

KIT
Universität des Landes Baden-Württemberg
und
nationales Forschungszentrum
in der Helmholtz-Gemeinschaft

PTE-N Nr. 1

BMBF geförderte FuE zu
„Nukleare Sicherheitsforschung“

Berichtszeitraum: 1. Januar - 30. Juni 2010

Projektträger Karlsruhe
Wassertechnologie und Entsorgung
PTKA-WTE

Oktober 2010

PTE-Berichte

Der Projektträger Wassertechnologie und Entsorgung (PTKA-WTE) 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

<http://www.ptka.kit.edu/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.

Vorwort

Das KIT betreut im Auftrag des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) Referat 722 als Projektträger FuE-Vorhaben auf dem Gebiet „Nukleare Sicherheitsforschung“.

Die „Nukleare Sicherheitsforschung“ ist einer der Förderschwerpunkte des BMBF-Förderkonzeptes „Grundlagenforschung Energie 2020+“ und umfasst FuE-Aktivitäten zu den Themenbereichen Sicherheitsforschung für Kernreaktoren, Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung und Strahlenforschung.

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

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

Dem Bericht liegt folgendes Gliederungsprinzip zugrunde:

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

Inhaltsverzeichnis

1	Verzeichnis der Fördervorhaben gemäß FuE-Themenbereichen.....	1
1.1	<i>Sicherheitsforschung für Kernreaktoren</i>	<i>1</i>
1.2	<i>Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung</i>	<i>3</i>
1.3	<i>Strahlenforschung</i>	<i>5</i>
2	Formalisierte Zwischenberichte	11
2.1	Sicherheitsforschung für Kernreaktoren	11
2.2	Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung.....	41
2.3	Strahlenforschung.....	65
3	Verzeichnis der ausführenden Forschungsstellen.....	147

1 Verzeichnis der Fördervorhaben gemäß FuE-Themenbereichen

1.1 Sicherheitsforschung für Kernreaktoren

02 NUK 009A	Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: Untersuchungen zur Wechselwirkung zwischen Strömung und Struktur in Leichtwasserreaktoren; TP: Strukturmechanische Modellierung für gekoppelte Strömungs-Struktur-Simulationen	Materialprüfanstalt Universität Stuttgart, Otto-Graf-Institut	📖 12
02 NUK 009B	Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: Untersuchungen zur Wechselwirkung zwischen Strömung und Struktur in Leichtwasserreaktoren; TP: Strömungsmechanische Modellierung für gekoppelte Strömungs-Struktur-Simulationen	Universität Stuttgart	📖 14
02 NUK 009C	Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: Thermische Ermüdung in Kraftwerkkomponenten - Charakterisierung und Weiterentwicklung von Lebensdauermodellen; TP: Lebensdauerbewertung mit atomistischen und schädigungsmechanischen Werkstoffmodellen	Fraunhofer- Gesellschaft zur Förderung der an- gewandten For- schung e.V. (FhG)	📖 16
02 NUK 009D	Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: TP: Numerische Simulation und experimentelle Charakterisierung des Ermüdungsrisswachstums unter thermozyklischer Beanspruchung	TU Darmstadt	📖 18
02 NUK 009E	Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: Thermische Ermüdung in Kraftwerkkomponenten; TP: Charakterisierung und Weiterentwicklung von Lebensdauermodellen, Lebensdauerbewertung mit mikromechanischen Werkstoffmodellen	Materialprüfanstalt Universität Stuttgart, Otto-Graf-Institut	📖 20
02 NUK 010A	Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Entwicklung von CFD-Modellen für Wandsieden und Aufbau eines Bündeltests mit hochauflösender, schneller Röntgentomographie	Forschungszentrum Dresden-Rossendorf e.V.	📖 22
02 NUK 010B	Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Turbulenz und Blasendynamik	TU Dresden	📖 24
02 NUK 010C	Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Experimentelle Untersuchung von Siedevorgängen mit optischen Verfahren und Parameterbestimmung für CFD-Rechnungen an kleinskaligen Versuchsständen	Hochschule Zittau/ Görlitz	📖 26

02 NUK 010D	Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Übertragung der CFD-Wandsiedemodelle zur Anwendung in Lumped Parameter-Codes zur Beurteilung der RDB-Außenkühlung	Ruhr-Universität Bochum	📖 28
02 NUK 010E	Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Einfluss von Turbulenz und Sekundärströmungen auf das unterkühlte Strömungssieden in reaktortypischen Konfigurationen	TU München	📖 30
02 NUK 010F	Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Valisierung von Unterkanal- und CFD-Programmen anhand von Brennstab-Bündelversuchen	Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	📖 32
02 NUK 010G	Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: CFD-Modellentwicklung und Validierung für die 3-dimensionale Simulation von Siedevorgängen in Brennelementen von DWR	ANSYS GmbH Germany	📖 34
02 NUK 010H	Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Experimentelle Untersuchung des Einflusses reaktorspezifischer Kühlmittelzusätze auf Siedevorgänge	TU Dresden	📖 36
02 NUK 010I	Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Darstellung von Siedevorgängen mittels PIV und Optischer-Kohärenz-Tomographie	TU Dresden	📖 38

1.2 Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung

02 NUK 012A	Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Strukturelle Charakterisierung von Actinidenkomplexen sowie Screening neuer Partitioningliganden	Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	📖 42
02 NUK 012B	Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Synthese und Charakterisierung von f-Element-Komplexen	Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	📖 44
02 NUK 012C	Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Synthese, Struktur und Eigenschaften von Actinid-Komplexverbindungen mittels maßgeschneiderten Chelatliganden	Friedrich-Alexander- Universität Erlan- gen-Nürnberg	📖 46
02 NUK 012D	Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Spektroskopische Untersuchungen zur Stabilität und Koordination von Aktinidkomplexen mit ausgewählten Extraktionsliganden	Ruprecht-Karls- Universität Heidel- berg	📖 48
02 NUK 012E	Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Stabilitätsuntersuchungen und Entwicklung von kontinuierlichen Prozessen	Forschungszentrum Jülich GmbH	📖 50
02 NUK 013A	Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Neutroneninduzierte Spaltung und andere transmutationsrelevante Prozesse	Forschungszentrum Dresden-Rossendorf	📖 52
02 NUK 013B	Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden	TU Dresden	📖 54
02 NUK 013D	Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Gamma-Imaging mit hochsegmentierten Germaniumdetektoren	Universität zu Köln	📖 56

- | | | | |
|--------------------|---|--|------|
| 02 NUK 013E | Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Herstellung und Nutzung von Aktinidentargets | Johannes Gutenberg-Universität Mainz | 📖 58 |
| 02 NUK 013F | Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Ultrasensitive Nachweismethoden für Radionuklide | TU München | 📖 60 |
| 02 NUK 033 | TCAP-Neutronenflussstandard und Untersuchungen zur Messung inelastischer Neutronenstreuquerschnitte | Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB), Braunschweig | 📖 62 |

1.3 Strahlenforschung

02 NUK 001A	Verbundprojekt: DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden: Dynamik der Reparaturfaktoren an lokalisierten Schäden	GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Darmstadt	📖 66
02 NUK 001B	Verbundprojekt: DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden: Untersuchungen über Backup Mechanismen der DSB Reparatur	Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen	📖 68
02 NUK 001C	Verbundprojekt: DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden: Mechanismen an komplexen Läsionen	TU Darmstadt	📖 70
02 NUK 001D	Verbundprojekt: DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden: Beiträge von Endverknüpfungen und Rekombination	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	📖 72
02 NUK 001E	Verbundprojekt: DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden: Zusammenhang mit AID-induzierten Reparaturvorgängen	Helmholtzzentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Oberschleißheim	📖 74
02 NUK 002A	Verbundprojekt: Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen	Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), 76344 Eggenstein-Leopoldshafen	📖 76
02 NUK 002B	Verbundprojekt: Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen	Helmholtzzentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Oberschleißheim	📖 78
02 NUK 002C	Verbundprojekt: Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen	Friedrich-Schiller-Universität Jena	📖 80
02 NUK 002D	Verbundprojekt: Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen; TP: Transport und Verfügbarkeit von Uran und langlebigen Zerfallsprodukten in Auenböden der Mulde und Elbe	Leibniz Universität Hannover	📖 82

02 NUK 002E	Verbundprojekt: Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen; TP: Der Einfluss radioaktiver Kontaminationen auf mikrobielle Gemeinschaften in Böden	Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn	📖 84
02 NUK 002F	Verbundprojekt: Strahlung und Umwelt: Ausbreitungspfade von Radionukliden in Luft, Wasser, Boden; TP: Wechselwirkung von Uran(VI) mit Biofilmen	TU Dresden	📖 86
02 NUK 003A	Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; Teilprojekt: Telomerschädigung und genomische Instabilität bei UV-induzierten Hautcarcinogenese	Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg	📖 88
02 NUK 003B	Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; Teilprojekt: Alterungskorrelierte Prozesse der UVA-induzierten Hautkarzinogenese	Universitätsklinikum Ulm	📖 90
02 NUK 003C	Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; Teilprojekt: Mitochondriale Schäden	Institut für Umweltmedizinische Forschung gGmbH an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	📖 92
02 NUK 003D	Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; Teilprojekt: Epigenetische Veränderungen, Schadensinduktion, Prozessierung und Reparatur	Elbe Kliniken Stade-Buxtehude, Stade	📖 94
02 NUK 004A	Verbundprojekt Strahlentherapie: Systematische Analyse von Strahleneffekten mit Relevanz für Krebsentstehung und Krebstherapie: Von der molekularen Radio-Onkologie der Zelle bis zur Patientenbestrahlung mit Schweren Ionen	Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg	📖 96
02 NUK 004C	Verbundprojekt Strahlentherapie: Systematische Analyse von Strahleneffekten mit Relevanz für Krebsentstehung und Krebstherapie: Von der molekularen Radio-Onkologie der Zelle bis zur Patientenbestrahlung mit Schweren Ionen	Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	📖 98
02 NUK 004D	Verbundprojekt Strahlentherapie: Systematische Analyse von Strahleneffekten mit Relevanz für Krebsentstehung und Krebstherapie: Modulation von Zelltodantworten zur gezielten Verbesserung der Strahlenwirkung	Ludwig-Maximilians-Universität München	📖 100
02 NUK 005A	Verbundprojekt Biosimetrie: Ein systembiologischer Ansatz für die Strahlenbiosimetrie und die Analyse der individuellen Strahlensensitivität	Forschungszentrum Jülich GmbH	📖 102

- | | | | |
|--------------------|--|--|-------|
| 02 NUK 005B | Verbundprojekt Biodosimetrie: Ein systembiologischer Ansatz für die Strahlenbiodosimetrie und die Bestimmung der individuellen Strahlenempfindlichkeit | Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf | 📖 104 |
| 02 NUK 005C | Verbundprojekt Biodosimetrie: Ein systembiologischer Ansatz für die Strahlenbiodosimetrie und die Analyse der individuellen Strahlensensitivität; TP: ATM/ATR Signaltransduktionswege und Strahlenempfindlichkeit in Normal- und Tumor-Zellen | Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen | 📖 106 |
| 02 NUK 005D | Verbundprojekt Biodosimetrie: Ein systembiologischer Ansatz zur Strahlenbiodosimetrie und der Analyse individueller Strahlenempfindlichkeit | Universität Rostock | 📖 108 |
| 02 NUK 006A | Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionuklid-Modifikation der molekularen Umgebung von Radionuklid- und Bildgebung der Radionuklidmarkierten Substanz - Target Interaktion im Tiermodell | Forschungszentrum Dresden-Rossendorf | 📖 110 |
| 02 NUK 006B | Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionuklid-TP3: Zytotoxizität nach kombinierter interner und externer Bestrahlung in vitro; TP7: Kombinierte interne und externe Bestrahlung von Tumoren - PhD Programm; TP8: Wirkung einer internen oder kombinierten internen und externen Bestrahlungsart auf Normalgewebe | TU Dresden | 📖 112 |
| 02 NUK 006C | Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionuklid-Einfluss von EGFR-gerichteten Radionucleotidmarkierten Substanzen auf die DNA-Reparatur nach externer Bestrahlung | Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf | 📖 114 |
| 02 NUK 006D | Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionuklid-Einfluss von EGFR-gerichteten Radionuklidmarkierten Substanzen auf die Signaltransduktion nach externer Bestrahlung | Eberhard-Karls-Universität Tübingen | 📖 116 |
| 02 NUK 006E | Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionuklid-TP2: Numerische und praktische Dosimetrie; Dosimetrie für die interne und externe Bestrahlung von Zellkulturen und Versuchstieren | TU Dresden | 📖 118 |
| 02 NUK 007A | Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Die Funktion von zellulären Pathways im Verlauf des Auftretens einer genetischen Instabilität von bestrahltem Gewebe | Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Oberschleißheim | 📖 120 |
| 02 NUK 007B | Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Machbarkeit einer Studie zum strahlenbedingten Risiko von Herz-/Kreislauf-erkrankungen auf Basis des KORA-Patientenkollektives | Kommunalunternehmen Klinikum Augsburg | 📖 122 |

- | | | | |
|--------------------|--|--|-------|
| 02 NUK 007C | Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Implikationen für Strahlensensitivität und Krebsrisiko | Ludwig-Maximilians-Universität München | 📖 124 |
| 02 NUK 007D | Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Kindliches Krebsrisiko nach diagnostischen Strahlenuntersuchungen | Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz | 📖 126 |
| 02 NUK 007E | Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Einfluss von Rb1 Gen-Variationen auf die Ausbildung akuter Nebenwirkungen und auf das Auftreten bösartiger Strahlenschäden nach den bei einer konventionellen Strahlentherapie angewendeten Gamma-Dosen | TU München | 📖 128 |
| 02 NUK 008A | Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Physikalisch-technische Optimierung und Quantifizierung von CT-Systemen | Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Oberschleißheim | 📖 130 |
| 02 NUK 008B | Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Klinische Konzepte zur Minimierung der Strahlentherapie in der CT des Thorax | Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg | 📖 132 |
| 02 NUK 008C | Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Präklinische Evaluation innovativer CT- und MRT-Bildgebungsverfahren mit optimierter Strahlenexposition | Klinikum rechts der Isar der TU München | 📖 134 |
| 02 NUK 008D | Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Reduktion der Strahlenexposition von Patienten auf dem Gebiet der CT-Angiographie, der Abdomen-CT und der Dual Source CT | Charité - Universitätsmedizin Berlin | 📖 136 |
| 02 NUK 008E | Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Individuelle Dosisbestimmung und Berechnung | Carl von Ossietzky Universität Oldenburg | 📖 138 |
| 02 NUK 008F | Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Strahlenhygienische Bewertung und Optimierung diagnostischer und therapeutischer Verfahren in der Medizin | Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg | 📖 140 |

- 02 NUK 008G** Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Reduktion der durch computertomographische Untersuchungen hervorgerufenen Strahlenexposition **Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg**  142
- 02 NUK 008H** Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Entwicklung von Verfahren der tracerkinetischen Analyse der MR-Daten zur Absolutquantifizierung des Blutflusses, der vaskulären Permeabilität und der relativen Verteilungsvolumina **Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Oberschleißheim**  144

2 Formalisierte Zwischenberichte

2.1 Sicherheitsforschung für Kernreaktoren

Zuwendungsempfänger: Materialprüfanstalt Universität Stuttgart, Otto-Graf-Institut, Pfaffenwaldring 32, 70569 Stuttgart		Förderkennzeichen: 02 NUK 009A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: Untersuchungen zur Wechselwirkung zwischen Strömung und Struktur in Leichtwasserreaktoren; TP: Strukturmechanische Modellierung für gekoppelte Strömungs-Struktur-Simulationen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2009 bis 30.09.2012	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.070.390,00 EUR	Projektleiter: Dipl.-Ing. Schuler	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundprojekt ist Teil von 3 Verbundprojekten im übergeordneten BMBF-Verbundvorhaben „Grundlagen des System-, Ausström- und Werkstoffverhaltens von Rohrleitungen bei thermischer Wechselbeanspruchung“, welches im Rahmen der Reaktorsicherheitsforschung als Gesamtziel die Weiterentwicklung und Verbesserung von Simulationsmethoden zur sicherheitstechnischen Bewertung kerntechnischer Komponenten beinhaltet. Unter Berücksichtigung mehrere Längenskalen sollen zum einen Grundlagenuntersuchungen zur gekoppelten Simulation des Strömungs- und Strukturverhaltens unter Anwendung von CFD-Berechnungsverfahren durchgeführt werden, zum anderen mit atomistischen und mikromechanischen Simulationsmethoden werkstoffmechanische Modelle für die Beschreibung der Schädigungsentwicklung eines Werkstoffs unter thermo-mechanischer Belastung entwickelt werden.

Vor diesem Hintergrund befasst sich das Verbundprojekt des IKE und der Materialprüfungsanstalt (MPA) der Universität Stuttgart mit experimentellen und numerischen Untersuchungen von LWR-spezifischen Rohrleitungselementen zur gekoppelten, dreidimensionalen numerischen Modellierung und Simulation der Strömung-Struktur-Wechselwirkung von thermischen Schichtenströmungen (Kaltwassereinspeisung in heißen Kühlmittelhauptstrom in T-förmiger Rohrverzweigung) und Leckströmungen (Ausströmung und Rissöffnung kleiner Lecks) sowie mit der Validierung der Modelle anhand von Experimenten in einer Versuchsanlage (Kreislauf) unter realitätsnahen Bedingungen (75 bar, 280 °C). Das IKE-Teilprojekt behandelt die messtechnische Erfassung der Strömungsvorgänge im Versuchskreislauf sowie die strömungsmechanische Modellierung (Thermofluidynamik) mit entsprechenden Simulationsrechnungen, das MPA-Teilprojekt (FKZ: 02NUK009A) umfasst den Aufbau der Versuchsanlage, die messtechnische Erfassung der Strukturbelastungen und die strukturmechanische (Werkstoff/Strukturmechanik) Modellierung mit entsprechenden Simulationsrechnungen. Gemeinsam werden gekoppelte Strömungs-Struktur-Simulationen durchgeführt.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- P.1: Planung Versuchsanlage, im Einzelnen: Anlagenauslegung (P.1.1), Konzeption Messstrecke thermische Vermischung (P.1.2), Konzeption Messstrecke Testleck / Riss (P.1.3).
- P.2: Aufbau Versuchsanlage, im Einzelnen: Beschaffung Komponenten (P.2.1), Einzelanfertigung von Spezialteilen (P.2.2), Aufbau / Abnahme / Inbetriebnahme (P.2.3).
- P.3: Implementierung Messtechnik, im Einzelnen: Messtechnik für Kreislaufsteuerung (P.3.1), Messtechnik für Strömungsuntersuchung (P.3.2), Messtechnik für Strukturuntersuchungen (P.3.3), Installation Messtechnik an Versuchsanlage / Tests (P.3.4).

- P.4: Theorie / Simulation, im Einzelnen: Strömungssimulation thermische Vermischung (P.4.1), Struktursimulation thermische Vermischung (P.4.2), Strömungssimulation Testleck / Riss (P.4.3), Struktursimulation Testleck / Riss (P.4.4), Gekoppelte Simulation Strömung / Struktur (P.4.5), Vergleich mit Messungen / Interpretation (P.4.6).
- P.5: Messungen, im Einzelnen: Thermische Vermischung (P.5.1), Strömung Testleck / Riss (P.5.2).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- P.1.1: In Zusammenarbeit mit dem IKE wurden für die Versuchsanlage Arbeiten zur Anlagenauslegung entsprechend der thermodynamischen und thermohydraulischen Randbedingungen durchgeführt. Die Arbeiten wurden im Berichtszeitraum abgeschlossen.
- P.1.3: Die konstruktive Auslegung der Messstrecke Testleck/Riss, die Erstellung von Konstruktions- und Detailzeichnungen sowie Stückliste für Beschaffung und Fertigung der Einzelkomponenten wurde weitergeführt.
- P.2.1: Angebotseinholung und Auftragserteilung für Einzelkomponenten (Verrohrung, Flansche, Pumpen, Wärmetauscher, Armaturen, Heizung, etc.) der Versuchsanlage. Weiterführung der Arbeiten zur Auftragserteilung für den Zusammenbau der Versuchsanlage an der MPA. Die Arbeiten wurden im Berichtszeitraum abgeschlossen.
- P.2.2: Konstruktion und Beauftragung des Einspeise T-Stück und Module für die Messstrecken. Die Arbeiten zum T-Stück sind abgeschlossen.
- P.2.3: Vorgespräche mit Fa. Lewa, Leonberg zur Klärung von Detailfragen zum Versuchsaufbau.
- P.3.4: Noch nicht begonnen.
- P.4.2: Weiterführung der Parameterstudien (FE Berechnungen) zum Einfluss von Temperaturfluktuationen auf die Beanspruchung zylindrischer Bauteile.
- P.4.4: Noch nicht begonnen.
- P.4.5: Beginn von Testrechnungen zur gekoppelten Simulation (Einwegkopplung) von Strömung und Struktur.
- P.4.6: Noch nicht begonnen.
- P.5.1: Noch nicht begonnen.
- P.5.2: Noch nicht begonnen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Geplante Weiterarbeit entsprechend der Arbeitsplanung.

- P.1.1: Keine, die Arbeiten sind abgeschlossen.
- P.1.3: Einbringen eines Risses in das Versuchsrohr zu einem späteren Zeitpunkt nach Abschluss der Versuche zur thermischen Vermischung.
- P.2.1: Keine, die Arbeiten sind abgeschlossen.
- P.2.2: Weiterführung der Arbeiten für die optischen Module für die Messstrecke.
- P.2.3: Beginn mit dem komponentenweisen Aufbau der Versuchsanlage bei Fa. Lewa, Leonberg und anschließender Transport an die MPA und Aufbau.
- P.4.2: Weiterführung der Parameterstudien zum Einfluss von Temperaturfluktuationen auf die Beanspruchung zylindrischer Bauteile.
- P.4.5: Weiterführung der Berechnungen zur gekoppelten Simulation von Strömung und Struktur.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Universität Stuttgart, Keplerstr. 7, 70174 Stuttgart		Förderkennzeichen: 02 NUK 009B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: Untersuchungen zur Wechselwirkung zwischen Strömung und Struktur in Leichtwasserreaktoren; TP: Strömungsmechanische Modellierung für gekoppelte Strömungs-Struktur-Simulationen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.05.2009 bis 30.04.2012	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.277.888,00 EUR	Projektleiter: Dr.-Ing. Kulenovic	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundprojekt ist Teil von 3 Verbundprojekten im BMBF-Verbundvorhaben „Grundlagen des System-, Ausström- und Werkstoffverhaltens von Rohrleitungen bei thermischer Wechselbeanspruchung“. Das Gesamtziel ist die Weiterentwicklung und Verbesserung von Simulationsmethoden zur sicherheitstechnischen Bewertung von Leichtwasserreaktor(LWR)-Komponenten im Rahmen der Reaktorsicherheitsforschung. Hierzu sollen unter Berücksichtigung mehrere Längenskalen Grundlagenuntersuchungen zur gekoppelten Simulation des Strömungs- und Strukturverhaltens unter Anwendung von CFD-Berechnungsverfahren durchgeführt sowie mit atomistischen und mikromechanischen Simulationsmethoden werkstoffmechanische Modelle für die Beschreibung der Schädigungsentwicklung eines Werkstoffs unter thermo-mechanischer Belastung entwickelt werden. Das Verbundprojekt der Projektpartner IKE und MPA (Materialprüfungsanstalt der Universität Stuttgart) befasst sich mit der Bereitstellung einer validierten numerischen Analyse- und Vorhersagemethode für das gekoppelte Strömungs- und Strukturverhalten von LWR-typischen Rohrleitungselementen. Das IKE behandelt die strömungsmechanische (Thermofluidynamik), die MPA die strukturmechanische (Werkstoff/ Strukturmechanik) Modellierung. Zuerst werden thermische Vermischungsvorgänge oder Schichtenströmung in einer typischen T-förmigen Rohrverzweigung (Kaltwassereinspeisung in heißen Kühlmittelhauptstrom), danach Ausströmvorgänge und Rissöffnung kleiner Lecks untersucht. In beiden Fällen bestimmt die Interaktion zwischen Fluid und Rohr-Struktur maßgeblich die Bauteilbeanspruchung und resultierende Werkstoffermüdung. In diesem Kontext ist die Überprüfung der verwendeten numerischen Modelle (Validierung) anhand von Vergleichen mit experimentellen Daten zwingend erforderlich. Diese Validierungsdaten sollen durch eine im Vorhabensrahmen zu errichtende Versuchsanlage bereitgestellt werden, in der LWR-spezifische Rohrleitungselemente realitätsnahen thermischen und strömungsmechanischen Bedingungen (Temperatur 280 °C, Druck ca. 75 bar) ausgesetzt werden können.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- P1: Planung Versuchsanlage: Anlagenauslegung (P.1.1), Konzeption Messstrecke thermische Vermischung (P.1.2), Konzeption Messstrecke Testleck / Riss (P.1.3).
- P2: Aufbau Versuchsanlage: Beschaffung Komponenten (P.2.1), Einzelanfertigung von Spezial-/ Sonderbauteilen (P.2.2), Aufbau / Abnahme / Inbetriebnahme (P.2.3).
- P3: Implementierung Messtechnik: Messtechnik für Kreislaufsteuerung (P.3.1), Messtechnik für Strömungsuntersuchungen (P.3.2), Messtechnik für Strukturuntersuchungen (P.3.3), Installation Messtechnik an Versuchsanlage / Tests (P.3.4).
- P4: Theorie / Simulation: Strömungssimulation thermische Vermischung (P.4.1), Struktursimulation (P.4.2), Strömungssimulation Testleck / Riss (P.4.3), Struktursimulation Testleck / Riss (P.4.4), Gekoppelte Simulation Strömung / Struktur (P.4.5), Vergleich mit Messungen / Interpretation (P.4.6).
- P5: Messungen: Thermische Vermischung (P.5.1), Strömung Testleck / Riss (P.5.2).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- P.1.2: In Zusammenarbeit mit der MPA wurden Detailfragen zur Anlagenauslegung für eine optimierte Strömungsführung geklärt.
- P.2.1: Beschaffung von Elementen zur Strömungsvergleichmäßigung für den PVC-Testkanal.
Beschaffung von Komponenten für die Strömungsführung im heißen Strang der Versuchsanlage.
Halbzeug für Versuchsanlage liegt größtenteils vor.
Angebotseinholung für Systemkomponenten zur Verbesserung der Laserschutz-/ Sicherheitsmaßnahmen an den Versuchsständen.
- P.2.2: Fertigung von 5 der 11 Module für den Einsatz in der Messstrecke thermische Vermischung.
Umbau des separaten Versuchstands optisch zugänglicher Druckbehälter für Farbstoffuntersuchungen (laserinduzierte Fluoreszenz).
- P.2.3: Particle Image Velocimetry – PIV – Vorversuche am PVC-Testkanal durchgeführt.
Vorversuche mit High-Speedvideokamera durchgeführt.
- P.3.2: Die Messtechnik zur Untersuchungen der Farbstoffeigenschaften bei realen Versuchsbedingungen ($p=75$ bar, $T=280$ °C) im optisch zugänglichen Druckbehälter wurde weiterentwickelt und hierzu anschließend Versuchsreihen durchgeführt (siehe Abschnitt 5).
- P.4.1: Im Rahmen des OECD/NEA CFD-Benchmark-Projekts wurden am IKE Grobstruktursimulationen (Large-Eddy Simulationen - LES) zur thermischen Vermischung in einem T-Stück (siehe Abschnitt 10) erfolgreich durchgeführt.
- P.4.6: Die statistischen Ergebnisse der numerischen Berechnungen unter Verwendung eines Eingleichungs-Feinstrukturmodells und eines strukturierten Gitters mit ca. 7,2 Millionen Zellen können die experimentellen Ergebnisse, die im Rahmen des OECD/NEA CFD-Benchmark-Projekts zur Verfügung gestellt wurden, zufriedenstellend wiedergeben. Entsprechend den experimentellen Gegebenheiten wurden die Auftriebskräfte und der Wärmetransfer vom Wasser zur Rohrwand vernachlässigt. Die Grobstruktursimulation hat sich als geeignet zur Simulation thermischer Vermischungsprozesse für die in Abschnitt 10 erwähnten Randbedingungen erwiesen.
- P.5.1: Die laserlichtangeregten Fluoreszenzeigenschaften von organischen Verbindungen (Rhodamine und dergl.) wurden bei realen Versuchsbedingungen unter Einsatz eines Spektrometers systematisch untersucht. Bei hohen Temperaturen und Drücken dissoziierten die Verbindungen zusehends (Fluoreszenzlösung), wobei zwei relativ stabile Farbstoffe (Rhodamin 101 und Rhodamin 6G) identifiziert werden konnten.

4. Geplante Weiterarbeiten

- P.1.2: Abschließende Klärung von Detailfragen bzgl. Messstrecke thermische Vermischung, insbesondere Installationsmöglichkeiten für Messtechnik und konstruktive Umsetzung.
- P.2.1: Beschaffung restliches Halbzeug für Messstrecke thermische Vermischung in Kooperation mit der MPA.
- P.2.2: Fertigung Systemkomponenten für Messstrecke thermische Vermischung.
- P.3.1: Auswahl / Entwicklung von Messverfahren mit der MPA für die Versuchsanlage.
- P.3.2: Im Rahmen der Voruntersuchungen am PVC-Testkanal Applikation von Farbstoffen zur Untersuchung der Vermischung von Wasser und Zuckerwasser mit großen Dichteunterschieden (experimentelle Simulation thermische Vermischung).
Entwicklung und Konstruktion eines optischen Aufbaus für wandnahe Strömungsuntersuchungen.
- P.4.1: Evaluation von numerischen Berechnungsmodellen mit unterschiedlichen Feinstrukturmodellen und Gitterauflösungen. Die nächsten Schritte umfassen gekoppelte Simulationen thermischer Wechselwirkungen zwischen Strömung und Struktur (FSI, mit ANSYS Workbench) für geringe Temperatur-/ Dichteunterschiede.
- P.5.1: Detaillierte Untersuchung der Farbstoffe auf deren Eignung zum Einsatz in der Messstrecke thermische Vermischung.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Kuschewski M., Kulenovic R., Laurien E., 2010: "Untersuchungen von Fluoreszenzfarbstoffeigenschaften bei hohen Drücken und Temperaturen.", 18. Fachtagung Lasermethoden in der Strömungsmesstechnik, Cottbus.

Zuwendungsempfänger: Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V. (FhG), Hansastr. 27c, 80686 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 009C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: Thermische Ermüdung in Kraftwerk-komponenten - Charakterisierung und Weiterentwicklung von Lebensdauermodellen; TP: Lebensdauerbewertung mit atomistischen und schädigungsmechanischen Werkstoffmodel-len		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.05.2009 bis 30.04.2012	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 860.294,00 EUR	Projektleiter: Dr.-Ing. Siegele	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Ziel des Forschungsvorhabens besteht in der Weiterentwicklung und experimentellen Validierung von Werkstoffmodellen und Methoden zur Beschreibung der Schädigungsentwicklung und der Lebensdauerbewertung unter thermischer Wechselbeanspruchung.

