

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

PTE-N Nr. 28

BMBF geförderte FuE zu
„Nukleare Sicherheitsforschung“

Berichtszeitraum: 01. Juli - 31. Dezember 2023

Projektträger Karlsruhe (PTKA)
Entsorgung

März 2024

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+“ sowie des 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung und umfasst FuE-Aktivitäten zu den Themenbereichen Reaktorsicherheitsforschung, Strahlenforschung und Entsorgungsforschung.

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

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

Dem Bericht liegt folgendes Gliederungsprinzip zugrunde:












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




Inhaltsverzeichnis

1	Verzeichnis der Fördervorhaben gemäß FuE-Themenbereichen.	1
1.1	Sicherheitsforschung für Kernreaktoren	1
1.2	Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung	3
1.3	Strahlenforschung.....	6
2	Formalisierte Zwischenberichte	10
2.1	SICHERHEITSFORSCHUNG FÜR KERNREAKTOREN	10
2.2	SICHERHEITSFORSCHUNG ZUR NUKLEAREN ENTSORGUNG.....	44
2.3	STRAHLENFORSCHUNG.....	109
3	Verzeichnis der Forschungsstellen.....	219

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)	 11
02 NUK 062B	Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt B	Universität Stuttgart	 13
02 NUK 062C	Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt C	TU München	 15
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	 17
02 NUK 063	Entwicklung einer quantitativen Methode zur Kernmaterialverifikation	TU Dresden	 19
02 NUK 067A	Verbundprojekt KONHCP: Konsolidierung des HTR Code Package (HCP), Teilprojekt A	TU München	 21
02 NUK 067B	Verbundprojekt KONHCP: Konsolidierung des HTR Code Package (HCP), Teilprojekt B	Becker Technologies GmbH, Eschborn	 23
02 NUK 068A	Verbundprojekt ROBIN: Entwicklung und Einsatz robuster elektrischer Mess- und Bildgebungsverfahren zur hochaufgelösten Erfassung von thermohydraulischen Parametern in Großversuchsanlagen der nuklearen Sicherheitsforschung, Teilprojekt A	TU Dresden	 26
02 NUK 068B	Verbundprojekt ROBIN: Entwicklung und Einsatz robuster elektrischer Mess- und Bildgebungsverfahren zur hochaufgelösten Erfassung von thermohydraulischen Parametern in Großversuchsanlagen der nuklearen Sicherheitsforschung, Teilprojekt B	Universität Erlangen-Nürnberg	 30
02 NUK 071	NukSiFutur-Nachwuchsgruppe iCFD4NS: Innovative Algorithmen für strömungsmechanische Fragestellungen im Bereich der nuklearen Sicherheit	Universität der Bundeswehr München	 32
02 NUK 074A	Verbundprojekt MISHA: Modellierung von innovativen Micro Modular Reactors mit Kalium	Universität Stuttgart	 34

	Heat Pipes mit der nuklearen Rechenkette der GRS, Teilprojekt A		
02 NUK 074B	Verbundprojekt MISHA: Modellierung von Innovativen Micro Modular Reactors mit Kalium Heat Pipes mit der nuklearen Rechenkette der GRS, Teilprojekt A	Gesellschaft für Anlagen- und Reaktorsicherheit (GRS) gGmbH	 37
02 NUK 078A	Verbundprojekt InnoPhase: Innovative Methoden der KI zur Beschreibung hochkomplexer Vorgänge in der späten Unfallphase, Teilprojekt A	Universität Stuttgart	 40
02 NUK 078B	Verbundprojekt InnoPhase: Innovative Methoden der KI zur Beschreibung hochkomplexer Vorgänge in der späten Unfallphase, Teilprojekt B	Ruhr-Universität Bochum	 42






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)	 45
02 NUK 056B	Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt B	Forschungszentrum Jülich GmbH	 47
02 NUK 056C	Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt C	Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.	 49
02 NUK 056D	Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt D	TU Berlin	 51
02 NUK 056E	Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt E	Universität Bremen	 53
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)	 55
02 NUK 059B	Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt B	Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.	 57
02 NUK 059C	Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt C	Universität Heidelberg	 60
02 NUK 059D	Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt D	Forschungszentrum Jülich GmbH	 62
02 NUK 059E	Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt E	Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg	 64
02 NUK 059F	Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt F	Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	 67
02 NUK 060A	Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt A	Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.	 69














02 NUK 060B	Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt B	RWTH Aachen	 77
02 NUK 060C	Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt C	Forschungszentrum Jülich GmbH	 74
02 NUK 060D	Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt D	RWTH Aachen	 77
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	 79
02 NUK 066A	Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklididentifizierung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt A	Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.	 81
02 NUK 066B	Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklididentifizierung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt B	Friedrich-Schiller-Universität Jena	 84
02 NUK 066C	Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklididentifizierung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt C	Leibniz Universität Hannover	 86
02 NUK 066D	Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklididentifizierung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt D	VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V.	 88
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.	 90
02 NUK 075A	Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und ortsaufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massen-Spektrometrie, Teilprojekt A	Leibniz Universität Hannover	 92
02 NUK 075B	Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und ortsaufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massen-Spektrometrie, Teilprojekt B	Johannes Gutenberg-Universität Mainz	 94
02 NUK 077A	Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt A	Technische Universität Dresden	 96
02 NUK 077B	Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biolo-	Helmholtz-Zentrum Dresden	 98

	gisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt B	- Rossendorf e. V.	
02 NUK 077C	Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt C	Universität Leipzig	 101
02 NUK 080A	Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt A	Universität zu Köln	 103
02 NUK 080B	Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt B	Fachhochschule Aachen	 105
02 NUK 080C	Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt C	Leibniz Universität Hannover	 107

1.3 Strahlenforschung

02 NUK 050B	Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt B	Technische Universität Darmstadt	 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	Technische Universität Darmstadt	 119
02 NUK 055A	Verbundprojekt Radiometabolom: Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?, Teilprojekt A	Leibniz-Institut für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut e. V. (FLI), Jena	 121
02 NUK 055C	Verbundprojekt Radiometabolom: Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?, Teilprojekt C	TU Dresden	 123
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.	 125
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 Dekorporationsmitteln, 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 Dekorporationsmitteln, Teilprojekt E	Sondervermögen Großforschung am Karlsruher Institut für Tech- nologie (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 Hei- delberg	 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	 139
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	Forschungszent- rum Jülich GmbH	 142
02 NUK 061A	Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt A	Helmholtz- Zentrum München Deutsches For- schungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ober- schleißheim	 144
02 NUK 061B	Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt B	Universitätsklini- kum Essen	 146
02 NUK 061C	Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt C	Klinikum der Uni- versität München	 148
02 NUK 064A	Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt A	Klinikum rechts der Isar der Tech- nischen Universi- tät München	 150
02 NUK 064B	Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt B	Helmholtz- Zentrum München Deutsches For- schungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ober- schleißheim	 155
02 NUK 064C	Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt C	Albert-Ludwigs- Universität Frei- burg	 157

02 NUK 065AX	Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt AX	Bundesamt für Strahlenschutz	 160
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	 162
02 NUK 065C	Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt C	Klinikum der Universität München	 164
02 NUK 065D	Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt D	VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rosendorf e. V.	 166
02 NUK 065E	Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt E	SARAD GmbH, Dresden	 168
02 NUK 069	Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen nach niedrigen Strahlendosen: Mechanismen und zelluläre Auswirkungen	Technische Universität Darmstadt	 170
02 NUK 070A	Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt A	Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	 173
02 NUK 070B	Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt B	Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung eingetragener Verein	 175
02 NUK 070C	Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt C	Alpharis Technology GmbH	 177
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	 179
02 NUK 076A	Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt A	Technische Hochschule Mittelhessen	 182
02 NUK 076B	Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt B	Philipps-Universität Marburg	 187
02 NUK 076C	Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt C	GSI Helmholtz-zentrum für Schwerionenforschung GmbH	 190

02 NUK 076D	Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt D	Justus-Liebig-Universität Gießen	📖 192
02 NUK 076E	Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt E	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	📖 194
02 NUK 079	NAUTILUS: Entwicklung experimenteller Methoden für die Untersuchung innovativer Ansätze zur Behandlung hochradioaktiver Abfälle und zur Reaktorsicherheit	Technische Universität Dresden	📖 196
02 NUK 081A	Verbundprojekt ESTRANGE: Gehirn-Assembloide als Modell zur Untersuchung von strahleninduzierten neuropsychologischen Erkrankungen, Teilprojekt A	GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH	📖 198
02 NUK 081B	Verbundprojekt ESTRANGE: Gehirn-Assembloide als Modell zur Untersuchung von strahleninduzierten neuropsychologischen Erkrankungen, Teilprojekt B	Technische Hochschule Aschaffenburg	📖 200
02 NUK 082A	Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt A	Universitätsklinikum Essen	📖 203
02 NUK 082B	Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt B	Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main	📖 205
02 NUK 082C	Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt C	Universität Rostock	📖 207
02 NUK 083A	Verbundprojekt UV-DHDS: Effekte von UV-Exposition auf die Differenzierung von humanen dermalen Stammzellen in der Melanom-Genese, Teilprojekt A	Elbe Kliniken Stade-Buxtehude gemeinnützige Gesellschaft mit beschränkter Haftung (GmbH)	📖 209
02 NUK 083B	Verbundprojekt UV-DHDS: Effekte von UV-Exposition auf die Differenzierung von humanen dermalen Stammzellen in der Melanom-Genese, Teilprojekt B	Technische Universität Darmstadt	📖 211
02 NUK 084A	Verbundprojekt: PhyBioN: Physikalische und biologische Charakterisierung nuklearer Neutronen-Photonen Mischfelder, Teilprojekt A	Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz	📖 213
02 NUK 084B	Verbundprojekt: PhyBioN: Physikalische und biologische Charakterisierung nuklearer Neutronen-Photonen Mischfelder, Teilprojekt B	Technische Universität Dortmund	📖 215
02 NUK 085	NuSSKo: Nutzung der ungerichteten Strahlung nuklearer Prozesse für die Sicherheitsbewertung von Komponenten	Universität Stuttgart - Otto-Graf-Institut - Materialprüfungsanstalt	📖 217

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: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 855.228,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr.-Ing. X. Cheng, Dr. rer. nat. Dipl.-Ing. A.F. Badea	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Alle Teile des quadratischen Ein-Stab-Kanals wurden geliefert. Der Drucktest vom TÜV wurde ebenfalls durchgeführt, weshalb die Teststrecke nun zusammengebaut und in die KIMOF integriert werden kann. Damit kann mit den optischen Aufnahmen des Post-Dryout Bereich begonnen werden. Des Weiteren wurden Reparaturarbeiten durchgeführt, da es an der Testanlage zu Leckageproblemen gekommen war.
- AP2: Auf Grundlage der CFD-Ergebnisse wurde eine empirische Korrelation über die radiale Verteilung der Dampftemperatur in der Post-Dryout Region sowie ein neues mechanistisches Modell für den Post-Dryout entwickelt. Dieses Modell basiert auf einer großen Dampfüberhitzung zwischen der Hauptströmung und der Strömung in Wandnähe. Hierbei wird der Strömungsbereich in einen wandnahen und einen Hauptbereich auf Grundlage der Dampfkorrelation unterteilt. Der Wärmeübergang an der Grenzfläche zwischen den Tropfen und dem Dampf wird separat berechnet.
- AP3: Der ATHLET Fortschrittkurs der GRS hat stattgefunden. Dabei wurde die neueste Version präsentiert. Des Weiteren wurde gezeigt, wie mit dem ATHLET Sourcecode gearbeitet wird und wie neue Korrelationen in das System integriert werden können. Ebenfalls gab es ein AC² Anwendertreffen, mit Präsentationen von Anwendern.
- AP4: Das Projekttreffen in Präsenz in Garching hat vom 06. – 07.11.2023 am Standort der GRS stattgefunden. Dabei wurden die neuesten Ergebnisse und Erkenntnisse präsentiert sowie diskutiert. Des Weiteren wird intensiv daran gearbeitet, einen Kooperationsvertrag mit dem HZDR einzugehen. Damit würden die OpenFOAM CFD Simulationen deutlich unterstützt werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Der quadratische Ein-Stab-Kanal wird zusammengebaut und in die KIMOF-Testanlage integriert. Danach wird die Teststrecke bezüglich der Dichtheit geprüft und es wird eine weitere Überprüfung vom TÜV stattfinden. Anschließend können die Experimente zur Untersuchung des CHF und Post-CHF Wärmeübergangs unter hohen Drücken im Ein-Stab-Kanal begonnen werden.
- AP2: In den nächsten 6 Monaten wird das neu entwickelte mechanistische Modell mit Hilfe von experimentellen Daten im hohen Druckbereich und verschiedenen Fluiden getestet. Ebenfalls wird das Modell durch die Integrierung von einem Ablagerungsmodell und einem Tropfengrößenmodell verbessert.
- AP3: Mit Hilfe der neuen ATHLET Version, wird nun die KIMOF-Testanlage simuliert, hierfür kann nun auch auf das Originalfluid in der Anlage zurückgegriffen werden. Des Weiteren kann nun begonnen werden, die ersten Versionen der Korrelationen in ATHLET zu integrieren sowie zu testen.
- AP4: Das nächste Projekttreffen wird an der Universität in Stuttgart stattfinden. Es wird in Präsenz voraussichtlich im April abgehalten. Parallel dazu finden weiterhin die AP sowie die Doktoranden Meetings in einem Vier-Wöchigen Turnus statt. Ebenfalls ist das nächste Doktoranden Meeting in Präsenz für den 12. – 13.02.24 geplant.

5. Berichte, Veröffentlichungen

NURETH-20

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität Stuttgart, Fakultät 4 - Energie- Verfahrens- und Bio- technik, Institut für Kernenergetik und Energiesysteme (IKE)		Förderkennzeichen: 02 NUK 062B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siede- krise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2021 bis 31.05.2025	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 846.526,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr.-Ing. Jörg Starflinger	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Zu AP1: Der Umbau der SCARLETT-Versuchsanlage auf die neuen Teststrecken (Kreisrohr mit 6 und 10 mm) wurde abgeschlossen. Die neue faseroptische Temperaturmessung basierend auf optischer Frequenzbereichsreflektometrie wurde einschließlich Messerfassungs- und Auswertungssoftware bereitgestellt und kalibriert. Für die Teststrecke mit 10 mm Rohrdurchmesser wurden alle in der Versuchsmatrix vorgesehenen Messungen durchgeführt. Die früher im Vorhaben erhaltenen Messdaten für die Konzeptstrecke mit 4 und 8 mm Kreisrohr wurden vollständig ausgewertet und die Ergebnisse über einen gemeinsamen Datenspeicher den Partnern im Verbundprojekt bereitgestellt. Neben den Messdaten in digitaler Form umfasst dies auch die zugehörige Dokumentation (Versuchsstrecken, Messverfahren, Auswertemethoden). Für die geplanten Experimente mit nichthomogener Beheizung wurde ein Konzept erarbeitet. Die hierfür benötigten Komponenten wurden beschafft.

Zu AP2: Um eine weitere Validierung insbesondere für den Bereich hoher Drücke zu ermöglichen, wurden die bestehende CHF-Datenbank durch weitere experimentelle Ergebnisse aus der Literatur von 4236 auf 7017 Datenpunkte erweitert. Die numerische Implementierung eines mechanistischen Modells zur Vorhersage von Dryout in Anlehnung an das Modell von Okawa (2003) wurde erfolgreich abgeschlossen. Für die von Okawa gewählten Modellansätze und Validierungsdaten konnten die in der Literatur angegebenen Ergebnisse reproduziert und damit die korrekte Implementierung verifiziert werden. Zur potentiellen Verbesserung des Modells speziell im hohen Druckbereich wurden alternative Teilmodelle zur anfänglichen Flüssigfilmdicke (am Umschlagspunkt zur Ringströmung) basierend auf der Korrelation von Jiao (2017) sowie zum Tröpfchenmitriss von der Filmoberfläche ausgehend von der Instabilitätstheorie von Kelvin-Helmholtz entwickelt und implementiert. Eine abschließende Bewertung anhand der erweiterten Validierungsbasis steht noch aus.

Zu AP4: Im Rahmen von Qualifizierungsmaßnahmen nahmen beide Projektmitarbeiter vom 31.07. – 03.08.2023 an einem von IKE und Ruhruniversität Bochum veranstalteten Doktorandenseminar teil, wobei sie ihre Arbeiten in eigenen Vorträgen präsentierten. Vom 30.11. – 01.12.2023 nahmen die Mitarbeiter an einem ATHLET-Kurs für Fortgeschrittene teil, der von der GRS angeboten wurde.

4. Geplante Weiterarbeiten

Zu AP1: Mit der neuen Teststrecke (Kreisrohr 6 mm) sollen CHF- und Post-CHF- Experimente mit homogener Beheizung durchgeführt werden. Nach anschließendem Umbau der Versuchsanlage sollen Experimente mit nichthomogener Beheizung durchgeführt werden. Parallel zu den Umbauarbeiten sollen ergänzende Untersuchungen mit den 8- und 4mm-Teststrecken durchgeführt werden. Nach Abschluss der Messungen sollen diese ausgewertet werden und in die gemeinsame Datenbank des Verbundprojekts einfließen.

Zu AP2: Das bestehende Grundmodell soll durch Weiterentwicklung und Erprobung alternativer Beschreibungsansätze verbessert werden. Hierzu soll zunächst der Ansatz für die Beschreibung von Tröpfchenmitriss basierend auf der Instabilitätstheorie von Kelvin-Helmholtz weiterverfolgt werden. Es sind Erweiterungen hinsichtlich Teilprozessen (u.a. Beschreibung des Abstreifvorgangs, Einfluss der Viskosität des Films auf das Wellenwachstum) und ggf. Anpassung an experimentelle Daten zum Erreichen einer besseren Vorhersagefähigkeit vorgesehen. Zur Identifizierung weiterer Verbesserungspotentiale soll das mechanistische Modell einer systematischen Analyse von parametrischen Trends unterzogen werden. Die CFD-Simulationen sollen fortgesetzt werden, um unterstützende Analysen zu Teilaspekten für die Entwicklung des mechanistischen Modells zu liefern.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum wurden keine neuen Berichte oder Veröffentlichungen erstellt.

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: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 859.872,00 EUR	Projektleiter: Univ.-Prof. Dr.-Ing. Hartmut Spliethoff	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden folgende Arbeiten durchgeführt und Ergebnisse erzielt:

- AP1: Die im Mai 2023 fälligen TÜV-Prüfungen konnten aufgrund eingeschränkter Prüfkapazitäten des TÜVs erst im Juli 2023 durchgeführt und bestanden werden. Die Anzahl an durchgeführten Versuchen konnte im Berichtszeitraum von 80 auf 123 Versuche erhöht werden. Hierbei wurden verschiedene Druckstufen, Eintrittsunterkühlungen und Wärmestromdichten untersucht. Das Projektthema, die durchgeführten Versuche sowie die Planungen zum Umbau der Teststrecke wurden im Rahmen eines fachlichen Austauschtreffens mit Prof. Igor Piro an der Ontario Tech University, in Bezug auf den kerntechnischen Projekthintergrund, diskutiert. Prof. Piro ist international renommierter Forscher im Bereich der Thermohydraulik von Kernreaktoren. Für den Umbau der Verdampferstrecke wurden weitere erforderliche Komponenten beschafft und erste Maßnahmen zur Umsetzung getroffen.
- AP2: Der Fokus in diesem Berichtszeitraum lag auf der Implementierung eines mikromechanistischen Modells zur Beschreibung des DNB in Python. Dieses postuliert den DNB als Stabilitätsgrenze des Wandsiedemodells. Insbesondere wurden verschiedene Submodelle zur Beschreibung der Schließungsmodelle des Blasensiedens (Blasenablösedurchmesser, Keimstellendichte, usw.) variiert. Die Implementierung soll für eine vergleichende Analyse diverser empirischer Korrelationen und mechanistischer (Sub-)Modelle mithilfe der bereits aufgebauten CHF-Datenbank genutzt werden. Das bestehende CFD-Modell, das die Untersuchung von Siedevorgängen in vertikalen Strömungsrohren ermöglicht, wurde zudem so erweitert, dass es zuverlässig Siedevorgänge bei reduzierten Drücken von über 0,7 abbilden kann. Weiterhin wurden ausführliche Sensitivitätsanalysen bzgl. verschiedener Symmetrie-Randbedingungen, räumlicher Diskretisierung sowie der Stoffdateneingabe durchgeführt.
- AP3: Teilnahme am zweiten vom Projektpartner GRS organisierten ATHLET-Kurs (November 2023)

4. Geplante Weiterarbeiten

Im nächsten Berichtszeitraum sind folgende Arbeiten geplant:

- AP1: Die Messkampagnen mit der 15,8 mm Teststrecke sollen abgeschlossen werden. Bei den Experimenten sollen vor allem die bereits untersuchten Kombinationen von Druck und Eintrittsunterkühlung bei weiteren Massenstromdichten untersucht werden. Hiermit sollen die Auswirkungen der Massenstromdichte auf den CHF und Post-CHF Wärmeübergang analysiert werden. Zur Validierung der Experimente sind weitere Wiederholungsmessungen geplant. Darüber hinaus soll mit der Demontage der 15,8 mm Verdampferstrecke begonnen und Vorbereitungen für den Einbau der 10 mm Verdampferstrecke getroffen werden. Gleichzeitig soll ein Beitrag für die NUTHOS-Konferenz im August 2024 vorbereitet werden.
- AP2: Das o.g. mechanistische Modell soll auf seine Eignung zur Vorhersage des DNBs im hohen Druckbereich untersucht und ggf. weiterentwickelt werden. Das CFD-Modell soll für höhere Wärmeströme bis zur Siedekrise erweitert werden. Des Weiteren sollen alle bisher untersuchten Korrelationen und Modelle anhand der projektinternen sowie der aus der Literatur aufgebauten Datenbank abschließend bewertet und für die Implementierung in Athlet modifiziert und vorbereitet werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

keine

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: 01.07.2023 bis 31.12.2023
Gesamtkosten des Vorhabens: 300.720,00 EUR		Projektleiter: Fabian Weyermann

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

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

- TP-AP3.1: Im Rahmen von AP3.1 wurden Entwicklungen des IKE für die Stoffwertberechnung von CO₂ in ATHLET überprüft (Code-Review und Testrechnungen) und in das für die ATHLET-Entwicklung verwendete Gitlab-Repository übernommen. Bei der Überprüfung konnten einige Probleme identifiziert werden (z.B. Massenverlust), die im nächsten Schritt behoben werden müssen. Weiter wurden die Neuentwicklungen für die Einbindung in den Hauptentwicklungszweig von ATHLET vorbereitet.
- TP-AP3.2: Die bereits im AP3.1 entwickelten Erweiterungen von ATHLET wurden nochmals getestet, dokumentiert und mit ATHLET Version 3.4 im Rahmen der Release des Softwarepaketes AC² 2023 veröffentlicht. Damit stehen die Neuentwicklungen jetzt neben den Projektpartnern allen ATHLET-Anwendern für Forschung und Entwicklung zur Verfügung. Weiter leistete die GRS den Projektpartnern Support bei der Anwendung von ATHLET.
- TP-AP4.1: Die GRS organisierte und veranstaltete das Halbjahrestreffen. Dieses fand hybrid in Garching statt. Auf der zweitägigen Veranstaltung wurde der aktuelle Status jedes Teilprojektes vorgestellt und das weitere Vorgehen mit den Partnern abgestimmt.
- TP-AP4.2: Ende November veranstaltete die GRS für die drei Projektpartner KIT, IKE und ES/TUM einen ATHLET-Fortschrittscurs. Dieser wurde als Hybrid-Veranstaltung durchgeführt. Neben speziellen ATHLET Themen (z.B. Modellierung von Wärmeübergangsphänomenen) waren auch programmiertechnische Themen (z.B. Arbeiten mit Git) Inhalt des Kurses.

4. Geplante Weiterarbeiten

- TP-AP3.1: Die Stoffwertberechnung von CO₂ wird weiter überarbeitet und in den Hauptentwicklungszweig von ATHLET übernommen. Dieser wird den Projektpartnern für die Korrelationsentwicklung zur Verfügung gestellt.
- TP-AP3.2: Die GRS unterstützt die Projektpartner bei der Entwicklung und Implementierung der CHF- und PDO-Korrelationen in ATHLET. Hierbei soll als nächster Schritt gemeinsam mit dem jeweiligen Projektpartner ein ATHLET-Modell der jeweiligen Testanlage aufgebaut werden. Dieses wird dann zum Testen der entwickelten Korrelationen zum Einsatz kommen.
- TP-AP3.3: Sobald die Entwicklung von CHF- und PDO-Korrelationen durch die Projektpartner abgeschlossen ist, wird die GRS diese Korrelationen in ATHLET implementieren und validieren.
- TP-AP4.2: Als Fortführung der ATHLET-Ausbildung sollen die Projektpartner von KIT, IKE und ES/TUM im Rahmen eines Trainings unter Anleitung der GRS ATHLET-Modelle ihrer Testanlagen entwickeln. Diese sollen danach im Rahmen von AP3.2 weiterentwickelt und für das Testen der entwickelten Korrelationen verwendet werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Schöffel, Ph., Di Nora, V., Eckert, D., Junk, M., von der Cron, D., Weyermann, F., Wielenberg, A.: ATHLET 3.4.0 User's Manual, GRS-P-1/Vol 1 Rev. 11, GRS gGmbH, November 2023.

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 30.06.2025	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 555.091,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr.-Ing. habil. Antonio Hurtado	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

Es gibt keinen Bezug zu anderen Vorhaben.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1 Die Levelumsetzer zur Verarbeitung von TTL Signalen wurden verbessert. Sie besitzen jeweils ein Gehäuse, das Kurzschlüsse vermeidet und identische Kabellängen in der Messkette ermöglicht.
- AP2 Das vereinfachte SERPENT-AKR-Modells (SimpleAKR) wurde verwendet, um Neutronendetektionsereignisse zu simulieren. Es wurden für zwei unterschiedliche Reaktorzustände jeweils 100 Zeitreihen erzeugt, die in AP3 der Erstellung einer Kovarianzmatrix der für Y-Kurven dienen.
- AP3 Auf Grundlage der in AP2 gewonnenen Zeitreihen wird ein Algorithmus implementiert, der eine Kovarianzmatrix für Y-Kurven erstellt. Diese ermöglicht eine genauere Angabe der Messunsicherheiten der α -Werte. Der Algorithmus ist derzeit in Entwicklung.
- AP4 Das FPGA Board Xilinx Zynq-7000 SoC ZC706 und das ADC Board Analog Devices FMCDAQ3-EBZ werden verwendet, um Analogmessungen von Proton-Rückstoß-Detektoren durchzuführen. Dazu wurde auf Grundlage des Referenzdesign ein eigenes Hardwaredesign und eine eigne Software entwickelt, die es ermöglicht kurze – aber bestimmte – Zeitreihen aufzuzeichnen. Dieses Design wurde erfolgreich verwendet.
- AP5 Es wurden ADC basierte Nullleistungsmessungen durchgeführt, um die Funktion des eigenen Hardwaredesigns sowie der dazugehörigen Software zu testen.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1 Eine ADC basierte Messkette soll konkret am AKR2 aufgebaut werden.
- AP2 Es sollen weitere Optimierungen am SimpleAKR Modell implementiert werden. Außerdem sollen weitere Simulationen zur Validierung und zur genaueren Bestimmung der Kovarianzmatrix durchgeführt werden, u.a. mit MCNP6.
- AP3 Der Algorithmus zur Erstellung der Kovarianzmatrix auf Grundlage der in AP2 gewonnenen Daten soll weiter bzw. fertig entwickelt werden. Dazu sollen ausführliche Tests in Verbindung mit Nullleistungsmessungen durchgeführt werden (AP5)
- AP4 Das eigene Hardwaredesign sowie die dazugehörige Software sollen weiterentwickelt werden. Im ersten Schritt soll ein FPGA-Modul (IP-Core) entwickelt werden, der die Pulse aus dem Analogsignal filtert. Das ermöglicht lange Messzeiten, weil die zu übertragende Datenmenge reduziert wird. Dazu soll die Software eine Schnittstelle zur Übertragung der Messdaten und zur Überwachung einer Messung erhalten. Es soll eine Platine entwickelt werden, die das Original-Analogfrontend des ADC-Boards ersetzt. Dadurch soll eine realitätsnahe Abtastung der Pulse von Neutronendetektoreignissen sichergestellt werden.
- AP5 Es sollen weitere Nullleistungsmessungen durchgeführt werden. Weitere TTL basierte Messungen sollen zur Validierung der errechneten Kovarianz dienen. Zudem sollen Messungen mit dem ADC basierten Messsystem durchgeführt werden und die Ergebnisse, mit denen von TTL basierten Messungen verglichen 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: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 568.735,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Rafael Macián-Juan	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

HCP ist eines der fortschrittlichsten integrierten Pakete zur Durchführung umfassender, sicherheitstechnisch relevanter, statischer und dynamischer Analyse des HTR, insbesondere des Kugelbetypts. 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: Das interne Codegerüst und die Betriebslogik des HCP sind besser verstanden worden. Derzeit wird ein flexibleres Kontrollstabschema vorgeschlagen, das auf Änderungen der Nuklidkonzentration beruht und als "flexibler Vorhang" bezeichnet wird. Jetzt wurde die Funktionalität von HCP auf der Grundlage dieses Schemas vollständig erweitert. Dieser Ansatz simuliert nicht nur flexibel das Aus- und Einfahren von Steuerstäben, sondern auch den Fall, dass das Netz der Steuerstabregion nicht vollständig gefüllt ist, d. h. die im Projektvorschlag erwähnte Zwischenposition.

Inzwischen sind Benchmark-Tests des Steuerstabsystems im HCP im Gange und in einigen Teilen bereits abgeschlossen. Auf der Grundlage des aktualisierten HCP hat das Team ein HTR-50-Modell erstellt und das Herausziehen und Einführen von Steuerstäben mit vollen Knoten simuliert. Es wurden Vergleiche mit dem internationalen Code SERPENT angestellt, und die Ergebnisse zeigen, dass der Fehler unter verschiedenen Bedingungen in einem akzeptablen Bereich liegt.

AP3: Die brandneue Version von HCP, ausgestattet mit der Funktion zum Einfügen von Steuerstäben, wurde im GIT-Hosting-Repository veröffentlicht. Außerdem wurden Speicherlecks und ineffiziente Speicher in früheren Versionen von HCP aufgespürt und optimiert. Ein Teil der Entwicklung von Diagrammen für die Ausgabe von Terminalergebnissen und Bildvisualisierungsfunktionen wurde mit Python abgeschlossen, wodurch die Ergebnisse intuitiver und benutzerfreundlicher werden.

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

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: In der nächsten Arbeitsphase sollen die Benchmark-Tests des Steuerstabsystems auf der Grundlage mehrerer Szenarien und komplexerer Modelle erweitert werden. Derzeit ist geplant, transiente Simulationen des Einsetzens des Steuerstabs auf verschiedenen Zeitskalen auf der Grundlage des HTR-PM durchzuführen. Zusätzlich werden Vergleiche und Auswertungen relevanter Ergebnisse auf der Basis des SERPENT-Codes durchgeführt. Der Schwerpunkt wird sich allmählich auch auf die Erstellung von Dokumentationen verlagern.

AP3: Die überarbeiteten Versionen von HCP werden kontinuierlich im GIT-Repository veröffentlicht. Eingabedateien, Ausgabeprotokolldateien, Ergebnisbeschreibungen und Grafiken werden im Benutzerhandbuch zusammengefasst, um die zukünftige Nutzung durch Benutzer und Entwickler zu erleichtern. Zusätzlich ist es notwendig, die Schnittstellen und die Programmlogik zu dokumentieren, die weiter aufgezeichnet werden, um zukünftige Erweiterungen zu erleichtern.

AP4: Fortsetzung der Arbeiten an der Dokumentation.

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: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 386.775,38 EUR	Projektleiter: Dr. M. Freitag	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP2.1: Im Berichtszeitraum wurden full-core Berechnungen am vereinfachten Reaktortestfall durchgeführt. Es wurden weitere Korrekturen und Verbesserungen am Code durchgeführt, um eine full-core Berechnung zu ermöglichen. Dies betraf den Nuklidvektor des Materials (Graphit) bei dem die Definition der Poren bisher mit einem falschen effektiven Neutronenmultiplikationsfaktor berechnet wurde. Außerdem

ist jetzt der kumulierte Abbrand -die Brennstoffhistorie - für die Berechnung des Partikeldefektanteils in STACY hinzugefügt.

Der vereinfachte Reaktortestfall besteht aus circa 113 000 Pebbles, hat einen aktiven Kern von 21 m³ in 36 Nodes verteilt. Der Kern ist von einem Graphitreflektor umgeben. Eine Leistung von 50 MW wurde veranschlagt, um eine realistische Leistungsdichte (2,5 MW/m³) abzubilden. In den Testfällen werden die Feststoff- und Brennstofftemperaturen zu 900 K angenommen. Der Kern der TRISO-Teilchen besteht aus UO₂ mit 17% Anreicherung.

Es wurden folgende Szenarien untersucht:

- Szenario 1: 800 Tage Bestrahlung, Zeitschritt von 100 Tagen - Spaltproduktberechnung für ¹³⁷Cs nach 800 Tagen -Vergleich mit STACY Stand Alone IAEA code, siehe Tab. 1.
- Szenario 2: Station Black Out (SBO): nach 300 Tagen Bestrahlung wird der Helium-Massenstrom innerhalb von 60s um den Faktor 2 reduziert - Spaltproduktberechnung für ¹³⁷Cs nach 10 Tagen Bestrahlung nach SBO und Vergleich mit STACY Stand Alone IAEA, siehe Tab. 1 - Vergleich mit Case 5 TECDOC-1674 Tabelle 10.10, entsprechend einer Bestrahlungsphase von 1000 Tagen mit einer Temperatur von ~ 1000°C, gefolgt von einer Aufheizphase bei 1600°C (Tab. 2).
- Szenario 3: TRISO-Partikel werden 200 Stunden lang bei 1600°C bestrahlt - Vergleich mit Case 3a TECDOC 1674, Tabelle 10.8, ohne Bestrahlung; siehe Tab. 2.

Tab. 1: Ergebnisse des HCP full-core und STACY Stand Alone IAEA für die Szenarien 1 und 2. STACY Stand Alone (SA) Brennstofftemperaturen aus der full-core-Berechnung. Die fraktionale Freisetzung von ¹³⁷Cs aus Pebble stehen in guter Übereinstimmung mit dem STACY-Stand Alone-Code.

	Szenario 1 800 Tage Bestrahlung		Szenario 2 SBO 60s + 10 Tage Bestrahlung	
Code	SA IAEA	HCP	SA IAEA	HCP
Maximale Brennstofftemperatur °C	1021	1021	1464	1464
¹³⁷Cs Fraktional Freisetzung Pebble	2.24E-06	2.3E-06	9.65E-05	9.4E-05

Tab. 2: Ergebnisse des HCP full-core für die Szenarien 2 und 3 und Vergleich mit der Literatur. Die fraktionale Freisetzung von ¹³⁷Cs aus TRISO sind mit Literaturdaten konsistent.

	Szenario 2		<i>Literatur</i>	<i>Case 5b TECDOC Table 10.10</i>	Szenario 3 200 Stunden Bestrahlung	<i>Case 3a TECDOC 1674 Table 10.8 Ohne Bestrahlung</i>
	NOC 300 Tage	SBO 60s+10 Tage				
Max. Brennstofftemperatur °C	1015	1464	1000 - 1400	1600	1567	1600
¹³⁷ Cs Fraktional Freisetzung Pebble	4.8E-07	9.4E-05			2.5E-04	
¹³⁷ Cs Fraktional Freisetzung TRISO	2.85E-06	2E-04	1E-06 - 1E-04	1E-04-1E- 03	4.8E-04	2.1E-04

Schließlich wurde die Fähigkeit des Moduls STACY im Falle einer Bewegung bzw. Shuffling der Pebbles überprüft. In diesem Fall wird das SHUFFLE-Modul für das Brennstoffmanagement aufgerufen. Mehrere Szenarien wurden getestet: Shuffling der Pebbles, Ersatz durch frischen Brennstoff oder eine Mischung aus frischem und recyceltem Brennstoff.

Abb1 zeigt die Bewegung der Pebbles und die Auswirkungen auf die ^{137}Cs Menge. Das Recycling und/oder Refreshing von Pebbles verringert die Freisetzung von ^{137}Cs durch niedrigere ^{137}Cs Menge, Brennstofftemperaturen und Abbrand.

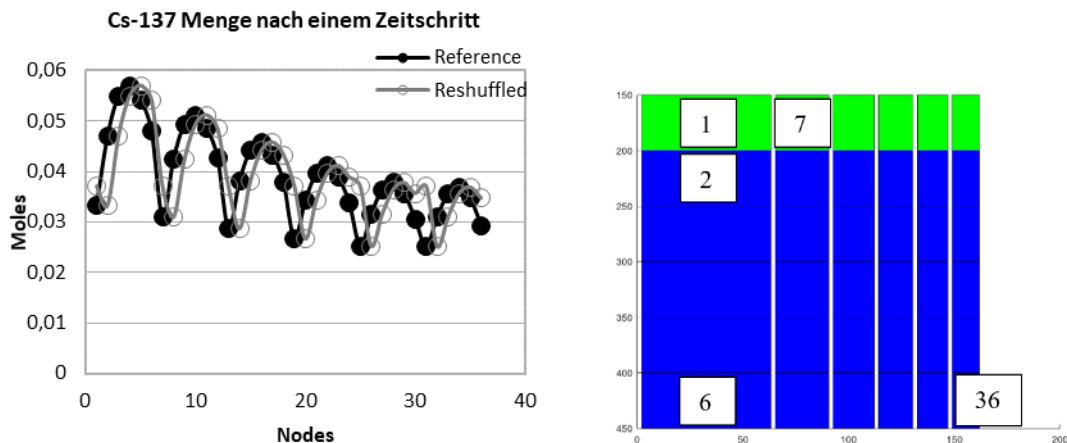


Abb. 1: links: ^{137}Cs Menge in jedem Node nach Shuffling – rechts: Nodes Verteilung – auf der Abszisse der Radius des Kerns, auf der Ordinate die Höhe des Kerns - die Menge an ^{137}Cs von Node 1 ist auf Node 2 in jedem Zeitschritt übergegangen – Nodes 1, 7, 13, 19, 25, 31 erhalten eine Mischung aus Nodes 6, 12, 18, 24, 30, 36.

Um die Analyse der Ergebnisse zu vereinfachen, wurde eine Ausgabedatei für STACY erstellt, diese Arbeit soll fortgesetzt werden.

AP2.2: Ziel ist die Berechnung des Quellterms für einen HTR10-Reaktor unter Betriebs- und Unfallbedingungen. Eine Modellierung des HTR10 wurde aus früheren Arbeiten übernommen und getestet. Diese Modellierung, die für reine Neutronenberechnungen gedacht war, wird z.Z. angepasst, um die Berechnung des Quellterms im Falle einer Blackout-Station zu ermöglichen.

4. Geplante Weiterarbeiten

- STACY Kompatibilität mit SHUFFLE. Berechnung des Quellterms für eine konische Geometrie, und nicht-parallele Strömung der Pebbles.
- HTR10-Simulation für das Szenario Station Black Out.
- Verbesserung des STACY Ausgabeformat.
- HCP Simulation der NACOK-II Experimente.

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: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.677.885,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr.-Ing. habil. Dr. h. c. Uwe Hampel	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

Arbeitspaket 1: Sensorische Komponenten für hohe Temperaturen und Drücke

- Fügen keramischer und metallischer Werkstoffe für die Sensorintegration in Komponenten von Thermohydraulikversuchsständen (TUD-WKET)
- Miniaturisierte Wandler auf Keramiks substraten (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

Die Arbeiten zur Technologieentwicklung für hochtemperaturgeeignete Sensorkonzepte (AP 1) und Fügetechnologien für die Bildgebungstechnik in thermohydraulischen Versuchsanlagen (AP 2) wurden durch PBM im zweiten Halbjahr 2023 weiter unterstützt. Die Entwicklung der Hochtemperaturelektronik (AP1.3) bei Teletronic-Rosendorf GmbH wird durch Mitarbeiter von TUD-PBM intensiv begleitet. Ein entsprechender tauchbarer Gittersensor für die Anwendung bei Becker Technologies befindet sich in der Entwicklung.

Für AP 1.1 wurden die Matrixversuche für das Laseraktivlöten von 1.4571/CB2/Aluminiumoxide durchgeführt. Die Ergebnisse werden derzeit ausgewertet. Die biomimetische Strukturierung für das Laseraktivlöten wurde konzipiert und in Vorversuchen auf Aluminiumoxid experimentell getestet. Es wurden neue Experimente zur Diffusionskinetik und Bruchmechanik konzeptioniert. Bisherige Arbeiten wurden in drei wissenschaftlichen Publikationen zusammengefasst. Zwei Arbeiten werden noch TUD-intern diskutiert, die Dritte ist eingereicht. Zusätzlich wurden zwei wissenschaftliche Beiträge auf einer internationalen Konferenz vorgetragen. Parallel wurden miniaturisierte Durchführungen in einer Edelstahlschraube (M4x6) durch Füllen einer Keramikkapillare mit Titan und Einlöten der Kapillare axial in die Schraube mittels Laserstrahlung gefertigt.

Für die keramischen Wandlerelemente in AP 1.2 wurden neue Baugruppen zur Materialcharakterisierung gefertigt und zum Autoklaventest an TUD-PBM übergeben. Die Autoklaventests zur Heißdampfbeständigkeit an Musterproben von TUD-IAVT und TUD-WKET mussten wegen eines Defektes am Autoklaven pausiert werden. Inzwischen ist dieser wieder einsatzbereit. Fokus der neuen Analysen liegt auf der Passivierungsfähigkeit metallischer Schichten für glasbasierte Isolationen. Weiterhin wurden erfolgreiche Versuche zur Abscheidung und Strukturierung von dünnen Al_2O_3 -Schichten durchgeführt. Die Fertigung der Pt-Dünnschichtwiderstände wurde verbessert und der Einfluss nachfolgender Dickschichtprozesse auf die Stabilität evaluiert. Die Integration keramischer Sensoren in Rohrwände ist herausfordernd. In Zusammenarbeit mit unseren Projektpartnern (TUD-PBM und TUD-WKET) wurde ein komplexes Gesamtkonzept erarbeitet, welches schrittweise umgesetzt werden soll.

Für die in AP 1.3 geforderte temperaturfeste Elektronik für Versuchsanlagen wurde ein finales Schaltungskonzept in Zusammenarbeit mit der Fa. Teletronic Rosendorf GmbH (Unter-auftragnehmer) erstellt. Weiterhin wurden Funktionsmuster aufgebaut und die Schaltungscharakteristik bei Raumtemperatur evaluiert. Parallel wurden am IAVT keramische und organische Hochtemperaturesubstrate zur Evaluation der Hochtemperaturstabilität der Verbindungstechnik aufgebaut. Diese Baugruppen befinden sich derzeit in der Auslagerung.

Für AP 2.2 war seitens TUD-PBM die Implementierung eines ersten Prototypen für den axialen Gittersensor für niedrige Temperaturen und Drücke geplant. Aufgrund anderer Prioritätensetzung hat sich dieses Ziel weiter nach hinten verschoben. Die Umsetzung eines Sensors für einen erweiterten Temperatur- und Druckbereich wird von dem Fortschritt der Arbeiten zu dampfbeständigen Durchführungen (AP 1.1) abhängen. Aufgrund des hohen technologischen Risikos wird die axiale Bildgebung mittels Impedanztomographie in Absprache mit FAU weiter verfolgt.

Im Berichtszeitraum erfolgte der Umzug und Wiederaufbau der thermohydraulischen Anlage SECA in neue Technikräume an der TU Dresden (AP 2).

Im zweiten Halbjahr 2023 konzentrierte sich die neue Mitarbeiterin bei TUD-PBM hauptsächlich weiterhin auf die fachliche Einarbeitung in das Themengebiet der thermischen Anemometrie. Zum Erlangen eines tiefen Verständnis der physikalischen Prozesse beim Wärmetransport von der Sensoroberfläche in das diese umströmende Medium, wurde ein grundlegendes Literaturstudium auf dem Gebiet der Thermodynamik durchgeführt. Gleichzeitig erfolgte die Einarbeitung in die nukleare Sicherheitsforschung und im Speziellen die Besonderheiten von Experimenten zur Zweiphasenströmung von Wasser/Wasserdampf unter realitätsnahen Druck- und Temperaturbedingungen in großskaligen thermohydraulischen Versuchsanlagen. Die im ersten Halbjahr entwickelten Schaltungskonzepte zur phasenaufgelösten thermischen Anemometrie auf Basis des TAGS-Konzeptes unter Nutzung der thermischen Transienten Methode (TTM) wurden zunächst einkanalig aufgebaut und in Betrieb genommen. Im Anschluss wurden erste experimentelle Untersuchungen zur TTM durchgeführt, um die Heiz- und Ansprechzeiten verschiedener Widerstandsthermometer zu bestimmen.

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

4. Geplante Weiterarbeiten

Bei TUD-WKET soll im 1. Halbjahr 2024 die Korrosionsbeständigkeit der Keramik-Metall-Verbindungen in Tests im Autoklaven untersucht werden. Die experimentellen Arbeiten zum Laseraktivlöten und zum biomimetischen Strukturieren werden voraussichtlich abgeschlossen. Die Grundlagenuntersuchungen zur Herstellung der neuen Art von elektrischen Durchführungen werden fortgeführt. Die Einbettung dieser neuen Art von Sensoren in Wandstrukturen wird vorbereitet.

Im AP 1.2 sind Analysen des Temperaturkoeffizienten der Pt-Dünnschichtsensoren notwendig. Weiterhin ist ein neues Layout der Elemente notwendig, um die finalen Widerstandswerte zu gewährleisten. Diese sollen dann mit allen Prozessschritten gefertigt werden. Weiterhin sind Lötversuche zu den Drähten notwendig. Für die Wandsensoren sollen die ersten flächigen Fügeversuche zwischen dem Al_2O_3 -Sensorsubstrat und dem Edelstahl durchgeführt werden. Entsprechend der Ergebnisse ist als nächstes Ziel die Fertigung eines Technologiemusters angedacht.

Im AP 1.3 steht die Evaluation der Verbindungstechnik der laufenden Hochtemperaturauslagerung an. Parallel dazu soll die Evaluation der Musterschaltungen abgeschlossen werden. Anhand der Ergebnisse soll mit der Fertigung von funktionalen Prototypen für eine Schaltungsevaluation bei Einsatztemperatur begonnen werden.

Die Implementierung eines Prototypen für den axialen Gittersensor für niedrige Temperaturen und Drücke ist für den nächsten Bearbeitungszeitraum vorgesehen. Die Umsetzung des Sensors für den erweiterten Temperatur- und Druckbereich hängt jedoch weiterhin vom Fortschritt der Arbeiten zu dampfbeständigen Durchführungen (AP 1.1) ab. Dank eines neuen Mitarbeiters und neueren Erkenntnissen wird nun auch ein Konzept mit wesentlich geringerer Ortsauflösung erwogen, aus dessen Daten mittels iterativer Algorithmen ebenfalls exakte Dampfgehaltsinformationen gewonnen werden können. Eine geringere Auflösung eines axialen Sensors kann helfen, die komplizierte Einbausituation der isolierenden Hochdruckdurchführungen deutlich zu entspannen und durch eine wesentlich geringere Wandschwächung einen sicheren Betrieb unter hohen Temperaturen und Drücken zu gewährleisten.

AP 3: Die Arbeiten in AP 3 werden derzeit vorbereitet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Feng, J.; Herrmann, M.; Reinecke, A.-M.; Hurtado, A. Active Brazing for Energy Devices Sealing. J. Exp. Theor. Anal. 2024, in print. (Veröffentlichung)

- Feng, J.; Herrmann, M.; Reinecke, A.-M.; Hurtado, A. Interface optimization for thermal residual stress reduction at laser-brazed ceramic-stainless steel joints for miniaturized energy sensors. In Proceedings of the EuroMat 2023, Frankfurt, Germany, 3–7 September 2023. (Vortrag)
- Feng, J.; Herrmann, M.; Reinecke, A.-M.; Hurtado, A. Deterministic processing of alumina with nanosecond laser pulses for energy applications. In Proceedings of the EuroMat 2023, Frankfurt, Germany, 3–7 September 2023. (Vortrag)
- Studienarbeit Herr Luca Finn Tom Nowotnik: „Lebensdauerevaluation von Aufbau- und Verbindungstechniken elektronischer Bauelemente für den Dauereinsatz bis 200 °C“, Januar 2024

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Lehrstuhl für Multiscale Simulation of Particulate Systems		Förderkennzeichen: 02 NUK 068B
Vorhabensbezeichnung: Entwicklung und Einsatz robuster elektrischer Mess- und Bildgebungsverfahren zur hochaufgelösten Erfassung von thermohydraulischen Parametern in Großversuchsanlagen der nuklearen Sicherheitsforschung (ROBIN)		
Zuordnung zum FuE-Programm: 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2022 bis 31.12.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 707.637,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Thorsten Pöschel	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

Arbeitspaket 1: Sensorische Komponenten für hohe Temperaturen und Drücke

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

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

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die Hardware zur Messwerterfassung für den 3D EIT-Sensor mit 64 simultanen analogen Ausgängen und 64 dazu synchronen analogen Eingängen bei einer kontinuierlichen Abtast-rate von 1MHz ist vollständig eingetroffen und wird derzeit programmiert.

Die Neuentwicklung des des Analog-Front-End (AFE) ist abgeschlossen. Die spannungsgesteuerte Stromquelle kann die geplanten 10mA bei einer Bandbreite von 450kHz bereitstellen.

Die koaxial in jeweils eine Anregungs- und Messelektrode segmentierten Elektroden zur Minimierung der Einflüsse von Potentialsprüngen am Übergang Elektrode - Elektrolyt sind fertiggestellt und werden in derzeit in den 3D EIT-Sensor verbaut.

Ein Setup zum Testen des Sensors wurde aufgebaut: Es besteht aus einem ca. 1,20m langen Rohrabschnitt, das mit Elektrolyt gefüllt wird und in dessen Mitte der 3D-Sensor eingebaut ist. Für einen statischen Test können eingebrachte Verdränger aus nichtleitendem Material eine Leitfähigkeitsverteilung realisieren. Für dynamische Messungen kann im unteren Teil der Flüssigkeitssäule Druckluft eingeleitet werden.

Der EIT-Sensor des ursprünglichen PKL3 Versuchsstandes wird derzeit für die Verwendung im Labor vorbereitet.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP 2.2: Im nächsten Schritt wird die Hardware, bestehend aus Messwerterfassung, Frontend und 3D EIT-Sensor, verbunden und programmiert. Es wird die simultane Anregung aller Elektroden getestet um Erfahrungen mit der Hardware im Labor zu gewinnen. Zur Generierung vieler verschiedener Leitfähigkeitsverteilungen ist geplant, den Aufbau derart zu automatisieren, dass die Verdrängerelemente über Aktuatoren gesteuert in den Rohrabschnitt herabgelassen werden können.

AP 3: Mit Stilllegung des PKL3 kann die Erprobung nicht am Originalstandort erfolgen. Als Ersatz ist geplant, Labormessungen mit dem EIT Sensor des PKL3 durchzuführen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Eingereicht:

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

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: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.835.805,00 EUR	Projektleiter: Dr.-Ing. Josef Haßberger	

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 Freisetzung- bzw. Einspeisesimulationen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In Themengebiet 1 (H₂/CO-Deflagration bzw. Explosion) wurde die Erstellung der Datenbasis für turbulente statistisch planare H₂/CO/Luft-Verbrennung (Arbeitspaket 1.1) abgeschlossen und Meilenstein 1 des Projektplans damit erfüllt. Die Einflüsse des Äquivalenzverhältnisses, d.h. des Brennstoff-Oxidator-Verhältnisses, als auch des H₂/CO-Verhältnisses im Brennstoff auf die intrinsisch instabile Struktur der Flammenfront treten klar hervor. Deutliche Unterschiede zeigen sich in der Flammenfaltung als auch in der Temperaturverteilung. Je magerer das Gemisch und je geringer der CO-Anteil im Brennstoff, desto stärker treten super-adiabate Temperaturregionen auf. Diesen Beobachtungen muss in den weiteren Arbeitspaketen, insbesondere der Modellableitung, Rechnung getragen werden.

In Themengebiet 2 (Wärmetransport in Flüssigmetallen und Salzschnmelzen) wurde schwerpunktmäßig an der a-priori Analyse der Datenbasis von Alcántara-Ávila & Hoyas (Arbeitspaket 2.1) gearbeitet. Der Bereich der untersuchbaren Wand-Reynoldszahlen erstreckt sich von 500 bis 2000 und für die Prandtlzahl von 0.007 (ähnlich zu Flüssigmetallen) bis 10 (ähnlich zu Salzschnmelzen). Da sich die Größe und Ausrichtung der scheinbar chaotischen turbulenten Strömungsstrukturen in wandnahen und wandfernen Bereichen deutlich unterscheiden, werden die Strömungsfelder entweder einer 3D-Filterung oder einer 2D-Filterung in wandparallelen Richtungen unterzogen. In den bisherigen Untersuchungen hat sich der Skalenähnlichkeitsansatz als besonders vielversprechend zur Turbulenzmodellierung herausgestellt.

In Themengebiet 3 (Auswaschen radioaktiver Aerosole / Pool Scrubbing) wurde eine Reihe von Einzelblasensimulationen (Arbeitspaket 3.1) durchgeführt. Diese Konfiguration reduzierter Komplexität ist ideal als Basis geeignet für das nächste Arbeitspaket (AP 3.2), wobei das Lagrange-Modul des Löser angepasst werden muss, um die radioaktiv belasteten Partikel in der Simulation zu repräsentieren. Gleichzeitig wurden erste Schritte in Richtung anwendungsnaher Konfigurationen unternommen, wobei hydrodynamisch komplexe Phänomene wie Blasenaufruch und Blasenkoaleszenz auftraten.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im nachfolgenden Berichtszeitraum wird in Übereinstimmung mit dem Projektplan an den Arbeitspaketen AP 1.2, AP 2.1, AP 3.1 und AP 3.2 gearbeitet.

Nach Fertigstellung der DNS-Datenbasis für H₂/CO/Luft-Verbrennung wird in AP 1.2 mit der Auswertung modellierungsrelevanter Statistiken begonnen. Dazu zählen insbesondere die Fraktaleigenschaften der Flammenfront und verschiedene Definitionen der Brenngeschwindigkeit.

In AP 2.1 erfolgt weiterhin die a-priori Analyse der Datenbasis für turbulenten Wärmetransport mit unterschiedlichen auf die Wandschubspannung bezogenen Reynolds-Zahlen und Prandtl-Zahlen.

In AP 3.1 werden weiterhin Einzelblasensimulationen durchgeführt, wobei diese nun um die disperse Partikelphase erweitert werden. Arbeitspunkt 3.2 widmet sich der Anpassung des Lagrange-Moduls des Strömungslöser, wobei ein besonderes Augenmerk auf den Kräften liegt, die an der Phasengrenzfläche auf die Partikel wirken.

