert und mit denen anderer Domänen der DNA-PKcs verglichen werden. Dafür sind weitere Anpassungen sowie eine umfangreiche Qualitätskontrolle der Plasmide notwendig.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Interaktion zwischen DNA-PKcs und PRDX2 soll mit der beschriebenen Strategie weiter untersucht und der genaue Mechanismus der Interaktion beider Proteine näher charakterisiert werden.

Für die Lebendzellmikroskopie werden die Etablierungsexperimente mit den MCF10A (Kultivierungsbedingungen, Verlässlichkeit der Signale, Reaktion auf Bestrahlung, Dosimetrie) fortgesetzt sowie verschiedene Settings bzw. Softwareeinstellungen am Mikroskop überprüft. Dazu wurde ein extra Rahmen zur Halterung spezieller Zellkultivierungsschalen im Mikroskop eigens angefertigt. Anschließend werden wir die Aufnahmebedingungen am Mikroskop optimieren und ausgewählte Experimente durchführen. Die gewonnenen Daten sind Inhalt des nächsten Berichtes.

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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 in einem systemischen Ansatz 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 Nozizeption beteiligt sind. So gibt es Hinweise aus anderen Studien, dass NMDAR und Proteinkinasen für die spinale Langzeitpotenzierung (LTP) von Bedeutung sind, z. B. die Phospholipid-abhängige Proteinkinase C (PKC). Im vorherigen Berichtszeitraum wurden aus einem arthritischen Mausmodell Gehirne entnommen und diese auf Veränderungen im Kontext des Schmerzgedächtnisses überprüft. Hierbei konnten Änderungen beim Auftreten als auch beim Phosphorylierungsgrad verschiedener, für die LTP wichtiger, Rezeptoren nach Radonbehandlung aufgezeigt werden. Zusätzlich wurde durch Radon Behandlung die Menge an Proteinkinase C α (PKC- α) im Vergleich zu unbehandelten arthritischen Mäusen signifikant erhöht. Im Vergleich dazu zeigten Wildtypmäuse eine nur sehr geringe Expression der PKC- α und weisen keine Phosphorylierung der GluN2B Untereinheit auf. Die Ergebnisse unterstützen die Hypothese der durch chronische Schmerzen induzierten Veränderungen im ZNS und deren Abschwächung durch Radon und lassen auf einen molekularen Wirkungsmechanismus für Radon zur Linderung chronischer Schmerzen schließen, welcher direkt mit dem neurosensorischen System interagiert. Aufgrund der radioaktiven Eigenschaften von Radon wurden in dem vergangenen Berichtszeitraum zusätzlich Zell Kulturen in der Radonkammer behandelt. Hierbei konnte eine deutliche Zunahme an DNA-Doppelstrangbrüchen (DSBs), in Zellen, welche den NMDAR exprimierten, festgestellt werden. Eine hierfür verantwortliche erhöhte Aufenthaltswahrscheinlichkeit von Radon an der NR2B Untereinheit konnte bereits mit Simulationen bestätigt werden. In dem nun durchgeführten Berichtszeitraum sollte dies mit Hilfe eines Verdrängungsexperiments bestätigt werden. Radon konkurriert dabei mit dem verwandten Edelgas Xenon um die gleichen Bindestellen am Rezeptor. Ein vor Radoneinleitung mit Xenon abgesättigter Rezeptor sollte daher eine geringeren Strahlungsabfall in unmittelbarer Nähe zum Rezeptor haben. Dies sollte sich auch in einer verminderten Anzahl an DSBs bemerkbar machen. Die Auswertung dieser Experimente findet derzeit statt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im verbleibenden Berichtszeitraum soll ein weiteres Verdrängungsexperiment in der Radon Kammer der GSI durchgeführt werden. Darüber hinaus sollen mit Hilfe einer Americium Quelle Neurone mit α - Strahlen behandelt werden und sowohl die verfügbare Menge an extrazellulärem TNF- α bestimmt als auch weitere für die LTP typische Rezeptoren und Mediatoren untersucht werden. Wir erhoffen uns mit Hilfe der neu verfügbaren Erkenntnisse Einblicke in die analgetische Wirkung einer Radon Behandlung zu bekommen und die Frage zu beantworten, ob diese durch eine direkte Wechselwirkung mit Radon oder dessen Strahlung verursacht werden.

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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 |
| Gesamtkosten des Vorhabens (Teilprojekt D): 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. Gaipf & 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

In den vorherigen Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe konnte bislang gezeigt werden, dass eine Bestrahlung von Endothelzellen mit niedrigen Dosen (0,1 Gy X-ray, 0,5 Gy C-Ionenbestrahlung) zur Induktion des Redox-sensitiven Transkriptionsfaktors *Nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (Nrf2) und damit verbunden zu einer erhöhten Expression anti-oxidativer Enzyme führte. Dies resultierte in einer reduzierten Menge an reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und einer Verminderung der Leukozytenadhäsion an Endothelzellen. Diese Befunde könnten zur beschriebenen anti-inflammatorischen Wirkung niedrig-dosierter Strahlung beitragen. Um zu untersuchen, ob Radonbäder ebenfalls zu einer Modulation des anti-oxidativen Systems in Patienten führen, wurde im Rahmen der Placebo-kontrollierten, prospektiven RAD-ON02 Studie (EudraCT: 2016-002085-31) in Kooperation mit dem Projektpartner in Erlangen (AP5) die Expression anti-oxidativer Faktoren untersucht. Dazu wurden Patienten mit chronisch-degenerativen und entzündlichen Erkrankungen in eine Radongruppe oder eine Placebogruppe randomisiert. Die Patienten der Radongruppe erhielten serielle Radonbäder, die Placebogruppe verblindete Warmwasserbäder, um die Wirkung von Radon gegen einen möglichen Placebo-Effekt der Warmwasserbäder abzugrenzen. Die Studie wurde zudem in einem Cross-over Design durchgeführt. Dazu erhielten die Patienten, die zunächst mit Radon behandelt wurden, in einer zweiten Bäderserie nun Warmwasserbäder, während die Placebo-Gruppe im Anschluss mit einer Radon-Bäderserie behandelt wurde. Blutentnahmen erfolgten jeweils vor sowie zu drei Follow-up Terminen nach den Bäderserien zur Stabilisierung der RNA in PAXgene-Röhrchen. Nach dem Transfer der Blut-Röhrchen auf Trockeneis nach Frankfurt wurde dort die RNA isoliert. Die Messung der Expression von Nrf2 und der anti-oxidativen Enzyme Katalase, Glutathion-Peroxidase 1 (GPx1) und Superoxid-Dismutase 1 (SOD1) erfolgte mittels quantitativer PCR. Die Auswertung der basalen Expression vor den Bäderserien ergab eine signifikante Erhöhung der GPx1 und SOD1 Expression bei Patienten (n = 47) im Vergleich zu Normal Spendern (n = 5). Die Anwendung serieller Radonbäder führte bei Patienten (n = 22) zu einer signifikanten Erhöhung der Expression von SOD1 und dem Transkriptionsfaktor Nrf2 und zu einer leichten Erhöhung der Katalase-Expression. Im Gegensatz dazu war bei Placebobehandlung (n = 25) keine signifikante Veränderung der anti-oxidativen Faktoren zu beobachten.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im nächsten Berichtszeitraum wird die Analyse der mRNA Expression von anti-oxidativen Faktoren in den RAD-ON02 Patientenproben im Verlauf der Therapie abgeschlossen und mit dem Ansprechen der Patienten auf die Therapie korreliert.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum wurden keine Arbeiten publiziert.

| | | |
|---|--|---|
| 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 a-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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens (TP E): 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 (IMMO-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

Für die RAD-ON02 Studie wurde eine erste Publikation fertiggestellt, in welcher die Daten zur Immunphänotypisierung und zum Schmerzempfinden nach Radon- oder Warmwasserbehandlung (Placebo) verglichen werden. Die Publikation soll im Februar 2023 bei „Annals of Rheumatic diseases“ eingereicht werden. Für weitere Analysen und Publikationen sollen die Daten der RAD-ON02 Studie nach verschiedenen klinischen Faktoren stratifiziert werden, um Subgruppen zu bilden, wenn möglich im Rahmen einer medizinischen Doktorarbeit. Die Patientenrekrutierung in der IMMO-LDRT01 Studie ist gut vorangeschritten. Bisher wurden insgesamt 166 Patienten rekrutiert. Auch in dieser Studie sollen die generierten Daten nach klinischen Faktoren stratifiziert werden. Die Initiierung der Placebo-kontrollierten IMMO-LDRT02 Studie steht unmittelbar bevor. Im letzten halben Jahr wurde zudem die technische Umsetzung der Verblindung der Patienten ausgearbeitet und eine Datenbank (über das System „RedCap“) zur automatisierten Sammlung und Verwaltung der Studiendaten erstellt. Aus dem Assay zur Bestimmung von TEMRA T Zellen konnten valide Daten durch die Einbindung in eine Studie zum Glioblastom gewonnen werden, welche als Publikation derzeit bei *Cells* unter Revision sind. Ein weiterer Assay zur Analyse von myeloiden Suppressorzellen konnte erfolgreich in die immunologischen Analysen zweier aktuell rekrutierender Studien integriert werden. Frau Lilli Zülch (B.Sc.) hat die laufenden Arbeiten von Frau Dr. Becker übernommen. Am 3. November 2022 wurde die kostenneutrale Laufzeitverlängerung bis 31. Juli 2023 genehmigt und Frau Dr. Jost wird dabei Immunzellen *ex vivo / in vitro* mit Strahlung unterschiedlicher Dosis exponieren und die Kinetik der Modulation der gefundenen Aktivierungsmarker aus den Studien im Detail nachverfolgen. Die praktischen Arbeiten der (zahn)medizinischen Doktorarbeiten zu Makrophagen und Fibroblasten-ähnlichen Synoviozyten wurden im Q4/2022 fertiggestellt und die Daten werden zur Publikation und Einreichung der Arbeiten vorbereitet. Eine weitere zahnmedizinische Doktorarbeit, welche sich auch mit der Kinetik der Exposition von Aktivierungsmarkern auf T Zellen beschäftigt wird in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Jost weitergeführt. Die praktische Arbeit einer weiteren zahnmedizinischen Doktorarbeit zum Thema der Strahlenantwort von Chondrozyten wurde im Q4/2022 abgeschlossen und die Promotionsarbeit wird gerade zusammengeschrieben. Der Review Artikel welcher sich mit dem Einfluss (niedrig dosierter) ionisierender Strahlung auf Makrophagen beschäftigt wurde akzeptiert und wird im Q1/2023 veröffentlicht werden. Weiterhin wurde ein Übersichtsartikel über den momentanen klinischen und biologischen Wissensstand der Niedrigdosisbehandlung in *Strahlentherapie und Onkologie* eingereicht und veröffentlicht. Das *Special Issue* mit *Cancers* (MDPI) zum Thema „*The future of Radiation Science*“ wurde gestartet. Hier kann vor allem der wissenschaftliche Nachwuchs Arbeiten bis Ende Q2/2023 einreichen. Das Nachwuchssymposium der jDeGBS im September wurde sehr positiv bewertet, so dass bereits im Oktober ein weiteres Nachwuchssymposium im Jahr 2024 festgelegt wurde. Die im Rahmen des Projekts durchgeführten Arbeiten wurden weiterhin bei der *European Radiation Protection Week* in Portugal eingereicht und dort mit dem MELODI Preis ausgezeichnet. Durch den positiven Förderbescheid der NukSiFutur Nachwuchsgruppe (TOGETHER, 02NUK073) ergaben sich innerhalb des GREWISalpha Projekts Umstrukturierungen. So wurde die Stelle von Frau Dr. Deloch ab Juli durch Frau Dr. Jost neu besetzt. Die Eröffnung des Rehabilitationsverfahrens von Frau Deloch ist für Januar 2023 geplant.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Ergebnisse der RAD-ON02 Studie werden publiziert. Zudem sollen diese Analysen auf dem EWRR 2023 in Dublin und auf der DEGRO 2023 in Kassel präsentiert werden. Die Rekrutierung in der IMMO-LDRT01 Studie soll parallel zur IMMO-LDRT02 Studie weiterlaufen. Durch die aktive, wissenschaftliche Mitarbeit im EURADON - Verein europäischer Radon-Heilbäder e.V. - soll die Forschung zu den therapeutischen Effekten von Radon gemeinsam mit verschiedenen europäischen Kurstandorten vorangetrieben werden. Ein weiterer Fokus liegt auf der Weiterentwicklung der Datenanalyse der umfangreichen immunologischen Daten aus der Immunphänotypisierung und Multiplex-ELISA Analysen, beispielsweise durch das Aneignen von Kenntnissen in Datenanalyse-Softwaretools. Um neue, tiefgreifende immunologische Daten zu generieren und erste Erkenntnisse zu molekularen Mechanismen zu erhalten, wird eine Massenspektrometrie-basierte Technologie zur Bestimmung intra- und extrazellulärer Immunmarker auf Einzelzellen intensiv ausgetestet und mit der bereits etablierten Durchflusszytometrie-basierten Immunphänotypisierung verglichen. Diese MS-basierte Technologie könnte in Zukunft ergänzend eingesetzt werden, um die bestehenden immunologischen Assays zu ergänzen. Die Arbeiten zur Kinetik der Exposition von Aktivierungsmarkern auf T Zellen nach Strahlungsexposition sollen bis Q2/2023 abgeschlossen werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

(1) Weissmann T, Rückert M, Putz F, Donaubaer AJ, Hecht M, Schnellhardt S, Schubert P, Roesch J, Höfler D, Ott OJ, Haderlein M, Lettmaier S, Fietkau R, Frey B, Gaipf US, Deloch L. *Strahlenther Onkol.* 2023 Jan 5. doi: 10.1007/s00066-022-02038-6. Online ahead of print (accepted 25.11.2022).

| | | |
|---|--|---|
| 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 unbeeinflusst zu lassen. Um dieses Ziel zu erreichen werden in Zusammenarbeit der Arbeitsgruppen Prof. Dr. M. Löbrich (TU Darmstadt) und Prof. Dr. G. Iliakis (Universität Duisburg-Essen) verschiedene Schwerpunkte bearbeitet und die übergeordnete Fragestellung dieser potentiell sensibilisierenden Tumorzelleigenschaften aus unterschiedlichen Blickwinkeln (Chromatinstruktur, Reparaturwege, Energiemetabolismus) angegangen. Ein fundiertes mechanistisches und molekulares Verständnis ist eine unverzichtbare Grundlage für einen auf wissenschaftlicher Erkenntnis basierenden kombinatorischen Therapieansatz. Neben den wissenschaftlichen Forschungszielen ist auch der Kompetenzerhalt in der Strahlenforschung ein wichtiger Aspekt des Verbundprojektes, dem durch die Ausbildung von wissenschaftlichem Nachwuchs Rechnung getragen wird. Dazu zählen die Einbindung und Ausbildung von Doktoranden ebenso wie die Rekrutierung oder Weiterbeschäftigung talentierter Nachwuchswissenschaftler (Postdoktoranden). Neben der Forschungsarbeit erlaubt das Verbundprojekt dem Nachwuchs durch den regelmäßigen Austausch eine erleichterte Heranführung an die Strahlenforschung beziehungsweise eine Vertiefung vorhandener Kenntnisse sowie eine Vernetzung auf nationaler Ebene.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In dem Berichtszeitraum vom 01.07.2022 bis zum 31.12.2022 wurden die Auswertungen der Li-UNILAC und C-SIS Strahlzeiten abgeschlossen, die Daten miteinander abgeglichen und weiterführende Experimente durchgeführt.

Die von den Strahlzeiten erhaltenen Ergebnisse zeigen ein deutlich reduziertes zelluläres Überleben, wenn Inhibitoren und Strahlung kombiniert werden. Bei den Experimenten wurden zum einen der glykolytische Inhibitor 2-Deoxy-D-Glucose (2-DG) und zwei Inhibitoren der antioxidativen Verteidigungssysteme Glutathion (GSH) und Thioredoxin (TRX) eingesetzt. In der zweiten Kombination wurden 2-DG und ein NQO1-Inhibitor genutzt, der die Regeneration des Reduktionsmittels Hydroquinone blockiert. Mittels Aktivitäts-Assay konnte gezeigt werden, dass der Inhibitor ES-936 das Enzym NQO1 in der eingesetzten Konzentration effektiv um ca. 50% hemmt. Ebenso führte die eingesetzte Konzentration von 2-DG zu einer Hemmung der Glykolyse von bis zu 50% (Bestimmung mit dem Seahorse-Metabolic Analyzer). Wie auch bei den zuvor durchgeführten Experimenten, bei denen die Inhibitoren in Kombination mit Röntgenstrahlen getestet wurden, konnte unter diesen Bedingungen ein additiver Effekt von Schwerionenstrahlung und Inhibitoren beobachtet werden. Damit scheint die durch die Schwerionen erzeugte erhöhte Schadenskomplexität neben der generell erhöhten Wirksamkeit auf Zellproliferation bzw. -überleben keine geänderte Interaktion mit den eingesetzten Inhibitoren zu haben. Bei der Li-UNILAC Strahlzeit zeigte sich ein DNA Reparaturdefekt nach Behandlung der Krebszellen mit den Inhibitoren 2-DG und ES-936 in Kombination mit Schwerionenbestrahlung. Bei diesem Experiment wurde zudem in einem Teil der Proben eine morphologische Änderung der Zellkerne beobachtet. Apoptoseinduktion konnte allerdings durch einen TUNEL-Assay ausgeschlossen werden. Eine Analyse des Zellwachstums (FACS, Sulforhodamin) zeigte die Proliferationshemmung von 2-DG speziell in deren Kombination mit ES-936, die mittels EdU-Färbung bestätigt werden konnte. Die Bestrahlung verstärkte die Proliferationshemmung zusätzlich. Da Glukose auch im Pentose-Phosphat-Weg verbraucht wird, wird zurzeit getestet, ob dieser auch signifikant durch die Zugabe von 2-DG betroffen ist und zu dem Phänotyp beiträgt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Nachdem die Auswertungen der Strahlzeiten abgeschlossen sind, soll nun charakterisiert werden, auf welche Weise die einzelnen Inhibitoren zu dem beobachteten Phänotyp beitragen. Zum einen wird untersucht werden, ob 2-DG durch Hemmung der Glykolyse, des Pentose-Phosphat-Weges oder durch einen anderen Mechanismus die Proliferationshemmung auslöst. Zum anderen wollen wir analysieren, ob der Inhibitor ES-936 durch Hemmung von NQO1 tatsächlich den ROS-Level erhöht und welche Redoxäquivalente betroffen sind.

Im Berichtszeitraum wurde ein DNA Reparaturdefekt beobachtet, wenn Zellen mit den Inhibitoren 2-DG und ES-936 in Kombination mit Lithiumionen behandelt wurden. Dieser Reparaturdefekt wurde nicht in Kontrollexperimenten mit Röntgenstrahlung beobachtet. Dies ist ein deutlicher Hinweis, dass die Wirkung der metabolischen Inhibitoren auf die Reparaturkapazität mit der DNA Schadenskomplexität verknüpft ist. Zur Absicherung dieser Befunde ist geplant, das Experiment mit alpha- und Röntgenbestrahlung zu wiederholen.

Zudem sind Vorarbeiten zur Wirkung der NAD-Kinaseinhibition in Hinblick auf die genehmigten Strahlzeiten am Therapiebeschleuniger in Marburg geplant.