Hierzu sollen die Mechanismen, die zur Schädigung kerntechnischer Komponenten unter thermischer Ermüdung führen können, durch experimentelle und numerische Analysen auf mehreren Längenskalen untersucht sowie entsprechende werkstoffmechanisch basierte Modellen zur Lebensdauerbewertung weiterentwickelt werden.

Das Vorhaben ist Teil des Verbundvorhabens „Grundlagen des System-, Ausström- und Werkstoffverhaltens von Rohrleitungen bei thermischer Wechselbeanspruchung“.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- Entwicklung einer Prüfvorrichtung für komplexe thermomechanische Beanspruchung unter definierten Temperaturspektren,
- Versuche unter thermischer und mechanischer Wechselbelastung mit konstanter Amplitude und für definierte Lastspektren,
- Mikroskopische Untersuchungen zur Schädigungsentwicklung,
- Atomistische Simulationen zur Untersuchung der Auswirkungen von Korngrenzen, Versetzungen und Mikrorissen auf die mikrostrukturellen und makroskopischen mechanischen Eigenschaften,
- Weiterentwicklung von makroskopischen Werkstoffmodellen im Hinblick auf HCF-Belastung und variablen Amplituden,
- Weiterentwicklung von klassischen spannungs-, dehnungs- sowie Energie-basierten Ermüdungsmodellen zur Beschreibung thermo-mechanischer Ermüdungsvorgänge

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Atomistische Simulationen:

Für die Simulationen auf der atomaren Ebene wurde das von uns entwickelte Bond-Order-Potential (BOP) für reines Eisen (vgl. 1. Bericht vom 2. Halbjahr 2009) im Hinblick auf die realistische Modellierung von plastischen Deformationsmechanismen im Vergleich zu einem in der Literatur verbreiteten Zentralkraft-Potential (Potential von Ackland, Mendelew, et al.) weiter erprobt, indem atomistische Simulationen zum Ersten für die Bewegung einer geraden Schraubenversetzung unter dem Einfluss von einer externen mechanischen Scherbelastung, zum Zweiten für lokale Strukturen und Energien von zwei Typen von Kinken auf der Versetzungslinie durchgeführt wurden.

Aus den Scherbewegungssimulationen ergab sich, dass sich mit dem BOP die Versetzung entlang der Richtung der angelegten Scherbelastung bewegt, während mit dem Zentralkraft-Potential eine davon abweichende „Zick-Zack“-Bewegung auftritt, die ihre Ursache in einem zusätzlichen, sehr wahrscheinlich unphysikalischen lokalen Minimum in dem aus dem Zentralkraft-Potential resultierenden Peierls-Potential hat. Das BOP dagegen liefert ein plausibleres Peierls-Potential ohne solch ein lokales Minimum.

Für die Kinkstruktursimulationen mit dem BOP wurden Verbesserungen der Implementierung der BOP in unser Simulationsprogramm durchgeführt, damit sich auch schon recht große atomistische Superzellen-Modelle mit 50000-100000 Atomen, die für eine realistische Darstellung eines Kink auf einer Versetzung benötigt werden, berechnen lassen, siehe Abbildung.

Die o.g. Resultate wurden u.a. auf einem CECAM-Workshop in Zürich im April 2010 und auf einem DGM-Workshop in Aachen in Juni 2010 präsentiert. Eine Publikation ist momentan in Vorbereitung.

Entwicklung der Prüfvorrichtung:

Im Zusammenhang mit der Prüfvorrichtung zur Untersuchung des Schädigungsverhaltens unter thermischer Ermüdung wurde ein neuer Versuchsaufbau konstruiert, bei dem in Erweiterung zu dem ersten Versuchstyp mit zyklischer induktiver Erwärmung auch hohe Frequenzen realisiert werden können, wie sie bei thermischer Ermüdung durch Strömungsvorgänge relevant sind. In diesen wird eine Rundprobe einseitig eingespannt und an beiden Enden durch Induktionsspulen erhitzt. Auf diese Weise kann sich die Probe frei thermisch ausdehnen. Um die lokalen, turbulenten Strömungsvorgänge zu simulieren, welche zur Elefantenhaut-ähnlichen Rissnetzen in Rohrleitungen führen, wird die Oberfläche der Probe durch eine Ringdüse mittig mit Luft angeblasen oder mit Wasser besprüht. Das Öffnen und Schließen der Ventile der Zuleitungen kann hierbei sehr schnell erfolgen, so dass hohe Frequenzen realisiert werden und damit eine große Zahl von thermischen Zyklen aufgebracht werden können.

Ein vereinfachter Prototyp der Prüfvorrichtung wurde aufgebaut, erste Vorversuche wurden durchgeführt. Dabei wurden die Temperaturen an der Oberfläche der Probe mittels drei angeschweißter Thermolemente gemessen. Durch eine Bohrung in der Probe kann der Temperaturgradient in radialer Richtung mit Hilfe eines Mantelthermoelements bestimmt werden.

In Finite-Elemente Rechnungen wurden die bei dieser Anordnung zu erwartenden Temperaturdifferenzen und thermischen Spannungen berechnet. Dabei wurde angenommen, dass die Spannungen nicht auf die Temperaturen zurückwirken, so dass die Probleme nicht gekoppelt sind. Zur Darstellung der Kühlung wurden die Wärmeübergangszahlen einer Prallströmung verwendet. Durch Verändern der Schlitzbreite der Ringdüse kann die Kühlwirkung variiert werden. Zur Simulation des Heizens wurden zwei Methoden verwendet. Zum einen wird angenommen, dass im Experiment die Leistung der Induktionsanlage so geregelt wird, dass ein festgelegter Bereich der Probe auf einer konstanten Temperatur gehalten wird. Hierfür wurde in den Berechnungen eine konstante Temperatur auf der Mittelachse der Probe sowie an den Enden der Probe im Bereich der Spulen angenommen. Zum anderen wird unterstellt, dass die Spulen in die Probe genau so viel Energie eintragen, dass die Verluste durch die Kühlung ausgeglichen werden. Dazu wurden die Wärmeverluste berechnet und ein betraglich gleich großer Volumenwärmestrom in die Probe eingebracht. Dieser wurde gemäß einfachen Abschätzungen über die Wirkung der Heizung in der Probe (Skin-Effekt, axialer Abstand von den Spulen) räumlich verteilt angenommen. In den Rechnungen wurden die Kühl-Frequenzen, Schlitzbreiten der Ringdüse und das Kühlmedium variiert. Die rechnerischen Analysen ergeben unterschiedliche Spannungsamplituden, die in ihrer Größenordnung prinzipiell eine Anrissbildung bewirken können.

4. Geplante Weiterarbeiten

Bezüglich der atomistischen Simulationen sollen in der nächsten Projektperiode Simulationen auf atomarer Ebene zur Wechselwirkung von Versetzungen mit Korngrenzen im reinen Eisen durchgeführt und andererseits an der Erweiterung des BOP vom elementaren Fe auf das binäre Fe-Nb gearbeitet werden.

Bezüglich der Prüfvorrichtung sollen die ersten Experimente mit dem Prototyp weitergeführt und die Temperaturverteilung durch mehrere Thermolemente ermittelt werden. Dabei sollen verschiedene Arten der Temperaturregelung verwendet, sowie Kühlfrequenzen, Schlitzbreite und das Kühlmedium variiert werden, um die gewünschten Temperaturdifferenzen und Spannungsamplituden einzustellen zu können. Die Ergebnisse der Temperaturmessungen sollen verwendet werden, um die Finite-Elemente Rechnungen anzupassen und zu verbessern. Nach Vorliegen verlässlicher Aussagen über die thermischen Belastungen, kann das Versuchsprogramm zur Untersuchung der Ermüdung unter thermischer und mechanischer Wechselbelastung mit konstanter Amplitude und für definierte Lastspektra begonnen werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 009D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: TP: Numerische Simulation und experimentelle Charakterisierung des Ermüdungsrisswachstums unter thermozyklischer Beanspruchung		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.05.2009 bis 30.04.2012	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 696.011,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr.-Ing. Vormwald	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Der Zustand der Materialermüdung infolge einer thermomechanischen Beanspruchung in einem austenitischen Stahl für Anwendungen in der Kernenergie-technik wird durch Verfolgen des Wachstums mechanischer Risse sowohl experimentell untersucht als auch mit den Mitteln der Schwingbruchmechanik beschrieben. Dabei besteht das Ziel, die auftretenden Schädigungsmechanismen und insbesondere deren zeitliche Entwicklung besser zu verstehen und zu beschreiben. Darüber hinaus besteht das Ziel, die aktuell vorhandenen Kompetenzen im Rahmen von regelmäßig durchzuführenden Weiterbildungsmaßnahmen weiter zu geben.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Von den Forschungspartnern IfW (Fachgebiet und Institut für Werkstoffkunde, TU Darmstadt), FGWM (Fachgebiet Werkstoffmechanik, TU Darmstadt) und AREVA (AREVA NP GmbH, Erlangen) werden folgende Arbeitspakete bearbeitet:

- AP1: Numerische Simulation des Ermüdungsrisswachstums unter thermozyklischer Beanspruchung und Umsetzung der gewonnenen Erkenntnisse in Lebensdauerberechnungsverfahren (FGWM, AREVA)
- AP2: Weiterentwicklung von Plastizitätsmodellen zur kontinuumsmechanischen Beschreibung der zyklischen Plastizität bei transienten, thermomechanischen Beanspruchungen (AREVA, IfW)
- AP3: Validierung klassischer Ansätze zur Beschreibung der thermomechanischen Ermüdung einschließlich regelwerksbasierter Konzepte (IfW, AREVA)
- AP4: Experimentelle Bestimmung des thermozyklischen Ermüdungsverhaltens eines Werkstoffes des Primärkreislaufs (IfW)
- AP5: Organisation und Durchführung eines Weiterbildungsseminars (FGWM, IfW, AREVA)

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Forschungsstelle „Fachgebiet Werkstoffmechanik“

Simulation des Ermüdungsrisswachstums unter Anwendung der Methode der finiten Elemente. Auswertung und Diskussion der Simulationsergebnisse. Beschreibung der f. d. Lebensdauer

erberechnung wesentl. Ergebnisse mit Näherungsansätzen. Bewertung des ersten Weiterbildungsseminars „TME 2009“ und Vorbereitung des Seminars „TME 2010“.

Forschungsstelle „Fachgebiet und Institut für Werkstoffkunde“

Basischarakterisierung des Versuchswerkstoffes an unterschiedlichen Halbzeugen mittels einachsiger Zugversuche und HCF-Versuche zur Planung der Versuchsparameter des Versuchsprogramms. Metallographische Untersuchung des Versuchsmaterials. Findung geeigneter und reproduzierbarer Verfahren zur Oberflächenherstellung (rau, geschliffen, poliert). Weiterhin wurde ein ausführlicher Bericht zum Versuchsmaterial erstellt.

Forschungsstelle „AREVA“

Verifizierung und Validierung der im FEM-Programm ANSYS® implementierten Materialmodelle von Chaboche und Ohno & Wang. Durchführung der Ermüdungsanalyse nach herkömmlichen Berechnungsverfahren. Beiträge zur Versuchsvorbereitung und zur Parameteridentifikation. Ergänzung und Aktualisierung der Beiträge zum o.g. Weiterbildungsseminar.

4. Geplante Weiterarbeiten

Forschungsstelle „Fachgebiet Werkstoffmechanik“

Definition der Schnittstelle zur Strömungssimulation. Simulation des Ermüdungsrisswachstums. Auswertung der Simulationsergebnisse. Beschreibung der wesentl. Ergebnisse mit Näherungsansätzen. Ergänzung und Weiterentwicklung der technisch-wissenschaftlichen und didaktischen Grundlagen zum o.g. Weiterbildungsseminar.

Forschungsstelle „Fachgebiet und Institut für Werkstoffkunde“

Durchführung von LCF-Versuchen bei drei kraftwerkstyp. Temp. (RT, 200°C und 350°C) mit verschiedenen Dehnungsschwingbreiten und drei unterschiedlichen Oberflächenzuständen (gesamt 27 Versuche ohne Vorversuche). Fraktographische Untersuchung von LCF- und HCF-Versuchen. Aktive Beteiligung am o.g. Weiterbildungsseminar.

Forschungsstelle „AREVA“

Simulation des Rissöffnungs- und Rissfortschrittsverhaltens unter Einsatz des verifizierten Plastizitätsmodells. Ausarbeitung von Empfehlungen für die praktische Anwendung. Dokumentation von Musternachweisen gemäß herkömmlichen Verfahren und Zusammenstellung der Nachweiskonzepte. Aktive Beteiligung am o.g. Weiterbildungsseminar.

5. Berichte, Veröffentlichungen

K. Bauerbach, M. Vormwald, J. Rudolph: Fatigue assessment of thermal cyclic loading conditions based on a short crack approach. Proceeding (CD) 10th Int. Fatigue Congress "Fatigue 2010", Procedia Engineering 2 (2010), 1569-1578, Prag 2010

K. Bauerbach, J. Rudolph, M. Vormwald: Numerical investigation of phenomena caused by the closure and growth behavior of short cracks under thermal cyclic loading. Proc. of the ASME 2010 Pressure Vessels & Piping Division / K-PVP Conference, PVP 2010-25760, USA, 2010

P. Wang, M. Lyschik, A. Scholz, C. Berger: An Extrapolation Method applied to a Constitutive Material Model to Recalculate Creep Fatigue Experiments, The Ninth International Conference on Multiaxial Fatigue & Fracture (ICMFF9), Parma, 2010

Zuwendungsempfänger: Materialprüfanstalt Universität Stuttgart, Otto-Graf-Institut, Pfaffenwaldring 32, 70569 Stuttgart		Förderkennzeichen: 02 NUK 009E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: Thermische Ermüdung in Kraftwerk-komponenten - Charakterisierung und Weiterentwicklung von Lebensdauermodellen; TP: Lebensdauerbewertung mit mikromechanischen Werkstoffmodellen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2009 bis 30.09.2012	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 863.100,00 EUR	Projektleiter: Dipl.-Ing. Schuler	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundprojekt „Thermische Ermüdung in Kraftwerk-komponenten - Charakterisierung und Weiterentwicklung von Lebensdauermodellen“ ist Teil von insgesamt 3 einzelnen Verbundprojekten, die im übergeordneten BMBF-Verbundvorhaben „Grundlagen des System-, Ausström- und Werkstoffverhaltens von Rohrleitungen bei thermischer Wechselbeanspruchung“ zusammengefasst sind.

Das vorliegende Verbundprojekt, welches in 2 Teilprojekte der Verbundprojektspartner Materialprüfanstalt (MPA) Universität Stuttgart und Fraunhofer-Institut für Werkstoffmechanik (IWM) Freiburg untergliedert ist, befasst sich mit der Aufklärung der Mechanismen, die zur Schädigung kerntechnischer Komponenten unter thermischer Ermüdung führen können. Durch die Kombination experimenteller Methoden und die Simulation der Verformungs- und Schädigungsprozesse auf mehreren Längenskalen, beginnend von der atomaren Ebene über die Mikroskala (Versetzungen, Kristallplastizität) bis zur Kontinuumsmechanik, wird ein vertieftes Verständnis der für die Schädigung des Werkstoffs relevanten Mechanismen erreicht. Die Ergebnisse fließen in die Verbesserung von Werkstoffmodellen und Simulationsmethoden im Hinblick auf thermische Ermüdung ein. Im Rahmen des vorliegenden Vorhabens sollen die grundlegenden experimentellen und numerischen Arbeiten an einem austenitischen Rohrleitungswerkstoff im Temperaturbereich bis 350 °C durchgeführt werden, der in den derzeitigen LWR-Anlagen eingesetzt wird. Der Schwerpunkt der geplanten Untersuchungen liegt hierbei im Bereich der hochfrequenten thermisch-mechanischen Werkstoffermüdung (HCF).

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das an der MPA Universität Stuttgart durchzuführende Teilprojekt gliedert sich in folgende Arbeitspakete:

Experimentelle Arbeiten

- AP7: Entwicklung einer Prüfvorrichtung für Grundlagenuntersuchungen unter thermisch-mechanisch wechselnder Belastung im High Cycle Fatigue (HCF) Bereich
- AP8: Durchführung von thermisch-mechanischen HCF-Versuchen
- AP9: Mikrostrukturanalysen, u. a. Untersuchungen der Gefügeveränderungen (Lichtmikroskopie, REM), Analyse der Entwicklung von Versetzungsstrukturen (TEM), Messung der Eigenspannungen im Gefüge (Röntgen- / Neutronenbeugung)

Theoretische Arbeiten

- AP10: Mikrostrukturmechanische Simulation von Eigenspannungen, d. h. Berechnung der Entwicklung von Eigenspannungen in einem Mikromodell vom Realgefüge bei zyklischer thermischer Belastung
- AP11: Untersuchungen zum Einfluss von Versetzungsstrukturen auf die mechanischen Eigenschaften des Werkstoffs, u. a. kontinuumsmechanische Modellierung von Versetzungsstrukturen und Entwicklung mikromechanischer Schädigungsmodelle anhand vom „Zweiphasenmodell“ von Mughrabi
- AP12: Validierung der mikromechanischen Schädigungsmodelle anhand experimenteller Ergebnisse

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Zu AP7:

Die numerischen Analysen zur Temperatur- und Spannungsverteilung in unterschiedlichen Probenvarianten wurden weitergeführt. Quaderförmige Proben mit beidseitiger halbkugelförmiger Einziehung (Kalotte) wurden einer thermischen Wechselbelastung (zyklischer Wärmeeintrag auf die Oberfläche, gezielte Luftanströmung zur zyklischen Kühlung) unterzogen. Hierbei konnten bei einer Frequenz von 0,25 Hz Temperaturschwingbreiten von 100 bis 150 K bezogen auf eine Maximaltemperatur von 350 °C realisiert werden.

Diese Untersuchungen bilden die Basis für die experimentellen Voruntersuchungen zur Entwicklung einer geeigneten Probenform und Prüfeinrichtung.

Experimentelle Vorversuche zur Optimierung der Probengeometrie und der Prüfeinrichtung wurden durchgeführt. Durch lokale induktive Erwärmung und anschließende lokale Druckluftkühlung verschiedener Probenvarianten konnten Temperaturschwingbreiten von ca. 100 K bezogen auf eine Maximaltemperatur von 300 °C realisiert werden.

Für Einzelkomponenten des geplanten Prüfstands (Generatoren, Spulen für Induktionserwärmung, usw.) wurden Angebote eingeholt.

Zu AP9:

Entsprechend dem Untersuchungsprogramm wurden keine Arbeiten durchgeführt.

Folgende zusätzliche Arbeiten wurden AP9 zugeordnet:

Da das zur Verfügung stehende Material unterschiedlichen Chargen / Schmelzen zuzuordnen ist, wurde an der MPA Universität Stuttgart zusätzlich eine Grundcharakterisierung (Gefügeuntersuchungen) des vorhandenen Versuchsmaterials (Plattenmaterial, Stange Ø 15 mm, Stange Ø 106 mm) durchgeführt. Die Ergebnisse wurden dokumentiert und den Projektpartnern (IWM Freiburg; TU Darmstadt) zur Verfügung gestellt. Die Eignung des zur Verfügung stehenden Probenmaterials wurde diskutiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Zu AP7:

Weiterführung der numerischen Analysen zur Temperatur- und Spannungsverteilung in unterschiedlichen Probenvarianten.

Beschaffung von Einzelkomponenten sowie Aufbau und Erprobung der Prüfvorrichtung.

Zu AP8:

Nach Auswahl des Probenmaterials, siehe **AP9 (zusätzliche Arbeiten)**, erfolgt die Fertigung von Proben.

Vorbereitung und Durchführung thermisch-mechanischer HCF-Versuche.

Zu AP9:

Beginn der Arbeiten zur Mikrostrukturanalyse.

Festlegung des Prüfprogramms für weitere Basisuntersuchungen an dem zu verwendenden Probenmaterials (siehe zusätzlich durchgeführte Arbeiten zu AP9).

Zu AP10:

Beginn der Berechnungen zur mikrostrukturmechanischen Simulation von Eigenspannungen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Forschungszentrum Dresden-Rossendorf e.V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 010A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Entwicklung von CFD-Modellen für Wandsieden und Aufbau eines Bündeltests mit hochauflösender, schneller Röntgentomographie		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2009 bis 31.07.2012	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 664.900,00 EUR	Projektleiter: Dr. Krepper	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Vorhaben ist der Weiterentwicklung der CFD-Modellierung von Blasensieden bis hin zu Filmsieden gewidmet. Die mit Hilfe von ANSYS in den Code ANSYS/CFX zu implementierenden Modellansätze werden zunächst anhand durch andere Projektpartner durch zuführende kleinskalige Experimente getestet. Im Rahmen des vorliegenden Abtrages sollen im FZD ein Brennelementbündeltest an der Versuchsanlage TOPFLOW aufgebaut werden, der mit schneller Röntgentomographie ausgestattet ist.

Das Projekt wird im gemeinsamen Vorhaben mit der Technischen Universität Dresden (Professur für Wasserstoff und Kernenergie-technik TUD-WKET, Institut für Strömungsmechanik TUD-ISM und Medizinische Fakultät TUD-MF), der Hochschule Zittau/Görlitz (HSZG), des Karlsruher Instituts für Technologie (KIT), der Ruhr-Universität Bochum (RUB), der Technischen Universität München und der Firma ANSYS inc. bearbeitet und ist über einen Kooperationsvertrag mit den weiteren Teilvorhaben des Projektverbundes 02NUK010 verbunden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Die Ziele betreffen im Einzelnen:

- Literaturstudie, Auswahl der in Frage kommenden Modellansätze
- Parameterstudie und numerischer Test ihrer Eignung
- Test der durch ANSYS implementierten Modellansätze anhand kleinskaliger Experimente
- Nachrechnung von Bündeltests
- Entwicklung der schnellen Röntgentomographie
- Aufbau des Bündelversuches
- Experimentelle Untersuchungen von Siedevorgängen im Versuchsbündel
- Analyse der gewonnenen Daten durch die implementierten Modelle

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die begonnene Literaturstudie wurde systematisch fortgesetzt. Bislang wurde eine verschlagwortete und mit den Dokumenten verlinkte Literaturdatenbank aufgebaut, die bereits mehr als 900 Einträge enthält. Eine Übersicht über unterschiedliche Modellansätze und zu deren Validierung verfügbare experimentelle Daten wurden erstellt. Der Mehrblasenklassenansatzes unter Einbeziehung von Massenaustausch wurde anhand von FZD-TOPFLOW-Daten validiert (Krepper et al. NENE 2010). Es wurden Arbeiten zur Turbulenz zweiphasiger Strömungen und zur Verbesserung der Modellierung von Blasenkoaleszenz und Blasenfragmentierung in Blasenpopulationsmodellen durchgeführt (Krepper et al. ICMF 2010). Es erfolgte die Teilnahme am OECD/NEA Benchmark Based on NUPEC PWR Subchannel and Bundle Test (PSBT).

Ein wesentlicher Bestandteil der Scannerkonstruktion ist die Erarbeitung einer Notabschaltung des Versuchsstands im Havariefall (Dampfleck). Der schnelle Röntgendetektor wird modular aufgebaut, und mit Raumtemperatur-Halbleiterkristallen bestückt. Das Design der Testsektion wird so ausgeführt, dass durch geeignete Schnittstellen ein Verwenden des Scanners mit beiden Versuchsständen ohne Änderungen, durch einfache Montage möglich ist. Eine speziell entwickelte Elektronenquelle wurde getestet. Nach einer erforderlichen Nachbesserung seitens des Herstellers des Hochspannungserzeugers erreicht die Quelle alle erforderlichen Betriebsparameter.

Die Hochstromquelle wurde an die bestehende Gebäude-Energieeinspeisung angeschlossen. Für die notwendigen elektrischen Leitungen wurde ein Trägersystem aus Profilstahl in der TOPFLOW-Halle installiert.

Es wurden Versuche zur Abschätzung der elektromagnetischen Beeinflussung der Elektronenstrahlbahn durch Bestromung der Heizleiter durchgeführt und eine Leiteranordnung samt Betriebsregime gefunden, die diesen Einfluss minimiert.

Die Konzeptionierung und Planung für den Kältemittelversuchsstand wurde abgeschlossen. Entsprechende Fertigungsaufträge wurden ausgelöst.

Für die Herstellung der Dampf-Wasser-Teststrecke wurden detaillierte Planungen sowohl mit einer externen Firma, als auch mit Abteilungen innerhalb des Forschungsstandortes durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Weiterarbeiten erfolgen nach Arbeitsplan.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Rzehak, R.: „Wall Boiling Model Development“, eingeladener Vortrag zum Institutsseminar am Lehrstuhl für Thermodynamik der TU-München, 28.05.2010

Krepper, E.; Lucas, D.; Schmidtke, M., „Modelling of turbulence in bubbly flows“, ICMF 2010, Tampa

Krepper, E.; Schmidtke, M.; Lucas, D.; Beyer, M.; Lifante, C., “Steam bubble condensation in polydispersed flow - Experiments and CFD simulations”, ICMF 2010, Tampa

Rzehak, R.: „Boiling Models for CFD“, 8. Short Course & Workshop on Multiphase Flows, FZ Dresden-Rossendorf, 22.-24. June 2010.

Krepper, E. “CFD Modelling of Boiling in Rod Bundles”, 8. Short Course & Workshop on Multiphase Flows, FZ Dresden-Rossendorf, 22.-24. June 2010.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 010B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Turbulenz und Blasendynamik		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2009 bis 31.07.2012	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 298.715,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr.-Ing. habil. Fröhlich	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Gesamtvorhabens ist die Verbesserung der CFD-Modellierung von Siedevorgängen an beheizten Oberflächen bis hin zur Siedekrise. Ziel des Teilprojekts ist die Durchführung und Analyse von Direkten Numerischen Simulationen und Large Eddy Simulation. Infolge der Geometrie im Reaktorkern sind die Strömung und das entstehende Turbulenzfeld bereits bei einphasiger Strömung sehr komplex. Daher ist zu klären, ob auf der Reynolds-Mittelung (RANS) beruhende Turbulenzmodelle für derartige Strömungen ausreichend sind oder ob Large Eddy Simulation (LES) bzw. verwandte Ansätze erforderlich werden. Die Direkt Numerischen Simulationen (DNS) sollen für die Modellierung mit Blasen beladener Strömungen notwendige Erkenntnisse liefern. Untersucht werden der Impuls-, Wärme- und Masseaustausch beim Sieden, die Blasendynamik, sowie die Blasen-Blasen- und Blasen-Strömungs-Wechselwirkungen. Diese Simulationen werden für das Experiment des Partners HS Zittau-Görlitz (03NUK010C) durchgeführt und dienen der Validierung und Ergänzung der dort gewonnenen Daten. Diese Resultate wiederum bilden die Datenbasis für das FZ Dresden (03NUK010A) bei der Modellentwicklung.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

2.1 Large Eddy Simulation in Rohrbündelgeometrien mit Einbauten

- LES1 Implementierung Rohrbündelgeometrie ohne Einbauten, Validierung
- LES2 Rohrbündel mit Einbauten, Analyse Turbulenzstruktur, Vergleich mit RANS
- LES3 Wärmetransport und Vermischung, Vergleich mit RANS
- LES4 Geometrieoptimierung

2.2 Direkte numerische Simulation turbulenter Blasenströmungen:

- DNS1 Ebene Geometrie, Schwarm monodisperser sphärischer Blasen
- DNS2 Multidisperser Schwarm sphärischer Blasen, Modellierung
- DNS3 Nicht-sphärische Blasen
- DNS4 Phasenübergang und Evolution der Blasengröße
- DNS5 Modellierung von Koaleszenz und Zerfall
- DNS6 Variation der Einströmturbulenz
- DNS7 Simulationen in rohrbündelähnlicher Geometrie

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im ersten Halbjahr 2010 wurden die Arbeiten an DNS1 weiter getrieben. Es erwies sich dabei als sinnvoll, bereits an dieser Stelle Arbeiten zur Implementierung des Wärmetransports (DNS4) vorzuziehen, damit in den Rechnungen für DNS1 gleichzeitig das Temperaturfeld in der Strömung mit berechnet werden kann, so dass diese Simulationen deutlich mehr Informationen liefern. Die dafür benötigten Arbeiten aus DNS4 wurden durchgeführt, abgeschlossen und mit Referenzdaten validiert. Durch diese zeitliche Umstrukturierung sind noch nicht alle Arbeiten zu DNS1 abgeschlossen.

Für DNS2 wurden die Optionen verschiedener Blasendurchmesser im Code implementiert. Die Arbeiten zu DNS3 waren ursprünglich für das 2. Projektjahr geplant, wurden aber aus praktischen Gründen bereits mit Projektbeginn gestartet und in der Berichtsphase weitergeführt. Nichtsphärische Blasen können nun über einen Reihenansatz sphärischer harmonischer Funktionen dargestellt werden.

Die Arbeiten zu Teilprojekt 2.2 (DNS) liegen gut in Zeitplan. Die zeitliche Umstrukturierung hat sich als sachdienlich erwiesen.

Die Arbeiten zu dem Teilprojekt 2.1 (LES) konnten im Berichtszeitraum aufgrund von Personalproblemen noch nicht begonnen werden (s. u.).

4. Geplante Weiterarbeiten

Im zweiten Halbjahr 2010 sollen die Arbeiten zu DNS1 abgeschlossen werden und die weiteren Schritte zu DNS2 durchgeführt. Damit liegt das Teilprojekt 2.2 zur DNS Blasen beladener Strömungen im Zeitplan.

Bezüglich des Teilprojektes 2.1 konnte zum 26.07.2010 ein qualifizierter Mitarbeiter (Post-Doc) eingestellt werden. Am 29.07.2010 erreichte den Projektleiter jedoch die Nachricht, dass dieser Mitarbeiter aus privaten Gründen für mehrere Wochen nicht zur Verfügung steht. Zum Zeitpunkt der Redaktion des Berichtes werden durch einen anderen Mitarbeiter der Professur die Arbeiten zu LES1 durchgeführt und sollen innerhalb der nächsten Monate abgeschlossen werden. Dieser Mitarbeiter steht jedoch nicht dauerhaft zu Verfügung.

Der Projektleiter wird sich intensiv bemühen, die Probleme der Arbeitersituation, die außerhalb seiner Verantwortung liegen, zu bereinigen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Hochschule Zittau/Görlitz, Theodor-Körner-Allee 16, 02763 Zittau		Förderkennzeichen: 02 NUK 010C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Experimentelle Untersuchung von Siedevorgängen mit optischen Verfahren und Parameterbestimmung für CFD-Rechnungen an kleinskaligen Versuchsständen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2009 bis 30.09.2012	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 298.017,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr.-Ing. Traichel	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Gesamtvorhabens ist die Verbesserung von CFD- Modellen zur Beschreibung von Siedevorgängen an beheizten Oberflächen im Druckwasserreaktor, bis hin zur Siedekrise.