5. Berichte, Veröffentlichungen

V. Wehrmann, M. Klein, J. Hasslberger. DNS-Untersuchung der Flammendynamik in turbulenten H₂-CO-Luft-Gemischen. 31. Deutscher Flammentag, Berlin, Germany, 2023

J. Hasslberger, M. Schweiger, E. Trautner, and M. Klein. Assessment of the multiscale formulation of the singular values based LES model for wall-bounded flows. 14th Int. Symp. on Engineering Turbulence Modelling and Measurements, Barcelona, Spain, 2023

A. Iberl, E. Trautner, M. Klein, J. Hasslberger. Numerical investigation of gas bubble behavior for pool scrubbing in nuclear reactors using the Volume-of-Fluid method. 19th Multiphase Flow Conference and Short Course, Dresden, Germany, 2023

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität Stuttgart, Keplerstraße 7, 70174 Stuttgart		Förderkennzeichen: 02 NUK 074A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt MISHA: Modellierung von Innovativen Micro Modular Reactors mit Kalium Heat Pipes mit der nuklearen Rechenkette der GRS, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2026	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.350.038,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr.-Ing. Jörg Starflinger	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- AP1: Neutronenphysikalische Arbeiten zur Sicherheitsbewertung von MMRs mit FENNECS (GRS)
- AP2: Entwicklung, Implementierung und Validierung von ATHLET zur Simulation von MMR mit Flüssigmetall (hier speziell kalium-) gefüllten Heat Pipes (GRS)
- AP3: Experimente an Kalium-gefüllten Heat Pipes zur Unterstützung der Modellentwicklung (IKE):
- AP3.1 Design, Beschaffung, Fertigung der Wärmerohre, Aufbau des Versuchsstands;
 - AP3.2 In-betriebnahme und Testphase; AP3.3 Experimente und parallele Auswertung;
 - AP3.4 Datenanalyse, Ableitung einer Korrelation aus den Messdaten
- AP4: Entwicklung, Implementierung und Validierung von Modellen zur Simulation des CO₂ und Luftkreislaufs (IKE, GRS):
- AP4.1 Arbeitsmedien und konstitutive Gesetze; AP4.2 Modellierung der Turbomaschine; AP4.3 Verbesserte Modellierung der Wärmeübertrager; AP4.4 Validierung; AP4.5 Joule-Kreisläufe mit den Arbeitsmedien CO₂ und Luft, AP4.6 Optimierung und Sensitivitätsanalysen
- AP5: Spezifikation und Weiterentwicklung eines konsistenten MMR Modells (IKE, GRS):
- AP5.1 Detaillierte Spezifikation der MMR-Referenzdaten, der Heat Pipes, der Joule-Kreisläufe und der zugehörigen Komponenten; AP5.2 MMR-Modelle; AP5.3 Integrale MMR-Rechenmodelle

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP3.1: Unter Berücksichtigung von Literaturinformationen und spezifischen Anforderung der Wärmerohrexperimente konstruktive Auslegung des Wärmerohr-Versuchsstands inkl. Entwurf eines Sicherheitssystems für den Versuchsaufbau sowie finale Erstellung von CAD-Modellen für das Heiz- und Kühlsystem sowie den gesamten Versuchsaufbau. Planung und teilweise Durchführung von notwendigen infrastrukturellen Vorarbeiten am vorgeesehenen Aufbauort (Laborhalle) des Wärmerohr-Versuchsstands.

Experimentelle Voruntersuchungen zu abschnittsweiser Wärmerohr-Beheizung mit Heizpatronen, die zu unzureichenden Ergebnissen führten. Tests mit einer alternativen Beheizungs-methode bestehend aus Hochtemperatur-Heizbändern erfüllten die gestellten Beheizungsanforderungen.

Festlegung benötigter Fremdfertigungsarbeiten für Wärmerohrherstellung (z. B. Rohrinneberip-pung, Elektronenstrahlschweißen etc.) und Laborertüchtigungsmaßnahmen (Bodendurchbruch La-borhallenbühne, Sicherheitseinrichtungen), die von externen Fachfirmen auszuführen sind.

Umfangreiche Beschaffungsmaßnahmen von Materialien/Bauteilen/Komponenten/Betriebsmittel etc. für Versuchsaufbau und Wärmerohrherstellung/-betrieb wurden größtenteils abgeschlossen.

Für eine interne axiale Wärmerohrtemperaturmessung wurde mit Unterstützung von Fachkollegen der Universität Stuttgart die Anwendung einer faseroptischen Sensortechnologie ausgearbeitet.

AP4.2: Generierung von Turbinen-/Kompressorleistungskennfeld mit neu implementierter Berechnungsmethode (bikubische Spline-Interpolation), die eine genauere Bestimmung der Betriebsgrenzen ermöglicht.

AP4.3: Spezifische Untersuchungen zu drei Wärmeübertragerdesigns, i. E. kompakter Plattenwärmeübertrager (PCHE - Printed Circuit Heat Exchanger), luftgekühlter berippter Rohrbündelwärmeübertrager und Wärmerohr-Wärmeübertrager (HPHX - Heat Pipe Heat Exchanger), zur Bestimmung von Reibungsfaktoren und Nusselt-Zahlen. Erstellung eines vorläufigen PCHE- und HPHX-Designs sowie aktuell Überprüfung der besten technischen Umsetzbarkeit dieser Designs.

AP4.5: Untersuchung bzgl. zweckdienlicher Regelungsstrategien für Lastfolgebetrieb und Teillastbetrieb von CO₂ betriebenen Joule-Kreisläufen. Für Lastfolgebetrieb Identifizierung zweier Regelungsgrößen (Kompressor-eingangstemperatur, Turbineneingangstemperatur) und Implementierung einer PI-Regelung beider Größen. Im Fall Teillastbetrieb Überprüfung und Vergleich möglicher Regelung über Turbinendrosselklappe oder Kreislaufinventarvolumen.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP3.1: Abschluss infrastruktureller Vorarbeiten im Laborbereich des geplanten Versuchsaufbaus.

Aufbau des Wärmerohr-Versuchsstands, u. a. Montage der mechanischen Stütz-/Haltestrukturen für Wärmerohrinstallation, Fertigung des Heiz- und Kühlsystems und Integration der Systeme in den Versuchsaufbau, Implementierung des Steuerungs-/Regelungssystems für Versuchsstandbetrieb sowie der Messsensorik inkl. Programmierung der Messdatenerfassungstechnik.

Herstellung eines prototypischen, 2 m langen Wärmerohrs für erste orientierende Testmessungen.

Inbetriebnahme des Wärmerohr-Versuchsstands und erste Testmessungen mit prototypischem, 2 m langem Wärmerohr.

AP4.1 In Zusammenarbeit mit der GRS Überprüfung der Einsetzeignung von Luft als alternatives Arbeitsfluid zu sCO₂.

- AP4.2: Untersuchung der Einsatzmöglichkeit weiterer Arbeitsfluide für Turbomaschinen (bisher nur sCO₂ im Modell implementiert) und in diesem Kontext Anpassung bzw. Verallgemeinerung des Modells, sodass Simulationen mit entsprechenden Gasen und Gasgemischen möglich sind.
- AP4.3: Weitere Arbeiten zu Modell und Leistungsfähigkeit der Wärmeübertrager, insbesondere bzgl. ultimativer Wärmesenke und Wärmerohr-Wärmetauscher.
- AP4.5: Untersuchung/Qualifizierung von Regelungsstrategien für Joule-Kreisläufe für verschiedene Betriebszustände (Anfahrvorgang, Teil-/Volllastbetrieb, verschiedene Lufttemperaturen).

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Gesellschaft für Reaktorsicherheit, (GRS) gGmbH, Schwertner- gasse 1, 50667 Köln		Förderkennzeichen: 02 NUK 074B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt MISHA: Modellierung von Innovativen Micro Modular Reaktoren mit Kalium Heat Pipes mit der nuklearen Rechenkette der GRS“		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2026	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.185.208,91 EUR	Projektleiter: Fabian Weyermann	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Im Berichtszeitraum wurden Arbeiten an den Arbeitspaketen AP1, AP2 und AP5 durchgeführt:

AP1: Neutronenphysikalische Arbeiten mit FENNECS.

Mit Hilfe des GRS Code FENNECS soll ein Modell des Referenz-MMRs entwickelt und für gekoppelte Rechnung zusammen mit ATHLET vorbereitet werden.

Zunächst wird der Monte-Carlo-Code Serpent verwendet, um nötige neutronenkinetische und Materialgrößen zu bestimmen (AP1.1), welche mit in die FENNECS Rechnung eingehen (AP 1.2). Nachdem erste Ergebnisse erzielt wurden, soll das Modell durch Anwendung der Superhomogenisierungsmethode verbessert und mögliche Homogenisierungsfehler behoben werden (AP 1.3). Mit diesem Modell berechnete Kenngrößen wie die Leistungsverteilung werden dann durch Vergleich mit Serpent-Ergebnissen und, so weit verfügbar, publizierten Daten des Referenz-MMR qua-

lifiziert (AP 1.4). Um den Referenz-MMR vollständig abzubilden, wird es nötig sein, das Vernetzungstool PEMTY um spezielle Geometrielemente wie Lochplatten oder Diskontinuitäten im Kern zu erweitern (AP 1.5).

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

Aktuelle, vielversprechende Micro-Modular-Reaktorkonzepte verwenden metallische Heat Pipes zur Kühlung des Kerns. Die Simulation dieser soll zur sicherheitstechnischen Bewertung mit ATHLET ermöglicht werden. Dafür werden in einem ersten Arbeitsschritt Kalium als zwei-phasiges Arbeitsmedium implementiert. Anschließend werden geeignete Modelle für metallische Arbeitsmedien sowie für Heat Pipes implementiert. Nachfolgend sollen Korrelationen für weitere MMR-Komponenten eingebaut werden. Abschließend dienen die experimentellen Ergebnisse aus AP4 zur Validierung des Heat Pipe Modelles.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum erfolgten Arbeiten in den Arbeitspaketen AP1.1, AP1.4, AP2.1, AP2.2, AP2.3 und AP5.2.

- AP1.1 Im Rahmen der Bearbeitung des AP1.1 wurde an einem von der OECD/NEA veranstalteter Serpent Kurs teilgenommen. Mit den gewonnenen Erkenntnissen wurde das vorläufige MMR-Modell deutlich verbessert.
- AP1.4 Mit dem in AP1.1 entwickelten Serpent MMR Modell wurde der Multiplikationsfaktor für verschiedene Kernkonfigurationen berechnet. Die Ergebnisse stimmen überwiegend sehr gut mit den publizierten Ergebnissen des Idaho National Laboratories überein. Ein Abstract zu dem Serpent Modell des SPR wurde für die Kerntechnik 2024 eingereicht.
- AP2.1: Kalium wurde als Arbeitsmedium in ATHLET implementiert (siehe Zwischenbericht 01/2023) und steht in der kürzlich veröffentlichten Programmversion zur Verfügung. Die Implementierung der Kaliumstoffwerte wurde in einem technischen Bericht dokumentiert.
- AP2.2: Für das Heat-Pipe-Modell wurden spezifische Schließungsgleichungen für Verdampfung, Kondensation in der Literatur recherchiert und in ATHLET implementiert. Diese sind sowohl für Kalium und Natrium geeignet, sind aber auch für nicht-metallische Fluide wie Wasser anwendbar. Allerdings ist die Anwendbarkeit der Modelle auf Heatpipes eingeschränkt, da Strömungsform in einer Heat Pipe durch deren Konstruktion vorgegeben ist.
- AP2.3: Es wurde eine umfangreiche Recherche zu Theorie und Phänomenen in Heat Pipes und der diesbezüglichen Modellierung durchgeführt. Ein erstes Heat Pipe-Modell wurde in ATHLET implementiert. Dieses beinhaltet ein Modell zur Berücksichtigung der Kapillarkraft auf den Fluidtransport in der Dochtstruktur, sowie ein Modell zur Bestimmung der Druckverluste in der Dochtstruktur sowie im Dampfkern. Ein Phasenwechselmodell für Heat Pipes wurde implementiert, welches die auftretenden Massenströme sowohl bei Verdampfung als auch bei Kondensation beschreibt. Mit dem vorliegenden Heat Pipe-Modell kann eine vertikale, 1 m lange Kalium Heat Pipe bei konstanter mittlerer Leistung numerisch effizient simuliert werden. Das aktuelle Modell und die Verifizierung sollen auf der Konferenz „Kerntechnik 2024“ präsentiert werden. Der Abstract wurde im Dezember eingereicht.
- AP5.2: Ein erstes vereinfachtes Kernmodell des Special Purpose Reactors wurde in ATHLET erstellt und stationäre Rechnungen durchgeführt. Das Modell soll in Zukunft für eine detailliertere Kerndarstellung verfeinert und die momentanen Platzhaltermodelle durch die Ergebnisse der AP 1, 2 und 4 ersetzt werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1.2 In den nächsten Schritten soll das Serpent Modell für die Berechnung der Wirkungsquerschnitte für die FENNECS Rechnungen verwendet werden. Das bisher entwickelte FENNECS Modell des MMR-Kerns muss dazu verbessert und an das Serpent Modell angepasst werden. In der PEMTY Entwicklung werden hierfür momentan Möglichkeiten untersucht, Geometrien aus Serpent Modellen zu importieren und mit FENNECS kompatibel zu machen.
- AP2.3: Es soll die Simulation von Heat Pipes mit anderen Eigenschaften, unter anderen Arbeitsbedingungen, sowie mit Berücksichtigung weiterer Phänomene numerisch effizient ermöglicht werden:
- Längere Heat Pipe (Die Länge überschreiten die kapillare Förderhöhe)
 - Hohe Wärmestromdichte (aktuell sinkt die Zeitschrittweite numerisch bedingt)
 - Horizontale, oder geneigte Ausrichtung
 - Poolbildung
 - Austrocknen des Verdampfers / Kapillarlimit
 - Modellierung des Siedelimits im Verdampfer
 - Axiale Wärmeleitung in der Flüssigphase/ Dochtstruktur
- AP5.2: Das ATHLET Modell soll für eine detailliertere Kerndarstellung verfeinert und die momentanen Platzhaltermodelle durch die Ergebnisse der AP 1, 2 und 4 ersetzt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Technischer Bericht zu den Kaliumstoffwerten: TB-ECD-01-23

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität Stuttgart Keplerstr. 7, 70174 Stuttgart	Förderkennzeichen: 02 NUK 078A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt InnoPhase: Innovative Methoden der KI zur Beschreibung hochkomplexer Vorgänge in der späten Unfallphase, Teilprojekt A	
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit	
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2027	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.337.344,00 EUR	Projektleiter: Starflinger, Prof. Dr.-Ing. Jörg

1. Vorhabensziel / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und erzielte Ergebnisse

- AP1: Literaturrecherche zur späten Störfallphase und Machine Learning Methoden (ML): Sammeln und Auswerten von Daten zum Quenchen von Schüttungen sowie Einarbeitung in die FLOAT-Versuchsanlage des IKE. Die Anwendbarkeit verschiedener AI-Methoden wie Entscheidungsbäume, künstliche neuronale Netze (ANN), physikalisch informierte neuronale Netze (PINNS) und Optimierungsmethoden wurde ebenfalls recherchiert. AP1 ist abgeschlossen.
- AP2: Die optische Erfassung des Quenchvorgangs soll die Datenqualität bei der Schüttbettkühlung verbessern. Für die Umrüstung der Versuchsanlagen wurde Kameras, Kabel und Schnittstellenkarten, etc. bestellt und geliefert. Das Equipment wird gerade getestet.
- AP3: Die vorläufigen Rahmenbedingungen des Machine Learnings (ML) wurden in Zusammenarbeit mit der MLS Stuttgart und der PPS Bochum diskutiert. Es wurde vereinbart, gemeinsam die Programmiersprache Python und das Paket PyTorch zu verwenden. Hierdurch ist eine gute Austauschbarkeit der im Vorhaben entwickelten künstlichen neuronalen Netze (KNN) und anderer vergleichender ML Algorithmen gewährleistet. Für das Testen der ML Methoden wurde am IKE eine Sammlung einfacher 1D-Simulationen der FLOAT-Anlage mit COCOMO erstellt und ein ANN zur Vorhersage der maximalen Abschreckzeit trainiert. Das ANN war in der Lage, die maximale Abschreckzeit mit einem Fehler von 1,6 % vorherzusagen. Ein zusätzliches Gauß'sches Prozessregressionsmodell wurde erstellt und auf denselben Daten als Vergleichsmodell trainiert. Es wurde festgestellt, dass die maximale Abschreckzeit mit einem Fehler von 0,01 % vorhergesagt werden kann.
- AP5: Von MLS Stuttgart wurde aktives Lernen als eine für das Verbundvorhaben vielversprechende Methodik identifiziert. Beim aktiven Lernen werden iterativ die informativsten Trainingsdatenpunkte ausgewählt, um die Menge der nötigen Daten zu reduzieren. Zur Untersuchung des aktiven Lernens zum Lösen von PDEs wurde zunächst die Benchmark-Sammlung PDEBench angepasst. Außerdem wurden gängige Ansätze des aktiven Lernens (Ensemble- und Coreset-Methoden) adaptiert. Vorläufige Ergebnisse zeigen, dass aktives Lernen die Dateneffizienz bei einigen PDEs deutlich reduzieren, bei anderen jedoch keinen relevanten Vorteil erzielen kann.
- AP 6: Teilnahme am Doktorandenseminar in Neustadt/W. und an der deutschen Nachwuchstagung Kerntechnik. Regelmäßiger wöchentlicher Austausch der Promovierenden aller beteiligter Partner.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP2: Die experimentellen Einrichtungen werden für die Durchführung der gewünschten Experimente aufgerüstet. Die Anlagen werden in Betrieb genommen und Vorabexperimente werden durchgeführt. Die Messgeräte werden kalibriert und getestet.
- AP3: Die ersten Simulationen werden zur Validierung der Ergebnisse aus der bisherigen Literatur verwendet und bilden die Grundlage für das Training erster ML-Surrogatmodelle. Die Erstellung, Analyse und Verarbeitung weiterer Daten wird fortgesetzt. Die Eignung verschiedener ML-Techniken wird auch durch das Training entsprechender Modelle analysiert. Die Rechenkapazitäten sollen erweitert werden. Hierzu werden Zugänge zum BW-UniCluster und zum Cluster des Hochleistungsrechenzentrums der Universität Stuttgart beantragt.
- AP5: Am MLS Stuttgart sollen die Vorabuntersuchungen zu ML abgeschlossen und ausgewertet werden. Es ist geplant, die bestehenden Methoden des aktiven Lernens auf die Besonderheiten von autoregressiven PDE-Modellen anzupassen. Außerdem soll evaluiert werden, wie aktives Lernen in den Arbeitsablauf von COCOMO integriert werden kann, z.B. um automatisiert möglichst diverse Simulationsszenarien zu finden.

5. Berichte und Veröffentlichungen

Keine in diesem Zeitraum.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Ruhr-Universität Bochum (RUB), Universitätsstr. 150, 44801 Bochum	Förderkennzeichen: 02 NUK 078B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt InnoPhase: Innovative Methoden der KI zur Beschreibung hochkomplexer Vorgänge in der späten Unfallphase, Teilprojekt B	
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit	
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2027	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023
Gesamtkosten des Vorhabens: 883.771,00 EUR	Projektleiter: Koch, Prof. Dr.-Ing. Marco K.

1. Vorhabensziel / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP 1: Literaturrecherche (alle Verbundpartner)

AP 2: Experimentelle Untersuchungen zur Kühlbarkeit von Schüttbetten
(siehe Bericht Stuttgart)

AP 3: Entwicklung schnelllaufender KI-Modelle für die Simulation der späten Störfallphase

AP 3.1: Quenchen von Schüttbetten (siehe Bericht Stuttgart)

AP 3.2: Langfristige Kühlbarkeit von wassergesättigten Partikelschüttungen

AP 4: Erweiterung der AC² Modellbasis zur Simulation von Ex-Vessel Schüttbetten

AP 5: Physik-informierte Neuronale Netze für Reaktorsicherheit (siehe Bericht Stuttgart)

AP 6: Querschnittsaufgaben und Projektcontrolling (alle Verbundpartner)

3. Durchgeführte Arbeiten und erzielte Ergebnisse

- AP 3.2: Im Rahmen dieses Arbeitspakets wird zunächst die Entwicklung eines einfachen künstlichen neuronalen Netzes angestrebt, welches anhand der Temperaturüberschreitung eines zuvor festgelegten Grenzwertes bestimmt, ob es an einem beliebigen Punkt des wassergesättigten Systems zu einem Dryout kommt. Es wurden mehrere Inputvariablen identifiziert, wie der Systemdruck, die Partikelporosität und der Partikeldurchmesser. Die Erstellung der Datenbasis für das Training des Modells mit COCOMO-3D wurde begonnen, um damit erste Machine Learning Algorithmen zu testen. Die Dateien müssen hierfür zunächst aufbereitet und in ein geeignetes Format gebracht werden, damit das ML-Modell in der Lage ist, die Daten einzulesen.
- AP4: Die Analyse der Modellbasen wurde begonnen. Die Erstellung eines vereinfachten Eingabedatensatzes wurde auf Grund des zu geringen Detailgrades verworfen, stattdessen wird ein Eingabedatensatz zur Simulation von Experimenten der DEBRIS Anlage verwendet. Dazu musste ein vorhandener Eingabedatensatz auf die neueste COCOMO-3D Version angepasst werden. Für die Bereitstellung der Trainingsdaten wurden Python-Skripte angefertigt, die eine Erstellung von großen Mengen an Eingabedatensätzen mit variierenden Parametern ermöglichen. Die Rechenzeit der einzelnen Simulationen ist sehr hoch.
- AP 6: Meeting mit GRS in Garching zur Projektvorstellung und Austausch über Zusammenarbeit; Teilnahme am Doktorandenseminar in Neustadt.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP 3.2: Die Erstellung der Datenbasis wird fortgeführt und hinsichtlich ihrer Eignung für das Training des ML-Modells analysiert und aufbereitet. Anschließend werden die Daten für erste Anwendungen des Modells verwendet.
- AP 4: Die Analyse der Modellbasen sowie die Identifikation von Modellierungsdefiziten für die späte Unfallphase wird fortgesetzt. Der Eingabedatensatz für die DEBRIS-Experimente wird auch für das Linux gestützte PSS Rechencluster verfügbar gemacht. Die Erzeugung der Trainingsdaten wird hinsichtlich der erforderlichen Rechenzeit verbessert und die Anzahl an geeigneten Trainingsdaten soll erhöht werden.
- AP 6: Teilnahme an AC² (ATHLET) Workshop; Teilnahme an der Jahrestagung KERN-TECHNIK 2024.

5. Berichte und Veröffentlichungen

Keine in diesem Zeitraum.

2.2 Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung

Auftragnehmer: Karlsruher Institut für Technologie (KIT) Institut für Nukleare Entsorgung (INE)		Förderkennzeichen: 02 NUK 056A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt, im Förderbereich: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung – BMBF, im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2020 bis 29.02.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 328.412,00 EUR	Projektleiter: Dr. Frank Heberling	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben KRIMI verfolgt zwei grundlegende Ziele:

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

- AP 1: Experimentelle Arbeiten zum Radionuklideinbau in- und zur Rekristallisationskinetik von Baryt und Calcit.
- AP 2: Modellierung und Simulation. Mit Molekular-Dynamik und Density Functional Theory Simulationen werden die Grundlagen für Mischungsthermodynamik und Rekristallisationskinetik erarbeitet.
- AP 3: (Natürliche Analoga, keine eigenständigen Beiträge von KIT-INE geplant.)
- AP 4: Projektkoordination.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP 1: Die Barytsynthesen wurden abgeschlossen und die so erzeugten Feststoffe wurden mittels XRD und IR-Spektroskopie charakterisiert. Des Weiteren wurde die spezifische Oberfläche der Baryt-Pulver mittels μ -CT ermittelt um Reaktionsraten auf die Oberfläche normieren zu können. Um diese Reaktionsraten unter Gleichgewichtsbedingungen zu messen werden derzeit Tracer-Experimente mit ^{133}Ba durchgeführt. Dazu werden die entsprechenden Batch-Experimente regelmäßig beprobt und die Abnahme der ^{133}Ba Konzentration in der Flüssigphase wird mittels Gamma-Spektroskopie gemessen.

Ra-Baryt-Carbonat-Ko-Fällungs- und Rekristallisations-Experimente wurden durchgeführt. Dabei wird zunächst Ra/Ba-Lösungen Sulfat zugesetzt, um $(\text{Ba,Ra})\text{SO}_4$ zu fällen. Danach wird eine Carbonatlösung mit einer Konzentration von 0,1 mol/L und einem pH-Wert von 11 zugegeben, um $(\text{Ba,Ra})\text{CO}_3$ zu bilden. Die Motivation für die Durchführung dieses Experiments bestand darin, es mit den zuvor durchgeführten Experimenten zu vergleichen, bei denen Carbonatlösungen (0,1 mol/L) bei einem pH-Wert von 10-11 zu $(\text{Ba,Ra})\text{SO}_4$ -Pulvern aus früheren Experimenten hinzugefügt wurden, was nicht zu Ra-Freisetzung oder Witherit-Bildung führte. Ursache dafür ist vermutlich eine, durch lange Äquilibrierung (7 Jahre) verursachte, hohe Oberflächenstabilität des verwendeten $(\text{Ba,Ra})\text{SO}_4$. Für das neue frisch gefällte $(\text{Ba,Ra})\text{SO}_4$ zeigte die Radioanalytik der Lösungen, dass Ra hauptsächlich mitgefällt wurde und bei der Einführung von Carbonat signifikant freigesetzt wurde. Darüber hinaus zeigten die bisherigen Ergebnisse, dass Ra abnimmt, während Witherit entsteht, und es wird erwartet, dass die ausstehenden Ergebnisse zur Bestimmung des Immobilisierungspotentials von Radium im untersuchten System führen werden.

Ra-Witherit-Ko-Fällungs-Experimenten wurden durchgeführt, bei denen einer Ra+Ba-Lösung eine Carbonatlösung mit einer Konzentration von 0,1 mol/L zugesetzt wurde. Die Ra-Konzentrationen in den Mischungen unterschieden sich, um experimentelle thermodynamische Mischparameter bestimmen zu können, die mit theoretisch bereits erhaltenen Parametern durch DFT-SDM-Ansatzberechnungen verglichen werden können.

Eine Entwurfsversion der ersten Kapitel der Doktorarbeiten von Lukas Zunftmeister und Mohammed Alzydan wurde jeweils bereits verfasst.

AP2+3: keine Arbeiten im Berichtszeitraum

AP4: Im Berichtszeitraum wurde ein 3,5 tägiger Workshop zu Rekristallisationsreaktionen und zur Solid-Solution Bildung / Solid-Solution Thermodynamik, sowie ein Projekttreffen (1,5 Tage) in Berlin durchgeführt

4. Geplante Weiterarbeiten

AP 1: Die zuvor ausgiebig untersuchten Selenit- und Np-dotierten Calcit-Pulver werden in HCl aufgelöst um mittels ICP-MS die Se-, bzw. Np-Konzentration im Feststoff direkt messen zu können. Diese wurde zuvor nur auf der Basis einer Stoffbilanz aus der Konzentration im Wachstumsmedium errechnet.

Zudem kommen Lösungs- und Feststoffanalysen für das Ra-Barit-Karbonat-Ko-Fällungs- und Rekristallisations-Experiment zum Abschluss.

Fortsetzung und Abschluss des Schreibens der Doktorarbeiten, die im Juni 2024 eingereicht und im Juli 2024 verteidigt werden sollen.

AP 4: Projektabschluss und Abschlussbericht.

5. Berichte, Veröffentlichungen

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

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

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

Auftragnehmer: Forschungszentrum Jülich GmbH Institut für Energie- und Klimaforschung - Nukleare Entsorgung und Reaktorsicherheit (IEK-6)		Förderkennzeichen: 02 NUK 056B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt, im Förderbereich: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung – BMBF, im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2020 bis 31.08.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 250.072,00 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: Die Auswertung der Daten aus elektronenmikroskopischen Untersuchungen an Proben aus Ra-Rekristallisationsexperimenten in der Mischkristallreihe (Ba,Sr,Ra)SO₄ und aus inaktiven Referenzexperimenten läuft derzeit.

AP2: Der Schwerpunkt der Arbeiten am FZJ im Rahmen von KRIMI wurde bedingt durch die Corona-Pandemie auf die theoretischen Arbeiten gelegt. Die Methodenentwicklung zur Simulation des Baryt-Kristallwachstums wurde mit einer Peer-Review Veröffentlichung abgeschlossen. MD und DFT-Simulationen für den Einbau von ²²⁶Ra in Baryt laufen und sind vollumfänglich ausgewertet. Unterschiede zwischen ²²⁶Ra und Ba beim Kristallwachstum des Baryts konnten theoretisch erklärt werden. Die Ergebnisse wurden im Rahmen eines Doktorandenaustauschs an die Bremer Projektpartner für deren Berechnungen übergeben, sowie auf der internationalen Goldschmidt-Tagung und MIGRATION 2023 dem Fachpublikum vorgestellt.

AP4: Ein Abschlusstreffen inklusive eines Doktorandenworkshops fand im Oktober 2023 in Berlin statt.

4. Geplante Weiterarbeiten

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

AP1: Eine Veröffentlichung der experimentellen und theoretischen Ergebnisse ist in Vorbereitung.

AP2: Alle Arbeiten werden rechtzeitig zum Ende der kostenneutral verlängerten Förderperiode abgeschlossen. Ein Manuskript wird kurzfristig zur Veröffentlichung eingereicht.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Stefan Rudin, Piotr M. Kowalski, Martina Klinkenberg, Thomas Bornhake, Dirk Bosbach, and Felix Brandt: Simulation of Crystal Growth by an Innovative Hybrid Density Functional Theory Continuum Solvation Approach: Kink Site Formation on Barite (001), *Crystal Growth & Design* 2024, 24, 1, 159-170 Publication Date (Web):December 15, 2023; DOI: 10.1021/acs.cgd.3c00809

Stefan Rudin, Piotr M. Kowalski, Martina Klinkenberg, Dirk Bosbach, and Felix Brandt: The anisotropy of barite during crystal growth and the uptake of Radium, *zur Veröffentlichung eingereicht*

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: HZDR, Inst. f. Ressourcenökologie (IRE)		Förderkennzeichen: 02 NUK 056C	
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt C			
Zuordnung zum FuE-Programm:			
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2020 bis 30.04.2024		Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 411.828,00 EUR		Projektleiter: Andreas C. Scheinost	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben KRIMI verfolgt zwei grundlegende Ziele:

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP 1.3: Experimente mit verschiedenen $\text{TcO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ Proben abgeschlossen, dazu wurde eine Messzeit in Grenoble im Oktober 2023 durchgeführt. Auswertung der Daten läuft. Es wurden Kopräzipitate höherer Tc-Konzentrationen erfolgreich hergestellt. Es konnte eine gute Erklärung für den Einbaumechanismus von Technetium gefunden werden. Sorptionsproben zur Interaktion mit Pu(III), sowie Pu(V) begonnen. Dabei wurden verschiedene Konzentrationen, pH Werte und Zeit als entscheidende Parameter definiert. Die XAFS-Messzeit dazu wird im Februar 2024 stattfinden.

AP 2.3: Abschluss einer Publikation im Fachjournal Environmental Science & Technology der American Chemical Society, der Beitrag wurde akzeptiert und wird in 2024 veröffentlicht. Modellierungen von Pu(III)-Komplexen und ihrer Adsorptionsgeometrie auf einer der erwarteten Magnetitoberflächen in Wasser mittels *ab initio* Molekulardynamik wurden fortgeführt. Untersuchungen mehrerer Testsysteme zur Beschreibung von Tc(IV) im Rahmen der DFT+U-Methode und ein Vergleich mit klassischer DFT wurden fortgeführt. Die Modellierung von Magnetitnanopartikeln mit erwarteter Oberflächenterminierung basierend auf der Publikation jedoch unterschiedlicher Position und Anzahl von sorbierten H wurde begonnen.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP 1.3: Publikation zum Einbau von Technetium in die Magnetit-Struktur abschließen. Vorbereitung einer weiteren Publikation zur Struktur von verschiedenen Synthesemethoden sowie Alterung von $\text{TcO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ Proben mittels DFT und XAFS in Zusammenarbeit mit FU Berlin. Dazu müssen die Messungen der letzten Beamtime-Kampagne fertig ausgewertet werden. Mit den Kopräzipitaten höherer Tc-Konzentration sind mikroskopische Untersuchungen am ER-C in Jülich mit den Projektpartnern geplant. Nach beginnenden STEM-EDX Messungen soll evaluiert werden ob Nachweisgrenzen/Auflösung ausreichend sind, sowie mögliche HR-TEM Untersuchungen sinnvoll sind, da diese sehr zeitaufwendig werden können. Auswertung der Pu-Magnetit Sorptionsexperimente.

AP 2.3: Untersuchung der Stabilität verschiedener Nanopartikeloberflächen unter Berücksichtigung von Kristallecken- und -kanteneinflüssen; Vorbereitung einer diesbezüglichen weiteren Publikation. Teilnahme an XAS-Messkampagne in Grenoble. Weitere Plutonium-Sorptionsmodellierung auf Magnetitoberflächen und Nanopartikeln. Nutzung der erhaltenen stabilen Pu(III)-Komplexgeometrien zur Berechnung von XAFS-Spektren und Vergleich mit Literatur. Präsentation der Ergebnisse auf der EGU-Konferenz. Fertigstellung der Bestimmung der Parameter zur Beschreibung von Tc im Rahmen der DFT(+U)-Methode und anschließende Modellierung basierend auf den publizierten Einbaustrukturen von AP 1.3.

5. Berichte, Veröffentlichungen

AP 1.3: Vortrag: "Reduction of pertechnetate – Influence of pH and time" im Rahmen der Migration Conference in Nantes, 27. September 2023; Vortrag: "Elucidating the complex redox mechanism of TcO_4^- by nanoparticulate magnetite" im Rahmen des ROBL Workshops in Dresden, 14. Dezember 2023

AP 2.3: Vortrag: "Ab initio modeling of magnetite surfaces for radionuclide retention" im Rahmen der Goldschmidt-Konferenz, 09.-14. Juli 2023. Vortrag: "Magnetite surface modeling for radionuclide retention" im Rahmen des Workshops Decay Days, 26.-29. September 2023. Publikation: "Stability and speciation of hydrated magnetite {111} surfaces from ab initio simulations with relevance for geochemical redox processes", akzeptiert für Publikation in Environmental Science & Technology am 08. Dezember 2023.

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 30.04.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023
Gesamtförderbetrag des Vorhabens: 254.962,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Thomas Neumann

1. Vorhabenziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

Wichtige Teilziele sind:

- Die kinetische Beschreibung der Mischkristallbildung: Neben der Beschreibung der Geschwindigkeit des Reaktionsverlaufs soll hier geklärt werden, inwiefern Inhibitionseffekte vorliegen (können). Möglich sind sowohl Reaktionen, die keinen Gleichgewichtszustand erreichen, als auch „entrapment“-Effekte durch die bei einer Präzipitationsreaktion signifikant mehr eines Radionuklids in das Wirtsmaterial eingebaut wird als thermodynamisch stabil angenommen 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 Fluid-Mineral Wechselwirkungen radioaktiver Elemente und deren Analoga mit Calcit, sowie den Einfluss biologischer Prozesse auf die mögliche Radionuklid Aufnahme.

AP 2: Ein Manuskript zum Einbau von Radionukliden in natürlichem Baryt wurde final bearbeitet und soll im Januar 2024 beim Fachjournal Applied Geochemistry zur Veröffentlichung eingereicht werden. Weitere LA-ICP-MS Analysen der Carbonatproben aus dem Schwarzwald wurden durchgeführt. Eine Beteiligung der Projektpartner aus Jülich erweiterte die Datengrundlage der Carbonatproben durch Rasterelektronenmikroskop-Analytik.

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

AP 4: Die vorläufigen Ergebnisse der Carbonatproben wurden auf der Konferenz GeoBerlin in einem Vortrag vorgestellt. Ein Projektworkshop und die KRIMI Winter-School fanden vom 9. bis 13. Oktober 2023 an der TU-Berlin statt, bei der es zum Austausch zwischen KRIMI-Projektpartnern, sowie eingeladenen externen Sprechern kam.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP 1: Erweiterung der Literatursammlung mit Fokus auf Sektorzonarbau in Calcit.

AP 2: Einbindung von μ -XRD Analytik an Calcit um Änderungen an der Kristallstruktur und des potentiellen Radionuklideinbaus in Abhängigkeit des beobachteten Zonarbaus weiter zu untersuchen.

AP 4: Kollaboration zum Thema Calcit mit den Projektpartnern des FZ Jülich und des KIT um ein Manuskript über Radionuklideinbau in Abhängigkeit von Sektorzonierungen in Calcit zu verfassen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

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

Auftragnehmer: Universität Bremen, Fachbereich 5 (Geowissenschaften)		Förderkennzeichen: 02 NUK 056E	
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt E			
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt, im Förderbereich: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung – BMBF, im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung			
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2020 bis 31.08.2024		Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 237.435,00 EUR		Projektleiter: Prof. Andreas Lüttge	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben KRIMI hat die folgenden grundlegenden Ziele:

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

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

AP 1: Die Modellierung der Auflösung von Baryt und Celestit in deionisiertem Wasser liefert wesentliche Informationen für die Parametrisierung des Modells der Auflösung von Baryt-Celestit-Mischkristallen. Es wurden Experimente zur Auflösung von Schwerspat in reinem Wasser durchgeführt. Für die Versuche wurden sowohl natürliche Proben als auch synthetische Kristalle verwendet, die zuvor hergestellt worden waren. Die gewonnenen Daten wurden für die Parametrisierung des kinetischen Monte-Carlo-Modells der Barytauflösung verwendet. Es wurden mehrere Experimente zum Wachstum auf der Barytoberfläche in Gegenwart wässriger Lösungen von Bariumsulfat durchgeführt. Die gewonnenen Informationen werden für die Parametrisierung des Modells des gleichzeitigen Wachstums und der Auflösung von Baryt verwendet, das den realen physikalischen und chemischen Bedingungen viel näher kommt.

AP 2: Die Entwicklung und Parametrisierung von Kinetischen Monte-Carlo-Modellen für die Auflösung von Baryt und Coelestin in reinem Wasser wurde abgeschlossen. Das Verständnis der Auflösungsmechanismen der extremen Mitglieder des (Ba,Sr)SO₄-Mischkristalls wird dazu beitragen, das Modell für die Auflösung des Mischkristalls effektiver zu parametrisieren. Ein Modell für gleichzeitiges Wachstum und Auflösung im System (Ba,Sr,Ra)SO₄ wird derzeit entwickelt. Alle Modelle verwenden einen neuen Parametrisierungsansatz, der auf der Variabilität der Bindungslängen in der Struktur der untersuchten Minerale beruht. Dieser Ansatz hat sich bei der Parametrisierung des KMC-Modells der Barytauflösung als sehr effizient erwiesen. Die Ergebnisse wurden auf dem KRIMI-Projekttreffen in Berlin (09.10.2023 - 13.10.2023) vorgestellt und diskutiert.

AP 4: Das Kinetische Monte-Carlo Modell war an den KRIMI-Meeting in Berlin präsentiert and diskutiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

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

AP 1: Abschluss der Experimente zum Wachstum bzw. zur Auflösung von Baryt und Celestit in H₂O. Experimente zum Wachstum in verschiedenen Sättigungskonzentrationen von BaSO₄- und SrSO₄-Lösungen. Wachstumsexperimente an der Barytoberfläche in Gegenwart von BaSO₄-Lösungen

AP 2: Vervollständigung des Kinetisches Monte Carlo Modells des gleichzeitigen Wachstums von Auflösung und Sorption im System (Ba,Sr,Ra)SO₄

AP 4: Das Kinetische Monte-Carlo Modell wird online auf der ACS-Meeting (New Orleans, USA) und persönlich auf der EGU24-Accembly (Wien, Österreich) vorgestellt werden. Verteidigung des PhD-Projekts; 3 Publikationen in internationalen Journals

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine im Berichtszeitraum.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	Förderkennzeichen: 02 NUK 059A
Vorhabensbezeichnung: Spektroskopische Charakterisierung von <i>f</i> -Element-Komplexen mit soft donor-Liganden (<i>f</i> -Char) Teilprojekt A: Spektroskopische Untersuchungen zu Struktur und Bindungsverhältnissen	
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie 2020+ / Nukleare Sicherheits- und Entsorgungsforschung	
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 31.03.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023
Gesamtkosten des Vorhabens: 438.566,00 EUR	Projektleiter: Andreas Geist

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Arbeitspaket 1:

Förderung und Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses

Arbeitspaket 2:

Entwicklung, Synthese und Charakterisierung neuer Liganden

Arbeitspaket 3:

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

Arbeitspaket 4:

Studien in Hinblick auf potentielle Anwendungen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeitspaket 1:

Ein NMR-Versuch sowie ein Einführungsvortrag zur NMR-Spektroskopie wurde im Rahmen des einwöchigen stattfindenden Radioisotopenkurses für Masterstudierende des KITs im Herbst angeboten. Im Rahmen einer Kooperation von KIT-INE und Universität Manchester wurden zwei Gastwissenschaftlerinnen über einen mehrwöchigen Zeitraum betreut.

Arbeitspaket 2:

Im Berichtszeitraum wurden keine Arbeiten durchgeführt.

Arbeitspaket 3:

Im vorherigen Berichtszeitraum wurde die Komplexierung des unsymmetrischen N-Donorliganden PPTMP (Kooperation mit Roesky-Gruppe, KIT-AOC) mit Ln(III)-Ionen mittels NMR-Spektroskopie untersucht. Darauf aufbauend wurden Am(III)-Komplexe mit PPTMP hergestellt und untersucht. Im $[\text{Am}(\text{PPTMP})]^{3+}$ -Komplex weisen die nicht-koordinierenden Stickstoffatome erwartungsgemäß eine ähnliche Verschiebung wie in den strukturell ähnlichen Ln(III)-Komplexen auf. Die Abweichung beträgt etwa 10 ppm und ist in guter Übereinstimmung mit Literaturdaten zu strukturähnlichen Liganden. Allerdings konnten die koordinierenden Stickstoffatome bisher noch nicht detektiert werden. Die Detektion wird durch den schwachen Paramagnetismus und der – präparativ bedingten – geringen Ligandkonzentration erschwert. Ähnliche Schwierigkeiten wurden bereits bei Sm(III) beobachtet. Die NMR-Spektren des 1:2-Komplexes zeichnen sich durch eine starke Linienverbreiterung aus, deren Hintergrund noch Gegenstand aktueller Arbeiten ist.

Des Weiteren wurden TRLFS-Untersuchungen zur Komplexierung von Cm(III) mit TEDGA in Acetonitril durchgeführt. Die Emissionsbanden bei 597.8 nm, 602.8 nm, und 608.8 nm können den 1:1-, 1:2- und 1:3-Komplexen zugeordnet werden. Aus der Speziation wurden die Stabilitätskonstanten der jeweiligen Komplexe ermittelt. Diese betragen $\log \beta_1 = 6.1 \pm 0.3$, $\log \beta_2 = 11.5 \pm 0.3$ sowie $\log \beta_3 = 16.1 \pm 0.4$. Mit Hilfe der Untersuchungen konnte der Lösungsmittelleffekt, der bereits in NMR-Studien beobachtet wurde, quantifiziert werden.

Arbeitspaket 4:

Im Berichtszeitraum wurden keine Arbeiten durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Abschließende Arbeiten zu $[\text{Am}(\text{PPTMP})_{1-2}]^{3+}$
- Verfassen von Veröffentlichungen zu den Themen PPTMP, Cs-Extraktion aus salinaren Lösungen sowie NMR-Untersuchungen zu TEDGA
- Evaluation der Cs-Extraktionsdaten im Hinblick auf potentiellen Prozesstest

5. Berichte, Veröffentlichungen

T. Sittel et al., *Insights on the metal-ligand interaction in Ln(III) and An(III) complexes*. **ICFE 11**, Oral Presentation, Strasbourg, Frankreich.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz-Zentrum Dresden – Rossendorf Institut für Ressourcenökologie		Förderkennzeichen: 02 NUK 059B
Vorhabensbezeichnung: Spektroskopische Charakterisierung von <i>f</i> -Element-Komplexen mit soft donor-Liganden (<i>f</i> -Char)		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie 2020+ / Nukleare Sicherheits- und Entsorgungsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 31.03.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 370.233,00 EUR	Projektleiter: PD Dr. Moritz Schmidt	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Arbeitspaket 1:

Förderung und Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses

Arbeitspaket 2:

Entwicklung, Synthese und Charakterisierung neuer Liganden

Arbeitspaket 3:

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

Arbeitspaket 4:

Studien in Hinblick auf potentielle Anwendungen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeitspaket 1:

Beide Doktoranden haben ihre Ergebnisse auf der internationalen Konferenz ICfE (International Conference on f-Elements) in Strasbourg, Frankreich vorgestellt.

Arbeitspaket 2:

Keine Beiträge von HZDR.

Arbeitspaket 3:

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

Die Verbindungen vom Typ $[\text{M}({}^i\text{Pr}_2\text{BA})_3]$ ($\text{M} = \text{Yb}, \text{Eu}, \text{Nd}, \text{U}, \text{Np}$) wurden mittels SQUID Magnetometrie untersucht. HERFD-XANES Messungen an der ROBL Beamline der ESRF konnten den vierwertigen Oxidationszustand von Uran in den Komplexen $[\text{UCl}({}^i\text{Pr}_2\text{BA})_3]$ und $[\text{U}(\text{NTMS})({}^i\text{Pr}_2\text{BA})_3]$ nachweisen.

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

Arbeitspaket 4:

Keine Beiträge von HZDR.

4. Geplante Weiterarbeiten

Arbeitspaket 1:

Im März dieses Jahres ist ein Forschungsaufenthalt von Fynn Sauerwein (FZJ) am HZDR geplant, für Untersuchungen der Lumineszenz von Tb(III) in Komplexen mit Liganden vom BTP-Typ. Außerdem werden beide Doktoranden ihre Doktorarbeiten anfertigen und Ergebnisse in Zeitschriften mit *peer review* veröffentlichen.

Arbeitspaket 2:

Vom HZDR sind keine weiteren Arbeiten zur Ligandsynthese geplant.

Arbeitspaket 3:

Die erzielten Ergebnisse zu dreiwertigen Lanthanid- und Actinid-Komplexen mit dem Amidinatliganden ${}^i\text{PrBA}$ sollen nun ausgewertet, mit quantenchemischen Rechnungen untermauert

und publiziert werden. Des Weiteren sind zur Charakterisierung der magnetischen Eigenschaften dieser Verbindungen EPR- und SQUID-Messungen geplant.

Für den Salen-analogen Imin-Liganden Pyrophen ist die Zucht von Einkristallen des Np(IV)-Komplexes [Np(Pyrophen)₂] geplant, um eine vollständige experimentelle Serie an SC-XRD-Daten (Th, U, Np, Pu) zu erhalten und diese mit quantenchemischen Daten vergleichen zu können. Dieser Vergleich soll zur Publikation vorbereitet werden. Außerdem ist geplant, Cyclovoltammetrie-Messungen an [AnCl(Trenpy)]-Komplexen durchzuführen um die Redoxpotentiale der hergestellten Komplexe aufzuklären.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Konferenzbeiträge:

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

Hong, B.; Kaden, P.; Näder, A.; Gericke, R.; Patzschke, M.; Schmidt, M.; Stumpf, T.; März, J. *Coordination chemistry of the early actinides in various oxidation states (+III to +V) with benzamidinate ligand*, The 11th International Conference on f Elements (ICFE-11), 22.-26.08.2023, Strasbourg, Frankreich (Vortrag)

Duckworth, T.; Köhler, L.; Schmidt, M.; Gericke, R.; Patzschke, M.; Kaden, P.; Stumpf, T.; März, J. *Structural changes in Salophen versus Pyrophen actinide complexes –a case study*, The 11th International Conference on f Elements (ICFE-11), 22.-26.08.2023, Strasbourg, Frankreich (Poster)

Publikationen:

Sucena, S. F.; Demirer, T. I.; Baitullina, A.; Hagenbach, A.; Grewe, J.; Spreckelmeyer, S.; März, J.; Barkleit, A.; Maia, P. I. D. S.; Nguyen, H. H.; Abram, U., *Gold-based Coronands as Hosts for M³⁺ Metal ions: Ring Size Matters*, *Molecules*, **2023**, 28, 5421.

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

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

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität Heidelberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 059C
Vorhabensbezeichnung: Spektroskopische Charakterisierung von <i>f</i> -Element-Komplexen mit soft donor-Liganden (<i>f</i> -Char) Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie 2020+ / Nukleare Sicherheits- und Entsorgungsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 30.09.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 30.09.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 293.465,00 EUR	Projektleiter: Frau Prof. Dr. Petra J. Panak	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Arbeitspaket 1:

Förderung und Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses

Arbeitspaket 2:

Entwicklung, Synthese und Charakterisierung neuer Liganden

Arbeitspaket 3:

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

Arbeitspaket 4:

Studien im Hinblick auf potentielle Anwendungen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeitspaket 3:

Die Komplexierung von Cm(III) und Eu(III) mit PPTMP wurde als Funktion der PPTMP Konzentration mittels TRLFS in verschiedenen Lösungsmitteln untersucht. Für Cm(III) wurde in Isopropanol mit 5 vol.% H₂O der 1:1- und 1:2-Komplex gefunden. Bei weiterer Zugabe von PPTMP erfolgte die Bildung einer weiteren 1:2-Komplexspezies. Dies ist auf eine zusätzliche Beteiligung der Carboxylgruppe an der Komplexierung zurückzuführen. Diese beiden 1:2-Komplexe wurden auch in Gegenwart von 1 mM HClO₄ beobachtet. Hier zeigten die Spektren auch für den 1:1-Komplex eine zweite Spezies, was ebenfalls auf eine zusätzliche Komplexierung einer Carboxylgruppe hinweist. In Isopropanol mit 5 vol.% H₂O und 1 mM HNO₃ lagen jeweils nur ein 1:1- und 1:2-Komplex vor. Dies lässt sich durch die Koordination des Nitrats erklären. Für Eu(III) in Isopropanol mit 5 vol.% H₂O konnte die Bildung zweier Komplexspezies anhand der F₀-Bande beobachtet werden. Eine quantitative Speziation war aufgrund des hohen FI-Faktors nicht möglich. Vergleichende Untersuchungen zur Komplexierung von Cm(III) mit PPTMP wurden auch in Aceton als Lösungsmittel durchgeführt. Auch hierbei wurden zwei verschiedene 1:1- und 1:2-Komplexe beobachtet, was wiederum auf einen Austausch eines Wassermoleküls durch die Carboxylgruppe eines Liganden in der inneren Koordinationssphäre zurückzuführen ist. Im Vergleich mit den Ergebnissen der Untersuchungen in Isopropanol sind die Stabilitätskonstanten in Aceton etwas niedriger.

In Kooperation mit dem FZJ wurde die Komplexierung von Cm(III) und Eu(III) mit 4,4',4'',4'''-([2,2'-bipyridin]-2,6-diylbis(1,2,4-triazin-3,5,6-triyl))tetraphthalsäure (Octaacid-BTBP) mittels TRLFS untersucht. Im Falle von Cm(III) konnten in 10⁻³ M, 10 mM HClO₄ und 10⁻³ M HNO₃ der 1:1- und 1:2-Komplex beobachtet werden. Die dabei ermittelten Stabilitätskonstanten sind folgende:

	10 ⁻² M HClO ₄	10 ⁻³ M HClO ₄	10 ⁻³ M HNO ₃
log K ₁ '	4.4 ± 0.2	5.5 ± 0.3	5.9 ± 0.3
log K ₂ '	7.6 ± 0.4	9.2 ± 0.5	10.0 ± 0.5

Ein Vergleich mit SO₃-Ph-BTBP zeigt, dass es sich bei Octaacid-BTBP um einen geringfügig schwächeren Liganden handelt (log K₂'(SO₃-Ph-BTBP) = 10.4 in 10⁻³ M HClO₄), der leider in konzentrierteren Säuren nicht löslich ist.

4. Geplante Weiterarbeiten

5. Berichte, Veröffentlichungen

Verlinden, B., Wilden, A., Van Hecke, K., Egberink, R. J. M., Huskens, J., Verboom, W., Hupert, M., Weßling, P., Geist, A., Panak, P. J., Hermans, R., Verwerft, M., Modolo, G., Binnemans, K., Cardinaels, T., Solvent Extr. Ion Exch. **41/1**, 59-87 (2023).

Simonet, M., Muller, L., Sittel, T., Weßling, P., Müllich, U., Geist, A., Panak, P. J., Radiochim. Acta **111**, 597-600 (2023).

Drei Publikationen zu den Themen MTB, PPTMP, Octaacid-BTP werden zurzeit angefertigt. (in Kooperation mit KIT-AOC, HZDR, KIT-INE, JÜLICH)

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Forschungszentrum Jülich GmbH – Institut für Energie- und Klimaforschung (IEK) – Nukleare Entsorgung und Reaktorsicherheit (IEK-6)		Förderkennzeichen: 02 NUK 059D
Vorhabensbezeichnung: Spektroskopische Charakterisierung von <i>f</i> -Element-Komplexen mit soft donor-Liganden (<i>f</i> -Char), Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie 2020+ / Nukleare Sicherheits- und Entsorgungsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 31.03.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 437.777,00 EUR	Projektleiter: Herr Prof. Dr. Giuseppe Modolo	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Arbeitspaket 1:

Förderung und Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses

Arbeitspaket 2:

Entwicklung, Synthese und Charakterisierung neuer Liganden

Arbeitspaket 3:

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

Arbeitspaket 4:

Studien in Hinblick auf potentielle Anwendungen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeitspaket 1:

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

Arbeitspaket 2:

Vom Projektpartner KIT-AOC wurden die N-Donor-Liganden MTB und PPTMP zur Verfügung gestellt, mit denen erste Testextraktionen durchgeführt wurden (siehe AP 4).

Arbeitspaket 3:

Das Komplexierungsverhalten von $\text{SO}_3\text{-Ph-BTBP}$ (Tetranatrium-3,3',3'',3'''-([2,2'-bipyridin]-6,6'-diylbis(1,2,4-triazin-3,5,6-triyl))tetrabenzolsulfonat) mit verschiedenen Lanthaniden (Ln) wurde weiter mittels UV/Vis-Spektroskopie untersucht, insbesondere hinsichtlich der Kinetik der Komplexbildung. In stark salpetersauren Lösungen ($3 \text{ mol L}^{-1} \text{ HNO}_3$) kann eine Komplexbildung von $\text{SO}_3\text{-Ph-BTBP}$ nur mit schweren Ln(III) beobachtet werden, allerdings bei sehr langsamer Einstellung des Komplexbildungsgleichgewichts (ca. 6 – 22 h). Nähere Untersuchungen zeigten, dass auch in verdünnten Säurelösungen ($10^{-3} \text{ mol L}^{-1} \text{ HClO}_4$) eine Kinetik von bis zu 90 min bis zur vollständigen Einstellung des Komplexbildungsgleichgewichts mit den schweren Ln(III) vorliegt. Bei den leichten Ln(III) erfolgte hingegen die Einstellung des Gleichgewichts in $10^{-3} \text{ mol L}^{-1} \text{ HClO}_4$ unmittelbar nach Zugabe in die Ligand-Lösung.