5. Berichte, Veröffentlichungen

N. Aeverbeck et. al. The Ubiquitin Ligase RNF138 Cooperates with CtIP to Stimulate Resection of Complex DNA Double-Strand Breaks in Human G1-Phase Cells. *Cells* 2022;11(16):2561.

| | | |
|---|--|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsklinikum Essen Institut für Medizinische Strahlenbiologie Prof. Dr. phil. nat. G. Iliakis | | Förderkennzeichen: 02 NUK 054B |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt B | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2020 bis 31.12.2023 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 913.833,00 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 tieferegehende 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 γ H2AX Foci mittels konfokaler Mikroskopie. Fokus liegt hier auch auf der γ H2AX 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

Es wurden signifikante Verbesserungen in der Effizienz der Herunterregulation (knockdown) von CTCF- und SMC1- (Untereinheit von Cohesin) unter Verwendung von siRNA erreicht, was bessere experimentelle Bedingungen für die Experimente ermöglichte. Zudem wurde ein doppeltes Knockdown sowohl von CTCF als auch von SMC1 durchgeführt. Eine solche siRNA-basierte Herunterregulierung von CTCF und SMC1 führte zu einer signifikanten Sensibilisierung menschlicher Epithelzellen (RPE-1 hTert, im Folgenden als RPE bezeichnet) nach Bestrahlung mit niedrigem LET. Um zu untersuchen, wie CTCF die Signalübertragung und Reparatur nach Induktion von DSB beeinflusst, wurden verschiedene Signal- und Reparaturproteine mittels Immunfluoreszenzmikroskopie und Western Blot untersucht. Unter Verwendung einer zeitlich begrenzten EdU-Behandlung (Thymidin-Analogon) und der begleitenden Markierung von S-Phasen-Zellen konnte die Analyse zwischen Zellen unterscheiden, die sich zum Zeitpunkt der Bestrahlung in der G1-Phase, in der S-Phase oder in der G2-Phase befanden. Untersucht wurden auch Zellen in der G2-Phase, die zuvor in der S-Phase bestrahlt wurden. Die Untersuchung der γ -H2AX-Foci nach CTCF-knockdown in mit Röntgenstrahlen bestrahlten Zellen zeigte nur einen minimalen Anstieg im Vergleich zur Kontrollgruppe, was auf in der S- und G2-Phase bestrahlte Zellen vor allem im Niedrigdosisbereich (0,5 Gy) beschränkt ist. Ein größerer Anstieg der Zahl der γ -H2AX-Foci wurde in CTCF-depletierten Zellen beobachtet, die einem hohen LET-IR (^{12}C -Ionen) ausgesetzt waren. Bemerkenswerterweise vergrößern sich die γ -H2AX-Foci nach CTCF-Knockdown im Vergleich zur Kontrollgruppe (sowohl bei niedriger als auch hoher LET IR). Die Bildung von 53BP1-Foci zeigte jedoch keine Veränderung nach CTCF-Herunterregulierung in mit Röntgenstrahlen bestrahlten Zellen.

Im Gegensatz dazu war die Resektion in G2-Phasen-Zellen, gemessen an der Bildung von RPA70-Foci, bei allen getesteten IR-Dosen (0.5, 1 und 2 Gy) signifikant niedriger als in Kontrollzellen. Dagegen ist die Resektion nach ^{12}C -Ionen-Exposition erhöht. Eine reduzierte Phosphorylierung des ATM-Substrates Kap1 (pKap1) wird auch nach Herunterregulierung von CTCF und SMC1 nach Exposition sowohl mit Röntgenstrahlen als auch mit ^{12}C -Ionen beobachtet. Dies deutet auf eine Rolle dieser Proteine bei der Initiierung der DNA damage induzierten (DDR) Signalgebung.

Die Reduzierung von CTCF und SMC1 führt zudem zu einer verringerten Reparatureffizienz durch HR und SSA, gemessen unter Verwendung von I-SceI-basierten Reporterzelllinien. Die Anzahl der in der G2 induzierten Chromosomenbrüche und Translokationen nahm nach einem Knockdown von CTCF und SMC1 (sowohl Röntgen- als auch ^{12}C -Ionen ausgesetzt) signifikant zu. Unsere vorläufigen Daten deuten auch darauf hin, dass die Aktivierung des G2-Checkpoints nach der Bestrahlung nicht signifikant durch das CTCF-Knockdown beeinflusst wird. Das SMC2-Knockdown führte zu hoher Zytotoxizität; daher konnten unter dieser Bedingung keine Experimente durchgeführt werden.

Die siRNA-basierte Herunterregulierung von CAPH (Condensin I) und CAPD3 (condensin II) wird auch in menschlichen Epithel- und Fibroblasten Zellen etabliert, um deren Einfluss auf die DDR-Signalgebung nach IR-Exposition zu untersuchen. Während ein Knockdown von einzelnen Condensinen (Condensin I oder Condensin II) einen minimalen Einfluss auf die Strahlenempfindlichkeit von RPE-Zellen hatte, führte ein kombiniertes Knockdown dieser Proteine zu einer signifikanten Steigerung der Strahlenempfindlichkeit. Interessanterweise, führte das gleichzeitige Knockdown von Condensin I + II zu einem DSB-Reparaturdefekt durch Beeinträchtigung der resektionsabhängigen Signalwege HR, SSA und alt-EJ.

4. Geplante Weiterarbeiten

1. Wir beabsichtigen einen weiteren siRNA-Satz gegen CTCF, SMC1, Condensin I und II einzuschließen, um die bisher erhaltenen Ergebnisse zu validieren.
2. Es erfolgt eine eingehende Analyse der G2-Checkpoint-Signalgebung in Zellen nach CTCF, SMC1, Condensin I und II knockdown und sowie deren Auswirkungen auf die ATM- und ATR-Signalwege.
3. Die Untersuchung der Rolle von PARP und ALC1 bei der Rekrutierung von CTCF und Cohesin für DNA-Schäden wird untersucht. Dabei werden verschiedene PARP1-Inhibitoren und PARP1^{-/-} A549-Zellen verwendet.
4. Die Rolle von CTCF, Cohesin und Condensin I+II bei der Signalübertragung und Reparatur von DSBs werden bei hohen Strahlendosen mit Hilfe von PFGE untersucht.
5. Die im März 2022 bei der GSI durchgeführten Experimente sollen bei UNILAC während der Strahlzeiten im Frühjahr/Sommer 2023 wiederholt werden.
6. Die Auswirkung von CTCF-, SMC1-, Condensin-I- und -II-Knockdowns auf die resektionsabhängige DSB-Reparatur wird weiter untersucht. Der DNA-PKcs-Inhibitor NU7441 dient dazu c-NHEJ auszuschalten.
7. Der Einfluss der Herunterregulation von CTCF, Cohesin und Condensin I+II auf die Entstehung von Chromosomenaberrationen (z. B. Translokationen) soll mittels klassischer Zytogenetik in humanen Tumorzellen bestimmt werden. Die Ergebnisse werden mit denen von normalen menschlichen Zelllinien verglichen.
8. Die Auswirkung von CTCF-, SMC1-, Kondensin-I- und -II-Knockdowns wird auf die Kinetik von 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 Studien konnten wir die Hintergründe der synthetischen Letalität von BRCA2 mit Rad52 und Pol θ aufklären. Unsere Arbeiten verdeutlichen, 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, die zur Ausbildung von Mikrokernen und letztlich zum Zelltod führen. Unsere Studien zeigen zudem, dass Rad52 in BRCA2-defizienten Zellen wichtig ist, um eine vorzeitige Reparatur resektierter DSBs mittels Alt-NHEJ in der G2-Phase zu unterdrücken, da diese zur Ausbildung von Chromosomen-Fusionen führen kann, die meist eine letale Wirkung haben.

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 über den Unterweg des *synthesis-dependent strand-annealing* (SDSA), 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. Spannenderweise sterben ATRX-defiziente Zellen nach RecQ5-Depletion bereits ohne DNA-Schädigung sehr stark ab. Diese starke Empfindlichkeit gegenüber einem RecQ5-Verlust konnte für verschiedene ATRX-defiziente Zelllinien bestätigt werden und tritt so in ATRX-profizienten Zellen nicht auf. Neben strahleninduzierten DSBs sind während der Replikation auftretende, ein-endige DSBs klinisch besonders relevant. Um die Bedeutung der beiden HR-Unterwege für die Reparatur ein-endiger DSBs zu bestimmen, wurde das Reparaturverhalten nach Behandlung mit dem Topoisomerase-Inhibitor CPT untersucht. In ATRX-defizienten Zellen werden CPT-induzierte DSBs weitgehend vollständig repariert, eine Depletion von RecQ5 führt hier zu einem partiellen Reparaturdefekt. Dies deutet darauf hin, dass zumindest ein Teil dieser DSBs in ATRX-defizienten Zellen über den SDSA-Weg repariert wird. Neben RecQ5 konnte in unseren bisherigen Studien mit RecQ1 ein weiterer Faktor identifiziert werden, der eine spezifische Funktion im SDSA-Weg hat und dessen Verlust zu einem Reparaturdefekt in ATRX-defizienten Zellen führt. In weiterführenden Studien soll nun die Funktion von RecQ1 genauer charakterisiert werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

1. Teil: Bisher konnten wir zeigen, dass unreparierte DSBs in BRCA2- oder Rad51-defizienten Zellen mittels Alt-NHEJ in der Mitose repariert werden. Im weiteren Verlauf des Projekts soll nun untersucht werden, ob diese mitotische Reparatur auch möglich ist, wenn anderen HR-Faktoren *upstream* oder *downstream* von BRCA2 defekt sind.

2. Teil: Im weiteren Verlauf des Projekts soll die Bedeutung der beiden HR-Unterwege für die Reparatur ein-endiger DSBs weiter untersucht werden. Hierzu soll das Verhalten von ATRX-defizienten Tumorzellen sowie neu-generierter ATRX-KO-Zelllinien nach CPT-Behandlung weiter analysiert werden. Außerdem soll die Funktion von RecQ1 im SDSA-Weg durch Untersuchung unterschiedlicher Deletions-Mutanten von RecQ1 genauer charakterisiert werden.

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>

| | | |
|---|---|---|
| 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 (01.07.2022 – 31.12.2023) wurden die systematische Analyse der Auswirkungen einer pharmakologischen Hemmung von PARP1, den Proteinkinasen der DNA-Schadensantwort, ATM, Atr, Chk1 sowie DNA-PK, bzw. die Hemmung von PARP1 auf die Strahlenempfindlichkeit von Zellen basierend auf der *High Content Analysis* (HCA) wurde im Rahmen einer Masterarbeit abgeschlossen. Dabei kamen auch isogene MCF7-Zelllinien mit einer verringerten *BRCA1* bzw. *BRCA2*-Gendosis zum Einsatz. Dabei zeigten ATRi, Chk1i, PARP1i und CDC7i generell eine stärkere Hemmung des Wachstums bei den Zelllinien mit verminderter *BRCA1*-Gendosis. Ein synergistische Effekt mit IR-Bestrahlung deutet sich dabei aber nur in Kombination mit PARP1i an. Auf Grundlage der im früherem Berichtszeitraum in Jena generierten Proben konnten durch den Verbundpartner in Dresden hochwertige Metabolomdatensätze generiert und aufwendig ausgewertet werden. Es konnten potentielle Stoffwechselwege identifiziert werden, die nun in weiteren Experimenten validiert werden. In Jena untersuchen wir dabei mittels eines HCA-basierten, RNAi-vermittelten Knockdownscreens für die zentralen Enzyme der identifizierten Stoffwechselwege, welche Auswirkungen deren Hemmung auf das Wachstum und die DNA-Schadensentwicklung von humanen Mammakarzinomzellen haben. Basierend auf die dadurch gewonnenen Ergebnisse und den parallelen Untersuchungen unserer Partner in Dresden auf das klonogene Überleben werden die Stoffwechselwege, die den stärksten Einfluss auf die Strahlenempfindlichkeit zeigen, näher analysiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Der Schwerpunkt für die Restlaufzeit des Teilprojektes ist der Abschluss des RNAi-Knockdownscreens und ergänzende Arbeiten wie z.B. die Bereitstellung von Proben für eine gezielte Metabolom-Analyse, um potente Targets in durch die Partner in Dresden in einer größeren Anzahl von Mammakarzinommodellen zu charakterisieren und verifizieren. Hierfür ist der positiv beschiedene Antrag auf kostenneutrale Verlängerung (bis 06/2023) wichtig

5. Berichte, Veröffentlichungen

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** (2022) Partial Reduction in BRCA1 Gene Dose Modulates DNA Replication Stress Level and Thereby Contributes to Sensitivity or Resistance.. *J Mol Sci* 23(21):13363.

| | | |
|---|---|---|
| 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 Strahlensensibilität 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 01.07.2022 bis 31.12.2022 wurden die Experimente an synchronisierten Zellen zum Einfluss der unterschiedlichen Zellzyklusphasen auf die Strahlenempfindlichkeit zu Ende geführt. MDA-MB-231 Zellen wurden dafür synchronisiert und in der G1-Phase, sowie zu Beginn, in der Mitte und am Ende der S-Phase bestrahlt. Die Analysen zeigen, dass die Strahlenempfindlichkeit zellzyklusspezifisch variiert. Die Aufklärung der zugrundeliegenden Mechanismen befinden sich momentan in der Fertigstellungsphase. Dazu wird neben Koloniebildungstests die zellzyklus-spezifischen Aktivierung der DNA-Schadensantwort, Marker der DNA-Reparatur und Auswirkungen auf die DNA-Replikation untersucht.

Aufgrund der Corona-Situation besteht weiterhin ein eingeschränkter Laborbetrieb. Das Personal arbeitete häufig aufgrund von Quarantänemaßnahmen und limitierter Personenzahl im Labor im Homeoffice und es bestehen weiterhin lange Lieferzeiten für benötigte Agenzien.

4. Geplante Weiterarbeiten

1. Auf Basis, der von den Projektpartnern durchgeführten Metabolom-Analysen, sollen identifizierte Gene pharmakologisch und genetisch in verschiedenen humanen Brustkrebs-Modellen inhibiert und ihre Auswirkungen auf die Strahlenempfindlichkeit untersucht werden. Vom beschriebenen Untersuchungsprogramm wird nicht abgewichen. Die geplanten Versuche werden innerhalb der bewilligten, kostenneutralen Verlängerung abgeschlossen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

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

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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 (01.07.2022 – 31.12.2022) wurde Fr. Rocio Martesanz-Sanchez als Doktorandin ab dem 01. Oktober 2022 auf das Projekt neu eingestellt und der Antrag auf kostenneutrale Verlängerung positiv beschieden (neues Ende 03/2024).

Die Analyse der im vorherigen Berichtszeitraum durchgeführten Metabolomprobenvorbereitung, -sammlung und -messung konnte auf Dresdner Seite an und mit der Metabolom Facility der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, experimentell und bioinformatisch finalisiert werden. Diese großen Datensätze und aufwendigen Auswertungen wurden mehrfach (zoom, Konsortiumtreffen am 19.09.2022 in Dresden) intensiv innerhalb des Konsortiums diskutiert. Es konnten potentielle Stoffwechselwege identifiziert werden, die nun in weiteren Experimenten validiert werden. In Dresden untersuchen wir gerade mittels eines RNAi-basierten Knockdownscreens für die zentralen Enzyme der identifizierten Stoffwechselwege, welche Auswirkungen deren Hemmung auf das klonogene Überleben von humanen Mammakarzinomzellen hat. Anhand der Ergebnisse dieses weitgefächerten Screens fokussieren wir uns im Anschluß auf die potentesten Kandidatenenzyme in einer großen Anzahl an Mammakarzinomzellmodellen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Auf Basis der Metabolom-Analysen führt die Doktorandin die weiteren, im Antrag skizzierten Experimente mittels genetischer und 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 sind keine Veröffentlichungen erfolgt.

| | | |
|--|---|---|
| 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 31.12.2023 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 673.430,00 EUR | Projektleiter: Dr. 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 Versuche mit den renalen Zellen von Menschen (HEK-293) und Ratten (NRK-52E) wurden in Kooperation mit dem Verbundpartner TUD fortgeführt. Dabei wurde die zeitabhängige Speziation von Uran im Zellkulturmedium, im Überstand der behandelten Zellen sowie in/an den Zellen beider Zelllinien untersucht. Sowohl im Zellkulturmedium als auch in den Überständen bildet sich eine Uranylcarbonat-Spezies. Bei den Zellen dagegen wird eine Phosphatspezies vermutet. Des Weiteren wurde mittels ICP-MS die zeit- sowie konzentrationsabhängige Bioassoziation an Uran bestimmt. Zudem wurden morphologische Zellveränderungen der NRK-Zellen nach Inkubation von Uran oder HEDP (1-Hydroxyethan-1,1-diphosphonsäure) durch Anfärbung der Zellkerne und des Zytoskeletts durchgeführt. Nach Inkubation mit Uran schwellen die Zellen an, jedoch bleibt das Zytoskelett intakt. Bei HEDP kommt es bei der höchsten Konzentration (3 mM) zur Schrumpfung der Zellen, wobei das Zytoskelett teilweise nicht mehr vorhanden ist.

TP3/AP2: Erste Versuche zum Einfluss der (potenziellen) Dekorporationsmittel DTPA (Diethylentriamin-pentaessigsäure) und HEDP auf die Speziation von Uran unter physiologisch relevanten pH-Bedingungen wurden mittels kryo-TRLFS durchgeführt. Uran zeigt mit dem Bisphosphonat HEDP eine Komplexbildung, mit DTPA findet dagegen keine statt.

TP3/AP4: Zur Quantifizierung der Dekorporationswirkung von EGTA (Ethylenglykol-bis-(2-aminoethyl)-N,N,N',N'-tetraessigsäure) im menschlichen Verdauungssystem wurden erste zeitabhängige Experimente durchgeführt: Diese zeigten, dass Carbonat, Phosphat und Mucin innerhalb von 24 Stunden durch EGTA verdrängt werden.

TP3/AP6: Der Komplex aus Eu(III) und EGTA wurde mittels Isothermaler Titrationskalorimetrie (ITC) weiter thermodynamisch beschrieben und die Reaktionsentropie, -enthalpie und Gibbs-Energie der Komplexbildungsreaktion bestimmt. Zum besseren Vergleich wurden dieselben Experimente (TRLFS und ITC) mit dem gut bekannten Komplexbildner Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) durchgeführt. Die Ergebnisse von EDTA und EGTA mit Europium und Curium werden für eine Veröffentlichung vorbereitet.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Wechselwirkung von HEDP mit Uran sowie in Anwesenheit der natürlichen Liganden in den Biofluiden soll weiter untersucht werden. Des Weiteren sollen fehlende thermodynamische Daten von den gebildeten Komplexen ermittelt werden. Zudem werden die Zellexperimente in Kooperation mit dem Verbundpartner TUD fortgesetzt.

Die Verdrängungsexperimente der biologischen Liganden durch EGTA werden fortgesetzt. Aufbauend auf den Ergebnissen der Vorversuche wird untersucht, ab welcher Konzentration EGTA die biologischen Liganden in den in der Natur vorkommenden Konzentrationen verdrängen kann. Zum besseren Vergleich sollen bereits bekannte Dekorporationsmittel wie EDTA oder DTPA nach den gleichen Gesichtspunkten untersucht werden. Die Deuterierungsversuche für NMR-Untersuchungen sollen ausgeweitet werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Barkleit, A.; Heller, A.; Walther, C.; Walther, D.; Raskob, W.: RADEKOR: Speciation and transfer of radionuclides in the human organism especially taking into account decorporation agents – a joint project. 5th International Conference on Radioecology & Environmental Radioactivity (ICRER), 04.-09.09.2022, Oslo, Norwegen. Poster.