Vorhabensziele des Teilprojektes sind experimentelle Untersuchungen zu Prozessen beim Sieden von unterkühlten Flüssigkeiten und beim Übergang vom Blasen- zum Filmsieden einschließlich der Bereitstellung einer Datenbasis zur Modellierung dieser Prozesse sowie eine exaktere Prozessmodellierung. Die Analysen befassen sich sowohl mit Phänomenen an Einzelblasen als auch mit Effekten an mehrdimensionalen Geometrien der Wärmeübertragerfläche in Abhängigkeit differierender Randbedingungen. Die Bereitstellung von Simulationsdaten des Partners TU Dresden- ISM (03NUK010B) dienen der Validierung und der Ergänzung der experimentell gewonnenen Daten. Die daraus resultierenden Ergebnisse bilden die Datenbasis für das FZ Dresden (03NUK010C) bei der Modellentwicklung. Die experimentellen Untersuchungen werden in Zusammenarbeit mit der TU Dresden- Medizinische Fakultät Carl- Gustav- Carus (03NUK010I) durchgeführt.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1.1: Konzeption und Aufbau der Versuchsstände
Entwurf von 2 Versuchsständen zur Untersuchung von Siedeprozessen an eindimensionalen und mehrdimensionalen Geometrien unter Einsatz von Deionat und ggf. niedrigsiedenden Flüssigkeiten zur Erzielung der CHF- Parameter.
- AP1.2: Experimentelle Arbeiten
Aufstellung der Versuchsmatrix zu den Einzeleffektexperimenten an den Versuchsständen 1 und 2 (iterativ), sowie Durchführung und Bewertung der Experimente zur Aufklärung der Mikrophenomene.
- AP1.3: Theoretische und Methodische Arbeiten
Konstruktion und Auslegung der Versuchsanlagen sowie Auswahl, Anpassung und Anwendung entsprechender Verfahren und Algorithmen zur Modellierung signifikanter Teilzusammenhänge zwischen Zustandsgrößen.
- AP1.4: Optische Verfahren und Bildverarbeitung
Aufklärung von Siedevorgängen und Ermittlung relevanter Parameter mittels des Einsatzes schneller zweidimensionaler Bildgebung wie Highspeed- und Infrarotkameras, Mikro- PIV sowie tiefenauflösender Optischer Kohärenztomographie.
- AP1.5: Dokumentation

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1.1: Die Konzeption der Versuchsanlage zur Untersuchung von einzelnen Siedebblasen an einer beheizten Folie ist weitestgehend abgeschlossen. Die Auslegung im Bereich der Messstrecke wurde dabei modular ausgeführt, um eine möglichst hohe Flexibilität zur Anpassung unterschiedlicher Messstrecken bzw. beheizter Geometrien zu gewährleisten. Es erfolgte eine Aufstellung der zum Aufbau benötigten Komponenten, welche zeitnah bestellt werden.
- AP1.2: Im Berichtszeitraum wurde eine Doktorandenversammlung an der TU- Dresden (29.03.2010) sowie ein Arbeitsgruppentreffen zum AP1.2, mit Modellierern und Experimentatoren, am Forschungszentrum Dresden-Rossendorf (31.03.2010) durchgeführt. Dabei wurde der Tätigkeitsbereich und der aktuellen Stand der Projektpartner vorgestellt und die Vorgehensweise zum Ergebnisaustausch zwischen den Doktoranden abgestimmt. Für die Qualifizierung eines Verfahrens zur ausreichenden Beheizung einer dünnen Metallfolie wurden entsprechende Vorversuche durchgeführt, welche verwertbare Erkenntnisse lieferten.
- AP1.3: Die Auslegungsberechnung und Konstruktion der Versuchsanlage ist weitestgehend abgeschlossen.
Der aktuelle Stand der Arbeit zum Aufbau des Versuchsstandes wurde in einem Vortrag im Rahmen des Workshops „Kompetenzerhaltung in der Kerntechnik“ zur Jahrestagung Kerntechnik (04.-06.05.) vorgestellt.
Für den fachgerechten Umgang mit dem CFD- Code ANSYS CFX zur zukünftigen Validierung der Versuchsergebnisse erfolgte ein 3tägiger Einführungskurs (15.-17.06.), wobei Grundkenntnisse mit dem Umgang dieses Codes vermittelt wurden. Weiterhin fand die Teilnahme an einem darauf aufbauenden Shortkurs mit Workshop (22.-24.06.) statt, wobei auf die Methoden der Modellierung und auf spezielle Einsatzmöglichkeiten der CFD- Simulation eingegangen wurde.
- AP1.4: Zur Aufklärung des Wärmeübergangsverhaltens beim unterkühlten Sieden auf einer beheizten Metallfolie wurde eine Thermographie-Kamera angeschafft und ein spezielles Notebook bestellt. Die Einarbeitung in die Diagnosesoftware erfolgte im Zuge von Kalibrierungsversuchen an der Druckhalterversuchsanlage (DHVA), sowie an den o. g. Vorversuchen.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1.1: Fertigung der verbleibenden Anlagenkomponenten des Versuchsstandes. Aufbau und Inbetriebnahme der Versuchsanlage.
- AP1.2: Durchführung erster Experimente zum unterkühlten Sieden von Einzelblasen an einer beheizten Metallfolie.
- AP1.3: Erarbeitung von Algorithmen zur Steuerung und Regelung, sowie den stabilen Betrieb der Versuchsanlage bei gewünschten Parametern.
Erarbeitung erster Algorithmen zur Messwerterfassung mit optischen Verfahren.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Vortrag zur Jahrestagung Kerntechnik 2010: Aufbau eines Versuchstandes zur Untersuchung von Einzeldampfblasen bei unterkühltem Sieden

Zuwendungsempfänger: Ruhr-Universität Bochum, Universitätsstr. 150, 44801 Bochum		Förderkennzeichen: 02 NUK 010D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Übertragung der CFD-Wandsiedemodelle zur Anwendung in Lumped Parameter-Codes zur Beurteilung der RDB-Außenkühlung		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2009 bis 31.07.2012	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 184.766,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr.-Ing. Koch	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Forschungsvorhaben ist in das Verbundprojekt *Modellierung Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren* eingebunden. Siedephänomene beeinflussen entscheidend den Wärmeübergang von heißen Oberflächen, z. B. der Brennstäbe oder des Reaktordruckbehälters, in das Kühlmittel. Sie sind deshalb von sicherheitstechnischer Bedeutung. Die zuverlässige theoretische Beschreibung der Siedevorgänge leistet daher einen unmittelbaren Beitrag zur Erhöhung der Sicherheit von Kernkraftwerken. Ziel des Vorhabens ist ausgehend von den Arbeiten der Kooperationspartner des Verbundprojektes zur Verbesserung der CFD-Modellierung von Siedevorgängen an beheizten Oberflächen hier die Modellierung der Reaktordruckbehälter-Außenkühlung für Systemcodes wie z. B. ATHLET-CD.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Im Verbundprojekt bearbeitet RUB das Arbeitspaket 4. Dieses ist unterteilt in:

1. Verfügbarmachung, Analyse, und Bewertung der CFD-Modellierung der Reaktoraußenkühlung bzw. der Wandsiedemodelle.
2. Konzept für die Modellerstellung zum Wandsieden in LP-Codes.
3. Entwicklung und Implementierung eines Modells zur Reaktordruckbehälter (RDB)-Außenkühlung in einen LP-Code.
4. Demonstrationsrechnungen und Plausibilitätstests.
5. Validierungsrechnungen
6. Erstellung des Abschlussberichts und digitale Archivierung der Rechnungen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

1. Analyse und Bewertung verfügbarer Siedemodelle zur Beschreibung der RDB-Außenkühlung hinsichtlich der Erstellung eines Konzeptes für die Modellierung des Wandsiedens an der RDB-Außenseite in Lumped Parameter-Codes.
2. Zur Umfassenden Darstellung der RDB-Außenkühlung an der Schnittstelle zwischen Kühlkreislauf und Containment soll ausgehend vom Wärmeübergang von der Schmelze an die RDB-Wand und den Vorgängen an der RDB Außenseite, die mit ATHLET-CD bestimmten Parameter an den Containmentcode COCOSYS weitergegeben werden. So sollen die Wechselwirkungen mit einer gekoppelten Version von ATHLET-CD und COCOSYS berücksichtigt werden.
Der 1. Technische Fachbericht wurde erstellt und befindet sich im internen Review.
3. Ausgehend von dem in ANSYS CFX 12.0 implementierten Wandsiedemodell wird ein Modell zum Wandsieden für den LP-Code ATHLET-CD erarbeitet.

4. Geplante Weiterarbeiten

3. Modellentwicklung zur RDB-Außenkühlung zur Implementierung in die LP-Code Kopplung ATHLET-CD - COCOSYS.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 010E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Einfluss von Turbulenz und Sekundärströmungen auf das unterkühlte Strömungssieden in reaktortypischen Konfigurationen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2009 bis 31.07.2012	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 300.836,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr.-Ing. Sattelmayer	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Vorhaben verfolgt das Ziel, das Wissen zum Strömungseinfluss auf den Wärmeübergang von den Brennelementen in das Arbeitsfluid (Druckwasserreaktoren) anhand von Modellversuchen zu verbessern und so sowohl zur Erhöhung der Sicherheit als auch zur technischen Verbesserung beizutragen. Als wichtiger Nebeneffekt wird der Kompetenzerhalt und -aufbau in der Kerntechnik hinsichtlich wesentlicher Sicherheitsfragen nuklearer Technologien unterstützt.

Im Verbundprojekt besteht eine Zusammenarbeit mit folgenden Einrichtungen: Forschungszentrum Dresden-Rossendorf e.V.; Hochschule Zittau Görlitz; Technische Universität Dresden Fakultät Maschinenwesen, Institut für Energietechnik, Professur für Wasserstoff- und Kernenergietechnik; Technische Universität Dresden, Fakultät für Maschinenwesen, Institut für Strömungsmechanik; Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät; Ruhr Universität Bochum, Lehrstuhl für Energiesysteme und Energiewirtschaft; Karlsruher Institut für Technologie, Institut für Kern- und Energietechnik sowie ANSYS Germany GmbH.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Validierungsdaten: Das Vorhaben soll zur Bereitstellung von Daten zur Validierung vorhandener und innerhalb des Verbundprojektes entwickelter CFD-Modelle dienen.
- AP2: Algorithmen: Es sollen im Laufe des Projektes am Lehrstuhl für Thermodynamik vorhandene Algorithmen zur Auswertung optischer Messverfahren bereitgestellt und weiterentwickelt werden, insbesondere auch zum Einsatz in Verbindung mit digitaler Holographie.
- AP3: Holographicentwicklung: Die bereits in einem Vorgängerprojekt am Lehrstuhl für Thermodynamik eingesetzte digitale Holographie soll zur Anwendung an Siedephänomenen weiterentwickelt werden.
- AP4: Fluidkreislauf: Es soll ein Versuchsstand zur Untersuchung des unterkühlten Strömungssiedens mit niedrig siedenden Kältemitteln konstruiert, aufgebaut und betrieben werden.
- AP5: Instrumentierung: Der Versuchsstand soll mit geeigneter Messtechnik ausgestattet werden, hierbei soll auf frühere Erfahrungen zurückgegriffen werden wobei der Schwerpunkt auf holographischen Hochgeschwindigkeitsaufnahmen in Kombination mit Leitfähigkeitssensoren liegen soll.
- AP6: Strömungscharakterisierung: Die einphasige Strömung soll in Vorversuchen mit PIV und Thermoelementen vermessen werden.
- AP7: konv. Siedeeperimente: Im Rahmen des Versuchsprogramms sollen verschiedene Konfigurationen mit unterschiedlichen Turbulenzgraden und Sekundärströmungsmustern vergleichend untersucht werden.
- AP8: Holographicanwendung: Die in Arbeitspaket 3 weiterentwickelte digitale Holographie soll an dem Versuchsstand eingesetzt und evaluiert werden.
- AP9: Datenanalyse: Die gewonnenen Daten sollen ausgewertet und zusammengefasst werden um diese u.a. für die CFD-Validierung nutzbar zu machen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im AP2 wurde eine intensive Dokumentation und Kommentierung der vorhandenen Algorithmen durchgeführt. Im AP3 wurde ein Versuchsaufbau zur digitalen in-line Holographie in Betrieb genommen, um die Entwicklung der Messtechnik voranzutreiben. Die in AP2 untersuchten Algorithmen ermöglichten nach Anpassung an den neuen Aufbau die erfolgreiche Rekonstruktion der Hologrammaufnahmen. Des Weiteren wurde der vorhandene Programmcode erweitert, so dass bei einer Blasenströmung mit geringem Gasanteil eine automatisierte Erfassung der Blasengröße durchgeführt werden konnte. Zur Bestimmung der Tiefenposition der Blasen wurden verschiedene Detektionsalgorithmen erprobt. Für die Holographieentwicklung wurde ein einfacher Blasensäulen-Versuchsstand mit rechteckigem Querschnitt aus Plexiglas aufgebaut, in dem durch Begasung von unten Strömungsregime im Bereich von homogener Blasenströmung bis hin zur Kolbenströmung erzeugt werden konnten. Zudem wurde die neu beschaffte hochauflösende Kamera in Betrieb genommen, mit der Hologrammaufnahmen mit einer Auflösung von 50 Megapixeln erzeugt wurden. Mit dieser Kamera ist im weiteren Verlauf des Projekts eine deutliche Steigerung der Leistungsfähigkeit der digitalen Holographie zu erwarten.

Im AP4 wurde die Konstruktion des Fluidkreislaufs weitgehend abgeschlossen, so dass sämtliche für den Betrieb der Anlage notwendigen Komponenten beschafft bzw. deren Fertigung in Auftrag gegeben werden konnten. Zum Berichtszeitpunkt waren ca. 70 % des Fluidkreislaufs fertiggestellt.

Im AP5 wurde ein LabView-Programm zur Datenerfassung entwickelt und erprobt. Mit diesem Programm ist eine Erfassung von bis zu 16 Temperaturen sowie bis zu 8 Drücken oder Volumenströmen möglich. Des Weiteren kann die Steuerung und Regelung von Pumpe und Vorheizser über das Programm durchgeführt werden.

Im AP7 wurden Vorversuche mit Wasser sowie den Perfluorkohlenwasserstoffen FC72, Novec 649 und HFE 7000 durchgeführt. Diese Fluide erscheinen aufgrund der physikalischen Eigenschaften (Siedepunkte zwischen 37 °C - 56 °C, Verdampfungsenthalpien 88 kJ/kg – 142 kJ/kg) sowie der guten Handhabbarkeit als geeignete Testflüssigkeiten für den in AP4 aufzubauenden Versuchsstand. Es wurden Siederegime im Bereich vom unterkühlten Sieden bis hin zum Filmsieden untersucht. Hierbei wurden Daten über das Siedeverhalten der genannten Fluide gewonnen, des Weiteren konnte die eingesetzte Messtechnik erfolgreich erprobt werden.

In den Arbeitspaketen 1, 6 und 9 wurden bisher keine Arbeiten durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Die Dokumentation und Evaluierung der vorhandenen Algorithmen soll weitergeführt werden, anschließend soll in Absprache mit den anderen Teilprojekten geklärt werden welche Algorithmen dort verwendet werden können.
- AP2: Die Evaluierung der vorhandenen Algorithmen soll weitergeführt werden, insbesondere ist die automatische Erfassung der Tiefenposition von Blasen noch zu verbessern.
- AP3: Die Weiterentwicklung der Holographie soll fortgeführt werden, um insbesondere eine Erfassung der Blasen beim Strömungssieden zu ermöglichen. Hierzu ist neben einer Verbesserung der Tiefendetektion noch ein Ausgleich der Störungen durch Temperaturgradienten zu implementieren.
- AP4: Der Aufbau des Versuchsstands soll bis Ende des Monats 7.2010, spätestens aber zu Beginn des Monats 8.2010 abgeschlossen sein, um entsprechend der Meilensteinplanung zu Beginn des Monats 9.2010 mit dem AP6 beginnen zu können.
- AP5: Die Instrumentierung soll weiter verbessert werden. Neben dem Einbau der vorhandenen Messtechnik in den Siedekreislauf beinhaltet dies insbesondere die Erprobung von optischen Nadelsonden sowie Gittersensoren für den Einsatz am Siederversuchsstand.
- AP6, 7, 8, 9: Noch keine konkrete Planung, da diese Arbeitspakete das Vorhandensein des betriebsbereiten Versuchsstandes voraussetzen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen		Förderkennzeichen: 02 NUK 010F
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Validierung von Unterkanal- und CFD-programmen anhand von Brennstab-Bündelversuchen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2009 bis 30.09.2012		Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010
Gesamtkosten des Vorhabens: 268.933,84 EUR		Projektleiter: Dr. Cheng

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

- Aufstellung einer experimentellen Datenbasis für die Validierung von Unterkanal- sowie CFD-Rechenprogrammen und für ihre Anwendung auf die DWR-Brennstabbündeln;
- Erweiterung des Verständnisses zum Strömungs- und Wärmeübertragungsverhalten in Brennstabbündeln unter Einfluss relevanter Parameter;
- Entwicklung neuer Modelle zur Beschreibung des Queraustausches zwischen Unterkanälen für einen breiten Gültigkeitsbereich der Dampfqualität von einphasiger Strömung bis zur Zweiphasenströmung unter KHB-Zuständen;
- Validierung von Unterkanal- und CFD-Rechenprogrammen und Auswertung vorhandener KHB-Korrelationen anhand von Brennstab-Bündelversuchen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das lokale Strömungsverhalten in Stabbündeln soll durch Unterkanal- und CFD-Simulation untersucht werden. Basierend auf der detaillierten CFD-Analyse sollen neue Modelle zur Beschreibung des Queraustausches für das Unterkanal-Programm abgeleitet werden. Die am IKET vorhandenen und die am FZD (Forschungszentrum Dresden-Rossendorf) neu gewonnenen Versuchsdaten sollen zur Validierung der Modelle benutzt werden. Anhand der Versuchsdaten und des modifizierten Unterkanal-Programms sollen anschließend einige vorhandene Korrelationen zur Vorhersage von KHB in Stabbündeln ausgewertet werden. Das Projekt soll sich in sechs Arbeitspakete aufteilen:

- Aufbereitung von Versuchsdaten;
- Simulation ausgewählter Experimente mit einem Unterkanal-Programm;
- Simulation der Bündelströmung mit einem CFD-Programm und Ableitung neuer Modelle für den Queraustausch;
- Validierung von Unterkanal- und CFD-Programm anhand von Bündelversuchsdaten;
- Auswertung von KHB-Korrelationen;
- Erstellung des Abschlussberichts.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die in IKET vorhandenen Versuchsdaten wurden erneut für das Projekt aufgestellt und für weitere Schritte des Projekts zur Verfügung gestellt. Die Testdaten wurden aus den folgenden Bedingungen gewonnen:

- 7-Stabbündel in hexagonaler Anordnung
- Modellfluid R12
- Druck bei 18 bar und Massenstromdichte von 1000 bis 6000 kgm⁻²s⁻¹
- Unterschiedliche Beheizungsmodule mit teilweise unbeheizten Stäben
- Erfassung der lokalen Temperaturenverteilung an der Oberfläche der unbeheizten Stäbe

Einarbeitung in das CFD-Rechenprogramm „Ansys-CFX“;

Simulation einphasiger Strömung in einer Unterkanalgeometrie mit Ansys-CFX:

- Aufstellung eines Modells für eine Unterkanalgeometrie mit der Strukturform „gemischte Tetraeder“
- Stationäre Simulation einphasiger Strömung im Unterkanal
- Vergleich der Simulationsergebnisse mit den in Literatur veröffentlichten Messdaten.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die geplanten Arbeiten in den nächsten sechs Monaten (April bis September 2010) sind:

- Simulation einphasiger Strömung in einem Unterkanal mit einer verbesserten Maschenstruktur;
- Einarbeitung in das Unterkanal-Programm MATRA;
- Simulation einphasiger Strömung in einem hexagonal angeordneten 7-Stabbündel mit dem Modellfluid R12.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: ANSYS Germany GmbH, Birkenweg 14a, 64295 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 010G
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: CFD-Modellentwicklung und Validierung für die 3-dimensionale Simulation von Siedevorgängen in Brennelementen von DWR		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2009 bis 30.09.2012	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 302.107,00 EUR	Projektleiter: Dr.-Ing. habil. Frank	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Vorhabens ist die Verbesserung der CFD-Modellierung von Siedevorgängen in Brennelementen von Druckwasserreaktoren. Die von den Partnern ausgeführten kleinskaligen und integrativen TOPFLOW-Experimente werden eingesetzt, um die CFD-Modelle in der ANSYS CFD Software für die numerische Simulation von Wandsiedeprozessen in Brennelementen von Druckwasserreaktoren zu verbessern. Schwerpunkt liegt hierbei auf der Kopplung von Wandsiedemodell und Wärmeleitung im Festkörper (CHT), der Kopplung des RPI-Wandsiedemodells mit Populationsbilanzmodellen, der Erweiterung des Wandwärmestrommodells im RPI-Wandsiedemodell sowie einer Verbesserung der CFD-Modellierung der Zwischenphasengrenzflächendichte und der wirkenden fluiddynamischen Kräfte zwischen beiden Phasen beim Übergang zwischen verschiedenen Strömungsregimen mit zunehmendem Dampfgehalt. Ein Brennelement-Bündelexperiment an der TOPFLOW-Versuchsanlage des FZD wird schließlich die Validierung der CFD-Modelle ermöglichen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Forschungsvorhaben gliedert sich in die folgenden Arbeitspakete:

- AP1: Kopplung von Wandsiedemodell und Wärmeleitung im Festkörper (CHT)
- AP2: Kopplung des RPI-Wandsiedemodells mit Populationsbilanzmodellen
- AP3: Erweiterung des Wandwärmestrommodells im RPI-Wandsiedemodell
- AP4: Algebraische Modellierung der Zwischenphasengrenzfläche und symmetrische Modellierung des Phasenimpulsaustausches; Integrale Modellvalidierung an dem FZD-Brennstabbündel-Experiment
- AP5: Bereitstellung des CFD-Moduls für die Verbundprojektpartner, Dokumentation und Abschlussbericht

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die im Berichtszeitraum ausgeführten Arbeiten konzentrierten sich auf den AP1. Es wurde u.a. das Konvergenzverhalten des RPI-Modells weiter untersucht. Es wurde dazu festgestellt, dass die Erzeugung von Dampf an der Wand auf Grund des einsetzenden Siedens unter bestimmten Bedingungen vom Betrag her große Advektionsterme in der radialen Richtung der Kontinuitätsgleichung generieren kann, die Störungen im Konvergenzverhalten verursachen können. Deswegen wurden verschiedene Unterrelaxationsparameter in der Implementierung des Modells eingefügt, um solche Transitionsvorgänge zu glätten und die Gesamtkonvergenz des Solvers so zu verbessern.

Des Weiteren wurden zur Validierung der Kopplung aus RPIß Wandsiedemodell und CHT Berechnungen auf konformen und nichtkonformen Gitternetzen an der Schnittstelle zwischen Festkörper und Strömungsgebiet ausgeführt. Für die Testrechnungen wurde das Experiment nach Lee ausgewählt (Sieden in einem Zylinderspalt mit beheizter Innenwand, ICON16, 2008). Die Simulationen mit CHT-Wärmeleitungsalgorithmus wurden mit entsprechenden vorhergehenden Simulationen verglichen. Die numerischen Ergebnisse stimmen gut mit den Experimenten überein.

Weitere ausgeführte Arbeiten betreffen AP3. Hierzu wurden auf Wunsch der Projektpartner zusätzliche Nutzerschnittstellen geschaffen, die es den Projektpartnern ermöglichen, eigene Modellformulierungen für die Erweiterung des RPI-Wandsiedemodells zu implementieren und zu testen. Um zusätzliche Aspekte der während des Siedevorgangs real ablaufenden Physik in Wandnähe in einer späteren Modellformulierung berücksichtigen zu können, mussten eine Reihe von Programmroutinen zur Berechnung der Wandwärmestromaufteilung im Wandsiedemodell von ANSYS CFX 12.1 umformuliert und umprogrammiert werden. Nach erfolgter Verifikation dieser Programmänderungen anhand existierender Tests basierend auf dem Testfall nach Bartolomei et al. (1986) für eine an der äußeren Rohrwand beheizte Rohrströmung. Der modifizierte Solveralgorithmus hat alle Verifikationstests erfolgreich durchlaufen.

Im Rahmen des AP5 wurden mehrere Zwischenversionen des ANSYS CFX 12.1 Customized Solvers an die Projektpartner zu deren Nutzung übergeben.

4. Geplante Weiterarbeiten

Nach Abschluss der Arbeiten am AP1 ist für den nächsten Berichtszeitraum geplant, die Arbeiten an den Arbeitspunkten AP2 (Kopplung des RPI-Wandsiedemodells mit Populationsbilanzmodellen) und AP3 (Erweiterung des Wandwärmestrommodells im RPI-Wandsiedemodell) fortzusetzen. Die erfolgte und nun vorliegende konsistente Umformulierung des Wandsiedemodells stellt für diese Arbeiten die notwendige Voraussetzung dar. Das nächste Arbeitspaket (AP2) besteht aus der Kopplung zwischen dem RPI-Wandsiedemodell und der Populationsbilanzmethode (inhomogenes MUSIG-Modell in ANSYS CFD).

5. Berichte, Veröffentlichungen

Th. Frank, P. Beckstein, C. Lifante, A.D. Burns: "Prediction of Subcooled Wall Boiling in a Heated Annulus Including Conjugate Heat Transfer in the Central Heated Rod", ICMF'2010 - International Conference on Multiphase Flows, Tampa, FL, USA, 31. May - 4. June 2010, pp. 14.

Th. Frank, C. Lifante, A.D. Burns, E. Krepper, R. Rzehak: "Development and Validation of the Wall Boiling Model in ANSYS CFD", 8. Short Course & Workshop on Multiphase Flows "Simulation, Experiment & Applications", FZ Dresden-Rossendorf, 22.-24. June

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 010H
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Experimentelle Untersuchung des Einflusses reaktorspezifischer Kühlmittelzusätze auf Siedevorgänge		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2009 bis 31.07.2012	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 449.996,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr.-Ing. Hurtado	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In einem gemeinsamen Verbundprojekt sollen CFD-Modelle für Siedevorgänge in Druckwasserreaktoren vom Blasensieden bis hin zu Phänomenen des Filmsiedens weiterentwickelt und validiert werden.

Das Ziel der Arbeiten an der Professur für Wasserstoff- und Kernenergietechnik besteht dabei darin, die Wirkung DWR-typischer Kühlmittelzusätze auf das Siedeverhalten an beheizten metallischen Wänden experimentell zu untersuchen und die Ergebnisse für die Modellbildung aufzubereiten.

Zusammenarbeit mit Forschungszentrum Dresden-Rossendorf, KIT, Ruhr-Universität Bochum, Technische Universität München, Hochschule Zittau-Görlitz und ANSYS Germany GmbH.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

1. Planung und Konstruktion der Versuchsanlage
2. Errichtung und Inbetriebnahme der Versuchsanlage
3. Versuche ohne Kühlmittelzusätze
4. Versuche mit Kühlmittelzusätzen
5. Auswertung der Versuchsdaten

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die Auslegung der Versuchsanlage SECA (Study into the Effects of Coolant Additives) sowie ihre Konstruktion sind abgeschlossen. Die Fertigung kann nach abgeschlossener Entwurfsprüfung durch den TÜV begonnen werden. Währenddessen werden die Stoffdaten der zu untersuchenden Kühlmittel zusammengestellt, nachdem die Definition der Kühlmittelzusätze nun abgeschlossen ist. Die Vorbereitungen zur Installation der Anlagenperipherie (Messtechnik, Wärmeabfuhr etc.) sind weitestgehend abgeschlossen und die Installation kann gleichzeitig mit Errichtung der Versuchsanlage durchgeführt werden. Entsprechende Vorversuche zur Anwendung geplanter Messtechniken an der bestehenden BORAN-Anlage der Professur ergaben gute Ergebnisse.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Errichtung sowie Inbetriebnahme der SECA-Anlage werden im nächsten Berichtszeitraum abgeschlossen, positives Ergebnis der TÜV-Prüfung sowie planmäßige Lieferung der Hauptkühlmittelpumpe vorausgesetzt. Mit ersten verwertbaren Ergebnissen der Experimente ohne Kühlmittelzusätze ist demzufolge Anfang 2011 zu rechnen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 010I
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Darstellung von Siedevorgängen mittels PIV und Optischer-Kohärenz-Tomographie		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2009 bis 31.07.2012	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 271.213,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. rer. nat. Koch	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In diesem Teilprojekt wird das Ziel verfolgt, den Einfluss der Blasenbildung auf den Wärmetransport von Brennelementen zur Kühlflüssigkeit zu verstehen und zu optimieren und damit zur Erhöhung der Sicherheit und weiteren technischen Verbesserung von Reaktoren beizutragen. Dazu sollen die Erscheinungen beim Blasensieden von der Einzelblase bis zum Blasenfilm dreidimensional und mit hoher zeitlicher Auflösung sichtbar gemacht werden um diese experimentellen Befunde mit den theoretischen Vorhersagen vergleichen zu können. Alle bisher bei der Erforschung von Dampfblasen eingesetzten Verfahren können entweder nur zweidimensionale Projektionen darstellen oder es können nur einzelne Momentaufnahmen dreidimensional erfasst werden. Nur durch die 4D-Erfassung (3 Raum- und eine Zeit-Dimension) ist eine Optimierung und Verifizierung der theoretischen Modelle möglich.

Wissenschaftliche und technische Teilziele sind deshalb:

- Aufbau eines Versuchsstands zur gezielten Erzeugung von Einzelblasen und Blasenfilmen mit optischem Zugang (Versuchsstand Deionat).
- Aufbau eines Systems zur Darstellung von dynamischen 3-dimensionalen Strukturen mit hoher zeitlicher Auflösung (Aufbau des schnellen OCT-Systems).
- Visualisierung von 3-dimensionalen Gas-Flüssigkeitsstrukturen mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung.
- Vergleich der experimentellen Ergebnisse mit den Vorhersagen der theoretischen Modelle.

Für die Aufklärung der Siedevorgänge ist die Verwendung schneller zweidimensionaler Bildgebung PIV und tiefenauflösender Optischer Kohärenztomographie (OCT) einschließlich Methodenentwicklung dringend erforderlich. Der Aufbau des Versuchstandes zur Erzeugung von Einzelblasen und Blasenfilmen erfolgt in enger Abstimmung mit der Gruppe von Frau Prof. Traichel, an der Hochschule Zittau/Görlitz. Auch verfügen diese Arbeitsgruppe und die anderen Partner im Verbund über die notwendigen theoretischen und praktischen Kenntnisse bei der Beschreibung und Erzeugung von Blasen und Blasenfilmen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

1. Auswahl und Aufbau eines optimierten OCT-Systems für das Studium der Dampfblasen
2. Anpassung der Konstruktion eines vorhandenen OCT-Messkopfes an den Versuchsstand zur Blasenenerzeugung. Aufbau des OCT-Messkopfes.
3. Auswahl und Optimierung der synchronen Bildgebung mittels Kamera.
4. Optimierung der Beleuchtung (Stroboskoplicht).
5. Optimierung und Aufbau eines OCT-Messkopfes zur parallelen Messung mit Kamera und OCT für unterschiedliche relevante Geometrien.
6. Entwicklung und Programmierung der synchronen Erfassung mittels Kamera (PIV) und OCT.
7. Durchführung der Experimente an Einzelblasen, Blasensystemen bis zum Blasenfilm.
8. Auswertung der Daten.
9. Gemeinsame Zusammenstellung der Ergebnisse.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Stand zu Beginn des Berichtszeitraumes:

Es wurde am Aufbau des optimierten OCT Systems und der Konstruktion des geeigneten Messkopfes gearbeitet. Das Erzeugen von definierten Luftblasen unter Wasser und die Bildgebung mittels OCT dieser Blasen wurde erprobt, es konnten erste Dampfblasen dokumentiert werden.