Arbeitspaket 4:

Ein kontinuierlicher Testlauf des AmSEL-Prozesses mit simulierter HAW-Lösung wurde in einer 16-stufigen Zentrifugalkontaktoranlage durchgeführt. Dabei konnte eine hinreichende Am(III)-Abtrennung erreicht werden. Die wässrige Produktlösung enthielt 45% Am(III) und nur 5% Cm(III), während die restlichen Mengen Am(III) und Cm(III) sowie die Ln(III) in der organischen Phase verblieben. Die Abtrennung von den Ln(III) konnte mit hohen Dekontaminationsfaktoren erreicht werden. Um die Am(III)-Rückgewinnung und den Am/Cm-Dekontaminationsfaktor zu verbessern, sind weitere Prozessoptimierungen erforderlich.

Die Liganden 6-(6-Methyl-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)-2,2'-bipyridin (MTB) und 4-(6-(1,10-phenanthrolin-2-yl)pyridin-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)methylpivalat (PPTMP) zeigten, gelöst in verschiedenen organischen Verdünnungsmitteln (*tert*-Butylbenzol, Toluol, Nitrobenzol), eine gute Extraktion von Ln und Am/Cm aus niedrig konzentrierten HNO_3 -Lösungen (pH 1 – 3,5). Hierbei war allerdings die Zugabe von 2-Bromdekansäure als lipophile Anionen-Quelle erforderlich. PPTMP zeigt dabei eine stärkere Extraktionswirkung und eine höhere Selektivität als MTB.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP 1: Für 2024 ist die Teilnahme an der FENABIUM II Spring School geplant.

AP 2: siehe AP 4

AP 3: Weitere Untersuchungen zum Komplexierungsverhalten des $\text{SO}_3\text{-Ph-BTBP}$ sind vorgesehen. Insbesondere die Kinetik der (De-)Komplexierung von $\text{SO}_3\text{-Ph-BTBP}$ mit den Ln(III) soll näher untersucht werden.

AP 4: Publikation der Ergebnisse aus dem AmSEL-Zentrifugentest. Weitere Tests mit den von den Projektpartnern neu entwickelten N-Donor-Liganden hinsichtlich ihres Komplexierungsverhaltens und ihrer Extraktionseigenschaften sowie Publikation der Ergebnisse.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg Department Chemie & Pharmazie, LS f. Anorg. u. Allg. Chemie		Förderkennzeichen: 02 NUK 059E
Vorhabensbezeichnung: Spektroskopische Charakterisierung von <i>f</i> -Element-Komplexen mit soft donor-Liganden (<i>f</i> -Char) Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie 2020+ / Nukleare Sicherheits- und Entsorgungsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 30.09.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
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:

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

Im Rahmen der Vorgängerprojekte des BMBF wurden bisher in der AG Meyer unterschiedliche O-, N,O- und N,N-Liganden synthetisiert, die verschiedene Ankersysteme (N, tacn, cyclen, mes, py, etc.) tragen. Durch eine entsprechend angepasste Auswahl an *ortho*- und *para*-Substituenten konnten im Anschluss die elektronischen und magnetischen Eigenschaften sowie die Reaktivitäten und Löslichkeiten der daraus hervorgegangenen Urankomplexe maßgeschneidert werden. Um die Synthese einer Reihe von koordinativ gesättigten Urankomplexen mit fixierter Ligandenumgebung und einer breiten Palette an Oxidationsstufen mit großen elektrochemischen Fenstern zu erreichen, haben wir in unseren weiteren Bemühungen unsere Aufmerksamkeit auf einfache und leicht zugängliche acac- und acnac-Liganden gerichtet (*Inorg. Chem.* **2023**, *62*, 2013–2023.). Eine weitere Variation dieses Ligandentyps gelingt durch den Einsatz des bidentaten Chelators Bis(2,4,6-trimethylbenzoyl)phosphid (^{mes}BAP), in dem ein zusätzliches Phosphoratom in das Rückgrat des acac-Liganden eingebaut wird (AP 2). So wurde der vierwertige Urankomplex [U^{IV}(^{mes}BAP)₄] ausgehend von einem Alkalisalz der Verbindung (^{mes}BAP) durch Umsetzung mit einer entsprechenden Uranausgangsverbindung erhalten. Die erfolgreiche Bildung von [U^{IV}(^{mes}BAP)₄] wurde durch ¹H- und ³¹P-NMR-Spektroskopie sowie Einkristallröntgenstrukturanalyse bestätigt (AP 3, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2023**, *Early View*, e202300592).

Des Weiteren konnten wir zeigen, dass der vierwertige Urankomplex [U^{IV}(^{mes}BAP)₄] mit KC₈ in THF reduziert werden kann, wodurch das entsprechende dreiwertige Analogon K[U^{III}(^{mes}BAP)₄] entsteht. Dieser Komplex wurde durch ¹H-, ³¹P-NMR-, UV/Vis/NIR-Elektronenabsorptions- und EPR-Spektroskopie sowie durch VT-SQUID-Magnetisierungsmessungen eingehend charakterisiert (AP 3, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2023**, *Early View*, e202300592). Alle diese Methoden bestätigen die erwarteten Eigenschaften eines echten dreiwertigen Urankomplexes. Die mittels Röntgenstrukturanalyse eindeutig etablierte Molekülstruktur von [K(2.2.2-crypt)][U^{III}(^{mes}BAP)₄] ähnelt im festen Zustand stark der Geometrie von [U^{IV}(^{mes}BAP)₄], wobei die Änderungen der Bindungslängen und -winkel einer metallzentrierten Reduktion von U^{IV} zu U^{III} entsprechen. Bemerkenswert ist, dass die vorgestellten U^{III}-Komplexe trotz ihrer ausgeprägten Stabilität bei Raumtemperatur im festen Zustand eine hohe Reaktivität gegenüber Arenen aufweisen, die auch bei anderen U^{III}-Spezies beobachtet werden kann. Daher scheinen die bis(acyl)phosphidbasierten Urankomplexe interessante Kandidaten für weitere Reaktivitätsuntersuchungen in Bezug auf Aktivierungschemie kleiner Moleküle darzustellen.

4. Geplante Weiterarbeiten

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

Vorträge:

Der Vortrag mit dem Titel *The Yin & Yang of Radioactivity – from Risks & Chances to Captivating Chemistry* wurde von Prof. Karsten Meyer als Anorganisch-Chemischen-Kolloquium gegeben:

- 10.2023, Institut für Nukleare Entsorgung (INE), Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Oktober 2023, KIT, Karlsruhe, DE.

Der Vortrag mit dem Titel *Photocrystallographic Formation of an Authenticated cis-Dioxo Uranium Complex* wurde von Prof. Karsten Meyer als Konferenzvortrag gegeben:

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

Veröffentlichungen:

- *A Genuine Trivalent Bis-Acylphosphide (BAP) Complex of Uranium*

J. Hochholzer, P. Waldschmidt, F. W. Heinemann, H. Grützmacher, K. Meyer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2023**, Early View, e202300592.

Poster:

- *Development of a Uranium-based Redox-Flow-Battery*

P. Waldschmidt, J. Riedhammer, K. Meyer, 11th International Conference on f-Elements (ICFE-11), August 22.–26.8.2023, Strasbourg, FR.

- *Effects of Metal-Ligand-Covalency on the Electronic Structure and Reactivity of U(III)-Chelate-Complexes*

B. Kestel, S. Roy Chowdhury, F. W. Heinemann, B. Vlasisavljevich, K. Meyer, 11th International Conference on f-Elements (ICFE-11), August 22.–26.8.2023, Strasbourg, FR.

Doktor-, Master- und Bachelorarbeiten:

- Constantin Schnell, *Exploring Uranium TADDOL Complexes and the Synthesis of Aryloxide-Stabilized Endoperoxide Uranium Complexes Towards a cis-Dioxo Moiety*, Abgabe 15.12.2023.

- Jakob Hochholzer, *Cerium and Uranium Complexes of Bis-(mesitoyl)phosphide*, Abgabe 16.11.2023.

Vertiefungspraktikum im Masterstudiengang Chemie mit Forschungsschwerpunkt Uranchemie (8 Wochen):

- Keine

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: KIT – Fakultät für Chemie und Biowissenschaften – Institut für Anorganische Chemie		Förderkennzeichen: 02 NUK 059F
Vorhabensbezeichnung: Spektroskopische Charakterisierung von <i>f</i> -Element-Komplexen mit soft donor-Liganden (<i>f</i> -Char) Teilprojekt F		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie 2020+ / Nukleare Sicherheits- und Entsorgungsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 31.03.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 694 408,00 EUR	Projektleiter: Prof. Peter Roesky, Prof. Frank Breher	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Gesamtziel des beantragten 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

Die bereits im Vorgängerprojekt untersuchten Tris(hydrazonyl)thiophosphan-Liganden wurden im Festkörper sowie in Lösung vollständig untersucht. Dazu wurden die Donoreigenschaften experimentell mit einer ganzen Bandbreite an spektroskopischen und cyclovoltammetrischen Methoden und vergleichenden DFT-Rechnungen untersucht. Die Ergebnisse wurden in „Chemistry – A European Journal“ publiziert (doi.org/10.1002/chem.202301529).

Die mit Tris(2-aminoethyl)amin-Einheit (tren) als Brückenkopf-Einheit synthetisierten Liganden wurden mit Lanthanoid-Triflaten (Ln = Y, La, Ce, Sm, Lu) komplexiert. Die Komplexe wurden im Festkörper und in Lösung vollumfänglich charakterisiert. Deren Donoreigenschaften wurden wie für die Tris(hydrazonyl)thiophosphan-Liganden experimentell und theoretisch untersucht und die Ergebnisse werden in naher Zukunft publiziert.

Tris(pyrazolyl)methan wurde in der apikalen Position mit wasserlöslichen Substituenten funktionalisiert. Eine Acetyl- und eine Aminogruppe wurden eingefügt. Beide Liganden (TpmOAc und TpmNH₂) wurden mittels Einkristallröntgenstrukturanalyse charakterisiert. Komplexierungsexperimente wurden mit Lanthanoid- aber auch Übergangsmetallvorstufen durchgeführt. Leider waren die unterschiedlichen Versuche nicht erfolgreich. Die Substituenten an der apikalen Stelle scheinen die Flexibilität des Ligandengerüsts so erheblich zu verringern, dass keine Komplexierung möglich ist.

Ein weiterer unsymmetrischer Pyrazolyl-basierter Ligand, (3-TEG-Triazol)bis(pyrazolyl)methan, wurde synthetisiert und Komplexierungsexperimente mit verschiedenen Lanthanoid-Vorstufen wurden durchgeführt. Es wurden bis jetzt zwar keine Komplexierung mit den Lanthanoiden beobachtet, jedoch komplexiert der Ligand mit einer Ruthenium-Vorstufe, Cp*Ru(MeCN)₃OTf, und der Komplex konnte mittels Einkristallröntgenstrukturanalyse charakterisiert werden.

Basierend auf dem btp-Ligandengerüst wurde der zuvor synthetisierte Ligand BMP-btp (Pyridin-2,6-diylbis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diyl))bis(methylen)bis(2,2-dimethylpropanoat) vollständig charakterisiert. Die Komplexierungsreaktionen mit verschiedenen Lanthanoid-Verbindungen wurden ebenfalls weitergeführt. So konnten Kristalle mit unterschiedlichen Lanthanoidnitrat-ten (La, Nd, Sm, Eu) erhalten werden, die alle isostruktuell in einem Verhältnis von 1:1 kristallisieren. Die Komplexe wurden ebenfalls charakterisiert. Zusätzlich wurde der Ligand jeweils am Triazol protoniert um weiterführend die Komplexierungseigenschaften zu vergleichen.

Der Ligand PEG-btp (2,6-Bis(1-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin) wurde ebenfalls vollständig charakterisiert, da bei diesem keine XRD möglich ist, wurden erste Komplexierungsreaktionen mittels NMR-Spektroskopie untersucht.

Zudem wurden weitere Komplexe mit Lanthanoidtriflaten (Er, Eu, Nd) und PPTMP (4-(6-(1yl,10-Phenanthrolin-2-yl)pyridin-2-yl)-1,2,3-triazol-1-yl)methylpivalat synthetisiert und untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass alle Komplexe in einem Verhältnis von 1:2 komplexieren, allerdings kann sowohl das Gegenion als auch Wasser oder Methanol an das Metall koordinieren.

Der Ligand tBu-MTB konnte erfolgreich reproduziert werden und es wurden auch schon weitere Kristallansätze durchgeführt, allerdings wurde noch kein Komplex erhalten.

Auch PEG-PPTMP wurde versucht, auf einer anderen Syntheseroute zu reproduzieren, um die sehr schwierige und aufwendige Aufarbeitung der bisherigen Synthese zu umgehen.

Daneben wurde versucht neue Liganden mit Trazin zu synthetisieren, die Hydroxidgruppen beinhalten, um eine höhere Wasserlöslichkeit zu erzeugen. Die gewünschten Liganden konnten aber über die geplanten Syntheserouten nicht dargestellt werden.

Zahlreiche Liganden wurden an die Kooperationspartner weitergegeben und wurden dort untersucht.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Komplexierungsexperimente mit den Pyrazolyl-basierten Liganden TpmOTEG, TpmOAc, Tpm-NH₂ und (3-TEG-Triazol)bis(pyrazolyl)methan werden unter anderen Bedingungen fortgeführt. Die Funktionalisierung von Tris(3,5-dimethylpyrazolyl)methan (Tpm*) analog zu Tpm-OTEG werden weiter durchgeführt.

Bei allen bestehenden Liganden soll die Charakterisierung vervollständigt werden und die Komplexierung wird weiter durchgeführt. Ebenso soll weiterhin versucht werden, den PEG-PPTMP Liganden über die andere Syntheseroute darzustellen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

P. M. R. Wingerling, S. Hohnstein, F. Krämer, M. E. A. Dilanas, C. Ruiz-Martínez, I. Fernández, F. Breher, *Synthesis, Crystal Structures and Ion Pairing of k^6N Complexes with Rare-Earth Elements in the Solid State and in Solution*, *Chem. Eur. J.* **2023**, 29, e20230152.

Besuch der Konferenz XXV Conference on Organometallic Chemistry (EuCOMC XXV), Vorstellung Poster: "6-(6-Methyl-1,2,4,5-tetrazine-3-yl)-2,2'-bipyridine: A N-donor ligand for the separation of lanthanides(III) and actinides(III)"

Noah Schwarz, Frederic Krätschmer, Nithin Suryadevara, Sören Schlittenhardt, Mario Ruben, Peter W. Roesky, *Inorg. Chem.* **2024**, <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.3c03374>

B. B. Burgert, X. Sun, A. Hauser, P. M. R. Wingerling, F. Breher, P. W. Roesky, *Chem. Asian J.* **2024**, DOI:10.1002/asia.202301084.

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 30.06.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 996.222,00 EUR	Projektleiter: Dr. Nina Maria Huittinen	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

Arbeitspaket 2: Bestrahlung mit Ionen und Charakterisierung bestrahlter Proben

Arbeitspaket 3: Verständnis von Struktur-Eigenschaftsbeziehungen auf atomarer Skala

Arbeitspaket 4: Kompetenzerhalt, -erweiterung und Nachwuchsförderung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: In U-dotiertem ZrO_2 wurde eine ungewöhnliche Phasenumwandlung in die orthorhombische Phase beobachtet. Da diese Kristallstruktur typischerweise mit einem hohen Druck verbunden ist, wurde der Ursprung der Phasenumwandlung im Rahmen eines Forschungspraktikums eingehend untersucht. Anders als erwartet hatte das Erzeugen von Druck durch Mahlen, Mörsern und Pressen des Pulvers zu Pellets keinen Einfluss auf das Vorhandensein der o- ZrO_2 Phase in den Proben. Andere Gründe, wie z. B. die Redoxchemie von U, werden mittels Röntgenabsorptionsspektroskopie untersucht.

AP 2: Ce-dotiertes Yttrium-stabilisiertes Zirkoniumdioxid (YSZ) und reine YSZ-Phasen wurden einer Bestrahlung mit 14 MeV Au-Ionen unterzogen. Mit Hilfe der Synchrotronstrahlungsbeugungstechnik wurden Messungen an den bestrahlten Schichten der Ce-YSZ- und YSZ-Proben im Streiflichtmodus (GI) durchgeführt. Ein entsprechendes Modul für Messungen im GI-Modus wurde mit finanziellen Mitteln des Projekts entwickelt. Es wurde festgestellt, dass sowohl die Ce-dotierten YSZ- als auch die YSZ-Phasen ziemlich tolerant gegenüber der Bestrahlung mit hohen Ionenflüssen waren und die Struktur des Materials weitgehend erhalten geblieben ist. Das lokale Volumen nahm in allen untersuchten Verbindungen nach der Bestrahlung geringfügig zu, wobei die Ce-dotierten Phasen weniger betroffen waren als reines YSZ. Ein ähnliches Ergebnis wurde für die am Joint Research Center synthetisierten ^{241}Am -dotierten Zirkonatproben, die Nd^{3+} anstelle von Y^{3+} enthalten, erzielt. Nach einem Jahr Selbstbestrahlung wurde bei allen untersuchten Zirkoniumdioxid-Strukturtypen, d.h. Monoklin, Defektfluorit und Pyrochlor, eine sehr geringe Volumenzunahme beobachtet. Darüber hinaus wurde in der Pyrochlorprobe eine Phasenumwandlung von Pyrochlor zu Defektfluorit festgestellt.

AP3: In Zusammenarbeit mit dem KIT/INE wurden Löslichkeitsstudien von Ce-dotierten und U-dotierten Zirkonatphasen fortgesetzt. Eine zweite Probenahme, bei der die gelösten Ionen in der Lösung mittels ICP-MS bestimmt wurden, wurde durchgeführt. Die Löslichkeitsstudien zeigen, dass insbesondere kubische Zirkoniumdioxid-Phasen eine äußerst geringe Löslichkeit aufweisen, selbst bei sehr sauren Lösungsbedingungen.

AP4: Im Rahmen des 47. Scientific Basis for Nuclear Waste Management (SBNWM) Symposiums in Köln wurde eine AcE-Session zu kristallinen und keramischen Abfallformen organisiert. Der Studentenaustausch im AcE-Projekt wurde fortgesetzt: Dr. Julien Marquardt (GUF-IFG) war für 4 Wochen am HZDR zur Synthese von U(VI)- und Ca(II)-dotierten Pyrochlorproben. Luiza Braga Ferreira dos Santos hat die Zirkonat-Löslichkeitsstudien am KIT/INE fortgesetzt. Die projektbezogenen Ergebnisse wurden auf den folgenden Tagungen vorgestellt: 28th AIRAPT und 60th EHPRG (Edinburgh, UK), NEA Global Forum Rising Stars Workshop (Boston, USA), Migration (Nantes, Frankreich), NDDK (Berlin, D), KRIMI-Workshop (Berlin, D), 47. SBNWM (Köln, D).

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: F. Meurer wird ein Programm zur seriellen Auswertung von Synchrotrondaten fertigstellen, das für einen Teil der bereits vorliegenden, aber bislang nicht ausgewerteten Daten eingesetzt werden soll. Die von ihm mitentwickelte Methode der Verfeinerung der anomalen Dispersionsparameter erweitert.

AP3: Die Löslichkeitsexperimente von Ce- und U-dotierten Zirkonaten werden in Zusammenarbeit mit dem KIT/INE fortgesetzt.

AP4: Die zuvor bestrahlten Ce,Nd-dotierten Zirkonatproben, die analog zu den am JRC synthetisierten Am,Nd-dotierten Proben sind, werden im Rahmen einer Masterarbeit charakterisiert werden. Die identischen Probenzusammensetzungen werden einen direkten Vergleich zwischen ionenbestrahlten und selbstbestrahlten Proben ermöglichen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- W. Woronko (12/23): Investigation of orthorhombic phase in uranium doped zirconia, Fortgeschrittenes Forschungspraktikum, Technische Universität Dresden
- Maud Zilbermann (09/23): Comparative structural and (radio-)chemical investigations of activated cement and concrete samples, Masterarbeit, Technische Universität Dresden
- L. Opitz, R. Hübner, S. Shams Aldin Azzam, S. E. Gilson, S. Finkeldei, N. Huittinen: Investigations towards incorporation of Eu^{3+} and Cm^{3+} during ZrO_2 crystallization in aqueous solution, *Sci. Rep.* **13**, 12276

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: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 294.068,00 EUR	Projektleiter: PD Dr. Lars Peters	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

Arbeitspaket 2: Bestrahlung mit Ionen und Charakterisierung bestrahlter Proben

Arbeitspaket 3: Verständnis von Struktur-Eigenschaftsbeziehungen auf atomarer Skala

Arbeitspaket 4: Kompetenzerhalt, –erweiterung und Nachwuchsförderung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Die Synthese von Proben ist für den Zeitraum des Projekts abgeschlossen. Die ausstehenden Messungen an aktiven Monazit- und Zirkoneinkristallen konnten abgeschlossen werden. Die Syntheseveruche mit Uran waren nicht erfolgreich. Die beiden Th-dotierten Einkristalle $\text{ThCa}(\text{PO}_4)_2$ und $\text{La}_{0.5}(\text{Th,Ca})_{0.5}\text{PO}_4$ wurden umfassend untersucht und mit zuvor synthetisierten Pulvern der Mischkristallreihen $\text{La}_{1-x}(\text{Th,Ca})_x\text{PO}_4$ und $\text{Gd}_{1-x}(\text{Th,Sr})_x\text{PO}_4$ verglichen. Im Zuge dessen hat die Doktorandin als Erstautorin ein Paper verfasst und dieses bei MRS Advances eingereicht.

AP2: Mehrere Keramiken der Mischkristallreihe $\text{La}_{1-x}\text{Ce}_x\text{PO}_4$ wurden mit verschiedenen Fluenzen bestrahlt und anschließend charakterisiert. Unter anderem wurden an der Rossendorf Beamline an der ESRF Grazing Incidence-Messungen und EXAFS-Messungen durchgeführt. Die Auswertung der Experimente ist weitestgehend abgeschlossen und ein entsprechendes Paper ist in Arbeit.

AP3: Die Auswertung der zuletzt beschriebenen in-situ Absorptionsmessungen wurde abgeschlossen und ein Paper zu Redox-Prozessen von Cer beim Einbau in die Monazitstruktur sowie den Einfluss verschiedener Synthesemethoden ist in Arbeit.

AP4: Die Doktorandin hat an der IUCR-Konferenz in Melbourne teilgenommen und dort ihre Arbeit im Rahmen eines Vortrags präsentiert. Ebenso wurde eine Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse im Rahmen der SBNWM-Konferenz vorgestellt, die eine Special Session für das AcE-Projekt eingerichtet hatte.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Zusammenfassung ausstehender Analyseergebnisse mit Bezug zu den bestrahlten Monazitkeramiken
- Finalisierung der beiden Veröffentlichungen zu den bestrahlten Monazitkeramiken und zum Einbau vierwertigen Cers in Monazit
- Präsentation der Ergebnisse des AcE-Teilprojekts im Rahmen der diesjährigen DGK-Konferenz

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Vortrag bei der IUCR in Melbourne
- Vortrag und Poster bei der SBNWM im Köln

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Forschungszentrum Jülich, Wilhelm-Johnen-Straße, 52428 Jülich		Förderkennzeichen: 02 NUK 060C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt, im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms „Innovationen für die Energiewende“		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 30.06.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 596.685,00EUR	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. 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. 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.

Arbeitspaket 3: Verständnis von Struktur-Eigenschaftsbeziehungen auf atomarer Skala

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

Arbeitspaket 4: Kompetenzerhalt, -erweiterung und Nachwuchsförderung

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Alle im Rahmen des Projekts AP1 vorgeschlagenen Proben, einschließlich Ln/Cr-dotierter UO₂/ThO₂-Proben und Monazit-Proben, wurden sowohl als Keramik als auch als Einkristalle hergestellt. Einige zusätzliche V/Fe-dotierte UO₂-Proben und Einkristalle wurden ebenfalls hergestellt.

AP2: Der Versand der Proben für die Ionenbestrahlung bei ANSTO, Australien, verzögerte sich aufgrund von Problemen mit dem Papierkram, wurde aber inzwischen abgeschlossen. Studien zur Selbstbestrahlung von ZrO₂-Materialien mit der JRC und dem HZDR unter Verwendung von Am-241 haben Messungen bis zu einem Jahr erfolgreich abgeschlossen.

AP3: Synchrotron-Experimente an der ROBL-Beamline wurden an Mn-dotierten UO₂-Proben mit XAS- und XRD-Techniken durchgeführt. Ein Manuskript wird voraussichtlich in den nächsten Monaten erscheinen. Die Analyse fast aller Proben ist abgeschlossen, einige weitere Experimente sind geplant, um die Arbeit abzuschließen. Verzögerung der HAXPES-Messungen, die voraussichtlich Anfang 2024 durchgeführt werden.

AP4: Der PL des FZJ-IEK6 nahm an der Veranstaltung "Scientific Basis for Nuclear Waste Management" in Köln teil und stellte die Ergebnisse des AcE vor. Die Ergebnisse des FZJ-IEK6 wurden als ein ESRF-Highlight 2023 für exzellente Arbeit ausgewählt.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: die Synthese ist abgeschlossen, es ist keine weitere Synthese von Keramiken oder Einkristallen erforderlich.

AP2: Voraussichtliche Lieferung und Bestrahlung von UO₂- und U-dotierten ZrO₂-Proben bei ANSTO, Australien. Abschließende Messungen von Am-241-dotierten ZrO₂-Proben bei der JRC.

AP3: HAXPES-Messungen sollen Anfang 2024 durchgeführt werden. Abschließende XRD- und XANES-Messungen an Fe/V-dotierten UO₂- und Cr/Ln-dotierten UO₂-Proben werden an der ROBL-Beamline am ESRF, dem Projektpartner, durchgeführt

AP4: Dr. Gabriel L. Murphy wird weiterhin an der HGF-Akademie einen Kurs für Führungskräfte besuchen. Die Verbreitung der Endergebnisse soll über Konferenzen, Berichte und Veröffentlichungen erfolgen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Publikationen:

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

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

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

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

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Temp- lergaben 55, 52062 Aachen	Förderkennzeichen: 02 NUK 060D
Vorhabensbezeichnung: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endla- gerrelevante Festphasen (AcE) Teilprojekt D: RWTH-GHI	
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE–Arbeiten in der nuklearen Sicherheits– und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt, im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms „Innovationen für die Energiewende“	
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 30.06.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023
Gesamtkosten des Vorhabens: 290.472,00 EUR	Projektleiter: Dr. Thorsten Tonnesen

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

Arbeitspaket 2: Bestrahlung mit Ionen und Charakterisierung bestrahlter Proben

Arbeitspaket 3: Verständnis von Struktur–Eigenschaftsbeziehungen auf atomarer Skala

Arbeitspaket 4: Kompetenzerhalt, –erweiterung und Nachwuchsförderung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Es wurden Mikrostrukturuntersuchungen mittels Rasterelektronenmikroskop an großen bestrahlten Zirkon Einkristallen durchgeführt. Die deutlich unebene Oberfläche stellte ein Problem bei den Untersuchungen dar, da nur Teilausschnitte eines Bildes genau im Fokus lagen. Dadurch konnten bei geringen Vergrößerungen nur Teilbereiche einer Aufnahme scharf dargestellt werden. Es wurde sowohl die bestrahlte sowie die nicht bestrahlte Seite untersucht. Beide Seiten zeigen Unebenheiten und Defekte an der Oberfläche. Ein klarer Unterschied der beiden Seiten ist jedoch nicht erkennbar, sodass die Ergebnisse auf eine geringfügige Materialschädigung hindeuten. Basierend auf der den vorliegenden Daten kann jedoch keine abschließende Aussage zur Materialschädigung getroffen werden.

Es wurden Pellets aus Zirkon Pulver von Thermo Scientific Chemicals mit einer Reinheit >99% hergestellt. Dazu wurde der etablierte Prozess zur Herstellung von Yttrium stabilisiertem Zirkonoxid mittels isostatischer Verdichtung verwendet. Die Füllmenge für die verwendeten Formen, der Pressdruck und die Verdichtungszeit wurden für das Material angepasst. Anschließend wurde der Einfluss der maximalen Sintertemperatur und der Dauer untersucht. Eine maximale Sintertemperatur <1600°C lieferte nur eine relative Dichte <90% der theoretischen Dichten. Die Haltezeit bei der maximalen Sintertemperatur hatte einen deutlich geringeren Einfluss auf die erreichte Dichte. Für eine Haltezeit von 2 h bei 1600°C konnte eine Dichte von etwa 92% erreicht werden, während bei einer Haltezeit von 6 h eine Dichte etwa 95% erreicht wurde. Röntgenbeugungsmessungen an den gesinterten Proben zeigten bereits bei einer Sintertemperatur von 1450°C kleine ZrO_2 Peaks. Diese können auf eine Zersetzung des Zirkons in ZrO_2 und amorphes SiO_2 zurückgeführt werden. Der Anteil an Zirkonoxid stieg mit der Sintertemperatur und der Haltezeit an. Die Zersetzungstemperatur von $ZrSiO_4$ wird in der Literatur mit 1673°C angegeben. Jedoch können schon geringe Anteile an Verunreinigungen den Stabilitätsbereich des Zirkons deutlich reduzieren. Die Mikrostruktur aufnahmen, zeigen deutlich das gebildete Zirkonoxid. Außerdem ist dort auch eine amorphe Phase in den Poren sichtbar. Diese besteht aus SiO_2 und Al_2O_3 . Laut Herstellerangaben ist Al_2O_3 eine Hauptverunreinigung in dem Pulver. Da es zusammen mit dem bei der gebildeten SiO_2 vorliegt, wird davon ausgegangen, dass es den Zersetzungsprozess begünstigt und die Zersetzungstemperatur reduziert. Das verwendete Pulver ist somit nicht geeignete zur Herstellung dichter und einphasiger Zirkonkeramiken, da bei niedrigen Sintertemperaturen die Dichte zu gering ist und bei hohen Temperaturen die Zersetzung stark begünstigt wird.

4. Geplante Weiterarbeiten

Es wurde Zirkonpulver mit einer höheren Reinheit von 99,9% bestellt. Mit diesem Pulver werden weitere Versuche durchgeführt um einphasige Zirkon Pellets mit einer Dichte >90% herzustellen. Das Sinterverhalten wird erneut mittels Dilatometer untersucht und die Parameter entsprechend optimiert.

Eine weitere Möglichkeit stellt die Verwendung einer Heißpresse dar. Dabei wird das Pulver unter Druck gesintert. Dies führt zu einer zusätzlichen Verdichtung, bzw. ermöglicht es die Sintertemperatur zu reduzieren um eine Zersetzung des Materials zu verhindern.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Goethe Universität Frankfurt, Institut für Geowissenschaften Altenhöferallee 1, 60438 Frankfurt am Main		Förderkennzeichen: 02 NUK 060E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 30.06.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 444.523,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Winkler	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben AcE hat die folgenden grundlegenden Ziele:

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

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Durchführung von Einkristall-XRD Experimenten und Raman-Spektroskopie an *Ln*-Monazit Referenzproben.
 Synthese von $\text{La}_2(\text{Ca,U})_x\text{Zr}_{2-x}\text{O}_7$ Pyrochlor Pulverproben zur praktischen Ermittlung der Löslichkeit basierend auf thermodynamischen Berechnungen in Kooperation mit dem Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf.
- AP2: Experimente zur Abschätzung der 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.
 Präparation von Anschliffen bestrahlter LaPO_4 Keramiken zur Untersuchung der Tiefenabhängigen strukturellen Veränderung.
 Untersuchung der Oberfläche mit bildgebenden Verfahren (SEM, AFM, Lichtmikroskopie) zum möglichen Anschwellen durch die Bestrahlung.
- AP4: Forschungsaufenthalt am Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf; Festkörper- und Hydrothermalsynthese von Pyrochlor Pulverproben.
 AcE Session während des „47th Scientific Basis for Nuclear Waste Management (SBNWM) Symposium“ in Köln.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Synthese von neuen Referenzproben in Kooperation mit dem Forschungszentrum Jülich und der Universität von Sydney.
 Hochauflösende PXRD sowie XAS Experimente von mit Überhangsmetallen dotierten UO_2 Proben (synthetisiert in Kooperation mit dem Forschungszentrum Jülich) (ROBL@ESRF).
 Hochauflösende XRD sowie XAS Experimente von $\text{La}_2(\text{Ca,U})_x\text{Zr}_{2-x}\text{O}_7$ Pyrochlor Pulverproben (synthetisiert in Kooperation mit dem Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf) (ROBL@ESRF).
 Durchführung von Einkristall-XRD Experimenten, Raman-Spektroskopie und Messung physikalischer Eigenschaften an unbestrahlten Zirkon und *Ln*-Monazit Referenzproben.
 Messung physikalischer Eigenschaften wie spezifischer Widerstand und Wärmekapazität an Zirkon Einkristallen.
- AP2: Präparation von Anschliffen bestrahlter LaPO_4 Einkristallen zur Untersuchung der Tiefenabhängigen strukturellen Veränderung.
 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 von mit Überhangsmetallen dotierten UO_2 Proben (synthetisiert in Kooperation mit dem Forschungszentrum Jülich) in Kooperation mit ANSTO und der Universität von Sydney.
- AP4: Forschungsaufenthalt an der Universität von Sydney zur Synthese und Bestrahlung von Referenzproben in Kooperation mit dem Forschungszentrum Jülich.

5. Berichte, Veröffentlichungen

keine

Zuwendungsempfänger: HZDR, Inst. f. Ressourcenökologie, Abt. Reaktiver Transport	Förderkennzeichen: 02 NUK 066A
Vorhabenbezeichnung: Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt A	
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Entsorgung: Förderkonzept 2021-2025, Nukleare Sicherheitsforschung: Förderkonzept Grundlagenforschung Energie 2020+	
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2021 bis 31.08.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023
Gesamtkosten des Vorhabens: 590.756,00 EUR	Projektleiter: Cornelius Fischer, Johannes Raff

1 Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

2 Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

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

Im Berichtszeitraum wurden in der Abteilung Reaktiver Transport erste Untersuchungen mit Positronen-Emissions-Tomografie (PET) zur Bioassoziation an den vom Projektpartner HZDR-Abt. Biogeochemie untersuchten Pflanzen durchgeführt. Ziel dieser aktuell fortgesetzten Arbeiten ist der Nachweis der Quantifizierbarkeit von Radiotracern in unter- und oberirdischem Pflanzenmaterial. Erste Ergebnisse zeigten, unter Verwendung von computertomografisch (μ CT) erzielten Geometriedaten, dass die Immobilisierungsreaktionen an Wurzelmaterial mit den Radiotracern $[^{18}\text{F}]\text{KF}$ und $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ nachweisbar und deutlich vom im Bodenmaterial dispergiertem Tracer zu unterscheiden sind. Weitere durchgeführte Arbeiten umfassten die Vorbereitung der Tracerproduktion bzgl. Targetbearbeitung, radiochemische Aufarbeitung etc. für die PET-Tracer Co-55, Sr-83 und Y-86. Die sollen jeweils für die Quantifizierung von Aufnahme und Transport in Pflanzen und zur Ermittlung der lokalen Verteilungsunterschiede eingesetzt werden. Analysen mit μ CT wurden an Pflanzen mit Ortsauflösung von 20 μm angefertigt und liegen für die durchzuführende Geometrie-Rekonstruktion vor. Für die Herstellung des PET-Tracers Sr-83 (Sr-90-Analogon) wurde erfolgreich Strahlzeit am Zyklotron U-120M der CAS (Řež, Tschechische Republik) beantragt.

In der Abteilung Biogeochemie wurde der Einfluss von metallkomplexierenden organischen Säuren auf die Europiumaufnahme, -verteilung und -transport im Rahmen eines Schülerpraktikums untersucht. Die Zusammensetzung des Xylemsafts und die Europiumkonzentration darin wurde in Abhängigkeit verschiedener Wachstumsbedingungen studiert. Als Testversuch für die Eignung eines Strontium-Tracers für PET-Versuche in der Abteilung Reaktiver Transport wurde der Transport von inaktivem Sr im Sandhafer verfolgt. Um einen umfassenderen Einblick in die Wechselwirkung von Pflanze und Metall zu erhalten, wurden verschiedene Protokolle zur Wurzelexsudatgewinnung angewendet und ein geeigneter analytischer Ansatz aus der Literatur identifiziert. Für einen tiefgreifenderen Einblick in die Verteilung von Europium in unterschiedlichen Wurzelgeweben (Apoplast, Symplast, Intrazellularraum) wurden verschiedene Desorptionsprotokolle getestet. Desweiteren wurden Stress-Assays an Sandhafer durchgeführt. Nach intensiver Auswertung verschiedener experimenteller und analytischer Daten der durchgeführten Eu(III)-Quarzsand-Experimente im kleintechnischen Maßstab wurden erste Ansätze zur thermodynamischen Modellierung der Metallspeziation und des Metalltransportes (z.B. ohne und mit Einfluss der Oberflächenprotolyse) entwickelt.

4. Geplante Weiterarbeiten

In der Abt. Reaktiver Transport wird die Experimentieranordnung (Probenhalter für Pflanzenblätter an lebenden Pflanzen, *in situ*-PET) bezüglich Bioassoziations- und Fließfeldanalyse in durchwurzeltem Material weiterentwickelt. Die Untersuchungen dazu werden vom Modellsystem (Glasperlenschüttung) in die Bodenmaterialien aus Rossendorf und Rheinsberg überführt. Die Verwendung von Radiotracern für PET an Pflanzenmaterial wird um Sr-83 und Co-55 erweitert. PET-Untersuchungen an Pflanzen werden komplementär mit Autoradiografie- und γ -counter-Analytik vergleichend angefertigt, um eine Kalibrierung für echte quantitative Vergleiche bereitzustellen.

In der Abt. Biogeochemie wird das Desorptionsprotokoll für Europium an Pflanzenwurzeln weiter optimiert, um es ggf. für Versuche mit radioaktiven Isotopen einzusetzen. Der analytische Ansatz der Derivatisierung und LC-MS von Xylemsaft- und Wurzelexsudat wird anhand von Modelllösungen zunächst erprobt und bei Erfolg auf reale Pflanzenflüssigkeiten angewendet. Die Ergebnisse der Pflanzenaufnahme- und -transportstudien aus Jahr 1 und 2 des Projektes sollen in einem wissenschaftlichen Paper zusammengefasst werden. Eu-Mobilitäts-, Eu-Sorptions- und Speziationsexperimente an Bodenkompartimenten in Abhängigkeit verschiedener Parametern werden fortgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- How tobacco (*Nicotiana tabacum*) BY-2 cells cope with Eu(III) – a microspectroscopic study

Publikation: Analyst, 2023, 148, 4668

Max Klotzsche, Manja Vogel, Susanne Sachs, Johannes Raff, Thorsten Stumpf, Björn Drobot, Robin Steudtner

- Selected case studies on the bioremediation of uranium-contaminated (mine) waters

Vortrag: Interregional Training Course on Environmental Remediation Design and Implementation, 27.11.-01.12.2023, Nanchang, China

Raff, J.; Krawczyk-Bärsch, E.; Hilpmann, S.; Wollenberg, A.; Günther, A.; Klotzsche, M.; Steudtner, R.; Drobot, B.

- (Radio)metal interaction with selected biosystems - from nuclear waste repositories to the food chain

Vortrag: Institutes seminar, Department of Nuclear Chemistry, Czech Technical University, 05.10.2023, Prag, Tschechien

Raff, J.

- Where I am – Chemical microscopy of Eu(III) in plants

Vortrag: ICOBTE & ICHMET, 06.-10.09.2023, Wuppertal, Deutschland

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

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

Vortrag: Goldschmidt Conference, 08.-13.07.2023, Lyon, Frankreich

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

- Investigations on the Eu(III) translocation in hydroponically grown plants

Vortrag: 21st Jena Remediation Symposium, 05.-06.10.2023, Jena, Deutschland

Klotzsche, M.; Steudtner, R.; Vogel, M.; Drobot, B.; Schymura, S., Raff, J.

- Where I am – Chemical microscopy of Eu(III)

Poster: 11th International Conference on f-Elements, 22.-26.08.2023, Strasbourg, France

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

- Quantification of crystal surface reactivity using PET-techniques

Vortrag: 21st Jena Remediation Symposium, 05.-06.10.2023, Jena, Deutschland

Schöngart, J.; Fischer, C.

- Reactive transport processes revealed by tomographic analysis

Vortrag: 10th Granada-Münster Discussion Meeting on fluid-mineral interactions, 29.11.-1.12.2023, Münster, Deutschland

Fischer, C.

- Reactive transport in porous materials: current trends and challenges

Vortrag: HZDR Science conference, 12.11.-13.11.2023, Rossendorf, Deutschland

Fischer, C.

Zuwendungsempfänger: Friedrich-Schiller-Universität Jena (FSU)	Förderkennzeichen: 02 NUK 066B
Vorhabenbezeichnung: Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt B	
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Entsorgung: Förderkonzept 2021-2025, Nukleare Sicherheitsforschung: Förderkonzept Grundlagenforschung Energie 2020+	
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2021 bis 31.08.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023
Gesamtkosten des Vorhabens: 720.635,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Schäfer

1 Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

2 Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

3 Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP 1: Die polierten Dünnschliffe der Bodenmaterialien wurden mineralogisch-petrographisch untersucht und ausgewertet. Das Wachstumsverhalten des Weissfäulepilz *Schizophyllum commune* wurde auf den PAK-kontaminierten Sedimenten untersucht, welche aus einer stillgelegten kerntechnischen Anlage stammen (Hory, 2023; Jesse, 2023; Petersen, 2023). Bei den Wachstumsversuchen im Vergleich zu Glaskugeln ähnlicher Kornsummenkurve und damit Porenraumgefüge zeigte sich überraschenderweise ein besseres Wachstum auf dem Glassubstrat im Vergleich zum Realsubstrat (Samhammer, 2023). DNA-Analysen konnten in den Experimenten nach 22 Tagen zeigen, dass es sich bei der im Porenraum über μ CT ermittelte Biomasse nicht (nur) um *S. commune* handelt und weitere Untersuchungen notwendig sind. Weiterhin wurden Mikrobiomanalysen der auf dem Probenmaterial gewachsenen Mikroben und RNA-Sequenzierungen zur Bestimmung der physiologischen Faktoren durchgeführt, die Wachstum und metabolischen Prozesse von *Schizophyllum* auf Glasperlen bzw. Quarzsand bestimmen.

AP 2: In Säulen-Experimenten der Sedimentmaterialien wurde mit dem konservativen Tracer Bromid für verschiedene Geometrien mit und ohne Pilzwachstum die Veränderung der hydraulischen Parameter und über begleitende μ CT-Messungen die Erfassung der 3D/4D Veränderungen des Porenraumgefüges und Verteilung der Biomasse untersucht. Weitere Untersuchungen umfassten die gezielte Aufgabe von Sr, Cs und Eu auf Materialien von VKTA und Rheinsberg und die Desorption mittels injiziertem Schizophyllum als Proxy für den Einfluss der pilzlichen Glucane auf Transportprozesse und (Im/Re)Mobilisierung. Erste Remobilisierungs-Ergebnisse zeigen (Köppner, 2023), dass dies ein vielversprechender alternativer Ansatz wäre.

AP 3: Es wurde ein 1D Transportmodell unter Einbezug der in AP1 und AP2 gewonnenen Daten erstellt (Köppner, 2023).

4. Geplante Weiterarbeiten

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

AP 2: Porenraumgefüge soll unter dem Einfluss des Pilzwachstums in Glaskugeln und Bodenproben von Säulenversuchen weiter charakterisiert and optimiert werden (Samhammer, 2023). Durchführung weiterer Säulenversuchen mit reaktiven Tracern, Nanopartikel (NP) und Radiotracern (PET) mit verschiedenen Ansätzen der Beimengung von *S. commune* und/oder Hyphenexsudaten.

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

Hory VP (2023) Untersuchung des Einflusses verschiedener Kohlenstoffquellen auf das Wachstum von *Schizophyllum commune* in kontaminierten Böden. Masterarbeit, Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Jesse R (2023) Characterization of stomatin – a lipid raft associated protein – in the basidiomycete *Schizophyllum commune*. Masterarbeit, Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Köppner N (2023) Untersuchung von Schadstofftransporten in Säulenversuchen mit *S. commune* für die Entwicklung von Bioremediationsansätzen kontaminierter Böden. Masterarbeit, Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Petersen L (2023) Growth and degradation capacities of *Schizophyllum commune*. Masterarbeit, Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Samhammer L (2023) Der Einfluss des Wachstums von *S. commune* auf das Boden-Porenraumgefüge im Hinblick auf einen Bioremediationsansatz - Röntgenmikroskopische Untersuchungen unter Einbeziehung der Bodenphysikochemie und Petrographie. Masterarbeit, Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Leibniz Universität Hannover, Institut für Radioökologie und Strahlenschutz		Förderkennzeichen: 02 NUK 066C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Entsorgung: Förderkonzept 2021-2025, Nukleare Sicherheitsforschung: Förderkonzept Grundlagenforschung Energie 2020+		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2021 bis 31.08.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 406.742,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Clemens Walther	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

TP1.1+TP1.3: Der Boden aus dem Kernkraftwerk Rheinsberg wurde im November des letzten Jahres angeliefert. Die ersten radiometrischen Messungen wurden durchgeführt und der Nuklidvektor des Bodens konnte angepasst und aktualisiert werden. Es wurde mit der Bodenvorbereitung (nass+ungesiebt zu definiert feucht+gesiebt) für die Pflanzenexperimente begonnen.

TP 1.3: Es wurden qualitative Leaching-Experimente mit Betonstücken aus dem VKTA-Boden durchgeführt. Ein Freisetzen von Cs-137 konnte beobachtet werden.

TP 2.3: Es wurden weitere kleinskalige Pflanzenexperimente über 3 Monate durchgeführt. Die Transferfaktoren für Cs-137 in Sonnenblumen auf unbehandeltem Boden (u), 2 mm gesiebttem Boden (2mm) und 2 mm gesiebttem Boden mit Aktivkohle (A 2mm) liegen zwischen $0,09 \pm 0,04$ (Stamm in 2mm) und $0,27 \pm 0,10$ (Blätter in u). Relevante Unterschiede konnten weder zwischen u, 2mm und A 2mm noch in einzelnen Pflanzenteilen der Sonnenblume (Aufgeteilt in Stamm, Blüte, Blätter) im Rahmen der Messunsicherheiten festgestellt werden.

Im Rahmen der kleinskaligen Pflanzenexperimente mit längeren Wachstumsphasen für Sonnenblume wurden in den Pflanzen des ersten Monats Am-241 detektiert, welches in späteren Monaten nicht messbar ist. Des Weiteren wurde der Xylemsaft nach der Ernte von drei verschiedenen Monaten beprobt. Es wurde in mehreren Xylemsäften des vierten Monats Aktivitäten von $0,12 - 0,61$ Bq/g Am-241 und $0 - 0,07$ B/g Cs-137 nachgewiesen. Die großen Unterschiede zum Boden mit $0,031 \pm 0,003$ Bq/g Am-241 und $10,4 \pm 1$ B/g Cs-137 kann durch den Transport des Cs-137 durchs Phloem und der Anreicherung des Am-241 in den organischen Säuren des Xylemsaftes begründet werden.

TP2.4: Weitere Pflanzenexperimente mit Pilzen in kontaminierten Böden wurden abgeschlossen. Die Transferfaktoren für auf 2 mm gesiebttem Boden liegen für Bewuchs durch Sonnenblumen unter Einfluss einer Pilzmischung für Cs-137 bei $1,13 \pm 0,10$ und Co-60 bei $1,03 \pm 0,14$. Eine Separation der einzelnen Pflanzenteile war aufgrund der Pflanzengröße nicht möglich. Die Pilzmischung erhöhte den Transferfaktor um mehr als den Faktor 2.

4. Geplante Weiterarbeiten

TP 1.3: Es werden quantitative Leaching-Experimente an den Betonstücken im VKTA-Boden durchgeführt. Der Boden aus dem Kernkraftwerk Rheinsberg wird für die Pflanzenexperimente vorbereitet.

TP 1.5: Es werden Methoden entwickelt zur Analyse von Cs-135/Cs-137-Verhältnissen bei geringen Cs Konzentrationen in Böden und Pflanzen.

TP 2.3: Die kleinskaligen Pflanzenexperimente mit längeren Wachstumsphasen für Sonnenblume werden fortgeführt und die Boden-Pflanzen-Transferfaktoren bestimmt. Die Experimente zur Analyse des Xylemsaftes werden fortgeführt. Im Weiteren werden Lanthanoide und Actinoide massenspektrometrisch analysiert.

Erste kleinskalige Pflanzenexperimente im Boden des Kernkraftwerks Rheinsberg werden durchgeführt und anschließend die Boden-Pflanzen-Transferfaktoren bestimmt.

TP 2.4: Es werden kleinskalige Pflanzen- und Pilzexperimenten wiederholt und anschließend die Boden-Pflanzen-Transferfaktoren bestimmt. In den ersten Experimenten überlebten die Pflanzen die Pilzzugabe nicht, weshalb die Experimente mit verringerter anfänglicher Pilzmenge durchgeführt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V.		Förderkennzeichen: 02 NUK 066D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Entsorgung: Förderkonzept 2021-2025, Nukleare Sicherheitsforschung: Förderkonzept Grundlagenforschung Energie 2020+		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2021 bis 31.08.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 276.520,00 EUR	Projektleiter: Dr. Henry Lösch	

1. Vorhabensziel/ Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden vom VKTA folgende Arbeiten durchgeführt:

AP1: Aktives Probenmaterial aus Rheinsberg, bereitgestellt durch EWN, wurde ans VKTA transportiert (3 Fässer) und ein weiterer Transport von Rheinsberg an das IRS in Hannover durch das VKTA organisiert. Die radiologische Analytik am Probenmaterial wird aktuell am VKTA durchgeführt.

AP2: Mit den Pilzen *Schizophyllum commune* (SC), *Pleurotus ostreatus* (PO) und *Lentinus tigrinus* (LT) wurden Mikrokosmenexperimente zur Remediation von PAK-belasteten Erdstoffen aus dem Rückbau der RF83 für 3 und 6 Monate durchgeführt. Wie bereits gezeigt, wiesen nach 3 Monaten Inkubation alle Mikrokosmen mit Pilzen einen ca. 50% geringeren PAK-Gehalt im Vergleich zur pilzfreien Referenz auf. Die bisher noch fehlenden Analysen für den PAK-Gehalt nach 6 Monaten Inkubation konnten das Ergebnisbild nur bedingt bereichern. Ein Untersuchungszeitraum über 3 Monate hinaus erscheint unter dem gegebenen Set-up des Experiments nicht sinnvoll (zunehmende Trockenheit in den Boxen). Zudem macht es die Inhomogenität der Erdstoffproben im PAK-Gehalt schwierig, den Anteil der Pilze am PAK-Abbau qualitativ und quantitativ zu bestimmen.

AP3: Im Gewächshaus für die Upscaling Experimente wurden im Juli 4 Pflanzboxen mit radioaktiv kontaminierten VKTA-Erdstoffen aufgestellt. Verschiedene Pflanzen(-mischungen) (Sandhafer, Sonnenblume, Luzerne, Inkarnatklée, Hornschotenklée) wurden darin als Keimlinge eingepflanzt oder ausgesät. Alle Pflanzenarten sind trotz kontaminiertem Erdstoff (Sr-90+, Cs-137+) gewachsen und wurden Ende Oktober nach ca. 3 Monaten Wachstum geerntet. In Summe wurde 778,2 g Biomasse geerntet und im Anschluss eine Woche bei 60°C im Trockenschrank getrocknet. Die radiologische Analytik der Biomasse läuft aktuell.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Aktives Probenmaterial aus Rheinsberg, bereitgestellt durch EWN, wird aktuell radiologisch charakterisiert.

AP2: Durchführung von Mikrokosmenexperimenten mit künstlich PAK-belasteten Erdstoffen (Fluoranthren, Pyren, Phenantren) und zwei Pilzarten zur Verifizierung der bisherigen Ergebnisse. Nach erfolgreicher Verifizierung sind auch Experimente mit zusätzlicher Radionuklidbelastung denkbar.

AP3: Weitere Experimente mit bis zu 9 radionuklidbelasteten Erdstoffboxen (VKTA- und Rheinsberg-Erdstoffe) und den genannten Pflanzen zur Verifizierung der ersten Ergebnisse bzw. Anpassung der Experimente aufgrund der bisher erlangten Erkenntnisse. Zudem auf Anfrage Bereitstellung von Probenmaterial aus diesen Experimenten für Biodiversitätsanalysen durch HZDR-B.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Artikel: M. Klotzsche, M. Vogel, et al.; Analyst, 2023, 148, 4668-4676; doi.org/10.1039/D3AN00741C.

Postervortrag: Nutzung von Pflanzen und Pilzen zur ex-situ Bioremediation radionuklidbelasteter Erdstoffe aus dem Rückbau kerntechnischer Anlagen; KONTEC 2023, 30.08.-01.09.2023, Dresden

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e.V., Bautzner Landstrasse 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 072
Vorhabensbezeichnung: NukSiFutur Nachwuchsgruppe TecRad: Wechselwirkung von Technetium mit Mikroorganismen, Metaboliten und an Mineral-Wasser Grenzflächen - Radioökologische Betrachtungen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2022 bis 30.06.2027	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.874.964,00 EUR	Projektleiterin: Dr. Natalia Mayordomo Herranz	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Erste Arbeiten zur Kopplung von Kernspinresonanzspektroskopie und Elektrochemie (NMR-EC): Die NMR-EC-Zelle wurde modifiziert hinsichtlich Arbeitselektrode und Trennung zwischen Arbeitselektrode und Gegenelektrode im Inneren des NMR-Röhrchens. Anschließend wurden Testexperimente mit einem redoxreaktiven Peptid durchgeführt. Obwohl die Redoxreaktionen mittels EC beobachtet wurden, konnten keine Veränderungen im NMR Spektrum beobachtet werden.

Darüber hinaus wurde die Tc-99-NMR zur Untersuchung von Tc^{IV}-Carbonat angewendet. Die Ergebnisse deuten auf die Bildung mehrerer Tc^V-Carbonat-Spezies hin.

AP2: Das Bakterium *Desulfitobacterium G1-2* (Fe(III)-reduzierendes Bakterium) bildete einen weißen Niederschlag, der als Vivianit (Fe₃(PO₄)₂·H₂O) identifiziert wurde. Untersuchungen zur Immobilisierung zeigen, dass Tc-99 nach einem Tag des Kontakts mit biogenem Vivianit vollständig aus der Lösung entfernt wird.