Friedrich, S.; Holtmann, L.; Kretzschmar, J.; Drobot, B.; Stumpf, T.; Barkleit, A.: Complexation of Eu(III) and Cm(III) by EGTA related aminopolycarboxylic acids. Actinides revisited, 21.-23.09.2022, Dresden. Poster.

Butscher, D.; Senwitz, C.; Steudtner, R.; Heller, A.; Stumpf, T.; Barkleit, A.: Untersuchung der Wechselwirkung von Uran(VI) mit den Biofluiden des menschlichen Verdauungssystems sowie mit Nierenzellen. Jahrestagung der Fachgruppe Nuklearchemie 2022, 04.-06.10.2022, Bergisch Gladbach. Poster.

Friedrich, S.; Kretzschmar, J.; Drobot, B.; Stumpf, T.; Barkleit, A.: Complexation of Eu(III) and Cm(III) by EGTA related aminopolycarboxylic acids. ATAS-AnXAS workshop, 17.-21.10.2022, Grenoble, Frankreich. Vortrag.

Butscher, D.; Steudtner, R.; Stumpf, T.; Barkleit, A.: Investigation of the interaction of uranium(VI) with the biofluids of the human digestive system. ATAS-AnXAS workshop, 17.-21.10.2022, Grenoble, Frankreich. 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 Untersuchungen zur Zytotoxizität des Ra-Analogons Ba auf Rattennierenzellen durchgeführt, welche bis zu einer Konzentration von 10^{-4} M keinen Einfluss auf Morphologie und Metabolismus zeigten. Bei höheren Ba-Konzentrationen traten Ausfällungen auf. Zusätzlich wurde die intrazelluläre Akkumulation von Eu, Ba und U(VI) in Nierenzellen von Mensch und Ratte bestimmt. In beiden Zelllinien ergab sich die Reihenfolge $U(VI) > Eu > Ba$. Dies korreliert sehr gut mit den Vitalitätsanalysen, die eine analoge Abstufung in der Zytotoxizität ergaben. Zur Identifizierung des zugrundeliegenden Zelltodmechanismus wurden diverse Bioassays etabliert. Mittels chemischer Mikroskopie wurde das in Rattennierenzellen gebundene Eu in kernnahen Vesikeln lokalisiert. Alle Messungen zeigten eine dominierende Eu(III)-Spezies, die mit TRLFS-Messungen an Zellsuspensionen bestätigt wurde, aber nicht der löslichen Eu-Protein-Spezies im Zellkulturmedium entspricht. TRLFS-Messungen an

Medienüberständen nach Zellexposition ergaben keine Veränderung der Spektren. Eine Publikation zur Zytotoxizität von Eu, U(VI) und Ba ist in Arbeit.

Im AP 5 wurde die Komplexbildung von Eu + HEDP bei extremen pH-Werten mittels IR und NMR untersucht. Im millimolaren Konzentrationsbereich wurde bereits bei pH 0.5 die Bildung des löslichen 1:1-Komplexes mit HEDP²⁻ und die Bildung eines Chelatrings nachgewiesen. Auch bei pH 13 liegt Eu in diesem Konzentrationsbereich wieder komplett in Lösung vor. Die NMR-Spektren bei Eu:HEDP = 1:1 zeigen ungewöhnliche Peaks, die darauf hindeuten, dass die Phosphonatgruppen des Liganden nicht mehr äquivalent sind. Mit einem einfachen, mononuklearen Eu-HEDP-Komplex ist das nicht erklärbar und wird noch weiter untersucht. Darüber hinaus wurde die Löslichkeit von Eu und HEDP im Zellkulturmedium in Abhängigkeit von der Inkubationszeit und Reihenfolge der Zugabe untersucht. Hier zeigte sich, dass die Eu-Bindung an Proteine des Mediums nur bedingt mit der Bildung der schwer löslichen Eu-HEDP-Komplexe konkurrieren kann. Mit Hinblick auf AP 2 und die Durchführung der Zytotoxizitätsbestimmung von Metall + DekoMittel auf Zellen, spricht dies gegen die Nutzung des Eu-HEDP-Systems. Eine Publikation zur Eu-Komplexierung mit HEDP ist in Arbeit.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im AP 2 wird die Zytotoxizität von ²⁴³Am auf Nierenzellen in An- und Abwesenheit von Dekorporationsmitteln (DM) bestimmt. Des Weiteren werden Vitalitätsanalysen sowie chemisch-mikroskopische Analysen von Eu nach Dekorporation durchgeführt, um den Einfluss des DM auf Zytotoxizität, Speziation und Lokalisierung von Eu in den Zellen zu analysieren. Dies soll durch elementspezifische TEM-EDX-Aufnahmen ergänzt werden. Zusätzlich werden Bioassays zur Charakterisierung der Zelltod-Mechanismen sowie Analysen zur Identifizierung des Endozytoseweges durchgeführt.

Im AP 3 und 4 werden Wachstumskurven von Leber- und Darmzellen aufgenommen sowie die Zytoxizität von Eu und Ba auf diese Zellen bestimmt.

Im AP 5 wird die bei 1 mM Eu, pH 13 und 1:1-Verhältnis gebildete Eu-HEDP-Komplexspezies mittels TRLFS, ATR-FT-IR und ESI-MS näher untersucht. Auch die Niederschläge der Eu-HEDP-Komplexe werden weiter charakterisiert und wenn möglich Strukturmodelle abgeleitet. Die Speziation von Eu + DTPA im biologischen pH-Bereich wird bestimmt.

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

Konferenzen: 1) GDCh-Jahrestagung FG Nuklearchemie, 10/22, Bergisch-Gladbach/DE; 2) Advanced Techniques in Actinide Spectroscopy (ATAS), 10/22, Grenoble/FRA

Vorträge: 1) Senwitz et al. "Impact of Eu(III) and U(VI) as well as HEDP and DTPA on human and rat kidney cells *in vitro*" (GDCh); 2) Heller et al. „Multi-method investigation of the Eu complexation with HEDP“ (ATAS)

Poster: 1) Heller et al. „Multi-method investigation of europium(III) complexation with HEDP over a wide pH range“ (GDCh); 2) Barkleit et al. "Speciation and Transfer of Radionuclides in the Human Organism Especially Taking into Account Decorporation Agents (RADECOR) - a Joint Project" (GDCh)

| | | |
|--|---|---|
| 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 Vorbereitung zukünftiger ESI-Messungen von Radium anstatt des inaktiven Homologs Barium wurden erstmals Testmessungen an Radium-Tracerlösungen verschiedener Aktivitätskonzentrationen durchgeführt. Detektiert werden konnte reiner ^{226}Ra -Tracer erstmals ab einer Konzentration von circa 3 kBq/mL.

Zur Strukturaufklärung und Charakterisierung wurden Ra(II)/Ba(II)-haltige Komplexe mit Glucosamin, Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) und Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) synthetisiert. Die so hergestellten Komplexe wurden außer mit Elektrospray-Ionisation (ESI) mittels Infrarotspektroskopie (IR) und Kernspinresonanzspektroskopie (NMR) untersucht.

Bei der Synthese des HOPO-Liganden wurde Carboxy-1-hydroxy-2(1H)-pyridinone nach einer anderen Literaturquelle als bisher hergestellt und dessen Ausbeute von 30 % auf 60 % erhöht. Die Ausbeute der weiteren Stoffe wurden für 1-Benzyl-oxo-6-carboxy-2(1H)-pyridinone von 1 % auf 91% und für 1,2-HOPOBn Acid Chloride von 40 % auf 78% erhöht. In einem weiteren Schritt wurde 3,4,3-LI(1,2-HOPO)Bn synthetisiert.

AP 4: Für die geplante thermodynamische Modellierung der Speziation mittels PhreeqC wurde Literaturrecherche bezüglich der nötigen Gleichgewichtskonstanten durchgeführt. Für die Modellierung der Metallsorption an Proteinen wurde bezüglich gängiger Oberflächenkomplexierungsmodelle recherchiert. Eine erste, versuchsweise Implementierung eines solchen Modells in PhreeqC wurde vorgenommen.

In Vorbereitung auf TP 6 wurde das UBM-Protokoll mit bariumhaltigem Mangold durchgeführt. Dabei zeigte sich eine Bioverfügbarkeit von circa 50 %. Für ESI-Messungen solcher Biofluide sind allerdings höhere Konzentrationen in den Biofluiden notwendig. Die Vorbereitung für Versuche mit radium- und bariumhaltigen Paranüssen wurden ebenfalls getroffen.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Die Synthese Ra(II)/Ba(II)-haltiger Komplexe soll mit weiteren Liganden fortgeführt werden.
- Charakterisierung von Referenzverbindungen mit Radium.
- Die Speziation von Barium und Radium im Biofluidsystem in Abhängigkeit von Komplexbildnern soll in weiteren Messungen fortgeführt werden.
- Messungen von Biofluiden nach Durchmischung mit bariumhaltigem Mangold oder Paranüssen. Die dazu nötigen Mengen an Mangold und Parannüssen müssen dazu bestimmt werden.
- Weiterentwicklung der Modellierung der Proteinsorption. Dazu müssen Batchversuche durchgeführt werden, um mehr experimentelle Daten zu erhalten.
- Die Synthese des HOPO-Liganden wird fortgesetzt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Konferenzvortrag auf der ERA 14 in York mit dem Titel „Influence of potential complexing and decorporation agents on the speciation of radium in the human digestive system“.

Konferenzvortrag auf der GDCh Fachtagung Nuklearchemie in Bergisch Gladbach mit dem Titel „Speziation von Ra(II) im menschlichen Verdauungstrakt in An- und Abwesenheit von Dekorationsmitteln“

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Verein für Kernverfahrenstechnik und Analytik 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 β -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

Zur Bestimmung von ^{228}Ra über sein Tochternuklid ^{228}Ac ist die Kombination der drei Chromatographie-Schritte über TEVA-Resin (Extraktion), Dowex 50Wx8 (Kationenaustausch) und DGA-Resin (Extraktion) detaillierter untersucht worden. Dazu wurde ein ^{232}Th -Standard verwendet, der im Gleichgewicht mit ^{228}Ra und ^{228}Ac steht. Die Qualität der Abtrennung wurde durch mehrere LSC-Messungen der ^{228}Ac -Fraktionen in kurzer Abfolge hintereinander und dem Vergleich mit dem theoretischen Zerfall überprüft worden.

| Sample | | ^{226}Ra | ^{228}Ra | ^{228}Th |
|----------|--------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | [Bq/kg FM] | [Bq/kg FM] | [Bq/kg FM] |
| 3133.P14 | $a_{i,MW}$ | 51,6 | 47,7 | 26,0 |
| | $u(a_{i,MW})$ | 3,7 | 3,0 | 1,8 |
| | $u_{rel}(a_{i,MW})$ | 7,2% | 6,2% | 6,9% |
| | $u_{rel}(\text{MinMax})$ | 24,8% | 19,5% | 20,1% |
| 3133.P15 | $a_{i,MW}$ | 35,6 | 35,9 | 19,6 |
| | $u(a_{i,MW})$ | 4,6 | 6,0 | 3,4 |
| | $u_{rel}(a_{i,MW})$ | 12,9% | 16,7% | 17,6% |
| | $u_{rel}(\text{MinMax})$ | 43,7% | 46,4% | 60,7% |
| 3133.P16 | $a_{i,MW}$ | 42,2 | 37,2 | 19,3 |
| | $u_{rel}(a_{i,MW})$ | 8,7 | 6,2 | 3,5 |
| | $u_{rel}(a_{i,MW})$ | 20,7% | 16,6% | 18,3% |
| | $u_{rel}(\text{MinMax})$ | 82,9% | 54,8% | 59,1% |

Von den drei 1-kg-Chargen an Paranüssen (P14-16) liegt eine abschließende Auswertung der gammaspektrometrischen Messungen vor (Tabelle links). Dazu sind die Mittelwerte der fünf Einzelmessungen und deren Abweichungen voneinander betrachtet worden. Bezüglich der gamma-spektrometrischen Gesamtunsicherheit von 7-10% ist P14 homogen ($u_{rel}(a_{i,MW})$ 6,2-7,2%), während P15 ($u_{rel}(a_{i,MW})$ 12,9-17,6%) und P16 ($u_{rel}(a_{i,MW})$ 16,6-20,7%) inhomogen sind, bezgl. der Abweichung des kleinsten vom höchsten Messwerts sind

alle drei Chargen inhomogen (Abweichungen von 19,5-82,9%).

Aufgrund dieses Fakts soll innerhalb der Verzehrstudie jeweils immer nur die Hälfte einer Paranuss gegessen, die andere Hälfte an das Labor zur Analyse zurückgegeben werden.

Aufbauend auf einer BfS-Studie von 2006, in der mehr als 400 Mineralwässer untersucht und Ingestionsdosen D_i für verschiedene Altersgruppen (0 a bis > 17 a) bestimmt wurden, sind drei Wässer mit $D_0 > 0,1$ mSv/a und eines mit $D_0 = 0,076$ mSv/a ausgesucht worden. Die WHO empfiehlt einen Wert von $D_0 < 0,1$ mSv. Nur W2 mit Werten oberhalb der Erkennungsgrenze für ^{226}Ra und ^{228}Ra könnte für die Durchführung der 2. Verzehrstudie genutzt werden. Der Verzehr von 2 L W2 erhöht die laut UNSCEAR 2000 durchschnittliche Aufnahmemenge des ^{226}Ra von 0,11 Bq nur um 0,26 Bq bzw. des ^{228}Ra von 0,047 Bq nur um 0,020 Bq, was evtl. keine signifikant erhöhten Ausscheidungsraten zur Folge haben könnte.

4. Geplante Weiterarbeiten

Zur Validierung der Methode zur Bestimmung von ^{228}Ra sollen Analysen an Materialien mit bekannten ^{228}Ra -Gehalt und ein neuer ^{232}Th -Standard beschafft werden.

Die Durchführung der 1. Verzehrstudie ist für den Zeitraum Februar/März geplant.

In Vorbereitung der 2. Verzehrstudie wird ein weiteres Mineralwasser (Pedras) beschafft und gammaspektrometrisch auf evtl. Eignung untersucht.

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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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

Nachdem 2020 erfolgreich 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. Deshalb könnte eine kostenneutrale Verlängerung notwendig werden um alle Ziele zu erreichen.

Teilprojekt 5:

Die begonnene Literaturstudie wurde fortgesetzt und die Ergebnisse in einem internen Bericht zusammengestellt. Basierend auf den Erkenntnissen wurden folgende Arbeiten im Berichtszeitraum durchgeführt:

- 1) Modellierung des biokinetischen Verhaltens von Americium für die Szenarien Ingestion, Injektion und Inhalation mit der Programmiersprache R.
- 2) Schätzung der von den Organen aufgenommenen Dosen im Falle einer internen Exposition des menschlichen Körpers mit Americium.
- 3) Vergleich der simulierten Dosis- und Retentionswerte bzw. Ausscheidungsraten mit den von der ICRP veröffentlichten Referenzdaten für Americium-Expositionsszenarien. Die simulierten Werte stimmen mit den ICRP-Werten überein (-4% bis 13,85%). Abweichungen können durch die Angaben der ICRP mit nur einer signifikanten Stelle erklärt werden.
- 4) Sensitivitätsanalyse für das biokinetische Modell von Americium. Es wurden die für das Biokinetikmodell empfindlichsten Parameter ermittelt.
- 5) Die derzeitigen biokinetischen und dosimetrischen Modelle beruhen hauptsächlich auf den Daten, die aus Expositionsstudien am Menschen und an Tieren vorliegen. Diese Modelle müssen anhand von physiologischen (resp. biochemischen) Informationen zum Verhalten von Americium im Körper erklärt werden. In der Literatur sind jedoch nur begrenzte Informationen verfügbar. Zurzeit werden spezifische Organe/Kompartimente identifiziert, um das physiologische Verhalten von Americium in ihnen zu verstehen.

Teilprojekt 6:

Planungen und Ergebnisse der experimentellen Arbeiten am VKTA Rossendorf wurden gemeinsam mit den Verbundpartnern diskutiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Teilprojekt 5: In der Projektskizze haben wir vorgesehen, die United States Transuranium and Uranium Registries (USTUR) in den USA zu besuchen. Diese können Daten für unsere Modellierung zur Verfügung stellen. Im Jahr 2021-22 konnten wir die USA aufgrund der Corona-Pandemie nicht besuchen. Wir haben online mit den USTUR-Kollegen diskutiert. Der Besuch bei USTUR ist für Januar 2023 geplant, hierbei soll die Zusammenarbeit zur Fragestellung unseres Teilprojektes vertieft werden und geeignete am USTUR vorliegenden Datensätze identifiziert werden. Während der Reise ist auch ein einwöchiger Besuch des Los Alamos National Laboratory (LANL) geplant. Im LANL besteht eine große Erfahrung in der Auswertung von Daten aus Inkorporationsfällen. Der Besuch in den USA wird für Diskussionen zum Thema und die Planung eines weiteren längeren wissenschaftlichen Austauschs mit USTUR genutzt, die eine einmalige Ressource an Daten bietet. Hier stehen neben den Bioassay- und Behandlungsdaten auch Informationen über Organinhalte bei der Autopsie zur Verfügung. Beim ersten Besuch im Januar soll deren Datenbank nach brauchbaren Fällen durchsucht werden. Eine Zusammenarbeit zwischen USTUR und KIT besteht bereits seit 2010.