Folgende Arbeitspakete wurden im Berichtszeitraum abgeschlossen:

- Auswahl und Aufbau eines optimierten OCT-Systems für das Studium der Dampfblasen
Es wurde ein neues OCT-System aufgebaut, welches mit einer Aufnahme Frequenz von 50 kHz arbeitet. Dieses System ermöglicht eine dreidimensionale Erfassung von Dampfblasen.
- Anpassung der Konstruktion eines vorhandenen OCT-Messkopfes an den Versuchsstand zur Blasenherzeugung. Aufbau des OCT-Messkopfes.
In einem ersten Schritt wurde die Optik so angepasst, dass sich der Arbeitsabstand von derzeit 20 mm auf 40 mm vergrößert.

Für die Beobachtung der Vorgänge am Blasenfuß wurde ein weiterer Phantommessplatz aufgebaut. Durch den Einsatz von beheizbaren Gläsern (transparente ITO-Beschichtungen) wurde es möglich mittels OCT den Ort der Blasenentstehung zu beobachten. In zweidimensionalen Bildern konnte eine Dynamik der Blasenentstehung dargestellt werden. Das Beobachten des Blasenfußes von hinten hat den Vorteil, dass eine Bildgebung unter Vermeidung der von der Luft-Wassergrenze verursachten Artefakte möglich ist.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Erhöhung der Aufnahme Frequenz des OCT-Systems auf 240 kHz
- Optimierung der Bildgebung des Blasenfußes und Übergang zu 3D und 4D Bildern
- Implementierung der transparenten beheizbaren Gläser in den Strömungskanal (Versuchsstand Deionat).

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

2.2 Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung

Zuwendungsempfänger: Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen		Förderkennzeichen: 02 NUK 012A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Strukturelle Charakterisierung von Actinidenkomplexen sowie Screening neuer Partitioningliganden		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2009 bis 30.06.2012	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 175.076,00 EUR	Projektleiter: Dr. Denecke	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Durch Bündelung der Forschungsaktivitäten und Expertisen der Verbundpartner wird im Hinblick auf die Optimierung von technisch realisierbaren Extraktionsverfahren zur Abtrennung der Actiniden von den in ihrem chemischen Verhalten ähnlichen Lanthaniden ein fundiertes Verständnis des Extraktionsmechanismus auf molekularer Basis gewonnen. Dies geht von einem grundlegenden Verständnis der Unterschiede zwischen der elektronischen Struktur der 4f- gegenüber den 5f-Systemen hervor. Diese Information wird zur Synthese maßgeschneiderter Extraktionsmittel und zur Entwicklung optimierter Prozessbedingungen verwendet. Im Rahmen dieser Arbeiten wird Kompetenz für Kernresonanz- (NMR-) Spektroskopie an radioaktiven Proben geschaffen, die weltweit nur an wenigen Laboratorien verfügbar ist.

Die im Berichtszeitraum wurden von KIT-INE Arbeiten in direkter Kooperation mit allen Verbundpartnern durchgeführt.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Molekularmechanistische Aufklärung der Selektivität ausgewählter Extraktionsmittel zwischen dreiwertigen Actinid- und Lanthanidionen
- AP2: Synthese und Charakterisierung neuer Klassen hochwirksamer und prozess-stabiler Extraktionsmittel für die Actiniden/Lanthanidentrennung
- AP3: Ermittlung prozessrelevanter Daten für geeignete Extraktionsmittel und Vorarbeiten zur Prozessentwicklung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Rahmen des Arbeitspakets 1 wurde der Effekt des Anions (Cl^- , NO_3^- , ClO_4^-) auf die Ladungsverteilung des nPr-BTP-Ligands sowie auf die Komplexbildung von Eu(III) mit nPr-BTP mittels $^1\text{H-NMR}$ untersucht. Die Ergebnisse sind vielversprechend. Eine Erhöhung der Anionenkonzentration in der nPr-BTP-Lösung führt zu einer signifikanten Verschiebung (einige Hz) aller Protonen-Peaks, wobei alle drei Anionen eine „downfield“-Verschiebung (entspricht einem „de-shielding“) des Signals der Protonen in meta-Position am Pyridin-Ring bewirken. Die restlichen Protonen werden von Cl^- und NO_3^- zu positiven ppm-Werten verschoben (entspricht erhöhtem „shielding“), wobei Cl^- einen deutlich höheren Effekt hervorruft. ClO_4^- verursacht ein „de-shielding“ bei allen Protonen mit Ausnahme des Signals des para-Protons am Pyridin-Ring. Ver-

gleichbare Studien an Eu(III)-Komplexen des nPr-BTP-Ligands wurden durchgeführt. Die Auswertung und Interpretation der Daten wird zurzeit durchgeführt.

Ebenfalls im Arbeitspaket A wurden vergleichende Röntgenabsorptionsstudien der Pu(III)- und Sm(III)-Komplexe mit dem PS(N^{Me}Py)₃-Ligand des AK Breher in Lösung erfolgreich durchgeführt. Die P- und S-K-Kanten-XANES der beiden Komplexe zeigen ähnliche Merkmale, was auf eine ähnliche Struktur hindeutet. Die Ergebnisse für den Plutoniumkomplex sind besonders wichtig, da keine XRD-Daten für einen Pu(III)-Kristall vorhanden sind. Über einen Vergleich der Strukturen der Sm(III)-Komplexe in Lösung und im Festkörper kann indirekt auf die Struktur des Pu(III)-Komplexes in Lösung geschlossen werden.

Arbeitspaket 2: Einige Liganden, die eine strukturelle Verwandtheit mit dem BTP-Molekül aufweisen (symmetrische alkylierte Bispyrazolylpyridine, BPP), wurden am INE hergestellt und in Kooperation mit anderen Verbundpartnern auf ihre Extraktionsvermögen (FZJ) und Komplexeigenschaften (Uni HD) untersucht.

4. Geplante Weiterarbeiten

Während des Halbjahrestreffens der Verbundpartner am 15.7.2010 wurden einige Aktivitäten identifiziert, die insbesondere die NMR-Tätigkeiten vorantreiben und die Kooperationen zwischen Partnern erweitern sollen:

Erweitern der NMR-Vernetzung unter den Partnern:

- Vorbereitungen für die Messung radioaktiver Proben sind fast abgeschlossen. Der Pu(III)-PS(NMePy)₃-Komplex wird als erstes untersucht. Weitere Untersuchungen zur Anion-Komplex-Wechselwirkung werden an den entsprechenden Cm-BTP-Komplexen durchgeführt.
- Hydrodynamische Radien von (nichtradioaktiven) BTP-Komplexen mit unterschiedlichen Anionen werden am KIT-AC mittels NMR bestimmt. Zusätzlich sollen mehrkernige Eu- und Sm-Komplexe auf interatomare Abstände untersucht werden.
- 15-N-markierte Nitrat-Systeme sollen untersucht werden, um gezielt Anionen zu registrieren.

Synthetische Aufgaben:

- Es werden unsymmetrische BTP-verwandte Ligand-Systeme, welche von KIT-AC synthetisiert werden, auf ihre Extraktionseigenschaften untersucht.
- Ein Eu-BPP-Komplex soll bei KIT-AC als Einkristall hergestellt und dessen Struktur mittels Röntgenanalyse aufgeklärt werden. Dazu muss eine größere Charge BPP synthetisiert und zur Verfügung gestellt werden.

Die Verbundpartner haben beschlossen, eine Sondersession beim „Tag der Seltenen Erden“ im Oktober 2010 zu organisieren. Der Schwerpunkt der Session wird „Vergleichende Studien der Reaktivität und Struktur von 4f- gegenüber 5f-Komplexen“ sein. Diese Thematik betrifft genau den grundlegenden Teil dieses Vorhabens. Professor Roesky ist in der Tagungsorganisation aktiv und wird zusammen mit Frau Denecke die Einzelheiten der Sessionsorganisation in die Hand nehmen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

D. Girnt, P.W. Roesky, A. Geist, C. Ruff, P.J. Panak, M.A. Denecke, (3,5-Dimethylpyrazolyl)-2,2'-bipyridine as Ligand for Actinide(III) / Lanthanide(III) Separation, *Inorg. Chem* (submitted).
 A. Geist, Investigating the An(III)/Ln(III) selectivity of N-donor extracting agents – the BTP case. 239th ACS National Meeting, San Francisco, CA, March 21–25, 2010.

Zuwendungsempfänger: Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Kaiserstr. 12, 76131 Karlsruhe		Förderkennzeichen: 02 NUK 012B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Synthese und Charakterisierung von f-Element-Komplexen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2009 bis 30.06.2012	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.213.808,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Breher	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Beim Verbundpartner KIT-INE wurden zur Abtrennung langlebiger Radionuklide alkylierten 2,6-Di(1,2,4-triazin-3-yl)pyridine (BTP) entwickelt. Diese sind leistungsfähige Stickstoff-Donor-Extraktionsliganden mit hoher Selektivität. Die zugrunde liegenden Faktoren für Selektivität bei der Extraktion von 4f- und 5f-Metallen, d. h. die unterschiedlichen Wechselwirkungen und Komplexstabilitäten der 4f-Komplexe gegenüber den entsprechenden 5f-Komplexen, ist derzeit nicht gut verstanden. Der Kenntnisstand reicht nicht aus, gezielt verbesserte Liganden zu synthetisieren. Die Entwicklung verbesserter Liganden befindet sich derzeit auf empirischem Niveau. Aus diesem Grund streben wir ein systematisches Liganden-design, gefolgt von einer Studie bezüglich des Extraktionsverhaltens dieser Liganden an.

Die im Berichtszeitraum erzielten Ergebnisse wurden in direkter Kooperation mit Uni HD (P. Pank) und dem KIT-INE (H. Geckeis, M. Denecke) erhalten; siehe die entsprechenden Halbjahresberichte.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Die Meilensteine sind:

- Synthese von Metallkomplexen der 4f-Elemente mit den neuen Liganden
- Charakterisierung der Komplexe
- Beginn der Etablierung von speziellen NMR-Methoden

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Das im ersten Halbjahr dargestellte Ligandensystem 6-(3,5-Di-methyl-N-pyrazolyl)-2,2'-bipyridin (**1**) wurde erfolgreich in der f-Elementchemie eingesetzt. Ziel des Vorhabens ist es, den leistungsfähigen Stickstoff-Donor-Extraktionsliganden BTP systematisch zu variieren. Hierzu wurde einer der sechsgliedrigen Ringe des BTP-Liganden durch einen fünfgliedrigen Ring formal ersetzt. Der Ligand **1** konnte erfolgreich an die Metalle Samarium und Europium koordiniert werden. Die Umsetzung erfolgte durch Reaktion von **1** mit den Lanthanoidnitraten $\text{Ln}(\text{NO}_3)_3$. Die entsprechenden Verbindungen wurden vollständig charakterisiert und die Strukturen im Festkörper mit Hilfe der Einkristallröntgenstrukturanalyse aufgeklärt. Daneben wurde die Eignung von **1** in der Extraktion von Lanthaniden im Vergleich zu dreiwertigen Actiniden untersucht. XRD, EXAFS und TRILFS zeigen, dass **1** in Lösung jeweils 1:1 Komplexe ausbildet. Dies steht im Gegensatz zum etablierten BTP Liganden, der 1:3 Komplexe bildet. Es wurden weiterhin die Gleichge-

wichtskonstanten von **1** bei der Bildung von Curium-Komplexen untersucht. Im Bereich der Extraktion in 2-Bromohexansäure und Kerosin konnte eine Selektivität von Am(III) gegenüber Eu(III) mit einem Faktor von $SF_{Am(III)/Eu(III)} \approx 8$ mit Ligand **1** erzielt werden. Die Ergebnisse wurden in einem Publikationsentwurf zusammengefasst, der am 30. Juni 2010 bei der Zeitschrift *Inorganic Chemistry* eingereicht wurde.

Die im ersten halben Jahr des Projekts synthetisierten und neu etablierten tripodalen Liganden [SP{N(CH₃)NC(H)Py}₃] (**2**) und [HC{N(CH₃)NC(H)Py}₃] (**3**) mit jeweils drei mehrzähligen *N*-Donoren aus Hydrazonyl- bzw. Pyridylstickstoffatomen stellen sehr gute Liganden dar, sowohl für zweiwertige Übergangsmetallkationen als auch für dreiwertige Lanthanoide. Die Synthesen dieser Liganden wurden bereits im ersten Bericht beschrieben. Variationen im Substitutionsmuster werden derzeit durchgeführt. Darüber hinaus konnten wir diese Ligandenfamilie mit dem anionischen Liganden [B{N(CH₃)NC(H)Py}₄]⁻ (**4**) um ein komplementäres Mitglied erweitern. **4** ist als protonierter Vorläufer aus B(NMe₂)₃ und dem entsprechenden Hydrazon in guten Ausbeuten zugänglich. Umsetzungen mit Triflatsalzen der dreiwertigen Lanthanoiden Lanthan, Samarium und Europium sowie Yttrium zeigten, dass sich selektiv bimetallische 2:1-Komplexe (Metall: Ligand) bilden, in denen die Metallatome von einem Triflat-Gegenion verbrückt werden. Fast alle Komplexe wurden bereits vollständig charakterisiert und die Strukturen im Festkörper mit Hilfe der Einkristallröntgenstrukturanalyse aufgeklärt (für NMR-Studien, siehe unten). Daneben wurden die Studien zu den *f*-Elementkomplexen von **2** und **3** fortgeführt. Die XRD-, EXAFS-, XANES- und TRFLS-Ergebnisse an diversen Lanthanoidkomplexen von **2** wurden mit fortgeschrittenen NMR-Methoden (¹H, ¹⁹F-HOESY, Tieftemperatur-¹⁹F, PGSE) untermauert. Durch eine umfassende Studie mit den komplementären Methoden konnten wir zeigen, dass sich in Abhängigkeit von der Größe des Kations in Lösung teilweise solvensseparierte Ionenpaare bilden. Die Ergebnisse werden derzeit in einem Publikationsentwurf zusammengefasst und in einem Vortrag auf der ICC39 in Adelaide, Australien (25.-30. Juli 2010) vorgestellt. Ergebnisse zum Eu Lβ₁ X-ray-Emissionsspektrum (RXES and NXES) des Europium-Komplexes [Eu(SP{N(CH₃)NC(H)Py}₃)(OTf)₃], [Eu(**2**)(OTf)₃], wurde in einem Conference-Proceeding veröffentlicht.

Am Institut für Anorganische Chemie wurden diverse fortgeschrittene NMR-Methoden in den Routinebetrieb implementiert. Weiterhin konnten wir mit der zweidimensionalen ¹H, ⁸⁹Y-HMQC eine neue NMR-Methode etablieren, die uns erlaubt, die chemische Verschiebung des Yttrium-Metalls innerhalb sehr kurzer Messzeit zu detektieren. Dies hat sehr große Vorteile, denn eine direkte Detektion dauert im Allgemeinen sehr viel länger (teilweise mehrere Tage) oder ist überhaupt nicht möglich. Die Methode wurde an bekannten Verbindungen aus den Arbeitskreisen Roesky und Breher kalibriert und auf den bimetallischen Yttrium-Komplex von **4**, [Y₂(**4**)(acn)₂(OTf)₅], übertragen. Gegenwärtig arbeiten wir daran, das Messprotokoll zu erweitern.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die neu synthetisierten Liganden sollen auf ihre Eignung als selektives Extraktionsmittel zur Abtrennung dreiwertiger Actinidionen getestet werden. Darüber hinaus werden erste *5f*-Komplexe synthetisiert und charakterisiert. Basierend auf den erzielten Ergebnissen sollen neue Liganden entwickelt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

T. Vitova, B. Brendebach, K. Dardenne, M. A. Denecke, A. Lebid, M. Löble, J. Rothe, O. N. Batuk, J. Hormes, D. Liu, F. Breher and H. Geckeis: IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering **9** (2010) 012053.

Zuwendungsempfänger: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Schlossplatz 4, 91054 Erlangen		Förderkennzeichen: 02 NUK 012C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Synthese, Struktur und Eigenschaften von Actinid-Komplexverbindungen mittels maßgeschneiderten Chelatliganden		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2009 bis 30.06.2012	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 226.972,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Meyer	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Die größte wissenschaftliche Herausforderung beim Partitioning stellt die selektive Trennung der dreiwertigen Actiniden (Americium und Curium) von den chemisch sehr ähnlichen Lanthaniden (Spaltprodukte) mittels Flüssig-Flüssig-Extraktion dar. Es sind zwar in den letzten Jahren Extraktionsmittel mit hoher Selektivität entwickelt worden, diese sind aber noch unzulänglich hinsichtlich ihrer Prozessstauglichkeit (wie z. B. chemische und radiolytische Stabilität). Im Hinblick auf die Optimierung von technisch realisierbaren Extraktionsverfahren ist deshalb die systematische Weiter- und Neuentwicklung von Extraktionsmittel erforderlich. Um die bislang verfolgten rein empirischen Optimierungsstrategien zu umgehen, wird in diesem Projekt ein fundiertes Verständnis des Extraktionsmechanismus auf molekularer Basis angestrebt, d. h. die elektronischen und molekularen Strukturen der extrahierten Komplexe, sowie die Bestimmung thermodynamischer und kinetischer Reaktionsparameter.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Die Verbundpartner werden ihre Expertise in diesem Bereich einbringen und durch vertiefende Untersuchungen zur Synthese neuer Extraktionsmittel, der Anwendung weiterer charakterisierender Methoden und theoretischer Ansätze auf breiter Basis das Projekt vorantreiben. Um dies zu erreichen, werden die Verbundarbeiten in Arbeitspakete (AP) aufgeteilt:

- AP A) Molekularmechanistische Aufklärung der Selektivität ausgewählter Extraktionsmittel zwischen dreiwertigen Actinid- und Lanthanidionen
- AP B) Synthese und Charakterisierung neuer Klassen hochwirksamer und prozessstabiler Extraktionsmittel für die Actiniden/Lanthanidentrennung
- AP C) Ermittlung prozessrelevanter Daten für geeignete Extraktionsmittel und Vorarbeiten zur Prozessentwicklung

Aufgrund der vornehmlich präparativen Ausrichtung der Arbeitsgruppe (AG) Meyer liegt der Schwerpunkt der durchzuführenden Arbeiten auf den AP A und B.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Optimierung neuer Phenol-basierter Liganden

Um die elektronischen Eigenschaften der N,O-Liganden (Neo,tBuArOH)₃tacn,

(tAmyl,tAmylArOH)₃tacn und (DMB,DMBArOH)₃tacn zu variieren, wurden für den Zeitraum I/2010 die para-Substituenten zu der Phenolfunktion mit elektronenschiebenden bzw. -ziehenden funktionellen Gruppen (tBu, OMe, Me, F, Cl, Br, CN, NO₂) substituiert. Die Umsetzung der Phenole tBu, XArOH unter Mannich-Bedingungen mit dem in ersten Halbjahresförderzeitraum synthetisierten tacn-Anker lieferte die Liganden (tBu,XArOH)₃tacn (X = tBu, OMe, Me, F, Cl, Br, NO₂) mit Ausbeuten von 26-86 %. Dabei wurde beobachtet, dass elektronenziehende Funktionen den Aromaten für die Mannich-Reaktion deaktivieren und somit die Ausbeuten erniedrigen. Darüber hinaus wurde beim Einsatz des Phenols tBu,CNArOH die Mannich-Reaktion zu dem entsprechenden Liganden komplett unterbunden.

Synthese neuer Anisol-basierter N,O-Liganden

Der Ligand (tBu,tBuArOMe)₃tacn wurde mit 80 %iger Ausbeute synthetisiert.

Synthese Anilin-basierter N,N-Liganden

Im Vergleich zur Synthese von (tBu,tBuArNH₂)₃tacn für I/2010 wurden die eingesetzten Mengen hochskaliert und die Reaktionsbedingungen optimiert. Damit beträgt die Ausbeute für die Vorstufe des anvisierten Liganden (tBu,tBuArNH₂)₃tacn 88 %.

Synthese einkerniger Uran(IV)-Komplexe:

Aufgrund einer Iod-haltigen Verunreinigung des Uranprecursors [U^{III}{N(SiMe₃)₂}₃] wurde in Gegenwart von (Neo,tBuArOH)₃tacn der mittelvalente Uran(IV)-Komplex [{(Neo,tBuArO)₃tacn}U^{IV}-I] erhalten. Die Umsetzung der Liganden (tAmyl,tAmylArOH)₃tacn und (DMB,DMBArOH)₃tacn mit [U^{III}{N(SiMe₃)₂}₃] in Gegenwart von Spuren an chlorierten Lösungsmitteln lieferte die dazu korrespondierenden Uran(IV)-Komplexe [(tAmyl,tAmylArO)₃tacn}U^{IV}-Cl] und [(DMB,DMBArO)₃tacn}U^{IV}-Cl].

Weiterleitung von N,O-Liganden an Kooperationspartnern zur weiteren Charakterisierung/Evaluierung

Im Rahmen der Zusammenarbeit mit Verbundpartnern wurden die Liganden (tBu,tBuArOH)₃tacn und (Ad,tBuArOH)₃tacn an die AG Modolo weitergegeben und dort getestet. Des Weiteren wurde auch der Ligand (tBu,tBuArOH)₃tacn der AG Panak/Geist zur Komplexierung von Curium zur Verfügung gestellt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Unter die geplante Fortführung des Projektes fällt vor allem der Meilenstein III der eingereichten Vorhabensbeschreibung mit der Synthese/Charakterisierung/Weiterentwicklung der Ligandensysteme (A) sowie deren Weiterleitung an die Kooperationspartner zur näheren Charakterisierung/Evaluierung (B). Außerdem konzentrieren sich die weitere Forschungsarbeiten auf die Synthese nieder- bis hochvalenter Koordinationskomplexe des Urans, ausgehend von den synthetisierten Phenol-, Anisol- und Anilin-abgeleitenden **tacn**-Liganden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Grabengasse 1, 69117 Heidelberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 012D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Spektroskopische Untersuchungen zur Stabilität und Koordination von Aktinidkomplexen mit ausgewählten Extraktionsliganden		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2009 bis 30.06.2012		Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010
Gesamtkosten des Vorhabens: 223.090,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Panak

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Im Rahmen dieses Verbundprojekts werden verschiedene Aspekte zur Entwicklung von auf Flüssig-Flüssig-Extraktion basierten Abtrennprozessen für Actiniden („Partitioning“) untersucht. Ein fundiertes Verständnis der Komplexierungs- und Extraktionsmechanismen auf molekularer Basis soll wichtige Erkenntnisse bezüglich der Selektivität verschiedener Ligandensysteme liefern, welche die Basis für ein zukünftiges Ligandendesign als auch die Optimierung von Trennprozessen darstellen.

Diese Ergebnisse liefern somit einen wichtigen Beitrag für eine sichere Endlagerung nuklearer Abfälle. Des Weiteren werden grundlegende Erkenntnisse bezüglich des Komplexierungsverhaltens der trivalenten Actiniden und Lanthaniden erhalten, die auch in anderen wissenschaftlichen Bereichen von großer Bedeutung sein können.

Die in diesem Berichtszeitraum durchgeführten Arbeiten der Universität Heidelberg erfolgten in direkter Kooperation mit dem KIT-INE (M.A. Denecke, A. Geist); siehe die entsprechenden Halbjahresberichte.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1: Molekularmechanistische Aufklärung der Selektivität ausgewählter Extraktionsmittel zwischen dreiwertigen Actinid- und Lanthanidionen

AP2: Synthese und Charakterisierung neuer Klassen hochwirksamer und prozessstabiler Extraktionsmittel für die Actiniden/Lanthanidentrennung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Generelles:

Das Halbjahresmeeting fand am 15.7.2010 im KIT/INE statt. Zum 15.07.2010 wurde Herr Dr. Björn Beele als wissenschaftlicher Mitarbeiter zur Bearbeitung dieses Projekts eingestellt.

Wissenschaftliche Ergebnisse der Arbeitsziele A und B:

Im Rahmen der Untersuchungen zur Aufklärung der Selektivität von Extraktionsliganden wurden die Komplexierungseigenschaften einer neuen Klasse von Extraktionsmitteln untersucht. **Bis-pyrazolylpyridine (BPPs)** zeigen in Kombination mit 2-Bromhexansäure sehr gute Extraktionseigenschaften und Trennfaktoren im Bereich von 80 (siehe Bericht KIT/INE). Aus diesem Grund wurden Komplexierungsuntersuchungen von Cm(III) mit 2,6-bis(5-isobutyl-1H-pyrazol-3-yl)pyridin (C4-BPP) und 2,6-bis(5-neopentyl-1H-pyrazol-3-yl)pyridin (C5-BPP) in 2-Propanol/Wasser 1:1 mittels zeitaufgelöster Laserfluoreszenzspektroskopie (TRLFS) durchgeführt. Die Fluoreszenzspektren von Cm(III) mit zunehmender Ligandenkonzentration zeigen, dass bei niedrigen Ligandenkonzentrationen

das solvatisierte Cm(III)(NO₃)₃ in Propanol/Wasser vorliegt, während mit zunehmender Ligandenkonzentration die Bildung eines 1:1 Cm(BPP)³⁺-Komplexes mit einem Emissionsmaximum bei 599.7 nm, sowie bei höheren Ligandenkonzentrationen eines 1:2 Cm(BPP)₂³⁺- und 1:3 Cm(BPP)₃³⁺-Komplexes mit Emissionsmaxima bei 606.3 und 611.6 nm erfolgt. Die Charakterisierung der Cm(BPP)_x³⁺-Komplexe erfolgt durch Steigungsanalyse. Dabei werden die experimentell bestimmten Konzentrationsverhältnisse $\log [\text{Cm}(\text{BPP})_{x+1}^{3+}] / [\text{Cm}(\text{BPP})_x^{3+}]$ mit $x = 0,1,2$ gegen den Logarithmus der freien Ligandenkonzentration aufgetragen. Durch die lineare Anpassung der Daten werden Steigungen zwischen 1.09 und 1.15 ± 0.08 erhalten, was die stufenweise Bildung der Cm(BPP)_x³⁺-Komplexe bestätigt. Aus der Speziesverteilung als Funktion der Ligandenkonzentration lassen sich die mittleren konditionalen Stabilitätskonstanten von $\log \beta_1 = 4.46$, $\log \beta_2 = 8.58$ und $\log \beta_3 = 12.29$ erhalten. Ein Vergleich mit der Stabilitätskonstante des 1:3 Cm(*nPr*-BTP)₃³⁺-Komplexes ($\log \beta_3 = 14.4$) zeigt, dass die Stabilitätskonstante für die Bildung des 1:3 Cm(C4-BPP)₃³⁺ nur geringfügig kleiner ist, was die hervorragenden Komplexierungseigenschaften der Bis-pyrazolylpyridine widerspiegelt. Die Ermittlung der thermodynamischen Daten ($\Delta H = -28.1 \pm 0.6$ kJ/mol, $\Delta S = 156.0 \pm 2.0$ J/mol·K, $\Delta G(25^\circ\text{C}) = -74.4 \pm 0.9$ kJ/mol) der Komplexierungsreaktion mit BPPs erfolgt aus der Temperaturabhängigkeit der Stabilitätskonstanten im Temperaturbereich von $10 - 60^\circ\text{C}$ durch lineare Anpassung der Daten entsprechend der Van't Hoff Gleichung. Ein Vergleich mit den thermodynamischen Daten der Komplexierung von Cm(III) mit *nPr*-BTP zeigt, dass die thermodynamischen Daten für die Bildung der Cm(BPP)₃³⁺-Komplexe ebenfalls in guter Übereinstimmung mit denen des 1:3 Cm-BTP-Komplexes ($(\Delta H = -36.5.1$ kJ/mol, $\Delta S = 167.2$ J/mol·K, $\Delta G(25^\circ\text{C}) = -83.5$ kJ/mol)) stehen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Zurzeit werden weitere Studien an Cm(III) mit C4- und C5-BPP in 2-Propanol/Wasser 5:1 durchgeführt, um einen möglichen Einfluss des Lösungsmittels zu untersuchen. Des Weiteren sollen vergleichende Experimente mit Eu(III) erfolgen, um Unterschiede im Komplexierungsverhalten der dreiwertigen Lanthaniden und Actiniden mit den Extraktionseigenschaften (Separationsfaktor von 80) dieses Ligandensystems zu korrelieren. Da für die selektive Extraktion 2-Bromhexansäure essentiell ist, sollen weitere Komplexierungsstudien in Anwesenheit von 2-Bromhexansäure durchgeführt werden, um deren Einfluss auf die Speziation der Ln(III)/An(III)-BPP Komplexe zu untersuchen.

Ausgehend von den BTPs werden bei KIT-AC neue Verbindungen synthetisiert, die veränderte Strukturmerkmale aufweisen. Diese werden von Uni HD auf ihre Komplexierungseigenschaften getestet. Dabei sollen Speziationsuntersuchungen an Cm(III)- und Eu(III)-Komplexen durchgeführt werden. Diese Untersuchungen beinhalten eine strukturelle Charakterisierung der gebildeten Lanthanid- und Actinidkomplexe sowie eine Bestimmung der thermodynamischen Daten für die jeweiligen Komplexierungsreaktionen. In Kombination mit weiteren Strukturuntersuchungen durch EXAFS und NMR (KIT-INE) und Extraktionsstudien zur Feststellung ihrer Eignung als Extraktionsmittel (KIT-INE, FZ Jülich) sollen diese Untersuchungen einen wichtigen Beitrag zur molekularmechanistischen Aufklärung der Selektivitätsunterschiede der verschiedenen Extraktionsmittel leisten.

In analoger Weise sollen die Komplexierungseigenschaften eines von der Uni ER entwickelten O-/N-Liganden ($(^{\text{tBu}},^{\text{tBu}}\text{ArOH})_3\text{tacn}$) untersucht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Publikation: Girnt, D., Roesky, P.W., Geist, A., Ruff, C., Panak, P.J., Denecke, M.A., 6-(3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-2,2'-bipyridine as Ligand for Actinide(III) / Lanthanide(III) Separation, Inorg. Chem., accepted.

Eingeladener Vortrag: Panak, P.J., Banik, N.L., Denecke, M.A., Fanghänel, T., Geist, A., Schimmpfennig, B., Trumm, S., Structural characterization of actinide(III)- and lanthanide(III)-complexes with "partitioning" relevant N-donor ligands, 2010 MRS Spring Meeting, San Francisco, USA, April 5-9, 2010.