AP3: Die Löslichkeit von Pyrit durch Bernstein- und Essigsäure wurde als Funktion des pH-Werts und der Zeit untersucht. Es wurde festgestellt, dass die Anwesenheit der organischen Säuren die Löslichkeit von Pyrit bei niedrigen pH-Werten um 4 % erhöht. Darüber hinaus wurde die Sorption von Acetat und Succinat an Pyrit analysiert. Die Daten zeigen, dass die Sorption von Acetat an Pyrit vernachlässigbar ist, während die Succinat-Sorption bei pH < 6 ca. 30 % beträgt.

AP5: Die Entfernung von Tc durch synthetischen Vivianit wurde als Funktion der Tc-Konzentration bei zwei verschiedenen pH-Werten untersucht. Die Tc-Immobilisierung bei Konzentrationen unter 0,1 mM Tc(VII) beträgt 100 %. XPS-Analysen von Tc-haltigem Vivianit bestätigen eine Reduktion von Tc(VII) zu Tc^{IV}.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1:

- Weiterentwicklung der NMR-EC-Zelle

AP2:

- Kultivierung von *Desulfitobacterium G1-2* im „vereinfachten“ Medium und Untersuchung der Wechselwirkung von biogen-gebildetem Vivianit mit Tc

AP3:

- Untersuchung der Wechselwirkung von Tc in Anwesenheit von Metaboliten mit Pyrit.

AP4:

- Synthese organometallischer Tc Komplexe und Untersuchung ihrer Retention durch Pyrit.

AP5:

- Untersuchung der Wechselwirkung von Tc mit Vivianit bei unterschiedlichen Ionenstärken.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Mayordomo, N., et al. *Minerals* **2023**, (13), 1534.

- Vorträge (zwei): *ChemTUgether* (29.09.23, Dresden), *HZDR Science Conference* (14-15.11.23, Dresden)

- Poster (sieben): *Goldschmidt* (09-14.07.23, Lyon, Frankreich), *44th FGMR Annual Discussion Meeting* (2023, 18.21.09.23, Konstanz), *Migration 2023* (24-29.09.23, Nantes, Frankreich), *SafeND 2023* (13.15.05.23, Berlin),

- Börner, C. Masterarbeit an der TU Dresden, verteidigt am 24.11.23

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Institut für Radioökologie und Strahlenschutz, Leibniz Universität Hannover		Förderkennzeichen: 02 NUK075A	
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und orts aufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massen-Spektrometrie, Teilprojekt A			
Zuordnung zum FuE-Programm: Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung			
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2025		Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 874.612,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Clemens Walther	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

AP 1.1: Charakterisierung der bestehenden Apparatur hinsichtlich Effizienz

AP 1.2: Untersuchung der Anregungszustände der gesputterten Atome

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

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

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

AP 1.6: Auslaugungsmessungen an präparierten Partikeln

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Am IRS wurden Experimente zur Verwendung von tiefliegenden Energiezuständen für die resonante Laserionisation der Atome durchgeführt. Hierbei sollte überprüft werden, ob eine höhere Ionisationseffizienz als mit Anregungsschemata aus dem Grundzustand erreicht werden kann, um eine Verbesserung der isobaren Unterdrückung zu ermöglichen. Als tiefliegender Anregungszustand wurde ein aus der Literatur [Savina et al., Anal. Chem. 2018, 90, 10551–10558] bekannter Energiezustand von Uran bei $620,32 \text{ cm}^{-1}$ ausgewählt. Dieser Zustand wurde zunächst mit einem Wellenlängenscan im Bereich von $24614,8 \text{ cm}^{-1}$ bis 24616 cm^{-1} charakterisiert. Hierbei konnte gezeigt werden, dass dieser Übergang mit etwa 6 GHz eine deutlich höhere Linienbreite als der Grundzustand (etwa 3 GHz) aufweist. Anschließend wurde die Leistungsabhängigkeit der Ionisationseffizienz vom tiefliegenden Anregungszustand im Vergleich zum Grundzustand untersucht. Die maximal erreichbare Ionisationseffizienz für beide Anregungszustände befindet sich in derselben Größenordnung, die Effizienz für den tiefliegenden Energiezustand liegt jedoch unter der für den Grundzustand. Daher können beide Anregungsschemata zusammen verwendet werden, um die Effizienz zu steigern. Da dieser Effekt jedoch verhältnismäßig klein ist, ist dies nur in Fällen sinnvoll, in denen die Effizienz maximiert werden muss. Aufgrund der hohen Linienbreite ist der Einsatz eines Anregungsschemas von tiefliegenden Energiezuständen bei Elementen sinnvoll, die eine besonders starke Isotopenverschiebung besitzen. Der Messaufenthalt am ESRF in Grenoble war erfolgreich. Tobias Weissenborn hat mit Laura Leifermann XRD und XANES Messungen an Brennstoffpartikeln durchgeführt, die Rückschlüsse auf die Oxidationsstufen des Urans zulassen. An einem Partikel wurde eine Mischphase aus UO_2 und U_3O_8 nachgewiesen, was zeigt, dass der Partikel unregelmäßig oxidiert. Im März 2024 können weitere Messungen mit einem weiteren Detektor an der ROBL durchgeführt werden. Das Oxidationsstufen Mapping, das an der NanoMAX in Lund durchgeführt werden sollte, war so leider nicht möglich. Hier konnten dafür XANES Messungen an einzelnen Punkten der Partikel realisiert werden. Unterschiede zwischen dem Inneren und Äußeren der Partikel konnten hier noch nicht aufgelöst werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Am IRS ist geplant, weitere Partikel aus Bodenproben der Chernobyl Exclusion Zone zu identifizieren, extrahieren und per rL-SNMS zu charakterisieren. Durch die Isotopenverhältnisse von Uran, Plutonium und Spaltprodukte ist es möglich, die Partikel eindeutig mit dem nuklearen Unfall von Chernobyl in Verbindung zu bringen. Da rL-SNMS eine quasi zerstörungsfreie Methode ist, stehen die Partikel nach der Untersuchung für weitere Messungen zu Verfügung. Mit den neuen Partikeln sollen auch neue Auslaugungssequenzen untersucht werden, zum Beispiel ein Leaching in Biofluiden nach dem sogenannten UBM Protokoll. Hier soll eine Kooperation mit dem Projekt RADEKOR stattfinden (BMBF 02NUK057C). Beim Projekttreffen in Mainz wurde beschlossen, mithilfe von Referenzproben die Messsysteme in Hannover und Mainz zu vergleichen. Hierzu sollen entsprechende Proben vorbereitet werden und die Vergleichsmessungen durchgeführt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Ko-Autorschaft T. Weissenborn, P. Hanemann, D. van Eerten: Localisation, isolation and leaching of single hot particles from various environmental matrices in the vicinity of the Chernobyl nuclear power plant; DOI:10.1039/9781837670758-00001 (Publikation)

P. Hanemann: Production of synthetic homogenous U-Pu samples for determination of rL-SNMS suppression rates, SIMS-Europe, Nottingham (Vortrag)

P. Hanemann: Resonant laser-ionization mass spectrometry on micron sized spent nuclear fuel particles from the Chernobyl Exclusion Zone, ETH-Zürich, (Gastvortrag)

T. Weissenborn: How to measure the bioavailability of radionuclides from individual "Hot-Particles", ENVIRA 2023, Sevilla (Vortrag)

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Saarstr. 21, 55122 Mainz		Förderkennzeichen: 02 NUK 075B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und orts aufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massenspektrometrie		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende Forschungsarbeiten mit Bezug zur nuklearen Sicherheit insbesondere aus dem Bereich Entsorgungsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2025	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 801.987,50 EUR	Projektleiter: Prof. T. Reich	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Mit dem im Department Chemie (Kernchemie – KCh) der JGU entwickelten Diffusionssetup wurden zwei Experimente zur Diffusion von $^{239}\text{Pu(IV)}$ und $^{242}\text{Pu(VI)}$ in Opalinustongestein (OPA) und OPA-Porenwasser als mobile Phase unter aeroben Bedingungen durchgeführt. Die erhaltenen Proben wurden mittels TOF-SIMS und rL-SNMS vermessen. Dabei konnten erfolgreich Diffusionsprofile erhalten und Korrelationen zwischen Plutonium und Komponenten des Tongesteins beobachtet werden. Nach Ende der Diffusionsexperimente wurde die mobile Phase mittels CE-ICP-MS untersucht, um die Oxidationsstufe von Plutonium in OPA-Porenwasser zu bestimmen. Für die geplanten Diffusionsexperimente mit Zementsteinkernen wurden erste Versuche mit inaktivem Cäsium gestartet, deren Analyse zum Berichtszeitpunkt noch aussteht.

Weiterhin wurde mit der Entwicklung der Ansteuerungssoftware für das neue Lasersystem der KCh begonnen. Hierbei wurden bereits einige Meilensteine erreicht, jedoch ist für weitere Arbeiten an der Software der Aufbau des Lasersystems erforderlich.

Im Institut für Physik (IPh) der JGU wurden alle Vorbereitungen getroffen, um die Lasersysteme in der KCh in Kürze in Betrieb zu nehmen. Die Chassis der Lasersysteme wurden in der mechanischen Werkstatt hergestellt und nach einigen Anpassungen an die KCh geliefert. Bis auf wenige Teile, die später nachgerüstet werden können, wurden alle optomechanischen Komponenten geliefert, sodass die Laser in Kürze aufgebaut werden können.

Am RISIKO-Massenseparator des IPh wurden Messungen zu AP 3.2 (Atomspektroskopie zur Ausweitung des zugänglichen Elementspektrums) durchgeführt, bei denen u.a. ein zweistufiges Anregungsschema für Eisen entwickelt sowie weitere zweistufige Anregungsschemata für umweltrelevante Actiniden exploriert wurden, mit denen eine Messung verschiedener Elemente in einer Probe durch schnelle Verstimmung der Laserwellenlängen vereinfacht werden kann. Diese Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im ersten Halbjahr 2024 werden die Gruppen der KCh und des IPh das neue Lasersystem aufbauen und die Laseransteuerung weiterentwickeln. Anschließend erfolgen Messungen zur Charakterisierung der verbesserten Messbedingungen. Des Weiteren sollen auf der Grundlage der Erkenntnisse aus den Diffusionsproben mit Cäsium Experimente zur Diffusion von Plutonium in Zementstein durchgeführt werden. Die Arbeiten zu AP 2.3 (Einfluss von Elektrolyten auf die Oberfläche von Zementstein bzw. Tongestein) sollen abgeschlossen werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

F. Berg, M. Breckheimer, C. Sirleaf, T. Reich: Investigating geochemical interactions of plutonium with Opalinus Clay and hardened cement paste via TOF-SIMS and rL-SNMS, Migration Conference 2023, Nantes, Frankreich (Vortrag)

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: TU Dresden, FR Chemie und Lebensmittelchemie, Professur für Anorganische Molekülchemie	Förderkennzeichen: 02 NUK 077A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von <i>f</i> -Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt A	
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie/Nukleare Sicherheitsforschung	
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2023 bis 31.03.2026	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.575.453,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Jan J. Weigand

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurde unter Einsatz des in der Weigand-Gruppe entwickelten PO_2^+ Phosphorylierungsreagenz $(\text{Pyridin})_2\text{PO}_2[\text{OTf}]$ mit der Synthese verschiedener Modellliganden begonnen. Zunächst wurden ausgewählte Aminosäuren eingesetzt und es zeigt sich, dass geeignete Schutzgruppen sowohl am Amino- als auch am Carboxy-Terminus erforderlich sind, um die gewünschten Zielprodukte zu erhalten und Nebenreaktion zu cyclischen Tri- bzw. Tetraphosphaten zurückzudrängen. Die isolierten bi-substituierten Phosphate werden gegenwärtig charakterisiert auf ihr Koordinationseigenschaften gegenüber ausgewählten f -Elementen untersucht.

Darüber hinaus wurde im Bearbeitungszeitraum die Isolierung von Caseinmicellen aus der Milch verschiedener Säugetiere mittels Ultrazentrifugation (UZ) fortgesetzt. Die über Projektmittel beschaffte UZ wurde installiert und die Fraktionierung von Caseinmicellen optimiert. Mit Hilfe der etablierten Technik ist nun die reproduzierbare Isolierung von Caseinmicellen im oberen mg-Bereich möglich. Verschiedene Micellisolate (aus Kuh-, Schaf-, Ziegen-, Kamel- und Humanmilch) wurden gewonnen und mittels Rasterelektronenmikroskopie sowie DLS zur Beurteilung der Oberflächenstruktur und Größenverteilung charakterisiert. Diese Micellen dienen ferner in Zusammenarbeit mit der Brunner-Gruppe für NMR-Untersuchungen. Bezüglich erster orientierender Studien zur Interaktion von Caseinmicellen mit f -Elementen erfolgten erste Messungen mit Hilfe von TRLFS am HZDR. Darüber hinaus wurde mit den Studien zum Amyloid-Bildungsverhalten von Milchproteinen und den entsprechenden Interaktionen mit f -Elementen begonnen. Die Untersuchungen wurden mit dem Molkenprotein beta-Lactoglobulin begonnen. Es wurden erste Darstellungsstrategien für Amyloidfibrillen überprüft und die gewonnenen Präparate mit geeigneten Methoden (Farbstoffbindungsassays, REM) charakterisiert.

Weiterhin wurde in Zusammenarbeit mit der Henle-Gruppe insbesondere Arbeiten zur Charakterisierung der nativen Caseinmicellen mittels ^{31}P NMR-Spektroskopie fortgeführt. Neben weitergehenden Untersuchungen an nativen Caseinmicellen wurden dabei gezielt mit Europium beladene Proben in die Untersuchungen einbezogen, um die Eu-Casein-Wechselwirkungen zu verstehen. Außerdem wurde damit begonnen, Experimente an Phosphoserin als definiertes Modellsystem durchzuführen, die in den kommenden Monaten intensiviert werden sollen. Dabei kommen sowohl die Flüssigkeits- als auch Festkörper-NMR-Spektroskopie zum Einsatz, um die Wechselwirkung von Phosphoserin mit $\text{Ca}(\text{II})$ und $\text{Eu}(\text{III})$ vergleichend zu untersuchen.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Darstellung und Charakterisierung von Modellliganden
- Spektroskopische Studien der Ligand-Metallion-Wechselwirkungen in Lösung sowie Durchführung von Kristallisationsexperimenten zur Gewinnung von Einkristallen der Liganden und relevanter Metallkomplexe
- Titrations- und Präzipitationsexperimente zur Untersuchung der Wechselwirkung von Phosphoserin mit Metallionen (Ca^{2+} , Eu^{3+})
- Isolierung individueller Caseine zur „bottom-up-Herstellung“ artifizierender Caseinmicellen mit definierten Eigenschaften
- Untersuchung zu Wechselwirkung und Komplexbildungseigenschaften von Caseinmicellen unterschiedlicher Tierspezies mit f -Elementen
- NMR-spektroskopische Untersuchungen an Caseinmicellen sowie isolierten Caseinen und kleinen Peptiden mit charakteristischen Caseinsequenzmotiven
- Herstellung amyloid-fibrillärer Caseinassoziat und Untersuchungen der Wechselwirkungen mit Metallionen
- Strukturanalyse amyloid-fibrillärer Caseinassoziat hinsichtlich enthaltener Phosphatliganden
- Aufklärung von Struktur-Funktion Beziehungen in amyloid-fibrillären Caseinassoziaten
- Entwicklung von amyloiden Caseinassoziat-basierten hybriden Materialien und Untersuchung der Bindungsaffinität dieser zu Metallionen der f -Elemente
- \blacktriangle ROOM: Ausführliche Analyse zu Gesamtziel des Kurses und der Zielgruppen, Erhebung relevanter externer Faktoren für die Gestaltung, die in Abstimmung mit den Zielgruppen berücksichtigt werden müssen

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine zitierfähigen Publikationen im Berichtszeitraum

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz-Zentrum Dresden – Rossendorf Institut für Ressourcenökologie		Förderkennzeichen: 02 NUK 077B
Vorhabensbezeichnung: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt (FENABIUM II)		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie 2020+ / Nukleare Sicherheits- und Entsorgungsforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2023 bis 31.03.2026	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 779.944,00 EUR	Projektleiter: PD Dr. Moritz Schmidt	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Arbeitspaket 1:

Nachwuchsförderung

Arbeitspaket 2:

Synthese und Charakterisierung neuer Liganden

Arbeitspaket 3:

Koordinationsuntersuchungen

Arbeitspaket 4:

Bindungsstudien an individuellen Caseinen und Caseinmicellen

Arbeitspaket 5:

Modelling

Arbeitspaket 6:

Zusammenfassung und Bewertung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeitspaket 1:

Alle drei Doktorandenstellen am HZDR sind seit dem 15. November besetzt, neben Hr. Adrian Näder und Hr. Till Sawallisch hat nun auch Hr. Balas nach der erfolgreichen Verteidigung seiner Masterarbeit seine Promotion begonnen.

Erste Schritte zur Planung des ROOM Moduls wurden auf dem ersten Projekttreffen in die Wege geleitet und sollen im Februar vertieft werden.

Arbeitspaket 2:

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

Arbeitspaket 3:

Auf Basis des $i\text{Pr}_2\text{BA}$ und Cy_2BA -Liganden konnten die Th(IV)-Komplexe in 3:1 Stöchiometrie, $[\text{MCl}(i\text{Pr}_2\text{BA})_3]$ ($\text{M} = \text{Th}, \text{U}, \text{Np}$), synthetisiert und durch NMR-Spektroskopie charakterisiert werden. Hierbei wurde die Ausbeute und Reinheit der Metallkomplexe durch die gezielte Herstellung der Kaliumsalze von $i\text{Pr}_2\text{BA}$ und Cy_2BA signifikant verbessert. Für den Th(IV)-Komplex wurde mit Halogen-Pseudohalogen austauschreaktionen des Chloro- vs. Azido-Liganden begonnen ($[\text{ThN}_3(i\text{Pr}_2\text{BA})_3]$), um deren elektronischen Einfluss auf die NMR-Signallagen des *N*-Donorliganden zu untersuchen.

Als weiteres System wurden die Komplexe des *N,S*-Donorliganden Pyridin-2-thiolat mit den tetravalenten Actiniden (An) Th-Pu untersucht. Dazu wurden unterschiedlichen Stöchiometrien, sowie die Variation mit und ohne koordinierende Lösungsmittel durchgeführt. Erhalten wurden Komplexe der Form $[\text{An}(\text{PyS})_4(\text{THF})]$, $[\text{An}(\text{PyS})_4]$ und $\text{K}[\text{An}(\text{PyS})_5]$, die in Lösung mittels NMR-Spektroskopie und Cyclovoltammetrie untersucht wurden. Feststoffe wurden mit Einkristall-Röntgendiffraktometrie, ATR-IR-Spektroskopie, XAS und Elementaranalyse charakterisiert, und damit sowohl der vierwertige Oxidationszustand der Actinide, wie auch die Komplexstöchiometrie bestätigt. Experimentelle Ergebnisse wurden mit quantenchemischen Methoden verglichen und eine höhere Kovalenz der An-S- im Vergleich zur An-N-Bindung gefunden. Um die Reinheit der Komplexe vom Typ $[\text{An}(\text{PyS})_4(\text{THF})]$ zu verbessern (Abtrennung von HPyS) und fehlende Einkristallröntgenstrukturanalysen in der Serie durchführen zu können, wurde die Reaktivität von PyS-SiMe_3 gegenüber Actinidhalogen-Verbindungen getestet. Die neue Syntheseroute erwies sich als äußerst effektiv.

Arbeitspaket 4:

Keine Beiträge von HZDR.

Arbeitspaket 5:

Während der ersten Phase des Projekts „FENABIUM II“ konnten grundlegende Struktur- und Bindungsanalysen für isostrukturelle An(III)- und Ln(III)-Komplexe mit biologisch inspirierten Amidinat-Liganden der Form $[\text{Ln}^{\text{III}}/\text{An}^{\text{III}}(i\text{Pr}_2\text{BA})_3]$ ($\text{BA} = \text{Benzenamidinat}$) durchgeführt werden. Die Rechenschritte involvierten u.a. Geometrieoptimierungen, Frequenzanalysen, topologische Analysen der Elektronendichte sowie Populationsanalysen von natürlichen Atomorbitalen. Letztere beide Gebiete dienen dabei vorrangig der Ergründung des kovalenten Charakters der Metall-Ligand-Bindung. Die Planung dieser Rechnungen und Auswahl der Systeme erfolgte in Abstimmung mit experimentellen Arbeiten innerhalb der Arbeitsgruppe. Bisherige Vergleiche theoretischer und experimenteller Werte zeigen eine gute Übereinstimmung. Die Berechnungen der paramagnetischen Verschiebungen in NMR-Spektren der Amidinat-Komplexe mit dreiwertigen Lanthaniden und Actiniden lagen im Fokus der letzten Monate. Dazu wurden die benötigten Strukturen optimiert und anschließend die Multireferenzrechnungen vorbereitet. Dafür wurden verschiedene aktive Räume getestet und berechnete magnetische Suszeptibilitäten mit gemessenen Werten verglichen. Es gelang auch die Berechnung von PCS-Kegeln durchzuführen, diese ließen sich ebenfalls mit berechneten Werten vergleichen und liefern so wertvolle Hinweise zur Benutzbarkeit der nicht-

relativistischen Bleaney-Methode. Darüber hinaus wurden ebenfalls Moleküldynamik (MD) Rechnungen durchgeführt, um die Flexibilität der untersuchten Amidinat-Komplexe besser zu verstehen.

Arbeitspaket 6:

Das erste Projekttreffen („kick off“ Meeting) hat am 29. Juni 2023 an der TU Dresden stattgefunden. Herr Balas hat seine Masterarbeit an der TU Dresden eingereicht und am 24. Oktober 2023 mit der Gesamtnote „sehr gut (1,0)“ verteidigt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Arbeitspaket 1:

Die Stellen sind vollständig besetzt. Alle Doktoranden werden an der Spring School in Leipzig im Februar teilnehmen. In diesem Rahmen soll auch die Planung des ROOM vorangetrieben werden.

Arbeitspaket 2:

Am HZDR soll der Ligand Bis(phthalimidinyl)phenylphosphin hergestellt und auf seine Komplexierungseigenschaften gegenüber den Actiniden untersucht werden. Es handelt sich um einen Modellliganden für phosphorylierte Aminosäuren.

Arbeitspaket 3:

Vergleichende HERFD-XANES und SQUID Messungen an den Verbindungen des Typs $K[An(PyS)_5]$ und $[An(PyS)_4(THF)]$ ($An = Th, U, Np, Pu$), sowie Verbindungen vom Typ $[Ln(iPr_2BA)]$ und $[An(iPr_2BA)]$ ($An = U, Np$) sind geplant. Das Komplexierungsverhalten von O,P-Liganden vom Typ Bis(phthalimidinyl)phenylphosphin soll zukünftig vergleichend zu den S,N-Liganden untersucht werden.

Arbeitspaket 4:

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

Arbeitspaket 5:

Es sind weitere Optimierungen geplant, um experimentelle Ergebnisse besser nachvollziehen zu können. Dies ermöglicht ein besseres Verständnis der beobachteten Trends, sowohl für gemessene Suszeptibilitäten also auch für NMR-Verschiebungen. Auf dem Gebiet der NMR-Verschiebungen ist eine komplette Simulation von pNMR Spektren der Actinid-Komplexe geplant. Auch die Durchführung weiterer MD-Rechnungen steht auf dem Programm der nächsten Monate. Des Weiteren sind Strukturoptimierungen und Bindungsanalysen für die neu geplanten Liganden geplant.

Arbeitspaket 6:

Das zweite Projekttreffen wird im Herbst 2023 am HZDR stattfinden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Vorträge:

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

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

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

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität Leipzig, Ritterstr. 26, 04109 Leipzig		Förderkennzeichen: 02 NUK 077C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2023 bis 31.03.2026	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 517.053,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. B. Kersting	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

FKZ: 02NUK077A
FKZ: 02NUK077B

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

AP 1: Nachwuchsförderung

AP 2: Synthese und Charakterisierung neuer Liganden

AP 3: Koordinationsuntersuchungen

AP 4: Bindungsstudien an individuellen Caseinen und Caseinmicellen

AP 5: Modelling

AP 6: Zusammenfassung und Bewertung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden folgende Arbeiten durchgeführt:

zu AP1: Die Vorbereitungen zur Organisation und Durchführung der Springschool 2024 (als ein Element der Nachwuchsförderung) wurden weitergeführt. Eine entsprechende Homepage wurde eingerichtet. FENABIUM II Springschool 2024, <https://www.chemie.uni-leipzig.de/institut-fuer-anorganische-chemie-und-kristallographie/arbeitskreis-kersting/events>.

Gegenwärtig arbeiten drei Studenten (Christopher Fischer, Johannes Dörer, und Linus Lohs) unter Betreuung der im Projekt eingestellten Doktoranden (d.h. L. Günzel, J. Taut, A. Busching) im FENABIUMII-Projekt.

AP2: Die Literaturrecherche zur Aktualisierung des Punktes „Stand der Forschung“, sowie Einarbeitung in die relevanten Themengebiete wurde fortgeführt. Es konnten zudem mehrere der anvisierten Liganden und Modellsubstanzen hergestellt werden.

AP3: Erste Komplexbildungsexperimente der neu hergestellten Liganden gegenüber verschiedenen 4f-Elementen wurden vorgenommen. Einige Komplexe wurden in Substanz isoliert und durch verschiedene Methoden näher charakterisiert. Wir konnten im Berichtszeitraum eine wissenschaftliche Publikation erstellen, die inzwischen in der Zeitschrift für Anorganische und Allgemeine Chemie erschienen ist.

4. Geplante Weiterarbeiten

Herr André Busching ist seit dem 1.09.23 als Doktorand im FENABIUMII Projekt angestellt. Somit arbeiten nun – wie geplant – drei Doktoranden (M.Sc. Lennart Günzel, M.Sc. Josef Taut, und M.Sc. André Busching) im FENABIUMII-Projekt. In den nächsten 6 Monaten soll die Synthese und Funktionalisierung der Calixarenliganden weiterentwickelt werden. Es sollen insbesondere auch die Koordinationsuntersuchungen fortgeführt werden. Herr André Busching wird auf der Tagung „9th EuChemS“, Dublin, Irland, 5.-11.7.24 <https://euchems2024.org/themes/#toggle-id-3> ein Poster vorstellen. Herr M.Sc. J. Taut wird eine Veröffentlichung über die Synthese und Eigenschaften von „click“-fähigen Lanthanoid-Komplexen mit Calix[4]aren/Alkin-Liganden erstellen. Wir werden in Zusammenarbeit mit dem HZDR radiochemische Arbeiten durchführen (Komplexbildung von Calix[4]arenliganden mit $^{152}\text{Eu}^{3+}$ -Ionen zur Bestimmung von Komplexbildungskonstanten mit LSC (liquid scintillation counting)).

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum haben wir eine wissenschaftliche Arbeiten erstellt, die in der Zeitschrift für Anorganische und Allgemeine Chemie erschienen ist: s. L. Günzel, M. Börner, B. Kersting, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2023**, e202300225 <https://doi.org/10.1002/zaac.202300225>
Role: Design of the research, writing of the paper, corresponding author.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität zu Köln		Förderkennzeichen: 02 NUK 080A	
Vorhabensbezeichnung: 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen			
Zuordnung zum FuE-Programm: NUK-BMBF			
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026		Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 504.516,00 EUR		Projektleiter: Prof. Bernd Neumaier	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

AP1.1.1 Verfahrensentwicklung

AP1.1.2 Upscaling des Verfahrens

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

AP1.2.1 Entwicklung des Verfahrens

AP1.2.2 Upscaling des Verfahrens

AP1.2.3 Batch-Experimente mit vor Ort hergestellten Tracern

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die Stelleninhaber haben ihre Arbeiten zum 1.7.2023 bzw. 1.9.2023 aufgenommen.

Im AP 1.1.0 wurde eine Literaturrecherche zu $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Trennverfahren durchgeführt. Im Anschluss wurde in Absprachen mit den Projektpartnern vereinbart, als Ausgangspunkt für das chemische Trennkonzept die bestehenden Logistik-/Generatorsysteme weitestmöglich beizubehalten. Daraus resultiert die Festlegung auf ein Feststofftarget aus natürlichem Mo. In der Konsequenz muss vor allem das Rückhaltevermögen der verwendeten Trennsäulen optimiert werden.

Dazu wurden erste Trennversuche von Mo/Tc durchgeführt. Mo wurde dafür zunächst an der Neutronenquelle der FH Aachen (Jülich) bestrahlt, für eine weitere Serie von Experimenten wurde Mo am TRIGA-Reaktor Mainz aktiviert. Erste Ergebnisse der Trennversuche wurden ausgewertet.

Im AP 1.2.0 wurde eine Literaturrecherche zur Erzeugung von Mo- und Tc-Radionukliden am Zyklotron für die Verwendung als Tracer für Mo/Tc-Modelltrennungen durchgeführt. Erste Bestrahlungen zur Messung der Anregungsfunktion der Kernreaktion $^{93}\text{Nb}(p,n)^{93}\text{Mo}$ wurde am Zyklotron des INM-5 in Jülich durchgeführt und ausgewertet.

Ein Zwischenstand der Arbeiten wurde auf dem 2. Projekttreffen in Garching bei München am 30.11./01.12.23 präsentiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Arbeiten zu AP 1.1.0: Bestrahlung von weiteren Mo-Präparaten am TRIGA Mainz für chemische Auftrennung. Basierend auf ersten Ergebnissen der $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Auftrennung Optimierung von Parametern wie Größe der Trennsäulen und Korngrößeneffekte des Säulenmaterials.

Arbeiten zu AP 2.1.0: Geplant sind weitere Bestrahlungen am Zyklotron, sowie die chemische Abtrennung der erzeugten Radionuklide vom Targetmaterial. Parallel sollen bisher nicht in den Datenbanken abgebildete Anregungsfunktionen untersucht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum gab es keine Berichte oder Veröffentlichungen.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: FH Aachen University of Applied Sciences		Förderkennzeichen: 02 NUK 080B	
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt 99MoBest : Produktion und Prozessierung ⁹⁹ Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt B			
Zuordnung zum FuE-Programm:			
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.03.2026		Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 585.884,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Christoph Langer	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- Simulationen zum Neutronenfeld wurden verfeinert
- Verschiedene Möglichkeiten der Realisierung des epithermischen Neutronenfeldes erarbeitet, Maximierung des Flusses in diesem Bereich
- Erste Messungen an der FH Aachen erfolgreich durchgeführt und ausgewertet
- Erste Validierung des PHITS Code erfolgreich
- Vernetzung der Doktoranden untereinander erfolgreich etabliert

4. Geplante Weiterarbeiten

- Teilprojekt 2 Stellenbesetzung weiterhin offen
- Simulationen weiter vertiefen und erste Messungen an Big Karl (FZ Jülich)
- Aus diesen Ergebnissen werden die Eingangsparameter für das Teilprojekt 2 bestimmt
- Literatursuche und Bestimmung der erforderlichen Software für die Berechnungen im Teilprojekt 2, je nach Ergebnissen aus Teilprojekt 1

5. Berichte, Veröffentlichungen

Arbeit an Manuskript, soll demnächst eingereicht werden

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Leibniz Universität Hannover, Institut für Radioökologie und Strahlenschutz		Förderkennzeichen: 02 NUK 080C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Entsorgung: Förderkonzept 2021-2025, Nukleare Sicherheitsforschung: Förderkonzept Grundlagenforschung Energie 2020+		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 304.996,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Clemens Walther	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

Beschleuniger-basierte Neutronenstrahlungsquellen mit dem Ziel der Nutzung dieser Technologie für die Erzeugung von Radiodiagnostika und Radiotheranostika bieten eine Möglichkeit, diese Aufgabe zu bewältigen.

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Es sollen Strahlentransportrechnungen durchgeführt werden, um die auftretenden Ortsdosisleistungen während des Betriebs bestimmen zu können. Dies soll bei Vorliegen von Messungen zu den auftretenden

Neutronenfeldern mehrfach validiert werden. Hierzu ist eine Einarbeitung in Software zu Strahlentransportrechnungen und eine Identifizierung der am besten geeigneten Code vorgesehen. Sollte MCNP hierfür nicht ausreichend sein, ist ein alternativer Code zu erproben. Basierend auf Strahlentransportrechnungen außerhalb des Targets und Wechselwirkung mit

Strukturmaterialien soll auch eine Abschätzung der in letzteren zu erwartenden Aktivierungen und daraus folgenden Ortsdosisleistungen berechnet werden. Dies ist sowohl beim kurzfristigen Abschalten der Anlage, wenn diese betreten werden muss, insbesondere aber auch für den Rückbau nach Beendigung des Betriebs von Bedeutung.

Schon in der Planungsphase soll, wenn möglich, durch Verwendung geeigneter Materialien die Menge später anfallender radioaktiver Abfälle minimiert werden. Ein besonderes Augenmerk wird auf die Erzeugung langlebiger Nuklide im Bulk der Materialien gelegt, die durch eine oberflächliche Dekontamination nicht beseitigt werden können und eine spätere Freigabe des Materials eventuell unmöglich machen. Schließlich erfolgt, wenn möglich, ein Vergleich mit Bedingungen der Produktion in Reaktoren hinsichtlich Effizienz und Strahlenschutz.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

TP 1.2: Es wurden verschiedene Computercodes (SCALE, MCNP, FLUKA und PHITS) für die Anwendung in diesem Projekt evaluiert. Aufgrund der umfangreichen Literatur zur Erprobung des Computercodes FLUKA im Zusammenhang mit der Berechnung und Modellierung von strahlenschutzrelevanten Messgrößen, wurde sich dazu entschieden, diesen Code primär zu verwenden. Mithilfe dieses Codes wurden die ersten Modellierungen im Bezug auf die Ortsdosisleistungen, welche aufgrund der Bestrahlung mit 70MeV Protonen bei 6,2mA zu erwarten sind, durchgeführt. Hierbei wurden zuerst nur der TMR, und die zuführende Vakuumröhre erstellt. Die berechnete Dosisleistung liegt während der Bestrahlung bei bis zu 0,1 GSv/h. Die Normierung pro Stunde wurde zum Vergleich mit den Dosen für den Abklingzeitraum gewählt. Es wurden weitere Zeitschritte eingeführt zur Bestimmung der Dosisleistung für verschiedene Abklingzeiträume nach der Bestrahlung. Für eine bessere Einschätzung zur Handhabung wurden die Abklingzeiten 1 Sekunde, 10 Minuten, 1 Stunde, 1 Tag und 1 Woche gewählt. Ohne Abschirmung liegt allerdings nach einer Woche immer noch ein Ortsdosisleistung von 50Sv/h bei dem bestrahlten Material vor. Diese Berechnungen sind bisher noch vorläufig und es bedarf noch einiger Optimierungen in dem Modell.

4. Geplante Weiterarbeiten

TP 1.2: Das bisherige Modell muss weiter optimiert werden und um weitere vorliegende Geometrien und Materialien (z.B. räumlicher Verlauf der Vakuumröhre, Wanddicken/-Material des Bestrahlungsraumes, etc.) ergänzt werden.

Der nächste Schritt ist dann die Entwicklung eines geeigneten Strahlenschutzkonzeptes. Dabei müssen verschiedene Aspekte und Phasen berücksichtigt werden.

1. Entwicklung einer geeigneten Abschirmung während der Bestrahlung. Als Anhaltspunkt kann hier der TDR für die Entwicklung der Big Karl Experimental Area verwendet werden und an die für dieses Projekt benötigten Parameter angepasst werden.
2. Es muss ein Konzept ausgearbeitet werden, wie das bestrahlte Molybdän ohne Gefährdung weiterverarbeitet werden kann. Dafür muss eine geeignete Entfernung des Targets und ein gesicherter Transport zu dem folgenden Arbeitsplatz geplant werden.
3. Die aktivierten Produkte, welche nicht für den Generator verwendet werden, müssen zur Reduzierung der Abfälle soweit wie möglich bis zum Abklingen gelagert und freigeschleust werden. Dafür muss eine Modellierung der Aktivierungsprodukte erfolgen.

Diese Schritte werden iterativ mit dem Teilprojekt 2 abgestimmt, um eine möglichst effiziente Produktion unter den benötigten Sicherheitsvorkehrungen zu gewährleisten. So soll der Protonenfluss weiter erhöht werden, was wiederum die Ortsdosisleistung erhöht.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

2.3 Strahlenforschung

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 050B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt GREWIS□: 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: 01.07.2023 bis 31.07.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.046.137,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Markus Löbrich	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm /Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

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

Im letzten Monat der Projektlaufzeit wurden die Co-IP-Studien abgeschlossen und zusätzliche Kontrollexperimente durchgeführt. Die begonnenen Studien zur Identifikation der Interaktionsstelle zwischen PRDX und der DNA-PK, die wir mit Hilfe von Plasmiden mit Fragmenten der DNA-PKcs von Prof. A. Davis (University of Texas Southwestern Medical Center) adressieren wollen, werden im Rahmen des Projektes "LowRad" noch einmal aufgegriffen. Hier war die größte Schwierigkeit, die größeren Fragmente und damit auch großen Plasmide in die Zellen zu transfizieren. Daher werden aktuell auch Transfektionen über virale Systeme in Betracht gezogen und deren Anwendung für unsere experimentellen Ziele evaluiert.

Für die Lebendzellmikroskopie wurde das Mikroskopsystem aufgebaut, Kontrollmessungen der Temperatur und der CO₂-Versorgung durchgeführt und die speziellen Bedürfnisse unserer Experimente technisch berücksichtigt. Es steht nun zum Studium von diversen Forschungsfragen zur Verfügung. Die Charakterisierung der MCF10A-Reporterzelllinie wurde erfolgreich abgeschlossen und eine gute Korrelation der DSB-Marker γ H2AX und 53BP1 in lebenden und fixierten Zellen sowie mit dem Reporterprotein 53BP1-mCherry beobachtet. Mit den hier optimierten Aufnahmebedingungen am Mikroskop sollte mit der Messung der DNA-PKcs-Aktivität ein ausgewähltes Schlüsselexperimente zum Niedrigdosisereffekt durchgeführt werden. Dazu wurde dieses Experiment zunächst in fixierten Zellen erfolgreich durchgeführt und die Inaktivität der DNA-PKcs nach Bestrahlung mit niedrigen Dosen in MCF10A und MCF10A-Reporterzellen gezeigt. Dies verifiziert auch die Ergebnisse aus den mechanistischen Studien in 82-6hTERT-Zellen mit zwei weiteren Zelllinien. Leider ließ sich das Experiment durch verschiedene technische und experimentelle Herausforderungen in der verbleibenden Laufzeit nicht mehr in der Lebendzellmikroskopie abbilden. Diese Studien werden im Rahmen von LowRad fortgesetzt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die experimentellen Daten werden zur Publikation vorbereitet und der Schlussbericht mit der Darstellung aller Forschungsaktivitäten im Projekt verfasst.

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: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsklinikum – Klinik für Strahlentherapie – Arbeitsgruppe Strahlen-Immunbiologie; UKER		Förderkennzeichen: 02 NUK 050E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2017 bis 31.07.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.07.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.292.552,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Udo S. Gaipl, PD Dr.-Ing. Benjamin Frey	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

Eine erste Version der Publikation zur Bestimmung von myeloiden Suppressorzellen (MDSCs) aus Vollblut „*Flow cytometry-based monitoring of myeloid-derived suppressor cells in the peripheral blood of patients with solid tumors*“ wurde verfasst und an die Ko-Autor*innen zur Durchsicht verschickt. Das von Prof. Tomic entwickelte Softwaretool zur Datenanalyse (*ConsumerCheck*) kann zukünftig für ergänzende Datenanalysen der RAD-ON02 Studie verwendet werden. Die medizinische Doktorarbeit über den Einfluss niedrigdosierter Strahlung auf die Zelltodformen und die Expression von Aktivierungsmarkern von humanen T-Lymphozyten wurde zur Durchsicht bei den Betreuern abgegeben.

4. Geplante Weiterarbeiten

Keine, da das Projekt am 31.07.2023 geendet hat.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine im Berichtszeitraum.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH Planckstraße 1, 64291 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 054A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2020 bis 31.12.2024		Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023
Gesamtkosten des Vorhabens: 935.813,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Burkhard Jakob

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Gegenstand dieses Verbundprojektes ist ein besseres Verständnis des Zusammenspiels von Strahlenqualität (unter besonderer Berücksichtigung dichtionisierender 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 Tumorstadium förderliche Umgebung zu schaffen. Ziel in diesem Arbeitspaket ist es den tumorspezifischen Energiestoffwechsel zu hemmen der normalerweise auch die notwendige Energie bereitstellt um die Reparatur von DNA-Schäden zu gewährleisten, zudem die Reparatur durch eine offene Chromatinstruktur begünstigt und ein reduktives Milieu schafft und so zur Strahlenresistenz beiträgt. Untersucht werden soll, wie sich die Hemmung der Glykolyse auf den Energiehaushalt, die Chromatinstruktur sowie die Wahl der Reparaturwege nach einer Bestrahlung auswirkt und wie dadurch das Überleben der Zellen beeinflusst wird. Zusätzlich soll auch der Einfluss einer Bestrahlung auf das Redoxpotential und die Generierung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) analysiert werden, da Tumorzellen oft schon ein erhöhtes oxidatives Stresslevel aufweisen, welches durch die Inhibition der aeroben Glykolyse weiter gesteigert wird und somit zum Zelltod beitragen könnte. Ein besonderes Augenmerk wird im Rahmen des AP1 auf den Einfluss der Strahlenqualität und der damit einhergehenden, größeren Schadenskomplexität durch die vergleichende Verwendung dicht ionisierender Teilchenstrahlung gelegt werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die in den vorangegangenen Berichtszeiträumen erhaltenen Ergebnisse zeigten einen DNA-Reparaturdefekt, nachdem Tumorzelllinien mit einer Kombination aus dem Glykolyseinhibitor 2-Deoxy-D-Glucose (2-DG) und einem NQO1-Inhibitor (NQO1i) behandelt und mit Alpha-Teilchen oder Lithiumionen bestrahlt wurden. Dies war nach Röntgenstrahlung nicht zu beobachten. Diese Ergebnisse führten zu der Annahme, dass die Inhibitoren nur in Kombination mit komplexen DNA-Schäden, wie sie durch Alpha-Teilchen oder Schwerionen induziert werden, zu einem DNA-Reparaturdefekt führen.

Im jetzigen Berichtszeitraum (01.07.2023 bis zum 31.12.2023) konnte in initialen Experimenten in einer Normalgewebszelllinie (AG1522D) gezeigt werden, dass in diesen durch die Behandlung mit 2-DG und NQO1i die Reparatur der Strahlenschäden nach Bestrahlung mit Alpha-Teilchen nicht beeinträchtigt ist. Dieser Befund bekräftigt die Arbeitshypothese, dass die Inhibitoren den speziellen Krebszellenstoffwechsel angreifen und dadurch deren Sensitivität bezüglich (hoch-LET) Strahlung erhöhen, Normalgewebszellen aber nicht von der Sensibilisierung durch die Inhibitoren betroffen sind. Die Analyse des klonogenen Überlebens zeigte, dass dieses ebenfalls verringert ist, wenn Sarkoma-Krebszellen (HT1080) mit den Inhibitoren behandelt und mit Alpha-Teilchen bestrahlt wurden. Um den Anteil der einzelnen Inhibitoren an den beobachteten Phänotypen zu untersuchen, wurden diese einzeln und in Kombination getestet. Dabei konnte gezeigt werden, dass bereits 2-DG alleine einen Reparaturdefekt herbeiführen kann. Des Weiteren wurde eine Methode zur Messung Reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) durch CellRox, einem Farbstoff, der nach Oxidation in ein Fluorophor konvertiert wird, etabliert. Momentan wird noch untersucht in wie weit NQO1i bzw. die Kombination mit 2-DG oxidativen Stress in Zellen verursacht. Darüber hinaus wurde die Kombination der Inhibition des Glutathion-Abwehrsystems mit 2.5 μ M L-Buthionine-Sulfoximine (BSO, Inhibitor der de-novo Glutathion-Synthese) mit der Inhibition des Thioredoxin-Abwehrsystems mit 50 nM Auranofin (Thioredoxinreduktase-Inhibitor) und 2.5 mM 2-DG weiter in Kolonkarzinom-Zellen (HCT116) getestet. Da zuvor im Sulforhodamin-Assay gezeigt werden konnte, dass diese Dreifach-Inhibitorkombination das Zellüberleben nach Röntgenbestrahlung verminderte, wurde eine klonale Überlebenskurve nach Bestrahlung mit Kohlenstoffionen am MIT in Marburg durchgeführt. Auch in diesem Experiment reagierten die Krebszellen durch die Inhibitorkombination empfindlicher auf die Strahlung. Dabei konnte gezeigt werden, dass 2-DG oder die Kombination von BSO und Auranofin alleine keine große Wirkung auf das Zellüberleben haben. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die drei Inhibitoren synergistisch wirken.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die bisher erhaltenen Daten sollen in Bezug auf den Reparaturdefekt statistisch untermauert werden. Auch wird das klonogene Überleben der Normalgewebszelllinie nach Behandlung mit 2-DG, NQO1i und Bestrahlung mit Alpha-Teilchen untersucht um deren Sensitivität auf diese Behandlung mit denen der Krebszelllinien zu vergleichen. Des Weiteren soll genauer untersucht werden, in welchem Ausmaß NQO1i oxidativen Stress verursacht und inwieweit dieser den schon bei 2-DG beobachteten Phänotyp beeinflusst. Dies soll mittels CellRox und Live Cell Imaging durchgeführt und bei Bedarf auf FLIM-Messungen (NADPH) ausgeweitet werden. In Bezug auf die Dreifach-Inhibitorkombination (BSO, Auranofin, 2-DG) und der Bestrahlung mit Röntgen- und Alpha-Teilchen sollen auch hier die Ergebnisse statistisch untermauert und die Sensitivität der Inhibitor-behandelten Krebszellen nach Röntgen- und Kohlenstoffbestrahlung verglichen werden um den Einfluss der Schadenskomplexität feststellen zu können. Dazu sind weitere Strahlzeiten am Marburger Ionenstrahl-therapiezentrum MIT geplant. Zudem sollen die Auswirkungen der einzelnen und der kombinierten Inhibitoren auf oxidativen Stress bzw. die Glykolyse untersucht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

keine

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsklinikum Essen, Institut für Medizinische Strahlenbiologie		Förderkennzeichen: 02 NUK 054B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm:		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2020 bis 31.12.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
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, 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 γH2AX Foci mittels konfokaler Mikroskopie. Fokus liegt hier auch auf der γH2AX Fokusgröße (in Zusammenarbeit mit AP1). Zusätzlich sollen DNA-PK Inhibitoren eingesetzt werden, um die Funktion der alternativen Endverknüpfung (altEJ) ebenfalls zu untersuchen.
5. Untersuchung der Rolle von CTCF und Cohesin auf die ATM und ATR Signalwege und die Aktivierung des G₂-Kontrollpunktaktes. Hier soll zwischen Zellen, die in der S- bzw. G₂-Phase bestrahlt wurden, unterschieden werden. Zusätzlich soll der S-Phase Kontrollpunkt mithilfe der Inkorporation von radioaktiv markiertem Thymidin oder EdU analysiert werden.

6. Mittels klassischer Zytogenetik soll die Bildung von Chromosomenaberrationen in normalen humanen Fibroblasten und RPE-1 hTert Zellen untersucht werden, in denen CTCF bzw. Cohesin herunterreguliert wurde. Fokus liegt hier auf der G₂-Phase.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In der zweiten Jahreshälfte 2023 untersuchten wir den Einfluss der Chromatin Umstrukturierung, die durch CAPH (Condensin I) und CAPD3 (Condensin II) vermittelt wird, auf die Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen, die durch ionisierende Strahlung verursacht werden, sowie auf die Modulation der DSB-Reparaturwege in der Lungenkarzinom-Zelllinie A549. Es ist beabsichtigt, die Ergebnisse der normalen menschlichen Epithelzelllinie (RPE-1) direkt mit einer Krebszelllinie zu vergleichen. Condensin und Cohesin sind verwandte Proteine, wobei Condensin vermutlich mehr in der G₂- und M-Phase des Zellzyklus involviert ist. Es wird erwartet, dass diese Untersuchung Ergebnisse liefert, die für die Ziele des Projekts direkt relevant sind. Das Herunterregulieren (knockdown) von CAPH (Condensin I) und CAPD3 (Condensin II) wurde in A549-Zellen erfolgreich mittels siRNA erreicht. Ähnlich wie bei den RPE-Zellen bestätigten auch die A549-Ergebnisse, dass das Knockdown einzelner Condensine (Condensin I oder Condensin II) nur minimale Auswirkungen auf die Strahlenempfindlichkeit hat und dass das Knockdown beider Condensine (I + II) zusammen für die Strahlenempfindlichkeit der Zellen essentiell ist. Das Knockdown von Condensin I + II in A549 beeinträchtigt die Resektion von IR-induzierten DSBs, gemessen durch RPA70-Foci in G₂-Zellen, stark, wenn auch in geringerem Ausmaß als in RPE-Zellen beobachtet. Die Rekrutierung von Rad51 ist ebenfalls stark beeinträchtigt, was auf eine starke Unterdrückung der HR hindeutet. Das Knockdown der Condensine I + II in A549-Zellen zeigte einen schwächeren Effekt auf den IR-induzierten G₂-Checkpoint, wie er zuvor auch in der RPE-Zelllinie beobachtet wurde. Die Hemmung von ATM und ATR führte zu einer fast vollständigen Unterdrückung des G₂-Checkpoints.

Das Knockdown von Cohesin und CTCF wurde auf die Induktion von Chromosomenaberrationen mittels der Technik der Premature chromosome condensation (PCC) nach Röntgenbestrahlung in der RPE-1 Zelllinie untersucht. In den Cohesin und CTCF depletierten Zellen wurde ein signifikanter Anstieg der Chromatidenbrüche im Vergleich zur siRNA-Kontrollgruppe beobachtet. Außerdem wurde eine signifikante Zunahme der Translokationshäufigkeit beobachtet. Die zytogenetische Analyse nach der Partikelbestrahlung (die Experimente wurden an der GSI in Darmstadt durchgeführt) wurde ebenfalls begonnen und es wurden einige massiv geschädigte Chromosomen in denselben PCC beobachtet, während die meisten Chromosomen unbeschädigt blieben. Wir sind dabei, ein geeignetes Kriterium für die Interpretation dieser Ergebnisse zu entwickeln.

Die kostenneutrale Verlängerung des Projekts bis Dezember 2024 wird es uns ermöglichen, die verbleibenden Experimente abzuschließen (siehe unten).

4. Geplante Weiterarbeiten

1. Die in G₂-Zellen nach Knockdown der Condensine I+II in RPE-1 und A549 beobachtete starke Herunterregulierung der DSB-Endresektion und der HR erfordert die Messung der Radiosensibilisierung in synchronisierten G₂-Populationen.
2. Die zytogenetischen Experimente werden auch in A549-Zellen nach Knockdown der Condensine I+II durchgeführt.
3. Die Zunahme der Häufigkeit von IR-induzierten Translokationen nach dem Knockdown von CTCF und Condensin deutet auf die Rolle des alt-EJ hin. Die Rolle von alt-EJ in diesem Prozess wird durch den Einsatz von Inhibitoren von PARP1 und Polymerase θ untersucht.
4. Die Kinetik von Chromatidbrüchen und Translokationen wird nach Knockdown von CTCF und Cohesin in bestrahlte Zellen gemessen.
5. Die Auswirkungen des Knockdowns von Cohesin, CTCF und Condensin auf die Kinetik von γ H2AX-, RPA70- und Rad51-Foci nach verschiedenen IR-Dosen werden untersucht.
6. Die Auswirkungen der Knockdowns von CTCF und Cohesin auf die strahleninduzierte DDR-Signalisierung werden 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 31.12.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 804.799,07 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Markus Löbrich	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

1. Teil: In unseren bisherigen Studien konnten wir zeigen, dass resektierte DSBs in BRCA2-defizienten Zellen während der Mitose über den Weg des Pol θ -vermittelten Alt-NHEJ repariert werden können. Ein Verlust von Pol θ führt in diesen Zellen zu persistierenden DSBs in der Mitose, zur Ausbildung von Mikrokernen und letztlich zum Zelltod. Neben der synthetischen Letalität von BRCA2 und Pol θ wurde in den letzten Jahren auch eine synthetische Letalität von BRCA2 mit dem Faktor CIP2A beschrieben, welcher ebenfalls vor allem in der Mitose wichtig ist. Im aktuellen Berichtszeitraum haben wir nun die Bedeutung von CIP2A für die DSB-Reparatur in BRCA2-defizienten Zellen untersucht. Eine Depletion von CIP2A erzeugt in BRCA2-defizienten Zellen einen Reparaturdefekt in der Mitose, welcher sich nicht epistatisch zum Reparaturdefekt nach Pol θ -Depletion verhält. Dies deutet darauf hin, dass in der Mitose zwei distinkte Wege zur Reparatur resektierter DSBs existierten. Die genaue Bedeutung dieser beiden Wege soll im weiteren Verlauf des Projekts weiter untersucht werden.

2. Teil: In unseren Studien zur Reparatur strahleninduzierter DSBs konnten wir zeigen, dass ATRX für einen in Wildtyp-Zellen dominierenden Unterweg der HR essentiell ist. In ATRX-defizienten Zellen erfolgt die HR ausschließlich über den SDSA-Weg, der von der Aktivität der beiden Helikasen RecQ5 und RecQ1 abhängt. Eine Depletion von RecQ5 oder RecQ1 resultiert folglich in ATRX-defizienten nicht aber in ATRX-profizienten Zellen in einem starken Reparaturdefekt für strahleninduzierte DSBs. Im aktuellen Berichtszeitraum konnten wir mit dem Protein Rad51AP1 noch einen weiteren spezifischen SDSA-Faktor identifizieren. Eine Depletion von Rad51AP1 führt in ATRX-defizienten Zellen zu einem vergleichbaren Reparaturdefekt wie ein Verlust von RecQ5 oder RecQ1. Alle drei Faktoren zeigen dabei ein epistatisches Verhalten, welches auch mithilfe eines zellulären HR-Reportersystems bestätigt werden konnte.

4. Geplante Weiterarbeiten

1. Teil: Im weiteren Verlauf des Projekts soll das Zusammenspiel der beiden durch Pol θ und durch CIP2A vermittelten Wege zur Reparatur resektierter DSBs während der Mitose weiter charakterisiert werden.

2. Teil: Mit RecQ5, RecQ1 und Rad51AP1 konnten wir drei spezifische SDSA-Faktoren identifizieren, welche für die Reparatur von DSBs in ATRX-defizienten Zellen von großer Bedeutung sind. Im weiteren Verlauf des Projekts möchten wir nun untersuchen, wie sich ein Verlust dieser Faktoren – sowohl einzeln als auch in Kombination – auf das zelluläre Überleben ATRX-defizienter Zellen sowie ihre Empfindlichkeit gegenüber Agenzien auswirkt, die in der Krebstherapie relevant sind. Ziel ist es dabei Bedingungen zu finden, bei denen ATRX-defiziente Krebszellen stark absterben, um so spannende neue Ansatzpunkte für eine Therapie von ATRX-defizienten Tumoren zu finden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

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

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

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

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

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

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

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

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

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

4. Geplante Weiterarbeiten

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum sind keine Veröffentlichungen erfolgt.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: 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: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 337.786,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. med. Nils Cordes	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im hier abgefragten Berichtszeitraum (01.07.2023 – 31.12.2023) arbeitete Fr. Rocio Matesanz-Sanchez weiterhin als Doktorandin auf dem Projekt, welches nach der Bestätigung der kostenneutralen Verlängerung Ende 03/2024 beendet wird.