Teilprojekt 6:

Die Arbeiten in Teilprojekt 6 werden mit den Partnern im Hinblick auf Modellierung und Interpretation der experimentellen Daten abgestimmt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

| | | |
|---|--|---|
| 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 fernerer 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: Die Änderungen der Markierungsstrategie beim Projektpartner Jülich bedingt umfangreichere Messungen, da eine Vielzahl von Vergleichsmessungen und Kontrolluntersuchen sich als notwendig herausgestellt haben. Die Präparate für das Erstellen der Datensätze wurden vom Projektpartner Jülich in enger Absprache hergestellt und voranalysiert, so dass eine klare Zuordnung der Schädigungsstelle bzw. -zeit sowie der Reparaturdauer der DNA Brüche im Rahmen des Zellzyklus möglich ist. Es handelt sich um Jurkat Zell-Präparate mit

¹²⁵IuDR und nicht radioaktiver IuDR Markierung, die in früher und später S-Phase inkorporiert worden waren. Kontrollpräparate wurden mit Röntgenstrahlen (3Gy und 10Gy) bestrahlt und/oder der Einfrierprozedur ausgesetzt, die für eine Reparaturunterdrückung während der radioaktiven Schädigung notwendig ist. Markiert wurden γ H2AX, 53BP1 und MRE11 in paarweiser Kombination sowie in Kombination mit Heterochromatin (HC) (H3K9me3). Da die Datensätze umfangreich sind, sind sie derzeit noch in Bearbeitung und bedürfen noch einer systematischen Aufbereitung. Vorläufigen Ergebnisse zu Arbeitspaket H2, H3: Es wurden Änderungen der HC-Verpackung analysiert. Innerhalb einer Stunde nach Start der Reparatur unterscheiden sich die HC-Verpackungen bei Schädigung in früher oder später S-Phase nicht, d.h. ein verzögerter Reparaturanlauf. Im Vergleich dazu zeigen Zellen, die mit 3Gy low-LET bestrahlt wurden, eine HC-Relaxation innerhalb der ersten Stunde, die 24 Stunden oder länger anhält. Die Bestrahlung mit 10 Gy scheint Strukturen im HC unwiderruflich aufzulösen. Hierzu ist jedoch das generelle Verhalten und die Apoptoseanfälligkeit der Jurkat-Zellen näher zu analysieren. Bei radioaktiver Schädigung in später S-Phase erfolgt die HC-Relaxation in der 2. Stunde, bei Schädigung in der frühen S-Phase deutlich später. Allerdings sind die Unterschiede gering und durch Ko-Effekte beim Einfrieren überlagert. Daher wurden Auswerteverfahren erweitert und verbessert. Die Analysen von 53BP1 sowie γ H2AX Cluster weisen darauf hin, dass die Schädigungseffekte durch Einfrieren und radioaktiver Exposition additiv zu sehen sind. Dabei scheint mit zusätzlicher radioaktiver Schädigung eine länger andauernde Reparaturdynamik vorzuliegen.

b) H3, H4: Für die Analysen mit Oligonukleotid-Proben (neuere Hersteller) wurden Protokolle neu etabliert.

c) H1, H2, H3: Die Auswertungen der Experimente mit Zellen, die in Lösung einem Radiopharmakon mit ¹⁷⁷Lu (ca. 100 mGy) ausgesetzt waren, wurden für die Markerregionen (γ H2AX, 53BP1, Mre11, pATM und H3K9me3) abgeschlossen und sollen publiziert werden.

d) H1, H3: Es wurden 3 Zellsysteme hinsichtlich γ H2AX und Heterochromatin (H3K9me3) untersucht: a) normal proliferierende Fibroblasten; b) kontakthemmte Fibroblasten (quieszent) aus Langzeitkulturen (6 Monate); c) teilungsreaktivierte Fibroblasten aus Langzeitkulturen. Die Manuskripte zur Publikation sind in Arbeit.

f) H5: Die Modernisierung und technische projektbezogene Aufrüstung des zweiten Lokalisationsmikroskops ist abgeschlossen und das System wird für zwei Wellenlängen in den Routinebetrieb übernommen.

g) Aufgrund der besonderen Eigenschaften der Jurkat-Zellen und deren Chromatin-Organisation bzw. Reorganisation wurden die Auswertelgorithmen zur topologischen Analyse um Verfahren des Persistent-Imaging und Principal Component Analysis erweitert. Die neuen Softwarepakete sind getestet und zusammen mit Anwendungen zur Publikation eingereicht.

4. Geplante Weiterarbeiten

H1, H2, H3, H4: Fortsetzung und Abschluss der Messungen und Auswertungen, insbesondere der umfangreichen Präparatesätze aus Jülich. Es ist zu erwarten, dass noch ergänzende Präparationen und deren Messungen erforderlich sind. Insbesondere topologische Analysen erfordern einen großen Aufwand an Computerleistungen. Der Ergebnisse sollen schriftweise in (verbundübergreifenden) Publikationen veröffentlicht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- 1 **A)** Hausmann, M, Hildenbrand, G, Pilarczyk, G (2022). Networks and islands of genome nano-architecture and their potential relevance for radiation biology. In: Nuclear, Chromosomal, and Genomic Architecture in Biology and Medicine. (Kloc, M, Kubiak, JZ, eds.) Results and Problems in Cell Differentiation 70: 3-34. doi: 10.1007/978-3-031-06573-6_1.[Review über Mechanismen der Reparaturkontrolle durch räumlich determinierende Chromatinorganisation] / **B)** Chapman KB, Filipisky F, Peschke N, Gelléri M, Weinhardt V, Braun A, Hausmann M, Cremer C (2022/23) A comprehensive method to study the DNA's association with lamin and chromatin compaction in intact cell nuclei at super resolution. Nanoscale 15: 742. <https://doi.org/10.1039/D2NR02684H>. / **C)** Weidner J, Kopečná O, Pilarczyk G, Rottmann M, Falková I, Falk M, Hausmann M (2022) Topological and explainable learning techniques reveal structural chromatin organization and repair mechanism after irradiation. jDeGBS Young Scientists Symposium, Kloster Schöntal, 28. – 30. 9. 2022 [Poster: neue Auswertekonzepte] / **D)** Hausmann M, Weidner J, Schäfer M, Kopečná O, Pagáčová E, Neitzel C, Winter R, Hahn H, Fischer EF, Küntzelmann K, Roza Prado L, Falkova I, Falk M, Pilarczyk G (2022) The impact of chromatin architecture, its geometry and topology, on radiation induced damaging and following DNA repair processes. ERRS Conference, Catania, 20. - 24. 9. 2022 [Poster: Stand des Projektes] / **E)** Falková I, Falk M, Kopečná O, Pagáčová E, Golan M, Bačíková A, Kratochvílová I, Hausmann M (2022) Freezing and thawing cells to radio-sensitize tumour cells. ERRS Conference, Catania, 20. - 24. 9. 2022 [Poster: Einfriereffekte von Zellen] / **F)** Steffen C, Pilarczyk G, Hausmann M (2022) Topological analysis of nuclear structures by super resolution microscopy and confocal microscopy. IMB/SFB 1361 Conference - "Restore, Reorganise, Repurpose: The many faces of DNA repair", Mainz, 20. - 23. 9. 2022 [Poster: Teilergebnisse des Projektes]

| | | |
|---|---|---|
| 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 30.09.2023 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 244.868,00 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) Um die DNA-Schadensdichte im Euchromatin und Heterochromatin humaner Fibroblasten nach high-LET versus low-LET Bestrahlung zu vergleichen, wurden 0.1h, 0.5h, 5h, 24h nach Strahlenexposition unterschiedliche DNA-Schadensmarker (53BP1, pKu70, pKu80, DNA-PKcs) zunächst mittels Immunfluoreszenz-Mikroskopie ausgewertet, indem sowohl die Anzahl als auch die Größe der strahleninduzierten Foci gemessen wurde. Darüber hinaus wurden bei diesen Zell-Proben die DNA-Schadensmarker mittels Immunogold-Partikel (6 bzw. 10 nm) markiert und in der nukleären Chromatinstruktur mittels Transmissions-Elektronenmikroskopie (TEM) ausgewertet. Die Anzahl und Verteilung der gold-gelabelten Schadensmarker wurden in TEM Mikrographen mit Hilfe der HALO Software der Fa. IndicaLabs™ gemessen. Im Heterochromatin beobachtet man 5h nach high-LET Bestrahlung die höchste DNA-Schadensdichte. Bereits in der Zellkern-Übersicht beobachtet man nach high-LET Bestrahlung mittels TEM dekondensierte Chromatin Regionen (DCR), die sich bis 5h post-IR vergrößern, und wahrscheinlich den Partikeltracks entsprechen. Analysiert man die Verteilung der DNA-Schadensmarker in Bezug auf DCRs, beobachtet man für pKu80 und DNA-PKcs eine Verlagerung der Schäden von außerhalb der DCRs zu den Grenzbereichen der DCRs. Wir interpretieren diese Ergebnisse nach high-LET Bestrahlung als dynamische Anpassung der Chromatinstruktur im Rahmen der komplexen Schadensprozessierung. Nach high-LET Bestrahlung dekondensiert das Chromatin im Bereich von Partikel-Trajektorien, um die stark geclusterten DNA Schäden prozessieren zu können. Diese Ergebnisse werden zur Zeit zu einem Publikationsmanuskript zusammengefasst.

(2) 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. Die Zellpräparate wurden für die TEM Analysen methodengerecht eingebettet, 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) und anschließend die eigentliche Analyse am Elektronen-Mikroskop. Das DNA-Schadensmuster soll anschließend in TEM-Mikrographen automatisiert mit der HALO Software von IndicaLabs™ ausgewertet werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Markierung von DNA-Schadensmarkern sowohl des NHEJ sowie der HR sollen in den G2/M-Phase bestrahlten Zellen etabliert werden und mit Hilfe der Elektronenmikroskopie 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys, *under review*

| | | |
|---|---|---|
| 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 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:

Es wurden in gamma-bestrahlten G1-Zellen und G2/M-Zellen sowie in ^{125}I -exponierten G1-Zellen Antikörper-Co-Färbungen in der Kombination $\gamma\text{H2AX/Mre11}$ sowie 53BP1/H3K9me3 durchgeführt und dem Kooperationspartner Heidelberg zur weiteren Analyse zur Verfügung gestellt. Weiterhin wurden in gamma-bestrahlten G1-Zellen Antikörper-Co-Färbungen in den Kombinationen $\gamma\text{H2AX/H3K9me3}$, 53BP1/Mre11 bzw. $\gamma\text{H2AX/53BP1}$ erfolgreich durchgeführt und bis zur späteren Analyse eingelagert.

Um einen belastbaren Vergleich der Bestrahlungsexperimente in eingefrorenen und nicht-eingefrorenen G1- und G2/M-Zellen zu erlauben, wurde die γH2AX -Foci Induktion herangezogen, um hierüber die Strahlendosen zu ermitteln, die zu Äqui-Effekten bezüglich des DNA-DSB-Niveaus führen. Hierfür wurden asynchrone Jurkat Zellen im eingefrorenen Zustand mit 2, 4, 10, 20 und 40 Gy bestrahlt, aufgetaut und zu verschiedenen Zeitpunkten die γH2AX Induktion bestimmt.

Zu K2:

Synchronisierte G2/M-Zellen, die auf Eis mit 3 Gy Gammastrahlung (^{137}Cs ; 0,3 Gy/min) exponiert wurden, zeigten ein Maximum von 48 γH2AX Foci/Zelle während das Maximum für 53BP1 bei 12 Foci/Zelle lag. Die vergleichsweise geringe Induktion von 53BP1 Foci lässt darauf schließen, dass der NHEJ Reparaturweg keine prominente Rolle bei bestrahlten G2/M-Jurkat-Zellen spielt.

Vergleichende durchflußzytometrische Analysen erbrachten bei der γH2AX -Induktion ein Verhältnis von 1:4,4 in Zellen, die in eingefrorenem bzw. in nicht-eingefrorenem Zustand mit Gammastrahlung exponiert wurden. Die, bei gleicher Strahlendosis, deutlich geringere γH2AX -Induktion in exponierten eingefrorenen Zellen deutet auf eine wesentlich geringere Doppelstrangbruchinduktion in diesen Zellen hin. Vermutlich werden strahleninduzierte freie Radikale, die indirekt DSB induzieren, durch den im Einfriermedium enthaltenen Radikalfänger DMSO effektiv gebunden/abgefangen ggf. zusätzlich durch den Einfrierstatus immobilisiert, was in der Folge eine Reduktion der DSB-Induktion bewirkt. Die Experimente zeigen eindrücklich den Anteil an direkten gegenüber indirekten, ROS-vermittelten, DNA-Schäden nach Exposition mit Niedrig-LET Strahlung.

4. Geplante Weiterarbeiten

Für den Kooperationspartner Heidelberg sollen bereits fixierte gamma-bestrahlte sowie ^{125}I -exponierte G1-Zellen mit Antikörper-Co-Färbungen für $\gamma\text{H2AX/H3K9me3}$, 53BP1/Mre11 und $\gamma\text{H2AX/53BP1}$ präpariert und versendet werden. Zudem werden weitere Experimente mit ^{125}I -UdR-markierten bzw. gamma-bestrahlten G1-Zellen erfolgen, um weitere Antikörper-Färbungen durchzuführen.

Um den basalen Heterochromatinstatus bzw. die basale Foci-Induktion in Jurkat-Zellen zu analysieren, werden nicht-behandelte Zellen fixiert und H3K9me3 bzw. $\gamma\text{H2AX/53BP1}$ angefärbt und an den Kooperationspartner in Heidelberg zu weiteren Analysen versendet.

Darüber hinaus sollen eingefrorene Zellen auf Trockeneis gamma-bestrahlt, fixiert und immungefärbt werden. Die quantitativen Foci-Analysen für die verschiedenen Bestrahlungsszenarien werden fortgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

a) Unverricht-Yeboah, M. Analysis of chromosomal aberrations after exposure to the Auger electron emitter Iodine-125, the β -emitter Tritium and Caesium-137 γ -rays, Vortrag, Jahrestagung Fachverband für Strahlenschutz, Konstanz, 2022; b) Unverricht-Yeboah M. et al., Radiation quality-specific gene expression patterns, Poster, European Radiation Protection Week, Estoril, Portugal 2022.

| | | |
|---|---|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz Zentrum München GmbH, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt | | Förderkennzeichen: 02 NUK061A |
| 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 31.12.2023 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 Tumortherapie 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 ZiSStrans 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 identifizierten metabolischen Subtypen (MPS) in HNSCC, auf Basis der Aktivität metabolischer Pathways abgeleitet aus Genexpressionsdaten, wurden einer detaillierten funktionellen Charakterisierung unterzogen. Es konnten spezifische Biosynthesprozesse im Glycanmetabolismus als prognostische Marker für das Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben der Patienten nach adjuvanter Strahlentherapie von HPV-negativen HNSCC identifiziert werden. Eine Validierung dieser Ergebnisse mittels immunhistochemischen Antikörperfärbungen wurde an demselben HNSCC Kollektiv der LMU (n~140) begonnen. Die computergestützte Auswertung zur Quantifizierung und nachfolgende Assoziation mit den strahlentherapeutischen Endpunkten wird derzeit noch bearbeitet. Für eine zeitnahe Publikation dieser Ergebnisse wird derzeit ein Manuskript erstellt. Im Zuge einer im Berichtszeitraum etablierten Kooperation mit A. Nichols (Western University, Canada) wurden Genexpressionsdatensätze (RNAseq) adjuvant therapierter Patientenkollektive mit strahlenresistenten Rezidiven ausgetauscht und eine zukünftige Zusammenarbeit in Videokonferenzen diskutiert.

AP4: Ein technischer Defekt an einem Großgerät (Massenspektrometer FT-ICR, Vakuumpumpe) hat zu einer Ausfallzeit von ca. 3 Monaten geführt und somit die geplanten Messungen der vorbereiteten Tumor- und Normalgewebeprouben verhindert. 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. Zelllinienproben vom Projektpartner in Essen wurden übergeben und stehen ebenfalls zur Messung mittel FT-ICR bereit, mit dem Ziel die strahlenmodulierende Wirkung von Metformin weiter aufzuklären, die *in vitro* (Uni Essen) und *in vivo* (LMU München) beobachtet werden konnte.

Sonstiges:

Ein gemeinsames Projekttreffen der beiden Projekte METABOLiST und ZiSStrans wurde am 12./13.09.2022 im Hohenkammer durchgeführt. Es wurden sowohl Ergebnisse und Zusammenarbeiten innerhalb von METABOLiST, als auch Interaktionen und Synergien mit dem ZiSStrans-Projektpartnern diskutiert und infiziert. Explizit wurde ein Austausch von RNA-Sequenzierungsdaten mit dem ZiSStrans-Projektpartner in Freiburg (Prof. Henke) vereinbart.

4. Geplante Weiterarbeiten

Das Projekt wird wie im Projektantrag geplant weiterbearbeitet.

AP1: Vervollständigung des Manuskripts zum MPS-Projekt und Publikation. Validierung spezifischer Biosynthese-Produkte des Glycanmetabolismus mittels Antikörperfärbungen und computergestützter Quantifizierung. Massenspektrometrische Charakterisierung der MPS anhand eines prospektiv gesammelten HNSCC Patienten-Kollektivs der LMU (AP4).

AP4: Die Metabolomanalysen der Zelllinien-spezifischen Strahlenantworten sind durchzuführen. FT-IRC Messungen der Tumor-/Normalgewebeprouben und der Metformin behandelten Zelllinienproben mit entsprechenden Kontrollexperimenten.

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 31.12.2023 | | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 610.514,00 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: Die systematische Charakterisierung der Zeitaufgelösten Strahleninduzierten metabolischen Veränderungen mittels Seahorse XFe96 Bioanalyzers ist für 14 von 14 Zelllinien abgeschlossen. Zusätzlich werden Experimente zur Modulierung der metabolischen Strahlenantwort der HNSCC Zelllinien durch potentielle Wirkstoffe durchgeführt und die Auswirkungen der metabolischen Perturbation auf das das Langzeitüberleben der HNSCC Zelllinien nach Bestrahlung bestimmt.

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 für 3 von 5 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.

Das halbjährliche Treffen des Verbundes METABOLIST fand am 12-13.09.2022 in München, Schloss Hohenkammer statt.

Vom Partner IFZ Essen nahmen J. Matschke und K. Eul teil.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die geplante Weiterarbeit folgt dem Arbeitsprogramm.

5. Berichte, Veröffentlichungen

J. Matschke eingeladener Vortrag im Rahmen der Ausgeschriebenen Juniorprofessur auf Zeit für Experimentelle Radioonkologie and der Charité - Universitätsmedizin Berlin am 23.08.2022; Titel: „Metabolische Abhängigkeiten als molekulare Zielstruktur zur Überwindung der Strahlenresistenz.“

J. Matschke Posterpräsentation im Rahmen der Cancer Core Europe (CCE) Summer School in Translational Cancer Research 2022, Portugal am 18.10.2022; Titel: “Tuning metabolism for context-dependent lethality approaches in combination with radiotherapy”.

K. Eul Kurzvortrag und Posterpräsentation in Rahmen des jungen DeGBS Young Scientist Symposiums 2022 im Kloster Schöntal am 30.09.2022; Titel: “Targeting mitochondrial recovery mechanisms for radiosensitization of HNSCC.”

Publikationen:

Junghaus M., John F., Cihankaya H., Schliebs D, Winklhofer KF, Bader V., Matschke J., Theiss C., Matschke V. ROS scavengers decrease γ H2ax spots in motor neuronal nuclei of ALS model mice *in vitro*. *Front. Cell. Neurosci.* 2022 Aug 31. doi: 10.3389/fncel.2022.963169.

Henning Y., Blind U.S., Larafa S., Matschke J., Fandrey, J. Hypoxia aggravates ferroptosis in RPE cells by promoting the Fenton reaction. *Cell Death Dis.* 2022 Jul 29;13(7):662. doi: 10.1038/s41419-022-05121-z.

Xiang K, Kalthoff C, Münch C, Jendrossek V, Matschke J. Accumulation of oncometabolite D-2-Hydroxyglutarate by SLC25A1 inhibition: A metabolic strategy for induction of HR-ness and radiosensitivity. *Cell Death Dis.* 2022 Jul 22;13(7):641.doi: 10.1038/s41419-022-05098-9.

| | | |
|---|---|---|
| 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 ZiSStrans (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. Die Radioresistenzanalysen mit dem hierfür ausgewählten Subklon der Zelllinie Cal33 bei standardisierter Kultivierung in Kulturmedium mit dialysiertem Kälberseum und unterschiedlichen Konzentrationen der Schlüsselmetabolite Glucose, L-Alanyl-L-Glutamin und Pyruvat wurden in Rücksprache mit allen Verbundpartner*innen weitergeführt. Insgesamt wird

derzeit eine Datenmatrix aus im Limiting-Dilution-Assay-Format realisierten Strahlenresistenzanalysen in 36 unterschiedlichen metabolischen Milieus bei 3 verschiedenen Strahlendosen generiert. Die Datenerhebung ist bereits zu zwei Dritteln abgeschlossen und wird voraussichtlich im Frühjahr 2023 komplettiert sein. Zusätzlich wurden parallel für alle 36 Kulturbedingungen RNA-Extraktionen durchgeführt. Diese Proben werden zeitnah zur weiteren Prozessierung (Erstellung einer cDNA-Bibliothek und Vorbereitung der RNA-Sequenzierung bei einem kommerziellen Anbieter) an den Verbundpartner HMGU übergeben.