Zuwendungsempfänger: Forschungszentrum Jülich GmbH, Wilhelm-Johnen-Str., 52428 Jülich		Förderkennzeichen: 02 NUK 012E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Stabilitätsuntersuchungen und Entwicklung von kontinuierlichen Prozessen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2009 bis 30.06.2012	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 306.302,00 EUR	Projektleiter: Dr. Modolo	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Forschungsaktivitäten der Universitäten Karlsruhe (Uni KA), Heidelberg (Uni HD) und Erlangen (Uni ER) sowie der Forschungszentren Karlsruhe, Institut für Nukleare Entsorgung (FZK-INE) und Jülich, Institut für Energieforschung (FZJ-IEF6) werden im Rahmen des beantragten Projekts „Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning)“ gebündelt, um alle zur Entwicklung von auf Flüssig-Flüssig-Extraktion basierten Abtrennprozessen für Actiniden („Partitioning“) erforderlichen Aspekte zu untersuchen und weiter zu entwickeln. Ein fundiertes Verständnis des Extraktionsmechanismus auf molekularer Basis wird angestrebt, um dies zur Synthese von maßgeschneiderten als Extraktionsmittel wirkenden Liganden und zur Entwicklung optimierte Abtrennprozessbedingungen zu verwenden. Das Gesamtziel der Verbundpartner ist es, direkt zur Optimierung von effektiven Abtrennprozessen und damit zu einer sicheren Entsorgung radioaktiver Abfälle entscheidend beizutragen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Molekularmechanistische Aufklärung der Selektivität ausgewählter Extraktionsmittel zwischen dreiwertigen Actinid- und Lanthanidionen
- AP2: Synthese und Charakterisierung neuer Klassen hochwirksamer und prozessstabiler Extraktionsmittel für die Actiniden/Lanthanidentrennung
- AP3: Ermittlung prozessrelevanter Daten für geeignete Extraktionsmittel und Vorarbeiten zur Prozessentwicklung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Rahmen des Arbeitspakets 2 wurden die Liganden H_3L^{tBu} und H_3L^{Ad} aus dem AK Meyer, Uni ER, hinsichtlich ihrer Extraktionsfähigkeit getestet. Die Extraktionen wurden in unterschiedlichen Lösungsmitteln (TPH, *tert*-Butylbenzol, 1-Octanol, Nitrobenzol) und teilweise unter Zusatz eines lipophilen Anions durchgeführt. Allerdings war mit beiden Liganden unter den verwendeten Versuchsbedingungen keine Extraktion möglich.

Der von KIT-INE synthetisierte Ligand C5-BPP wurde näher untersucht. Aus vorangegangenen Studien ist bekannt, dass C5-BPP hohe Abtrennfaktoren der dreiwertigen Actiniden Am und Cm von den Lanthaniden aufweist. Weiterhin ist der Ligand sehr gut löslich in den gängigen organischen Lösungsmitteln, die zur Extraktion von Actiniden verwendet werden, und stabil gegenüber hohen Konzentrationen an Salpetersäure. Allerdings wird zur Extraktion ein lipophiles Anion (2-Bromhexansäure) benötigt. Ein weiterer Nachteil des Liganden ist, dass eine Rückextraktion der Actiniden bei hohen Salpetersäurekonzentrationen nicht ohne weiteres ist, da der Ligand bei Salpetersäurekonzentrationen >1.5 mol/L aus der Lösung ausfällt. Deshalb wurde nach Möglichkeiten gesucht, die Rückextraktion der Actiniden auch bei moderaten Salpetersäurekonzentrationen zu ermöglichen.

Dazu wurden einige Komplexbildner aus der Gruppe der Polyaminocarbonsäuren sowie Glykolsäure getestet, sie zeigten allerdings keine Wirkung. Weiterhin wurde der Einfluss der Nitratkonzentration in der wässrigen Phase bei konstanter Säurestärke untersucht. Dabei zeigte sich eine deutliche Abnahme der Verteilungsverhältnisse mit steigender Nitratkonzentration. Danach wurde die Abhängigkeit der Extraktion mit steigender Salpetersäurekonzentration und konstanter Addition von Natriumnitrat untersucht. Dadurch konnten die Verteilungsverhältnisse von Am bei hoher Säurestärke deutlich verringert werden, allerdings kam es zu einer Niederschlagsbildung, so dass der Zusatz von Natriumnitrat in Hinblick auf eine Prozessentwicklung wenig erfolgversprechend erscheint.

4. Geplante Weiterarbeiten

Es werden die im Rahmen des Arbeitspakets 2 synthetisierten neuen Liganden auf ihre Fähigkeit zur selektiven Extraktion von Actiniden hin untersucht. Des Weiteren werden Gleichgewichts- und kinetische Daten aufgenommen im Hinblick auf eine Optimierung der Ligandenstruktur.

Es soll der Einfluss des Verdünnungsmittels auf die Extraktion der dreiwertigen Actiniden mit C5-BPP, insbesondere der Einfluss von unterschiedlichen Volumenfraktionen 1-Octanol in TPH untersucht werden. Durch die Koextraktion von Salpetersäure durch 1-Octanol könnte die Extraktion von Am verringert werden.

Die strukturellen Eigenschaften von Dithiophosphinsäurekomplexen sollen in enger Kooperation mit Prof. Panak (Uni-HD) mittels TRLFS näher untersucht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Andreas Wilden, M. Sypula, C. Schreinemachers, P. Kluxen, G. Modolo, 1-cycle SANEX process development studies performed at Forschungszentrum Jülich, 1st ACSEPT International Workshop, 31.03.2010-02.04.2010, Lissabon, Portugal (Vortrag + Proceeding Artikel).

Zuwendungsempfänger: Forschungszentrum Dresden-Rossendorf e.V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 013A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Neutroneninduzierte Spaltung und andere transmutationsrelevante Prozesse		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2009 bis 30.09.2012	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 400.790,00 EUR	Projektleiter: Dr. Junghans	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Zur hochpräzisen Messung der neutronen-induzierten Spaltung werden Spaltkammerdetektoren mit hoher Zeitauflösung entwickelt und die transmutationsrelevanten Spaltquerschnitte z. B. von ^{242}Pu gemessen. Das know-how zur Produktion dünner, homogener Aktinidenschichten wird vom Projektpartner am Institut für Kernchemie der Universität Mainz an das Forschungszentrum Dresden-Rossendorf vermittelt. Messungen am ^{238}U und ^{235}U dienen zur Normierung des Neutronenflusses, die entsprechenden Aufbauten werden mit dem Projektpartner an der PTB Braunschweig kalibriert.

Transmutationsrelevante inelastische Neutronenstreuquerschnitte und totale Neutronenstreuquerschnitte von Ta, und Mo Isotopen werden untersucht. Die Gammastärke-funktion in Kernen soll systematisch untersucht werden durch photoneninduzierte Prozesse am ELBE Beschleuniger, sowie ergänzend durch Neutroneneinfangreaktionen an Reaktoren und soll in kernphysikalische Reaktionsmodelle integriert werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Entwicklung effektiver Anordnungen für den hoch-präzisen Nachweis der neutronen-induzierten Spaltung, Beschaffung von Komponenten (Targetmaterial), Messung der inelastischen Streuung und des totalen Neutronenwirkungsquerschnitts an Ta, Mo-Isotopen, Aufbau der ^{238}U Spaltkammern, Qualitätskontrolle dünner U-Schichten durch α -Spektrometrie, Transmutationsrelevante Experimente zur Photodisintegration und Photonenstreuung und Neutroneneinfang im Massenbereich $A=80$ und $A=136$, Testmessung mit quasi-monoenergetischen Neutronen aus der DD Reaktion, Aufbau der ^{235}U Spaltkammer; Vergleichsmessungen der Nachweiswahrscheinlichkeit mit der $^{235}, ^{238}\text{U}$ Spaltkammern bei PTB und nELBE, Aufbau der ^{242}Pu Spaltkammer und Messung der neutroneninduzierten Spaltung, Systematik der γ -Stärkefunktion und Implementation in Teilchentransportsimulationen und Kernreaktions-Codes.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Am 24.-25.02.2010 wurde am FZD das kick-off meeting des Verbundprojekts durchgeführt. Eine Webseite wurde angelegt (<http://www.fzd.de/TRAKULA>).

Der Versuchsaufbau zur inelastischen Neutronenstreuung wurde auf Basis von Teilchentransportrechnungen (MCNP) optimiert. Eine zusätzliche Abschirmung aus boriiertem Polyethylen reduziert den Einfluss von im BaF₂ erzeugten oder gestreuten Neutronen auf die Flugzeitmessung. Der BaF₂ Detektorarray wurde ebenfalls umgebaut. Jeweils zwei Kristalle sind optisch gekoppelt und von beiden Seiten mit Photovervielfachern verbunden. Durch die Zeitdifferenzmessung kann so der Emissionswinkel der Photonen gemessen werden. Mit diesem Aufbau wurde eine Experiment zu ⁵⁶Fe(n,n'γ) vom 05.05-16.05 durchgeführt. Im Juni wurde eine Transmissionsmessung zur Bestimmung des totalen Neutronenquerschnitts in Tantal mit einer verbesserten Datenerfassungsanlage mit reduzierter Totzeit durchgeführt. Zwischen der nTOF Collaboration (CERN) und dem FZD wurde ein Kollaborationsabkommen zur Zusammenarbeit auf dem Gebiet der neutroneninduzierten Spaltung mit Aktinidentargets abgeschlossen. Arbeiten zur Konzeption der Spaltkammern und Ausleseelektronik haben begonnen. Ein Angebot für das Isotopenmaterial ²⁴²Pu von ORNL wurde eingeholt. Es muss noch geklärt werden, ob sich das oxidische Material zur Herstellung von dünnen Schichten eignet. Die Analyse der Neutroneneinfangreaktion ⁷⁷Se(n,γ) und der Photonenstreuung ⁷⁸Se(γ,γ') wurde im Rahmen der Diplomarbeiten von Ralph Massarczyk und Georg Schramm begonnen. Damit soll die Dipolstärkefunktion an ähnlichen Anregungszuständen durch verschiedene Reaktionen untersucht werden.

Die Photoneutronenquelle nELBE und erste Ergebnisse zur inelastischen Streuung am ⁵⁶Fe wurden auf der International Conference on Nuclear Data for Science and Technology (ND2010), 26.-30.04.2010, Jeju Island, Korea vorgestellt. Außerdem wurde ein eingeladener Seminarvortrag am Korean Atomic Energy Research Institute (KAERI) gehalten. Am KAERI soll eine ähnliche Photoneutronenquelle wie die am FZD entwickelt werden. Eine Kollaboration mit der Gruppe von Dr. T.Y. Song, KAERI, ist in Vorbereitung. Es ist geplant, Detektor-tests von LaBr₃ Szintillatoren am FZD-Neutronenstrahl durchzuführen. Der Projektkoordinator (A.R.J.) wurde auf der ND2010 aufgefordert, als Experte für inelastische Neutronenstreuung in der subgroup 31 „Meeting nuclear data needs for advanced reactor systems“ der Nuclear Energy Agency der OECD mitzuwirken.

Das Verbundprojekt wurde u.a. in einem Hauptvortrag der DPG Frühjahrstagung „Hadronen und Kerne“ in Bonn, sowie auf dem Treffen des Arbeitskreises Energieforschung der DPG in Bad Honnef und einem Radiointerview in „Forschung aktuell“ des DLF vorgestellt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Fortsetzung der Messungen zur inelastischen Neutronenstreuung.

Erstellung des Messaufbaus zur neutroneninduzierten Spaltung (Entwicklung von Spaltkammern, Beschaffung und Aufbau der Messelektronik) und Produktion dünner Aktinidenschichten in Zusammenarbeit mit den Projektpartnern, insbesondere der Uni Mainz.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Proceedings International Conference on Nuclear Data for Science and Technology (ND2010), 26.-30.04.2010, Jeju Island, Korea:

ND-1475 A.R. Junghans et al., THE NELBE NEUTRON TIME OF FLIGHT FACILITY

ND-1481 A.R. Junghans et al., THE ENERGY DEPENDENCE OF THE ELECTRIC DIPOLE STRENGTH IN HEAVY NUCLEI

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 013B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2009 bis 30.09.2012	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 205.400,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Zuber	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Im Rahmen des Projekts sollen kernphysikalische Untersuchungen durchgeführt werden, die durch ihre Fragestellung und die Art ihrer Durchführung besonders geeignet sind, zum Kompetenzerhalt in der Kernenergie- und der Strahlenforschung beizutragen. Die Vermessung kleinster spezifischer Aktivitäten und extrem langlebiger Isotope ist sowohl von großer Bedeutung für den Kernrückbau als auch für das Studium fundamentaler Fragen in der Kern- und Elementarteilchenphysik. Diese Messungen können nur unter Tage durchgeführt werden. Das Felsenkeller Labor des VKTA Dresden, welches auch der TU Dresden zur Verfügung steht, bietet eine besondere Möglichkeit zu einer sehr untergrundarmen Gamma-Spektroskopie. In diesem Zusammenhang ist die Einrichtung eines unterirdischen Messplatzes für geringe Radioaktivität und seine Nutzung im Zusammenhang mit der Transmutationsforschung vorgesehen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- Aufbau einer Low Background Alpha-Kammer und die Erforschung der möglichen Produktion dünner Targets.
- Neutronenaktivierungen diverser Proben von Cd, Zn, Te, Ge und Nd.
- Aufbau eines Low Background Röntgendetektors.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Als erste Projekte wurde der Aufbau einer Alpha-Kammer im Niederniveau Messlabor Felsenkeller in Angriff genommen. Das Untergrundspektrum einer Alphakammer wurde für gut 40 Tage vermessen und die damit verbundene Nachweisgrenze für die kleinsten noch messbaren Aktivitäten abgeschätzt. Die Ergebnisse dieser Messung zeigten, dass mit den erworbenen Siliziumdetektoren die erforderlichen Nachweisgrenzen für Halbwertszeiten jenseits von 10^{15} Jahren – und damit für Nd-144 – nicht erreicht werden können. Im Anschluss daran wurden erste vom Targetlabor der GSI hergestellten Targets in der vorhandenen Kammer vermessen. Die Produktion solch dünner Targets für die Alpha-Spektroskopie ist nicht trivial. Anhand der Spektren einer Samariumfluoridprobe konnte die Simulation auf die Messungen angepasst werden.

Der Alpha-Zerfall von Sm-147 mit einer Halbwertszeit von 1×10^{11} Jahren konnte mit hoher Statistik nachgewiesen werden. Auch daraus konnte abgeschätzt werden, dass eine Messung von 10^{15} Jahren in diesem Aufbau nicht möglich ist. An einem zweiten bei der GSI hergestellten Neodymfluoridtarget konnten die intrinsischen Kontaminationen bestimmt werden. Aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse wurde nach anderen Nachweisprinzipien gesucht. Zum Einen sollte die Messzeit erheblich verkürzt und zum Anderen die Sensitivität deutlich verbessert werden. Hierzu gehören die Herstellung größerer Targets und der Aufbau großflächiger Detektoren. Für die Targetherstellung bestehen Kontakte zu dem ebenfalls in diesem Antrag beteiligten Institut für Kernchemie an der Gutenberg Universität Mainz. Ideen für den Aufbau einer größeren Kammer existieren.

Unabhängig davon wurde eine erste Aktivierung einer Nd-Probe mit dem 14 MeV DT-Generator durchgeführt. Diverse kurz- und langlebige Isotope konnten mit Hilfe von Gamma-spektroskopie identifiziert werden, die Analyse bzgl. der Produktionswirkungsquerschnitte ist noch im Gange.

4. Geplante Weiterarbeiten

Der nächste erforderliche Schritt ist das Herstellen von größeren Targets. Diese sollen dann bezüglich ihrer mechanischen und radiochemischen Eigenschaften untersucht werden. Aus dieser Charakterisierung kann dann in iterativen Schritten ein geeignetes Herstellungsverfahren etabliert werden. Parallel dazu wurden erste Untersuchungen begonnen, Detektoren mit deutlich vergrößerter aktiver Fläche und deutlich verbesserter Sensitivität zu bauen. Dies wird mit Hilfe von Halbleiterdetektoren nicht zu bewerkstelligen sein und so müssen erste Erfahrungen im Umgang mit alternativen Detektorsystemen gesammelt werden. Auch hier wird Sm-147 mit einer Halbwertszeit von 1×10^{11} Jahren gut geeignet sein, um die Detektoren zu verstehen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Universität zu Köln, Albertus-Magnus-Platz, 50931 Köln		Förderkennzeichen: 02 NUK 013D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Gamma-Imaging mit hochsegmentierten Germaniumdetektoren		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2009 bis 30.09.2012	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 369.131,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Reiter	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das IKP der Universität zu Köln entwickelt und baut im Verbundprojekt eine Compton-Kamera. Die Compton-Kamera soll auf einer Kombination eines positionsauflösenden Siliziumstreifendetektors mit einem hochsegmentierten großvolumigen Germaniumdetektor und einer hochintegrierten digitalen elektronischen Messdatenerfassung basieren. Diese Compton-Kamera bietet sowohl für den Online-Nachweis von Gammastrahlung in photonen- oder neutroneninduzierten Reaktionen als auch bei der Offline-Messung von geringen Aktivitäten relevanter Radionuklide im Untergrundlabor entscheidende Vorteile gegenüber herkömmlichen Detektorsystemen. Des Weiteren lässt sich eine solche Compton-Kamera ideal für das Überwachen und Aufspüren schwacher radioaktiver Quellen und die Charakterisierung von radioaktivem Abfall vor und nach der Transmutation einsetzen. Dieses Teilprojektes soll in enger Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl E12 der Technischen Universität München bearbeitet werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Monte Carlo Vorstudien für den Vergleich zwischen existierenden hochsegmentierten Ge-Detektorgeometrien: hexagonal symmetrischer AGATA Detektor, true-coaxial zylindrischer Detektor und Clover-Detektoren. Design und Konstruktionsphase des Detektoraufbaus zur Compton-Kamera.

Bestellung: Ge-Detektor, Kryostaten, Si-Detektoren. Vorbereitung und Test von Messstand, Elektronik und Datenaufnahmesystem, Vorstudien und Optimierung der Pulsformanalysealgorithmen. Aufbau, Test und Optimierung des HPGe-Detektors im Kryostaten Aufbau des Si-Detektors inkl. digitales Auslesesystem für 96 Kanäle, Integration und Test der Detektoren in Compton-Kamera Messungen mit Compton-Kamera (12 Monate), Entwicklung von optimierten PSA-Algorithmen. Erste Messungen mit Photonenstrahlen (Online) und im Untergrundlabor (Offline) in Dresden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Nach ersten Vorgesprächen mit Detektorherstellern stellte sich die Firma Canberra als einziger Anbieter von gekapselten, hochsegmentierten und großvolumigen HPGe-Detektoren heraus. Während einer ersten Verhandlungsrunde mit dem Hersteller Canberra im IKP in Köln wurden verschiedene Realisierungen des Germanium-Detektors für die Compton-Kamera besprochen. Erste Berechnungen in Köln ergaben die Möglichkeit einer Verbesserung und Optimierung der Compton-Kamera bei der Kombination mit Si-Streifendetektoren am runden Zylinderende und einer seitlichen Positionierung. Das endgültige Angebot mit den technischen Spezifikationen des Ge-Detektors lag im März 2010 vor und wurde dann als wichtige Grundlage für die Berechnung der Eigenschaften der zukünftigen Compton-Kamera verwendet.

Nachdem der Projektträger dem Antrag auf Umwidmung der Investitionsmittel für das Jahr 2010 zugestimmt hat, wurde die endgültige Bestellung des n-Type High Purity Germanium Detektors abgeschlossen. Die Lieferung des Detektors findet zum Jahresende in 2010 statt.

Am 24.-25. Februar fand im Forschungszentrum Dresden das Kick-Off Meeting für das Forschungsprojekt statt. Das Kölner Teilprojekt der Compton-Kamera wurde dabei vorgestellt. Wichtiges Ergebnis zu diesem Zeitpunkt waren erste erfolgreiche Messungen mit hochsegmentierten und großvolumigen HPGe-Detektoren im Rahmen des AGATA-Projektes, die von der Kölner Gruppe aufgebaut wurden. Damit wurde demonstriert, dass die gewählten Ge-Detektoren sich prinzipiell für das Projekt sehr gut eignen.

4. Geplante Weiterarbeiten

In Zusammenarbeit mit der TU München ist geplant, die Si-Detektoren und die bereits vorhandene digitale Messelektronik mit einem anderen HPGe-Detektor, der am IKP in Köln vorhanden ist, zu kombinieren. Damit kann bereits vor Lieferung des eigentlichen HPGe-Detektors der kombinierte Aufbau aus Si-Streifendetektoren und Ge-Detektor und die gesamte Messelektronik vor Jahresende 2010 in Betrieb genommen werden und es können erste Messungen durchgeführt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Saarstr. 21, 55122 Mainz		Förderkennzeichen: 02 NUK 013E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Herstellung und Nutzung von Aktinidentargets		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2009 bis 30.09.2012	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 133.012,00 EUR	Projektleiter: Dr. Eberhardt	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Im Rahmen des hier vorgeschlagenen Projekts sollen in Zusammenarbeit mit dem Forschungszentrum Dresden-Rossendorf (FZD) und der Technischen Universität Dresden (TUD) effiziente Detektoren für den präzisen Nachweis der neutronen-induzierten Spaltung von Uran- und Plutoniumisotopen entwickelt werden. An der Johannes Gutenberg-Universität (JOGU) in Mainz sollen dazu mittels Elektrodeposition isotoopenreine dünne Schichten (Targets) mit $^{235,238}\text{U}$ bzw. $^{239,242}\text{Pu}$ hergestellt werden, die ein zentrales Bauteil für schnelle Ionisationskammern (Spaltkammern) darstellen, wie sie am FZD und der TUD im Rahmen des Verbundantrags aufgebaut und getestet werden sollen.

Von der JOGU gelieferte Präparate mit Neodym (Nd) werden zudem vom Projektpartner am FZD für Messungen zum α -Zerfall des extrem langlebigen ^{144}Nd ($T_{1/2} = 2.3 \times 10^{15}$ a) eingesetzt.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Für die Spaltkammern werden Targets mit einem Durchmesser von bis zu 7 cm, d. h. mit einer Fläche von ca. 40 cm^2 benötigt. In einem ersten Schritt sollen daher die Parameter für die effiziente, großflächige elektrochemische Abscheidung von Gadolinium (Gd) und Neodym (Nd) systematisch untersucht werden. Dafür muss eine entsprechende Elektrolysezelle entwickelt und aufgebaut werden. Erst wenn das Verfahren mit Gd und Nd als Modellelementen ausgearbeitet worden und ein geeignetes Trägermaterial (Backing) gefunden worden ist, sollen Uran (U-) und Plutonium (Pu-) Targets mit dieser Methode hergestellt werden. Nachdem gezeigt wurde, dass ^{238}U auf dem entsprechenden Backing mit hoher Ausbeute und homogen abgeschieden werden kann, soll ^{235}U eingesetzt werden, um die Spaltkammern zu kalibrieren. Nach weiteren Tests mit ^{239}Pu , sollen abschließend ^{242}Pu -Targets hergestellt, in die Spaltkammern eingebaut und der neutroneninduzierte Spaltquerschnitt gemessen werden.

Zur Ausbeutebestimmung wird α - bzw. γ -Spektroskopie und Neutronenaktivierungsanalyse (NAA) verwendet, die Homogenität der Schicht kann mittels Radiographie kontrolliert werden. Im Falle von stabilen Targetmaterialien können hierzu benötigte radioaktive Tracer jederzeit am TRIGA-Reaktor des Instituts für Kernchemie hergestellt werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Seit dem 15.02.2010 ist Herr Alesion Vascon als Doktorand im Rahmen des Projekts beschäftigt. Mittels Molecular Plating (MP) wurden Untersuchungen zum Abscheideverhalten von Gd und Nd aus isobutanolischer Lösung auf eine Unterlage aus Ti unternommen. Dabei wurden Stromdichte und Abscheidezeit variiert. Die Ausbeute wurde (i) indirekt mittels Neutronenaktivierungsanalyse aus dem Überstand nach beendeter Abscheidung und (ii) direkt mittels γ -spektroskopischer Analyse des fertigen Präparats bestimmt. Dazu wurde vor der elektrochemischen Abscheidung eine geringe Menge radioaktiven Tracers zugegeben, der bei Bedarf am TRIGA-Reaktor des Instituts für Kernchemie erzeugt werden kann. Hier wurden die Isotope ^{147}Nd bzw. $^{153,159}\text{Gd}$ verwendet, die über Neutronenaktivierung von $^{\text{nat}}\text{Nd}$ und $^{\text{nat}}\text{Gd}$ bequem zugänglich sind. Für Gd und für Nd sind Ausbeuten $> 90\%$ erreicht worden, auf einer Abscheidefläche von zunächst 3 cm^2 . Die Homogenität der gebildeten Schicht wurde mittels Autoradiographie überprüft. Ein entsprechendes Gerät ist am Institut verfügbar. Zur Erzeugung einer homogenen, festsitzenden Schicht ist intensives Mischen der Lösung in der Abscheidenzelle unabdingbar, um die Diffusion der Ionen zur Kathode hin zu erleichtern. Es konnte gezeigt werden, dass der bis dahin verwendete Magnetührer ohne Einfluss auf Ausbeute und Homogenität der gebildeten Schicht durch eine Ultraschallsonde ersetzt werden kann. Damit können künftig auch größere Abscheidenzellen verwendet werden, bei denen mechanisches Rühren schwierig bis unmöglich wird, soll das Volumen nicht übermäßig ansteigen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Für den Einsatz in der vom FZD verwendeten Ionisationskammer werden großflächige Präparate (Targets) benötigt, mit einer aktiven Fläche von ca. 40 cm^2 . In Zusammenarbeit mit dem FZD soll eine neue elektrochemische Zelle für solche großflächige Targets entwickelt werden und zunächst wieder mit Gd und Nd als Modellelemente untersucht werden, unter welchen Bedingungen eine großflächige und homogene Schicht erhalten werden kann. Die Zelle muss wassergekühlt werden, das verwendete Netzgerät soll über einen Steuer-PC ansprechbar sein, so dass die für die elektrochemische Abscheidung relevanten Parameter (Stromdichte, Spannung, Zeit) einfach und reproduzierbar einstellbar sind und die entsprechenden Daten in elektronischer Form zur weiteren Bearbeitung vorliegen. Zur weiteren Charakterisierung der Targets ist geplant, Elektronenmikroskopie und Atomkraftmikroskopie einzusetzen, um detaillierte Informationen zur Oberflächenbeschaffenheit, insbesondere auch zur Rauigkeit der fertigen Schicht zu erhalten.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 013F
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Ultrasensitive Nachweismethoden für Radionuklide		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2009 bis 30.09.2012	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 279.546,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Krücken	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Projekt hat die Entwicklung eines hochauflösenden, bildgebenden HPGe-Detektors in Kombination mit ortsempfindlichen Si-Halbleiterdetektoren zum Ziel. Diese ortsauflösende Compton-Kamera wird für die Lokalisierung von radioaktiven Substanzen eingesetzt und gleichzeitig wird das System als sensitiver Gamma-Monitor die isotopenspezifische Zusammensetzung der radioaktiven Materialien bestimmen. Insbesondere ist ein solches System sowohl für den Online Einsatz bei Photonen- bzw. Neutronenbestrahlungen als auch bei den Offline Messungen von aktivierten Proben im Untergrundlabor von großem Vorteil. Für den Einsatz bei den Online Messungen ermöglicht die hohe Segmentierung des Zählers einen im Vergleich zu konventionellem System stark erhöhten Datendurchsatz. Bei den Offline Messungen ist der Nachweis sehr kleiner Zählraten von den relevanten Radioisotopen notwendig und die Fähigkeit den Emissionsort nachzuweisen, ermöglicht es, den Raumuntergrund, der nicht aus der Probe stammt, effektiv zu unterdrücken und damit eine stark erhöhte Sensitivität zu erreichen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Monte Carlo Vorstudien für den Vergleich zwischen existierende hochsegmentierten Ge-Detektorgeometrien: hexagonal symmetrischer AGATA Detektor, true-coaxial zylindrischer Detektor und Clover-Detektoren. (6 Monate) [TUM]

Design und Konstruktionsphase des Detektoraufbaus zur Compton-Kamera (2 Monate) [IKP]

Bestellung: Si-Detektoren (Lieferzeiten ~ 6 Monate) [TUM]

Vorbereitung und Test von Messständen, Elektronik und Datenaufnahmesystem. (Digitizer für 37 HPGe-Kanäle, 64-128 Si Kanäle) (6 Monate) [TUM]

Vorstudien und Optimierung der Pulsformanalysealgorithmen. (6 Monate) [TUM]

Aufbau des Si-Detektors inkl. digitales Auslesesystem für 96 Kanäle (3 Monate) [TUM]

Integration und Test der Detektoren in Compton-Kamera (6 Monate) [IKP/TUM]

Messungen mit Compton-Kamera (12 Monate) [IKP/TUM]

Entwicklung von optimierten PSA-Algorithmen (12 Monate) [TUM]

Erste Messungen mit Photonenstrahlen und im Untergrundlabor in Dresden [IKP/TUM]

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Zusammenhang mit der Entwicklung einer neuartigen Compton-Kamera haben wir uns im ersten Halbjahr 2010 auf die Konzeption, Beschaffung und Implementierung der verschiedenen Hardware Komponenten konzentriert, sowie die erforderliche Elektronik Entwicklung vorangetrieben. Basis all dieser Aktivitäten ist eine umfangreiche Geant4 Simulation des Gesamtsystems die begleitend an unserem Institut durchgeführt wird.

Für den 1 mm dicken Silizium Detektor mit 40 x 60 mm aktiver Fläche und einer Streifenstruktur von 40 x 60 äquidistanten Streifen wurde die erforderliche Interfaceplatine entwickelt und produziert. Hier war auf eine möglichst rauscharme und trotzdem flexible Verbindung zu der ebenso in der Entwicklung befindlichen Vorverstärker Elektronik zu achten. Nachdem der Detektor beim Hersteller direkt auf diese Platine gebondet war, konnte er noch im Juni auf seine prinzipiellen Eigenschaften in unserem Labor zufriedenstellend getestet werden.

Das digitale Auslesesystem für 96 Kanäle Silizium und Digitizer für 38 HPGe - Kanäle wurde zusammen mit dem Datenaufnahme Rechner und den Stromversorgungen für die Analog Elektronik in einem Kompakten 19" Rack montiert und über Netzwerk angebunden. Mit kleinen Silizium PIN Detektoren, einem nicht segmentierten Germanium Detektor und verschiedenen radioaktiven Quellen wurden erste Prototyp-Elektronik Komponenten getestet, aber auch bereit hochauflösende Energiespektren mit dem neuen Datenaufnahme System aufgezeichnet.

Daneben haben die parallel durchgeführten Geant4 Simulationen verschiedener Detektor und Quellen Geometrien gezeigt, dass eine zylindrische Detektorgeometrie senkrecht zur Symmetrieachse die beste Effizienz und Auflösung bietet.