Fr. Matesanz-Sanchez widmete sich weiterführenden Analysen, die im Zusammenhang mit den untargeted Metabolomanalysen stehen. Hier identifizierten wir zahlreiche, durch Röntgenstrahlung modifizierte Stoffwechselwege wie zum Beispiel: Glycerophospholipid-Metabolismus, Aminozucker-Metabolismus, Lactose-Synthese und Methionin-Metabolismus. Hierauf basierte nachfolgend ein RNAi-Knockdownscreen für die zentralen Enzyme dieser Stoffwechselwege. Wir fanden heraus, dass die Klonogenität der humanen Mamma-Ca Zellmodelle am stärksten durch die Hemmung von RRM2, RHOB, NBN und PKM reduziert wurde und Zellen eine Radiosensibilisierung zeigten. Durch einen translationalen Ansatz mittels pharmakologischer Inhibitoren fokussierten wir uns auf PKM (Pyruvatkinase). PKM ist ein zentrales Enzym der Glykolyse und des Zitratzyklus, Stoffwechselwege, die maßgeblich in wohl allen Krebsarten zum Überlebenserhalt reprogrammiert werden. In unseren Messungen der Klonogenität basal und in Kombination mit Röntgenbestrahlung an sechs humanen Mamma-Ca Zellmodellen beobachteten wir eine Zellmodel-abhängige Zytotoxizität und in allen Zellmodellen eine Radiosensibilisierung. Für eine noch detailliertere Metabolomanalyse wird zurzeit die zweite Runde einer targeted Metabolomanalyse vorbereitet. Des Weiteren wird gerade das wissenschaftliche Manuskript zu diesen Datensätzen durch Fr. Matesanz-Sanchez und eine Mitarbeiterin aus der Gruppe von Fr. Prof. Borgmann verfasst und zeitnah zur Publikation eingereicht.

Das Projekt endet am 31.03.2024.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die targeted Metabolomanalysen sind noch nicht beendet und eine zweite Runde an Analysen wird durchgeführt werden. Hierauf bezieht sich ein kürzlich eingereichter Antrag auf Mittelentsperrung, der Fr. Gräber vorliegt. Weitere, detaillierte Auswertungen durch die Metabolome facility des Universitätsklinikums Dresden werden ebenfalls erwartet.

Das Manuskript wird finalisiert und zur Publikation bei einem international führenden Journal eingereicht werden.

Vom beschriebenen Untersuchungsprogramm wird somit nicht abgewichen. Die geplanten Versuche werden innerhalb der bewilligten, kostenneutralen Verlängerung abgeschlossen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz-Zentrum Dresden – Rossendorf e.V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 057A
Vorhabensbezeichnung/Thema: Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2020 bis 31.08.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 673.430,00 EUR	Projektleiter: Dr. Astrid Barkleit	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

TP3/AP2: Konzentrationsabhängige Experimente zum Dekorporationseffekt von HEDP auf Uran in den Biofluiden des menschlichen Verdauungssystems wurden fortgesetzt. In den Biofluiden Pankreassaft und Gallenflüssigkeit ist aufgrund der hohen Carbonatkonzentration und der daraus resultierenden Komplexbildung mit Uran eine HEDP-Konzentration im milimolaren Bereich erforderlich, um den U-Carbonat-Komplex zu verdrängen. Zudem wurden Untersuchungen zur Komplexbildung von Uran mit HOPO mittels NMR begonnen.

Außerdem wurden Zellversuche zur Untersuchung der Zellvitalität sowie der intrazellulären Metallaufnahme bei gleichzeitiger Applikation von Uran und verschiedenen potentiellen Dekorporationsmitteln (HEDP, 3,4,3-LI(1,2-HOPO)) durchgeführt. DTPA zeigt erwartungsgemäß keinen Effekt auf die intrazelluläre Uraufnahme in NRK-52E Zellen, während HEDP die Uraufnahme um ca. 50% reduziert. Der HOPO-Ligand hingegen zeigt einen konzentrationsabhängigen Effekt, wobei im Unterschuss gegenüber Uran (Verhältnis = 0,5:1) eine signifikante Reduktion der Uraufnahme von ca. 55% auftritt, während im Überschuss (Verhältnis = 3:1) keine Reduktion gegenüber der Referenz zu beobachten ist.

TP3/AP4: Anhand vereinfachter Biofluide wurde der konzentrationsabhängige Einfluss von 4 Komplexbildnern auf die Speziation von Europium mittels TRLFS untersucht. Die Biofluide wurde dahingehend vereinfacht, dass sich auf den Phosphatgehalt des Speichels, mit der entsprechenden Ionenstärke und dem entsprechenden pH-Wert, beschränkt wurde. Diese Fokussierung hat ihren Ursprung darin, dass Phosphate mit Europium sehr stabile und schwerlösliche Spezies bilden. Die erhaltenen Ergebnisse dienen als Grundlage für die anschließenden Untersuchungen, welche die Gesamtmischung des Verdauungssystems betrachtet.

An der Purdue University wurden Uran(III)-Arsen-Komplexe synthetisiert und mittels ^1H - und ^{11}B -NMR-Spektroskopie charakterisiert. Anhand dieser sollen, zusammen mit bereits bekannten Uran(III)-Stickstoff- und -Phosphor-Komplexen, die Princtogen-Uran(III)-Bindungen charakterisiert werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Komplexbildung von Dekorporationsmitteln mit Europium und Uran unter den Bedingungen der Biofluide und der Mischung des gesamten Verdauungssystems wird mittels TRLFS, UV/VIS- und NMR-Spektroskopie weiter untersucht.

Da der größte Teil der Resorption von Nahrung und somit auch von inkorporierten f-Elementen im Dünndarm stattfindet und an dieser Stelle des Verdauungssystems sämtliche Teilbereiche vereint wurden, wird der Fokus auf diesen Teil des Verdauungstraktes gelegt. Dazu werden die Komponenten des Verdauungstraktes entsprechend der Literatur und thermodynamischen Modellierungen auf die wichtigsten Bindungspartner reduziert und anschließend mit den verschiedenen Komplexbildnern konzentrationsabhängig analysiert. Dabei soll insbesondere der Einfluss der Konzentration des Komplexbildners auf die Änderung der Speziation des Europiums und Urans untersucht und mit thermodynamischen Parametern in Beziehung gebracht werden. Mit der Gesamtmischung sind Experimente mit Curium geplant. Die Zellvitalitäts- sowie Metallaufnahmeexperimente mit Dekorporationsmitteln werden in Zusammenarbeit mit dem Verbundpartner TUD fortgesetzt. Darüber hinaus sollen morphologische Zellveränderungen nach Exposition mit Uran und Dekorporationsmitteln charakterisiert werden.

Die Arbeiten zu TP 6 werden begonnen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Butscher, D.; Senwitz, C.; Heller, A.; Stumpf, T.; Barkleit, A.: Influence of Eu(III) and U(VI) on rat and human kidney cells. 7th International Conference on Environmental Radioactivity (ENVIRA), 17.-22.09.2023, Sevilla, Spanien. Vortrag.

Friedrich, S.; Kretzschmar, J.; Drobot, B.; Stumpf, T.; Barkleit, A. Influence of EDTA and EGTA on the Eu(III)/Cm(III) speciation in the human digestive system. 7th International Conference on Environmental Radioactivity (ENVIRA), 17.-22.09.2023, Sevilla, Spanien. Vortrag.

Senwitz, C.; Butscher, D.; Holtmann, L.; Vogel, M.; Steudtner, R.; Drobot, B.; Stumpf, T.; Barkleit, A.; Heller, A.: Effect of Ba(II), Eu(III), and U(VI) on rat NRK-52E and human HEK-293 kidney cells in vitro. *Science of the Total Environment* (2024), under review.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Dresden Professur für Radiochemie, Sachgebiet Strahlenschutz		Förderkennzeichen: 02 NUK 057B
Vorhabensbezeichnung/Thema: Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2020 bis 31.10.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 963.286,00 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 wurde in Zusammenarbeit mit dem IKTP der TU Dresden die Radiotoxizität von ^{243}Am auf Nierenzellen im Vergleich zu Photonenstrahlung untersucht und erste Berechnungen zur auf die Zellen wirkenden Strahlendosis für ^{243}Am durchgeführt. Vorläufige Ergebnisse legen für $800\ \mu\text{M}$ ^{243}Am eine Dosis von $1.6\ \text{Gy/h}$ nahe, während für $800\ \mu\text{M}$ ^{238}U $1.9 \cdot 10^{-6}\ \text{Gy/h}$ ermittelt wurden.

Darüber hinaus wurde mittels Bioassay und Gamma counting der Einfluss der Dekorporationsmittel (DM) DTPA und 3,4,3-(LI-1,2-HOPO) auf die intrazelluläre Aufnahme und Toxizität von $800\ \mu\text{M}$ ^{243}Am in/auf Nierenzellen nach 7-stündiger Exposition untersucht. Dabei zeigte sich ein zytoprotektiver Effekt von DTPA, welches bereits im zweifachen Überschuss die intrazelluläre Aufnahme von ^{243}Am verringert und zu einer erhöhten Zellvitalität führt. Im Gegensatz dazu sinkt bei äquimolarer HOPO-Zugabe die Zellvitalität im Vergleich zu Zellen, die nur mit ^{243}Am exponiert wurden. Dies geht einher mit einer extrem erhöhten ^{243}Am -Aktivität in

den Zelllysaten. Mittels TRIFS wurden die sowohl in Wasser als auch im Zellkulturmedium gebildeten ^{243}Am -Komplexe der beiden DM charakterisiert. Es zeigte sich, dass sowohl der ^{243}Am -DTPA- als auch der ^{243}Am -HOPO-Komplex in Lysaten exponierter Zellen nachgewiesen werden konnte. Dies deutet auf stabile ^{243}Am -DTPA/HOPO-Komplexe hin, die von den Zellen unterschiedlich aufgenommen werden.

Ebenfalls im AP 2 wurden Arbeiten zum Einfluss von DTPA und HOPO auf die Bioassoziation und Zytotoxizität von Eu nach 7-stündiger Exposition von Nierenzellen durchgeführt. Vorläufige Ergebnisse zeigen dieselben Trends wie in den ^{243}Am -Versuchen: DTPA verringert die intrazelluläre Eu-Aufnahme und -Zytotoxizität während HOPO beide Parameter signifikant erhöht. Darüber hinaus wurden Schnitte Eu-exponierter Zellen ohne und mit DM präpariert und mittels TEM untersucht. Die Ergebnisse hierzu stehen noch aus.

Das AP 3 wurde aufgegeben, da auch mit der neuen Charge Leberzellen Kontaminationsprobleme auftraten und keine Kultivierung der Zellen möglich war.

Im AP 5 wurde die Löslichkeit von HOPO im Zellkulturmedium mittels NMR und ICP-MS näher untersucht, da in den Zellexperimenten mit ^{243}Am + HOPO Löslichkeitsprobleme auftraten. Im Ergebnis der Untersuchungen wurden bisher unbeschriebene HOPO-Komplexe mit Ca und Mg nachgewiesen.

Das Manuskript zur Wirkung von Ba, Eu und U auf Nierenzellen sowie ihrer zellulären Speziation wurde zur Veröffentlichung eingereicht.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im AP 2 wird der Einfluss der DM auf die Apoptose/Nekrose, ROS-Bildung und Doppelstrangbrüche in Eu- und ^{243}Am -exponierten Nierenzellen mittels Bioassays untersucht. Auch der Einfluss auf die Morphologie wird durch selektive Färbung mit Fluoreszenzfarbstoffen vergleichend untersucht. Eu-exponierte Zellen ohne und mit DTPA/HOPO sowie entsprechende Referenzlösungen in Wasser und Zellkulturmedium werden zudem mittels EXAFS untersucht und die Struktur der gebildeten Komplexe bestimmt. Mit den Projektpartnern der LUH wird die intrazelluläre Verteilung von Ba, Eu und U in Nierenzellen mittels SIMS bestimmt.

Im AP 4 werden analoge Experimente zur Zytotoxizität und Bioassoziation mit Eu \pm DM und Darmzellen durchgeführt. Es werden Dosis-Wirkungs-Kurven aufgenommen und entsprechende EC_{50} -Werte berechnet. Darüber hinaus werden punktuell die Apoptose/Nekrose sowie die ROS-Bildung bestimmt. Die Ergebnisse werden mit denen der Nierenzellen verglichen.

Im AP 5 wird mittels ICP-MS der Einfluss von DTPA und HOPO auf die Löslichkeit von Eu und U im Zellkulturmedium in Abhängigkeit von der Zeit und der Reihenfolge der Zugabe untersucht. Die Ergebnisse werden mit denen von HEDP verglichen. Darüber hinaus werden in Zusammenarbeit mit Kollegen vom HZDR die Konstanten der Ca-HOPO-Komplexe mittels NMR bestimmt sowie die entsprechenden Komplexstrukturen mittels DFT berechnet.

Im TP 6 wird untersucht, welchen Einfluss die synthetischen Biofluide des Projektpartners HZDR auf die Zellen haben. Darüber hinaus werden sterile Paranuss-Biofluid-Mischungen hergestellt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

keine

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 30.11.2024		Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 391.375,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. C. Walther	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP 1: Umfassende Literaturrecherche

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

AP 3: Charakterisierung von Referenzverbindungen mit massenspektrometrischen Methoden

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP 2: Zur Strukturaufklärung und Charakterisierung wurden Ba(II)-haltige Komplexe mit Dicyclohexan-21-Krone-7 synthetisiert. Die hergestellten Komplexe wurden mit ESI-MS untersucht. Zusätzlicher Mengen von 3,4,3-(LI-1,2-HOPO) wurden für weitere Experimente und zur Weitergabe an die Projektpartner synthetisiert. Um die Reinheit des Produktes zu erhöhen wurden verschiedene Protokolle aus der Literatur getestet und miteinander verglichen.

AP 3: Für die Speziation von Radium in den synthetischen Biofluiden des UBM-Protokolls wurden Testmessungen für Referenzverbindungen von ^{226}Ra und 18-Krone-6 gestartet. In verschiedenen Konzentrationsreihen konnten allerdings noch keine Referenzverbindungen identifiziert werden, daher stehen weitere Messreihen hierfür noch aus.

AP 4: Für die Modellierung der Speziation in Biofluiden wurde das UBM-Protokoll in PhreeqC implementiert. Die Implementierung wurde nun auf die Interaktion mit Proteinen des Verdauungstrakts erweitert. Dazu wurden Oberflächenkomplexierungsmodelle in PhreeqC verwendet. Eine Kalibration anhand von Messdaten steht noch aus.

zu TP 6: In Vorbereitung wurden Auslaugungsexperimente mit der zuvor auf den Bariumgehalt untersuchten Paranuss-Charge durchgeführt. Dabei war es möglich, Bariumverbindungen bei einer Auslaugung der Paranüsse mit 0,1 M HCl bei einem Verhältnis von 1:10 in der ESI-MS nachzuweisen. Dies ermöglicht im nächsten Schritt die testweise Auslaugung der Paranüsse mit den Biofluiden des UBM-Protokolls.

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 fortgeführt werden.
- Extraktion bariumhaltiger Verbindungen aus Paranüssen mit Biofluiden des UBM-Protokolls
- Kalibration der Modellierung der Proteinsorption von Radium
- Analyse der Selektivität und Effizienz von 3,4,3-(LI-1,2-HOPO) bezüglich der Bindung von Radium und Barium

5. Berichte, Veröffentlichungen

Co-Autorenschaft bei dem Fachzeitschriftenartikel „Europium(III) Meets Etidronic Acid (HEDP): A Coordination Study Combining Spectroscopic, Spectrometric, and Quantum Chemical Methods“, *Molecules* 2023, 28, 4469.

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 / 30.06.2024		Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023
Gesamtkosten des Vorhabens: 406.245,00 EUR		Projektleiter: Dr. Diana Walther

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Teilprojekt D des Verbundprojektes umfasst folgende Teilaufgaben:

- 1) Zur Bestimmung sehr kleiner Aktivitätskonzentrationen von ^{228}Ra im Urin werden methodische Arbeiten zur Optimierung einer vorhandenen Methode durchgeführt, um ein für den Routinebetrieb geeignetes radiochemisches Trennverfahren zu entwickeln.
- 2) Den unter Punkt 4 geplanten Probandenstudien geht die Beschaffung von Paranüssen und geeigneten Heilwässern voran. Zur Charakterisierung der Nahrungsmittel und gleichzeitiger Validierung werden ^{226}Ra und ^{228}Ra mit den entsprechend optimierten Methoden bestimmt und die Analysenwerte mittels Gammaskopmetrie 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 Gammaskopmetrie, Alphaskopmetrie 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

Nach weiterer Recherche ist jetzt doch ein geeignetes Mineralwasser gefunden worden, das in ausreichender Menge kommerziell erhältlich ist. Es weist Aktivitätskonzentrationen von 1,93 Bq/l ^{226}Ra und 1,34 Bq/l ^{228}Ra auf.

In den Eluaten der gemahlene Paranesse ist nach der Untersuchung der chemischen Elemente Ca, Sr, Ba, Se und P mit der alphaspektrometrischen Bestimmung der Aktivitätskonzentration von ^{226}Ra nach radiochemischer Trennung begonnen worden. Aus der vorangegangenen gammaspektrometrischen Messung der eluierten Paranesse ist die theoretisch eluierbare ^{226}Ra -Aktivität bekannt. Mit 1,0 M HCl wurden nach 24 h sowohl bei Raumtemperatur als auch bei 50°C durchschnittlich 93% ^{226}Ra eluiert, was sich unter Berücksichtigung der relativen Messunsicherheit von 18% in guter Übereinstimmung mit einer durchschnittlichen Barium-Elution von 104% befindet.

In Vorbereitung des Teilprojekts TP6, in dem eine Zusammenarbeit aller Projektpartner vorgesehen ist, um die Bioverfügbarkeit von Radium aus bestimmten Nahrungsmitteln sowie dessen Wechselwirkungen mit Biofluiden und Zellen des Verdauungssystems zu untersuchen, ist Paranessemehl in die engere Auswahl gekommen, da es aufgrund seiner Beschaffenheit für Elutions- und Zellversuche besser geeignet erscheint: es ist feiner gemahlen als die mit der Küchenmaschine zerkleinerten Paranesse und teilweise entölt, wodurch es rieselfähig bleibt.

Die gammaspektrometrische Messung ergab Werte von 74 Bq/kg ^{226}Ra , 63 Bq/kg ^{228}Ra und 64 Bq/kg ^{228}Th . Die Analyse der Elementzusammensetzung erfolgte mittels ICP-MS-Messung nach Aufschluss mehrerer Massenquote des unbehandelten Paranessemehls in der Mikrowelle. Für die Erdalkalielemente liegen die Konzentrationen durchschnittlich bei 5560 µg/g Ca, 760 µg/g Sr und 8030 µg/g Ba. Weitere bestimmte Elemente sind Se mit 10,1 µg/g, Eu mit 2,5 µg/g und P mit 19120 µg/g. Für einen Vergleich mit den gemahlene Paranesse und im Hinblick auf die in TP6 geplanten Arbeiten sind auch mit dem teilentölte Paranessemehl Elutionsversuche mit verschiedenen Lösungsmitteln bei Raumtemperatur durchgeführt worden.

Im Oktober wurde vom Projektpartner VKTA im Rahmen des halbjährigen RADEKOR-Projekttreffens die Organisation und Durchführung eines kleinen Workshops zu Theorie und Praxis in der Inkorporationsüberwachung übernommen. Inhalt des halbtägigen Workshops waren Vermittlung von theoretischen Grundlagen und Einsicht in die laufende Laborpraxis mit einfachen chemischen Experimenten und der Vorführung von Messtechnik der Alphaspektrometrie.

Im Dezember fand die erste Infoveranstaltung mit Interessenten zur Teilnahme an der beiden geplanten Verzehrstudien statt.

4. Geplante Weiterarbeiten

In allen Eluaten werden die ^{226}Ra -Aktivitäten alphaspektrometrisch bestimmt.

Um das analytische Bild abzurunden ist die Durchführung von Elutionsversuche mit dem Paranessemehl bei 50°C geplant. Auch in den Eluaten des Paranessemehls werden sowohl die Elementkonzentrationen als auch die ^{226}Ra -Aktivitäten bestimmt.

Die beide Verzehrstudien sollen im Zeitraum von Anfang Februar bis Ende April durchgeführt werden. Dazu ist eine weitere Infoveranstaltung im Januar geplant. Sofort mit Eingang der Proben wird mit deren Analyse auf ^{226}Ra und ^{228}Ra begonnen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Ergebnisse der methodischen Entwicklung und Optimierung zur alphaspektrometrischen Bestimmung von ^{226}Ra und ihre Übertragbarkeit auf die zwei anderen alpha-emittierenden Ra-Isotope ^{223}Ra und ^{224}Ra ist in einem Poster auf dem 10. RCA-Workshop vorgestellt worden.

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 zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Bekanntmachung zur Förderung von Zuwendungen im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung „Innovationen für die Energiewende“, Bundesanzeiger vom 18.02.2019		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2020 bis 30.09.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 317.343,00 EUR	Projektleiter: S.S. Ottenburger	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Teilprojekt 5: Wir untersuchten die menschliche Physiologie und nahmen auf der Grundlage der verfügbaren Literatur Änderungen an den bestehenden Modellen vor. Dieses verfeinerte Modell soll eine genauere Darstellung der Pharmakokinetik von Am im menschlichen Körper liefern. Im Am(NO₃)₃-Wundmodell zeigt die Ablagerung von Am im Lymphkompartiment eine eingeschränkte Clearance in andere Kompartimente. Umgekehrt zeigen Studien von Harrison et al. die Clearance von Am(NO₃)₃, das sich nach einer Wundkontamination in den Lymphknoten ablagert, in andere Kompartimente (Harrison, et al., 1980). Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse haben wir das NCRP-Wundmodell aktualisiert und die Clearance der Lymphknoten mit der des Blutes verbunden. Das INDOSKIT-Toolkit, ein Softwarepaket für Dosisberechnungen und Sensitivitätsanalysen der Radionuklidexposition, wurde unter Verwendung der Programmiersprache R entwickelt. Ein zweimonatiger Forschungsaufenthalt beim United States Transuranium Registry (USTUR) im Jahr 2023 führte zu besonderem Interesse am USTUR-Fall Nummer 0246. In dieser Studie wurde ein Modell mit 79 Parametern entwickelt, um das Szenario des USTUR-Falls 0246 zu simulieren.

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

4. Geplante Weiterarbeiten

Teilprojekt 5: Die laufenden Bemühungen konzentrieren sich auf die weitere Verbesserung der Modellgenauigkeit.

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

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: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 361.100,00 EUR	Projektleiter: apl. Prof. Dr. Michael Hausmann	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

a) Aufgrund der besonderen Eigenschaften der zentral im Projekt verwendeten Jurkat-Zellen und deren Chromatin-Organisation bzw. Reorganisation nach Bestrahlung bzw. Inkorporation von radioaktiven Jod wurden umfangreiche topologische Analysen sowohl von Chromatin als Ganzes (Heterochromatin bzw. MRE11 als „Fußabdruck“ des Chromatins) als auch von Schadensstellen (γ H2AX) mittels Verfahren des Persistenten-Imaging und Principal Component Analysis (Hauptkomponenten-Analyse) für verschiedene Markerkonfigurationen durchgeführt.

Es wurden Chromatin-Netzwerke (Heterochromatin-Markierung H3K9me3) sowie MRE11 Verteilungen bei synchronisierten Zellen analysiert. Bei nicht-bestrahlten Kontrollen wurde wie erwartet bei MRE11 keine Clusterbildung festgestellt. Im Netzwerk-Merkmalraum der 0. und 1. bzw. 0. und 2. Hauptkomponente konnte bei auf Eis bestrahlten Zellen eine jeweils starke Veränderung der Netzwerke nach 24 Stunden festgestellt werden. Da diese auch bei den unbestrahlten Zellen auftraten, dürfte es sich hierbei um Zellzykluseffekte handeln.

Latentraumprojektionen der MRE11 bzw. H3K9me3 Signalverteilungen weisen auf einen geschlossenen Zyklus der Chromatinveränderungen während der Reparatur hin, wobei die Reparatur nach 5 Stunden weitgehend abgeschlossen ist.

Beim Einbau radioaktiven Jods ($^{125}\text{IUdR}$) unterscheiden sich die Veränderungen in der Chromatinorganisation (gemessen durch PCA) prinzipiell je nachdem ob der Einbau in der frühen S-Phase (Euchromatin) oder in der späten S-Phase stattfand. Nach Rücksprache mit dem Projektpartner Jülich wurden auch späte Reparaturzeiten bei $^{125}\text{IUdR}$ Inkorporation in der frühen S-Phase geliefert und ausgewertet. Es zeigte sich jedoch, dass die Reparatur nach ca. 5 Stunden als abgeschlossen angesehen werden kann, da die Chromatinorganisation dem zwei Stunden Wert entsprach, was eher auf Effekte des Zellzyklus zurückzuführen ist.

Beim Vergleich von Veränderungen der Chromatinorganisation nach Einbau von radioaktiven ($^{125}\text{IUdR}$) und nicht-radioaktivem (IUdR) Jod in der frühen S-Phase zeigte sich innerhalb der ersten Stunde der Reparatur kein Unterschied. Erst im weiteren Verlauf der Reparatur divergierten die PCA-Werte für die Chromatinorganisation, was sich am 5 Stundenwert signifikant darstellen ließ.

b) Neben den Untersuchungen an Jurkat-Zellen, bei denen durch die Inkorporation von $^{125}\text{IUdR}$ Effekte von quasi „High-LET“ Elektronen induzierten DNA-Schäden analysiert werden, wurden die Untersuchungen mit Blut-Zellen, die dem β -Strahler Lu-177 ausgesetzt waren, fortgeführt. Hier handelt es sich um niedrig-LET Strahlung niedriger Dosen (< 100 mGy). Dabei konnte bei der Analyse der γ H2AX-Schadensfoci im Heterochromatin am Zellkernrand festgestellt werden, dass diese Schadensfoci H3K9me3 Marker im Inneren haben, was bei Bestrahlungen mit höheren Dosen nicht auftritt. Dies lässt sich nur dahingehend interpretieren, dass die sonst nach Induktion von Doppelstrangbrüchen übliche Relaxation des Heterochromatins nicht stattfindet und die Chromatinorganisation sich trotz Schadens (verifiziert durch γ H2AX-Bildung) nicht signifikant ändert. Dies könnte damit übereinstimmen, was andere Gruppen bei Niedrigdosis-Bestrahlung beobachtet haben, die zeigten, dass Zellen solche Schäden lange tolerieren, die Schadensfoci persistieren, und die Reparatur erst bei einem zusätzlichen Schadensereignis startet.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die begonnenen Arbeiten sollen bis zum Projektende (31.3.2024) abgeschlossen werden. Die Ergebnisse sollen schrittweise in (verbundübergreifenden) Publikationen veröffentlicht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Artikel:

Fischer EF, Pilarczyk G, Hausmann M (2023) Microscopic analysis of heterochromatin, euchromatin and cohesin in cancer cell models and under anti-cancer treatment. *Curr Issues Mol Biol* 45: 8152–8172.

Poster:

Hausmann M, Weidner J, Schäfer M, Saleem A, Kopečna O, Pilarczyk G, Falkova I, Hildenbrand G, Scherthan H, Falk M (2023) Radiation damage response of the whole chroma-

tin in cell nuclei during DNA repair: An approach by topological analyses. 17th Int. Congress for Radiation Research, Montreal, Kanada, 27. – 30. 8.2023

Schäfer M, Scherthan H, Schumann S, Eberlein U, Port M, Hildenbrand G, Hausmann M (2023) Nanostructure of dsDNA Damage Areas in Leukocytes after In-Solution Irradiation with the Beta-Emitter Lu-177. DeGBS Annual Conference, 18. - 20. 09. 2023, Hohenwart Forum

Vorträge:

Hausmann M, Weidner J, Schäfer M, Leuther J, Pilarczyk G, Saleem A, Hildenbrand G, Scherthan H, Falk M (2023) Topological changes of the whole chromatin of cell nuclei during DNA repair as a collective response to radiation induced damages. DeGBS Annual Conference, 18. - 20. 09. 2023, Hohenwart Forum

Hausmann M, Weidner J, Schäfer M, Leuther J, Pilarczyk G, Saleem A, Hildenbrand G, Scherthan H, Falk M (2023) Topological changes of the whole chromatin of cell nuclei during DNA repair as a collective response to radiation induced damages. COST “Multiscale Irradiation and Chemistry Driven Process and Related Technologies“, Groningen, 21. – 22. 09. 2023.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität des Saarlandes, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie		Förderkennzeichen: 02 NUK 058B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt NANOSTRANG: Einflüsse strahleninduzierter, multipler und einzelner spezifisch targetierter DNA-Strangschäden auf die übergeordnete meso- und nanoskalige Chromatinarchitektur und die Topologie von Reparaturfoci, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten auf den Feldern der Reaktorsicherheits-, Entsorgungs- und Strahlenforschung mit dem Ziel der gezielten Nachwuchsförderung zwecks Kompetenzerhalts		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 31.03.2024	Berichtszeitraum: 30.06.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 244.868,40 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Claudia E. Rube	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

(1) Zelluläre Seneszenz als Reaktion auf ionisierende Strahlung (IR) schränkt die Replikation geschädigter Zellen ein, indem sie einen dauerhaften Stillstand des Zellzyklus verursacht. IR kann jedoch überlebensfördernde Signalwege induzieren, die das Ausmaß der strahleninduzierten Zytotoxizität verringern und die Entwicklung von Strahlenresistenz fördern. Der verstärkte Einbau der Histonvariante H2A.J hat tiefgreifende Auswirkungen auf die Chromatin-Organisation und auf die Etablierung des epigenetischen Zustands der strahleninduzierten Seneszenz. Der genaue epigenetische Mechanismus und die Funktion einer H2A.J-Überexpression nach IR-Exposition sind jedoch noch weitgehend ungeklärt. Primäre (*no target*, NT) und genetisch veränderte Fibroblasten, die H2A.J überexprimieren (H2A.J-*overexpressing*, OE) wurden mit 20Gy bestrahlt und nach 2 Wochen mittels Immunhistochemie, Immunfluoreszenz- und Elektronen-Mikroskopie hinsichtlich strahleninduzierter Seneszenz analysiert. Transkriptom-Signaturen wurden in (nicht-) bestrahlten NT- und H2A.J-OE-Fibroblasten durch RNA-Sequenzierung analysiert. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Überexpression von H2A.J die Bildung Seneszenz-assoziiierter Heterochromatin-Foci (SAHF) nach IR-Exposition und dadurch die SAHF-vermittelte Stummschaltung proliferationsfördernder Gene hemmt. Insgesamt führt eine H2A.J-Überexpression durch eine Dysregulation des Cyclin-D1-Signalwegs zu einer Überwindung der strahleninduzierten Seneszenz. Darüber hinaus ergab die Transkriptomanalyse, dass viele grundlegende zelluläre Mechanismen wie DNA-Schadensreaktion, Proliferation, Zellzyklus-Regulation, Zytokin- und Zytokinrezeptor-Aktivität, Tumorsuppressor und Onkogene in den H2A.J-OE-Fibroblasten nach IR-Exposition fehlreguliert sind. Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine starke Chromatin-Inkorporation von H2A.J zur Strahlenresistenz und zur onkogenen Transformation führt.

(2) Der Verbundpartner Jülich hat Bestrahlungsexperimente durchgeführt, um die Auswirkungen von ROS-vermittelten DNA-Schäden hinsichtlich der zellulären Strahlenwirkung zu untersuchen. Dabei wurden Zellen in der G1-Phase entweder mit oder ohne den Radikalfänger DMSO bestrahlt, und zwar mit einer Dosis von 30 Gy bzw. 10 Gy γ -Strahlung. Nach 1 Stunde, 5 Stunden bzw. 24 Stunden wurden die Zellen für die Immunfluoreszenzmikroskopie und die Transmissionselektronenmikroskopie fixiert und eingebettet. Entsprechend den Durchfluss-zytometrischen Analysen des Verbundpartners Jülich zeigten die Zellen, die in Anwesenheit von DMSO bzw. ohne DMSO bestrahlt wurden, ein Verhältnis von etwa 1:3 in Bezug auf die γ H2AX-Induktion. Diese Zellpräparate wurden für die TEM-Analysen eingebettet und mit dem Ultramikrotom geschnitten. Durch die Immunogold-Markierung verschiedener DNA-Schadensmarker des NHEJ (53BP1, Ku70, Ku80, DNA-PKcs) soll das Ausmaß der strahleninduzierten DNA-Schäden in Anwesenheit bzw. Abwesenheit von DMSO vergleichend untersucht werden. Nach entsprechenden Immunogold-Markierungen und der Aufnahme von TEM-Mikrographen wird das DNA-Schadensmuster automatisiert mit der HALO Software von IndicaLabs™ ausgewertet.

4. Geplante Weiterarbeiten

In der verbleibenden Projektlaufzeit soll Herr Mutaz Abd Al-razaq die oben beschriebenen TEM-Analysen abschließen und für seine schriftliche Promotionsleistung zum Dr. rer. nat. (PhD) die während seiner Promotionszeit entstandenen Veröffentlichungen, zu einer kumulativen Dissertation zusammenfassen.

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.

- [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, **Rübe CE**. *Cells*. 2023 Mar 16;12(6):916. doi: 10.3390/cells12060916.PMID: 36980257
- [Immunomodulatory Effects of Histone Variant H2A.J in Ionizing Radiation Dermatitis.](#) Tewary G, Freyter B, **Abd Al-Razaq MA**, Auerbach H, Laschke MW, Kübelbeck T, Kolb A, Mangelinck A, Mann C, Kramer D, **Rübe CE**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2023 Sep 25:S0360-3016(23)07934-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.09.022.
- [Automated Image Analysis of Transmission Electron Micrographs: Nanoscale Evaluation of Radiation-Induced DNA Damage in the Context of Chromatin.](#) **Abd Al-Razaq MA**, Isermann A, Hecht M, **Rübe CE**. *Cells*. 2023 Oct 10;12(20):2427. doi: 10.3390/cells12202427.
- [Overexpression of histone variant H2A.J induces radioresistance and promotes oncogenic transformation.](#) Freyter B, **Abd Al-Razaq MA**, Vogt T, Hecht M, Mann C, **Rübe CE**. *Cancers* 2024, *in preparation*

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Forschungszentrum Jülich, Geschäftsbereich Sicherheit und Strahlenschutz		Förderkennzeichen: 02 NUK 058C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt NANOSTRANG: Einflüsse strahleninduzierter, multipler und einzelner spezifisch-targetierter DNA-Strangschäden auf die übergeordnete meso- und nanoskalige Chromatinarchitektur und die Topologie von Reparaturfoci, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 30.09.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 30.09.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 255.775,18 EUR	Projektleiter: Unverricht-Yeboah, Marcus, 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 Chromatiumgebung 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:

Für den Projektpartner Homburg wurden Zellen in der G1-Phase auf Eis mit bzw. ohne DMSO mit 30 Gy bzw. 10 Gy gamma-bestrahlt und nach 1h, 5h bzw. 24h für TEM und IFM fixiert und analysiert. Parallel zum 24 h Zeitpunkt wurde die Apoptose bestimmt. Nach Präparation der G1-Zellen für TEM wurden die Präparate zur weiteren Analyse an den Projektpartner Homburg versendet, während die Präparate für IFM in der Kombination γ H2AX/53BP1 gefärbt und analysiert wurden.

Für den Projektpartner Heidelberg wurden Zellen, die DTT/Triton-präextrahiert wurden, gefärbt, um diese hinsichtlich des veränderten Chromatinstatus zu untersuchen. Hierfür wurden bereits DTT/Triton-präextrahierte und fixierte γ -bestrahlte G2/M-Zellen (1h, 5h und 24h) mit Antikörpern gegen γ H2AX/H3K9me3 gefärbt. Um den Einfluss von kaltem IUdR auf die Chromatinstruktur im nicht-eingefrorenen Zustand weiter abzuklären, wurden asynchrone unbehandelte Kulturen 30 h lang entweder ohne IUdR oder mit dem 1fachen, 10fachen bzw. 100fachen der bisher eingesetzten Menge IUdR gelabelt. Dann wurden die Zellen entweder direkt nach dem Labeling PFA fixiert oder aber gewaschen und erneut für 1d bzw. 2d ausgesät und dann PFA fixiert. Bei Ernte wurde Zellzahl und Vitalität bestimmt, wobei keine negativen Effekte durch die steigende IUdR Konzentration festzustellen war. Anschließend wurden Antikörper-Co-Färbungen in der Kombination γ H2AX/53BP1 sowie 53BP1/Mre11 durchgeführt. Des Weiteren wurden für den Kooperationspartner G1-Zellen, die zuvor mit ^{125}I UdR in der frühen bzw. späten S-Phase gelabelt wurden, bereits eingefroren waren und ca. 2900-3300 Zerfälle/Zelle akkumulierten, aufgetaut und 18h bzw. 24h nach Auftauen PFA fixiert, um den Chromatinstatus auch zu späteren Zeitpunkten zu untersuchen. Im Anschluss wurden Antikörper-Co-Färbungen in der Kombination γ H2AX/53BP1 und 53BP1/Mre11 durchgeführt. Die gefärbten Präparate der präextrahierten G2/M Zellen, der mit kaltem IUdR gelabelten Zellen und der ^{125}I -exponierten G1-Zellen wurden zur weiteren Analyse an den Projektpartner in Heidelberg versendet.

Zu K2:

Vergleichende durchflußzytometrische Analysen von G1-Zellen, die in Gegenwart von DMSO mit 30 Gy bzw. ohne DMSO mit 10 Gy γ -bestrahlt wurden, zeigten eine starke und sehr ähnliche γ H2AX-Induktion. Dem ähnlich wurde bei beiden Expositionsszenarien eine Apoptoserate von 40% bestimmt. Die Ergebnisse zeigen, dass die Anwesenheit des Radikalfängers DMSO die Doppelstrangbruchinduktion und damit auch die Apoptoseinduktion deutlich reduziert. Dies unterstreicht die wichtige Rolle der ROS-vermittelten DNA-Schädigung bei der zellulären Strahlenwirkung. Zusammenfassend zeigen diese Experimente eindrücklich den Anteil an direkten gegenüber indirekten, ROS-vermittelten, DNA-Schäden nach Exposition mit Niedrig-LET Strahlung.

Die ^{125}I -exponierten G1-Zellen, die bereits eingefroren waren und ca. 2900-3300 Zerfälle/Zelle akkumulierten, zeigten selbst 24h nach Auftauen noch eine Fraktion von 36-38% γ H2AX-positiven Zellen und eine Apoptoserate von ca. 56-58%, was auf eine sehr starke durch ^{125}I UdR verursachte Doppelstrangbruchinduktion hinweist.

4. Geplante Weiterarbeiten

Daten werden weiterhin ausgewertet und der Abschlussbericht wird erstellt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Unverricht-Yeboah M, Von Ameln M, Kriehuber R

„Induction of chromosomal aberrations after exposure to the Auger electron emitter Iodine-125, the β -emitter Tritium and Caesium-137 γ -rays”

Radiation Research (Im Reviewprozess)

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz Zentrum München GmbH, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt		Förderkennzeichen: 02 NUK 061A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt im Rahmen des Förderkonzeptes „Grundlagenforschung Energie 2020+“		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 31.08.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 897.237,00 EUR	Projektleiter: Dr. rer. nat. Martin Selmansberger	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das übergeordnete Ziel dieses Verbundprojekts ist die Identifizierung von zellulären Stoffwechselprozessen, die mit der Strahlenantwort und dem therapeutischen Ansprechen bei Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren verknüpft sind, sowie die Identifizierung von Biomarkern, die eine Stratifizierung von Patienten für eine personalisierte Therapie erlauben. Es sollen potentielle Zielstrukturen und Wirkstoffe identifiziert, die eine Modulation der Strahlenantwort durch Beeinflussung von metabolischen Prozessen erlauben und zu einer Verbesserung der Tumorthherapie führen. Hierzu werden Daten auf Metabolit- und Transkript-Ebene von klinischen Proben, sowie von *in vitro* und *in vivo* Modellen generiert und analysiert. Im Verbundprojekt METABOLiST, bestehend aus 3 Partnern (HMGU, LMU München und IFZ Essen) werden Vorarbeiten und Daten aus dem BMBF-geförderten Projekt ZiSS-trans aufgegriffen und neu generierte Daten und Erkenntnisse zwischen den Projekten ausgetauscht. Weitere Ziele sind die Förderung von wissenschaftlichem Nachwuchs und die Integration von Systembiologie und metabolischer Forschung in die Strahlenforschung.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

In AP1 sollen aus existierenden und neu generierten Transkriptomdaten veränderte Stoffwechselwege in Abhängigkeit von der therapeutischen Strahlenantwort identifiziert werden. Die Verknüpfung mit Metabolitdaten (MALDI-MSI, ICR-MS) derselben Patienten soll zu einem integrierten Transkriptom-Metabolit-Netzwerk (Gen-Metabolit-Netzwerk) führen und die Identifikation von Zielstrukturen zur Modulation der Strahlenantwort ermöglichen. Die Integration von Metabolit- und Transkriptomdaten soll aus *in vitro*, *in vivo* und klinischen Proben durchgeführt werden. In AP4 soll eine umfassende Tiefen-Charakterisierung der Metabolome aus den Patientenproben (Tumor- und Normalgewebe, Serum, Speichel) gewonnen werden. Auf Basis der daraus resultierenden Daten sollen sowohl veränderte Stoffwechselwege in ihrer Gesamtheit als auch einzelne Markermoleküle zur Patientenstratifizierung im Hinblick auf die Therapieantwort erarbeitet werden. Metabolische Marker sollen daraufhin in Serumproben gezielt verfolgt und validiert werden. Ziel ist die Erarbeitung von systemisch zirkulierenden Biomarkern, die eine individuelle Vorhersage der Strahlenantwort erlauben. Zusätzlich 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 Studie zu metabolischen Subtypen (MPS) in HNSCC befindet sich derzeit im Publikationsprozess. Im Berichtszeitraum wurden umfangreiche Arbeiten durchgeführt, die in das kürzlich wiedereingereichte und revidierte Manuskript eingeflossen sind. Hierzu zählen: i) die bioinformatische Analysen zur Validierung und molekularen Charakterisierung der MPS in mehreren klinischen Kollektiven ii) die Generierung und Analyse von RNAseq Daten und histologischen Präparaten der MPS-Xenograft-Modelle, deren Ergebnisse die Validität der Interpretationen aus den Analysen der Patientenkollektive und die Eignung der Modelle nachfolgende präklinische Studien der MPS nahelegen (mit AP3), iii) die beiden Zelllinien UPCI-SCC-131 und Cal33, die als geeignete Zelllinien für die MPS-Modelle auf Genexpressions-Level identifiziert wurden, konnten durch Messung biogenerischer Eigenschaften (mit AP2) weiter charakterisiert und unterstützen die Eignung der beiden Zelllinien als MPS-Modellsysteme iv) eine Pilot-Studie mittels bildgebender Massenspektrometrie (MALDI-MSI) konnten Unterschiede für MPS-spezifischer Metaboliten im Gewebekontext identifiziert werden und die Ergebnisse aus den Genexpressionsanalysen exemplarisch validieren. Das revidierte Manuskript beinhaltet Ergebnisse aus allen METABOLIST-Teilprojekten und dokumentiert die enge und erfolgreiche Zusammenarbeit im Konsortium.

Die Daten Generierung und Primäranalyse der RNAseq Daten zur Erweiterung der HNSCC Kollektive der LMU wurde abgeschlossen. Es wurde hoch-qualitative Daten generiert, die für zukünftige Analysen und Projekte zur Verfügung stehen.

AP4: Die Analysen der Tumor- und Normalgewebeproben mittels hochauflösender Fourier-Transform Ionenzyklotronresonanz Massenspektrometrie (FT-ICR-MS) wurden durchgeführt. Die generierten Spektren weisen etwa 5000 – 7000 Signale pro Probe auf bei einem Signal-Rausch-Verhältnis von 6. Sowohl bei positiver wie auch bei negativer Ionisation wurde eine hervorragende Signalschärfe erreicht mit einer durchschnittlichen Auflösung von 400k in einem Massenbereich von 150 – 1500 Da. Diese hohe Qualität der Daten erlaubt es nun mit der Annotation der Signale fortzufahren.

Sonstiges:

Ein gemeinsames Projekttreffen wird derzeit für Februar/März 2024 geplant.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Aktuelle befinden sich weitere klinische Proben in verschiedenen Stadien der Aufarbeitung und Generierung von RNAseq Daten (in Kooperation mit AP3). Hierzu zählen unter anderem Tumor- und Normalgewebeproben von ca. 60 Patient:innen, zu denen in AP4 komplementäre massenspektrometrische Messungen von Metaboliten durchgeführt werden um eine Integration der beiden molekularen Ebenen zu ermöglichen. Die bisher erzielten Ergebnisse im MPS-Projekt werden auf der Jahrestagung der DEGRO im Juni 2024 präsentiert.

AP4: Annotation der massenspektrometrischen Daten der Tumor- und Normalgewebeproben. Dabei werden die ermittelten Massen durch die Berechnung von chemischen Massenübergängen entsprechenden Summenformeln zugeordnet (Netzwerkannotation) und in einem weiteren Schritt mit vorhandenen Datenbanken (HMDB, ChEBI, LipidMaps) abgeglichen. Sobald die Evaluation abgeschlossen ist, können die ermittelten Metabolite mit den Ergebnissen der Transkriptomanalyse kombiniert werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

DeGBS Jahrestagung 17-20.09.2023, Hohenwart

- Präsentation der zu „Metabolic Subtypes in HNSCC and Association Between Glycan Biosynthesis and Adjuvant Treatment Response“ (Vortrag)

jDeGBS Symposium 28-30.09.2022, Kloster Schöntal:

- Vorstellung des METABOLIST Konsortialprojekts durch Dr. Martin Selmsberger (Poster und Präsentation)
- Vorstellung vorläufiger Ergebnisse zum Teilprojekt: Metabolische Subtypen mit unterschiedlichem Ansprechen auf Strahlentherapie durch Herrn Benedek Danko (Poster und Präsentation)

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsmedizin-Essen - Universitätsklinikum		Förderkennzeichen: 02 NUK 061B	
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt B			
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt im Rahmen des Förderkonzeptes „Grundlagenforschung Energie 2020+“			
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 31.05.2024		Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 610.514,00 EUR		Projektleiter: PD. 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: Experimente untersuchen derzeit, wie potenzielle Wirkstoffe des Energiemetabolismus die Strahlenantwort von HNSCC-Zelllinien beeinflussen und deren Überlebensrate nach Bestrahlung beeinflussen. Dabei konzentriert sich die Forschung auf sub-letale Wirkstoffdosen von metabolischen Modulatoren in Kombination mit Bestrahlung und die Bestimmung optimaler Zeitpunkte für die kombinierte Behandlung. Ferner werden die metabolischen Profile überlebender Klone nach dieser Behandlungsart analysiert.

Als eine weitere Brücke zum Verbundprojekt ZiSStrans werden *in vitro* Daten zum Einfluss einer Perturbation des Komplex-I der Atmungskette durch Metformin auf die Radiosensitivität der HNSCC Zelllinien generiert. Hier wurde eine Zeitaufgelöste Analyse von Strahleninduzierten systemischen metabolischen Veränderungen mittels Seahorse XFe96 Bioanalyzers durchgeführt. Die Auswertung der generierten Daten ist abgeschlossen und die Proben für die Genexpressionsanalysen mittels RNASeq (für AP1) und Massenspektrometrie-Untersuchungen mittels LC/MS (für AP4) wurden an die Projektpartner für die Analyse übergeben.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die geplante Weiterarbeit folgt dem Arbeitsprogramm.

5. Berichte, Veröffentlichungen

-J. Matschke hat sich am 07. Dezember 2023 an der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen für das Fach Zellbiologie habilitiert.

-J. Matschke eingeladener Vortrag am GSI, Darmstadt am 13.07.2023; Titel: „*Metabolic dependencies as a molecular target to overcome radioresistance*“

-J. Matschke eingeladener Vortrag auf der 17th International Congress for Radiation Research (ICRR) in Montréal, Canada am 27.08.2023; Titel: „*Tuning metabolism for context-dependent lethality approaches in combination with radiotherapy*“

-J. Matschke Vortrag auf der Tagung der DeGBS 2023 am 19.09.23; Titel: „*Identification and preclinical validation of synthetic lethality approaches with radiotherapy and PARP1/2-targeting enabled by metabolic induction of HRness*“

-K. Eul Posterpresentation auf der Tagung der DeGBS 2023 am 19.09.23; Titel: „*Targeting cellular energy metabolism for radiosensitization of hnscc*“

-J. Matschke eingeladener Vortrag im Rahmen der Ringvorlesung der jungen Gesellschaft für Biochemie und molekularbiologie an der Ruhr-Universität Bochum am 31.10.23; Titel: „Metabolische Abhängigkeiten als molekulare Zielstruktur zur Überwindung der Strahlenresistenz.“

Publikationen:

Henning, Y., Willbrand, K., Larafa, Weißenberg, G., Matschke, V., Theiss, C., Görtz, GE., Matschke, J. Cigarette smoke causes a bioenergetic crisis in RPE cells involving the down-regulation of HIF-1 α under normoxia. Cell Death Discov. 9, 398 (2023). doi: 10.1038/s41420-023-01695-5.

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 31.08.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 454.653,00 EUR	Projektleiterin: Prof. Dr. Kirsten Lauber	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das übergeordnete Ziel dieses Verbundprojekts ist die Identifizierung von zellulären Stoffwechselprozessen, die mit der Strahlenantwort und dem therapeutischen Ansprechen bei Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren verknüpft sind, sowie die Identifizierung von Biomarkern, die eine Stratifizierung von Patienten für eine personalisierte Therapie erlauben. Es sollen potentielle Zielstrukturen und Wirkstoffe identifiziert, die eine Modulation der Strahlenantwort durch Beeinflussung von metabolischen Prozessen erlauben und zu einer Verbesserung der Tumorthherapie führen. Hierzu werden Daten auf Metabolit- und Transkript-Ebene, von klinischen Proben, sowie von *In-vitro*- und *In-vivo*-Modellen generiert und analysiert. Im Verbundprojekt METABOLiST, bestehend aus drei Partnern (HMGU, LMU Klinikum und IFZ Essen) werden Vorarbeiten und Daten aus dem BMBF-geförderten Projekt ZiSS-trans (02NUK047) aufgegriffen und neu generierte Daten und Erkenntnisse zwischen den Projekten ausgetauscht. Übergeordnete Ziele sind die Förderung von wissenschaftlichem Nachwuchs und die Integration von Systembiologie und metabolischer Forschung in die Strahlenforschung.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Der Projektpartner LMU Klinikum verantwortet die Bearbeitung von AP3: Charakterisierung der Bedeutung distinkter Stoffwechselwege für den Radiotherapie-Erfolg in präklinischen Mausmodellen und Sammlung klinischer Proben

Folgende Ziele und Arbeitspakete wurden im Projektantrag formuliert:

- Untersuchung der Bedeutung distinkter Stoffwechselwege für den Radiotherapieerfolg in präklinischen Mausmodellen anhand von Kombinationstherapie-Ansätzen
- Entwicklung optimierter Parameter für die standardisierte Sammlung klinischer Proben
- Sammlung klinischer Proben mit optimierten Parametern

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die Untersuchung der Abhängigkeit der Strahlenresistenz vom metabolischen Status in HNSCC-Zellen wurde wie geplant fortgesetzt.

Das Protokoll für den für die Klonogenitätsanalysen eingesetzten Limiting Dilution Assay wurde optimiert, und das Rechentool, das nicht lineare Auswertungen in diesem Zusammenhang ermöglicht (LDAcoop), wurde in Form eines R-Pakets (<https://cran.r-project.org/web/packages/LDAcoop/index.html>) und einer Shiny App (<https://helmholtz-munich-zyto.shinyapps.io/LDAcoop/>) gemeinsam mit dem Partnerstandort HMGU fertiggestellt.

Analog zur Protokoll-Publikation des klonogenen Assays (Brix et al. Nature Protocols 2021, 16(11):49632021, entwickelt im Rahmen des 02NUK047 Verbundvorhabens) wurde ein Manuskript erstellt und zur Publikation eingereicht.

Eine weitere Schnittstelle zum ZiSStans-Verbund (02NUK047) wurde in den metabolischen und lipidomischen Implikationen der Expression eines Stammzelloberflächen-Rezeptors in HNSCC-Modellen und ihrem Bezug zur Radioresistenz identifiziert. Dieses Projekt wurde im Rahmen einer Masterarbeit weiterbearbeitet. Transkriptisoform-spezifische Knockdown-Experimente wurden durchgeführt, und die Konsequenzen für Glutathion-Redox-Gleichgewicht, ROS-Entgiftung, Zellschicksalsentscheidungen und klonogenes Überleben nach Bestrahlung wurden charakterisiert. Die Masterarbeit wird 2024-03 fertiggestellt.

Für das vom Partnerstandort HMGU koordinierte Manuskript zur Metabolic-pathway (MPS)-basierten Stratifizierung von HNSCC-Patient*innen wurden umfangreiche Revisionen durchgeführt. So wurde ein HNSCC-Zelllinien-Panel im Hinblick auf die Ausprägung der MPS-Phänotypen auf transkriptomischer Ebene analysiert, orthotope Xenotransplantate von Modellzelllinien der MPS-Phänotypen generiert und immunhistochemisch sowie transkriptomisch charakterisiert. Diese Ergebnisse sind in das überarbeitete Manuskript eingeflossen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Das Projekt wird – wie im Projektantrag geplant – weiterbearbeitet. Durch die umfangreichen Umstrukturierungen beim Partner HMGU und dem damit verbundenen Weggang von Hausmittel-finanzierten Mitarbeiter*innen ist eine Verzögerung von ca. 6 Monaten entstanden, die bereits berichtet wurde. Eine kostenneutrale Laufzeitverlängerung bis 2024-08 wurde bewilligt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Kongressbeiträge

Keine

Publikationen

Keine

Abgeschlossene Doktorarbeiten

Keine

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: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.182.531,00 EUR	Projektleiter: Prof. Gabriele Multhoff	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

AP2: Vergleichende Analysen der Strahlensensitivität von isolierten Endothelzellen und Perizyten aus proliferierenden

Geweben (Glioblastom) und langsam/nicht proliferierenden Geweben (Herz, Gehirn) vor und nach Fenofibrat bzw. Cannabidiol-Behandlung *in vivo*.