Aus der Zusammenführung von Radioresistenz- und Genexpressionsdaten sollen weitere metabolische Korrelate der Strahlenresistenz im HNSCC abgeleitet werden.

Die mathematisch präzise Auswertung der erhobenen Radioresistenzdaten aus den Limiting-Dilution-Assays erfolgt unter Verwendung einer eigens entwickelten Methodik, die nun in enger Zusammenarbeit mit dem Kooperationspartner HMGU im Statistikprogramm R sowie einer eigens zur Analyse entworfenen App realisiert wurde. Das zugehörige methodische Manuskript zur Auswertung von Radioresistenzdaten im Limiting-Dilution-Assay-Format wird derzeit verfasst und soll im Frühjahr 2023 zur Publikation eingereicht werden.

Eine weitere Schnittstelle zum ZiSStrans-Verbund (02NUK047) ließ sich über die metabolischen und lipidomischen Implikationen der Expression eines Stammzelloberflächen-Rezeptors in HNSCC-Modellen identifizieren. Die Auswertungen der hochauflösenden Massenspektrometrie-Untersuchungen (12T-FT/ICR-MS-Spektren) und LC/MS-Lipidom-Analysen aus Zellkulturproben +/- Rezeptor-Knockdown und +/- Bestrahlung werden aktuell vom Partner HMGU finalisiert. Leider wird dies durch die massiven Umstrukturierungen und den damit verbundenen Weggang von Hausmittel-finanzierten Mitarbeiter*innen erschwert und verzögert.

Der Tierversuchsantrag für die geplanten In-vivo-Experimente wurde von der prüfenden Behörde bewilligt, sodass nun tierexperimentelle Arbeiten zur Überprüfung in vitro erhobener Hypothesen möglich sind. Da im vollumfänglich bewilligten Antrag diverse verschiedene orthotope HNSCC-Modelle berücksichtigt wurden, sind für geplante In-vivo-Experimente Querverbindungen zu Fragestellungen aus dem ZiSStrans-Verbund (02NUK047) geplant.

Die Sammlung klinischer Proben findet – wie im Projektantrag beschrieben – im Rahmen der klinischen Kooperationsgruppe "Personalisierte Radiotherapie von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region" statt. Derzeit erscheint fragwürdig, ob die Voraussetzungen für die massenspektrometrischen Messungen des Speichels der Tumorpatient*innen in genügender Weise standardisiert werden können.

Die wissenschaftliche Hilfskraft, die das Projekt mitbearbeitet hat zum 1.12.2022 gewechselt.

Sonstiges:

Das halbjährliche Treffen des Verbunds fand gemeinsam mit dem Abschlusstreffen des Konsortiums ZiSStrans (02NUK047) am 12.-13.09.2022 auf Schloss Hohenkammer statt. Zusätzlich wurden verschiedene abstimmende Videokonferenzen abgehalten. Für den Partner LMU Klinikum nahmen jeweils Nikko Brix (PostDoc) und Prof. Dr. Kirsten Lauber (Projektleiterin) teil.

4. Geplante Weiterarbeiten

Das Projekt wird wie im Projektantrag geplant weiterbearbeitet. Durch die umfangreichen Umstrukturierungen beim Partner HMGU und den damit verbundenen Weggang von Hausmittel-finanzierten Mitarbeiter*innen wird die Kooperation bei Sequenzierungs- und Massenspektrometrie-Experimenten erschwert und verzögert. Die bisher berichtete Verzögerung des Projektvorhabens beim Projektpartner LMU Klinikum ist auf ca. 6 Monate angestiegen. Eine kostenneutrale Laufzeitverlängerung wird angestrebt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Kongressbeiträge:

Alternative methods for the analysis of clonogenic survival in vitro Brix N, Gehr K, Samaga D, Shouman M, Hennel R, Belka C, Zitzelsberger H, Lauber K ; jDeGBS Young Scientists Symposium 2022

| | | |
|--|---|---|
| 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 1.182.531 EUR | Projektleiter: Prof. Multhoff | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

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

AP5: Histologische und immunhistologische Analysen an Normal- und Tumorgewebe nach Bestrahlung und funktionelle Charakterisierung (tube formation, Ausrichtung unter Flussbedingungen, Lymphozytenadhäsion) primärer Endothelzellen aus nicht bestrahlten und bestrahlten Normal- und Tumor-Gewebe vor und nach Fenofibrat bzw. Cannabidiol-Behandlung.

AP6: Erfassung der anti-inflammatorischen und anti-tumoralen Effekte von Fenofibrat und Cannabidiol in Kombination mit ionisierender Bestrahlung und Erstellung eines Modells zu den biologischen Mechanismen der strahleninduzierten Pathogenese am Gefäßsystem von Normal- und Tumorgewebe.

AP7: Quantifizierung der synaptischen Transmission und synaptischen Plastizität (LTP) von Mäusen nach Bestrahlung und Gabe von Fenofibrat oder Cannabidiol.

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

AP9: Bestimmung der Astrozyten-abhängigen Synapseneliminierung.

AP10: Bestimmung der Mikroglia Polarisation zur Identifizierung neuroinflammatorischer Prozesse.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse und weiterführende Arbeiten

Ad AP1: Optimierung der Fenofibrat (FFB)/Cannabidiol (CBD) Behandlung: In enger Kooperation konnten Bayan Alkotub und Lisa Bauer die nicht-lethalen Konzentrationsbereiche der Substanzen FFB (<25 μ M) und CBD (<10 μ M) für Endothelzelltypen (ECs) unterschiedlicher Herkunft mittels unterschiedlicher Tests (Koloniebildungsassay, CCK8-, Caspase 3-Assays) identifizieren. Diese Konzentrationen wurden nachfolgend eingesetzt, um die strahlensensitivierende Wirkung von FFB und CBD auf Tumor- versus Normal-ECs (AP2) zu analysieren. Die Untersuchungen wurden mit transformierten, Fusions-EC Zelllinien (H5V, EA.hy926) durchgeführt und sollen demnächst mit primären ECs (HUVEC, isoliert aus der Nabelschnur) wiederholt werden. Aufgrund ihrer Proliferationskapazität besitzen EC Linien Eigenschaften von Tumor ECs, wohingegen primäre HUVEC Zellen Normal ECs repräsentieren. Beide Doktorandinnen beherrschen die Isolationsmethode primärer ECs aus Normal- (Herz, Lunge, Gehirn) und Tumor- (Glioblastoma) Geweben. Darüber hinaus ist es Ali Bashiri gelungen, eine Multiparameter Durchflusszytometrie Protokoll zu etablieren, das eine phänotypische Charakterisierung von bis zu 7 Oberflächenmarkern auf ECs und Perizyten in einer gemischten Zellsuspensionen ermöglicht. Dies erleichtert und beschleunigt die Arbeiten an primären Geweben, da eine aufwendige EC Isolation entfällt und frisch isoliertes Gewebe direkt nach Verdau einer phänotypischen Charakterisierung zugeführt werden kann.

Weiterführende Arbeiten: Die in vitro beobachteten Effekte von FFB und CBD auf EC Linien sollen in primären ECs aus unterschiedlichen Geweben (Tumor-/ Normal-Gewebe, behandelt/unbehandelt) verifiziert werden.

Ad AP2: Strahlensensitivität von proliferierenden und nicht-proliferierenden ECs: Lisa Bauer konnte zeigen, dass eine strahlenmodulierende Wirkung der Substanzen nur nach einer kontinuierlichen Behandlung mit CBD und FFB erfolgt, nicht aber bei einer Unterbrechung der Behandlung. Dieser Befund hat für einen späteren klinischen Einsatz der Substanzen eine hohe Relevanz. Es gibt erste Hinweise, dass proliferierende (Tumor) ECs eine höhere Strahlensensibilität aufweisen als nicht-proliferierende (Normal) ECs. Dieser Befund muss verifiziert werden.

Weiterführende Arbeiten: Vergleich proliferierender/nicht-proliferierender ECs.

Ad AP3: Bestimmung der Zelltodmechanismen von Tumorzellen und Tumor ECs nach CBD Behandlung: Fei Wang konnte zeigen, dass durch CBD bei Tumorzellen sehr wahrscheinlich keine klassische Apoptose ausgelöst wird, obgleich es nach Behandlung zu einer signifikanten Zellzahlreduktion kommt. Es gibt erste experimentelle Hinweise, dass Autophagie durch eine CBD Behandlung induziert wird. Eine detaillierte Analyse, der durch CBD-vermittelten Mechanismen bei Tumorzellen weist auf eine Beteiligung des Tumorsuppressors p53 und des Apoptose-inhibierenden Proteins Hsp70 hin. Die Zellzahlreduktion nach einer CBD Behandlung ist signifikant stärker in p53 Wildtypzellen (HCT116 wt) im Vergleich zu isogenen p53knockout oder p53 Mutant Zellen. CBD führt auch zu einer verstärkten ROS Produktion und einem GO/G1 Zellzyklusarrest in p53wt Zellen der mit einer Akkumulation von PARP1 assoziiert ist und zu einem erhöhten Zelltod führt. Diese Effekte sollen in einem nächsten Schritt in Tumor ECs überprüft werden.

Weiterführende Arbeiten: Detaillierte Aufklärung der CBD-vermittelten Todesmechanismen in Tumorzellen versus Tumor ECs

Ad AP4: Phänotypische Charakterisierung inflammatorischer Effekte nach FFB/CBD Behandlung: Lisa Bauer hat mit Hilfe der Multiparameter Durchflusszytometrie folgende Parameter, welche repräsentativ für den Fettmetabolismus (CD36), die Inflammation (CD146, CD144, CD106, CD54) und die Stressantwort (Hsp70) auf der Tumor EC Linie H5V nach in vitro Behandlung bestimmt. Ihre Daten zeigen, dass CBD die Inflamationsparameter auf Tumor-, nicht aber auf Normal-ECs erhöht. Ähnliche Effekte konnte Bayan Alkotub für Fenofibrat zeigen. Dieser Befund unterstützt unsere Arbeitshypothese, dass CBD unterschiedliche Effekte auf Tumor und Normal ECs bewirkt. CBD scheint Normal ECs zu schonen wohingegen Tumor ECs geschädigt wird.

Weiterführende Arbeiten: Weiterhin soll der Effekt von CBD auf in vivo bestrahltes Herzendothel hinsichtlich der Inflamationsparameter untersucht werden, um die bisherigen Befunde aus AP4 weiter zu bestätigen.

Ad AP5: Tube Formation unter Fluss, Lymphozytenadhäsion nach Behandlung mit CBD und Bestrahlung: Lisa Bauer hat das IBID Flusssystem im Labor etabliert, um den Einfluss von CBD und Bestrahlung auf Tumor/Normal ECs zu analysieren. Anhand der Tumor EC Linie H5V konnte sie zeigen, dass sich Tumor ECs nicht wie primäre ECs unter Fluss („Shear Stress“) ausrichten. Sie hat ein steriles Pumpsystem an das IBIDI System gekoppelt welches eine dynamische mikroskopische Analyse der Lymphozytenadhäsion an ECs ermöglicht. In diesem System soll überprüft werden, ob die Adhäsion der Lymphozyten durch eine Bestrahlung der ECs verstärkt wird und inwieweit sich Tumor- und Normal ECs diesbezüglich unterscheiden.

Weiterführende Arbeiten: Die in der Durchflusszytometrie beobachteten Veränderungen der Inflamationsmarker sollen funktional durch Lymphozytenadhäsion unter Flussbedingungen bestätigt werden.

Ad AP7: LTP Messungen (synaptische Transmission und Plastizität) an frischen Hirnschnittpräparaten von bestrahlten und unbestrahlten Mäusen vor und nach CBD Behandlung: Markus Ballmann konnte mit Hilfe von LTP Messungen an frisch isoliertem Hippocampusgewebe von Mäusen zeigen, dass die synaptische Plastizität des Hippocampus durch Bestrahlung (16 Gy) einer Gehirnhälfte der Maus stark beeinträchtigt wird. Die nicht-bestrahlte Hirnhemisphäre blieb unbeeinflusst, d.h. abkopale Effekte ausgelöst durch die bestrahlte Hirnhemisphäre können ausgeschlossen werden. Die reduzierte LTP Leistung konnte mit einem signifikanten Anstieg an inflammatorischen Markern auf ECs (Lisa Bauer) korreliert werden. In einer weiteren Tierversuchsreihe konnte Markus Ballmann erstmals zeigen, dass die negativen Effekte einer Bestrahlung durch eine kontinuierliche CBD Behandlung (ip Injektion CBD 20 mg/kg, täglich in Mäuse) kompensiert werden können.

Weiterführende Arbeiten: In einer nächsten Versuchsreihe soll überprüft werden, ob niedrigere CBD Dosen im Tiermodell ebenfalls den Strahleneffekt kompensieren können und ob ähnliche Effekte durch FFB ausgelöst werden.

Ad AP8: Neuronale „Spine Density“ Bestimmung: Parallel zur LTP Messung als ein funktionelles Read-out für zelluläre Mechanismen relevant für Lernen und Gedächtnis, wurde von Markus Ballmann auch die Dichte der neuronalen Dornfortsätze unter Strahlentherapie (mit unterschiedlichen Dosen) und nach einer kombinierten Strahlen-CBD Behandlung untersucht.

Weiterführende Arbeiten: Nachdem die Auswertungen dieser Untersuchungen extrem aufwendig sind, werden die Ergebnisse dieses Arbeitspakets in ca. 6 Monaten zum nächsten Reporting erwartet.

Ad AP8/AP9: Astrozyten-abhängige Synapseneliminierung, Mikroglia Polarisation: Die Analysen zu diesen Arbeitspaketen welche zur Aufklärung der Ursachen u.a. für die LTP-Defekte dienen, werden voraussichtlich in einem halben Jahr starten. Die Methoden zu diesen Arbeitspaketen sind von Markus Ballmann etabliert und können demnach zügig gestartet werden.

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

1. Azimzadeh O, Sievert W, Multhoff G. Activation of PPAR α by fenofibrate attenuates the effect of local heart high dose irradiation on the mouse cardiac proteome. *Biomed* 9:1845, 2021; **2. Wang F, Multhoff G.** Repurposing cannabidiol as a potential drug candidate for anti-tumor therapies. *Biomolecules* 11:582, 2021; **Bashiri Dezfouli A., Multhoff G.** CAR T cells targeting membrane-bound Hsp70 on tumor cells mimic Hsp70 primed NK cells. *Front Immunol* 13:883694, 2022; **3. Salvermoser L., Wang F, Bashiri Dezfouli A, Multhoff G.** Elevated circulating Hsp70 levels are correlative for malignancies in different mammalian species. *CSC*, 2022; **4. Seier S, Bashiri Dezfouli A, Multhoff G.** Elevated levels of circulating Hsp70 and an increased prevalence of CD94/CD69 NK cells is predictive for advanced NSCLC. *Cancers* 14:5701, 2022; **5. Fan H, Sievert W, Hofmann J, Keppler SJ, Rammes G, Multhoff G.** Partial-Brain Radiation-Induced microvascular cognitive impairment in juvenile murine unilateral hippocampal synaptic plasticity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 112(3): 747-758, doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.09.041, 2022; **6. 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, Submitted.

| | | | |
|---|--|---|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz Zentrum München | | Förderkennzeichen: 02 NUK 064B | |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt B | | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung | | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2021 bis 31.01.2025 | | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 Dez-fouli) zu korrelieren. Der Schwerpunkt von Teilprojekt B liegt auf der Analyse der möglichen Schutzwirkung von Fenofibrat (FFB) oder Cannabidiol (CBD) auf Normalgewebsendothelzellen nach Strahlenbehandlung, dabei soll der Fokus v.a. auf Langzeitstrahlenschäden wie z.B. eine chronische Inflammation der Mikrovaskulatur gerichtet sein. Beide Substanzen sind Agonisten des Transkriptionsfaktors PPAR-alpha. Wir werden die Effekte der Substanzen FFB und CBD auf Normalgewebe-ECs (Herz, Gehirn) und Tumorgewebe (Glioblastom) aus bestrahlten oder scheinbestrahlten Tieren auf Proteinebene analysieren. Dazu werden Mäuse entweder scheinbestrahlt oder einer lokalen Bestrahlung in Anwesenheit und Abwesenheit der Substanzen unterzogen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

Strahlendosen (Einzeldosis, fraktionierte Dosen) in vitro.

AP2: Optimierung der Methoden zu Proteinextraktion und Proteinausbeute aus Geweben

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

AP4: Durchführung der Bioinformatik Analysen der Proteomik Daten

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Bayan Alkotub hat Proteine aus Mäusegeweben (Herz, Gehirn, ECs) nach Sham-, 8 Gy und 16 Gy-Bestrahlung isoliert. Leider reichte die Proteinmenge nicht aus, um eine umfassende proteomische Analyse durchzuführen. Um zu vermeiden, dass eine große Anzahl von Tieren verwendet werden muss, um die für eine proteomische Analyse erforderliche Proteinmenge zu erhalten, hat das Konsortium beschlossen, in einem ersten Schritt die Mechanismen der kompensatorischen Effekte der Reagenzien Fenofibrat (FFB) und Canabidiol auf ECs und Perizyten nach Bestrahlung in vitro und in Mausmodellen zu analysieren und in einem zweiten Schritt ausgewählte Kandidatenproteine, die an diesen Mechanismen beteiligt sind, durch proteomische Analyse zu verifizieren, wie im Arbeitsplan angegeben. Im Prinzip wird das Projekt wie geplant durchgeführt, jedoch in einer anderen Reihenfolge.

In enger Zusammenarbeit mit Lisa Bauer (02 NUK 064A) konnte Bayan Alkotub die nicht-tödliche Konzentration von FFB (<25 µM) identifizieren, die in ihren Studien anschließend verwendet wurde. Bayan Alkotub verwendete die folgenden ECs-Typen (H5V, HUVEC) und die Glioblastom-Zelllinien GL261 (Maus) und U87 (Mensch). In einem In-vitro-Modell wurde die Anti-Tumor-Wirksamkeit des PPAR-alpha-Agonisten Fenofibrat (FFB) nach Strahlenbelastung in Glioblastomzellen untersucht. Um die Mindestkonzentration von FFB zu bestimmen, die normale Zellen (Endothelzellen) verschont, aber Krebszellen beeinträchtigt, wurden GL261-Zellen verschiedenen Konzentrationen von FFB (0-100 µM) für unterschiedliche Inkubationszeiten (24-48h) ausgesetzt. Die Zelltoxizität wurde durch Trypanblau-Ausschluss und CCK8-Assays getestet. Eine Konzentration von 25 µM und eine Inkubationszeit von 24 Stunden erwiesen sich als nicht tödlich für ECs. Diese Konzentration scheint die Zelllebensfähigkeit von Tumorzellen (Glioblastom) zu beeinträchtigen. Bayan Alkotub untersuchte die Auswirkungen von FFB auf Glioblastomzellen mit folgenden Assays: Zellproliferation, Apoptose- und Seneszenz-Assay, Zellstoffwechsel, Sauerstoffverbrauch sowie Übersäuerung, bestimmt mit "Seahorse". Die Ergebnisse von Bayan Alkotub zeigten, dass eine Konzentration von 25 µM von FFB die Proliferation von Glioblastomzellen wirksam unterdrückt, aber normale ECs verschont. Bayan Alkotub konnte auch einen möglichen Mechanismus identifizieren, der die gestörte Zellproliferation von Tumorzellen nach FFB-Behandlung erklärt. Es scheint, dass FFB eine metabolische Umprogrammierung in Tumorzellen auslöst, die zu einer verringerten Zellproliferation führt und keine klassischen Zelltodmechanismen wie Apoptose aktiviert.