Dies hat letztlich zusammen mit den anderen Randbedingungen zu der Entscheidung für die gewählte Geometrie des HPGe Detektors (siehe Zw. Ber. UNI Köln) geführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im Rahmen der Entwicklung eines Detektorsystems (AP 1 +2) ist für das zweite Halbjahr 2010 geplant, das digitale Auslesesystem detailliert zu testen und weitere erforderliche Funktionalitäten vom Hersteller in die Firmware implementieren zu lassen. Parallel dazu werden das Detektor- und Elektronikgehäuse für den Siliziumdetektor gefertigt und erste Tests mit dem vollständig ausgestatteten Silizium Detektor durchgeführt. Bevor das System dann nach Köln zur Implementierung des segmentierten Germanium Detektors gehen kann, werden in München noch erste Compton-Daten aus der Kombination des Silizium mit einem kleinen unsegmentierten Germanium Detektor gewonnen mit deren Hilfe die volle Funktionalität der Hardware geprüft werden kann. Für 2011 stehen dann die Integration des segmentierten Germanium Detektors, die Optimierung der Pulsformanalysealgorithmen und deren Implementierung im Vordergrund, bevor die eigentlichen Messungen in 2012 beginnen können.

Im Rahmen der Arbeitspakete 3+4 (Nachweis langlebiger Aktiniden sowie Spaltfragmente) sind folgende Experimente im weiteren Verlauf des Projekts geplant:

- Nachweis von Thorium und Uran Isotopen mit dem Flugzeitaufbau.
- Nachweis von Plutonium Isotopen.
- Nachweis von Spaltfragmenten ^{79}Se bzw. ^{99}Tc .

Darüber hinaus soll die Empfindlichkeit am GAMS Aufbau durch Implementierung einer Flugzeitmessung im Gas verbessert werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB), Bundesallee 100, 38116 Braunschweig		Förderkennzeichen: 02 NUK 033
Vorhabensbezeichnung: TCAP-Neutronenfluenzstandard und Untersuchungen zur Messung inelastischer Neutronen- streuquerschnitte		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2009 bis 30.09.2012	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 135.008,00 EUR	Projektleiter: Dr. Nolte	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

- Aufbau eines Standards für die Neutronenflussdichte zur Untersuchung der Nachweiswahrscheinlichkeit Spaltionskammern und anderen Neutronendetektoren sowie Unterstützung der von anderen Projektpartnern an der Beschleunigeranlage der PTB durchgeführten Detektoruntersuchungen.
- Untersuchung der Vergleichbarkeit verschiedener Methoden zur Messung von inelastischen Neutronenstreuquerschnitten mit dem Flugzeitspektrometer der PTB.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

TCAP Neutronenfluenzstandard

- Modellierung des Transport niederenergetischer Ionen in Ti(T)-Targets und Optimierung des TCAP-Experiments
- Beschaffung von Komponenten (Target, Detektoren), Aufbau des Experiments
- Inbetriebnahme, Vermessung der Ortsverteilung der assoziierten Neutronen und Vergleich mit der Modellierung, Vergleichsmessungen mit NE213-Referenzdetektoren
- Einsatz zur Überprüfung der Nachweiswahrscheinlichkeit der PTB Spaltionskammern und von Detektoren der anderen Projektpartnern
- Untersuchung von Detektoren in den vorhandenen Referenzneutronenfeldern der PTB, Zeitplanung abhängig von den Ergebnissen der Experimente am FZD

Methodische Untersuchungen zur inelastischen Neutronenstreuung

- Modellierung eines Experiments zum Nachweis der gestreuter Neutronen und der emittierten Sekundärphotonen
- Experimentelle Untersuchungen zum Aufbau des Experiments (Untergrundabschirmung, γ -Detektoren, Strahloptimierung)

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die Ausschreibung einer Postdoktorandenstelle wurde durchgeführt und die drei aussichtsreichsten Bewerber zu einem Vorstellungsgespräch eingeladen. Durch Aufstockung mit anderen Drittmitteln konnte die Stelle auf insgesamt drei Jahre befristet werden. Die Stelle wurde einem etwas älteren, aber sehr gut qualifizierten Bewerber angeboten, der sie auch zunächst angenommen hatte. Leider hatte er seine Bewerbung vor Abschluss des Arbeitsvertrages wieder zurückgezogen, da nach den zwischenzeitlich bekannt gewordenen Sparbeschlüssen der Bundesregierung keine begründbare Aussicht auf eine Übernahmemöglichkeit auf eine Dauerstelle in der PTB mehr bestand. Die PTB ist als Bundesoberbehörde von diesen Beschlüssen leider voll betroffen. Die anderen Kandidaten waren entweder nicht geeignet oder haben Ihre Bewerbung ebenfalls zurückgezogen.

Die Stelle wurde inzwischen neu ausgeschrieben. Die Ausschreibungsfrist endet am 30. August.

4. Geplante Weiterarbeiten

Nach Einstellung des Postdoktoranden soll mit der Bearbeitung der Arbeitspakete begonnen werden. Mit der Beschaffungen von Detektoren und Ti(T)-Targets kann schon vorab begonnen werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

2.3 Strahlenforschung

Zuwendungsempfänger: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Planckstr. 1, 64291 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 001A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden; TP: Dynamik der Reparaturfaktoren an lokalisierten Schäden		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2008 bis 30.11.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 533.676,00 EUR	Projektleiter: Dr. Taucher-Scholz	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Hauptziel des Vorhabens ist die Aufklärung zellulärer Reparaturwege im molekularen Detail, insbesondere bei der Prozessierung von DNA Schäden unterschiedlicher Qualität, um die zellulären Folgen von Strahlung in ihrer Grundlage zu verstehen. Verschiedene Schwerpunkte werden in Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppen Prof. Dr. M. Löbrich (TU Darmstadt), Prof. Dr. G. Iliakis (Universität Essen), Dr. J. Dahm-Daphi (Universität Hamburg) und Dr. H. Zitzelsberger (HMGU München) bearbeitet. Wesentliches Ziel ist darüber hinaus wissenschaftlichen Nachwuchs in der Strahlenforschung auszubilden und so zum Kompetenzerhalt beizutragen. Die Einstellung von Doktoranden und deren Vernetzung, die wissenschaftlichen Ergebnisse, sowie regelmäßige Seminare über strahlenbiologische Themen dienen diesem Ziel.

Schwerpunkt an der GSI ist die Untersuchung der zeitlichen und räumlichen Wechselwirkung von Reparaturfaktoren an komplexen Schäden nach Teilchenstrahlung. Die Prozessierung dieser Schäden und deren Auswirkung auf die Zellantwort sollen erfasst werden. Ein exaktes Verständnis der Reparaturabläufe soll Vorhersagen bezüglich der Wirkung dicht ionisierender Strahlen möglich machen sowie Eingriffsmöglichkeiten zur Strahlenwirkung, z. B. bei Langzeitexposition, aufzeichnen. Die Abschätzung von Risiken dicht ionisierender Strahlung ist besonders für den Strahlenschutz im Zusammenhang mit dem Abbau und der Endlagerung von Kernreaktoren wichtig, aber auch in Bezug auf kosmische Strahlenbelastung. Aus biomedizinischer Sicht sollen die Erkenntnisse dazu beitragen, die Strahlentherapie in der Tumormedizin weiter zu entwickeln.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Arbeitspaket 1: Erfassung zeitaufgelöster Proteindynamik an Ionenschäden: Optimierung und Erweiterung der Technologien zur Beobachtung von Reparaturabläufen in einzelnen (lebenden) Zellen nach Ionenbestrahlung. Untersuchung der Hierarchie der Reparaturabläufe direkt nach Bestrahlung sowie im Verlauf der Prozessierung.

Arbeitspaket 2: Rekrutierung und Interaktion von Komponenten verschiedener Reparaturwege an Ionenschäden, um den Ablauf der Reparatur an komplexen Schäden zu untersuchen. Geklärt werden soll der Einfluss von Chromatinstruktur und DNA Prozessierung auf die Zellantwort nach lokalisierter Schadensinduktion.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

zu AP1: Messungen an Ionenspuren wurden in Hinblick auf die Assoziation verschiedener Reparaturfaktoren durchgeführt. Speziell wurde die Proteinrekrutierung der Telomer-assoziierten Faktoren TRF1, TRF2 und TIN2 untersucht, da für diese eine Beteiligung an der Prozessierung Laser-induzierter Doppelstrangbrüche (DSB) beschrieben wurde (Bradshaw et al., Nat. Genet. 2005). An DSB nach ionisierender Strah-

lung konnte auch bei hoher Schadensdichte keine Akkumulation an DSB festgestellt werden, weder nach Bestrahlung mit Xenon Ionen noch am Mikrostrahl nach 40 Ar Ionen auf einen Punkt (Splinter et al., *Mutagenesis* 2010).

Der Einfluss einer Erhöhung der Schadensdichte (Teilchen mit verschiedenem LET) auf die Austauschdynamik der Proteine bei der Reparatur wurde mittels FRAP (Fluorescence Recovery After Photobleaching) erfasst. Hierzu wurden GFP-NBS1 exprimierende Zellen eingesetzt. In unbestrahlten Zellkernen zeigt NBS1 eine hohe, vermutlich diffusionsgetriebene Mobilität. Diese ist nach Bestrahlung in den geschädigten Bereichen deutlich vermindert. Ein geringer Anteil von NBS1 erscheint dort außerdem fest gebunden. Für steigende Schadensdichte (Ionen mit verschiedenem LET) war jedoch kein deutlicher Unterscheid im Bindungsverhalten zu erkennen.

zu AP2: Die Dosisabhängigkeit der kernweiten H2AX Phosphorylierung wurde im Bereich zwischen 0.2 Gy (1 C Ion) und 68 Gy (8 Au Ionen) untersucht. Sie zeigte einen linearen Anstieg des Signals bis etwa 4 Gy und ein langsamerer Anstieg bei höheren Dosen, ohne jedoch eine generelle Sättigung des Signals (ähnliche Fluoreszenzstärke wie an den Foci) zu erreichen. Des Weiteren wurde in „broadbeam“ Experimenten die Abhängigkeit der kernweiten H2AX Phosphorylierung von Kinasen, die an der Strahlenantwort beteiligt sind (speziell ATM und DNA-PKcs) untersucht. Hierbei zeigten DNA-PK und ATM defiziente Zellsysteme, die von den Verbundpartnern zur Verfügung gestellt wurden, dass beide PI3 Kinasen an dieser Phosphorylierung beteiligt sind. Dies bestätigte sich anhand der Wirkung spezifischer Inhibitoren, nur die Doppel-Inhibition der Kinaseaktivitäten führte zu einer Reduzierung des Signals auf das Niveau unbestrahlter Kontrollen. Auch die Kombination von ATM- bzw. DNA-PK-defizienten Zelllinien mit DNA-PK- bzw. ATM-Inhibitoren führte zu einer Unterdrückung der kernweiten Phosphorylierung.

4. Geplante Weiterarbeiten

zu AP1: Für die zukünftige Anwendung von FRET (Förster Resonance Energy Transfer) zur Messung direkter Proteininteraktionen sollen erste Schritte eingeleitet werden. Sobald der Messplatz fertig aufgebaut ist (z. B. Abgleichen der beiden Kamerabilder, Einsetzen von optischen Filtern) soll dieser validiert werden, auch mit ersten Messungen von beschriebenen FRET-Konstrukten in biologischen Proben.

zu AP2: Die jeweilige Beteiligung von ATM und DNA-PK an der H2AX-Phosphorylierung soll in Microbeam Experimenten quantitativ anhand von Fluoreszenz-Intensitätsmessungen untersucht werden, auch zu verschiedenen Zeiten nach Bestrahlung, und unter Einsatz von siRNA zur Herunterregulierung der Kinasen. Zudem soll Apoptose mittels Annexin-Assay gemessen werden, um dies als Ursache für die kernweite Phosphorylierung auszuschließen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

(1) J. Splinter, B. Jakob, M. Durante, G. Taucher-Scholz. Biological dose estimation of UVA laser microirradiation utilizing charged particle-induced protein foci, *Mutagenesis* 25, 289-297 (2010)

(2) O.J. Becherel, B. Jakob, A.L. Cherry, N. Gueven, M. Fusser, A.W. Kijas, C. Peng, S. Katyal, P.J. McKinnon, J. Chen, B. Epe, S.J. Smerdon, G. Taucher-Scholz, M.F. Lavin. CK2 phosphorylation-dependent interaction between aprataxin and MDC1 in the DNA damage response, *Nucleic Acids Res.* 38, 1489-503 (2010)

(3) GSI Scientific Report 2010-1 (June 2010): F. Tobias, O. Becherel, M. Lavin, G. Becker, M. Durante, G. Taucher-Scholz, and B. Jakob. Requirement for PARP-1 in the recruitment of aprataxin to sites of DNA breaks.

B. Meyer, KO. Voss, M. Herrlitz, B. Merk, M. Durante and G. Taucher-Scholz. Evaluation of a nuclear-wide γ H2AX response after ion irradiation.

N. Averbek, B. Jakob, A.L. Leifke, M. Durante and G. Taucher-Scholz. Recruitment of mRFP-XRCC1 to DNA damage in living cells.

J. Splinter, B. Jakob, G. Becker, D. J. Chen, M. Durante, G. Taucher-Scholz. The telomere-associated proteins TRF1, TRF2 and TIN2 are recruited to UVA laser but not to ion-irradiated sites.

Zuwendungsempfänger: Universität Duisburg-Essen - Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen		Förderkennzeichen: 02 NUK 001B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden; TP: Untersuchungen über Backup Mechanismen des DSB Reparatur		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2008 bis 31.01.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 259.076,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Iliakis	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Institut für Med. Strahlenbiologie des Universitätsklinikum Essen bearbeitet Fragestellungen auf dem Gebiet der DNA Doppelstrangbruch (DSB) Reparatur. Unter der Vielzahl von Läsionen, die durch ionisierende Strahlung hervorgerufen werden, gilt der DSB – falls nicht oder falsch repariert, als die Ursache von Zelltod, Transformation oder Mutation. In Zellen höherer Eukaryonten können DSBs entweder durch DNA-PK abhängige nicht homologe Endverknüpfung (D-NHEJ) oder durch homologe Rekombinationsreparatur (HRR) aus dem Genom entfernt werden. Unsere Vorarbeiten haben aber gezeigt, dass ein weiterer Reparaturweg aktiv ist der als Backup von D-NHEJ fungiert und deshalb B-NHEJ genannt wird. Untersuchungen auf diesem Gebiet, die hauptsächlich auf biochemischer Ebene durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass DNA Ligase III und PARP-1 in B-NHEJ beteiligt sein könnten. Ziel dieses Vorhabens ist, genetische Beweise über die Funktion von DNA Ligase III in B-NHEJ zu liefern. Zu diesem Zweck sollen Knock-out Mutanten im DT40 Zellsystem produziert und deren DSB Reparaturfähigkeit getestet werden. Die Erzeugung dieser Mutanten wird in Zusammenarbeit mit Dr. Hiroshi Arakawa, der unter der Leitung von Prof. Dr. Horst Zitzelsberger im Institut für Molekulare Strahlenbiologie, Helmholtz Zentrum München tätig ist, durchgeführt werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Um die oben genannten Arbeiten auf die nächste Stufe voranzutreiben haben wir beschlossen, Ligase III knockouts in DT40 Zellen zu produzieren. Da es sich schnell gezeigt hat, dass DNA Ligase III essentiell für die Zelle ist, wurde der Weg des konditionellen Knockouts mit folgenden Aufgaben eingeschlagen:

- 2.1: DT40 Mutanten und Wild-typ Zellen sollen zuerst auf ihre Wachstumseigenschaften und Überlebensfähigkeit geprüft werden. Dabei soll auch das konditionelle knock-out von DNA Ligase III untersucht werden, um ein Fenster zu definieren, in dem weitere Versuche bezüglich DSB Reparatur durchgeführt werden können. Experimente werden mit „Real-Time“ PCR, Western-Blotting (falls möglich), wie auch mit Hilfe funktioneller Methoden, die die Aktivität von DNA Ligase III quantitativ erfassen, durchgeführt.
- 2.2: Zellkulturen, die mit Hilfe der oben angegebenen Experimente definiert wurden, sollen eingesetzt werden, um das DSB Reparaturvermögen der verschiedenen Mutanten quantitativ zu erfassen. Dabei soll Pulsed-Feld Gel-Elektrophorese, und falls notwendig, auch γ -H2AX Foci-Bildung eingesetzt werden. Das Reparaturvermögen soll in exponentiell wachsenden Kulturen, wie auch in Zellpopulationen in verschiedenen Phasen des Zellzyklus gemessen werden. Für die Gewinnung synchroner Zellpopulationen soll Zentrifugal-Elutriation eingesetzt werden.
- 2.3: Der Einfluss von hoch LET Strahlung besonders von Neutronen, die am Universitätsklinikum Essen vorhanden sind, und Schwerionen an der GSI, soll auf B-NHEJ getestet werden.
- 2.4: Das DT40 Zellsystem ist sehr Apoptose anfällig. Es soll deshalb untersucht werden, in wie weit diese Eigenschaft die DNA DSB Reparaturmessungen beeinflusst. Dabei wird eine Serie von Apoptose Inhibitoren getestet werden, und ihr Einfluss auf die Messungen der DSB Reparatur evaluiert.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- 2.1: Zusätzlich zur Aktivitätsmessung von Ligase III durch den Plasmid basierten Endverknüpfungs-Test, ist es gelungen, das Proteinlevel von Ligase III mittels Western Blots nachzuweisen. Es konnte ein Antikörper identifiziert werden, der spezifisch die Ligase der DT40 Hühnerzellen erkennt, wodurch es möglich wurde, das Protein-

level von Ligase III nach Zugabe von Tamoxifen zu verfolgen. Es stellte sich heraus, dass das Proteinlevel erwartungsgemäß mit steigender Behandlungszeit abnahm. Die Kinetik der Proteinabnahme entspricht in etwa der Kinetik der Aktivitätsmessung.

Um die Rolle der Mitochondrien beim Absterben der Zellen genauer zu untersuchen, wurden von Dr. Arakawa weitere Mutanten hergestellt, in denen die für den Zellkern spezifische Lokalisationssequenz der Ligase III so verändert wurde, dass nur noch die mitochondriale Variante exprimiert wird. Überraschenderweise waren diese Mutanten lebensfähig und zeigten nur einen geringen Unterschied im Wachstumsverhalten gegenüber dem Wildtyp. Auch der Anteil der aktiv replizierenden Zellen lag auf dem Niveau der unbehandelten *LIG32loxP/-* Mutante. Daraufhin wurde die Proteinverteilung von Ligase III in den *LIG32loxP/-* und den *LIG3-/M2I* Zellen genauer untersucht. Hierzu wurde eine Zellfraktionierung in Cytoplasma, Mitochondrien und Zellkern vorgenommen und die Fraktionen mittels Western Blottings untersucht. Es stellte sich heraus, dass der Anteil von Ligase III im Zellkern in den *LIG3-/M2I* Zellen zwar deutlich verringert ist im Vergleich zu den *LIG32loxP/-* Zellen, jedoch ein deutlich zu messender Anteil auch in den *LIG3-/M2I* Zellen in den Zellkern transportiert wird.

- 2.2: In Doppelstrangbruchreparatur Experimenten, deren Ergebnisse früher berichtet wurden, konnte mittels Pulsfeld Gelelektrophorese von exponentiell wachsenden Zellen der jeweiligen Mutanten nach Röntgenbestrahlung gezeigt werden, dass bei *LIG1-/-/LIG4-/-* Zellen die verbleibende Ligase III im B-NHEJ aktiv ist und effizient Doppelstrangbrüche aus dem Genom entfernt. Ein Satz von Experimenten mittels Pulsfeld Gelelektrophorese nach hoch LET Strahlung an der GSI wurde durchgeführt, um Veränderung im Reparaturvermögen der verschiedenen Mutanten bei komplexeren Läsionen zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigen, dass bei *LIG1* Mutanten, im Vergleich zum Wildtyp, keine Veränderung in der Reparaturkapazität festgestellt werden konnte, da die vorhandenen Ligase IV der D-NHEJ weiterhin aktiv blieb und effizient Doppelstrangbrüche aus dem Genom entfernte. Bei der Doppelmutante *LIG1-/-/LIG4-/-* zeigen die Ergebnisse, dass die verbleibende Ligase III im B-NHEJ aktiv ist und nach Induktion von komplexen Läsionen effizient Doppelstrangbrüche aus dem Genom entfernt.
- 2.3: Die Experimente zur Vorbereitung für Experimente bei der GSI mit hoch LET Strahlung konnten erfolgreich abgeschlossen werden. Dabei werden die Zellen in Methylcellulosemedium immobilisiert und in verschließbaren Kulturflaschen bestrahlt, damit das Absinken der Suspensionszellen verhindert wird und somit nicht die Dosimetrie verfälscht wird. Nach Bestrahlung wird das Methylcellulosemedium verdünnt, und die Zellen werden zurück gewonnen, weiter verarbeitet und im Koloniebildungstest eingesetzt.
Der neue Versuchsaufbau wurde für einen Satz von Experimenten angewendet, bei der der Einfluss von komplexen Läsionen nach Schwerionenbestrahlung auf das Überleben der Zellen mittels Koloniebildungstest untersucht wurde. Dazu wurden für den Koloniebildungstest die Suspensionszellen in einem speziellen Methylcellulosemedium kultiviert, damit ihre Bewegungsfähigkeit eingeschränkt ist und so Kolonien ausgebildet werden können. Da bei den konditionellen *LIG3* Mutanten der Einsatz von Tamoxifen zum Tod der Zellen führt, konnten diese Mutanten nicht getestet werden, so dass neben den WT Zellen die Mutanten mit *LIG1-/-*, *LIG4-/-* und *LIG1-/-/LIG4-/-* Defizienz eingesetzt wurden. Die Ergebnisse zeigen, ähnlich wie nach Bestrahlung mit Neutronen, dass generell das Überleben reduziert ist, das heißt die Überlebenskurven wurden steiler und die Schulter bei niedrigen Dosen ging verloren. Ebenfalls zeigte sich ein geringerer Unterschied der Überlebenskurven zwischen den verschiedenen eingesetzten Mutanten untereinander, so dass kaum Unterschiede auszumachen sind.
- 2.4: In Experimenten, deren Ergebnisse früher berichtet wurden, konnte ein Apoptoseinhibitor, der strahleninduzierte Apoptose bei DT40 Zellen hemmt, identifiziert werden. Dieser Inhibitor wird weiterhin routinemäßig in allen Pulsfeld Gelelektrophorese Experimenten eingesetzt.

4. Geplante Weiterarbeiten

- 2.1: Die Rolle der mitochondrialen Ligase III beim Absterben der Zellen ist noch nicht geklärt und wird daher weiter untersucht. Außerdem soll die Rolle von Ligase III in der Replikation der Zellen weitergehend untersucht werden.
- 2.2: Die relative Bedeutung der verschiedenen DNA Ligasen auf die Reparatur von Doppelstrangbrüchen soll weiterhin auch durch γ -H2AX Foci-Bildung analysiert werden. Dazu soll die Methode für die hier verwendeten Suspensionszellen etabliert und optimiert werden.
- 2.3: Im nächsten Halbjahr wird eine Wiederholung der Experimente bei der GSI angestrebt, um weiterhin die relative Bedeutung der verschiedenen DNA Ligasen auf die Reparatur von DSBs kritisch zu analysieren und die vorhandenen Ergebnisse zu bestätigen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 001C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden; TP: Mechanismen an komplexen Läsionen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2008 bis 31.01.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 436.680,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Löbrich	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Hauptziel des Vorhabens ist die Aufklärung primärer Strahleneffekte sowie der Reparatur von DNA-Schäden unterschiedlicher Qualität auf molekularer Ebene, um ein besseres Verständnis für die grundlegenden Folgen von Strahlung für die Zelle zu erlangen. In Zusammenarbeit mit Dr. G. Taucher-Scholz (GSI Darmstadt), Prof. Dr. G. Iliakis (Universität Essen), Dr. J. Dahm-Daphi (Universität Hamburg) und Dr. H. Zitzelsberger (HMGU München) werden verschiedene Schwerpunkte bearbeitet.

Der Forschungsschwerpunkt der TUD liegt in der Aufklärung der Mechanismen zur Behebung komplexer strahleninduzierter DNA-Doppelstrangbrüche (DSBs) mit molekular- und zellbiologischen Techniken unter besonderer Berücksichtigung der Rolle von ATM. Dabei sollen vor allem Faktoren untersucht werden, die eine Rolle bei der Signaltransduktion nach DSB-Induktion spielen, deren Rolle bei der Reparatur aber ungeklärt ist. Ein besseres Verständnis für die Vorgänge in der Zelle als Reaktion auf ionisierende Strahlung ist sowohl für den Strahlenschutz, den Umweltschutz und eine Abschätzung des industriell bedingten Strahlenrisikos der Bevölkerung, als auch für eine Vorhersage möglicher Spätfolgen nach einer Therapie unerlässlich. Dazu bedarf es eines mechanistischen Verständnisses über die Vorgänge in einer Zelle zur Behebung strahleninduzierter Schäden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Arbeitspaket 1: Der erste Fragenkomplex beinhaltet mechanistische Studien zur Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen (DSBs). Es soll dabei untersucht werden, in wie weit und über welchen Mechanismus die über ATM ablaufende DSB-Reparatur die Endonuklease Artemis sowie weitere Faktoren benötigt. Durch die Verwendung verschiedener Agenzien zur Induktion von DSBs soll die Abhängigkeit des Reparaturvorganges von ATM und weiteren Faktoren im Hinblick auf die unterschiedliche Struktur des DSBs geklärt werden. Weiterhin soll untersucht werden, in welchen Zell- und Gewebetypen ein Ausfall der ATM-abhängigen Reparatur zum Auftreten unreparierter DSBs führt.

Arbeitspaket 2: Vergleichende Studien mit ATM- und Artemis-defekten Zellen sollen ein tieferes Verständnis für die Bedeutung des Zusammenspiels von DSB-Reparatur und Zellzykluskontrolle im Hinblick auf die für die Krebsentstehung relevante Aufrechterhaltung der genomischen Integrität liefern. Dabei sollen proliferierende Zellkulturen über längere Zeit verfolgt werden und die Auswirkung unreparierter DSBs für das Auftreten von Chromosomenaberrationen studiert werden. Untersuchungen zur Regulation und Sensitivität des G1- und des G2-Checkpoints sollen weiterhin Aufschluss über die Bedeutung des Zusammenspiels mit der DSB-Reparatur in verschiedenen Zellzyklusphasen liefern.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Vorherige Arbeiten zeigten, dass die Nuklease Artemis in der G2-Phase für die Reparatur von Brüchen über Homologe Rekombination (HR) benötigt wird (1). Weiterhin wurde gezeigt, dass die Unterbindung der initialen CtIP-abhängigen Resektion der Brüche zu einer vermehrten Reparatur der Brüche über NHEJ führt und dass auf diese Weise der Artemis-Reparaturdefekt aufgehoben werden kann. Der Artemis-abhängige Schaden scheint somit erst nach der Resektion durch CtIP aufzutreten und somit keinen primären strahleninduzierten Schaden sondern ein Reparaturintermediat darzustellen. Im aktuellen Berichtszeitraum wurden diese mittels immunfluoreszenz-mikroskopischer Methoden erhaltenen Ergebnisse mit biochemischen Methoden validiert. Nach der Etablierung von phosphoryliertem RPA als Marker für einzelsträngige Bereiche konnte in Western Blot-Analysen gezeigt werden, dass nach Bestrahlung Artemis für eine ausgedehnte Resektion benötigt wird. Dies bestätigt, dass Artemis in der G2-Phase an der Reparatur über HR beteiligt ist.

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurde die Rolle der Nuklease BLM in der HR strahleninduzierter Brüche in der G2-Phase untersucht. Immunfluoreszenz-mikroskopische Untersuchungen zeigten, dass eine Herunterregulation von BLM mittels siRNA zu einer verringerten Resektion der Brüche führt. Interessanterweise hebt eine BLM-Herunterregulation den Reparaturdefekt einer BRCA2-defizienten Zelllinie auf. Da BRCA2 eine Hauptkomponente der HR ist, wird nun vermutet, dass durch eine ausbleibende Resektion durch BLM dazu führt, dass Brüche vermehrt über NHEJ repariert werden, so dass eine BRCA2-Defizienz keine Auswirkung auf die Reparatur mehr hat.

AP2: Im vorherigen Berichtszeitraum wurde gezeigt, dass der G1/S-Checkpoint zwar relativ empfindlich auf Brüche reagiert, aber langsam einsetzt und auch nach seiner vollständigen Aktivierung einzelne Zellen mit unreparierten Brüchen in die S-Phase entlässt (2). Daher wurden nun Methoden etabliert, um diese Zellen über einen Zeitraum von mehreren Tagen zu verfolgen. Dabei zeigte sich, dass ein Teil der Zellen in der darauffolgenden G0/G1-Phase einen verlängerten oder permanenten Arrest eingehen und somit aus der proliferierenden Population ausgeschlossen werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Im weiteren Verlauf des Projekts soll das Zusammenspiel von Artemis mit der Nuklease BLM genauer untersucht werden, um ein besseres Verständnis für das Zusammenspiel verschiedener Nukleasen bei der Reparatur komplexer DSBs zu erhalten. Da bisherige Ergebnisse darauf hindeuten, dass Brüche vor der Ligation auch in der G1-Phase resektiert werden, die herkömmlichen Marker für einzelsträngige DNA-Bereiche aber spezifisch für S- und G2-Phase-Zellen sind, sollen darüber hinaus Methoden etabliert werden, die es ermöglichen, Resektion auch in der G1-Phase nachzuweisen.

AP2: Vorherige Untersuchungen zeigten, dass die Mediatorproteine MDC1 und 53BP1 für die Aufrechterhaltung des G2/M-Checkpoints benötigt werden (3). Da es mittlerweile Hinweise darauf gibt, dass diese Proteine in G2 auch an der Reparatur über HR beteiligt sind, soll im weiteren Verlauf dieses Projekts die Rolle dieser Proteine bei der Reparatur genauer untersucht werden. Dies soll weitere Einblicke in das Zusammenspiel von Reparatur und Zellzykluskontrolle und den Einfluss der Bruch-Modifikation im Zuge der Reparatur auf die Regulation des G2/M-Checkpoints liefern.

5. Berichte, Veröffentlichungen

A. Beucher, J. Birraux, L. Tchouandong, O. Barton, A. Shibata, S. Conrad, A. Goodarzi, A. Krempler, P.A. Jeggo, M. Löbrich. *EMBO J*, 2009, 28(21):3413-27.
 D. Deckbar, T. Stiff, B. Koch, C. Reis, M. Löbrich, P.A. Jeggo. *Cancer Res*, 2010, 70(11):4412-21.
 A. Shibata, O. Barton, A. Noon, K. Dahm, D. Deckbar, A. Goodarzi, M. Löbrich, P.A. Jeggo. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(13):3371-83.