AP3: Bestimmung des Zelltodmechanismus (Apoptose, Seneszenz, Autophagie) von proliferierenden und langsam/nicht-

proliferierenden Endothelzellen und Perizyten (Glioblastom, Herz, Gehirn) sowie Tumorzellen nach Bestrahlung vor und nach Fenofibrat- bzw. Cannabidiol-Behandlung *in vivo*.

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

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

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

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

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

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

und Gabe von Fenofibrat oder Cannabidiol.

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

AP9: Bestimmung der Astrozyten-abhängigen Synapseneliminierung.

AP10: Bestimmung der Mikroglia Polarisation zur Identifizierung neuroinflammatorischer Prozesse.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse und weiterführende Arbeiten

Ad AP1: Optimierung der Fenofibrat (FFB)/Cannabidiol (CBD) Behandlung: Die nicht-lethalen Konzentrationsbereiche der Substanzen FFB (<25 μM) und CBD (<10 μM) wurden von Frau Bayan Alkotub und Lisa Bauer für Endothelzelllinien und für unterschiedliche Gehirntumorzelllinien (Maus GL261, human U87, LN18) identifiziert. Dazu wurden der Koloniebildungsassay, CCK8- und Caspase 3- und Annexin V Assay eingesetzt. Es zeigten sich unterschiedliche Effekte der Substanzen auf proliferierende und nicht-proliferierende ECs wie z.B. H5V, EA.hy926, HUVEC und BEND2 und auf proliferierende Tumorzellen. Proliferierende ECs reagierten auf die Substanzen ähnlich wie Tumorzellen, wohingegen nicht-proliferierende ECs (primäre ECs) sich deutlich unterscheiden. Die Multiparameterdurchflusszytometrie, welche eine phänotypische Charakterisierung von ECs mit bis zu 7 Markern (Protokoll Ali Bashiri) aus Mausgeweben ermöglicht, ist im Labor etabliert und wird v.a. für primäre ECs eingesetzt deren Menge zumeist stark limitiert ist.

Weiterführende Arbeiten: Die *in vitro* beobachteten Effekte von FFB und CBD auf EC Linien werden weiterhin verglichen mit den Effekten von FFB und CBD auf *in vivo* bestrahlte primäre ECs aus unterschiedliche Geweben (Tumor-/ Normal-Gewebe, behandelt/unbehandelt).

Ad AP2: Strahlensensitivität von proliferierenden und nicht-proliferierenden ECs: Nach einer kontinuierlichen, nicht aber nach einer unterbrochenen Behandlung mit CBD und FFB, konnte eine strahlenmodulierende Wirkung der Substanzen auf ECs nachgewiesen werden (Lisa Bauer). Dieser Befund hat für den späteren klinischen Einsatz der Substanzen eine große Bedeutung in Hinblick auf die Behandlungssequenz und -dauer. Der erste Hinweis, dass proliferierende (Tumor) ECs eine höhere Strahlensensibilität aufweisen als nicht-proliferierende (Normal) ECs, konnte experimentell bestätigt werden. Ein Protokoll konnte optimiert werden, das es ermöglicht, primäre Lungen-ECs aus Primärgewebe in großen Mengen und in hoher Reinheit zu isolieren. Die Ergebnisse zur CBD Behandlung primärer ECs wurde mit der einer proliferierenden Hirn-Endothelioma BEND2 und der H5V und EAhy Zelllinie verglichen. Es zeigte sich, dass BEND2 Zellen sowohl Eigenschaften von Tumorzellen als auch primärer ECs aufweisen. Beispiele hierfür sind: BEND2 Zellen gehen nach Bestrahlung in einen G2-arrest; die ROS-Produktion wird durch CBD nicht inhibiert (Unterschied zu H5V und EAhy); N-Acetyl Cystein (NAC) kann den CBD-Effekt in BEND2 Zellen im klonogenen Überlebenstest nicht hemmen (Unterschied zu H5V).

Weiterführende Arbeiten: Vergleich der Substanzen auf proliferierende Hirntumorzellen (Kooperation Bayan Alkotub; Fei Wang) und der BEND2 Zelllinie (Lisa Bauer).

Ad AP3: Bestimmung der Zelltodmechanismen von Tumorzellen und unterschiedlichen ECs nach CBD Behandlung: Fei Wang konnte zeigen, dass durch CBD bei Tumorzellen keine klassische Apoptose induziert wird, obgleich es nach Behandlung zu einer signifikanten Zell-

zahlreduktion kommt. Es gibt erste experimentelle Hinweise, dass in Tumorzellen durch eine CBD Behandlung Autophagie induziert wird, welche über das Tumorsuppressorgen p53 und dem anti-Apoptose Molekül Hsp70 reguliert wird. Diese durch CBD induzierten Effekte auf Tumorzellen sollen gemeinsam mit Apoptosemechanismen in einem nächsten Schritt in proliferierenden (Tumor) ECs untersucht werden.

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

Ad AP4: Phänotypische Charakterisierung inflammatorischer Effekte nach FFB/CBD Behandlung: Lisa Bauer konnte gemeinsam mit Bayan Alkotub zeigen, dass eine FFB/CBD Behandlung unterschiedlich auf Tumor und Normalzellen (ECs) wirken. Eine chronische Erhöhung von klassischen Inflammationsparametern (CD146, CD144, CD106, CD54) und der Stressantwort (Hsp70) konnten auf Primärzellen und der EC Zelllinie H5V nach Bestrahlung nachgewiesen werden. Auch eine Erhöhung des Fettmetabolismus (CD36) konnte nach Bestrahlung in primären Herz ECs gezeigt werden. Strahlen-induzierte Schäden auf Normal ECs sollen durch eine CBD und FFB Behandlung kompensiert werden. Lisa Bauer konnte *in vitro* zeigen, dass durch Bestrahlung in proliferierenden Endothel-Zelllinien eine erhöhte Freisetzung von Sauerstoffradikalen (ROS) ausgelöst wird. Diese ROS-Produktion konnte durch eine kontinuierliche CBD-Behandlung inhibiert werden. Erste Versuche konnten diesen anti-oxidativen Effekt von CBD erstmals in *in vivo* bestrahlten und CBD-behandelten Lungen-ECs reproduzieren. Neben Hsp70 konnte mit der Heme-Oxygenase-1 (HO-1) ein weiteres Stressprotein identifiziert werden, das nach einer CBD-Behandlung in ECs hochreguliert wird. HO-1 steuert diverse zelluläre Prozesse zum Schutz vor oxidativem Stress. Durch Gabe von N-Acetyl-Cystein (NAC) konnte die Wachstums-inhibierende Wirkung der CBD-Behandlung blockiert werden, weitere CBD-bedingte Effekte (HO-1 Hochregulation, ROS-Produktion Inflammationsmarker-Expression) wurden jedoch von NAC nicht inhibiert. Dies schließt ROS und das Proteasom als alleinige Mediatoren der CBD-Effekte aus. *In vivo* kommt es kurzfristig nach Bestrahlung zu einem Verlust von VE-Cadherin, was die Permeabilität der Vaskulatur erhöht und das Eindringen von Immunzellen ins Gewebe erleichtert. In Permeabilitätsassays *in vitro* verminderte CBD die Durchlässigkeit der Zelllinien H5V und EAhy.

Weiterführende Arbeiten: Die anti-inflammatorischen Effekte von CBD und FFB auf *in vivo* bestrahltes primäres Herz- und Lungenendothel sollen hinsichtlich der genannten Inflammationsparameter untersucht werden.

Ad AP5: Tube Formation unter Fluss, Lymphozytenadhäsion nach Behandlung mit CBD und Bestrahlung: Lisa Bauer hat das IBIDI Flusssystem im Labor etabliert, um den Einfluss von CBD auf die Adhäsion von Lymphozyten an bestrahlte primäre ECs unter Fluss zu analysieren. Es konnte gezeigt werden, dass sich frisch isolierte, primäre Lungen-ECs aus Mäusen für die Lymphozytenadhäsionsuntersuchungen im Flusssystem sehr gut eignen. Bei Perfusion mit stimulierten Lymphozyten kommt es zu einer Anhaftung der Immunzellen sowohl im Primärzellsystem als auch bei den Zelllinien H5V und bEnd2. Im Primärzellsystem mit autologen Lymphozyten zeigte sich eine Adhäsion selektiv an Bereiche mit typischer Endothelzell-Morphologie, was für eine Inflammations-bedingte und gegen eine unspezifische Anhaftung von Lymphozyten spricht.

Weiterführende Arbeiten: Die in der Durchflusszytometrie beobachteten Veränderungen der Inflammationsmarker auf den unterschiedlichen EC Zelltypen sollen funktional durch Lymphozytenadhäsionsexperimente unter Flussbedingungen bestätigt werden. Es zeigten sich bereits Unterschiede in der Anhaftung der Lymphozyten an die unterschiedlichen EC Zelltypen. Durch eine vergleichende Analyse der Zelloberflächenmerkmale auf den EC Zelltypen nach Bestrahlung sollen die für die Lymphozytenadhäsion essentiellen Faktoren identifiziert werden.

Ad AP7: Mit Hilfe von LTP Messungen an frisch isoliertem Hippocampusgewebe von Mäusen nach Bestrahlung zeigte Markus Ballmann, dass die synaptische Plastizität des Hippocampus durch Bestrahlung (16 Gy) einer Gehirnhälfte der Maus stark beeinträchtigt wird, wohingegen die nicht-bestrahlte Hirnhemisphäre auch 2 Wochen nach Bestrahlung der anderen Hirnhemisphäre unbeeinflusst blieb, d.h. negative abkopale Effekte durch Bestrah-

lung konnten ausgeschlossen werden. Die reduzierte LTP Leistung konnte mit einem signifikanten Anstieg inflammatorischer Markern auf ECs (Lisa Bauer) korreliert werden. Diese Marker konnten kontinuierlich auf Herz ECs bis zu 2 Wochen nach Bestrahlung nachgewiesen werden, d.h. es handelt sich hierbei um einen chronischen Strahlenschaden. In einer weiterführenden Tierversuchsreihe konnte Markus Ballmann zeigen, dass die negativen Effekte einer Bestrahlung auf die Gedächtnisleistung von Mäusen durch eine kontinuierliche CBD Gabe (i.p. Injektion CBD 20 mg/kg, täglich in Mäuse) vollständig kompensiert werden konnte. Ein ähnlicher Trend konnte in den ersten Pilotversuchen mit Fenofibrat (orale Gabe FF 100 mg/kg, täglich in Mäuse) beobachtet werden. Desweiteren konnte Markus Ballmann erstmals zeigen, dass in der Tumor-tragenden Hemisphäre (Glioblastom-Maus Model, GL261) die synaptische Plastizität negativ beeinflusst ist.

Weiterführende Arbeiten: In weiteren Versuchsreihen soll überprüft werden, ob die täglichen CBD Dosen im Tiermodell erniedrigt werden können. In dem bereits etablierten Glioblastom-Maus Model (GL261), sollen Strahlen- und CBD-Effekte auf Tumor und Normalgewebe vergleichend untersucht werden.

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

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

Ad AP9: Astrozyten-abhängige Synapseneliminierung: Die Analysen zu diesem Arbeitspaket, welche zur Aufklärung der Ursachen u.a. für die LTP-Defekte dienen, wurden gestartet. Neue Methoden zu diesem Arbeitspaket wurden von Markus Ballmann etabliert und werden bereits eingesetzt.

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

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

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

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Xanthopoulos A, et al., Hsp70-A universal biomarker for predicting therapeutic failure in human female cancers and a target for CTC isolation in advanced cancers. *Biomedicines* 11, 2276. <https://doi.org/10.3390/biomedicines110822761082276>, 2023.
- Wittmann A, et al. Chronic inflammatory effects of in vivo irradiation of the murine heart on endothelial cells mimic mechanisms involved in atherosclerosis. *Strahlentherapie und Onkologie* 199, 1214-1224, doi: 10.1007/s00066-023-02130-5, 2023.
- Wang F, et al. Cannabidiol-induced cross-talk of apoptosis and autophagy in colorectal cancer cells involves p53 and Hsp70. *Cell Death Discovery* 9:286 ; <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01578-9>, 2023.
- Lennartz P, et al. Biomarkers in adult-type diffuse gliomas: Elevated levels of circulating vesicular heat shock protein 70 serve as a biomarker in grade 4 glioblastoma and increase nk cell frequencies in grade 3 glioma. *Biomedicines* 11(12): 3235, doi: 10.3390/biomedicines11123235, 2023.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz Zentrum München		Förderkennzeichen: 02 NUK 064B	
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovasculatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt B			
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung			
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2021 bis 31.01.2025		Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 739.043,00 EUR		Projektleiter: Prof. Ntziachristos	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

Strahlendosen (Einzeldosis, fraktionierte Dosen) in vitro.

AP2: Optimierung der Methoden zu Proteinextraktion und Proteinausbeute aus Geweben

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

AP4: Durchführung der Bioinformatik Analysen der Proteomik Daten

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In der letzten Berichtsperiode wurden die Wirkungen von Fenofibrat (FFB) und Cannabidiol (CBD) hinsichtlich ihrer Fähigkeit, Tumorzellen strahlenempfindlich zu machen und normales Gewebe zu schützen, getestet. Wir konnten zeigen, dass FFB unterschiedliche Wirkungen auf menschliche Glioblastomzelllinien ausübt. In einer Glioblastom-Zelllinie verursacht FFB eine Radiosensibilisierung und in einer anderen Zelllinie vermittelt es einen gegenteiligen Effekt, indem es Glioblastomzellen vor Strahlung schützt. Daher untersuchten wir verschiedene Mechanismen, die diese widersprüchlichen Effekte erklären könnten, darunter Lipidstoffwechsel, oxidativer Stress, DNA-Schäden und Zelltod. Unsere Ergebnisse zeigten deutlich, dass Unterschiede im Lipidstoffwechsel von Glioblastomzellen eine entscheidende Rolle für das Ansprechen auf die Strahlentherapie spielen. Derzeit werden verschiedene Kandidatengene, die am Lipidstoffwechsel von Glioblastomen beteiligt sind, gehemmt, um ihre spezifische Rolle bei der Reaktion auf Strahlentherapie zu untersuchen. Darüber hinaus werden derzeit verschiedene Arten der Verabreichung des Arzneimittels FFB untersucht, um die strahlensensibilisierende Wirkung von FFB zu verbessern.

4. Geplante Weiterarbeiten

Nach Abschluss der In-vitro-Studien werden die Auswirkungen von FFB und Bestrahlung in vivo in einem subkutanen Glioblastom-Mausmodell untersucht, wobei das Tumolvolumen, die Tumormikroumgebung und die Vaskularisierung des Tumors mithilfe der RSOM-Technik bewertet werden.

In Bezug auf CBD haben wir herausgefunden, dass das Medikament das Tumorstadium in vitro und in vivo durch komplexe Modulationen der Zelltodwege, einschließlich Apoptose und Autophagie, unterdrückt. Durch eine komplexe Modulation der Reaktion auf oxidativen Stress und eine Reihe nachfolgender Kaskaden der Aktivierung oder Hemmung verschiedener zellulärer Signalwege könnte die radiosensibilisierende Wirkung von CBD verstärkt werden. Geplante Fortsetzung der Arbeit: Derzeit werden weitere potenzielle Mechanismen CBD-induzierter Antitumorreaktionen in vivo untersucht, entweder als einzelnes Medikament oder in Kombination mit Bestrahlung zusammen mit der Tumormikroumgebung. Die MSOT-Technik wird verwendet, um die Sauerstoffversorgung des Tumors und der Tumormikroumgebung nach einer Behandlung mit CBD und Bestrahlung zu messen.

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.

1. Melissa Schwab, Ali Bashiri Dezfouli, Mohammad Khosravi, Bayan Alkotub, Lisa Bauer, Mohammad Javed Tahmasebi Birgani & Gabriele Multhoff (2024) The radiation- and chemosensitizing capacity of diclofenac can be predicted by a decreased lactate metabolism and stress response. *Radiat Oncol* 19:7
2. Andrea Wittmann, Anna Bartels, **Bayan Alkotub**, Lisa Bauer, Morteza Hasanzadeh Kafshgari, Gabriele Multhof Chronic inflammatory effects of in vivo irradiation of the murine heart on endothelial cells mimic mechanisms involved in atherosclerosis. *Strahlentherapie und Onkologie* 199: 1214-1224

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 Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2021 bis 31.01.2025	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 806.321,81 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Gabriele Niedermann	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im letzten Halbjahr haben wir strahleninduzierte inflammatorische Veränderungen an Tumorzellen und Endothelzellen aus bestrahlten und nicht bestrahlten Tumoren in abkopalen Tumormodellen untersucht. Experimente zur Strahlensensitivität von malignen Tumorzellen und Tumor-Endothelzellen des bestrahlten Tumors nach nicht-ablativer bzw. ablativer (höher dosierter) RT +/- Immuntherapie sowie niedrigdosierter RT im Vergleich zu nicht bestrahlten Mäusen (Sham RT) wurden weitergeführt und dabei verschiedene Fraktionierungen eingesetzt. Dabei haben wir vor allem den inflammatorischen cGAS/STING- und des PPAR-alpha Weg untersucht. Es wurden hochdimensionale durchflußzytometrische Analysen, Western Blot und ELISA durchgeführt und interessante Ergebnisse für Subpopulationen von Endothelzellen erhalten. Ein Schwerpunkt lag auf der Analyse von Subpopulationen von Endothelzellen. Des Weiteren wurden *in vivo* Versuche an abkopalen Maustumormodellen zur Kombination von Bestrahlung und Fenofibrat +/- Immuncheckpointblockade durchgeführt und die antitumorale Effekte bestimmt. Die erhaltenen Ergebnisse sind sehr vielversprechend.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im ersten Halbjahr 2024 möchten wir den Einfluss verschiedener Strahlendosis- und Fraktionierungsschemata bezüglich Veränderungen an Tumorzellen und Tumorendothelzellen *in vitro* und an subkutanen Tumormodellen *in vivo* weiter untersuchen. Neben Experimenten zur strahleninduzierten Apoptose sollen auch andere Zelltodformen und Seneszenz untersucht werden. Neben der Charakterisierung der inflammatorischen Veränderungen *in vivo* möchten wir auch metabolische Effekte bzw. pathways analysieren. Insbesondere möchten wir neben den Veränderungen an malignen Tumorzellen und Tumorendothelzellen auch Ferneffekte auf Endothelzellen des Herzens näher untersuchen. Letzteres ist insbesondere bei der Kombinationstherapie aus Tumorbestrahlung und Fenofibrat +/- Immuncheckpointblockade von grossem Interesse. Es sollen neben hochdimensionalen spektraldurchflußzytometrischen Analysen RNAseq- und Proteomics-Analysen durchgeführt werden. Diese Untersuchungen sollen ein umfassendes Bild von strahleninduzierten Veränderungen der Genexpression von Tumorzellen und Endothelzellen ergeben. Neben dem cGAS/STING-Weg soll dabei auch der PPAR-alpha Weg näher untersucht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Dissertationspreis der DEGRO 2023 im Fachgebiet Strahlenbiologie für Ren Luo für seine Dissertation mit der Benotung „summa cum laude“ auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie

R. Luo, K. Onyshchenko, L. Wang, S. Gaedicke, A.-L. Grosu, E. Firat, G. Niedermann. Necroptosis-dependent immunogenicity of cisplatin: implications for enhancing the radiation-induced abscopal effect. *Clin.Cancer Res.* 2023, 29:667-683.

K. Onyshchenko, R. Luo, E. Guffart, S. Gaedicke, A.-L. Grosu, E. Firat, G. Niedermann. Expansion of stem-like CD8+ T cells by adding CD122-directed IL-2 complexes to radiation and anti-PD1 therapies in mice. *Nat Commun* 2023, 14: 2087. doi: 10.1038/s41467-023-37825-x.

L. Wang, R. Luo, K. Onyshchenko, X. Rao, M. Wang, B. Menz, S. Gaedicke, A.L. Grosu, E. Firat, G. Niedermann. Adding liposomal doxorubicin enhances the abscopal effect induced by radiation/ α PD1 therapy depending on tumor cell mitochondrial DNA and cGAS/STING. *J Immunother Cancer.* 2023 Aug;11(8):e006235. doi: 10.1136/jitc-2022-006235.

Xi Rao, K. Onyshchenko, L. Wang, M. Wang, G. Niedermann. Comparison of two triple therapy regimens for enhancing the abscopal effect in mice Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biologische Strahlenforschung (DeGBS) 2023

X. Rao, K. Onyshchenko, L. Wang, M. Wang, G. Niedermann. Comparison of Two Triple Therapy Regimens for Enhancing the Abscopal Effect in Mice. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* Vol. 117 Issue 2 Supplemente256 Published in issue: October 01, 2023

K. Onyshchenko, R. Luo, E. Firat, G. Niedermann. IL-2/ α IL-2 Complexes Massively Expand Systemic Tumor-Specific T Cells and Enhance Abscopal Responses to Radiation and α PD-1. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* Vol. 117 Issue 2 SupplementS73 Published in issue: October 01, 2023

L. Wang, R. Luo, K. Onyshchenko, G. Niedermann. Doxorubicin Enhances the Abscopal Effect Depending on Tumor Cell Mitochondrial DNA and cGAS/STING. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* Vol. 117 Issue 2 SupplementS158 Published in issue: October 01, 2023

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) 85764 Oberschleißheim	Förderkennzeichen: 02 NUK 065AX
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien Teilprojekt AX	
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung	
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2023 bis 30.09.2025	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023
Gesamtkosten des Vorhabens: 372.588,00 EUR	Projektleiterin: Dr. Kerstin Hürkamp

1. Vorhabensziele (Gesamtverbund) / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In der in Kooperation mit AP1.2 gebauten Kalibriereinrichtung für die Luftmonitore, die für die Überwachung der Raumluft in der Klinik eingesetzt werden, wurde eine ^{222}Rn -Quelle für die Kalibrierung der Geräte mit Radon-Zerfallsprodukten im Vergleich zu kalibrierten Referenzgeräten eingesetzt. Das System wurde optimiert, um störende Umwelteinflüsse wie Temperaturschwankungen auszugleichen. Die Messungen der Aktivitätskonzentrationen von Alphastrahlern in der Raumluft in den klinischen Behandlungs- und Patientenräumen (Kooperation AP4.1) werden fortgesetzt. Bisher sind allerdings keine messbaren Konzentrationen vorzuweisen. Parallel wird ein biokinetisches Inhalationsmodell für Klinikpersonal nach ICRP für die Inhalation von ^{225}Ac aufgesetzt.

Im AP3 wurden auf Grundlage der ICRP-Publikationen 100, 130 und 137 biokinetische Populationsmodelle für Klinikpersonal und Angehörige von Patienten nach Inhalation von ^{223}Ra und ^{177}Lu , sowie der an der Luft entstandenen Zerfallsprodukte von ^{219}Rn -Gas und deren Zerfallsprodukte im Körper erstellt. Dabei wurde auch die Modellierung des Atemtrakts berücksichtigt. Die Inhalationsmodelle wurden in SAAMII implementiert und die zugehörigen Zeit-Aktivitätskurven (TACs) und die zeitintegrierte Aktivitätskoeffizienten (TIACs) ausgewertet. Im Dezember wurde mit der Segmentierung von SPECT-CT-Bildern von 13 Patienten im Klinikum der LMU (Kooperation AP4.2) begonnen.

Vom 09.-13.10.2023 wurde der Gesamtverbund ExperT sowie beide Arbeitspakete auf der European Radiation Protection Week in Dublin, Irland in Vorträgen einem internationalen Publikum vorgestellt. Am 15.11.2023 fand das fünfte Projekttreffen mit allen Partnern als Präsenztreffen am Klinikum rechts der Isar (TUM) statt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Arbeiten werden entsprechend der Arbeitspaketbeschreibungen fortgeführt.

Die Experimente in der Kalibrierkammer (AP1.1) bei Fa. SARAD GmbH werden abgeschlossen, ausgewertet und in einer Publikation zusammengefasst. Die Messungen in der Klinik werden fortgesetzt und möglichst auf das Klinikum der LMU (Kooperation AP4.2) erweitert. Mit Hilfe von sekundären Messungen mit Luftbeuteln wird Atemluft von ausgewählten Patienten in der Prostatakrebstherapie mit Xofigo® und ^{225}Ac -PSMA gesammelt und gammaspektrometrisch auf die Folgeprodukte der Therapienuklide analysiert. Das biokinetische Modell für Actinium für Injektion bei Patienten wird um das Respirationstraktmodell nach ICRP erweitert, um ein Inhalationsmodell für Klinikpersonal zu erstellen. Mit der Software SAAM II werden die Zeit-Aktivitätskurven, die zeitintegrierte Aktivitätskoeffizienten berechnet, um daraus die interne Dosimetrie und somit die Strahlenexposition für Klinikpersonal und Angehörige von Patienten abzuschätzen.

In Kooperation mit AP4.2 werden Aktivitätsdaten für ^{177}Lu -PSMA aus klinischen SPECT-CT-Bildgebungsdaten an Patienten extrahiert und für die Konstruktion eines pharmakokinetischen Modells verwendet. Manuskripte für zwei *peer-reviewed*-Publikationen über die Erstellung der Exhalationsmodelle von ^{219}Rn und Zerfallsprodukte und die Auswertung der internen Dosimetrie, sowie über die Ergebnisse des pharmakokinetischen Modells auf Basis der Klinikdaten, werden aktuell verfasst.

5. Berichte, Veröffentlichungen

M. Rumiantcev, W.B. Li, S. Lindner, G. Liubchenko, S. Resch, P. Bartenstein, S.I. Ziegler, G. Böning, A. Delker (2023). Estimation of relative biological effectiveness of ^{225}Ac compared to ^{177}Lu during [^{225}Ac]Ac-PSMA and [^{177}Lu]Lu-PSMA radiopharmaceutical therapy using TOPAS/TOPAS-nBio/MEDRAS. EJNMMI Physics 10:53. <https://doi.org/10.1186/s40658-023-00567-2>.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik Ismaninger Straße 22, 81675 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 065B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ExpertT: Strahlenschutz in der Klinik - Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2021 bis 30.09.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 146.857,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Wolfgang Weber	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die Sammlung von Wischproben an repräsentativen Oberflächen in den Patientenzimmern während des 48-stündigen stationären Aufenthaltes nach Gabe der ^{177}Lu -PSMA und ^{225}Ac -PSMA Therapie, um das potentielle Kontaminationsrisiko zu untersuchen, wurde abgeschlossen. Zusätzlich wurden die Böden nach Entlassung der Patienten mit einem Kontaminationsmonitor geprüft und bei Werten größer als das Doppelte des Untergrundes weitere Wischproben genommen. Insgesamt wurden 694 Proben von 55 ^{177}Lu -PSMA und 10 ^{225}Ac -PSMA Therapien analysiert. Die Proben wurden im Gammacounter für je 10 Minuten gemessen und die detektierten Zerfälle anschließend mittels zuerst bestimmten Kalibrationsfaktoren (für ^{177}Lu bzw. ^{225}Ac) in die Einheit Becquerel (Bq) umgewandelt. Eine Zerfallskorrektur wurde zwischen dem Zeitpunkt der Probennahme sowie der Messung im Gammacounter angewandt. In 90% (^{177}Lu -PSMA) bzw. 50% (^{225}Ac -PSMA) der Patientenzimmer wurden lokale Kontaminationen der Böden festgestellt. Die höchsten Kontaminationen von Oberflächen waren die Toilettensitze, gefolgt von Wasserhähnen und Türgriffen. Die maximalen Kontaminationen betragen 135 kBq (^{177}Lu) und 17 kBq (^{225}Ac) auf den Toilettensitzen sowie lokalisiert auf den Böden der Badezimmer mit bis zu 1291 kBq/m² (^{177}Lu) und 0,6 kBq/m² (^{225}Ac). Dies führte zu Dekontaminationsmaßnahmen der Böden. Die ^{225}Ac -PSMA Therapie ist vergleichsweise selten und findet maximal einmal pro Monat mit ein bis zwei Patienten statt, daher konnten nur Proben von insgesamt 10 Therapien gesammelt werden. Die Daten wurden bereits vollständig ausgewertet und das Manuskript ist in Vorbereitung.

Des Weiteren führten wir bei den ^{225}Ac -PSMA Therapien Messungen der Raumluft bei der Synthese und danach in je einem Patientenzimmer mit dem Gerät AER5000 der Firma SARAD durch. Die Daten wurden der Firma SARAD zur Analyse bereitgestellt sowie das Gerät zur weiteren Kalibration zurückgesendet. Zusätzlich wurde in diesem Berichtszeitraum erstmalig eine Messung der Raumluft für sechs Stunden nach der ^{223}Ra -Therapie durchgeführt, wozu der Patient nach Therapieapplikation noch auf der Therapiestation verblieb, da es sich um eine ambulante Therapie handelt. Zusätzlich wurden Urinproben von einem/einer Mitarbeiter/in der Pflege auf der Therapiestation bei ^{225}Ac -PSMA Therapie gesammelt und zur Analyse an die Firma VKTA verschickt.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Fertigstellung und Einreichung des Manuskripts zur Oberflächenkontamination in Patientenzimmern nach PSMA Therapien (^{177}Lu & ^{225}Ac).
- Weitere Sammlung von Urinproben von Patienten und Mitarbeitern nach ^{225}Ac -PSMA Therapie zur Analyse bei VKTA;
- Weiterhin 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). Zusätzliche Messungen der ^{223}Ra -Ausatmung nach ^{223}Ra -Therapie.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Vortrag auf der Jahrestagung der European Association of Nuclear Medicine (EANM) in Wien (09/23)

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Ludwig-Maximilians-Universität München LMU Klinikum - Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin Marchioninstr. 15, 81377 München	Förderkennzeichen: 02 NUK 065C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien Teilprojekt C	
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung	
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2021 bis 30.09.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023
Gesamtkosten des Vorhabens: 286.777,83 EUR	Projektleiterin: Prof. Dr. Sibylle Ziegler

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspaket

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Für sechs Patienten mit diagnostiziertem metastasierten Prostatakarzinom wurden nach dem ersten Therapiezyklus mit 8 MBq [^{225}Ac]Ac-PSMA-I&T SPECT/CT Messungen 24 und 48 h nach Injektion aufgenommen. Zur Rekonstruktion wurde die zuvor entwickelte transmissionsabhängige Streukorrektur verwendet. Die mittleren effektiven Halbwertszeiten für Nieren und Läsionen betragen 27 ± 6 und 38 ± 10 h für ^{213}Bi und 24 ± 6 und 38 ± 11 h für ^{221}Fr . Die Auswertung der quantitativen SPECT Aufnahmen gemessen bei 78 keV zeigte vergleichbare Ergebnisse (Nieren: 23 ± 7 h; Läsionen: 39 ± 13 h). Zusätzlich wurden 24 und 48 h nach der Injektion begleitend zu jeder SPECT Akquisition Urinproben entnommen. Die Urinanalyse ergab ein ansteigendes ^{213}Bi -zu- ^{225}Ac Verhältnis (24 h: $0,97\pm 0,14$, 48 h: $1,06\pm 0,10$). Sowohl die Urinanalysen als auch die Auswertung der seriellen SPECT deuten auf eine geringfügig unterschiedliche Nierenpharmakokinetik für die Tochternuklide ^{221}Fr und ^{213}Bi hin.

Die mittleren RBE-gewichteten absorbierten Dosen in Nieren und Läsionen betragen unter Berücksichtigung der tochter-spezifischen Pharmakokinetik $0,17\pm 0,06$ und $0,36\pm 0,1$ $\text{Sv}_{\text{RBE}=5}/\text{MBq}$. Im Vergleich dazu liegen die mittleren RBE-gewichteten absorbierten Dosen bei $0,18\pm 0,06$ und $0,38\pm 0,10$ $\text{Sv}_{\text{RBE}=5}/\text{MBq}$ basierend auf der ^{213}Bi SPECT allein, und bei $0,16\pm 0,05$ und $0,36\pm 0,10$ unter Verwendung der ^{221}Fr Emission. Für alle drei Berechnungsmethoden ergibt sich ein vorteilhaftes Tumor-zu-Nieren Verhältnis von mindestens 2:1. Hierbei sollte berücksichtigt werden, dass die limitierte räumliche Auflösung des SPECT Geräts die Aktivität und somit die Dosis im Falle der typischerweise kleinen Läsionen stärker unterschätzt. Die oben beschriebenen Ergebnisse sind in eine Veröffentlichung eingeflossen, die im September beim EJNMMI eingereicht wurde und sich aktuell in der Begutachtung befindet.

Um im Speziellen die lange Messzeit im Rahmen der ^{225}Ac Bildgebung weiter zu reduzieren, wurde eine neue Phantomstudie begonnen. Zunächst wurden unter Verwendung eines 3D Druckers drei kugelförmige Einsätze mit unterschiedlichem Volumen (195, 103 und 51 ml) hergestellt. Diese Einsätze wurden in einem zylindrischen Gefäß mit ca. zehn Litern Füllvolumen montiert. Die Einsätze und das Hintergrundvolumen wurden mit einer Gesamtaktivität von 6.6 MBq und einem Vordergrund-zu-Hintergrundverhältnis von 8:1 befüllt. Die Messung erfolgte an einem Siemens Symbia Intevo T16 SPECT/CT unter Verwendung eines Hochenergie- und eines Mittelenergiekollimators.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die mit dem neuen Phantom gesammelten Daten werden analysiert, um die Bildgebungs- und Rekonstruktionsparameter für jede der Emissionslinien des ^{225}Ac weiter zu optimieren. Wenn die Verwendung eines Mittelenergiekollimators für die ^{225}Ac Bildgebung beispielsweise vergleichbare Ergebnisse zum Hochenergiekollimator zeigt, wäre dieser Kollimatortyp in der klinischen Routine aus praktischen Gründen vorzuziehen. Zudem weist der Mittelenergiekollimator eine höhere Sensitivität auf, die für eine Reduktion der Messzeit wünschenswert wäre. Diese höhere Sensitivität ergibt sich jedoch teilweise aufgrund der höheren Durchlässigkeit für hochenergetische Photonen, die zu einer schlechteren Strahlkollimation gerade im Energiefenster bei 440 keV führt und so die Signalqualität negativ beeinflussen kann. Weiterführend sollen auch Verfahren zur Rekonstruktion mehrerer Energiefenster gleichzeitig getestet werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Patient-specific image-based dosimetry for [^{225}Ac]Ac-PSMA-I&T therapy and the effect of daughter-specific pharmacokinetics. Grigory Liubchenko, Guido Böning, Mathias Zacherl, Mikhail Rumiantcev, Lena M. Unterrainer, Franz Josef Gildehaus, Matthias Brendel, Sandra Resch, Peter Bartenstein, Sibylle I. Ziegler, Astrid Delker. Eingereicht beim European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging am 29 September 2023; derzeit unter Review.

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: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 240.400,00 EUR	Projektleiter: Dr. Sina Großmann	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

Das Teilprojekt D befasst sich mit der Analytik von Ausscheidungsproben zur Überwachung der Inkorporation der eingesetzten Radionuklide, vor allem für Beschäftigte von Kliniken und Pflegediensten sowie für Angehörige, aber auch für den Patienten selbst. Ziel ist die Entwicklung von routinetauglichen Analyseverfahren für ^{223}Ra und ^{225}Ac sowie deren Anwendung zur experimentellen Abschätzung der Strahlenexposition von Kontaktpersonen, die im Zusammenhang mit den Ausscheidungsraten des Patienten steht.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Zur Validierung der entwickelten Routine-Methode für ^{225}Ac in Urin-Tagesausscheidungen wurden zwei Versuchsansätze durch Laborpersonal (eine Laborantin), welches nicht direkt an der Methodenentwicklung beteiligt war, durchgeführt. Dabei wurde eine sehr gute Ausbeute des Tracer-Nuklids ^{243}Am von nahezu 100 % erhalten. Allerdings war die Wiederfindung des Analyt-Nuklids ^{225}Ac signifikant schlechter. Die Differenz der Wiederfindungen von Tracer und Analyt lagen bei 32 bzw. 13 %. Dies ist deutlich schlechter als wie zuvor für diesen Analysenablauf ermittelt. Hier ist es nötig herauszufinden, welche Abweichungen beim Ablauf der Probenbehandlung zu diesen schlechteren Ausbeuten des Analyts geführt haben. Anzunehmen ist, dass es an einer unzureichenden Auflösung des Rückstandes vor der Aufgabe auf die Extraktionssäulen liegt. Voraussichtlich muss das Volumen an 2 M HNO_3 etwas erhöht werden.

Eine Mitarbeiterin aus dem Klinikbereich erklärte sich testweise zur Sammlung einer 24h-Urinprobe in einem Zeitraum bereit, während dem in ihrem Arbeitsbereich ^{225}Ac -Therapien durchgeführt wurden. Die Analyse ihrer Urinprobe mit der neuen Methode ergab einen Messwert für ^{225}Ac unterhalb der Erkennungsgrenze. Die Wiederfindung des Tracers lag bei 60 %.

Für die Methodenentwicklung zur Bestimmung von ^{223}Ra in Urin wurden, basierend auf einer neuen Methode für ^{226}Ra , Überlegungen für ein radiochemisches Trennverfahren zur alpha-spektrometrischen Bestimmung von ^{223}Ra durchgeführt. Die neue Methode für ^{223}Ra soll aus 5 Schritten bestehen: 1. Aufschluss der Probe, 2. Kationenaustausch mittels Dowex-Säule, 3. Extraktionschromatographie mittels Sr-Resin-Säule, 4. Elektrolyse, 5. Alphaspektrometrische Messung. Die Schritte 1 und 4 werden wie für die ^{225}Ac -Methode beibehalten. Besonders Arbeitsschritt 2 gilt es hinsichtlich einer Zeitersparnis anzupassen / zu optimieren, da hier zahlreiche Spülschritte durchzuführen sind, um viele störende Matrixelemente abzutrennen.

Für diese Methode wird ^{226}Ra als Tracernuklid verwendet. Da es sich bei Tracer und Analyt um das gleiche Element handelt, nämlich Radium, muss nicht wie in der Methodenentwicklung für ^{225}Ac darauf geachtet werden, ob diese vergleichbare Ausbeuten haben, da diese sich nicht unterscheiden können. Im Alphaspektrum wird der Peak für ^{215}Po , ein Tochternuklid des ^{223}Ra , ausgewertet, da dieser besonders gut separiert von anderen alpha-Peaks von ^{223}Ra und seinen anderen Tochternukliden (^{219}Rn , ^{215}Po , ^{211}Bi), liegt und ^{215}Po aufgrund der kurzen Halbwertszeit sehr schnell im radiochemischen Gleichgewicht mit ^{223}Ra steht.

Zwei erste Versuche zu dieser Methode wurden bereits durchgeführt und brachten bereits sehr gute Ausbeuten von 83 % und 76 %.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Weitere Validierung der neuen Methode zur Analyse von ^{225}Ac in Urin: Überprüfung der Laborpräzision und der Wiederholbarkeit hinsichtlich wechselnder Bearbeiter. Identifizieren von Problemstellen im Analysenablauf.
- Weitere Versuche zur Methodenentwicklung zur Bestimmung von ^{223}Ra in Urin vor allem hinsichtlich Verbesserung und Beschleunigung der Methode sowie zur Validierung.
- Analyse von Proben aus dem Klinikbereich: z.B. Aufnahme eines Datensatzes von Patienten sowie von ausgewähltem Klinikpersonal. Planung bezüglich Probenahme und -transport mit den Kooperationspartnern aus dem Klinikbereich.

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: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 178.132,00 EUR		Projektleiter: Veikko Oeser	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Zur palliativen Behandlung von metastasierendem, kastrationsrefraktärem Prostatakrebs werden

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP 1.2.2 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

Zur Vermeidung thermischer Luftbewegungen im Kanal wurde ein Wärmetauscher zwischen Ansaugung der Außenluft und Kalibriereinrichtung eingefügt. Zusätzlich wurde der Kalibrierkanal um wenige Zentimeter verlängert, um Verwirbelungen im Probenahme-Bereich zu vermeiden. Im Ergebnis konnten die vorher festgestellten Schwankungen deutlich reduziert aber nicht vollständig vermieden werden. In verschiedenen Versuchen wurde zunächst die Stabilität der relevanten Volumenströme mit zusätzlichen externen Sensoren überprüft. Dabei konnten keine Variationen festgestellt werden. Eine zusätzliche Messung der Radonkonzentration im Kalibrierkanal zeigte jedoch Schwankungen in der gleichen Größenordnung wie die der Aerosole. Diese konnten nur auf unerwartet hohe Schwankungen der Radon-Aktivitätskonzentration in der Außenluft zurückzuführen sein. Deshalb wurde eine zusätzliche Radon-Messeinrichtung in den Ansaugpfad integriert. Unter Verwendung der Summe von Radonquelle und Radon-Außenluftkonzentration konnte nachgewiesen werden, dass die Aerosolkonzentration der Radonkonzentration exakt folgt. Die Reproduzierbarkeit wurde in mehreren Experimenten über Wochen hinweg nachgewiesen. In einer weiteren Versuchsreihe wurde ermittelt, welche Aerosolkonzentration nötig ist, um eine vollständige Anlagerung aller entstehenden Po-218 Atome zu erreichen. Die benötigte Aerosolkonzentration ist mit ca. 15000 cm^{-3} recht hoch, so dass bei langen Expositionszeiten die Filterstandzeiten des Kalibriergutes u.U. nicht hinreichend sind. Die Messunsicherheitsbilanz der Aerosol-Aktivitätsmessung wurde vollständig mathematisch definiert. Für eine direkte Rückführung musste die Zähleffizienz der Filter/Detektoranordnung analytisch ermittelt werden. Dazu wurde ein Programm entwickelt und die berechneten Ergebnisse anhand von Messungen mit Kalibrierstrahlern verifiziert. Unter Anwendung der berechneten Zähleffizienz war festzustellen, dass die tatsächliche Po-218 Konzentration etwa 20% unter dem Erwartungswert liegt. Ursachen könnten eine trotz hoher Partikelkonzentration möglichen Anlagerung von Po-218 Atomen an der Kanalwand oder Verluste an der Messeinrichtung selbst (Filter, Filtergehäuse) sein. Hier besteht weiterer Klärungsbedarf.

4. Geplante Weiterarbeiten

Untersuchungen zu den festgestellten Abscheideverlusten. Nachdem nun eine reproduzierbare und determinierte Aerosolkonzentration vorliegt, sollen Homogenitäts-Tests mit verschiedenen Anordnungen des Kalibrierguts durchgeführt werden. Geplant ist die Verwendung von je zwei Geräten des Typs EQF3220, poCAMon und Aer5000. Zu genauen Positionierung der jeweiligen Probenahme-Einrichtung der Geräte an der Probenahmestelle im Kanal müssen gerätespezifische Träger konstruiert und gefertigt werden. Die Durchflüsse der für die Tests verwendeten Geräte müssen vorab kalibriert werden.

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: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.964.389,00 EUR	Projektleiterin: 1 Dr. Johanna Mirsch	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

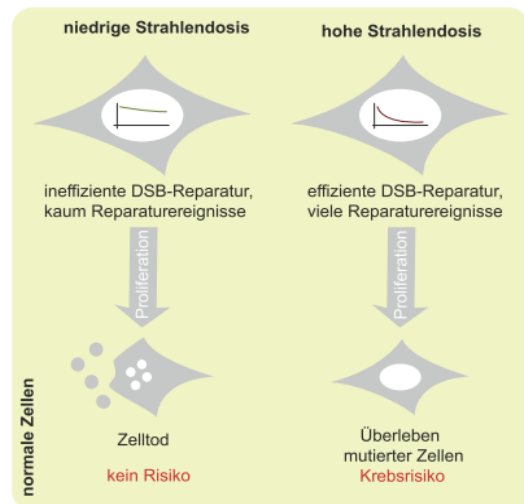


Abb. 1: Graphische Darstellung der Arbeitshypothese im Projekt LowRad

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

2. Untersuchungsprogramm /Arbeitspakete

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

- Welche molekularen Mechanismen liegen der ineffizienten DSB-Reparatur zugrunde?
- Welches Schicksal erleiden Zellen mit unreparierten DSBs aufgrund der ineffizienten Reparatur?

- Wie beeinflussen Tumor-assoziierte Signalwege die zelluläre Reaktion auf niedrige Strahlendosen?

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Teilprojekt 1 und 2:

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

In TP1 wurde untersucht, welche PRDX Isoform (durch die Interaktion mit DNA-PKcs) die Reparatureffizienz nach Bestrahlung mit Röntgenstrahlen moduliert. Dazu wurden zentrale Experimente, die bisher mit einem siRNA-Pool durchgeführt wurden, mit einzelnen siRNAs gegen PRDX1, PRDX2 und PRDX5 wiederholt. Erste Ergebnisse legen nahe, dass der Effekt auf PRDX1 beruht. Weitere Experimente sollen dieses Ergebnis konsolidieren. In TP2 laufen die Vorbereitungen für den siRNA-Screen zur Identifizierung neuer Faktoren, die die Reparatureffizienz nach niedrigen Dosen regulieren. Hier wurde die Möglichkeit zur Umsetzung des Screens mittels Lebendzellmikroskopie in MCF10A Reporterzellen überprüft, wobei die Messung der Kinaseaktivität der DNA-PKcs als Endpunkt der Analyse dienen sollte. Leider war dieses experimentelle Setup bzw. die Zelllinie nicht ideal, sodass derzeit umfangreiche Optimierungsstudien für den Screen in 82-6 hTERT vorgenommen werden.

Teilprojekt 3 und 4:

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

In TP3 wurde mithilfe des *Cytokinese-blocked Micronuclei-Assays* eine Dosisabhängigkeit der Bildung von Mikronuklei (MN) nach Bestrahlung von 82-6hTERT-Zellen mit Röntgenstrahlen nachgewiesen. Ein Anstieg der MN konnte bis in den Niedrigdosisbereich (25 mGy) detektiert werden. Die Ergebnisse nach 10 mGy unterliegen großen Schwankungen, sodass hier zusätzliche Experimente durchgeführt werden. Zur Verifikation der Resultate wird die Bildung von MN nach unterschiedlichen Reparaturzeitpunkten untersucht und der Assay für eine weitere Zelllinie (RPE1-Zellen) angepasst. In TP4 wurden die MCF10A Zellen weiter charakterisiert und in wachsenden MCF10A-WT Zellen sowie MCF10A Reporterzellen wurde die ineffiziente Reparatur nach niedrigen Strahlendosen und die korrespondierende Inaktivität der DNA-PKcs verifiziert. Diese Experimente werden nun in Zusammenarbeit im TP5 sukzessive auf die Lebendzellmikroskopie übertragen und dazu auch Neocarzinostatin (NCS) zur DSB-Induktion getestet, da dies einfacher wäre als eine Bestrahlung.

Teilprojekt 5 und 6:

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

In TP5 wurden in enger Zusammenarbeit mit TP2 und TP4 die Etablierungsstudien v.a. im Hinblick auf die Belichtungszeiten für die Lebendzellmikroskopie zur Untersuchung niedriger Strahlendosen fortgesetzt. Weiterhin wurde eine Reporterzelllinie mit einer Markierung des endogenen 53BP1 hergestellt, wobei sich die bisher getesteten Klone leider nicht für unsere Studien eignen. Im Rahmen einer Bachelorarbeit wurden systematisch verschiedene Methoden untersucht, um die Zellen in Quieszenz zu bringen, was die Studien aller TPs unterstützen sollte. TP6 konzentriert sich weiterhin auf die Entwicklung eines automatischen

Segmentierungs- und Tracking-Programm zur Quantifizierung von Foci in MCF10A. Zu diesem Zweck wurde in Zusammenarbeit mit TP2, TP4 und TP5 ein maßgeschneidertes neuronales Netzwerk trainiert, das sowohl für Mikroskopiebilder als auch für Bilder aus Lebendzellmikroskopiefilmen (von TP5) anwendbar ist. Derzeit wird das Modell systematisch und statistisch validiert, um zu untersuchen, ob es zum Tracking der Foci geeignet ist.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die beschriebenen Studien der einzelnen Teilprojekte werden fortgesetzt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

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

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität Freiburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 070A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2022 bis 31.07.2025	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.428.963,00 EUR	Projektleiter: Dr. Simon Procz	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

Das Forschungsvorhaben ist in zwölf Arbeitspakete (AP) gegliedert, dabei ist die Universität Freiburg verantwortlich für die Durchführung der Arbeitspakete 3-11.

- AP1: TPX3 Detektoren für OSKAR-3 Prototypen
- 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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse im Berichtszeitraum

- AP1: Nach der Lieferung des ersten 5 mm CdTe Detektors im Mai 2023, konnten Ende 2023 Bestellungen für zwei weitere 3 mm dicke Detektoren platziert werden, die aktuell kommerziell nicht verfügbar sind. Der erste 3 mm Detektor ist eingetroffen.
- AP3: Ein kompletter, funktionsfähiger OSKAR-3-B Prototyp wurde beim 1. Meilenstein präsentiert. Dieser Prototyp verwendet den 5-mm-CdTe-Detektor, bietet aber die Möglichkeit, andere Detektoren mit minimalen Änderungen zu nutzen.
- AP4: Der OSKAR-3-B Prototyp wird an den Projektpartner EMI zum Testen weitergeleitet. Weitere Entwicklungen und Debugging erfolgen parallel zu den Rückmeldungen.
- AP6: Die Arbeiten in AP6 in den ersten Projektmonaten konzentrierten sich auf die Ausschreibung und Auswahl geeigneter Wissenschaftler für die offene Doktorandenstelle. Die Doktorandenstelle C. ist seit Ende 2023 besetzt, und Doktorand D wird im 2. Quartal 2024 besetzt. Parallel dazu wurden erste Arbeiten zum Aufbau und zur Konzeption der Datenerfassung in Zusammenarbeit mit anderen Forschungsgruppen durchgeführt.
- AP7: Nach ersten Leistungstests wurden die Detektoren kalibriert. Diese Kalibrierung gewährleistet die korrekte Energiemessung der Radionuklide. Der Einsatz eines 5-mm-CdTe-Detektors mit dem ersten Prototyp wurde ebenfalls getestet.
- AP11: Der allgemeine Algorithmus zur Compton-Lokalisierung wurde entwickelt und mit dem 5-mm-CdTe-Detektor getestet. Eine gute Übereinstimmung der Position der Quellen mit einer Fehlergrenze von unter 10 % wurde erreicht. Ein Mindestabstand von 30 cm zwischen zwei Quellen ist für eine korrekte Identifizierung erforderlich. Dieser Wert liegt in Übereinstimmung mit der technischen Planung.
- AP12: Der Prototyp OSKAR-3-B wird mit 3 mm Detektor Anfang Februar 2024 an den Projektpartner EMI weitergeleitet, um Feedback von Sicherheitsbehörden u.a. zu erhalten.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Weiterarbeiten richten sich nach dem Arbeitsplan.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum wurden keine Veröffentlichungen publiziert. Erste Veröffentlichungen sind für die zweite Jahreshälfte 2024 in Vorbereitung.

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: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 217.076,00 EUR	Projektleiterin: Dr. Victoria Heusinger-Heß	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Der Mensch besitzt keinerlei Rezeptoren, um radioaktive Strahlung wahrnehmen zu können und benötigt somit technische Unterstützung, um diese 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 eine bildlich referenzierte Lokalisationsbestimmung der Strahlungsquelle zu ermöglichen, darüberhinaus wird das System aber auch eine Identifizierung des strahlenden Radionuklids bieten. Das EMI wird innerhalb des Projekts seine Kontakte zu diversen Endanwendern aus dem BOS-Bereich, insbesondere den Entschärferdiensten nutzen und die entwickelten Prototypen auf ihre Tauglichkeit und Fähigkeiten in Einsatzszenarien, insbesondere im Kontext des USBV-Verdachts evaluieren und die Ergebnisse in den Entwicklungsprozess zurückspiegeln, so dass am Ende des Projekts sichergestellt wird, dass das System für die BOS-Kräfte auch im robotergestützten Einsatz nutzbar ist.

Ein Bezug zu anderen derzeit laufenden Vorhaben besteht nicht.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Für das OSKAR Teilprojekt B relevante Arbeitspakete:

AP4 (FVM 11-18): OSKAR-3 Prototyp Tests und Debugging – Unterarbeitspaket AP4A: Evaluierung des Nutzens des OSKAR-3-Systems für BOS Behörden

AP10 (FVM 25-33): OSKAR-4 Prototyp Tests und Debugging – Unterarbeitspaket AP10A: Evaluierung des Nutzens des OSKAR-4-Systems für BOS Behörden

AP12 (FVM 1-36): Evaluierung Strahlungskamera für BOS Behörden und weitere Endanwender: Design der Evaluationsdurchführungen und dafür notwendiger Versuchsumgebung und -objekte und Endanwendereinbindung begleitend zu AP4 & 10.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP10: Wurde noch nicht begonnen.

AP4: Der Beginn des Arbeitspaketes wurde auf Grund der Verzögerungen im Kamera-Bau beim Projektpartner FMF ins erste Quartal 2024 verschoben.

AP12:

Die im ersten Halbjahr grob entworfenen Messplanungen wurden weiter verfeinert und mit Endanwendern vom Strahlenschutz des Ministeriums für Umwelt, Klima und Energiewirtschaft Baden-Württemberg (UM BW) besprochen, sowie erste Planungen bezüglich gemeinsamer Messkampagnen vor Ort bei den Strahlenschützern, als auch in den entsprechenden Laboren und Räumlichkeiten des FTU/ KIT aufgestellt.

Basierend darauf wurde die Versuchsmatrix erweitert und weiter verfeinert, anhand derer die ersten Evaluationstests durchgeführt werden sollen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im 1. Halbjahr 2024 werden die Messkampagnen am EMI mit den dort vorhandenen Röntgenquellen (z.B. Feinfokusröhren bis 225 keV, CT-Anlage bis 300 keV, Linearbeschleuniger ~8MeV, Röntgenpunktquelle 120 keV, Röntgenblitzquellen bis 450 keV), sowie am FTU/KIT und den Räumlichkeiten des Strahlenschutzes am UM BW mit natürlichen Strahlen in verschiedenen Stärken und in unterschiedlichen Messparameterkonfigurationen (Abstände, Abschattung, Verstecke).

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: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 31.253,00EUR	Projektleiter: Dr. Simon Procz	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

- AP2: Algorithmen Radionuklid-Identifikation TPX3/TPX4

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die Entwicklung einer Radionuklid-Datenbank für die Radionuklid-Identifikation mittels Look-up-table als auch mittels direkter Energieanalyse wurde begonnen und konnte für α -Emitter bereits abgeschlossen werden. Hierfür wurden Algorithmen für dicke CdTe Sensoren weiter-entwickelt, die mittels Clusteranalyse eine hinreichend präzise Energieauflösung erzielen, um so sowohl unterschiedliche, relevante α - als auch γ -Nuklide identifizieren zu können, als auch um α - und γ -Events voneinander unterscheiden zu können.

Um hierfür eine hinreichend genaue Energieauflösung erzielen zu können, musste gegenüber der ursprünglichen Projektplanung zusätzlich eine clusterbasierte Kalibrierung des Detektors entwickelt werden, die reale α - und γ -Events über die Frontseite des Detektors analysiert und für jeden Detektorpixel lokale energieabhängige Effizienzen bestimmt.