Darüber hinaus wurde die synergistische Wirkung von FFB nach Strahlenbelastung durch Bayan Alkotub getestet. Nach einer Behandlung von Glioblastomzellen mit FFB und Bestrahlung (2 Gy) wurden die Zellen im Hinblick auf die DNA-Reparatur und die oxidative Stressreaktion untersucht. Eine Analyse der Glioblastomzellen 24 Stunden nach der Behandlung ergab eine signifikante Hemmung der DNA-Reparatur und einen Anstieg der Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS). Diese Daten deuten auf eine potenziell radiosensibilisierende Wirkung von FFB in Glioblastomzellen hin, die von Bayan Alkotub in naher Zukunft genauer analysiert werden wird.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine auf normale Zellen nicht tödliche Konzentration von FFB eine proliferationshemmende Wirkung auf Tumorzellen ausüben kann, die mit einer Umprogrammierung des Tumorstoffwechsels, einer erhöhten ROS-Produktion und einer beeinträchtigten DNA-Reparatur verbunden sein könnte.

4. Geplante Weiterarbeiten

In den prospektiven Studien wird Bayan Alkotub die Rolle eines Schlüsselproteins und von RNA-Kandidaten, die am DNA-Reparaturmechanismus und am Zellstoffwechsel beteiligt sind, in Glioblastomzellen nach FFB-Behandlung in Kombination mit Bestrahlung untersuchen. Verschiedene Enzyme, die am Transport und Metabolismus von Lipiden beteiligt sind, werden in FFB-behandelten und Sham-behandelten Glioblastomzellen untersucht. Die Auswirkungen der Lipidveränderungen werden weiter analysiert, ebenso wie die Expression und die Veränderungen von Histonen als wichtige Komponenten des DNA-Reparatursystems. Es ist geplant, die Studien auf verschiedene menschliche Glioblastom-Zelllinien auszudehnen, um die Ergebnisse in verschiedenen Zellmodellen zu bestätigen.

Zusätzlich wird die neuroprotektive Wirkung von FFB in einem Mausmodell in enger Zusammenarbeit mit dem Projektpartner 02 NUK 064A getestet. Erste Ergebnisse zeigen, dass Cannabidiol neuroprotektive Funktionen im Hippocampus ausübt, indem die LTP gemessen wird. Ähnliche Experimente werden mit einer In-vivo-Behandlung mit FFB bei Mäusen durchgeführt.

Wir planen außerdem, die Auswirkungen der Strahlentherapie auf Mäusetumormodelle zu untersuchen, indem wir Raster-scan optoakustische Mesoskopie (RSOM) verwenden, 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

| | | |
|--|--|---|
| 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 Mikrovasculatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt C | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2021 bis 31.01.2025 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 aboskopale 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 aboskopale 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 Mikrovasculatur 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 (Inflamationsstatus) von Endothelzellen und Perizyten aus bestrahltem und nicht bestrahltem Tumor sowie Lunge und Herz.
4. Erfassung antitumoraler Effekte nach Tumorbestrahlung +/- Immuntherapie +/- Fenofibrat oder Cannabidiol.
5. Radiobiologische Analysen nach Tumorbestrahlung +/- Immuntherapie +/- Fenofibrat oder Cannabidiol.
6. Phänotyp- und Proteom-Analysen vor allen Dingen zur Charakterisierung des Inflamationsstatus 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 Mikrovasculatur mit und ohne Fenofibrat oder Cannabidiol zusammen mit den anderen Teilprojekten.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In diesem Halbjahr haben wir die Untersuchungen zur Erfassung strahleninduzierter inflammatorischer Veränderungen an Tumorzellen und Endothelzellen aus bestrahlten und nicht bestrahlten Tumoren sowie dem Herzen fortgesetzt. Neben nicht-ablativer und ablativer (höher dosierter) hypofraktionierter RT lag ein Hauptaugenmerk auch auf niedrigdosierter RT. Dabei wurde nicht nur einzeitige Bestrahlung untersucht, sondern auch Bestrahlung mit mehreren Fraktionen, ähnlich wie bei klinisch relevanter konventioneller Strahlentherapie. Dazu wurden umfangreiche *in vitro* Untersuchungen, aber auch Untersuchungen an tumortragenden Mäusen durchgeführt. Es wurden Experimente zur Strahlensensitivität von malignen Tumorzellen und Tumor-Endothelzellen durchgeführt. Der Fokus lag auf Untersuchungen des inflammatorischen Phänotyps; dabei wurde hauptsächlich der cGAS/STING-IFN Weg, ICAM-1 und VCAM-1 untersucht. Momentan führen wir diese Untersuchungen in Gegenwart von Cannabidiol und Fenofibrat durch. Mit dem gerade eingeworbenen hochmodernen „second generation“ Cytek Aurora Spektraldurchflußzytometer sind wir dabei, die durchflußzytometrische Analyse von isolierten Endothelzellen und Perizyten mittels hochdimensionaler Mehrfarbendurchflußzytometrie zu optimieren. Diese Ergebnisse und experimentellen Vorhaben wurden in Zoom-meetings am 11.10.2022 und 13.12.2022 mit den Kollaborationspartnern in München diskutiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

In 2023 möchten wir die Untersuchungen zur Erfassung strahleninduzierter inflammatorischer Veränderungen an Endothelzellen, Perizyten und Tumorzellen aus bestrahlten und nicht bestrahlten Tumoren sowie dem Herzen fortsetzen. Experimente zur Strahlensensitivität von Tumor-Endothelzellen, Tumor-Perizyten und malignen Tumorzellen des bestrahlten Tumors nach nicht-ablativer bzw. ablativer (höher dosierter) RT +/- Immuntherapie sowie niedrigdosierter RT im Vergleich zu nicht bestrahlten Mäusen (Sham RT) sollen ebenfalls weitergeführt und dabei verschiedene Fraktionierungen untersucht werden. Es sollen strahleninduzierte DNA-Reparatur-Foci, Zellzyklusveränderungen, Zelltod und Seneszenz direkt *ex vivo* nach RT bestimmt werden. Neben der Analyse von DNA-Doppelstrangbrüchen, Zelltod und ROS (reaktive Sauerstoffspezies) in Endothelzellen und Perizyten von abkopalem Tumor, Herz und linkem Lungenflügel (potentielle Bystandereffekte) soll ein Schwerpunkt auf der Analyse des inflammatorischen cGAS/STING- und des PPAR-alpha Weges liegen. Dabei sollen neben hochdimensionalen spektraldurchflußzytometrischen Analysen auch RNAseq- und Proteomics-Analysen durchgeführt werden. Wir erwarten von diesen Untersuchungen ein umfassendes Bild zu strahleninduzierten Veränderungen der Genexpression in Endothelzellen, Perizyten und Tumorzellen und werden dabei den Fokus auf Veränderungen im cGAS/STING- und des PPAR-alpha Weges legen.

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.* 2022 Nov 30; CCR-22-1591.

doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1591. PMID: 36449659

K. Onyshchenko, R. Luo, G. Niedermann. CD122-directed IL-2/anti-IL-2 complexes enhance abscopal responses to radiation combined with anti-PD-1. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* Sep 2022, 10 (Suppl 1) A5; DOI: 10.1136/jitc-2022-ITOC9.8

L. Wang, R. Luo, K. Onyshchenko, G. Niedermann. Liposomal doxorubicin enhances the radiation-induced abscopal effect by promoting the release of tumor cell mitochondrial DNA.

Journal for ImmunoTherapy of Cancer Nov 2022, 10 (Suppl 2) A909; DOI: 10.1136/jitc-2022-SITC2022.0872

K. Onyshchenko, R. Luo, L. Wang, G. Niedermann. CD122-directed IL-2/anti-IL-2 complexes massively expand stem-like tumor-specific T cells and enhance abscopal responses to radiation and anti-PD-1. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* Nov 2022, 10 (Suppl 2) A905; DOI: 10.1136/jitc-2022-SITC2022.0868

L. Wang, R. Luo, K. Onyshchenko, E. Firat, G. Niedermann. Liposomal doxorubicin enhances the radiation-induced abscopal effect by promoting the release of mitochondrial DNA.

Journal for ImmunoTherapy of Cancer Sep 2022, 10 (Suppl 1) A26; DOI: 10.1136/jitc-2022-ITOC9.48

K. Onyshchenko, R. Luo, G. Niedermann. Abscopal Responses to Radiation Combined with Anti-PD-1 and CD122-Directed IL-2/Anti-IL-2 Complexes. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* Vol. 114, Issue 3, Supplement, 1 November 2022, e511-e512

| | |
|--|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz Zentrum München GmbH 85764 Neuherberg | Förderkennzeichen: 02 NUK 065A |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien Teilprojekt A | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2021 bis 31.03.2023 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 438.975,00 EUR | Projektleiterin: Dr. Kerstin Hürkamp |

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 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 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

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

Arbeitspaket 1.1 (Shamil Galvez Febles, Kerstin Hürkamp, Jochen Tschiersch, Stephanie Combs)

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

Arbeitspaket 3 (Lena Katzdobler, Weibo Li, Kerstin Hürkamp)

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

Das Teilprojekt A befasst sich mit der Erfassung (Messung, Modellierung, 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 AP1.1 wird für die Messung der Aktivität in der Raumluft ein stationäres Messgerät für Alphastrahler auf Filtern (SARAD GmbH) eingesetzt, das noch zur Messung von ^{223}Ra und ^{225}Ac kalibriert werden muss. Für die Kalibrierung in einem geschlossenen Raum muss ein homogenes radioaktives Aerosolfeld erzeugt werden. Idealerweise sollte die Größenverteilung der produzierten Aerosolpartikel identisch mit dem Spektrum der Atemluft sein, das auch in der Raumluft zu erwarten ist. In Experimenten mit einem Versuchsaufbau mit Aerosolgenerator und Kaskadenimpaktor wurden solche Aerosole mit Wasser und einer 0,9 % NaCl-Lösung - vergleichbar der Radiopharmaka-Injektionslösung - erzeugt und auf Reproduzierbarkeit getestet. Der Einsatz der Kochsalzlösung mit nachgeschalteter Trocknung des Aerosols hat sich als geeignete Methode erwiesen.

In AP3 wurden auf Grundlage der ICRP-Publikationen 100, 130 und 137 biokinetische Populationsmodelle für Patienten nach Injektion von ^{223}Ra und für die Exhalation von ^{219}Rn und seinen Folgeprodukten erstellt. Per Modellierung in der Software SAAM II wurden die Zeit-Aktivitätskurven für verschiedene Organe und Gewebe erstellt, sowie Verweilzeiten und Ausscheidungsraten mit und ohne Implementierung des ICRP Atemtraktmodells (HRTM) berechnet. In beiden Fällen sind die exhalierten Fraktionen von ^{219}Rn wesentlich kleiner als 1 %. Am 08.12.2022 fand das dritte Projekttreffen mit allen Partnern als Präsenztreffen am VKTA Dresden-Rossendorf statt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Arbeiten werden entsprechend der Arbeitspaketbeschreibungen fortgeführt.

In Kooperation mit AP1.2 wurde in AP1.1 eine Kalibriereinrichtung für die Alpha-Detektoren entwickelt und von Fa. SARAD GmbH gebaut. Gemeinsam wird das System ab Januar im Labor in Dresden getestet und geprüft, ob eine stabile, charakterisierte Referenzatmosphäre für Aktivitäts- und Partikelkonzentration, sowie die Partikelgrößenverteilung etabliert werden kann. Zu diesem Zweck wird die Homogenität des Aerosolfeldes durch Messung der Aerosolgrößenverteilungen an verschiedenen Positionen und unter verschiedenen Umgebungsbedingungen mit Hilfe einer ^{222}Rn -Quelle (ersetzt für die Tests das teure und kurzlebige ^{223}Ra und ^{225}Ac) überprüft und 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. Einfache Versuche mit Atemluftballons und Messung per Gammaspektrometrie sind in einem ersten Schritt zur Messung der Radionuklidkonzentrationen in der Atemluft von Patienten geplant.

Im AP3 werden die biokinetischen Modelle für die Inhalation von ^{219}Rn und seiner Folgeprodukte unter Berücksichtigung deren Zerfalls im menschlichen Körper für klinisches Personal und Angehörige von Patienten erstellt. Für alle Modelle werden die zeitintegrierten Aktivitätskoeffizienten berechnet, die als Grundlage für die Abschätzung der internen Dosimetrie dienen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Eine Publikation mit Co-Autorenschaft von Kerstin Hürkamp wurde publiziert: 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. *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. <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 ExperT: Strahlenschutz in der Klinik - Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt B | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2021 bis 30.09.2024 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 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. Die Proben wurden im Gammacounter für je 10 Minuten gemessen und die detektierten Zerfälle anschließend mittels eines Kalibrationsfaktors in die Einheit Becquerel (Bq) umgewandelt. Eine Zerfallskorrektur wurde zwischen dem Zeitpunkt der Probennahme sowie der Messung im Gammacounter angewandt. Insgesamt wurden 180 Proben von 19 ^{177}Lu -PSMA Therapien analysiert. In 15 von 19 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 47 kBq auf den Toilettensitzen sowie lokalisiert auf den Böden mit bis zu 1290 kBq. Dies führte zu Dekontaminationsmaßnahmen der Böden.

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
- Erweiterung der ^{177}Lu -PSMA Patientenkohorte zwecks Erstellung der kinetischen Modelle aus den dynamischen PET/CT und PET/MRT Daten;
- Erneute Messungen der ^{225}Ac -Raumluftkontamination 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

Einreichung von Abstracts zur Klausurtagung der Strahlenschutzkommission (SSK) sowie zur Jahrestagung der Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI).

| | |
|--|---|
| 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 |
| 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 -PSMA untersucht werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die posttherapeutische Multi-Isotopen-Bildgebung im Rahmen der kombinierten Ac-225/Lu-177-PSMA-I&T Therapie mittels 3D SPECT wurde zusammen mit den zugehörigen Urinalysen fortgesetzt. Es wurden zwei weitere Patienten untersucht, sodass sich die Gesamtzahl der Patienten auf sieben erhöht hat. Bei der seriellen Bildgebung wurde sowohl für Bi-213 als auch für Lu-177 eine vergleichbare effektive Halbwertszeit festgestellt: Die mittleren effektiven Halbwertszeiten für Nieren (n=9) und Läsionen (n=10) betragen 35 ± 9 und 76 ± 60 h für Bi-213 und 32 ± 10 und 70 ± 30 h für Lu-177. Die Analyse der Urinproben zeigte eine Zunahme des Anteils von Bi-213 im Laufe der Zeit: das Verhältnis von Bi-213 zu Ac-225 im Urin lag zwischen 1,05 und 1,15 bei 24 h post Injektion und 1,14 und 1,98 bei 48 h. Die Ergebnisse weisen also auf das Vorhandensein von teilweise freiem Bi-213 im Körper hin.

Darüber hinaus wurde mit der posttherapeutischen Bildgebung und der Urin-/Blutanalyse von Patienten begonnen, die ausschließlich mit Ac-225-PSMA-I&T behandelt wurden. Insgesamt wurden drei Patienten untersucht, denen jeweils 8 MBq Ac-225-PSMA-I&T injiziert wurden. Es wurden drei verschiedene Photopeaks der Ac-225-Zerfallskette gemessen: 440 keV (Bi-213), 218 keV (Fr-211) und ein artifizieller Peak bei 80 keV. Letzterer wird hauptsächlich von Röntgenstrahlen verursacht, die von den Photonen bei 440 keV im Kollimator erzeugt werden. Die vorläufigen Ergebnisse für die absorbierten Dosen und die effektiven Halbwertszeiten in den Nieren und Läsionen unter Verwendung des Röntgenpeaks und des Peaks bei 440 keV sind vergleichbar. Allerdings ergab die Berechnung mit den Daten aus dem Peak bei 218 keV inkonsistente Ergebnisse, mit Unterschieden der effektiven Halbwertszeit zwischen den Nieren desselben Patienten von mehr als 25 h. Diese Diskrepanzen könnten unter anderem auf die niedrigere Photonenemission von Fr-221 (11,4 %) im Vergleich zu der des Bi-213 (26 %) zurückzuführen sein, die die quantitative Bildgebung erschwert. Die Analyse der Urinproben zeigte, dass der Anteil von Bi-213 im Laufe der Zeit zunimmt: Das Verhältnis von Bi-213 zu Ac-225 im Urin liegt zwischen 0,90 und 1,06 bei 24 h post Injektion und 0,97 und 1,08 bei 48 h. Die Analyse der Blutproben zeigte ebenfalls eine Zunahme des Anteils von Bi-213 im Laufe der Zeit: Das Verhältnis von Bi-213 zu Ac-225 im Blut reicht von 0,60 bis 0,76 bei 60 Minuten und 2,24 bis 4,30 bei 48 h post Injektion.

Schließlich wird derzeit eine transmissionsabhängige Streukorrekturmethode (TDSC) entwickelt, die die derzeitige Energiefenster-basierte Streukorrektur ersetzen und die Quantifizierung der Ac-225 Bildgebung verbessern soll. Bisher wurden Monte Carlo Simulationen durchgeführt, um das Verhältnis von Streustrahlung zu Primärstrahlung für 440 keV in Abhängigkeit der Dicke des Streumediums (Wasser) zu modellieren. Diese Information kann wiederum in der iterativen Rekonstruktion direkt zur Schätzung des Streuanteils im Photopeak verwendet werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

In den nächsten Schritten werden weitere Patientendaten erhoben. Die gesammelten Daten werden mit dem AP4 geteilt, um das pharmakokinetische Modell von Ac-225-PSMA zu entwickeln. Darüber hinaus wird die TDSC Methode weiterentwickelt. Die TDSC soll gegenüber den gängigen Energiefenster-basierten Methoden zunächst im Phantom und anschließend für Patientendaten getestet werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

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. Eingereicht bei der Nuklearmedizin 2023, Leipzig, 19.-22. April 2023. Angenommen als Postervortrag.