Zuwendungsempfänger: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20251 Hamburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 001D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden; TP: Beiträge von Endverknüpfung und Rekombination		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2008 bis 31.01.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 236.940,00 EUR	Projektleiter: Dr. Dahm-Daphi	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Aufklärung der Vorgänge, die Auswahl der Reparaturwege für Doppelstrangbrüche bestimmen. Zwei Hauptfragen werden verfolgt:

1. In welcher Weise bestimmen Exonukleasen die Auswahl des Reparaturweges. Im vergangenen Jahr sind die Erkenntnisse dazu enorm angewachsen, so dass wir die Frage präzisieren. In welcher Weise bestimmt der Endresektionsschritt den Gebrauch der Homologen Rekombination (HR) und umgekehrt, welche Komponenten der HR bestimmen diese Endresektion.
2. Welchen Einfluss hat die Art des Schadens auf den Reparaturweg im Vergleich von enzymatischen und strahleninduzierten Doppelstrangbrüchen (DSB). Beide Teilziele dienen dem Zweck, Risikofaktoren für die Strahlenreaktion sowohl im medizinisch-therapeutischen wie auch im Niedrigdosisbereich (Umwelt) zu präzisieren und bessere Vorhersagen für den Strahlenschutz treffen zu können.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Generierung geeigneter HeLa-Klone und siRNA vermittelter Knockdown von Reparaturproteinen.
 AP2: Nachweis des Reparaturweges, der Effizienz und der Qualität individueller Reparaturereignisse.
 AP3: Herstellung und Testung von Reporterplasmiden
 AP4: Reparatur von DSB in vitro und in vivo

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Es wurde in HeLa und Hamsterzellen, die transgene Reporterkonstrukte für die Reparaturwege des Nichthomologen Endjoinings NHEJ, des Single-strand annealing (SSA) und der HR tragen, mittels siRNA Artemis, ATM, Ku80, XRCC4, Rad51 wirksam herunterreguliert. (AP1). In den isolierten HeLa Klonen wurde die Effizienz von NHEJ und HR anhand der Reporterkonstrukte pEJ und pGC untersucht. Artemis hat keinen Einfluss auf das NHEJ nach enzymatisch induzierten DSB aber nach Bestrahlung zeigen Artemis- und ATM-defiziente Zellen einen ganz ähnlichen (epistatischen) NHEJ-Defekt. Artemis hat selbst Nukleasefunktion, die bei der Endresektion direkt beteiligt sein könnte und ATM ist als Regulator der

Resektion beschrieben. Es wurde deshalb untersucht, ob sich ATM und Artemis in ihrer Funktion für die HR unterscheiden. Für die HR in Reporterkonstrukten werden beide Proteine benötigt. Nach Bestrahlung ist Artemis jedoch nur für die HR in G2 nötig, ATM dagegen in S und G2. Wir konnten zeigen dass die Bildung von Rad51-Rekombinationsfoci in der S-Phase unabhängig von ATM-vermittelter Resektion erfolgt aber ATR abhängig ist (AP2).

Es wurde ein weiteres Plasmid zur kombinierten Messung (NHEJ und HR) *in vivo* hergestellt und in HeLa-Zellen und in XRCC4-defizienten Hamsterzellen (Kontrolle) integriert. Wenn beide Reparaturwege im gleichen Konstrukt zur Verfügung stehen reparieren die Zellen immer über NHEJ (HR < 1 %). Ein Defekt im XRCC4 Gen konnte dagegen die Reparatur hochsignifikant in Richtung HR verschieben. Ein Konstrukt zur Messung homologer Rekombination *in vitro* funktionierte nicht wie geplant, und wird derzeit neu konstruiert (AP3).

Zur *in vitro* Reparatur wurden Zellextrakte von bisher 14 Zelllinien hergestellt (Tumorzellen und Zellen mit definierten genetischen Defekten). Es konnten große Unterschiede in der Effizienz, der Reparaturgenauigkeit und der Wahl der Reparaturwege gezeigt werden. Derzeit wird getestet wieweit diese Unterschiede mit der zellulären Strahlenempfindlichkeit korreliert.

Plasmide wurden zudem mit Röntgen und Schwerionen bestrahlt um die Reparatur von strahleninduzierten und enzymatischen Schäden zu vergleichen. Die strahlenempfindliche Tumorzelllinie SKX zeigt einen ATM Defekt, der näher charakterisiert werden soll (AP4).

4. Geplante Weiterarbeiten

- Untersuchung der Regulation von HR und alternativer Endjoiningwege über die Aktivität verschiedener Komponenten des klassischen NHEJ (Ku80, DNA-PK, XRCC4) (AP1, 2).
- Untersuchung ob sich die defiziente HR in AT-Zellen während der S-Phase auf die Reparatur primär DSB bezieht oder auf sekundär replikationsassoziierte DSB. (AP2)
- Untersuchung ob sekundär replikationsassoziierte DSB Endresektion benötigen. (AP2)
- Untersuchung ob während der S-Phase ATR eine Rolle spielt, wenn ATM defekt ist (AP2)
- Klonierung eines Reporters für HR *in vitro* (AP3)
- Testung von Extrakten von 10 Kopf-Hals-Tumoren *ex vivo* (Maus-Xenografts) (AP4)
- Aufklärung des ATM-Defektes in SKX-Tumorzellen, Untersuchung von miRNA (AP4)
- Untersuchung der Reparatur von bestrahlten Plasmiden an Tumorzellextrakten *in vitro*, Vergleich mit DSB-Reparatur *in vivo* (γ H2AX Foci) (AP4)

5. Berichte, Veröffentlichungen

Mansour, W. Y.; Schumacher, et al. and Dahm-Daphi, J. Hierarchy of non-homologous end-joining, single-strand annealing and gene conversion at site-directed DNA double-strand breaks, *Nuclear Acids Research*, 36, 4088-4098, (2008).

Kasten-Pisula U.; Mansour W.Y.; Degenhardt, S., Dahm-Daphi J. et al. The extreme radiosensitivity of the squamous cell carcinoma SKX is due to a defect in DSB repair. *Radiother. & Oncol.* 90, 257-264 (2009).

Zuwendungsempfänger: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Oberschleißheim		Förderkennzeichen: 02 NUK 001E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden; TP: Zusammenhang mit AID induzierten Reparaturvorgängen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2008 bis 31.01.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 261.505,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Zitzelsberger	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ein wesentliches Ziel des Projektes ist die Nachwuchsförderung in der Strahlenbiologie. Der Schwerpunkt der wissenschaftlichen Arbeiten soll auf der Untersuchung der Mechanismen zur Reparatur von strahleninduzierten DNA Schäden liegen, die durch reaktive Sauerstoffspezies erzeugt wurden. Hierbei sollen systematisch die Glykosylasen und assoziierte Reparaturfaktoren, die an der Exzision und Reparatur oxidierten Basen beteiligt sind, in genetischer und funktioneller Hinsicht analysiert werden. Hierbei soll auch ermittelt werden, welche Reparaturfaktoren bei verschiedenen Strahlenarten einbezogen werden. Durch die Verwendung eines hochsensitiven Markersystems soll darüber hinaus die Empfindlichkeit zum Nachweis dieser DNA Schäden gesteigert werden.

Es besteht eine enge Zusammenarbeit mit den am Projekt „DNA Strahlenschäden“ beteiligten Partnern Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen (Prof. Iliakis) und Gesellschaft für Schwerionenforschung mbH Darmstadt (Dr. Taucher-Scholz). Im Rahmen der Kooperation mit Prof. Iliakis werden Ligase-Mutanten erzeugt und dem Kooperationspartner für weitere Untersuchungen zur Verfügung gestellt.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP2.1: Etablierung des NTR Marker Systems (NTR) für einen hochsensitiven Nachweis von DNA Schäden in einem Reporter-gen
- AP2.2: Herstellung von knock-out Zelllinien für Reparaturgene der Basenexzisionsreparatur. Hierfür wurden die Gene PC4, HSP70 und XPB (ERCC3) sowie XPG ausgewählt.
- AP2.3: Herstellung von Einfach- und Mehrfach knock-out Zelllinien für Ligase I, III und IV, für die angenommen wird, dass sie an der DNA Replikation, Basenexzisionsreparatur und am nichthomologen Endjoining beteiligt sind. (Kooperation mit Prof. Iliakis, Essen)

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP2.1: Das Problem mit der Metronidazol (MTZ)-Selektion wurde behoben. Wie sich herausstellte, war die Expression des NTR-Gens durch den RSV Promotor nicht hoch genug. Das NTR- Markersystem musste neu konzipiert werden. Hierfür wurde ein neues Plasmid mit einem β -actin Promotor generiert, welches die Expression des NTR-Gens über eine IRES (internal ribosomal entry site) mit der Expression des Selektionsmarkers Gpt (vermittelt Resistenz gegen Mycophenolsäure) verbindet. Auf GFP kann in diesem Konzept verzichtet werden, da eine Kontrolle der Promotoraktivität über eine Positivselektion mit Mycophenolsäure möglich ist.
- Das Plasmid wurde mit Elektroporation in die Zelllinie AID^E ψ V⁻ transfiziert und positive Zellklone mit Mycophenolsäure selektioniert. Im Folgenden wurden die Zellklone einem MTZ -Test unterzogen. Für den Test wurden 10⁵ Zellen eines Zellklons in 1 ml MTZ-haltigen Medium (Konzentration 2mg/ml) auf einer 24 Wellplatte kultiviert. Der Zellklon AID^E ψ V⁻NTR^{IresGpt}#40 starb innerhalb von 24 Stunden und wird nun als das NTR Markersystem enthaltende Zelllinie etabliert.
- Dafür wurde eine Bestrahlung mit 2Gy durchgeführt, gefolgt von einer 2tägigen Behandlung mit MTZ-haltigem Medium (Konzentration 2mg/ml). Aus einer bestrahlten Population von 35*10⁶ Zellen (behandelt mit 100 mg MTZ) wuchsen 6 Zellklone hoch. Es ist davon auszugehen, dass die Bestrahlung in diesen Klonen das NTR-Gen zerstört hat.
- AP2.2: Das NTR Markersystem soll nun mit dem Knockout möglicher DNA-Reparaturgene kombiniert werden. Die Vektoren für den Knockout der Gene HSP70 und PC4 wurden über Elektroporation in die Zelllinie AID^E ψ V⁻NTR^{IresGpt}#40 transfiziert. Momentan läuft die Selektion positiver Zellklone.
- Von der Zelllinie AID^{R1} ψ V⁻ wurden RNA-Extrakte vor und nach Bestrahlung mit 2Gy hergestellt. Die RNA wurde in cDNA umgeschrieben und eine RT-PCR durchgeführt. HSP70 war nach Bestrahlung ca. 5fach hochreguliert, XPG ca. 2fach. PC4 zeigt keine Regulation auf RNA-Ebene.
- AP2.3: Das Projekt ist abgeschlossen. Alle Knockouts wurden an den Kooperationspartner übergeben.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP2.1: Die nach Bestrahlung und MTZ-Selektion hochgewachsenen Klone werden weiter untersucht. Es werden DNA-Extrakte hergestellt und das NTR-Gen sequenziert.
- AP2.2: Die Knockouts der Gene für HSP70 und PC4 in der Zelllinie AID^E ψ V⁻NTR^{IresGpt}#40 sollen abgeschlossen werden. Die neu generierten Zelllinien AID^E ψ V⁻NTR^{IresGpt}PC4⁻ und AID^E ψ V⁻NTR^{IresGpt} HSP70^{-/-} werden bestrahlt und mit MTZ behandelt. Von hochwachsenden Klonen wird das NTR-Gen sequenziert und mit den Ergebnissen der Ausgangszelllinie (siehe 2.1) verglichen
- Die RT-PCR wird mit RNA-Extrakten der Zelllinie AID^E ψ V⁻ wiederholt.
- AP2.3: Die Resultate werden vom Kooperationspartner publiziert.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen		Förderkennzeichen: 02 NUK 002A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2008 bis 31.03.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 162.484,00 EUR	Projektleiter: Dr. Knebel	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Die Strahlenexposition des Menschen nach Aufnahme radioaktiver Stoffe in den Körper hängt von der Verteilung und Verweildauer der Radionuklide im Körper ab. Direkte physikalische Messungen der Radionuklide sind in-vivo aufgrund der kernphysikalischen Eigenschaften des beobachteten Nuklids oft nicht möglich. Die Berechnung einer Strahlendosis ist dann nur mit Hilfe biokinetischer Stoffwechselmodelle möglich, die die zeitliche und räumliche Verteilung von an Stoffwechselprozessen teilnehmenden Radionukliden im menschlichen Körper beschreiben. Die Übergangsraten der betrachteten Stoffe zwischen den einzelnen, als biologisch homogen betrachteten Kompartimente (z. B. Blut, Blaseninhalt, ...) sind dabei proportional zu den Kompartimentinhalten. Die zur Beschreibung der Stoffwechselmodelle notwendigen Transferkoeffizienten sind Mittelwerte und repräsentieren einen „Standardmenschen“ [ICRP67], dessen Stoffwechselverhalten sich in der Regel von dem des zu betrachtenden Individuums unterscheidet. Dies führt zu einer bislang nicht berücksichtigten statistischen Verteilung der mit diesen Modellen berechneten Werte für z. B. die in den Körper aufgenommene Aktivität oder die Ausscheidungsrate des Radionuklids mit Urin und Stuhl.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Vergleich mehrerer biokinetischer Modelle (isolierte systemische Modelle und diese in Kombination mit generischen Modellen)

- Datensammlung zur Abschätzung inter-individuelle Variationen
- Vergleich verschiedener systemischer Modelle
- Fortpflanzung statistisch verteilter Parameter (Transferkoeffizienten) auf die Modelllösungen / Untersuchung des Einflusses der Form der statistischen Verteilung der Transferkoeffizienten auf die Modelllösungen

Einfluss veränderter Modellparameter auf die Modelllösungen

- Untersuchung des Einflusses einzelner Parameter (Sensitivitätsanalysen)
- Untersuchung von Korrelationen ausgewählter Parameter

Einfluss zeitlich begrenzter Änderungen des Stoffwechsels

- Einfluss von Krankheiten
- Einfluss von Dekorporationstherapien, z. B. Ausscheidungsbeschleunigung durch DTPA

Auswirkungen variiert Modellparameter / Transferkoeffizienten

- Quantifizierung der Unsicherheiten
- Evaluierung der Ergebnisse

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Als Ergebnis des Arbeitspakets ‚Vergleich mehrerer biokinetischer Modelle (siehe Jahresbericht 2009) wurde der entscheidende Einfluss der Streuung der Transferkoeffizienten auf die Modelllösung herausgearbeitet. Daher wurde nun anschließend der Einfluss gestreuter Modellparameter (Transferkoeffizienten) auf die Modelllösungen untersucht.

Sensitivitätsanalysen

Untersuchung des Einflusses einzelner Modellparameter auf die mit den Modellen simulierten Ausscheidungsraten.

Ergebnis: Für die Studie wurden einzelne Ausscheidungsraten in der Größenordnung individueller Abweichungen d. h. mit einem Variationskoeffizient von 60 % verrauscht und das Verhalten der Ausscheidungsraten über einen großen Zeitbereich bis 10.000 Tage beobachtet. Veränderungen von einzelnen Parametern der Modelle z. B. ein veränderter Lebertransfer, wirken sich unterschiedlich stark auf die beobachtbaren Ausscheidungsraten aus und sind stark zeitvariant. Während der weitaus größte Teil der Parameter fast keinen Einfluss auf die Ausscheidungsraten hat, lassen sich die Varianzen mit der Variation von nur 3-5 Parameter fast vollständig reproduzieren. Besonders wichtig für die Ausscheidungsraten sind die Transferraten zwischen den Kompartimenten „Blut“ und „Weichgewebe 1“, „Blut“ und „Blase“, „Leber 1“ und „Leber 2“. Ein Parameter kann dabei zu bestimmten Zeiten ausschlaggebend sein und zu anderen Zeiten fast keinen Einfluss haben. Dies liegt an den stark unterschiedlichen Stoffwechselgeschwindigkeiten verschiedener Organe, z. B. Vgl. Leber- und Skelettstoffwechsel. Bei der individuellen Anpassung der Modelle können anhand der Sensitivitätsanalysen die Parameter ausgewählt werden, die zu den gewünschten Veränderungen der Biokinetik führen.

Korrelationen ausgewählter Modellparameter

Die Prozesse im menschlichen Körper z. B. die verschiedenen Knochen Auf- und Abbauvorgänge, sind in der Regel nicht unkorreliert, allerdings ist über die Korrelationen bei der Biokinetik von Radionukliden nicht viel bekannt. Untersucht werden soll, welche Korrelationen bestimmbar sind und welche Auswirkungen korrelierte Veränderungen dieser ausgewählten Parameter auf die Biokinetik haben.

Ergebnis: Autopsiedaten von Plutonium [KMRS88] zeigen eine breite Streuung zwischen dem in der Leber und dem in den Knochen angereicherten Plutoniumanteil, während die Verteilung innerhalb der Knochen bzw. in der Leber bekannt sind und relativ wenig variieren.

Es wurde mit dem „partitioning factor“ ein Parameter definiert, mit dem mehrere Modellparameter korreliert verändert werden können um dieses biokinetische Verhalten auch im mathematischen Modell zu erzeugen. Die unterschiedliche Aufteilung des Plutoniumanteils in Leber und Skelett hat, über Exkretion aus der Leber und der Galle in den Verdauungstrakt und der darauffolgenden Ausscheidung mit dem Stuhl, Auswirkungen auf das Ausscheidungsverhältnis, da die Urinausscheidung im Gegensatz dazu nur mittelbar beeinflusst wird. Im Umkehrschluss kann somit über das individuelle Verhältnis der Ausscheidung mit dem Stuhl und dem Urin auf die Anteile in Leber und Skelett geschlossen werden und so die Dosisberechnung entsprechend angepasst werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Einfluss zeitlich begrenzter Änderungen des Stoffwechsels

- Einfluss von Stoffwechselkrankheiten (z. B. Diabetes,...)
- Einfluss von Dekorporationstherapien (Ausscheidungsextensivierung mit DTPA)

5. Berichte, Veröffentlichungen

Poster presentation:

Third European IRPA Congress, 14.-18. Juni, Helsinki, W. Klein, B. Breustedt, M. Urban: Comparison of the three most recent biokinetic models for plutonium

KIT Scientific Reports 7552, ISF Jahresbericht 2009, Kap.4.2.1 Einfluss der systemischen Pu-Modelle auf die Plutoniumausscheidung nach Invulnerationen

Zuwendungsempfänger: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Oberschleißheim		Förderkennzeichen: 02 NUK 002B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2008 bis 31.03.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 594.787,00 EUR	Projektleiter: Dr. Tschiersch	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Zum Erhalt und Weiterentwicklung der Kompetenz in der Strahlenforschung sollen im Rahmen des Verbundprojekts Strahlung und Umwelt in 4 Arbeitspaketen Nachwuchskräfte ausgebildet und neue Erkenntnisse auf folgenden Gebieten erarbeitet werden: Langzeitverhalten von Radionukliden in Luft und Niederschlag, Verbleib von Radionukliden nach Deposition in urbaner Umgebung, Aufnahme von Radionukliden in Pflanzen und Validierung biokinetischer Stoffwechselmodelle.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Arbeitspaket 1.1 (Kaiser: Modellierung des Verbleibs von Radionukliden in urbaner Umgebung nach Kontaminationen durch Reaktorunfälle und terroristische Anschläge)

Die Arbeiten in diesem Arbeitspaket dienen der Entwicklung von Modellen zur Abschätzung des Verbleibs von Radionukliden nach Depositionen in städtischer Umgebung unter Einbeziehung standortspezifischer topographischer und hydrologischer Verhältnisse.

Arbeitspaket 1.2 (Tschiersch: Langzeitverhalten von Radionukliden in Luft und Niederschlag)

Bestehende Zeitreihen von Radionuklidmessungen in Luft und Niederschlag sollen analysiert werden, um zugrunde liegende Prozesse, Trends und Periodizitäten zu extrahieren. Damit verbunden ist eine bessere Kenntnis der chronischen Exposition des Menschen und der Umwelt mit Radionukliden und deren Quellen.

Arbeitspaket 2.2 (Kanter: Molekularbiologische und physiologische Analyse der Transportprozesse von Radionukliden in pflanzlichen Modellsystemen und Nutzpflanzen)

Prozesse der Akkumulation von Radionukliden auf molekularer Ebene in Modellorganismen für Pflanzen wie *Arabidopsis thaliana* und Hefe sowie auch in Nutzpflanzen wie Gerste oder Mais werden untersucht. Dies involviert die Identifizierung von Genprodukten, die am Transport von Radionukliden wie Radiocäsium und -strontium innerhalb einer Zelle sowie durch Organe wie Blätter und Wurzel beteiligt sind.

Arbeitspaket 3.2 (Oeh: Validierung biokinetischer Modelle von Radionukliden durch tracerkinetische Tests mit stabilen Isotopen am Menschen)

Ziel ist die Validierung des biokinetischen Modells von Cer mit Hilfe von Untersuchungen direkt am Menschen. Dabei werden in Versuchen mit freiwilligen Probanden stabile Cer-Isotope verabreicht, die sich im Körper chemisch identisch wie die korrespondierenden Radionuklide verhalten, jedoch keine Strahlenexpositionen für die Probanden verursachen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1.1: Mit dem Programm Kanal++ der Fa. Tandler wurden Wasserbilanzen anhand eines einfachen Beispiels berechnet. Zur Programmerweiterung wurde ein Modell des Radionuklid-transportes an befestigten und unbefestigten Flächen mit Hilfe von Mitnahmekoeffizienten erstellt. Zu Grenzwerten der Aktivitätskonzentration und Kriterien für Notfälle in städtischen Umgebungen wurde eine Literaturrecherche durchgeführt und die erarbeiteten Materialien bei einem Arbeitsgespräch an die Fa. Tandler zur Integration in das Model übergeben.

AP1.2: Neben der Aufarbeitung archivierter Messprotokolle zur Schließung von Datenlücken wurde die Probenahme zur Fortführung der Nuklidzeitreihen fortgesetzt. Die Analysen zur Identifikation der Quelle von ^{137}Cs in bodennaher Luft anhand der Tracer-Nuklide ^7Be und ^{210}Pb wurden weitergeführt. Neben der Quellidentifikation bildete die Parametrisierung der zugrunde liegenden Prozesse einen wesentlichen Bestandteil der durchgeführten Arbeiten. Dazu wurden verschiedene meteorologische Kenngrößen in die Analysen einbezogen.

AP2.2: Basierend auf den Hefe- und Microarray-Daten wurden homologe T-DNA-Insertions-mutanten (*A.thaliana*) auf ihre Cs-Akkumulation hin untersucht. Eine der Mutanten, ΔSEC22 , zeigt eine signifikante Reduktion in der Cs-Aufnahme (um ca. 50 %) und eine verringerte Chemotoxizität gegenüber CsCl, während der Transport von essentiellen Ionen (K) unverändert scheint. Komplementations- und Überexpressionsversuche in der Hefe deuten auf eine konservierte Funktion zwischen Pflanze und Hefe hin und zeigen eine mögliche Rolle von SEC22 im Sinne einer Phytoremediation gegen Cs auf.

AP3.2: Von den geplanten Probandenversuche, die jeweils im Klinikum Rechts der Isar bzw. im Institut für Strahlenschutz des HMGU durchgeführt werden, konnten mittlerweile alle bis auf drei erfolgreich durchgeführt werden. Die dabei gewonnen biologischen Proben (Blutplasma und Urin) sind bereits zu 80 % aufbereitet und mittels Massenspektrometrie analysiert worden.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1.1: Eine Karte der Anfangsaktivitäten (Format shape mit geschlossenen Polygonen) soll erstellt werden. Das Modell zum Radionuklidtransport soll in KANAL++ implementiert und mit einem einfachen Beispiel (Bosisio) getestet werden. Danach steht die Erweiterung auf ein reales Stadtmodell an. Expositionen bei verschiedenen Depositions- und Niederschlags-szenarien sollen durch den Vergleich mit Grenzwerten bewertet werden.

AP1.2: Die Analyse der Nuklidkonzentration in der bodennahen Luft soll weitergeführt werden. Die Zeitreihen der Depositionsmessungen werden weiter vervollständigt und aufgeschlüsselt. Damit sollen Quellen und Ursachen für die Trends und Periodizitäten der Nuklidkonzentrationen in den Depositionsproben ermittelt werden.

AP2.2: Die weiteren Studien werden sich darauf konzentrieren, den Zusammenhang zwischen dem Protein SEC22 und der Cäsiumaufnahme zu klären. Überexpressionsversuche in der Pflanze sollen eine mögliche Nutzung im Sinne einer Phytoremediation von Cs-kontaminierten Böden klären. Die Funktion des Proteins SEC22 soll mittels aufwendiger Interaktions-studien (Split-Ubiquitin, BIFC) und proteomischer Analysen detailliert beschrieben werden.

AP3.2: Bis Ende August werden die drei ausstehenden Probandenversuche durchgeführt, so dass die experimentellen Tätigkeiten des Projekts bis voraussichtlich Ende September abgeschlossen sind. Anschließend erfolgt die Auswertung der Daten mit der anschließenden Validierung bzw. Verbesserung des bestehenden Biokinetikmodells von Cer.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Stephan Dräxl, Sabine Heuck und Ulrike Kanter: How to find genes involved in the accumulation of caesium in *Arabidopsis thaliana*, Poster at the Plant Workshop: Plant research in the light of climate change, München (April 2010)

T. Keiser, V. Höllriegel, A. Giussani, U. Oeh, H. Paretzke: Measurement technique for tracer kinetic studies with stable isotopes of cerium using thermal ionization mass spectrometry. Poster at the DPG Conference, Regensburg (March 2010)

T. Keiser, V. Höllriegel, A. Giussani, U. Oeh, H. Paretzke: A methodology for validating the biokinetic model of cerium using stable tracers and Thermal Ionisation Mass Spectrometry. Poster at the 3rd European IRPA conference, Helsinki (June 2010)

Zuwendungsempfänger: Friedrich-Schiller-Universität Jena, Fürstengraben 1, 07743 Jena		Förderkennzeichen: 02 NUK 002C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2008 bis 31.03.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 180.523,00 EUR	Projektleiter: Prof. Kothe	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Projekt „Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen“ im Rahmen der Nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung im Forschungsschwerpunkt des BMBF soll durch den gezielten Einsatz junger Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie Doktoranden einen Beitrag zum Kompetenzerhalt leisten und zu einem verbesserten Verständnis von Ausbreitungspfaden von Radionukliden in Luft, Wasser, Boden und vor allem den relevanten mikrobiologischen Prozessen führen. Mikrobiologische Prozesse an der Schnittstelle Boden-Pflanze werden definiert und physiologisch begründet sowie der Pfad der Nahrungsnetzwerke bis zum Menschen betrachtet. Die Validierung im Teilprojekt 2 „Mikrobiologische Prozesse an der Schnittstelle Boden-Pflanze und Transportprozesse von Radionukliden in Pflanzen“ wird durch Messung des Eintrags von Radioisotopen in Pflanzen und damit die Nahrungskette untersucht.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- 2.1 Das Arbeitsprogramm umfasst die Erfassung von Bioverfügbarkeiten der Isotope, Biofilterwirkung von Mykorrhizapilzen und temporäre Immobilisierung in mikrobieller Biomasse. Die Modulierung der Transportpfade durch Bakterien und Pilze wird einerseits in hydrogeologischem Kontext im Bodenwasser untersucht, andererseits wird direkt die Aufnahme in Pilze gemessen. Bakterien, die Chelatoren produzieren, sollen in Boden direkt angeimpft und ihr Einfluss auf das Milieu getestet werden. Molekularbiologische Untersuchungen zu den Grundlagen werden durchgeführt, um biotechnische Lösungen zu ermöglichen.
- 2.2 Die geostatistische Behandlung der Proben, die Modellierung des Transports unter Variation der mikrobiell gesteuerten physikochemischen Parameter, und die molekularbiologischen Grundlagen der Sorption/Desorption von Radioisotopen sollen untersucht werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- 2.1.: Eine große Zahl von Isolaten aus dem ehemaligen Uranbergbaurevier Ronneburg wurden charakterisiert und ihre Fähigkeit, Chelatoren zu exkretieren untersucht. Damit kann erstmals eine Abschätzung des Einflusses mikrobieller Konsortien auf die Verteilung von Schwermetallen/Radioisotopen in der Bodenmatrix gelingen. Versuche mit Pflanzen und Mikroben zeigen einen deutlichen Einfluss der Mikroorganismen auf die Aufnahme von Schwermetallen/Radioisotopen in oberirdische Pflanzenbiomasse.
- 2.2.: Hydrogeologische und geochemische Untersuchungen
Die Muster der Seltenen Erden können in Bezug auf Quellen zugeordnet werden. Dies trägt zum Prozessverständnis der Verteilung von Schwermetallen/Radionukliden in der Umwelt in hohem Masse bei.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Aufnahme in Pilze wird durch weiterhin in Transkriptom- und Proteomanalysen untersucht. Geochemische Barrieren werden auf ihren Einfluss auf Fraktionierungsmuster getestet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Dimkpa, C, Gherghel F, Haferburg, G, Reinicke M, Schindler F, Schlunk, I, Schmidt, A, Schmidt, A, Schütze E, Zeggel L, Merten D, Büchel G, Kothe E. 2009. The effect of acid mine drainage on soil microbiology. Jabalpur Reviews, Behl RK (ed).
- Dimkpa C, Merten D, Svatoš A, Büchel G, Kothe E (2009) Siderophores mediate reduced and increased uptake of cadmium by *Streptomyces tendae* F4 and sunflower (*Helianthus annuus*), respectively J. Appl. Microbiol. 107, 1687-1696.
- Schmidt A, Haferburg G, Schmidt A, Lischke U, Merten D, Gherghel G, Büchel G, Kothe E. 2009. Heavy metal resistance to the extreme: *Streptomyces* strains from a former uranium mining area. Chem. Erde – Geochem. 29 S2, 35-44.
- Kothe E, Dimkpa C, Haferburg G, Schmidt A, Schmidt A, Schütze E. 2010. Streptomycete heavy metal resistance: Extracellular and intracellular mechanisms. In: Soil heavy metals (Sherameti I, Varma A, eds.). Springer, Heidelberg, pp 225-235.
- Dimkpa C, Svatoš A, Kothe E. 2010. Microbial auxins and siderophores: promoting plant growth by biofertilization and bioprotection. In: Resource Management towards sustainable agriculture and development (Behl RK, ed.). Agrobios Publishers, Jodhpur, India. In press.
- Haferburg G, Kothe E. 2010. Metallomics: lessons for metalliferous soil remediation. Appl Microbiol Biotechnol. 87, 1271-1280.