Es konnte gezeigt werden, dass eine erfolgreiche Identifikation relevanter α -Nuklide erreicht wird und für γ -Nuklide ebenfalls durch geplante weitere Messungen erreicht werden kann.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Weiterarbeiten richten sich nach dem Arbeitsplan und beinhalten insbesondere weitere Messungen an γ -Nukliden und die Analyse von β -Events.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum wurden keine Veröffentlichungen publiziert. Erste Veröffentlichungen, welche die Algorithmen zur clusterbasierten Kalibrierung und radionuklid-Identifikation beschreiben, sind für die zweite Jahreshälfte 2024 in Vorbereitung.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsklinikum – Klinik für Strahlentherapie – Arbeitsgruppe Strahlen-Osteoimmunologie; UKER		Förderkennzeichen: 02 NUK 073
Vorhabensbezeichnung: NukSiFutur Nachwuchsgruppe: (Osteo-) Immunologische geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten in der Strahlenempfindlichkeit und deren Konsequenzen für Perspektiven im Strahlenschutz		
Zuordnung zum FuE-Programm: Förderung von Nachwuchsgruppen aus den Natur- und Ingenieurwissenschaften: „Kreativer Nachwuchs forscht für die Nukleare Sicherheits-, Strahlen- und Rückbauforschung (NukSiFutur),“		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2022 bis 30.06.2027	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.832.438,00 EUR	Projektleiter: Dr. Lisa Deloch	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Bislang gibt es einzelne Untersuchungen zur geschlechtsspezifischen Strahlenempfindlichkeit, allerdings fehlt es noch an systematischen Untersuchungen besonders in Bezug auf (osteo)immunologische Vorgänge. Bei den Arbeiten wird nun nicht nur Geschlecht, sondern auch Alter und Entzündungsstatus sowie verschiedene Strahlenqualitäten untersucht. Somit wird eine große Bevölkerungsdichte abgebildet und ein breites Spektrum an 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

Im Q3/2023 wurden die beiden noch offenen naturwissenschaftlichen Doktorandenstellen besetzt womit nun alle beantragten Stellen besetzt sind. Erste Daten konnten bereits im Rahmen der DeGBS Jahrestagung in Form von vier Posterbeiträgen präsentiert werden und die Projektleitung Zusätzlich als Chair und Posterjurorin fungierte. Ebenfalls im Q3/2023 wurden die bisherigen Arbeiten im Bereich der Radonforschung der Projektleitung mit dem *Gastein Award 2023 Basic research Publikationspreis* ausgezeichnet. Die bisherigen Arbeiten zu Geschlechts- und Altersspezifischen Unterschieden wurden auf der *European Radiation Protection Week* in Dublin, Irland im Rahmen eines Vortrags vorgestellt. Weitere Fortbildungs- und Kongressteilnahmen in Q3 und Q4/2023 waren unter anderem die Teilnahme aller 3 Doktoranden an der Fortbildungsreise des Club100 der DEGRO. Auch der 2. *Round Table* im Q3/2023 wurde von der Projektleitung mitorgansiert und Co-moderiert. Der *Round Table* soll sich zusammen mit Vertretern verschiedener Fachgesellschaften und Institution als Instrument zur Mitgestaltung der Thematik der Zukunft der Strahlenforschung in Deutschland etablieren. Weiterhin wird die Habilitation sowie, die Teilnahme im FAUnext Programm der FAU, einem Fortbildungsprogramm für PotentialträgerInnen (abQ4/2023) weiterverfolgt. Das im Berichtszeitraum 01.01.2023 bis 30.06.2023 angekündigte FAU Magazin mit einem Bericht über die Arbeitsgruppe wurde im Q4/2023 veröffentlicht und ist dem Bericht angehängt. Die auf den KERNthemen 2023 geschlossenen Kooperation wurde im Q4/2023 mit der Abholung der Proben aus dem Helmholtzzentrum München, erfolgreich gestartet. Im physikalischen Projekt (P1) wurden im Q3 und Q4/2023 die Pläne sowie Liste der benötigten Materialien inklusive Kostenvoranschläge zum Ausbau der Radonkammer am GSI Helmholtzzentrum Darmstadt, fertiggestellt. Hervorzuheben ist hierbei ein möglicher Ansatz um auch Zellkulturversuche in Zukunft effektiv und ohne Austrocknung der Zellen durchführen zu können. Erste Testsimulationen zur späteren Dosimetrieabschätzung der Mixed-Beam Kammer wurden ebenfalls durchgeführt. Weiterhin fertigte der Doktorand ein Review über Einrichtungen und Systeme für biologischen Strahlenforschung in Europa an. Das Manuskript wird im Q1/2024 eingereicht. Im ersten Biologischen Projekt (P2) besuchte die Doktorandin im Q3/2023 die Christoph Schmelzer Summer School. Die Arbeiten zur Untersuchung der Oberflächenmarker und ROS-level in Makrophagen wurden durchgeführt. Als erste Altersgruppe für die Geschlechts- und Altersabhängige Strahlenantwort wurden Makrophagen aus 6 Wochen alten Wildtyp Weibchen untersucht. Als ein Ergebnis kann festgehalten werden, dass Makrophagen, in Abhängigkeit des Subtyps, in ihrem Phänotyp moduliert werden können. So scheinen entzündliche M1 Makrophagen relativ starr in Ihrem Phänotyp verankert zu sein, wohingegen anti-entzündliche M2 leichter in ihrem Phänotyp verändert werden können. Auch im 2. Biologischen Projekt (P3) konnten bereits erste Ergebnisse zu den Geschlechts- und Altersspezifischen Einflüssen auf eine mit Röntgenstrahlen induzierte Strahlenantwort gewonnen werden. Erwähnenswert ist hierbei, dass die bisherige Methode zur Auswertung differenzierter Osteoklasten weiter verbessert wurde. Die Doktorandin übernahm dankenswerterweise ebenfalls die Betreuung einer medizinischen Doktorarbeit, welche im Q4/2024 gestartet ist.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im Q1/2024 in Zusammenarbeit mit dem GSI Helmholtzzentrum Darmstadt der Strahlenschutz zur Anlieferung und dem Einbau der neuen Radonquelle fertiggestellt, und Gastwissenschaftlerverträge für alle drei Naturwissenschaftlichen Doktoranden abgeschlossen werden. Weiterhin ist die Fortführung der Arbeiten an der Mixed Beam Einheit vorgesehen, sowie die Etablierung der Isolation und Versuchsdurchführung mit murinen Haut- und Lungenfibroblasten zur Untersuchung des Geschlechtsspezifischen Effekts ionisierender Strahlung. Besonders für die Untersuchungen in der Radonkammer sind diese Experimente von Wichtigkeit, da hier die Aufnahme über die Lunge eine entscheidende Rolle spielt, und die Haut großflächig in Kontakt mit Radon kommt. In P2 sollen die Versuche mit 6 Wochen alten Männchen analog zu den in Weibchen durchgeführten Versuchen abgeschlossen werden, was in einem ersten Schritt die Gegenüberstellung der Oberflächenmarker sowie ROS Levels beider Geschlechter ermöglichen soll. Die Durchführung funktionellen Assays welche in Kombination mit den bisherigen Versuchen umfassende Erkenntnisse über eine Funktionalität von Makrophagen Subtypen nach Strahlenexposition ermöglichen, steht ebenfalls im Fokus. In P3 soll auch hier ein weiterer Fokus auf die Funktionalität der Osteoklasten gelegt werden, so ist z.B. die Vermessung der TRAP-Aktivität mittels ELISA und qPCR geplant. Die med. Doktorandin wird die Experimente zum Einfluss der Zellto-desform auf eine Osteoklastendifferenzierung fortführen. Alle vier Doktoranden bereiten Abstracts zur Präsentation der Daten auf der Jahrestagung der DEGRO sowie des 2. jDeGBS Young Scientist Symposiums vor. Für Q2/2024 ist ein Besuch der Forschungs-Neutronenquelle FRM II sowie ein gemeinsamer Workshop aller NukSiFutur Nachwuchsgruppen geplant. Die Projektleitung wurde unter anderem zu einem Vortrag der DGMP Akademie sowie einem Vortrag im Rahmen eines Symposiums der AG "Physik und Abrüstung" der DPG eingeladen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

(1) T. Weissmann, S. Mansoorian, M S May, S. Lettmaier, L. Deloch, S. Speer, M. Balk, B. Frey, U S Gaipl, C. Bert, L V Distel, F. Walter, C. Belka, S. Semrau, H. Iro, R. Fietkau, Y. Huang, F. Putz, Deep Learning for Analyzing Nodal Metastasis Distribution in Head and Neck Cancer: Implications for Radiotherapy Target Volume Design, *Cancers (Basel)* 2023 Sep 18;15(18):4620 doi: 10.3390/cancers15184620

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

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

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Hochschule Mittelhessen (THM)		Förderkennzeichen: 02 NUK 076A
Vorhabenbezeichnung: Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2025	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 419.577,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Klemens Zink	

1. Vorhabenziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Wissenschaftliches Vorhabenziel ist die Erarbeitung grundlegender strahlenbiologischer und strahlenphysikalischer Daten und Methoden für die ^{12}C -Partikeltherapie, die erforderlich sind, um die Therapie thorakaler Tumore entscheidend zu verbessern.

Zum Erreichen dieser Ziele ist ein Konsortium aus 7 wissenschaftlichen Partner gebildet worden, die das Gesamtprojekt bestehend aus 8 Arbeitspaketen bearbeiten:

- **AP 1:** Universitätsklinikum Eppendorf / Universität Marburg - DSB-Reparatur
- **AP 2:** Universität Marburg / Universitätsklinikum Gießen-Marburg - Targeting
- **AP 3:** Universität Marburg / Universität Gießen - Immuntherapie
- **AP 4:** GSI Helmholtzzentrum Darmstadt - Local Effect Model
- **AP 5: Technische Hochschule Mittelhessen / Universität Marburg - Monte Carlo Simulationen auf zellulären Skalen (Teilprojekt 02NUK076A auf das sich der vorliegende Bericht bezieht)**
- **AP 6:** GSI Helmholtzzentrum Darmstadt / Technische Hochschule Mittelhessen - Bragg- Peak-Modulation
- **AP 7:** GSI Helmholtzzentrum Darmstadt / Technische Hochschule Mittelhessen - 3D- Reichweitenmodulator/FLASH-Bestrahlungen
- **AP 8: Technische Hochschule Mittelhessen - Koordination und Management (Teilprojekt 02NUK076A auf das sich der vorliegende Bericht bezieht)**

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

Das Vorhaben beinhaltet sieben wissenschaftliche Arbeitspakete sowie ein übergeordnetes Arbeitspaket Projekt- und Qualitätsmanagement. Wissenschaftliches Gesamtziel des Forschungsverbundes ist es, die strahlenbiologischen, physikalischen sowie technologischen Voraussetzungen für die erfolgreiche Therapie von Patienten mit bewegten thorakalen Tumoren durch ^{12}C -Ionen zu erarbeiten.

Mit den strahlenbiologischen Untersuchungen in **AP1**, **AP2** und **AP3** sollen Voraussetzungen für eine verstärkte Inaktivierung der Tumorzellen mittels einer ^{12}C -Ionentherapie bei gleichzeitiger Verringerung der Nebenwirkungen im Normalgewebe erarbeitet werden. Dies erfordert eine detaillierte Charakterisierung der Schadenserezeugung nach ^{12}C -Bestrahlung sowie eine umfassende Analyse der beteiligten Reparaturprozesse (**AP1**). Hierauf aufbauend sollen die Möglichkeiten einer gezielten Strahlensensibilisierung nach ^{12}C -Bestrahlung untersucht werden, wobei der Fokus insbesondere auf der Inhibition der beiden häufig im NSCLC mutierten Signalwege MAPKK/MEK-1/-2/ERK und PI3K-mTOR liegt (**AP2**). Weiterhin soll die Strahlenwirkung auf die Immunzellpopulationen im Mikromilieu untersucht werden, um beim NSCLC die Voraussetzungen für eine optimale Kombination einer ^{12}C - Bestrahlung mit einer gezielten Immuntherapie zu erarbeiten (**AP3**). Da DNA Reparatur, Signaling und Immunogenität auf molekularer Ebene zusammenhängen, soll in einer engen Quervernetzung zwischen den APs Assoziationen definiert und molekulare Interaktionen aufgedeckt werden.

Die strahlenbiologischen Experimente sollen an ausgewählten NSCLC-Zelllinien, welche die Heterogenität dieses Tumors widerspiegeln, sowie an frischen Tumorproben durchgeführt werden. Für die Experimente sind identische Versuchsansätze, nach bestehenden Protokollen für ex-vivo Assays geplant. Diese sind von PD Dr. Mansour am UKE und von Prof. Dr. Savai am ILH mit Erfolg etabliert worden. Das entsprechende Tumormaterial wird von dem Verbund des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL, koordinierendes Zentrum: JLU Gießen, Sprecher Prof. Dr. Seeger, wissenschaftlicher Koordinator Prof. Dr. Savai) zur Verfügung gestellt und die Verarbeitung durch Prof. Dr. Savai (**ex vivo Assay**, **AP1-3**) koordiniert. Die Bestrahlung der verschiedenen Zellkulturen sowie der Tumorproben mit ^{12}C -Ionen erfolgt am Marburger Ionenstrahltherapiezentrum (MIT) unter der Leitung von Dr. Schötz (**AP3 und AP1**).

Mit den Arbeitspaketen **AP4** und **AP5** sollen die für die klinische Nutzung der ^{12}C -Ionen essentiellen biophysikalischen Modelle (LEM) zur Vorhersage der RBW weiterentwickelt und relevante Basisdaten erarbeitet werden. Durch die ideale Verknüpfung mit den Arbeitspaketen **AP1** und **AP2** ist eine direkte Validierung des Modells möglich. Neben der Modellierung der Daten hinsichtlich der Tumor-Kontrollwahrscheinlichkeiten (TCP) wird in einem weiteren Schritt auch die Modellierung der Toleranzdosen des umliegenden gesunden Lungengewebes (NTCP) sowie des Risikos strahleninduzierter Sekundärtumoren erfolgen.

Im Arbeitspaket **AP5** werden Monte-Carlo Berechnungen der track-structures auf zellulä-

ren Skalen durchgeführt. Damit sollen u.a. erstmalig Vorhersagen hinsichtlich der Häufigkeit und Komplexität von DSB erarbeitet werden. Diese Arbeiten werden wichtige Rückschlüsse bezüglich der Relevanz einer detaillierten, mechanistischen Modellierung im Vergleich zur semi-empirischen Modellierung des LEM erlauben und werden in enger Abstimmung mit **AP4** durchgeführt.

Mit den Arbeitspaketen **AP6** und **AP7** sollen wichtige technologische sowie physikalische und dosimetrische Voraussetzungen für die Bestrahlung bewegter Lungentumoren mit ^{12}C -Ionen geschaffen werden. **AP6** beschäftigt sich mit der Weiterentwicklung eines Modells zur Berücksichtigung der Reichweitenmodulation der Partikelstrahlung in der Lunge. Ziel ist die adäquate Berücksichtigung dieses physikalischen Effekts in der patientenindividuellen Dosisoptimierung und Dosisberechnung. Mit dem Arbeitspaket **AP7** soll durch die Weiterentwicklung des 3D-Reichweitenmodulators ein völlig neuer technologischer Weg der Bewegungskompensation beschritten werden. Der Reichweitenmodulator macht es möglich, die Bestrahlungszeiten in den Bereich weniger Sekunden abzusinken, womit eine Bestrahlung während sehr kurzer Atempausen ermöglicht wird und damit das Problem der Bewegung ausgeschaltet wird. Insbesondere dieses Arbeitspaket ist für die kooperierende Industrie von hoher Relevanz.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP 5: Monte Carlo Simulationen auf zellulären Skalen

Im Arbeitspaket 5, Monte Carlo Simulationen auf zellulären Skalen (02NUK076A), wurde die fluoreszierende H_2O_2 -Sonde "AmplexRed" eingesetzt, um die Anzahl entstehender H_2O_2 -Moleküle bei der Bestrahlung mit Protonen, Kohlenstoffionen, Photonen und Elektronen unterschiedlicher Energien und Dosen messtechnisch zu bestimmen. Dazu wurden Eppendorf-Tubes mit deionisiertem Wasser gefüllt und am Marburger Ionenstrahl-Therapiezentrum sowie der Strahlentherapie des Universitätsklinikums Gießen-Marburg bestrahlt. Die Proben wurden anschließend im strahlenbiologischen Labor des BMFZ mit einem Spektralphotometer ausgelesen und die Konzentration von H_2O_2 -Molekülen bestimmt. Für die Simulationen wurden die Eppendorf-Tubes im Monte Carlo Code Geant4-DNA modelliert und mit den in den Experimenten verwendeten Strahlungsqualitäten bestrahlt. Es konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse der Experimente und Simulationen gut übereinstimmen und zu Literaturwerten passen. Die erarbeiteten Ergebnisse werden auf der Tagung der „European Society for Therapeutic Radiology and Oncology“ (ESTRO) im Mai 2024 vorgestellt werden. Des Weiteren wurde mit der Optimierung der Simulationen von DNA-Schäden begonnen. Insbesondere wurde der Monte Carlo Code Geant4-DNA modifiziert, um die Unterscheidung von intra- und inter-track Doppelstrangbrüchen zu ermöglichen. Die Daten dieser Untersuchung werden für die Zusammenarbeit mit dem Arbeitspaket 4 benötigt.

Zusätzlich wurde ein weiteres chemisches Dosimeter, die FRICKE-Lösung, für die Validierung des Monte Carlo Codes Geant4-DNA verwendet. Die FRICKE-Lösung besteht aus Eisen(II)-Ionen welche bei Bestrahlung zu Eisen(III)-Ionen oxidieren. Diese Eisen(III)-Ionen zeigen ein erhöhtes Absorptionsvermögen im UV-Bereich. Über die Auswertung der bestrahlten Proben mit einem Photospektrometer kann die Anzahl der entstandenen Eisen(III)-Ionen bestimmt werden. FRICKE-Lösungen wurden mit Kohlenstoffionen, Protonen, Photonen und Elektronen unterschiedlicher Energien bestrahlt und Kalibrierkurven experimentell bestimmt. Aus den Steigungen der Kalibrierkurven wurde die Menge an Eisen(III)-Ionen pro bestrahlter Dosis abgeleitet. Die Bestrahlung der FRICKE-Lösungen wurde anschließend mit Geant4-DNA simuliert. Es konnte gezeigt werden, dass die Vorhersage der Monte Carlo Simulationen mit den Experimenten für hoch-LET Strahlung innerhalb von ~7% übereinstimmen. Für niedrig-LET Strahlung weichen Simulation und Experiment allerdings um bis zu ~40% voneinander ab. Im Rahmen der Untersuchungen zur FRICKE-Dosimetrie wurde in Zusammenarbeit mit dem Fachbereich Physik der Philipps-Universität Marburg eine Masterarbeit betreut und erfolgreich abgeschlossen. Damit sind erste Teile der Meilensteine V5.1 und V5.2 abgearbeitet.

AP8: Koordination und Management

Die für das Arbeitspaket 4 eingestellte Doktorandin hat im Juli 2023 innerhalb der Probezeit gekündigt. Die Stelle konnte aber mittlerweile durch Christian Deglow neu besetzt werden. Die verzögerte Einstellung des Doktoranden wird zu einer Verzögerung der Abarbeitung der im Arbeitspaket 5 definierten Meilensteine führen.

Bei der Finanzierung des Projekts ist das Problem aufgetreten, dass die Mittel für das Projekt zu früh ausgezahlt wurden, aber durch die verzögerte Besetzung der Stellen noch nicht vollumfänglich abgerufen werden konnten. Entsprechend werden Strafzinsen fällig, die allerdings nicht aus den Projektmitteln gezahlt werden dürfen. Für die Lösung dieses Problems hat der Projektleiter, Prof. Zink, eine Arbeitsgruppe mit den Finanzabteilungen aller im Projekt beteiligten Institutionen gegründet.

Im Juli 2023 ist die Homepage des PARTITUR-Projekts online gestellt worden und ist unter dem folgenden Link erreichbar:

<https://www.thm.de/lse/klemens-zink/partitur>

Auf der Homepage werden das Verbundprojekt, die einzelnen Arbeitspakete, wissenschaftlichen Partner und PhD-Studierenden vorgestellt. Ferner wird die Homepage genutzt, um von Veranstaltungen innerhalb des PARTITUR-Projekts zu berichten. Die Homepage wird regelmäßig überarbeitet und auf den neuesten Stand gebracht.

Weiterhin wurden monatlich Online-Meetings mit allen Beteiligten des PARTITUR-Projekts organisiert und durchgeführt. Neben organisatorischen Aspekten dienen diese Meetings dazu, über den aktuellen Stand der jeweiligen Arbeitspakete zu berichten. Darüber hinaus gibt es regelmäßige Online-Treffen der Projektsprecher Klemens Zink und Ulrike Theis mit dem Koordinator Kilian Baumann, um die wissenschaftlichen Arbeiten zwischen den Arbeitspaketen zu koordinieren.

Außerdem wurde mit der Organisation des Lehrcurriculums begonnen. Das Curriculum wird vom 20. bis 22. März 2024 an der Philipps-Universität Marburg stattfinden. Geplant sind Lehrveranstaltungen rund um das Thema Strahlen- und Partikeltherapie aus physikalischer, biologischer und medizinischer Sicht sowie Besuche der Strahlentherapie, des Partikeltherapiezentrum und der Labore des Biomedizinischen Forschungszentrums (BMFZ).

Des Weiteren wurde ein NAS-Datenserver eingerichtet, der von allen Projektbeteiligten genutzt wird, um im Rahmen des Forschungsprojekts generierte Daten zu speichern und zwischen den einzelnen Arbeitspaketen auszutauschen. Ferner werden auf dem Server alle Berichte und Protokolle der Meetings gespeichert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Seit der Einstellung des Doktoranden erfolgt die Abarbeitung der Arbeitspakete gemäß Vorhabenbeschreibung:

V5.1: Kommissionierung GEANT4-DNA: Optimierung der physikalischen Transportmodelle und Transportparameter des Monte-Carlo Codes Geant4-DNA für eine effiziente Simulation des Strahlungstransports auf zellulärer Skala.

V5.2: Erstellen molekularer Geometrien für die Simulationen: Modellierung relevanter Zellbausteine in GEANT4-DNA für vergleichende Zellexperimente.

V5.3: Benchmarking des Monte-Carlo Codes: Simulationsbasierte, quantitative Bestimmung von Doppelstrangbrüchen in Abhängigkeit der Strahlungsart und -energie. Vergleich der Ergebnisse mit strahlenbiologischen Experimenten. Bestimmung der Komplexität der DSB. Vergleich der Ergebnisse mit den Vorhersagen des LEM.

Im weiteren Verlauf werden die Experimente der H₂O₂-Sonde "AmplexRed" erweitert werden, um Abhängigkeiten der Ausbeute von H₂O₂ von verschiedenen Parametern wie der Sauerstoffkonzentration und pH-Wert zu untersuchen und mit entsprechenden Monte Carlo Simulationen zu vergleichen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Dosimetric analysis of a synchrotron-based carbon ion beamline for FLASH experiments, Tagungsbeitrag FRPT 2023, 5. – 7. Dezember 2023, Toronto, Kanada
- Unveiling the enigma: Does FLASH generate more or less H₂O₂ than the conventional dose rate irradiation, and what is the underlying mechanism? Tagungsbeitrag FRPT 2023, 5. – 7. Dezember 2023, Toronto, Kanada
- Experimental verification of the chemical phase in TOPAS-nBio, Tagungsbeitrag ESTRO 2024, 3. – 7. Mai 2024, Glasgow, UK
- Commissioning of the Fricke solution dosimeter for particle therapy, Tagungsbeitrag ESTRO 2024, 3. – 7. Mai 2024, Glasgow, UK
- Experimental verification of the radiolysis in the chemical phase in Geant4-DNA, PTCOG 2024, 10. - 15. Juni 2024, Singapur

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Philipps-Universität Marburg, Biegenstr. 10 35032 Marburg	Förderkennzeichen: 02 NUK 076B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt B	
Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie/Nukleare Sicherheitsforschung	
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2025	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023
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:

Ziel ist es, für NSCLC ein gezieltes duales Targeting in Kombination mit einer 12C-Bestrahlung zu etablieren. Die Versuche konzentrieren sich dabei auf die beiden häufig im NSCLC mutierten Signalwege MAPKK/MEK-1/-2/ERK sowie PI3K-mTOR. Mit dem Versuch (V2.1) soll in NSCLC-Zelllinien die Aktivierung der beiden Signalwege nach 12C-Bestrahlung bestimmt werden. Da diese Signalwege miteinander interagieren, wird ein „Doppeltargeting“ mit den Inhibitoren BEZ235 (PI3K/mTOR-Inhibitor) und PD98059 (MAPKK/MEK-1/-2/ERK-Inhibitor) durchgeführt. Der Einfluss dieser Inhibition soll bezüglich Zellüberleben (V2.2) als auch DSB-Reparatur (V2.3) sowohl für die Zelllinien sowie zusätzlich auch für Tumorproben mittels des *Ex-vivo* Assay erfasst werden. Für beide Signalwege soll darüber hinaus der Einfluss der Inhibitoren auf wichtige Parameter wie Migrations- bzw. Invasionsfähigkeit der Zellen sowie auch die Angiogenese im Tumor erfasst werden (V2.4 und V2.5).

Für den Berichtszeitraum vorgesehen waren folgende Arbeiten:

Herr Fabian Henrich wurde in die verschiedenen Methoden und in die Thematik eingearbeitet, erste eigene Experimente an Zelllinien werden ausgewertet und der *ex vivo* Assay für die Bestrahlung etabliert (siehe dazu auch Ergebnisse aus dem AP3).

V2.1 bis V2.3: Bisher wurden für Arbeiten mit den NSCLC-Zelllinien 4 medizinische Doktorarbeiten vergeben und erste Versuche durchgeführt. Aktuell laufen die Auswertungen dieser Versuche und weiterer Zelllinien.

Bisherige Ergebnisse: Bei Bestrahlung mit Photonen bewirkt eine Inhibition des PI3K/mTOR-Signalwegs eine Hemmung der DSB-Reparatur mit einem deutlichen Anstieg in der Zahl der residualen DNA-DSB (DNA-Doppelstrangbrüche) der G1-Phase Zellen, wie sie 24 h nach Bestrahlung in den Zellen nachgewiesen werden. Im Vergleich dazu hat eine Inhibition von MAPK keinen erkennbaren Einfluss auf die DSB-Reparatur. Bei einem Doppeltargeting beider Signalwege wird nur in A549-Zellen im Vergleich zu den Zelllinien H661, H1299, H1975 eine weitere Steigerung in der Hemmung der DSB-Reparatur beobachtet. Bei Bestrahlung mit 12C-Ionen zeigen sich sehr ähnliche Effekte, die allerdings jeweils etwas geringer ausgeprägt sind.

Die Arbeiten am *Ex-vivo* Assay haben begonnen, erste Analysen sind sollen beginnen.

AP Immunogenität:

Die immunologischen Untersuchungen erfolgen weitestgehend am *Ex-vivo* Assay (Zusammenarbeit mit Teilprojekt D) und werden durch ein Kokulturmodell von NSCLC-Zelllinien mit Immunzellen ergänzt. Es soll bestimmt werden, in welchem Ausmaß der durch eine 12C-Bestrahlung ausgelöste Tumorzelltod zur Freisetzung immunologischer Faktoren führt (V1). Zudem sind die Auswirkungen auf vorhandene Immunzellpopulationen und die Immun-Escape-Reaktion (strahleninduzierte Apoptose in Immunzellen, PD-1 Expression auf Immunzellen, T-Zellzytotoxizität) zu bestimmen (V2). Erfasst werden soll ebenfalls der Einfluss der 12C-Bestrahlung auf die PD-L1 Expression des Tumors und deren Abhängigkeit von der Hierarchie der DSB-Reparatur (Zusammenarbeit mit Teilprojekt E) oder der induzierten Signalwege (Zusammenarbeit mit AP Targeting) (V3)

Für den Berichtszeitraum vorgesehen waren folgende Arbeiten:

V1 bis V3: Neben der Etablierung des *Ex-vivo* Assay am LLC1-Lungentumor im syngenem Mausmodell kamen nun die ersten humanen PCLS hinzu. Für eine Qualitätskontrolle wurden die PCLS mit EdU zur Darstellung der Proliferation und mit Pimonidazol zur Darstellung der Hypoxie behandelt. Die bisherigen Auswertungen zeigen, dass der Assay in der geplanten Form ausgeführt werden kann. Die Kultivierungsmethoden erzeugen keine Hypoxie.

V1: Messung cytosolischer DNA-Fragmente (Sibylla Kohl). Die Färbung wurde an NSCLC Zelllinien etabliert, und kann nun für die Durchführung des Assays bereitgestellt werden.

V3: Darstellung der PD-L1 Expression in Lungentumorzelllinien (Naomi Metten). Die Charakterisierung der PD-L1 Expression mittels Durchflusszytometrie an der Zelloberfläche ist abgeschlossen. Die Zelllinien können in zwei Gruppen eingeteilt werden, wobei die eine Gruppe in Reaktion auf die Bestrahlung die PD-L1 Expression erhöht, in der anderen Gruppe wird keine Veränderung der PD-L1 Expression festgestellt. Nach Bestrahlung mit Kohlenstoffionen ist ein stärkerer Anstieg zu verzeichnen als nach Photonenbestrahlung.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP Targeting:

Alle Untersuchungen von V2.1 bis V2.3 werden weiter an den verschiedenen NSCLC-Zelllinien bearbeitet, die *Ex-vivo* Untersuchungen an humanen PCLS haben begonnen.

Diese Untersuchung von V2.1 bis V2.3 sind für das komplette 1. und 2. Jahr nach Bewilligung geplant.

AP Immunogenität:

V1-V3: Die Etablierung des *Ex-vivo* Assay an mPCLS soll im nächsten Halbjahr mit der Auswertung in Zusammenarbeit mit AP Targeting und dem Kollaborationspartner am UKE Hamburg weitergeführt werden.

V1: Die Messung cytosolischer DNA-Fragmente an NSCLC-Zelllinien soll abgeschlossen werden.

V3: Die Charakterisierung der PD-L1 Expression auf den NSCLC-Zelllinien (Gesamtprotein-gehalts erfolgt über Western Blot, und Genexpression mittels qRTPCR) soll abgeschlossen werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine für diesen Berichtszeitraum.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH		Förderkennzeichen: 02 NUK 076C
Vorhabensbezeichnung: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen: Strahlenschutz für den Patienten		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2025	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 617.860,00 EUR	Projektleiter: Dr. Christian Graeff	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In **AP4** hat die im Juni 2023 eingestellte Doktorandin die Stelle kurzfristig verlassen, und es konnte erst zum 1. Januar 2024 ein neuer Doktorand eingestellt werden, der allerdings aufgrund seiner Vorkenntnisse direkt im Thema arbeiten kann. Trotz der Verzögerungen konnten im Berichtszeitraum die Infrastruktur (Bestrahlungsplanungsprogramm TRiP98, RBE-Modell LEM) auf die Bedürfnisse des Projektes abgestimmt werden. In diesem Zuge wurden neben dem LEM auch zusätzlich Varianten des mikrodosimetrisch-kinetischen Modells (MKM) implementiert.

In **AP6** wurden die Planung der Zellüberlebens-Experimente weiter präzisiert. In Abstimmung mit AP4 wurde eine genauere Modellierung der geplanten Zelllinien durchgeführt. Weiterhin wurden Simulationen der Lungenmodulation in Patienten berechnet, auch unter Berücksichtigung verschiedener Szenarien, wie die neuartige Positionierung von Lungkrebs-PatientInnen in sitzender Position.

Für **AP7** wurde die Software zur Optimierung und zur Erzeugung der 3DRMs mit realistischen CAD-Designs weiterentwickelt. Die neuen Software-Zusatzmodule im TRiP Planungssystem können nun Ausgabedateien erzeugen, die direkt von einem 3D-Drucker verarbeitet werden können.

Im November wurde ein Modulator für einen realen Lungentumor-Bestrahlungsplan (60 cm^3) erzeugt. Am MIT konnte die resultierende Dosisverteilung mit einem C12 240 MeV/u Strahl und einem 3D-Dosismess-System verifiziert werden. Die Messergebnisse entsprachen besser als erwartet der theoretischen Dosisverteilung des modifizierten Planungssystems. Die Daten aus dem November-Experiment konnten zu einer weiteren Verbesserung der neuen Programm-Module verwendet werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

In **AP4** werden derzeit die Vorhersagen des LEM mit denen des Modells aus AP5 in Bezug auf molekulare Schadensausbeuten verglichen und interpretiert. Anschließend sollen RBE Rechnungen durchgeführt werden, die zur Interpretation klinischer Experimente aus den AP 1-3 dienen.

Im **AP6** werden die vorbereiteten Experimente zum Zellüberleben nach Modulation am MIT durchgeführt werden. Die Ergebnisse werden benutzt, um die Bestrahlungsplanung und Modellierung der Relativen Biologischen Wirksamkeit im Falle von Lungenmodulation zu validieren. Zudem werden Monte Carlo (AP5) und analytische Algorithmen verglichen. Eine Publikation zur Bestrahlungsplanung der Patienten in sitzender Position ist in Vorbereitung. Für **AP7** wird Mitte Februar 2024 ein weiteres Experiment am GSI Bestrahlungsplatz Cave-A mit C12-Strahl und mit sehr hoher Dosisrate (FLASH versus konventioneller Bestrahlungsgeschwindigkeit) durchgeführt werden. Das Experiment bedarf intensiver technischer Vorbereitung. Für die Ergebnisse der Experimente an MIT und GSI wird zeitnah eine Publikation angestrebt, so dass die Datenanalyse nach dem Experiment und die Vorbereitung des Manuskripts die meiste Zeit von Q1 in Anspruch nehmen wird.

Im weiteren Verlauf von 2024 sollen die Algorithmen zur Optimierung in TRiP98 verfeinert werden. Das Strahl-Modell soll die laterale Streuung am 3DRM noch präziser abbilden. Das Februar-Experiment soll hierbei auch aufzeigen, welche theoretische Genauigkeit hier grundsätzlich angestrebt werden soll/kann. Weitere Experimente mit konventioneller Bestrahlungsgeschwindigkeit sind für 2025 am MIT geplant.

5. Berichte, Veröffentlichungen

-

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Justus-Liebig-Universität Gießen		Förderkennzeichen: 02 NUK 076D	
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt D			
Zuordnung zum FuE-Programm: Das Projekt ist das Teil Projekt D innerhalb der Verbundvorhabens PARTITUR 02NUK076D Es bestehen Zusammenarbeiten mit den Teilprojekten B (UMR) und E (UKE)			
Laufzeit des Vorhabens: 01.9.2022 bis 31.08.2025		Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 215.570,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Rajkumar Savai	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

aller Fragestellungen an derselben 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 wurde innerhalb der Arbeitsgruppe die PCLS-Technik weiter verbessert. Die freie Doktorandenstelle konnte erfolgreich mit Herrn Joshua Ayoson besetzt werden. Murine PCLS wurden für Teilprojekt B nach Marburg zur Bestrahlung zur Verfügung gestellt. Die PCLS-Technik wird weiter verbessert. Neben murinen PCLS wurde nun auch humanes OP-Material an die strahlenbiologischen Teilprojekte geliefert. Die Proben wurden bestrahlt und befinden sich momentan in der Auswertung.

4. Geplante Weiterarbeiten

Es ist geplant, für die Gewinnung weiteren OP-Materials die Abteilung für Thoraxchirurgie an der Kerkhoff Klinik Bad Nauheim zu gewinnen. Nach Besetzung der Doktorandenstelle für das Teilprojekt D, die am 08.02.2023 erfolgte, wurde mit der Etablierung der 12 C Bestrahlung der PCLS wurde begonnen. Hierfür wurden die PCLS zur Weiterverarbeitung in das Labor für Strahlenbiologie der PUM (Leitung Frau Dr. Ulrike Theiss) vom Doktoranden transportiert; dort erfolgt dann die Weiterverarbeitung und die 12C Bestrahlung und Etablierung der Dosimetrie (VI).

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

Geplante Weiterarbeiten

Die Bestrahlungskonditionen für AP1 und AP2 wurden herausgearbeitet. Es sollen nun die Bestrahlungskonditionen für AP3 definiert werden. Die Gewinnung von OP-Material wird weitergeführt.

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: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
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: Reparatureffizienz in vitro: Messung der DSB-Reparatureffizienz in Tumor- und Normalzellen (NHEJ-, PARP1-EJ-, HR- und DDR-Foci).
- V1.6: Reparatur ex vivo: Messung der DSB-Reparatur in frischem Tumorgewebe mittels ex-vivo Assay.
- V1.7: Inhibition des prominenten DSB-Reparaturwegs nach 12C-Bestrahlung: Inhibition des prominenten DSB-Reparaturweges durch gezielte Inhibition, z.B. des PARP-EJ

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

Meilensteine:

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

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

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

In vitro Analyse: Herr Elsesy hat die Reparaturkapazität in den angegebenen neun Lungenkrebszelllinien analysiert, indem er die Anzahl der gH2AX-, 53BP1- und RAD51-Foki zu früh und späteren Zeitpunkten nach Bestrahlung mit 2 Gy überwachte. Dies wurde auch nach Hemmung von PARP1 unter Verwendung von Olaparib getestet. gH2AX- und 53BP1-Foki wurden verwendet, um die globale Reparaturkapazität von Doppelstrangbrüchen (DSBs) zu analysieren, und RAD51-Foki wurden verwendet, um die Reparaturkapazität der homologen Rekombination (HR) zu überwachen.

Unsere Ergebnisse zeigten eine klare deregulierte Reparatur in den getesteten neun Zelllinien. Zwei Zelllinien zeigten einen Wechsel zur PARP1-Endverknüpfung (EJ)-Bahn, wie durch (i) eine signifikante Zunahme der Anzahl von verbleibenden DSBs zum Zeitpunkt von 24 Stunden nach Bestrahlung unter Hemmung der PARP-Aktivität im Vergleich zu vor der PARP-Hemmung und (ii) einen klaren, signifikanten Radiosensibilisierungseffekt durch PARP-Hemmung belegt. Interessanterweise zeigten andere Zelllinien differentielle zytotoxische Effekte für Olaparib als Monotherapie, was auf einen HR-Defekt oder Replikations-/Transkriptionsstress hinweisen könnte

Ex vivo Analyse: Leider stehen wir weiterhin vor mehreren Hindernissen bei der geplanten Gewinnung von PCLS von Lungenkrebspatienten aus Gießen. Dennoch ist es uns gelungen, Gewebeproben geringer Größe von drei menschlichen Patienten zu erhalten. Ex-vivo-Kulturen aus all diesen Proben wurden in Marburg vorbereitet und nach Rücksprache mit PD Dr. Wael Mansour fixiert, um Fragen/Milestones der AP1-AP3 zu bearbeiten. Um die Logistikprozesse erneut zu testen, wurden 2 PCLSs von einem Patienten in das Labor von PD Dr. Mansour übertragen. Dort haben wir eine Ex-vivo-Schnittkultur aus dieser Probe etabliert, diese mit 3 Gy bestrahlt und 1 Stunde nach der Bestrahlung fixiert. Die Färbung mit gH2AX und 53BP1 wurde durchgeführt, um die frühe zelluläre Reaktion auf die Bestrahlung zu analysieren. Darüber hinaus wurde ein sehr kleines Stück des übertragenen PCLS verwendet, um eine 3D-Organoidkultur zu etablieren. Zurzeit wachsen die Organoide, aber es ist ungewiss, ob dies erfolgreich sein wird.

Diskussionsrunde: Tatsächlich wurden mehrere Diskussionsrunden eingerichtet, um die Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen Gruppen im Projekt zu organisieren. Ein regelmäßiges Treffen der Principal Investigators (PIs) der biologischen Anwendungen wird organisiert, um gemeinsam alle geplanten Experimente zu besprechen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Alle Untersuchungen von V1.1 bis V1.7 werden weiterbearbeitet. Die Ex-vivo Untersuchungen sollen nach Absprache mit Prof. R. Savai besser und schneller durchgeführt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine für diesen Berichtszeitraum.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Dresden - Professur für Wasserstoff- und Kernenergietechnik		Förderkennzeichen: 02 NUK 079
Vorhabensbezeichnung: NAUTILUS: Entwicklung experimenteller Methoden für die Untersuchung innovativer Ansätze zur Behandlung hochradioaktiver Abfälle und zur Reaktorsicherheit		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 29.02.2028	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 2.172.597,00 EUR	Projektleiter: Dr. Marco Viebach	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Für die Simulation der Teilchendetektoren wurde der Code Geant4 ertüchtigt. Erste Test-Modelle der vorhandenen Detektoren wurden erstellt. Für die anvisierten Beiträge zur Nukleardaten-Basis nahmen zwei Bearbeiter an der "Hands-on school on nuclear data from Research Reactors" (EU-Projekt ARIEL) teil, wo u.a. die beiden Budapester Reaktoren und die dort genutzten Techniken kennengelernt werden konnten. Für die anvisierten Untersuchungen zum chlorid-basierten Salzschmelze-Reaktor wurden hierzu erste Rechnungen mit dem Serpent durchgeführt.
- AP2: Es wurden Literaturrecherchen zur Physik und Praxis der Sondenaktivierungsmethode durchgeführt. Bei Aktivierungsanalysen wurde der Einfluss der Kernbeladung untersucht. Für die Bestimmung des schnellen Neutronenspektrums mittels Protonenrückstoßdetektoren wurden mittels VHDL / Verilog erste Module zur Signalverarbeitung geschrieben und getestet. Für die Neutronenflugzeitmessungen wurde der Aufbau für Chopper-Rotationsfrequenzen bis zu 80 Hz optimiert.
- AP3: Es fanden Parameterstudien bezüglich der Spaltzonegeometrie auf die Kritikalität statt. Hier wurden die Parameter Brennstoffplatten-Durchmesser und -Exzentrizität untersucht. Zur Optimierung der Simulationszeiten wurde ein vereinfachtes Modell des AKR-2 in Serpent entwickelt, das erlaubt, Voruntersuchungen durchzuführen, bevor zeitaufwendigere Rechnungen mit dem detaillierten Modell durchgeführt werden. In letzterem Modell fanden Verbesserungen der Abbildungen der Steuerstab- und Spaltzonegeometrie sowie der Flugzeitmessstrecke statt.
- AP4: Zur Vorbereitung der Pile-Oszillator-Methode am AKR-2 wurde mit einer Literaturstudie begonnen. Es wurden neue Probenhalter sowie neue zweckmäßige Proben erstellt. Um den Einfluss der Selbstabschirmung bei der Wechselwirkungsquerschnittsbestimmung zu behandeln, wurden in Serpent Simulationen mit dem aus MCNP sowie aus Serpent bereitgestellten Neutronenspektrum durchgeführt, die anschließend durch Messungen mit natürlichem Indium validiert wurden.
- AP5: Für die Neutronentransmissionsstrecke am Experimentierkanal 7 des AKR-2 wurden eine neue Abschirmgeometrie für die Detektoren und eine neue Unterkonstruktion der Transmissionsstrecke entwickelt. Dafür wurden umfangreiche Simulationen mit dem Strahlungstransportprogramm Serpent durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Fortführung der Einarbeitung in den Betrieb des AKR-2 und in die Methodik zur Bestimmung von Nukleardaten, Ausarbeitung zur Simulation mit Geant4
- AP2: Beginn der Arbeiten mit SAND-II, mit HPGe-Detektoren und zur Entfaltung des schnellen Neutronenspektrums aus Daten der Protonenrückstoßdetektoren
- AP3: Verfeinerung der bestehenden Modelle des AKR-2 und Beginn der Bestimmung von Validierungsexperimenten am AKR-2
- AP4: Fortführung der Übertragung von Erkenntnissen der Literatur-Recherchen zu Pile-Oszillator-Methoden auf den AKR-2
- AP5: Fortführung der Auslegung der Transmissionsstrecke am AKR-2, Beginn von Messungen der Transmissionseigenschaften bekannter Materialien
- AP6: Beginn des Entwurfs von Experimenten zur Bestimmung von Wirkungsquerschnitten chlorid-basierter Materialien

5. Berichte, Veröffentlichungen

keine

Zuwendungsempfänger: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH Planckstraße 1, 64291 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 081A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ESTRANGE: Gehirn-Assembloide als Modell zur Untersuchung von strahleninduzierten neuropsychologischen Erkrankungen; Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Stilllegung/ Rückbau kerntechnischer Anlagen - Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026		Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023
Gesamtkosten des Vorhabens: 877.214,00 EUR		Projektleiter: Dr. Insa S. Schroeder

1. Vorhabenziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Die Exposition mit ionisierender Strahlung ist mit weitreichenden negativen neurologischen Wirkungen verbunden. Dazu zählen neben kognitiven Beeinträchtigungen nachweislich neuropsychologische Störungen, die durch eine gestörte funktionale Konnektivität von Gehirnregionen gekennzeichnet sind und die Leistung im beruflichen, sozialen und alltäglichen Leben und damit den Grad an Teilhabe und Lebensqualität bestimmen und einschränken. Der Bedarf für die Entwicklung geeigneter Präventions- und Behandlungsmaßnahmen ist gerade aufgrund der steigenden Zahl von Patienten, die einer strahlenbasierten Diagnostik und/oder Strahlentherapie ausgesetzt sind, größer denn je. Um die zugrundeliegenden Mechanismen der strahleninduzierten neuropsychologischen und neurokognitiven Erkrankungen zu verstehen, bedarf es allerdings noch umfassender Grundlagenforschung und geeigneter In-Vitro-Modelle. Die Entwicklung eines physiologischen humanen Modellsystems, das die gestörte Konnektivität und Funktion zwischen Hirnregionen bei neuropsychologischen und neurokognitiven Störungen nachbilden kann, ist daher zwingend erforderlich und soll in ESTRANGE zum ersten Mal etabliert werden. Dafür werden aus human, induziert pluripotenten Stammzellen (hiPSZ) generierte präfrontale und hippocampale Organoide zu sogenannten „Assembloiden“ fusioniert. Strahleninduzierte Veränderungen von neuronalen Netzwerken sollen in den Assembloiden auf morphologischer und molekularer Ebene untersucht und geeignete radioprotektive Substanzen identifiziert und getestet werden. Ein solches Modell liefert wichtige Grundlagen für die Strahlenbiologie und die Neuropsychologie und findet somit eine zu erwartende breite Anwendung.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Verbundvorhaben beinhaltet die folgenden Arbeitspakete (Teilprojekte):

AP1: Herstellung und Charakterisierung Gehirnregion-spezifischer Organoide (Präfrontaler Kortex und Hippocampus), Herstellung von präfrontal-hippocampalen Assembloiden zur molekularen Analyse der Neurokonnektivität, Strahlenexposition von Organoiden und Assembloiden und Testungen neuroprotektiver Substanzen zur Prävention von strahleninduzierten neuropsychologischen und neurokognitiven Störungen am Beispiel von Flavonoiden (GSI Helmholtzzentrum, Dr. Insa S. Schroeder).

AP2: Charakterisierungen des Konnektoms der präfrontalen und hippocampalen Organoide und Assembloide vor und nach Strahlenexposition und Untersuchung des Effekts von radioprotektiven Substanzen durch 3D-Bildgebung, elektrophysiologische Charakterisierungen der Organoide und Assembloide und algorithmische Analysen der Konnektivität (Technische Hochschule Aschaffenburg, THAB, Dr. Margot Mayer).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse (AP1)

Im zweiten Halbjahr des Projekts wurde mit der Herstellung und Charakterisierung Gehirnregion-spezifischer Organoide fortgefahren: Zur Generierung von Organoiden des humanen Hippocampus und präfrontalen Kortex wurde basierend auf Erkenntnissen aus der Erforschung der Entwicklung beider Hirnregionen ein Differenzierungsprotokoll erzeugt. Fibroblast Growth Factor 8 (FGF8) ist essentiell für die Generierung von Organoiden des Vorderhirns. Daher wurde die Bereitstellung und Dosierung von FGF8 variiert, um diesen Prozess der präfrontalen Prägung zu optimieren. Als Marker für eine erfolgreiche präfrontale Differenzierung wurden FoxG1 und SP8 gewählt. Hierbei konnte mittel quantitativer PCR gezeigt werden, dass eine FGF8-abhängige Expression von SP8 vorliegt und die relative Menge an SP8-RNA (bezogen auf 18s-RNA) über Werten liegt, die wir in RNA-Proben des humanen zerebralen Kortex messen. Die Expression geht nach Ende der Zugabe von FGF8 jedoch zurück. In den nächsten Versuchen soll die Expression länger erhalten werden, um einen Verlust der gewünschten Identitäten zu verhindern.

Für die Lichtblattmikroskopie wurden erste Experimente an der THAB mit geklärten und ungeklärten zerebralen Organoiden durchgeführt und unterschiedliche Protokolle zum nötigen Klären der Proben getestet. Die Methode nach Dekkers et al. 2019 (doi: 10.1038/s41596-019-0160-8) war bezüglich der Vorbereitung der Proben gut geeignet, lieferte aber nicht die gewünschte optische Qualität für die Mikroskopie. In den nächsten Versuchen soll daher das CUBIC-Protokoll (nach Matsumoto et al. 2019, doi.org/10.1038/s41596-019-0240-9) sowie das Klären mit Zimtsäureethylester (nach Masselink et al. 2019, doi.org/10.1242/dev.166884) getestet werden. Die Verwendung von Zimtsäureethylester hat noch den weiteren Vorteil, dass es zu einem Schrumpfen der Proben kommt, wodurch sich die Integration der Proben in das Mikroskop vereinfachen sollte.

Auch für die Differenzierung in Hippocampus-artige Organoide wurde das Protokoll weiter optimiert und hippocampale Marker wie Lef1 mithilfe quantitativer PCR bestimmt. Lef1 konnte in diesen Organoiden nachgewiesen werden, wobei in den PFC-artigen Organoiden keine Expression von Lef1 gemessen wurde.

Die im Projekt geplanten Arbeiten wurden am 15.11.2023 im Rahmen eines Kick-off-Meetings präsentiert. Des Weiteren wurden und werden die erzielten Ergebnisse in zweiwöchentlich stattfindenden Meetings mit dem Projektpartner besprochen und die geplanten Weiterarbeiten diskutiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im nächsten halben Jahr liegt der experimentelle Schwerpunkt auf der weiteren Charakterisierung der Gehirnregion-spezifischen Organoide und die eventuelle Anpassung der Differenzierungs-Protokolle. Darüber hinaus werden in Zusammenarbeit mit der Technischen Hochschule Aschaffenburg zerebrale Organoide verwendet, um Aufnahmen von neuronalen Netzwerken innerhalb der Organoide mit einem Lichtblattmikroskop zu generieren und diese mikroskopische Technik und die notwendige Vorbereitung der Proben zu etablieren. Wichtig ist hierfür vor allem die Verwendung gut geklärter Organoide und eine zuverlässige und reproduzierbare Probenvorbereitung. Hierzu werden in den nächsten Monaten unterschiedliche Kombinationen an Klärungsreagenzien (CUBIC und Zimtsäureethylester) und Methoden die Proben im Mikroskop zu fixieren (Einbetten in Agarose oder Mikroskopieren in FEP-Schläuchen) getestet. Dies ist von Bedeutung, um später die Vernetzung der Gehirnregionen-spezifischen Organoide in Assembloiden untersuchen zu können. Des Weiteren werden Schnitte zerebraler Organoide für die Technische Hochschule Aschaffenburg bereitgestellt, um die Funktionsanalyse neuronaler Netzwerke in Organoidschnitten mittels Calcium-Imaging zu verfeinern.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Leonie Göckes, Impact of ketamine and its derivatives on cerebral organoids, internship report, Master Biophysik, Goethe Universität Frankfurt

Zuwendungsempfänger: Technische Hochschule Aschaffenburg Würzburger Straße 45, 63743 Aschaffenburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 081B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ESTRANGE: Gehirn-Assembloide als Modell zur Untersuchung von strahleninduzierten neuropsychologischen Erkrankungen; Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Stilllegung/ Rückbau kerntechnischer Anlagen - Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 877214,00 EUR	Projektleiter: Dr. Margot Mayer	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Die Exposition mit ionisierender Strahlung ist mit weitreichenden negativen neurologischen Wirkungen verbunden. Dazu zählen neben kognitiven Beeinträchtigungen nachweislich neuropsychologische Störungen, die durch eine gestörte funktionale Konnektivität von Gehirnregionen gekennzeichnet sind und die Leistung im beruflichen, sozialen und alltäglichen Leben und damit den Grad an Teilhabe und Lebensqualität bestimmen und einschränken. Der Bedarf für die Entwicklung geeigneter Präventions- und Behandlungsmaßnahmen ist gerade aufgrund der steigenden Zahl von Patienten, die einer strahlenbasierten Diagnostik und/oder Strahlentherapie ausgesetzt sind, größer denn je. Um die zugrundeliegenden Mechanismen der strahleninduzierten neuropsychologischen und neurokognitiven Erkrankungen zu verstehen, bedarf es allerdings noch umfassender Grundlagenforschung und geeigneter In-Vitro-Modelle. Die Entwicklung eines physiologischen humanen Modellsystems, das die gestörte Konnektivität und Funktion zwischen Hirnregionen bei neuropsychologischen und neurokognitiven Störungen nachbilden kann, ist daher zwingend erforderlich und soll in ESTRANGE zum ersten Mal etabliert werden. Dafür werden aus human, induziert pluripotenten Stammzellen (hiPSZ) generierte präfrontale und hippocampale Organoiden zu sogenannten „Assembloiden“ fusioniert. Strahleninduzierte Veränderungen von neuronalen Netzwerken sollen in den Assembloiden auf morphologischer und molekularer Ebene untersucht und geeignete radioprotektive Substanzen identifiziert und getestet werden. Ein solches Modell liefert wichtige Grundlagen für die Strahlenbiologie und die Neuropsychologie und findet somit eine zu erwartende breite Anwendung.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Verbundvorhaben beinhaltet die folgenden Arbeitspakete (Teilprojekte):

AP1: Herstellung und Charakterisierung Gehirnregion-spezifischer Organoiden (Präfrontaler Kortex und Hippocampus), Herstellung von präfrontal-hippocampalen Assembloiden zur molekularen Analyse der Neurokonnektivität, Strahlenexposition von Organoiden und Assembloiden und Testungen neuroprotektiver Substanzen zur Prävention von strahleninduzierten neuropsychologischen und neurokognitiven Störungen am Beispiel von Flavonoiden (GSI Helmholtzzentrum, Dr. Insa S. Schroeder).