Biodistribution and dosimetry for combined $^{177}\text{Lu}/^{225}\text{Ac}$ -PSMA-I&T therapy using multi-isotope quantitative SPECT imaging. Astrid Delker, Mirjam Schleske, Grigory Liubchenko, Isabella Berg, Mathias Johannes Zacherl, Matthias Brendel, Franz Josef Gildehaus, Mikhail Rumiantcev, Sandra Resch, Vera Wenter, Lena Unterrainer, Peter Bartenstein, Harun Ilhan, Sibylle Ziegler, Leonie Beyer, Guido Böning. EJNMMI, 2023, DOI: 10.1007/s00259-022-06092-1.

| | |
|--|---|
| 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 |
| 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

- Die Ergebnisse des 1. Halbjahres 2022 zeigten, dass die Anwendung von RE-Resin die besten Ergebnisse bezüglich der Wiederfindung von Ac-225 bei alphaspektrometrischer Bestimmung aus Urinproben versprach. Daher wurde dieser Ansatz intensiv weiterverfolgt und verbessert.
- Da Th-229-Tracer als Mutternuklid von Ac-225 eingesetzt wird um Ac-225 in den Urinproben zur Methodenentwicklung vorzulegen, muss die Probe weiterhin zunächst zur Abtrennung von Th-229 über TEVA-Resin aufgegeben werden, bevor sie über RE-Resin geleitet wird.
- Als Ausbeutetracer wurde Am-243 getestet.
- Die Elution der Probe vom RE-Resin mit zusätzlich 5 ml 2 M HCl sowie 10 ml 0,1 M HCl führte zu sehr guten Wiederfindungen von Ac und Am aus 100 ml Urinproben von über 80 % und nur einer geringen Differenz zwischen Am-243 und Ac-225 von max. 8 % Abweichung.
- Beim Erhöhen der Urinmengen auf 250 ml je Probe zeigte sich jedoch, dass die Organik effizienter abgetrennt werden muss. Da ansonsten die Elektrolyseplättchen zu dunkel werden, was in stark verbreiterten Peaks (schlechte Energieauflösung) bei der Messung resultiert. Dieses Problem bei der Methodenentwicklung zu lösen ist entscheidend, da bei der Überwachung von Klinikpersonal, im Gegensatz zur Analyse von Patientenurin, mit geringen Gehalten an Ac-225 zu rechnen ist, weshalb es sinnvoll sein wird Tagesauscheidungsmengen (ca. 1,2 l) zu analysieren.
- In einer Vielzahl von Versuchen wurde durch zusätzliche Waschschrte mit unterschiedlichen Säurestärken auf den Resin-säulen sowie durch zusätzliches Abrauchen mit Säure versucht die Organik besser abzutrennen bzw. zu zerstören. Dies gelang nicht ausreichend. Die Elektrolyseplättchen wurden bei Probenurinemengen > 200 ml stets sehr dunkel. Außerdem erwiesen sich die zusätzlichen Waschschrte als ungünstig auf die Ausbeuten.
- Ein zusätzlicher Aufschluss der Probe mit HClO₄ brachte keine deutliche Besserung.
- Ein weiterer Versuch mit DGA-Resin und 250 ml Urin führte zwar zu helleren Elektrolyseplättchen, resultierte aber in nur < 45% Ausbeute und einer hohen Differenz der Ausbeuten von Am-243 und Ac-225 (18-24% Abweichung).

4. Geplante Weiterarbeiten

- Weitere Modifikation des Trennungsgangs unter Verwendung von RE-Resin: hierbei soll vor allem die Abtrennung der Organik vor dem Aufgeben der Probe auf die Säulen im Fokus stehen. Mögliche Ansätze sind Aufschluss der Probe mit der Mikrowelle bzw. Veraschen der Urinprobe.
- Test der Methode an Tagesauscheidungsmengen
- Test der Methode an Patientenurin
- Modifikation der bestehenden Methode zur Analyse von Ra-226 um Ra-223 in Urin 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 178.132,00 EUR | | Projektleiter: Veikko Oeser | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Zur palliativen Behandlung von metastasierendem, kastrationsrefraktärem Prostatakrebs werden

zunehmend neue nuklearmedizinische Therapieansätze in deutschen Kliniken verfolgt, bei denen z.T. flüchtige Radionuklide von den Patienten ausgeschieden werden. Dazu gehören neben dem bereits zugelassenen Radium-223 (^{223}Ra) insbesondere Therapien mit Lutetium-177 oder Actinium-225 markierten Liganden des „Prostata Spezifischen Membran Antigens“ (PSMA I&T, PSMA-617) und Radiopeptiden (DOTATATE). Bei einer Radionuklidtherapie werden dem Patienten hohe Aktivitäten an Radionukliden appliziert. Diese Radionuklide und ihre Folgeprodukte werden vom Patienten über die Atemluft, die Haut, den Urin und den Stuhl zum großen Teil wieder ausgeschieden. Klinikpersonal und Angehörige der Patienten sind während und nach der Therapie über die emittierte Gamma- und Bremsstrahlung, aber auch die Raumluft, die Atemluft oder über Hautkontaminationen in Folge der Versorgung der Patienten einer erhöhten Strahlenexposition ausgesetzt. Dabei sind die Strahlendosen für Ärzte, klinisches Personal und andere involvierte Personen so niedrig wie möglich zu halten (ICRP 2007, 2007a). Im Verbundprojekt soll deshalb untersucht werden, welche Expositionen durch die behandelten Patienten in der Klinik entstehen, wie hoch die effektiven Dosen für Klinikpersonal und Angehörige sein werden und wie sie minimiert werden können. Eine individualisierte Dosimetrie der nuklearmedizinischen Therapien, die die Berechnung der erzielten Tumordosis sowie der Strahlenexposition von Risiko-Organen des einzelnen Patienten beinhaltet, soll den Einsatz der Radionuklide optimieren. Damit soll gleichzeitig der Strahlenschutz für Patient, Klinikpersonal und Angehörige verbessert werden (COUNCIL DIRECTIVE 2013/59/EURATOM).

Abhängig von den Arbeitsplatzbedingungen kann der routinemäßige Umgang bei Produktion und Handling der Radiopharmaka (insbesondere ^{223}Ra sowie dessen Folgeprodukt ^{219}Rn) Radionuklide im Kontrollbereich in nuklearmedizinischen Einrichtungen in die Luft freisetzen, die zu einem erheblichen Risiko der Exposition des Personals mit Dosen über 1 mSv a⁻¹ durch chronische Inkorporation führen (Carneiro et al., 2015). Zudem erhöht der Umgang mit

Patienten, die flüchtige Radionuklide exhalierten, das Risiko einer beruflichen Exposition wie auch 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

Im Berichtszeitraum wurde im Wesentlichen die Kalibriereinrichtung konstruiert und realisiert. Die gewählte Konstruktion ermöglicht sowohl das Einbringen der radioaktiven Aerosole über die Aerosolflüssigkeit als auch die Anlagerung von Radon-Folgeprodukten an bereits generierte Aerosole im Umluftbetrieb. Für die Optimierung der Ausführung des Mischvolumens und des Strömungskanal zur Homogenisierung der Atmosphäre wurden entsprechende Simulationen durchgeführt und die gewonnenen Erkenntnisse in der Konstruktion umgesetzt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Nach Fertigstellung der Anlage soll ein umfangreiches Testprogramm zur Verifizierung der Kalibrieratmosphäre durchlaufen werden, welches gerade erarbeitet wird. Dies erfolgt in enger Zusammenarbeit mit dem Projektpartner Helmholtz-Zentrum München.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Es wurden bisher keine Berichte oder Veröffentlichungen publiziert.

| | | |
|--|---|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Darmstadt | | Förderkennzeichen: 02 NUK 069 |
| Vorhabensbezeichnung: Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen nach niedrigen Strahlendosen: Mechanismus und zelluläre Auswirkungen (Akronym: LowRad) | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2022 bis 30.06.2026 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 wegdenken 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. 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.

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.

Vorangegangene Studien zu TP1 zeigen, dass niedrige Strahlendosen sehr wahrscheinlich nicht genügend Radikale (ROS) erzeugen, um ein zentrales Enzym der DNA-Reparatur, die DNA-PK, zu aktivieren. Wir vermuten, dass die Aktivität der DNA-PK in Abhängigkeit vom zellulären ROS-Level über den Redox-Sensor PRDX2 moduliert wird. Um dies zu untersuchen und auch die funktional wichtigen Zentren bei PRDX2 zu identifizieren, wurden verschiedene Plasmide hergestellt, bei denen wichtige Aminosäuren für die Funktion von PRDX2 modifiziert wurden. In derzeitigen Analysen testen wir verschiedene Zelllinien (für Vorstudien mit diesen Plasmiden) im Bezug auf ihre Transfizierbarkeit und das endogene ROS-Level. In TP2 laufen die Vorbereitungen für den Screen zur Identifizierung neuer Faktoren zur Regulation der DSB-Reparatur nach niedrigen Strahlendosen.

Teilprojekt 3 und 4:

In TP3 und TP4 wird das Schicksal von Zellen mit unreparierten (strahleninduzierten) DSBs nach niedrigen Strahlendosen in zwei komplementären Ansätzen untersucht, um die zentrale Arbeitshypothese des Projektes, dass Zellen mit unreparierten DSBs aus der Population entfernt werden und so kein Strahlenrisiko darstellen, zu bestätigen (oder zu widerlegen). Dazu werden einerseits klassische, strahlenbiologische Methoden zur Analyse der genetischen Stabilität (TP3) und andererseits zeitaufgelöste Lebendzellmikroskopie-Studien eingesetzt (TP4).

In TP3 wurde mit der Etablierung des *Cytokinesis-blocked Micronuclei-Assay* begonnen, wobei verschiedene experimentelle Parameter getestet und die Einstellungen des Tools zur Mikroskopie-gestützten Analyse der Mikronuklei optimiert werden. In TP4 wurde (in enger Zusammenarbeit mit TP5 und 6) die Kultivierungsbedingungen der Zelllinie MCF10A für die geplanten Experimente optimiert. Dabei gilt es die Zellen in G1 anzureichern und den Level spontan-auftretender DSBs zu reduzieren. Anschließend sollen die Zellen mit niedrigen Strahlendosen bestrahlt werden, um den Effekt der ineffizienten Reparatur in diesen Zellen zu reproduzieren bevor mit der Lebendzellmikroskopie begonnen wird.

Teilprojekt 5 und 6:

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

In TP 5 und 6 wurden (in enger Zusammenarbeit mit TP4) die Reporter-Zelllinien basierend auf MCF10A verwendet, die Kultivierungsbedingungen für die geplanten Experimente optimiert und deren Zellzyklusprogression in der Lebendzellmikroskopie untersucht. Derzeit werden erste Experimente mit bestrahlten Zellen durchgeführt, um Möglichkeiten zu untersuchen, wie man die Foci in den Aufnahmen des Lebendzellmikroskopes am besten automatisiert erkennen und über die Zeit verfolgen kann. Dabei werden einerseits bestehende MatlabSkripte auf ihre Eignung überprüft sowie neue Verfahren in Betracht gezogen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die beschriebenen Studien der einzelnen Teilprojekte werden fortgesetzt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Es sind bisher keine Berichte oder Veröffentlichungen entstanden. Im September und Dezember fanden bereits (kleinere) Projektmeetings statt, um den Austausch, die Vernetzung und Zusammenarbeit der beteiligten Wissenschaftler zu fördern. Darüber hinaus wurde ein von der Universität zusätzlich zur Verfügung gestellter Laborraum für die Arbeiten von LowRad neu eingerichtet, der die Zusammenarbeit unter den Wissenschaftlern weiter fördern wird.

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Albert-Ludwigs-Universität Freiburg - Freiburger Materialforschungszentrum (FMF) | | Förderkennzeichen: 02 NUK 070A |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt A | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2022 bis 31.07.2025 | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 1.428.963,00 EUR | Projektleiter: Dr. Simon Procz | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Vorhabens ist die Entwicklung von zwei neuartigen Strahlungskamera-Prototypen namens OSKAR-3 und OSKAR-4, die mittels Analyse des Compton-Effekts eine direkte Lokalisierung radioaktiver Quellen ermöglichen. Hierfür werden Timepix-3/Timepix-4 Detektorchips in Kombination mit 3 – 5 mm dicken CdTe Sensoren verwendet. Gegenüber bestehenden Gamma-Kameras wird die Effizienz deutlich steigen und bei OSKAR-3 mindestens 25x, und bei OSKAR-4 mindestens 150x so hoch sein wie die aktueller Gamma-Kameras. Als zusätzliche Information wird die Strahlungskamera eine Radionuklid-Identifikation bieten, was in einigen Anwendungsfeldern einen weiteren, erheblichen Mehrwert gegenüber bestehenden Strahlungsdetektoren darstellt. Weiterhin werden nicht nur Gamma-Photonen detektiert und analysiert, sondern auch Beta-Teilchen. Das Einsatzgebiet dieser Strahlungskamera ist somit interdisziplinär: im Vorhaben wird der Nutzen für den nuklearen Rückbau, die Überprüfung von Altmetall, im Bereich Sicherheit und 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 zwei-stufiges 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: Die Arbeiten im am OSKAR-3 Prototyp wurden begonnen. Da noch kein Detektor mit 3mm CdTe Sensor verfügbar ist, wurden erste Versuche mit einem 1mm CdTe Detektor durchgeführt.
- 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: Im Rahmen des AP7 wurden wissenschaftliche Arbeiten zur Kristallzüchtung, Präparation und Flip-Chip Bonding von CdTe bzw. CdZnTe Detektoren durchgeführt. Die bestehenden Verfahren, die aktuell bis 3 mm Dicke der Sensoren genutzt wurden, werden an die Anforderungen der 66 % dickeren Detektoren angepasst. Dies beinhaltet die Oberflächenpräparation, aber im Besonderen die aufwendige Lithographie, die bisher auf 3 mm Sensoren optimiert war. Speziell für diese Versuche wurden CdTe und CdZnTe Kristalle hergestellt und präpariert.
- AP11: In diesem Teil des Projekts wurden im Arbeitspaket Nr. 11: Charakterisierung und Kalibrierung TPX3 und TPX4 Detektoren, erste Schritte hin zu einer präzisen Kalibriermessungen eingeleitet. Dazu wurde ein Messstand aufgebaut und eine Messprozedur entwickelt sowie die erforderlichen Algorithmen entwickelt, um flexibel unterschiedliche Detektorsysteme effizient kalibrieren zu können. Eine Methode zur automatischen Lokalisierung der aufgezeichneten Maxima der spezifischen Strahlung im aufgezeichneten Spektrum wurde entwickelt.

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: 01.08.2022 bis 31.12.2022 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 217.076,00 EUR | Projektleiter: 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

AP4 & 10 wurden noch nicht begonnen

AP12:

Um die in der 2. Jahreshälfte 2023 anstehenden Evaluierungsprozesse durchführen zu können, wurde mit Projektbeginn begonnen, Spezifikationen und relevante Anforderungen an das Strahlungskamerasystem seitens der BOS-Kräfte zu eruieren.

Dafür wurden, die Ergebnisse des BMBF-geförderten Projektes DURCHBLICK (FKZ: 13N14328) insbesondere in Hinsicht auf Mensch-Maschine-Schnittstellen, User-Interface, Anwendernutzen und Integration auf einen (Entschärfungs-)Roboter geprüft und entsprechend der spezifischen Anforderungen an eine Strahlungskamera aufgearbeitet.

Mitarbeiter des Strahlenschutzes des Ministeriums für Umwelt, Klima und Energiewirtschaft Baden-Württemberg (UM BW) ermöglichten einem Mitarbeiter des Zuwendungsnehmers die Teilnahme als Beobachter an einer Übung von Strahlenschützern und der Entschärfungseinheit des LKA BW. Dabei konnten wichtige Eindrücke für den praktischen Einsatz der Strahlungskamera gesammelt, Bedarfe ermittelt und im Gespräch mit den dort präsenten möglichen Anwendern erste relevante Prüfkriterien ermittelt werden konnten. Es wurden Interviews mit Strahlenschützern des Umweltministeriums und den LKA-Einsatzkräften und mit Mitarbeitern der BKA-Entschärfer, des ABC-Räumkommandos der Bundeswehr, der Gesellschaft für Zwischenlagerung und der Feuerwehr geführt

Während des Kick-Off-Meetings in Freiburg wurde ein Workshop mit ersten relevanten Endanwendern (Strahlenschutz UM BW und LKA BW) durchgeführt, bei dem anhand der derzeit am FMF vorhandene Strahlungskamera iPix Defizite am Markt verfügbarer Systeme ausgelotet und Anforderungen an das in OSKAR neu zu entwickelnde System formuliert werden konnten.

4. Geplante Weiterarbeiten

Aufbauend auf den Ergebnissen aus DURCHBLICK und den Treffen mit den unterschiedlichen Endanwendergruppen wird im nächsten Berichtszeitraum ein Evaluationskonzept (Rahmenbedingung, Anforderungen, Prüfparameter, Prüfscenarien, Testobjekte) entworfen, mit den Endanwendern gespiegelt und umgesetzt, um die für das zweite Halbjahr 2023 geplanten Evaluationen des ersten Prototypensystems durchführen zu können.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

| | | | |
|--|--|---|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Alpharis Technology GmbH | | Förderkennzeichen: 02 NUK 070C | |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt C | | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF | | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2022 bis 31.07.2025 | | Berichtszeitraum: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 Mehrwert gegenüber bestehenden Strahlungsdetektoren darstellt. Weiterhin werden nicht nur Gamma-Photonen detektiert und analysiert, sondern auch Beta-Teilchen. Das Einsatzgebiet dieser Strahlungskamera ist somit interdisziplinär: im Vorhaben wird der Nutzen für den nuklearen Rückbau, die Überprüfung von Altmetall, im Bereich Sicherheit und 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 zwei-stufiges 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 Alpharis Technology GmbH ist verantwortlich für die Durchführung des Arbeitspakets 2.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse im Berichtszeitraum

Im Berichtszeitraum konnte eine Wissenschaftlerin für die Umsetzung der TPX3 / TPX4 Radionuklididentifikation für die OSKAR Strahlungskameras erfolgreich akquiriert werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Weiterarbeiten richten sich nach dem Arbeitsplan. Der größte Teil an Messungen und Algorithmus-Entwicklungen erfolgt im Jahr 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: 01.07.2022 bis 31.12.2022 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 1.832.438,00 EUR | Projektleiter: Dr. Lisa Deloch | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Bislang gibt es einzelne Untersuchungen zur geschlechtsspezifischen Strahlenempfindlichkeit, allerdings fehlt es noch an systematischen Untersuchungen besonders in Bezug auf (osteo)immunologische Vorgänge. Bei den Arbeiten wird nun nicht nur Geschlecht, sondern auch Alter und Entzündungsstatus sowie verschiedene Strahlenqualitäten untersucht. Somit wird eine große Bevölkerungsdichte abgebildet und ein breites Spektrum an Strahlenschutz-relevanten Fragestellungen abgedeckt. Untersucht werden Arbeitsplatz-relevante Sicherheitsaspekte nach chronischer Exposition (Mixed Beam, Röntgenstrahlung), (Osteo-)Immunologische Auswirkungen einer

Radonexposition zur besseren Risikoabwägung im Strahlenschutz, sowie als zukünftige Perspektive im Strahlenschutz die Protonenstrahlung, welche v.a. in der Krebstherapie von Kindern und der Raumfahrt eine Rolle spielt.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Nach Erhalt des positiven Förderbescheids wurde sofort mit dem Aufbau der Gruppe und der Suche nach passenden Doktoranden begonnen und die Stellen entsprechend ausgeschrieben. Des Weiteren wurde im Rahmen des Aufbaus der Gruppe die Räumlichkeiten entsprechend umstrukturiert, sodass die Nachwuchsgruppe ein eigenes Büro und Laborplätze zur Verfügung hat. Eine der laufenden medizinischen Doktorarbeiten wurde mit in die Gruppe übernommen und erste Untersuchungen zu Makrophagenpolarisation in Abhängigkeit vom Geschlecht durchgeführt. Zudem wurden 5 weitere, thematisch dem Projekt assoziierte, (zahn)medizinische Doktorarbeiten ins Projekt integriert. Erste Ergebnisse zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Strahlenantwort von Synovialfibroblasten wurden auf dem COSPAR (*Committee on Space Research*) 2022 in Athen im Rahmen eines Vortrags präsentiert. Weiterhin wurden erste Daten bei der Nachwuchsveranstaltung der Strahlenschutzkommission eingereicht und die Bewerbung zur Mitarbeit in der Strahlenschutzkommission gestartet. Ein erster Naturwissenschaftlicher Doktorand konnte erfolgreich rekrutiert werden, welcher ab Q1/2023 auf dem Projekt eingestellt wird. Die geplanten Arbeiten der Nachwuchsarbeitsgruppe wurden ebenfalls auf dem ersten Internen Knochenretreat der Universitätsklinik Erlangen und der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg im Rahmen eines Vortrags vorgestellt und weitere Kontakte innerhalb der Kliniken und Arbeitsgruppen geknüpft. Auch wurde ein erster Review Artikel zur Thematik im November 2022 zur Publikation angenommen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Erste Ergebnisse zur geschlechtsspezifischen osteoimmunologischen Strahlenantwort von Makrophagen und in Mäusen nach Strahlenexposition sollen 2023 zur DEGRO in Kassel eingereicht und dort präsentiert werden. Weiterhin ist es geplant weiterführende Ergebnisse im Rahmen der DeGBS Tagung in Pforzheim Hohenheim einzureichen. Im Rahmen der KERNthemen wird derzeit in enger Zusammenarbeit mit dem PTK ein Übersichtsvortrag ausgearbeitet. Die Rekrutierung weiterer Doktorand*innen wird fortgesetzt, so sind für Januar 2023 erste Vorstellungsgespräche für Bewerbungen auf die „physikalische Stelle“ geplant und die zweite „biologische Stelle“ soll ausgeschrieben werden. Für das Q1/2023 ist weiterhin ein erster Besuch bei den Kooperationspartnern in Darmstadt und Frankfurt geplant. Zusätzlich bewirbt sich Frau Deloch derzeit auf eine offizielle Nachwuchsgruppenleiterposition an der Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg und das Habilitationsverfahren wird im Q1/2023 gestartet werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

(1) **Deloch, L.** et al. (2022) Editorial: Osteoarticular-immunological interplay in response to disease and therapy. *Front Immunol* 13, 1052196. 10.3389/fimmu.2022.1052196

(2) Weissmann T, Rückert M, Putz F, Donaubaer 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. Epub ahead of print. PMID: 36602569.