AP2: Charakterisierungen des Konnektoms der präfrontalen und hippocampalen Organoiden und Assembloide vor und nach Strahlenexposition und Untersuchung des Effekts von radioprotektiven Substanzen durch 3D-Bildgebung, elektrophysiologische Charakterisierungen der Organoiden und Assembloide und algorithmische Analysen der Konnektivität (Technische Hochschule Aschaffenburg, Dr. Margot Mayer).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse (AP2)

Im Berichtszeitraum wurden die funktionalen Analysen an Schnitten zerebraler Organoide – die vom Projektpartner der GSI zur Verfügung gestellt wurden – mit der Methode der Kalzium-Bildgebung und der konfokalen Mikroskopie fortgeführt. Die Schnitte der Organoide werden (gemäß dem Protokoll von Giandomenico et al., 2019) auf einer Membran an der Grenzfläche zwischen Medium und Luft kultiviert. Diese Herangehensweise erschwert jedoch, bedingt durch die Abschwächung und Streuung des Signals durch die dazwischen liegende Membran, die mikroskopische Analyse. Daher wurden zunächst Experimente durchgeführt, in denen zwei unterschiedliche Ansätze zur Probenvorbereitung für die Mikroskopie evaluiert wurden. Hierbei wurden die Schnitte entweder direkt auf der Membran mikroskopiert oder von dieser gelöst und auf einem Glassubstrat neu ausplattiert. Die Entfernung der Membran führte zu einer deutlichen Verbesserung der Signalintensität, ging jedoch einher mit der Zerstörung neuronaler Strukturen, deren Untersuchung – insbesondere in Hinblick auf bestrahlte Proben – von großer Wichtigkeit ist. Die weiteren mikroskopischen Analysen der Organoid-Schnitte im Projekt sollen daher direkt auf der Membran erfolgen.

Des Weiteren wurden die ersten Strahlenexperimente durchgeführt. Hierfür wurden Organoid-Schnitte an der GSI mit 15 Gy Röntgenstrahlung exponiert und die Funktionalität an Tag 1, 3 und 7 nach der Bestrahlung mittels Kalzium-Bildgebung untersucht. Die Ergebnisse zeigen, sowohl in den bestrahlten als auch den unbestrahlten Proben, vielfältige Signalformen, die von einer spontanen Aktivität in einzelnen Zellstrukturen bis hin zu einer Ausbreitung des Signals im Gewebe reichen. Um die erfassten Signale bestmöglich auswerten zu können, werden derzeit unterschiedliche Analyseverfahren evaluiert.

Die Arbeiten am Lichtblatt-Mikroskop wurden aufgenommen. Gemeinsam mit M. Sc. Leon Kaysan vom Projektpartner der GSI wurden erste Versuche durchgeführt, um intakte zerebrale Organoide (geklärt und ungeklärt) zu untersuchen.

Mithilfe eines auf der Zwei-Photonen-Polymerisation (2PP) beruhenden 3D-Mikrodruckverfahrens wurden Organ-on-a-Chip (OoC) Systeme zur Kultivierung dreidimensionaler Zellpopulationen erzeugt. Diese Methode ermöglicht die Herstellung von Strukturen im meso- bis mikroskaligen Bereich, die für den Einsatz zur funktionalen Analyse mittels Kalzium-Bildgebung geeignet sind. Diese OoCs bestehen aus 2 Kavitäten (\varnothing 1 mm), die ein separiertes Wachstum individueller Kulturen ermöglichen, sowie einem dazwischen liegenden Kanal (350 μ m), der eine gezielte synaptische Verbindung erlaubt. Auf Zellebene unterstützen gitterartige Mikrostrukturen (< 10 μ m) im Kanal die Separation von Zellkörpern und Neuriten. Im Berichtszeitraum wurden in ersten Experimenten Neurosphären (NS) im OoC kultiviert. Dabei zeigte sich ein gutes Adhäsionsverhalten der NS innerhalb der Kavitäten, was sich in einem ausgeprägtem Auswuchs neuritischer Strukturen innerhalb der ersten Tage nach Aussaat äußerte. Des Weiteren konnte ein Auswuchs der Neurite im Kanal beobachtet werden. Funktionale Untersuchungen mittels Kalzium-Bildgebung zeigten neuronale Aktivität sowohl in den Zellpopulationen als auch in den Auswüchsen im Kanal.

Die im Projekt geplanten Arbeiten wurden am 15.11.2023 im Rahmen eines Kick-off-Meetings präsentiert. Des Weiteren wurden und werden die erzielten Ergebnisse in zweiwöchentlich stattfindenden Meetings mit dem Projektpartner besprochen und die geplanten Weiterarbeiten diskutiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im nächsten Halbjahr werden die Arbeiten zur funktionalen und morphologischen Analyse der intakten Organoide und Organoid-Schnitte fortgeführt. Neben der konfokalen Mikroskopie sollen hierbei verstärkt Versuche mit dem Lichtblattmodul durchgeführt werden.

Ferner sollen die OoC-Systeme hinsichtlich Maßhaltigkeit, Eigenfluoreszenz und Hafteigenschaft durch Anpassungen bei der Materialauswahl und beim Herstellungsprozess optimiert werden. Derzeit werden alternative Fotolacke und der Einsatz von Haftvermittlern erprobt, um die durch den Herstellungsprozess bedingte Schrumpfung zu minimieren sowie die Adhärenz der OoC-Struktur am Substrat zu verbessern.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Simone Hufgard, *Fluoreszenzoptischer, Zell-basierter Sensor in Kombination mit einem mikrofluidischen Chip für das Arzneimittel-Screening*, **Masterarbeit**, Technische Hochschule Aschaffenburg, 2023

Jan Hölter, *Entwicklung eines KI-basierten Arbeitsablaufs zur Signalverarbeitung von an humanen neuronalen Netzwerken erhobenen Daten*, **Masterarbeit**, Technische Hochschule Aschaffenburg, 2023

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsmedizin Essen Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie Bereich Experimentelle Strahlenbiologie		Förderkennzeichen: 02 NUK 082A
Vorhabensbezeichnung: OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm:		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2027	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.020.379,52 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. phil. nat. G. Iliakis	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

1.1 UME1: Untersuchung der DSB Reparaturwegebalance in Lungenkrebszellen mit unterschiedlichen Strahlenempfindlichkeiten. Koordination mit Checkpoints.

1.2 UME2: Bestimmung von Angriffspunkten zu Erzeugung synthetischer Letalität in Krebszellen mit defizienter DNA Schadensantwort.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

2.1 UME1: Verbindungen zwischen genomischer Instabilität und fehlerhafter DSB-Reparaturweg-Aktivität werden in Lungenkrebszelllinien untersucht. Verschiedene Reparaturpathways (NHEJ, HR, alt-EJ, SSA) werden in Abhängigkeit vom Zellzyklus analysiert. Die Strahlenempfindlichkeit von Zellen mit aktiviertem RAS wird in Kombination mit ausgewählten RAS Inhibitoren charakterisiert. Zusammenhänge zwischen RAS Aktivität und HR Regulation werden untersucht.

2. UME2: Die Strahlenempfindlichkeit bereits etablierter Lungenkrebszelllinien wird unter verschiedenen Wachstums- und Kulturbedingungen (Einzelzelle, Plaquemonolayer, Spheroid) auf Einzelfraktions- und fraktionierte Bestrahlung untersucht. Replikationsstressanzeigen werden etabliert, sowie deren Effekt auf die DSB Reparatur und die Aktivierung der Immunantwort. Ein *ex-vivo* Tumormodell mit Explantatkulturen wird direkt von Lungenkrebspatienten entwickelt. Alternativ wird ein "liquid Biopsie Modell" (Plasma, Serum, Exosomen) entwickelt und im Verlauf der Therapie auf mögliche Änderungen von Tumor assoziierten DNA- und RNA-Proben analysiert.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

3.1 UME1: Im angegebenen Zeitraum haben wir die vorläufigen Ergebnisse mit den Lungenkrebszelllinien H1299, H460, H596, H820 und H23 reproduziert und vollständige Überlebenskurven erstellt um die Fluktuationen in der Strahlenempfindlichkeit der ausgewählten Zelllinien zu bestätigen. H1299 war strahlenresistent, während H460 und H596 eine mäßige Strahlenempfindlichkeit aufwiesen. H820 und H23 waren sehr strahlenempfindlich. Wir haben auch den Effekt eines ATM-Inhibitors getestet, um den Beitrag einer Hemmung von einem Schlüsselfaktor der DDR in Zellen unterschiedlicher Strahlenempfindlichkeit zu quantifizieren. Die ATM-Hemmung erhöhte die Strahlenempfindlichkeit von H1299-, H460- und H596-Zellen erheblich, während sie die Strahlenempfindlichkeit von H23-Zellen, mit einer einfachen Mutation im ATM-Gen, mäßig beeinflusste. Interessanterweise erhöhte die ATM-Hemmung die Strahlenempfindlichkeit von H820-Zellen dramatisch. Weitere Experimente sind erforderlich, um die molekularen Ursachen aufzuklären, die möglicherweise zu synthetischer Letalität nach Bestrahlung führen könnten. Zuletzt haben wir die ausgewählten Zelllinien mittels mFISH-Analyse karyotypisiert und dabei ein hohes Maß an strukturellen und numerischen Chromosomenanomalien festgestellt.

3.2 UME2: In der ersten Phase wurden verschiedene Nicht-Kleinzellige Lungenlinien (NSCLC) mit unterschiedlichem Mutationsstatus des LKB1/STK11 Genes auf die Strahlenempfindlichkeit in Kombination mit HDAC Inhibitoren untersucht. Bezüglich der Sensitivität gegenüber HDAC6 Inhibitoren zeigten Zelllinien mit mutiertem (H460, H833, A549, H647) und wild-typ LKB1 (H1299, H1975, H661) keinen signifikanten Unterschied. Nach kombinierter Behandlung mit HDAC6i und Bestrahlung war die Strahlensensitivität der LKB1 wild-typ Zellen signifikant stärker als die der mutierten Linien. Der Effekt der fraktionierten Bestrahlung mit 2x2Gy ($\Delta t = 24h$) im Vergleich zur Einzeitbestrahlung (4Gy) war in Zelllinien mit mutiertem LKB1 tendenziell stärker. Auch war die Strahlenempfindlichkeit nach MEK Inhibition (Selumetinib) deutlich stärker in LKB1 mutierten Linien. Diese vorläufigen Daten zeigen eine präferentielle Strahlensensitivierung von NSCLC mit wild-typ LKB1 durch HDAC6 bzw. MEK Inhibitoren.

4. Geplante Weiterarbeiten

Für beide Projekte wurden am 01.11.2023, bzw. am 15.12.2023 die vorausgewählten Doktoranden eingestellt. So sehen wir uns perfekt in der Lage die im Antrag ausgeführten Versuchen mit Hilfe der Doktoranden und des ganzen Projektpersonals intensiv anzugehen.

4.1 UME1: Da sich die eigentliche Arbeit am Projekt noch im Anfangsstadium befindet, planen wir, die in Punkt 3 genannten Aufgaben aktiv fortzusetzen. Dabei bleiben wir bei der zeitlichen Verteilung der in Tabelle eins und zwei angegebenen Aufgaben.

4.2 UME2: Die Charakterisierung der NSCLC Zelllinien mit und ohne LKB1 Mutation bezüglich der Strahlensensitivität nach Einzeit- und fraktionierter Bestrahlung in Kombination mit weiteren Inhibitoren wird fortgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine. Einige in Vorbereitung

Zuwendungsempfänger: Goethe-Universität Frankfurt am Main - FB16 Medizin und Klinikum - Zentrum für Radiologie - Klinik für Strahlentherapie und Onkologie		Förderkennzeichen: 02 NUK 082B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen; Teilprojekt B		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2027	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens (Teilprojekt B): 336.821,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Franz Rödel	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das OLCIR Konsortium umfasst vier Forschungsgruppen aus drei Institutionen mit hoher Expertise in ihren Spezialgebieten der Strahlenforschung. OLCIR konzentriert sich auf die zelluläre Antwort auf durch ionisierende Strahlung (IR) induzierte DNA Doppelstrangbrüche (DSBs). Die grundlegende Hypothese ist, dass genetische Veränderungen, die die DNA-Reparatur und damit die Reaktion eines Individuums oder eines Tumors auf die Strahlentherapie beeinflussen, identifiziert werden müssen. Ein Schwerpunkt liegt hierbei auf der Rolle der Prozessierung von DSBs und der dadurch initiierten DNA-Schadensantwort (DDR) in der Strahlenempfindlichkeit von Tumorzellen. Speziell soll im Teilprojekt B die Zielstruktur-Relevanz von Survivin, das im Tumorgewebe stark überexprimiert ist und durch Interaktionen mit DNA-PKcs die DSB-Reparatur reguliert, untersucht und eine therapeutische Relevanz analysiert werden. Mit diesem intellektuellen Hintergrund sollen neuartige Konzepte für die Strahlenbehandlung einzelner Lungenkrebsarten und Konzepte für den Strahlenschutz entwickelt werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Gegenstand der experimentellen Untersuchungen stellt die Frage einer Nanopartikel-vermittelten radiosensibilisierenden Wirkung von Survivin shRNA/miRNA Plasmiden im Lungenkarzinom dar (**AP3.1**). Dazu wird das Ausmaß der Survivin-Expression in etablierten Lungenkrebszelllinien und im ex-vivo Tumormodell evaluiert und die Survivin shRNA/miRNA Konstrukte bzw. die Beladung der Partikel mit entsprechenden Antikörpern optimiert. Zum Nachweis einer (radio)sensibilisierenden Wirkung werden durchflusszytometrische (Apoptose, Zellzyklus), kolorimetrische und histologische Untersuchungen (γ -H2AX-Foci) bzw. klonogene Überlebens- und DNA-Reparaturassays eingesetzt. Darüber hinaus sollen auf Basis differentieller Genexpression Erkenntnisse der fundamentalen Prozesse der Strahlenantwort von Lungentumorzellen und abgeleiteten Zelllinien nach Survivin-Hemmung durch entsprechende NGS-Analysen ergänzt werden (**AP 3.2**). Schließlich existiert im Modell des Lungenkarzinoms noch keine Erfahrung in der Kombination einer RNA Interferenz-vermittelten Tumorthherapie gegen Survivin in Kombination mit IR. Es soll deshalb ein orthotopes Tiermodell unter Verwendung von LLC1 Zellen etabliert und die Tiere hochpräzise mittels CT-Bild-gestützter Bestrahlungsplanung therapiert werden. Die experimentelle Auswertung erfolgt über die Messung der Tumorgröße/Volumen, der Überlebensraten bzw. mittels Genexpressions- (NGS) und immunhistologischer Analysen ausgesuchter Marker im Tumormaterial (**AP3.3**).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse im Berichtszeitraum

Nach der endgültigen Einstellung der wissenschaftlichen Mitarbeiterin im November wurden unverzüglich die *in vitro* Untersuchungen zur Hemmung der Survivin-Expression in etablierten Linien des Lungenkarzinoms begonnen. Dazu wurden als Voraussetzung für die Analysen vom Projektpartner in Essen Zelllinien des Lungenkarzinoms mit definierter Strahlensensibilität zur Verfügung gestellt, am Standort Frankfurt in der Zellkultur etabliert und die intrinsische und radioinduzierte Expression von Survivin auf Protein- (Western-Blot) und mRNA-Ebene Realtime-PCR) erfasst. Dabei zeigte sich eine Linien-spezifische Expression mit hoher Expression und Induktion in der Linie H23, einer intermediären in der Linie H1299 und einer geringen Expression in der Linie H460.

4. Geplante Weiterarbeiten

Nach den initialen Screening-Untersuchungen einer Anzahl von Lungenkarzinomzellen werden geeignete Kandidaten mit hoher Survivinexpression mittels durchflusszytometrischer Analysen, kolorimetrischer und histologischer Untersuchungen (γ -H2AX-Foci) bzw. klonogener Überlebens- und DNA-Reparaturassays strahlenbiologisch charakterisiert und erste RNA Interferenz-Inhibitionsversuche durchgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bisher wurden keine Berichte bzw. Veröffentlichungen publiziert.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität Rostock		Förderkennzeichen: 02 NUK 082C
Vorhabensbezeichnung: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen (OLCIR) Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Einzelplan 30 des BMBF, Kapitel 04, Titel 68541		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2023 bis 31.07.2027	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 401.002,00 EUR	Projektleiter: Prof. Olaf Wolkenhauer	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Konsortium zur Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen (kurz: OLCIR) umfasst vier Forschungsgruppen aus drei Institutionen (Essen, Frankfurt, Rostock) auf dem Gebiet der Strahlenforschung.

Hierbei konzentriert sich OLCIR im Speziellen auf die zelluläre Antwort nach durch ionisierende Strahlung (IR) induzierte DNA-Doppelstrangbrüche (DSBs). Die grundlegende Hypothese ist, dass genetische Veränderungen, die die DNA-Reparatur und damit die Reaktion eines Individuums auf IR oder eines Tumors auf die Strahlentherapie beeinflussen, identifiziert werden können.

Die Zusammenarbeit des Lehrstuhls für Systembiologie & Bioinformatik (SBI) an der Uni Rostock mit anderen Projektpartnern, ist unter anderem durch die Analyse der im Projekt generierten experimentellen Daten bestimmt. Der Schwerpunkt liegt dabei auf die Zusammenarbeit mit den beiden klinischen Partnern. Die Auswertung der Daten erfolgt durch maßgeschneiderte, computergestützte Arbeitsabläufe, die sowohl aktuelle bioinformatische als auch systembiologische Herangehensweisen erfordern.

Die OLCIR Arbeitsgruppe des SBI wird sich weiterhin eng mit Dr. Markus Wolfien an der TU Dresden abstimmen. Dr. Wolfien hatte die OLCIR Antragstellung mitbegleitet und wird die Mitarbeiterin Alexandra Baumann für die Promotion inhaltlich ko-betreuen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Der Schwerpunkt der Arbeiten am Lehrstuhl für Systembiologie & Bioinformatik (SBI) der Universität Rostock ist die Entwicklung von Methoden zur Charakterisierung der zellulären DNA-Schadensantwort, die maßgeblich deren Strahlenempfindlichkeit bestimmt und genomische Instabilität fördert. Neben der Entwicklung von Methoden und der Implementierung von bioinformatischen Arbeitsabläufen, unterstützt die Arbeitsgruppe die Partner bei der Analyse ihrer experimentellen Daten. Im Bereich der Nachwuchsförderung hat die Ausbildung der Mitarbeiterin Alexandra Baumann innerhalb der Bioinformatik, mit Spezialisierung in der Strahlenforschung, den höchsten Stellenwert. Eine Promotion und die dazu notwendigen Publikationen sind das angestrebte Ziel.

Der Lehrstuhl ist für das Arbeitspaket (AP) 4 „Bioinformatische Analyse von Krebsgenomen und Genexpressionsmustern“ verantwortlich. Ziel von AP4 in OLCIR ist es, die zugrundeliegenden Mechanismen der DNA-Schadensantwort von Lungenkrebszellen nach Strahlentherapie aufzuklären. Um dieses Ziel im Rahmen des vorliegenden Projekts zu erreichen, werden im Konsortium generierte Genom- und Mutationsdaten daraufhin analysiert, stark unterschiedlich exprimierte Gene zu identifizieren, die Defekte in der DNA-Schadensantwort verursachen und somit potenzielle molekulare Ziele von Therapien sein können. Ziel dabei ist es „über-repräsentierte“ Signalwege zu identifizieren, die dann das Grundgerüst für das mechanistische Verständnis der Prozesse bilden, die insgesamt an der Reaktion von Lungenkrebs auf Strahlentherapie beteiligt sind.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die Mitarbeiterin Alexandra Baumann begann ihre Tätigkeit am 01.08.2023.

Zum Einstieg in die Thematik wurde eine Literatur-Recherche zu Lungenkrebs, Strahlung, und (Regulations-)Netzwerken betrieben. Resultate hieraus sollen in einen geplanten Review Artikel einfließen. In den ersten Monaten wurde sich intensiv mit den Projektpartnern aus Essen und Frankfurt ausgetauscht, um einen detaillierten Arbeitsplan zu erstellen. Die Projektpartner konnten erst im November/Dezember ihre Mitarbeiter (Promotionsstudenten) einstellen. Zur Vorbereitung auf die Analyse der Sequenz-Daten der Projektpartner wurden diesbezüglich ähnliche Beispieldaten aus öffentlichen Datenbanken verwendet.

AP4.1:

- Eine Machine Learning (ML) Workstation wurde mit der notwendigen Software zum Durchführen von Sequenz-Analysen eingerichtet. Es wurde eine Literatur-Recherche zu Sequenz-Analyse-Programmen und best practices durchgeführt, um aktuelle Tools einzubeziehen. Daraufhin wurden Workflows in der Workflow-Management-Sprache *Snakemake* zur Analyse von Ganzgenom-Daten vorbereitet, welche über GitHub dokumentiert werden.
- Tools zur Qualitätskontrolle von Alignment Daten (*qualimap*, *multiqc*), Caller für diverse Varianten-Typen (SNPs, Insertionen/Deletionen, strukturelle Varianten, Kopienzahl-Varianten, ...) und Tools für Marker-Nachweise/Mutations-Signaturen wurden eingebunden, um eine Aussage über genomische Instabilität zu treffen.
- Es wurde Zugang zu den geschützten TCGA-/GTEx-Daten beantragt, welcher Anfang Dezember gewährt wurde. Die ersten Ganzgenom-Daten wurden heruntergeladen und vorbereitete Pipelines testweise durchlaufen.

AP4.5:

- Zur Initiierung des Datenmanagements innerhalb von OLCIR wurde eine FAIRDOM Hub-Instanz eingerichtet.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im nachfolgenden Berichtszeitraum werden die Workflows auf DNA-Ebene für die Analyse von Tumor-Biopsie-Daten (TCGA), Daten von Projektpartnern (Zelllinien), und zum Vergleich mit Lungen-Normalgewebe-Daten (GTEx) erweitert. Zudem werden Workflows zur (differenziellen Genexpressions-)Analyse auf RNA-Ebene erstellt. Dabei steht auch die Validierung und Optimierung der Workflows im Vordergrund. Die Ergebnisse der Lungenkrebs-Daten werden im Folgenden zusammenfassend und differenziert analysiert, um einen Einblick in angereicherte Signalwege zu erlangen. Ebenso wird an einer ML--basierten Priorisierungsroutine gearbeitet, um biologisch relevante Transkripte zu erhalten.

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

Es wurde eine Pressemitteilung zum Projekt an der Uni Rostock erstellt:

<https://www.uni-rostock.de/universitaet/kommunikation-und-aktuelles/medieninformationen/detailansicht/n/forschungsteam-der-universitaet-rostock-will-strahlungstherapie-gegen-lungenkrebs-optimieren-new6565b5a5dffc2446608984/>

Ebenso ist eine Einreichung von Konferenzpublikationen sowie die Publikation eines eingeladenen Buchkapitels und Reviews geplant.

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Elbe Kliniken Stade-Buxtehude		Förderkennzeichen: 02 NUK 083A	
Vorhabensbezeichnung: Effekte von UV-Exposition auf die Differenzierung von humanen dermalen Stammzellen in der Melanom-Genese, UV-DHDS			
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung, Grundlagenforschung Energie 2020+ Strahlenforschung			
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026		Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 909 659,87 EUR		Projektleiterin: Dr. Beate Volkmer	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Als Ursprungszellen des malignen Melanoms (MM) werden neben melanozytären Vorläuferzellen und epidermalen Melanozyten auch dermale Stammzellen (DSZ) diskutiert. Die in der Dermis lokalisierten DSZ können durch die tief in die Haut eindringende solare UVA-Strahlung (UVA) geschädigt werden. Während der Differenzierung zu Melanozyten und der damit verbundenen Migration der Zellen in die Basalzellschicht der Epidermis, sind die Zellen neben UVA auch in zunehmendem Maße UVB-Strahlung (UVB) ausgesetzt und können somit durch beide Strahlenqualitäten geschädigt werden. Unklar ist, ob in UV-vorgeschädigten DSZ initial oder im Verlauf ihrer Differenzierung genetische und epigenetische Änderungen hervorgerufen werden, die eine spätere MM-Genese fördern könnten. In diesem Projekt sollen diese Effekte und deren Auswirkung auf die Differenzierungsfähigkeit UV-bestrahlter DSZ zu Melanozyten überprüft werden. Die Untersuchungen könnten ein neues Modell für die UV-induzierte Entstehung des MM liefern.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1 Empfindlichkeit von DSZ gegenüber chronischer UV-Bestrahlung: Anhand biologischer Endpunkte wie Viabilität, Zellzyklus und Apoptose wird untersucht, wie DSZ, Melanozyten und Fibroblasten (wenn möglich aus dem gleichen Spender) auf chronische Exposition mit UVA oder UVB und der Kombination von UVA+UVB reagieren.

AP2 Einfluss von „UV-Belastung“ auf den Differenzierungsprozess von DSZ zu Melanozyten: DSZ werden vor der Initiierung der Differenzierung akut oder chronisch mit UV (UVA, UVB, UVA+UVB) bestrahlt und anschließend in Differenzierungsmedium kultiviert. Untersuchte Endpunkte: i.) Transkriptom („spatial transcriptomics“); ii.) UV-induzierte DNA-Schäden im Laufe der Differenzierung; iii.) Genexpressionsprofile; iv.) miRNA-Analyse; v.) DNA-Methylierung; vi.) Epigenetische Histonmodifikationen.

Die APs werden in enger Kooperation der AG Volkmer (Buxtehude) und der AG Rapp (Darmstadt) durchgeführt. Die Isolierung dermalen Stammzellen erfolgt in der AG Volkmer, die Zellen werden der AG Rapp zur Verfügung gestellt. Wegen der langwierigen Isolations- und Anreicherungsprozesse von DSZ, der komplexen Untersuchungsmethoden und der Durchführung der Experimente in Triplikaten wird sich ein Großteil der Untersuchungen (vor allem AP2) über fast den gesamten Förderzeitraum erstrecken.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Seit dem 25.09.2023 ist unsere Doktorandin in Deutschland angekommen und arbeitet im Labor. Sie wurde in das Projekt eingeführt und mit den verschiedenen Protokollen und Geräten vertraut gemacht.

AP1 Empfindlichkeit von DSZ gegenüber chronischer UV-Bestrahlung: Anhand biologischer Endpunkte wie Viabilität, Zellzyklus und Apoptose wird untersucht, wie DSZ, Melanozyten und Fibroblasten (wenn möglich aus dem gleichen Spender) auf chronische Exposition mit UVA oder UVB und der Kombination von UVA+UVB reagieren

Für die ersten Bestrahlungsversuche wurden drei Spendervorhäute präpariert. DSZ, Melanozyten und Fibroblasten wurden isoliert und kultiviert. Die DSZ wurden in Stammzellmedium angereichert und über den Zellsorter aufgereinigt. Die Kulturen wurden einmalig mit UVB 900 J/m² oder UVA 74 kJ/m² oder dreimal wöchentlich mit folgenden Dosen bestrahlt: UVB 300 J/m², UVA 24 kJ/m². Die Zellen wurden der AG Rapp zur Verfügung gestellt, um die Auswirkungen der Bestrahlung auf die Zellzyklus-Verteilung und auf Zellzyklus-regulierende Proteine (cell cycle checkpoint proteins) zu untersuchen. Die Ergebnisse sind im Zwischenbericht der AG Rapp dargestellt.

Zusätzlich wurden Bestrahlungsversuche mit gereinigten/angereicherten DSZ von 5 verschiedenen Spendern mit unterschiedlichem Stammzellgehalt durchgeführt. Dies war ein Dosis-Eskalationsexperiment, bei dem die DSZ verschiedenen UVB-Dosen (0, 100, 300, 600, 900 J/m²) im Vergleich zu einer dreifachen Bestrahlung mit 300 J/m² (3x UVB 300 J/m²) ausgesetzt wurden und die Wirkung auf die Induktion von Apoptose 24 und 48 Stunden nach der Bestrahlung untersucht wurde. Die Ergebnisse zeigten, dass die niedrigen applizierten UVB-Dosen (100 und 300 J/m²) keine Apoptose induzierten, während die höheren Dosen (600 und 900 J/m²) sowie 3x UVB 300 J/m² bereits nach 24 Stunden einen signifikanten Effekt auf die Apoptose-Induktion zeigten. Dieser Effekt war 48 Stunden nach der Bestrahlung noch ausgeprägter. Interessant war auch, dass die fraktionierte dreifache Bestrahlung mit UVB 300 J/m² (3x UVB 300 J/m²) besser toleriert wurde als die kumulative einfache Bestrahlung mit UVB 900 J/m². Es wurden leichte Unterschiede zwischen den verschiedenen Spendern beobachtet: Der Effekt der Bestrahlung auf die Apoptose-Induktion war bei allen Spendern sichtbar, jedoch mit unterschiedlicher Ausprägung/Intensität.

Darüber hinaus wurden Proben von zwei Spendern an die AG Rapp gesandt, um die Sphärenbildung der dermalen Stammzellen mittels Lebendzellmikroskopie zu untersuchen. Dabei handelte es sich um DSZ als Mischkulturen (Stammzellgehalt 10%) und aufgereinigte DSZ aus denselben Kulturen mit über 90% Stammzellgehalt. Die Rolle der Fibroblasten bei der Sphärenbildung und der Einfluss von UV-Bestrahlung sollen ebenfalls untersucht werden.

Im Berichtszeitraum wurde ein Präsenztreffen im Rahmen der DeGBS in Pforzheim (18.-20.09.2023) durchgeführt. Es folgten drei virtuelle Treffen mit allen Beteiligten, nachdem alle Doktorandinnen und Doktoranden in ihren Laboren eingetroffen waren. Dort wurden die geplanten Experimente besprochen und erste Ergebnisse präsentiert und diskutiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Arbeitspaket 1: Die Untersuchungen zur Wirkung der Kombinationsbestrahlung mit UVA + UVB (akut versus chronisch) werden an den drei verschiedenen Zelltypen durchgeführt und mit den Einzelbestrahlungen in Bezug auf Apoptose und Zellzyklusveränderungen verglichen. Die hierfür benötigten Zellen stehen bereits zur Verfügung.

Arbeitspaket 2: i) Analyse des Transkriptom („spatial transcriptomics“) während der Differenzierung von DSZ zu Melanozyten nach UV-Exposition. ii) UV-induzierte DNA-Schäden während der Differenzierung. Die Differenzierungsexperimente sollen in den nächsten Wochen beginnen. Dazu werden angereicherte DSZ-Kulturen verwendet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

keine

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Darmstadt		Förderkennzeichen: 02NUK083B
Vorhabensbezeichnung: Effekte von UV-Exposition auf die Differenzierung von humanen dermalen Stammzellen in der Melanom-Genese, UV-DHDS		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung, Grundlagenforschung Energie 2020+ Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026	Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 408.112,00 EUR	Projektleiter: Dr. Alexander Rapp	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Als Ursprungszellen des malignen Melanoms (MM) werden neben melanozytären Vorläuferzellen und epidermalen Melanozyten auch dermale Stammzellen (DSZ) diskutiert. Die in der Dermis lokalisierten DSZ können durch die tief in die Haut eindringende solare UVA-Strahlung (UVA) geschädigt werden. Während der Differenzierung zu Melanozyten und der damit verbundenen Migration der Zellen in die Basalzellschicht der Epidermis, sind die Zellen neben UVA auch in zunehmendem Maße UVB-Strahlung (UVB) ausgesetzt und können somit durch beide Strahlenqualitäten geschädigt werden. Unklar ist, ob in UV-vorgeschädigten DSZ initial oder im Verlauf ihrer Differenzierung genetische und epigenetische Änderungen hervorgerufen werden, die eine spätere MM-Genese fördern könnten. In diesem Projekt sollen diese Effekte und deren Auswirkung auf die Differenzierungsfähigkeit UV-bestrahlter DSZ zu Melanozyten überprüft werden. Die Untersuchungen könnten ein neues Modell für die UV-induzierte Entstehung des MM liefern.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1 Empfindlichkeit von DSZ gegenüber chronischer UV-Bestrahlung: Anhand biologischer Endpunkte wie Viabilität, Zellzyklus und Apoptose wird untersucht, wie DSZ, Melanozyten und Fibroblasten (wenn möglich aus dem gleichen Spender) auf chronische Exposition mit UVA oder UVB und der Kombination von UVA+UVB reagieren.

AP2 Einfluss von „UV-Belastung“ auf den Differenzierungsprozess von DSZ zu Melanozyten: DSZ werden vor der Initiierung der Differenzierung akut oder chronisch mit UV (UVA, UVB, UVA+UVB) bestrahlt und anschließend in Differenzierungsmedium kultiviert. Untersuchte Endpunkte: i.) Transkriptom („spatial transcriptomics“); ii.) UV-induzierte DNA-Schäden im Laufe der Differenzierung; iii.) Genexpressionsprofile; iv.) miRNA-Analyse; v.) DNA-Methylierung; vi.) Epigenetische Histonmodifikationen.

Die APs werden in enger Kooperation der AG Volkmer (Buxtehude) und der AG Rapp (Darmstadt) durchgeführt. Die Isolierung dermalen Stammzellen erfolgt in der AG Volkmer, die Zellen werden der AG Rapp zur Verfügung gestellt. Wegen der langwierigen Isolations- und Anreicherungsprozesse von DSZ, der komplexen Untersuchungsmethoden und der Durchführung der Experimente in Triplikaten wird sich ein Großteil der Untersuchungen (vor allem AP2) über fast den gesamten Förderzeitraum erstrecken.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Ab 1.8.2023 wurde die erste Doktorandenstelle mit Herrn Qin Qinhua besetzt. Herr Qinhua wurde in das Projekt eingewiesen und erste Experimente geplant sowie ein umfangreiches Training an den Apparaturen zur Einzelzell-Isolation durchgeführt. Mit den vom Projektpartner zur Verfügung gestellten Proben von gefärbten Mischkulturen der Dermalen Stammzellen wurden Isolationsexperimente durchgeführt und die daraus gewonnenen Zellen wurden einer RNA-Extraktion und single-cell qPCR unterzogen. Die dafür notwendigen Methoden wurden etabliert und ein Primerset in Zusammenarbeit mit dem Kooperationspartner zur schnellen Charakterisierung der Zellpopulationen designt und validiert.

Für die Charakterisierung der Zellzykleffekte, die mittels Durchflusszytometrie bestimmt wurden, wurde mit Westernblot Analysen der Zellzyklus-Regulatoren begonnen. Dafür wurden bestrahlte (UVA, UVB und UVA+B) und unbestrahlte aufgereinigte Zellpopulationen bearbeitet (DSZ, Melanozyten und Fibroblasten, akut und chronisch bestrahlt).

Experimente zur Sphärenbildung in live-cell Experimenten nach unterschiedlichen UVA/B Dosen wurden vorbereitet. Dafür haben wir Proben von zwei Spendern vom Projektpartner erhalten, die jeweils als aufgereinigte Kultur und als Mischkultur mit den Spender-Fibroblasten vorliegen. Die Experimente verzögern sich momentan, da das benötigte Stammzellmedium seit zwei Monaten nicht geliefert werden konnte.

Seit dem 1.11.2023 ist die zweite Doktorandenstelle durch Frau Ishita Jain besetzt. Auch für Frau Jain wurde eine ausführliche Einführung in das Projekt und die Methoden durchgeführt. Es wurde mit der Planung und Beschaffung der Mikrofluidics-Apparatur für die MerFISH Experimente im Rahmen der Untersuchungen zum AP2 (Spatial Transcriptomics) begonnen. Erste Tests mit der Anlage wurden im Berichtszeitraum durchgeführt. Ebenso hat Frau Jain mit der Auswahl und dem Design der Oligonukleotid Proben für die geplanten Versuchen begonnen. Die bioinformatische Pipeline zur RNAseq Analyse wurde erstellt.

Im Berichtszeitraum wurde ein Präsenztreffen im Rahmen der DeGBS in Pforzheim (18.-20.09.2023) durchgeführt. Es folgten drei virtuelle Treffen mit allen Beteiligten, nachdem alle Doktorandinnen und Doktoranden in ihren Laboren eingetroffen waren. Dort wurden die geplanten Experimente besprochen und erste Ergebnisse präsentiert und diskutiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Die Untersuchungen zur Zellzyklusregulation sollen abgeschlossen werden. Dafür wird vom Kooperationspartner noch Zellen eines weiteren Spenders zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus werden die Untersuchungen durch Hochdurchsatzmikroskopie ergänzt, da einige Zellzyklusregulatoren nicht zuverlässig per Westernblot nachzuweisen waren. Dafür werden die bereits etablierten Bestrahlungsprotokolle verwendet.

AP2: Erste Versuche mit dem designten Probenset werden an Zellkulturen durchgeführt und die Methode weiter etabliert. Erste Experimente zu RNAseq Messungen in DSZ und differenzierten Melanozyten werden durchgeführt um ein sinnvolles Subset an Genen zu erarbeiten, die dann in den spatial Transcriptomics Experimente mit den bestrahlten DSZ eingesetzt werden. Die Experimente zur Spährenbildung nach UV-Exposition werden durchgeführt und ausgewertet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

keine

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz		Förderkennzeichen: 02 NUK 084A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PhyBioN: Physikalische und biologische Charakterisierung nuklearer Neutronen-Photonen Mischfelder, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Förderung von Zuwendungen im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2023 bis 30.09.2024	Berichtszeitraum: 01.10.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 772.237,50 EUR	Projektleiter: PD Dr. Sebastian Zahnreich	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Ziel des Vorhabens ist die Klärung offener Fragen in der Strahlenforschung mit Neutronen (n) durch die engmaschige Verknüpfung und Harmonisierung der physikalischen Strahlenmesstechnik und strahlenbiologischen Untersuchungen von nuklearen Neutronen-Photonen (n/γ)-Mischfeldern am TRIGA Forschungsreaktor in Mainz. Die physikalische und biologische Dosimetrie sowie die Kenntnisse über die strahlenbiologischen Konsequenzen und damit assoziierte Gesundheitsrisiken dieser komplexen Expositionsszenarien mit n und n/γ-Mischfelder sind derzeit immer noch mit großen Unsicherheiten und Wissenslücken behaftet. Das Vorhaben wird durch die technische Optimierung und Neuentwicklung dosimetrischer Messverfahren für eine hochpräzise Vermessung nuklearer n/γ-Mischfelder am TRIGA Forschungsreaktor in Mainz durch die TU Dortmund in enger Zusammenarbeit mit dem Materialprüfungsamt NRW realisiert (AP 1 und AP2). Begleitend werden im AP 3 strahlenbiologische Studien zur Komplexität von DNA-Schäden sowie zellulären Reaktionen auf der genomweiten Transkriptomenebene an der Universitätsmedizin in Mainz durchgeführt. Für diese Untersuchungen ist die exakte strahlenmesstechnische Charakterisierung der komplexen Expositionsszenarien mit n/γ-Mischfeldern durch das AP1 und AP2 essentiell. Die Optimierung der Strahlenmesstechnik bei gleichzeitiger Erweiterung des strahlenbiologischen Grundlagenwissens nach Neutronenexpositionen wird zukünftig eine bessere Abschätzung der zu erwartenden Strahleneffekte und genauere Festsetzung von Dosisgrenzwerten im Strahlenschutz ermöglichen und liefert zudem wichtige Referenzdaten für die biologische Dosimetrie nach nuklearen Strahlenunfällen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP 3a: Untersuchung der Induktion, Komplexität und Reparatur der durch Neutronen induzierten DNA-Schäden

AP 3b: Genomweite Transkriptomanalysen

AP 3c: Nachweis der Neutronenaktivierung in biologischem Material (Blutproben)

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP 3a: Das Metafer Mikroskopsystem für die mikroskopischen Analysen von strahleninduzierten DNA-Schäden und deren Reparatur wurde geliefert und in Betrieb genommen.

AP 3b: Es wurden Angebote für die RNA Sequenzierungen eingeholt und die experimentellen Bedingungen festgelegt.

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

4. Geplante Weiterarbeiten

AP 3a: Für die verschiedenen DNA Reparaturassays (DNA Reparaturfoci, Mikrokern-Assay, Chromosomenaberrationen) werden Referenzdaten nach alleiniger Photonenbestrahlung von Vollblutproben als Kinetiken und Dosiswirkungsbeziehungen generiert.

AP 3b: Für die Transkriptomanalysen werden von gesunden Spendern Referenzdaten nach alleiniger Photonenbestrahlung von Vollblutproben durch short-read Illumina Sequenzierung als Kinetiken und Dosiswirkungsbeziehungen generiert.

AP 3c: Exposition von Blutproben am TRIGA Forschungsreaktor und Nachweis der Neutronenaktivierung.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Dortmund		Förderkennzeichen: 02 NUK 084B	
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt: PhyBioN: Physikalische und biologische Charakterisierung nuklearer Neutronen-Photonen Mischfelder, Teilprojekt B			
Zuordnung zum FuE-Programm: 7. Energieforschungsprogramm der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung (Bekanntmachung BAnz AT 29.07.2021 B5)			
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2023 bis 30.09.2026		Berichtszeitraum: 01.10.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 387.142,00 EUR		Projektleiter: Dr. Jens Weingarten	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundprojekt PhyBioN soll durch die engmaschige Verknüpfung der physikalischen Strahlenmesstechnik und strahlenbiologischen Untersuchungen wesentlich zur Klärung offener Fragen in der Strahlenforschung mit Neutronen beitragen. Dazu werden im Teilprojekt B neue dosimetrische Messverfahren zur Bestimmung des Neutronenflusses in Echtzeit sowie zur Ortsdosimetrie von Neutronen-Photonen-Mischfeldern entwickelt.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Arbeitspaket 1: Entwicklung von Halbleiterdetektoren zur Echtzeitüberwachung des Neutronenflusses

In diesem Arbeitspaket werden Siliziumdetektoren mit optimierten Neutronenkonverterlagen entwickelt, um die Nachweiseffizienz für thermische Neutronen zu maximieren. Untersucht werden dabei ^{10}B und ^6Li als Konvertermaterialien in verschiedenen Anordnungen der Schichten.

Arbeitspaket 2: Entwicklung eines $\text{H}^*(10)$ -Dosimeters mit TL-DOS Detektoren

In diesem Arbeitspaket werden die in Glühkurven im TL-DOS Systems beobachteten „High-LET Peaks“ in Neutronenfeldern und hochintensiven Photonenfeldern charakterisiert. Basierend darauf wird ein $\text{H}^*(10)$ Ortsdosimeter entwickelt, das für die Messung des Neutronenflusses am TRIGA Forschungsreaktor in Mainz spezialisiert ist.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden die Verfahren zur Einstellung von zwei Promovierenden (Janina Bolles, Andria Michael) gestartet. Es konnten geeignete Kandidatinnen gefunden werden, deren Anstellung durch die TU Dortmund veranlasst wurde.

Des Weiteren wurde die vorübergehende Anstellung eines PostDocs (Tobias Bisanz) durchgeführt, der ab Januar 2024 Vorarbeiten für das Arbeitspaket 1 leistet.

In Synergie mit einem anderen Projekt, bei dem die Effizienz der Neutronenkonversion mittels Bor-beschichteter Aluminiumkonverter untersucht wird, konnten erste Untersuchungen zum Neutronennachweis mit Siliziumdioden in einer Neutronenquelle aus dem Physikalischen Praktikum durchgeführt werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Arbeitspaket 1: Entsprechend dem in der Skizze angegebenen Arbeitsplan, startet ab Beginn 2024 das Design und erste Tests zur Ausleseelektronik für den geplanten Prototypen Detektor. Die Einarbeitung der Doktorandin (JB) in das Thema findet in Zusammenarbeit mit TB statt. Ein wohl verstandenes Auslesesystem ist nötig, um die Effizienz der Neutronenkonversion zu studieren. Weiterhin folgen die weiteren Arbeiten dem in der Skizze festgelegten Zeitplan.

Arbeitspaket 2: Die Doktorandin (AM) wird ihre Stelle zum 01.04.2024 antreten. Der Einfluss der so entstandenen Verzögerung wird durch eine Parallelisierung der ersten Messungen in Neutronen- und Photonenfeldern minimiert. Dann folgen die weiteren Arbeiten dem in der Skizze festgehaltenen Arbeitsplan.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: MPA Universität Stuttgart		Förderkennzeichen: 02 NUK 085	
Vorhabensbezeichnung: NuSSKo: Nutzung der ungerichteten Strahlung nuklearer Prozesse für die Sicherheitsbewertung von Komponenten			
Zuordnung zum FuE-Programm: Förderung von Zuwendungen im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung			
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2023 bis 30.09.2025		Berichtszeitraum: 01.10.2023 bis 31.12.2023	
Gesamtkosten des Vorhabens: 556.502,95 EUR		Projektleiter: Dr.-Ing. Anne Jüngert	

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Aufbau einer Wissensbasis zu SMR-Anlagen auf Basis von Leichtwasserreaktoren mit den Schwerpunkten auf der Überwachung der Komponentenintegrität mittels ZfP und der Nutzung der Strahlungsvorgänge im Reaktor.

Ermittlung von Strahlungsverteilungen für einen beispielhaften SMR bei unterschiedlichen Betriebszuständen.

Entwicklung von Methoden zur Nutzung der reaktoreigenen Strahlung zur bildgebenden Darstellung von Reaktorkern und dem Reaktordruckbehälter.

Es besteht eine enge Zusammenarbeit mit der Nachwuchsgruppe SiFeKo (BMUV FKZ 1501654), die ebenfalls an SMR forscht.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Vorhaben ist als Machbarkeitsstudie für die Dauer von zwei Jahren geplant. Die Arbeiten sind in drei Arbeitspakete unterteilt.

Im AP1 wird mithilfe einer Literaturstudie ein Reaktorkonzept für einen SMR-Typ ausgewählt, was im weiteren Verlauf untersucht wird.

Im AP 2 werden Simulationen zur Strahlungsverteilung durchgeführt, die als Input für die Abbildungssimulationen dienen.

Das AP 3 hat die Entwicklung der Abbildungstechnik zum Inhalt. Hierfür werden zunächst Algorithmen zur Rekonstruktion untersucht und angepasst. Anschließend wird anhand der Strahlenverteilung aus AP 2 am Reaktormodell eine Abbildung simuliert. Zuletzt wird anhand eines Experiments die grundsätzliche Anwendbarkeit der Abbildungstechnik in einem Streufeld gezeigt werden. Durch die Verwendung verschiedener Behälter mit unterschiedlichen Wandstärken kann die Sensitivität der Abbildungstechnik untersucht werden. Ebenfalls sollen fehlstellenbehaftete und ungeschädigte Behälter verwendet werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im AP 1 wurde zum 01.11.2023 eine Mitarbeiterin eingestellt. Sie hat mit der Literaturrecherche und Einarbeitung in die Thematik begonnen.

Im AP 2 ist die Stelle weiterhin ausgeschrieben. Die Literaturrecherche zur ZfP an SMR wurde durch wissenschaftliche Mitarbeitende der MPA begonnen.

Die Arbeiten im AP 3 wurden entsprechend dem Projektplan noch nicht begonnen.

4. Geplante Weiterarbeiten



Im nächsten Schritt werden die nötigen Softwarelizenzen beschafft und mit der Einarbeitung in die Softwaretools begonnen. Ebenfalls soll nach dem ersten Quartal ein Reaktorkonzept ausgewählt werden, auf das sich die weiteren Untersuchungen konzentrieren.

5. Berichte, Veröffentlichungen


Bisher keine.

3. Verzeichnis der Forschungsstellen


Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Fahrenbergplatz, 79098 Freiburg

- 02 NUK 064C** Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt C  157
- 02 NUK 070A** Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt A  173


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

- 02 NUK 070C** Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt C  177


Becker Technologies GmbH, Rahmannstr. 11, 65760 Eschborn

- 02 NUK 067B** Verbundprojekt KONHCP: Konsolidierung des HTR Code Package (HCP), Teilprojekt B  23


Bundesamt für Strahlenschutz, Willy-Brandt-Str. 5, 38226 Salzgitter

- 02 NUK 065AX** Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt AX  160





Elbe Kliniken Stade-Buxtehude gemeinnützige Gesellschaft mit beschränkter Haftung (GmbH), Bremervörderstr. 111, 21682 Stade

- 02 NUK 083A** Verbundprojekt UV-DHDS: Effekte von UV-Exposition auf die Differenzierung von humanen dermalen Stammzellen in der Melanom-Genese, Teilprojekt A  209

Fachhochschule Aachen, Bayernallee 11, 52066 Aachen

- 02 NUK 080B** Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt B  105




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

- 02 NUK 056B** Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt B  47
- 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  142
- 02 NUK 059D** Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt D  62
- 02 NUK 060C** Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt C  74


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

- 02 NUK 050E** Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzün-  112


dungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt E

- 02 NUK 059E** Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt E  64
- 02 NUK 068B** Verbundprojekt ROBIN: Entwicklung und Einsatz robuster elektrischer Mess- und Bildgebungsverfahren zur hochaufgelösten Erfassung von thermohydraulischen Parametern in Großversuchsanlagen der nuklearen Sicherheitsforschung, Teilprojekt B  30
- 02 NUK 073** NukSiFutur-Nachwuchsgruppe TOGETHER: (Osteo-) Immunologische geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten in der Strahlenempfindlichkeit und deren Konsequenzen für Perspektiven im Strahlenschutz  179



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

- 02 NUK 066B** Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt B  84




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

- 02 NUK 070B** Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt B  175



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  17
- 02 NUK 074B** Verbundprojekt MISHA: Modellierung von Innovativen Micro Modular Reactors mit Kalium Heat Pipes mit der nuklearen Rechenkette der GRS, Teilprojekt B  37






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

- 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  190
- 02 NUK 081A** Verbundprojekt ESTRANGE: Gehirn-Assembloide als Modell zur Untersuchung von strahleninduzierten neuropsychologischen Erkrankungen, Teilprojekt A  198



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

- 02 NUK 056C** Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt C  49
- 02 NUK 057A** Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukli-  125



den im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt A

- 02 NUK 059B** Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt B  57
- 02 NUK 060A** Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt A  69
- 02 NUK 066A** Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt A  81
- 02 NUK 072** NukSiFutur-Nachwuchsgruppe TecRad: Wechselwirkung von Technetium mit Mikroorganismen, Metaboliten und an Mineral-Wasser Grenzflächen - Radioökologische Betrachtungen  90
- 02 NUK 077B** Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt B  98


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

- 02 NUK 061A** Verbundprojekt METABOLIST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt A  144
- 02 NUK 064B** Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt B  155


Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main, Theodor-W.-Adorno-Platz 1, 60323 Frankfurt am Main

- 02 NUK 060E** Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt E  79
- 02 NUK 082B** Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt B  205

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

- 02 NUK 075B** Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und orts aufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massenspektrometrie, Teilprojekt B  94


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  192



Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Kaiserstr. 12, 76131 Karlsruhe

- 02 NUK 059F** Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-  67



Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt F

- 02 NUK 062A** Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt A  11


Klinikum der Universität München, Marchioninstr. 15, 81377 München

- 02 NUK 061C** Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt C  148
- 02 NUK 065C** Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt C  164





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  150
- 02 NUK 065B** Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt B  162


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  121

Leibniz Universität Hannover, Welfengarten 1, 30167 Hannover

- 02 NUK 057C** Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt C  130
- 02 NUK 066C** Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt C  86
- 02 NUK 075A** Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und ortsaufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massenspektrometrie, Teilprojekt A  92
- 02 NUK 080C** Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt C  107


Philipps-Universität Marburg, Biegenstr. 10, 35037 Marburg

- 02 NUK 076B** Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt B  187


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

- 02 NUK 060B** Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisie-  72


rung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt B

- 02 NUK 060D** Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt D  77




Ruhr-Universität Bochum, Universitätsstr. 150, 44801 Bochum

- 02 NUK 078B** Verbundprojekt InnoPhase: Innovative Methoden der KI zur Beschreibung hochkomplexer Vorgänge in der späten Unfallphase, Teilprojekt B  42


SARAD GmbH, Wiesbadener Str. 10, 01159 Dresden

- 02 NUK 065E** Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt E  168


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  45
- 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  55


Technische Hochschule Aschaffenburg, Würzburger Str. 45, 63743 Aschaffenburg

- 02 NUK 081B** Verbundprojekt ESTRANGE: Gehirn-Assembloide als Modell zur Untersuchung von strahleninduzierten neuropsychologischen Erkrankungen, Teilprojekt B  200




Technische Hochschule Mittelhessen, Wiesenstr. 14, 35390 Gießen


- 02 NUK 076A** Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt A  182

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


- 02 NUK 056D** Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt D  51

Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt


- 02 NUK 050B** Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt B  110
- 02 NUK 054C** Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt C  119
- 02 NUK 069** Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen nach niedrigen Strahldosen: Mechanismen und zelluläre Auswirkungen  170


- 02 NUK 083B** Verbundprojekt UV-DHDS: Effekte von UV-Exposition auf die Differenzierung von humanen dermalen Stammzellen in der Melanom-Genese, Teilprojekt B  211

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


- 02 NUK 084B** Verbundprojekt: PhyBioN: Physikalische und biologische Charakterisierung nuklearer Neutronen-Photonen Mischfelder, Teilprojekt B  215


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  123

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


- 02 NUK 063** Entwicklung einer quantitativen Methode zur Kernmaterialverifikation  19

- 02 NUK 068A** Verbundprojekt ROBIN: Entwicklung und Einsatz robuster elektrischer Mess- und Bildgebungsverfahren zur hochaufgelösten Erfassung von thermohydraulischen Parametern in Großversuchsanlagen der nuklearen Sicherheitsforschung, Teilprojekt A  26

- 02 NUK 077A** Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt A  96

- 02 NUK 079** NAUTILUS: Entwicklung experimenteller Methoden für die Untersuchung innovativer Ansätze zur Behandlung hochradioaktiver Abfälle und zur Reaktorsicherheit  196

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  15

- 02 NUK 067A** Verbundprojekt KONHCP: Konsolidierung des HTR Code Package (HCP), Teilprojekt A  21


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

- 02 NUK 071** NukSiFutur-Nachwuchsgruppe iCFD4NS: Innovative Algorithmen für strömungsmechanische Fragestellungen im Bereich der nuklearen Sicherheit  32


Universität Bremen, Bibliothekstr. 1, 28359 Bremen

- 02 NUK 056E** Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt E  53


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  136


die Topologie von Reparaturfoci, Teilprojekt A

02 NUK 059C Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt C  60


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

02 NUK 080A Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt A  103


Universität Leipzig, Ritterstr. 26, 04109 Leipzig

02 NUK 077C Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt C  101


Universität Rostock, Universitätsplatz 1, 18055 Rostock


02 NUK 082C Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt C  207


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  139


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  13


02 NUK 074A Verbundprojekt MISHA: Modellierung von Innovativen Micro Modular Reactors mit Kalium Heat Pipes mit der nuklearen Rechenkette der GRS, Teilprojekt A  34


02 NUK 078A Verbundprojekt InnoPhase: Innovative Methoden der KI zur Beschreibung hochkomplexer Vorgänge in der späten Unfallphase, Teilprojekt A  40


Universität Stuttgart - Otto-Graf-Institut – Materialprüfungsanstalt, Pfaffenwaldring 32, 70569 Stuttgart

02 NUK 085 NuSSKo: Nutzung der ungerichteten Strahlung nuklearer Prozesse für die Sicherheitsbewertung von Komponenten  217


Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen

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  146

02 NUK 082A Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt A  203


Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20251 Hamburg


02 NUK 076E Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt E  194


Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz

02 NUK 084A Verbundprojekt: PhyBioN: Physikalische und biologische Charakterisierung nuklearer Neutronen-Photonen Mischfelder, Teilprojekt A  213

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 Dekontaminationsmitteln, Teilprojekt D  132

02 NUK 065D Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt D  166

02 NUK 066D Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt D  88