(3) Akzeptiert: **L. Deloch**, M. Rückert, T. Weissmann, S. Lettmaier, E. Titova, T. Wolff, F. Weinrich, R. Fietkau, US. Gaipl, The various functions and phenotypes of macrophages are also reflected in their responses to irradiation – a current overview *International Review of Cell and Molecular Biology*

(4) 11/2022 Pressemeldung „Wie Strahlung auf unseren Körper wirkt“ - Bericht über TOGETHER auf den Webseiten der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg und in der lokalen Presse

(5) Q4/2022 Bericht im Winter Newsletter des Medical Immunology Campus Erlangen (MICE) über TOGETHER

| | | | |
|---|--|---|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Hochschule Mittelhessen (THM) | | Förderkennzeichen: 02 NUK 076A | |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt A | | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung | | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.8.2025 | | Berichtszeitraum: 01.09.2022 bis 31.12.2022 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 419.577,00 EUR (inkl. Projektpauschale) | | Projektleiter: Prof. Dr. Klemens Zink | |

1. Vorhabensziele / 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-Schadenserzeugung 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 patientenindividuellen 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

Dieses Teilvorhaben bearbeitet AP5, in welchem Monte-Carlo Berechnungen der track-structures auf zellulären Skalen durchgeführt werden. 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.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im ersten Quartal wurde das Projekt im Rahmen eines Kick-Off Meetings begonnen. Höchste Priorität hat die Besetzung der Stellen in den einzelnen Arbeitspaketen. Bisher konnten die Stelle der Projektleitung an der THM besetzt werden, die Besetzung der Doktorandenstelle im AP5 (Monte-Carlo Simulationen auf zellulären Skalen) steht noch aus. Dies liegt zum einen an Personalengpässen in der Personalabteilung der THM 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.

Die im AP5 eingeplanten Erweiterung des bestehenden Rechenclusters ist umgesetzt worden. Neben der Stellenbesetzung wurde das Erstellen einer Homepage für das Projekt vorangetrieben, sodass die Homepage bald erstellt werden wird. Außerdem wurden die erforderlichen Kooperationsverträge zwischen den einzelnen Partnerinstituten aus dem Projektverbund erfolgreich ausgehandelt und von allen Projektpartnern unterzeichnet.

4. Geplante Weiterarbeiten

Nach Einstellung einer oder eines Doktoranden erfolgt die Aufnahme 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 Zelleexperimente.

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.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Noch keine Publikationen im Berichtszeitraum

| | |
|--|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Philipps-Universität Marburg | Förderkennzeichen: 02 NUK 076B |
| Vorhabensbezeichnung: Biologische Optimierung der Partikelstrahlen zum Strahlenschutz für den Patienten: Targeting und Immunogenität | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie/Nukleare Sicherheitsforschung | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2025 | Berichtszeitraum: 01.09.2022 bis 31.12.2022 |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 478.115,00 EUR | Projektleiter: Dr. Ulrike Theiß (geb. Schötz) |

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:

Das Projekt startete mit Beginn der Förderung durch das BMBF am 1.9.2022.

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-Assays 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:

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. Die Auswertungen dieser Versuche und weiterer Zelllinien laufen zur Zeit. Erste Ergebnisse werden 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 residuellen DNA-DSB (DNA-Doppelstrangbrüche) der G1-Phase Zellen, wie sie 24h 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, denn hierzu bedarf es die Stellenbesetzung der biologischen Doktorandenstellen. Erste Vorstellungstermine haben gestartet.

AP Immunogenität:

Das Projekt startete mit Beginn der Förderung durch das BMBF am 1.9.2022.

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:

V1: Immunologische Effekte nach 12C-Bestrahlung: Evaluation einer Freisetzung von immun-assoziierten Faktoren (stimulierend wie z.B. Interferone IFN α , IFN γ , HMGB1, hemmende Cytokine und Chemokine), ATP (ELISA), sowie fragmentierte zytosolische dsDNA (Immunfluoreszenz) in Zelllinien.

V3.2: Immunzellpopulation nach 12C-Bestrahlung: Quantifizierung von Apoptose/Nekrose der Immunzellen. Messung der Immunzellaktivierung (GranzymeB, Perforin, INF).

Da sich Frau Dr. Theiß seit Beginn des Projektes in Elternzeit befindet, kann das AP Immunogenität erst im Frühjahr 2023 starten.

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 sollen nach Stellenbesetzung von der biologischen DoktorandIn durchgeführt werden. Diese Untersuchung von V2.1 bis V2.3 sind für das komplette 1. und 2. Jahr nach Bewilligung geplant.

AP Immunogenität:

Für den Berichtszeitraum vorgesehen waren folgende Arbeiten:

V1: Immunologische Effekte nach 12C-Bestrahlung: Evaluation einer Freisetzung von immun-assoziierten Faktoren (stimulierend wie z.B. Interferone IFN α , IFN γ , HMGB1, hemmende Cytokine und Chemokine) in Zelllinien.

V3.2: Immunzellpopulation nach 12C-Bestrahlung: Quantifizierung von Apoptose/Nekrose der Immunzellen. Messung der Immunzellaktivierung (GranzymeB, Perforin, INF).

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: 01.09.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 Modelle (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 beschrritten 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 **AP6** konnte ein Datensatz von Lungenpatienten in sitzender Position akquiriert werden. Dies ist ein aktuelles Forschungsthema, da insbesondere für ^{12}C -Bestrahlung ein Patientensstuhl eine kosteneffektive Alternative zu einer Gantry darstellen kann. Publikationen deuten ein vergrößertes Lungenvolumen und eine reduzierte Atembewegung im Sitzen an, was für die Therapie vorteilhaft wäre. Es sind bisher keine vergleichenden Publikationen zu ^{12}C -Bestrahlung in sitzenden und liegenden Patienten publiziert. Insbesondere ist der Einfluss der vertikalen Position auf die Lungenmodulation nicht untersucht. Erste Simulationen als Vorarbeiten zu V6.2 und V6.3 mit TRiP98 wurden bei der zentralen Partikeltherapie-Konferenz PTCOG eingereicht.

In **AP7** hat die Einarbeitung in einschlägige Programme und die Vorarbeiten im Bereich der Reichweitenmodulatoren begonnen.

4. Geplante Weiterarbeiten

In **AP4** wird eine zügige Einstellung eines/einer geeigneten DoktorandIn angestrebt. Am 07.02. wird ein Auftakt-Treffen der **AP6** und **AP7** im MIT in Marburg stattfinden. Das Treffen dient zum Kennenlernen der Beteiligten und zur Initialisierung der ersten Vorhaben beider Arbeitspakete. Für das erste Halbjahr 2023 ist die Aufnahme der experimentellen Untersuchung der Modulation in Schweinelungen geplant (V6.1). Hier verfügt das MIT über signifikante Expertise aus Vorarbeiten, insbesondere Dr. Veronika Flatten.

In **AP7** ist eine Umsetzung des V7.1 in dem GSI-eigenen Bestrahlungsplanungssystem TRiP98 vorgesehen. Hierzu werden Programmteile angepasst und die Ergebnisse mit Monte Carlo Simulationen und vorhandenen Messdaten abgeglichen.

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.“, eingereicht bei der PTCOG 2023

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Justus-Liebig-Universität Gießen | | Förderkennzeichen: 02 NUK 076D |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt D | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2025 | Berichtszeitraum: 01.09.2022 bis 31.12.2022 | |
| 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 tumorintrinsic Radiosensibilisierung unter maximaler Schonung des Normalgewebes inklusive des Erhalts der funktionalen Integrität vorhandener myeloischer Zellen untersucht werden. Dies kann nur in einem ex-vivo-Assay an humanem Gewebe erfolgen. Hier sollen sowohl im Tumor als auch im Normalgewebe die Wirkung einer Bestrahlung mit 12C-Ionen untersucht werden. Dabei stehen vor allem die DNA Schadensreparatur (Interaktion mit AP-1), die zentralen Signalwege MAPKK/MEK-1/-2/ERK sowie PI3K-mTOR (Interaktion mit AP-2) sowie Immunreaktionen (Interaktion mit AP-3) im Fokus. Mit den dabei gewonnenen Erkenntnissen sollen die Grundlagen für ein neues Konzept einer gezielten lokalen sowie effektiven, systemischen und nebenwirkungsarmen Therapie mittels einer 12C-Ionenbestrahlung geschaffen werden

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

Das von der Arbeitsgruppe von Prof. Rajkumar Savai (JLU) geleitete Projekt „Ex-vivo Assay“ versteht sich als ein Querschnittsprojekt, in dem nach Etablierung des ex-vivo Assays unter 12C-Bestrahlung die relevantesten, lediglich ex-vivo zu beantworteten Fragestellungen der strahlenbiologischen Arbeitspakete geklärt werden sollen. Durch gleichzeitige Bearbei-

tung aller Fragestellungen an derselben Tumorprobe ist eine optimale Querversetzung innerhalb der biologischen Arbeitspakete gewährleistet:

Folgende Fragestellungen sollen am Ex vivo Modell geklärt werden:

Welche DNA-Schadenserzeugung und damit Reparaturprozesse liegen nach 12C-Bestrahlung vor? Wie kann durch Targeting der beiden wichtigsten Signalwege eine spezifische Strahlensensibilisierung erreicht werden? Wie kann durch Modulation der Immunreaktionen nach Bestrahlung eine systemische Wirkung der 12C-Ionen bewirkt werden?

V1: Etablierung des ex-vivo Assays für 12C-Bestrahlung: Gewebekultivierung, Logistik, Transport sowie Dosimetrie der 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 wurden innerhalb der Arbeitsgruppe die PCLS-Technik weiter verbessert. Da sowohl für Teilprojekt C als auch für das Teilprojekt D die Doktorandenstellen noch nicht besetzt werden konnten, sind die Versuche zur Etablierung einer 12C Bestrahlung am ex vivo Assay noch nicht begonnen worden. Die Ausschreibung der Doktorandenstelle ist erfolgt.

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 für den 08.02.2023 vorgesehen ist, soll zügig mit der Etablierung der 12 C Bestrahlung der PCLS begonnen werden. Hierfür ist geplant, die PCLS zur Weiterverarbeitung in das Labor für Strahlenbiologie der PUM (Leitung Frau Dr. Ulrike Theiss) vom einzustellenden Doktoranden zu transportieren; 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.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine im Berichtszeitraum

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) Martinistr. 52, 20246, Hamburg | | Förderkennzeichen: 02 NUK 076E |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt E | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie/Nukleare Sicherheitsforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2025 | Berichtszeitraum: 01.09.2022 bis 31.12.2022 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 242.804,44 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: Reparaturreffizienz in vitro: Messung der DSB-Reparaturreffizienz 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-Reparaturreffizienz in frischen Tumorproben

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Das Projekt sollte mit Beginn der Förderung durch das BMBF am 1.9.2022 starten. Leider musste der Beginn des aktuellen Projekts verschoben werden, bis die geeignete Person zur Durchführung der angegebenen Experimente eingestellt wurde. Jetzt ist Herr Mohamed Elsesy ab 2023 auf dem aktuellen Projekt beschäftigt, um die oben genannten Experimente durchzuführen. Daher wurden im Zeitraum vom 01.09. bis 31.12.2022 keine bedeutenden Fortschritte im aktuellen Projekt erzielt. Bloß begann Herr Elsesy damit, große Mengen jedes Reparatursubstrats vorzubereiten, um die Reparaturhierarchie in NSCLC-Zellen zu analysieren. Die Arbeit mit Ex-vivo hat leider noch nicht begonnen, da die Lieferung der Tumorschnitte aus Marburg/Gießen verzögert wurde, da die Doktorandenstellen im Marburg/Gießen noch nicht besetzt werden. Tatsächlich wurden mehrere Diskussionsrunden eingerichtet, um die Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen Gruppen im Projekt zu organisieren.

4. Geplante Weiterarbeiten

Alle Untersuchungen von V1.1 bis V1.7 werden weiter bearbeitet. Die Ex-vivo Untersuchungen sollen nach Stellenbesetzung von der biologischen DoktorandIn im Marburg/Gießen durchgeführt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine für diesen Berichtszeitraum.

3 Verzeichnis der Forschungsstellen

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Fahrenbergplatz, 79098 Freiburg

- | | | |
|--------------------|---|--|
| 02 NUK 047F | Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt F |  98 |
| 02 NUK 064C | Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt C |  152 |
| 02 NUK 070A | Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt A |  166 |

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

- | | | |
|--------------------|--|--|
| 02 NUK 070C | Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt C |  170 |
|--------------------|--|--|

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 047B | Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt B |  90 |
|--------------------|---|---|

Charité - Universitätsmedizin Berlin, Hindenburgdamm 30, 14195 Berlin

- | | | |
|--------------------|---|---|
| 02 NUK 047E | Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt E |  96 |
|--------------------|---|---|

Forschungszentrum Jülich GmbH, Wilhelm-Johnen-Straße, 52428 Jülich

- | | | |
|--------------------|---|--|
| 02 NUK 056B | Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt B |  40 |
| 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 |  140 |
| 02 NUK 059D | Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt D |  54 |
| 02 NUK 060C | Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt C |  64 |

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 |  112 |
| 02 NUK 059E | Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt E |  56 |
| 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 |  28 |
| 02 NUK 073 | NukSiFutur-Nachwuchsgruppe TOGETHER: (Osteo-) Immunologische geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten in der Strahlenempfindlichkeit und deren Konsequenzen für Perspektiven im Strahlenschutz |  172 |

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

- | | | |
|--------------------|--|--|
| 02 NUK 066B | Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt B |  72 |
|--------------------|--|--|

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

- | | | |
|--------------------|--|---|
| 02 NUK 070B | Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt B |  168 |
|--------------------|--|---|

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 |  34 |

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

- | | | |
|--------------------|---|---|
| 02 NUK 049A | Verbundprojekt BrainRadiationAssay: Etablierung eines in vitro Systems zur Analyse und Prädiktion von Schäden im zentralen Nervensystem nach Exposition mit ionisierender Strahlung in Kombination mit anderen Neurotoxika, Teilprojekt A |  100 |
| 02 NUK 050A | Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt A |  104 |
| 02 NUK 054A | Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt A |  114 |

- 02 NUK 076C** Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt C  178

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

- 02 NUK 056C** Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt C  42
- 02 NUK 057A** Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt A  126
- 02 NUK 059B** Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt B  50
- 02 NUK 060A** Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt A  60
- 02 NUK 066A** Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt A  70
- 02 NUK 072** NukSiFutur-Nachwuchsgruppe TecRad: Wechselwirkung von Technetium mit Mikroorganismen, Metaboliten und an Mineral-Wasser Grenzflächen - Radioökologische Betrachtungen  78

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  88
- 02 NUK 061A** Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt A  142
- 02 NUK 064B** Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt B  150
- 02 NUK 065A** Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt A  154

Hochschule für angewandte Wissenschaften – Fachhochschule Aschaffenburg, Würzburger Str. 45, 63743 Aschaffenburg

- 02 NUK 049B** Verbundprojekt BrainRadiationAssay: Etablierung eines in vitro Systems zur Analyse und Prädiktion von Schäden im zentralen Nervensystem nach Exposition mit ionisierender Strahlung in Kombination mit anderen Neurotoxika, Teilprojekt B  102

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  110
- 02 NUK 060E** Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt E  68

Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Saarstr. 21, 55122 Mainz

- 02 NUK 075B** Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und orts aufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massen-Spektrometrie, Teilprojekt B  82

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  180

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  58
- 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  92
- 02 NUK 061C** Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt C  146
- 02 NUK 065C** Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt C  158

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  148
- 02 NUK 065B** Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt B  156

**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  120

Leibniz Universität Hannover, Welfengarten 1, 30167 Hannover

- 02 NUK 057C** Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorationsmitteln, Teilprojekt C  130
- 02 NUK 066C** Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt C  74

Philipps-Universität Marburg, Biegenstr. 10, 35037 Marburg

- 02 NUK 076B** Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt B  176

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  62
- 02 NUK 060D** Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt D  66

SARAD GmbH, Wiesbadener Str. 10, 01159 Dresden

- 02 NUK 065E** Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt E  162

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  38
- 02 NUK 057E** Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorationsmitteln, Teilprojekt E  134
- 02 NUK 059A** Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt A  48

Technische Hochschule Mittelhessen, Wiesenstr. 14, 35390 Gießen

- 02 NUK 076A** Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt A  174

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

- 02 NUK 056D** Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt D  44

Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt

- 02 NUK 050B** Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt B  106
- 02 NUK 050C** Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt C  108
- 02 NUK 054C** Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt C  118
- 02 NUK 069** Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen nach niedrigen Strahlendosen: Mechanismen und zelluläre Auswirkungen  164

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  124
- 02 NUK 057B** Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorationsmitteln, Teilprojekt B  128
- 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

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  30

Universität Bremen, Bibliothekstr. 1, 28359 Bremen

- 02 NUK 056E** Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt E  46

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  138

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  136
- 02 NUK 059C** Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt C  52

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  32

Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen

- 02 NUK 047D** Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt D  94
- 02 NUK 054B** Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt B  116
- 02 NUK 061B** Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt B  144

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20251 Hamburg

- 02 NUK 032** DNA-Doppelstrangbruchreparatur in Tumoren: Mechanismen und Targets  86
- 02 NUK 076E** Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt E  182

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 Dekorationsmitteln, Teilprojekt D  132
- 02 NUK 065D** Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von 

| | | |
|--------------------|--|---|
| | Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt D | 160 |
| 02 NUK 066D | Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt D |  76 |