Zuwendungsempfänger: Leibniz Universität Hannover, Welfengarten 1, 30167 Hannover		Förderkennzeichen: 02 NUK 002D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen; TP: Transport und Verfügbarkeit von Uran und langlebigen Zerfallsprodukten in Auenböden der Mulde und Elbe		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2008 bis 31.03.2011		Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010
Gesamtkosten des Vorhabens: 166.208,00 EUR		Projektleiter: Dr. Riebe

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Im Rahmen des Verbundprojektes „Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen“ wird im vorliegenden Arbeitspaket der Eintrag von Uran und langlebigen Zerfallsprodukten in Auenböden der Mulde untersucht, sowie der Transport über die Nahrungskette bis zum Menschen. Das Projekt soll sowohl eine radiologische Bewertung der Einträge als auch die Untersuchung der Speziation, der Migration und des Transfers der eingetragenen Radionuklide beinhalten. Basierend auf dem Förderkonzept "Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt" des BMBF bietet es die Möglichkeit zur Ausbildung qualifizierten Nachwuchses in der Radioökologie und eröffnet aufgrund der Relevanz für die Beurteilung von radioaktiven Altlasten und auch im Hinblick auf Fragen der Langzeitauswirkungen von Endlagern radioaktiver Abfälle Zukunftsperspektiven für Nachwuchswissenschaftler.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Auswahl geeigneter Testflächen, Probenahme (Wasser, Sediment, Boden, Bewuchs)
- AP2: Probenvorbereitung
- AP3: Gamma-Spektrometrie (Sediment, Boden, Bewuchs)
- AP4: Analytik mit chemischer Aufarbeitung für Alpha- bzw. Beta-Spektrometrie (Wasser, Bewuchs)
- AP5: Zusammenfassende Auswertung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Zu Vergleichszwecken wurde eine Probenahme in Hannover-Letter durchgeführt. Dazu wurde ein Profil bis in 100 cm Tiefe aufgegraben und Proben aus verschiedenen Tiefen entnommen.
- AP2: Es wurde damit begonnen die bei der unter AP 1 beschriebenen Probenahme erhaltenen Bodenproben nach der etablierten Methode – Trocknung und Zerkleinerung des Materials, Siebung und Abtrennung der Fraktion > 2 mm – aufzuarbeiten. Die Veraschung der Bewuchsproben konnte abgeschlossen werden. Gegenwärtig werden Messpräparate zur gammaspektrometrischen Untersuchung der Asche hergestellt.
- AP3: Die Bodenproben aus Hannover-Laatzten wurden ausgewertet. Das Profil zeigt erwartungsgemäß nur geringe Radionuklidkonzentrationen, wobei die Nuklide der natürlichen Zerfallsreihen homogen über das Profil verteilt sind, was auf einen natürlichen Ursprung hinweist. Die Auswirkungen der oberirdischen Kernwaffenversuche und des Tschernobyl-Unfalls zeigen sich in Form von Cäsium-137 in den oberen Bodenschichten. Die Auswertung der ersten Messungen des veraschten Bewuchses zeigt erwartungsgemäß, dass die Gesamtaktivität durch Kalium-40 dominiert wird. Alle anderen Radionuklide sind nur in geringen Konzentrationen vorhanden. Uran kann gammaspektrometrisch nicht bestimmt werden. Die Bestimmung von Radium-226, des Paares Blei-214 und Bismut-214 sowie Blei-210 aus der Uran-Radium-Zerfallsreihe und von Radium-228 und Thorium-228 aus der Thorium-Zerfallsreihe ist möglich. Vertreter der Uran-Actinium-Zerfallsreihe konnten nicht bestimmt werden.
- AP4: Es wurden Vorversuche zum Aufschluss der veraschten Bewuchsproben durchgeführt. Die bisherigen Ergebnisse lassen darauf schließen, dass auf den Einsatz von Flusssäure zum vollständigen Aufschluss der enthaltenen Silikate nicht verzichtet werden kann.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Gammaspektrometrische Messung und Auswertung der Bodenproben aus Hannover-Letter
- Gammaspektrometrische Messung und Auswertung der veraschten Bewuchsproben
- Suche nach geeigneten Aufschluss und Trennverfahren zur chemischen Aufarbeitung der veraschten Bewuchsproben
- Beginn des Aufbaus einer umfassenden Datenbank aller genommenen Proben

5. Berichte, Veröffentlichungen

Beitrag in den Proceedings des “Third European IRPA Congress in Helsinki „Uranium and long-lived decay products in water of the Mulde River” (einsehbar unter: <http://www.irpa2010europe.com/proceedings/P16/P16-07.pdf>) (Poster)

S. Bister, F. Koenn, M. Bunka, J. Birkhan, T. Lüllau, B. Riebe, R. Michel (2010): Uranium in water of the Mulde river. J Radioanal. Nuc. Chem., Sonderband zur 16th Radiochemical Conference in Marianske Lazne, Tschechien; angenommen.

Zuwendungsempfänger: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Regina-Pacis-Weg 3, 53113 Bonn		Förderkennzeichen: 02 NUK 002E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen; TP: Der Einfluss radioaktiver Kontaminationen auf mikrobielle Gemeinschaften in Böden		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2008 bis 31.03.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 191.748,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Vereecken	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Es ist das Ziel des Verbundes, die Grundlagen des Strahlenschutzes für natürliche und künstliche Radionuklide in der Umwelt bis hin zur Nahrungskette weiter zu entwickeln.

Der gezielte Einsatz junger Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie von DoktorandInnen leistet einen Beitrag zum Erhalt vorhandener bzw. zum Wiederaufbau verlorener Kompetenz und zu einem verbesserten Verständnis von Ausbreitungspfaden von Radionukliden in Luft, Wasser, Boden, mikrobiologischen Prozessen an der Schnittstelle Boden-Pflanze, dem Transport von Nukliden in Pflanzen sowie physiologisch begründeten, biokinetischen Stoffwechselmodellen im Menschen und deren Validierung.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Projekt "Strahlung und Umwelt, Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen" ist in drei Teilprojekte gegliedert. Teilprojekt 2 befasst sich mit den "Mikrobiologischen Prozessen an der Schnittstelle Boden-Pflanze und Transportprozessen von Radionukliden in Pflanzen". Dieses Teilprojekt ist wiederum in drei Arbeitspakete unterteilt. Das Arbeitspaket 2.1 trägt den Titel "Mikrobielle Prozesse der Mobilisierung und Immobilisierung von Schwermetallen in Böden", Arbeitspaket 2.2 befasst sich mit der "Molekularbiologischen und physiologischen Analyse der Transportprozesse von Radionukliden in pflanzliche Modellsysteme und Nutzpflanzen". In Arbeitspaket 2.3 beschäftigt sich das ICG-4 des Forschungszentrum Jülich mit dem "Einfluss radioaktiver Kontaminationen auf mikrobielle Gemeinschaften in Böden". Mikrobielle Gemeinschaften spielen eine entscheidende Rolle für den Erhalt und die Verbesserung von Bodeneigenschaften. Sie mineralisieren organische Substanz wie Ernterückstände aber auch Schadstoffe wie z. B. Pflanzenschutzmittel. Somit leisten sie auch direkt und indirekt einen wichtigen Beitrag zum Grundwasserschutz. Inwiefern radioaktive Kontaminationen, verursacht durch Reaktorunglücke oder terroristische Anschläge ("schmutzige Bombe"), die wichtigen Funktionen der mikrobiellen Gemeinschaften in Böden beeinflussen, soll hier untersucht werden. In klassischen Versuchsansätzen, mit Hilfe von Fingerprinttechniken und der NMR (Kernspinresonanzspektroskopie) werden Veränderungen der Mineralisation, Veränderungen von Populationen und Unterschiede im Aufbau von Huminstoffen erforscht.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Erstellung einer umfangreichen Literaturrecherche als Grundlage eines Reviewpapers.

Verhandlungen in Kiev zur Bodenprobennahme in der Tschernobylregion. Kontaminierter Boden sollte für Mineralisationsversuche, NMR, DGGE usw. entnommen und im Forschungszentrum untersucht werden. Hierbei tauchten jedoch unerwartete Probleme auf, siehe Punkt 9. Folgeversuche haben nun ergeben, dass sich die Bodenprobennahme in Kiev nicht lohnt. Aufgrund der geringen Dosisleistung der Böden in der 30 km Zone um Tschernobyl kommt es voraussichtlich nicht zu Auswirkungen auf Mikroorganismen im Bo-

den.

Mineralisationsversuch 2,4-D:

Eine Clusteranalyse der 16S rDNA DGGE-Gele aus Versuch 1 (V1) hat bestätigt, dass es zu geringen Veränderungen der Mikroorganismenpopulationen gekommen ist. So liegt die Ähnlichkeit (Übereinstimmung der Banden in den entsprechenden Lanes des Gels) zwischen radioaktiv kontaminierten Böden und Kontrollböden nur zwischen 55 und 58 %. Mit Hilfe weiterer DGGE-Analysen sollen die Ergebnisse jetzt präzisiert werden.

Mineralisationsversuch Stroh (Versuch 2.1): Abbau von ¹⁴C-markiertem Weizenstroh in Böden kontaminiert mit unterschiedlich hohen Dosen Cs-137 und Sr-90. Ziel war es herauszufinden, ob radioaktive Bodenkontaminationen in einem relativ niedrigen Dosisbereich den Abbau dieser Markersubstanz beeinträchtigen. Die Applikationsmenge des Strohs lag bei 2 %, was den Ernterückständen in der Landwirtschaft entspricht. Anders als in Versuch V1 wurden nur zwei unterschiedlich hohe Dosen an Radionukliden appliziert. Die Aktivität liegt bei 10 kBq bzw. 0,5 kBq je Gramm Boden. Neben dem Abbau der Markersubstanz wird auch die Veränderung der Bakterien- und der Pilzpopulation untersucht. Dies wird mit der DGGE-Fingerprinttechnik gemacht. Es wurden zwei unterschiedlich behandelte Böden untersucht. Bei beiden handelte es sich um Parabraunerde vom Standort Merzenhausen, Nähe Jülich, gesiebt auf 2 mm. Der eine Bodenansatz wurde bis zur Applikation außer dem Sieben nicht behandelt, der zweite Bodenansatz wurde sterilisiert und unmittelbar vor Befüllen der Bodenmikrokosmen mit einem Bodenaliquot nativem Boden angeimpft. Der Mineralisationsversuch dauerte 74 Tage.

Ergebnisse: Die Mineralisationsrate wurde mittels emittiertem ¹⁴CO₂ ermittelt. Dabei wurden deutliche Unterschiede zwischen sterilisiertem und anschließend angeimpften Boden und den unbehandelten Böden sichtbar, die unterschiedliche Höhe der radioaktiven Kontamination hatte aber scheinbar keinen Einfluss. Die Ergebnisse der DGGE liegen noch nicht vor, die Analyse ist gerade in Bearbeitung.

Einfluss auf Pilzbiomasse (Versuch 2.2): Bodenmikrokosmen appliziert mit 2 % kaltem Weizenstroh und unterschiedlichen Dosierungen Cs-137 und Sr-90 wurden regelmäßig auf Pilzbiomasse untersucht. Dazu wurde Ergosterol aus Bodenproben extrahiert und mittels HPLC gemessen. Ergosterol kommt in der Zellwand der meisten Pilze vor und ist somit gut geeignet, um die Entwicklung der Pilzbiomasse zu vergleichen. Ein Rückschluss auf die absolute Pilzbiomasse ist nicht so ohne weiteres möglich. Dies ist für diesen Versuch aber auch nicht notwendig. Die Bodenmikrokosmen wurden im Gegensatz zu Versuch 1 nicht mit Parabraunerde sondern mit saurer Braunerde aus Kaldenkirchen befüllt. Ansonsten waren alle Parameter identisch mit den vorherigen Versuchen.

Ergebnisse: Leider zeigten die Ergebnisse aller Extraktionen kein Pilzwachstum, sondern eher im Gegenteil eine ständige Abnahme des Ergosterolgehaltes. Aus diesem Grund wurde ein Wiederholungsversuch (Versuch 2.3) angesetzt, in dem einige wesentliche Parameter abgewandelt wurden, so dass mit Pilzwachstum zu rechnen ist (z. B. Erniedrigung der Bodenfeuchte und -temperatur). Hier liegen jedoch noch keine Ergebnisse vor.

Einfluss auf den Aufbau von Huminstoffen: Zeitgleich mit der Entnahme von Bodenaliquoten für die Ergosterolextraktion wurden auch Proben für die Bestimmung der Huminstoffstruktur aus den Bodenmikrokosmen (BMK) entnommen. Diese werden mittels ¹³C-CP/ MAS-NMR auf Unterschiede in der Huminstoffstruktur untersucht. Da die Proben ein ungünstiges Kohlenstoff-Eisen-Verhältnis besessen haben, mussten das Eisen zunächst über eine Flusssäureextraktion entfernt werden. Auch hier liegen noch keine Ergebnisse vor, da die Analysen aktuell laufen.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Fertigstellen der begonnenen Experimente
- Auswerten der Daten
- Publizieren der gewonnenen Daten

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 002F
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Ausbreitungspfade von Radionukliden in Luft, Wasser, Boden; TP: Wechselwirkung von Uran(VI) mit Biofilmen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2008 bis 31.03.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 127.135,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Bernhard	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

„Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen“ hat hohe gesellschaftspolitische Bedeutung. Es fügt sich nahtlos in die von BMBF und BMU angestrebten Ziele des Kompetenzverbunds Strahlenforschung ein.

Das vorgeschlagene Projekt soll durch den gezielten Einsatz junger Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie Doktoranden einen Beitrag zum Kompetenzerhalt leisten und zu einem verbesserten Verständnis zu den Ausbreitungspfaden von Radionukliden in Luft, Wasser und Boden führen. Anwendungsorientierter Hintergrund des Projektes ist es, erweiterte Kenntnisse zur Mobilisierung und Immobilisierung des Urans auf molekularer Ebene zu erhalten, um die Sanierungsstrategien für die Altlasten des ehemaligen Uranerzbergbaus hinsichtlich der entsprechenden Langzeitsicherheitsanalysen zu verbessern und um bei kerntechnisch-störfallbedingtem Eintrag von Actiniden und langlebigen Radionukliden in die Umwelt die radiologischen Auswirkungen profunder abschätzen zu können. Das Institut für Radiochemie des Forschungszentrums Dresden-Rossendorf bearbeitet das Teilprojekt Wechselwirkung von Uran(UVI) mit Biofilmen. Kooperationspartner: 02NUK002A Forschungszentrum Karlsruhe, 02NUK002B Helmholtz Zentrum München, 02NUK002C Friedrich Schiller Universität Jena, 02NUK002D Leibnitz Universität Hannover, 02NUK002E Rheinische-Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 02NUK002F Technische Universität Dresden

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- Anziehen von Biofilmen in entsprechenden Biofilmreaktoren
- Molekularbiologische Charakterisierung der angezogenen Biofilme.
- Charakterisierung der Biofilmstruktur mittels konfokaler Laser Mikroskopie.
- Einsatz von elektronenmikroskopischen Verfahren wie Raster Elektronen Mikroskopie (REM) und Transmissionselektronenmikroskop (TEM).
- Extraktion von EPS Komponenten aus natürlichen und im Labor angezogenen Biofilmen, sowie die EPS Analyse.
- Eine Hauptaufgabe ist die Bestimmung der Uranspeziation im „lebenden“ Biofilm. Dies wird mit einer Kopplung der Konfokalen Laser Mikroskopie mit zeitaufgelöster Laser induzierter Fluoreszenz Spektroskopie realisiert.
- In-situ Informationen zu den chemisch-physikalischen Parametern gelöste O₂ Konzentration, pH und Eh in den Biofilmen werden mit elektro-chemischen Mikrosensoren und optochemischen Sensoren angestrebt.

- Die oben genannten Untersuchungen sollen auf natürliche Biofilme, die von Uran kontaminierten Standorten stammen, ausgedehnt werden.
- Dokumentation: Technische Berichte, Zwischenberichte, Abschlussberichte

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Reinkulturen der eukaryotischen Mikroorganismen *Euglena mutabilis Schmitz* (häufig beschriebener Bewohner von sauren, schwermetallbelasteten Wässern) wurden bei einer Zellsammlung bestellt und anschließend zu hohen Zelldichten kultiviert. Diese Zellen wurden mit Uran versetzt. Dabei wurde festgestellt, dass Zellen von *Euglena mutabilis Schmitz* unter sauren pH Bedingungen signifikante Mengen von Uran immobilisieren. Die Uranspeziation in den Lösungen und an den Zellen wurde anschließend mittels der zeit-aufgelösten Laserfluoreszenzspektroskopie (TRLFS) untersucht. Es wurde hierbei festgestellt, dass die Zellen bei pH Werten von 3 bis 4 in der Lage sind Uran als U(VI) zu immobilisieren.

Die Gegebenheiten im ehemaligen Uranbergwerk Königstein wurden hinsichtlich der Uran-Speziation in Lösung, die sich in unmittelbarem Kontakt mit den dort wachsenden Biofilmen befinden, untersucht. Das sehr mobile Uran Sulfat Spezies $\text{UO}_2\text{SO}_{4(\text{aq})}$ konnte als dominierendes Uran Spezies in den Königstein Wässern identifiziert werden. Die Ergebnisse wurden bei *Geochimica et Cosmochimica Acta* zur Publikation eingereicht.

Die molekularbiologischen Untersuchungen der Biofilme aus Königstein und der Biofilme von der Gessenwiese (ehemalige Gessenhalde nahe Ronneburg) wurden auf die Identifizierung eukaryotischer Anteile ausgeweitet. Hierbei konnten in Königstein mikroskopisch und molekularbiologisch Flagellaten, Ciliaten, Amöben und Pilze sowie in Ronneburg Flagellaten, Ciliaten, Kieselalgen, Amöben, fadenförmige und kokkoiode Grünalgen nachgewiesen werden.

Erste Untersuchungen mittels laser-induzierter Fluoreszenzspektroskopie an U(IV) Verbindungen, d. h. Uran(IV) Lösungen und Uran(IV) Festphasen wie beispielsweise Uraninit und Coffinit wurden durchgeführt. Allerdings konnten bisher an den genannten U(IV) Festphasen keine U(IV) Fluoreszenz festgestellt werden.

Erstellung des vierten Zwischenberichtes.

4. Geplante Weiterarbeiten

Laser induzierte Fluoreszenzuntersuchungen an U(IV) Festphasen sollen mit mikroskopischer Unterstützung durch das CLSM/LIFS System fortgesetzt werden. Aufgrund von Schwierigkeiten bei der Inbetriebnahme eines durchstimmbaren Lasersystems in das CLSM/LIFS System war dies bisher nicht möglich.

Einzelne dieser in Königstein und Ronneburg dominanten Algen und Flagellaten werden versucht als Reinkultur zu isolieren. Die isolierten und kultivierten Eukaryoten aus den Biofilmen von urankontaminierten Standorten sollen im nächsten Schritt hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Bioakkumulation von Uran untersucht werden.

Die mit Uran kontaminierten Zellen von *Euglena mutabilis* sollen im nächsten Schritt hinsichtlich ihrer Uranverteilung in bzw. an den Zellen mittels elektronenmikroskopischer Methoden (REM/EDX und TEM/EDX) untersucht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Brockmann S., Arnold T., Schweder B., Bernhard G. Visualizing acidophilic microorganisms in biofilm communities using acid stable fluorescence dyes. *Journal of Fluorescence* (2010) 20: 943–951. DOI 10.1007/s10895-010-0640-2

Zuwendungsempfänger: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 003A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; TP: Telomerschädigung und genomische Instabilität bei UV-induzierten Hautcarcinogenese		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2008 bis 31.03.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 252.207,00 EUR	Projektleiter: Prof. Boukamp	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Im Rahmen der Hypothese, dass oxidativer Stress schädigend auf G-reiche DNA Sequenzen wirkt und damit speziell die Enden der Chromosomen, die Telomere, Zielsequenzen von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) sind, soll die Rolle von UVA und vergleichsweise UVB und IR Strahlung auf ihre schädigende Wirkung auf die Telomere - primäre Schadensinduktion und deren Konsequenz - von normalen Hautzellen, (epidermale Keratinozyten und dermale Fibroblasten) untersucht werden. Ziel ist, zu ermitteln welchen Beitrag UVA Strahlung für die Hautkrebsentstehung und Hautalterung leistet.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Im Rahmen des Forschungsverbundes werden folgende Aspekte zur Telomerschädigung und genomischer Instabilität bei der UV-induzierten Hautcarcinogenese und der Alterungs-korrelierten Prozesse untersucht:

- 2.1: Welche Schäden werden durch UVA induziert?
- 2.2: Setzt UV-A spezifische Schäden am Telomer, d. h. kommt es zu Brüchen und sind Veränderungen and Telomer-spezifischen Proteinen involviert? Welche molekularen Signalwege sind involviert und welche Auswirkung hat dies auf die genetische Konstellation der Zellen?
- 2.3: Welche Rolle spielt die Gewebsorganisation bei der UVA-bedingten Schädigung? Analyse der Telomer-bedingten Schädigung im komplexen Gewebeverband in der organotypischen Kultur.
- 2.4: Welche Konsequenzen hat UVA Strahlung auf die Umgebung, die Dermis, und führt dies zu einer „verminderten“ Unterstützung der epidermalen Geweberegeneration?

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

2.1:

Erste Bestrahlungsexperimente mit normalen humanen Keratinozyten mit einer Kombination von 40 J/cm^2 UVA und 50 mJ/cm^2 UVB und Analyse der Telomerlänge nach 14 h und 24 h.

Subclonierung der immortalen HaCaT Zellen (Frühstufe der Haut Karzinogenese) für Zellen mit kurzen bzw. längeren Telomeren und Bestrahlung der Zelle mit i) 30 J/cm^2 UVA bzw. ii) 15 J/cm^2 UVA + 25 mJ/cm^2 UVB bestrahlt, für 76,7 h mittels Time laps verfolgt und nach Fixierung mit der Telomersonde hybridisiert.

- In normalen Keratinozyten führt die Kombination aus UVA und UVB Strahlung zu einer signifikanten Telomerverkürzung.
- In den immortalen HaCaT Keratinozyten bewirkt bereits UVA Strahlung alleine eine geringe Telomerverkürzung.
- Die Kombination von UVA und UVB führt auch in den HaCaT Zellen zu einer signifikanten Telomerverkürzung.

2.2:

Erste Untersuchungen zum Mechanismus der Telomerschädigung durch UV Strahlung wurden begonnen. Für diese Studien werden primär die HaCaT Zellen verwendet (Frühstufe der Haut Karzinogenese). Als Mechanismus postulieren wir, dass UV Strahlung in den Zellen oxidativen Stress (reaktive Oxygen Spezies = ROS) induziert, der systemisch in der Zelle zur Dysregulation von Telomer-stabilisierenden Proteinen führt, es dadurch zur Relaxierung der Telomere und deren Abbau (Verkürzung) durch z. B. Exonukleasen kommt.

1. Erste Untersuchungen zeigen, dass es nach Bestrahlung der Zellen mit UVA oder UVA+B in der Tat zum Anstieg des intrazellulären ROS Levels kommt. Die Menge an ROS variiert jedoch stark.

- ROS Induktion korreliert mit Telomerverkürzung

2. Behandlung der Zellen mit H₂O₂ (bekannter Induktor von ROS) führt ebenfalls zu einer deutlichen Telomerverkürzung.

- ROS scheint der primäre Trigger für die Telomerverkürzung zu sein

3. Ein mögliches Targetprotein für ROS Induktion ist Poly-ADP-Ribosylpolymerase 1 (PARP-1). Ein erster Versuch mit dem PARP Inhibitor PJ34 zeigt, dass die UV-bedingte Telomerverkürzung verhindert wird.

- PARP1 könnte ein ROS Targetprotein sein

2.3:

Der erste Bestrahlungsansatz von organotypischen Kulturen (OTKs) wurde weiter ausgewertet. Hierbei zeigte sich, dass aufgrund der weniger robusten Gewebestruktur der OTKs (verglichen zu intakter Haut) die Auswertung der Telomersignale noch verbessert werden muss. Während man in intakter Haut die Gesamtheit der Telomersignale berechnen kann und so bereits deutliche Unterschiede nachweisbar sind (Krunic et al., 2009), muss für die OTKs eine neue Einzelzell-Auswertungsmethode etabliert werden.

- Dieser erste Ansatz bestätigt, dass es auch in den OTKs, also im Gewebeverband, durch UV Bestrahlung zur Telomerverkürzung kommt.

2.4:

Dieser Teilaspekt wird erst nach der Charakterisierung der UV Strahlung auf die Keratinozyten in OTKs verfolgt werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

2.1: Wiederholung der Bestrahlung normaler Keratinozyten mit den unterschiedlichen UV Qualitäten, Fibroblasten (VH7 Zellen) und den davon abgeleiteten immortalen Zellen, den VH7-TERT Zellen.

2.2: Um die Schäden zu charakterisieren, werden die Zellen bezüglich Schädigung (p53 Induktion) und die Telomere der bestrahlten Zellen mittels Immunfärbung bezüglich der Präsenz von sog. Damage Foci (γ H2AX bzw. p53Bp1) untersucht. Diese stellen dysfunktionelle Telomere dar (potentielle Vorstufe genomischer Instabilität). Zusätzlich wird die Zahl von Mikronuclei Auskunft über generelle genomische Instabilität geben.

2.3: Vollständige Auswertung des ersten Bestrahlungsexperiments. Weitere Untersuchungen: Damage Foci an den Telomeren (dysfunktionelle Telomere), Apoptoserate, abnorme Nuklei (genomische Instabilität). Ausgehend von diesen Befunden wird dann ein zweites Bestrahlungsexperiment geplant und durchgeführt, das sowohl für die Telomerlängenregulation als auch epigenetischen Regulation (Buxtehude) zur Verfügung steht.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Krunic D, Odunsi Y, Boehnke K, Leykauf J, Kuhn A, Proby C, Greinert R, Volkmer B, von Zglinicki T, and Boukamp P. UV radiation is a critical determinant of telomere length in human skin. Manuscript in Vorbereitung

Einladung zum Vortrag bei der American Society of Photobiology, Providence, RI, USA 12.-15.6.2010

Zuwendungsempfänger: Universitätsklinikum Ulm, Albert-Einstein-Allee 29, 89081 Ulm		Förderkennzeichen: 02 NUK 003B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; TP: Alterungskorrelierte Prozesse der UVA-induzierten Hautkarzinogenese		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2008 bis 31.03.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 217.920,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Scharffetter-Kochanek	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Im Rahmen der Hypothese, dass oxidativer Stress kausal an der UVA-induzierten Karzinogenese beteiligt ist, soll die Wirkung von kontinuierlichem intrinsischen oder extrinsischen oxidativem Stress auf zentrale zelluläre Schutz- und Reparatursysteme untersucht werden. Ziel ist, zu prüfen, ob oxidativer Stress zur gestörten zellulären Homöostase *in vitro* und zur gesteigerten Tumor-Suszeptibilität *in vivo* führen kann.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Im Rahmen des Forschungsverbundes werden folgende Aspekte der Alterungs-korrelierten Prozesse der UVA-induzierten Hautkarzinogenese untersucht.

- AP1: Charakterisierung der Induktion und Reparatur UV-induzierter DNA-Läsionen in SOD2 defizienten Keratinozyten
- AP2: Untersuchungen zur Tumorigenese der epidermal SOD2 defizienten Maus nach chronischer UV-Bestrahlung
- AP3: Charakterisierung möglicher Tumor-fördernder Wechselwirkungen zwischen dermalen Stromal Fibroblasten und malignen Zellen der Epidermis (Keratinozyten und Melanomzellen)
- AP4: Untersuchungen zur Transformationswirkung sezernierter Mediatoren dermalen seneszenten Fibroblasten
- AP5: Wirkung der SOD2-Defizienz auf den Eintritt der UV-induzierten vorzeitigen Seneszenz dermalen Fibroblasten und Effekt auf das sekretorische Mikromilieu
- AP6: Untersuchungen zu den Mechanismen der Tumorinitiation, -promotion und -progression in der Stroma-Interaktion *in vivo*

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Homozygot und heterozygot SOD2-defiziente und Wildtyp-Fibroblasten wurden mit der gefilterten UVA-Quelle HB404 bestrahlt und Zyklobutan-Pyrimidindimere (CPD) detektiert, um DNA-Schäden und Reparatur bei Zellen mit eingeschränkter antioxidativer Abwehr zu charakterisieren. Die Auswertung ist zurzeit in Arbeit.
- AP2: Die Langzeit-UVA-Bestrahlungsexperimente der Epidermis-spezifisch SOD2-defizienten Mäuse auf dem haarlosen Skh-1 Hintergrund wurden an der Semmelweis-Universität Budapest fortgesetzt.
- AP3: RANTES und IL-8 wurden als Migration- und Tumorprogression-fördernde Faktoren identifiziert, die von seneszenten Fibroblasten verstärkt sezerniert werden. Die endotheliale Migration im modifizierten TransWell-Assay zeigte, dass die Wanderung von Melanomzellen durch einen

Zellrasen aus Endothelzellen durch die Zellkulturüberstände seneszenten Fibroblasten gesteigert ist. Neutralisierungsexperimente mit blockierenden Antikörpern gegen RANTES zeigten eine Rolle für die gerichtete Migration der Melanomzellen.

- AP4: Dieser Teilaspekt wird nach Bestätigung in anderen Zellstämmen weiter verfolgt.
- AP5: Unerwarteterweise zeigten SOD2-defiziente Fibroblasten nach UVA-Bestrahlung eine Überlebensrate wie Wildtyp-Fibroblasten. Die Bestrahlung mit UVA zeigte eine deutliche Veränderung des Zytokin- und Chemokin-Profiles von seneszenten im Vergleich zu jungen Fibroblasten. Senescente Fibroblasten exprimieren und sezernieren deutlich höhere Mengen an IL-6, IL-8, MMP-1, MCP-1, IL-2ra, GRO und Decorin. Die Expression seneszenten Fibroblasten unterscheidet sich im Grundzustand und nach UVA-Bestrahlung deutlich.
- AP6: Ein Mausmodell zur Untersuchung der *in vivo* Chemotaxis ist etabliert. C57BL/6 Mäusen wurden CMRA-markierte A375-Melanomzellen injiziert und in einem Abstand von 2 cm die Überstände von seneszenten Fibroblasten und von UVA-bestrahlten Fibroblasten sezernierte Faktoren unter die Haut transplantiert. Die Migration der Melanomzellen wurde *in vivo* mit einem Life Imaging System verfolgt. Zellkulturüberstände von seneszenten Fibroblasten und RANTES steigerten die Migration von A375-Melanomzellen *in vivo* in der Haut. Senescente Fibroblasten sezernieren lösliche Faktoren, die die Progression von malignen Melanomzellen fördern.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: SOD2-defiziente und Kontroll-Zellen wurden mit UVA bestrahlt oder mit PUVA (Psoralen plus UVA) behandelt. Zur Kontrolle wurden Fibroblasten mit einer TL20/12UVB-Quelle bestrahlt. DNA-Schäden und ihre Reparatur werden zurzeit mit AG2 untersucht. Die Kultivierung von epidermalen Keratinozyten aus den SOD2-defizienten Mäusen gestaltete sich als schwierig (s. unter 9.). Daher wurde vorrangig die Interaktion von Fibroblasten der SOD2-defizienten Mäuse mit epidermalen Zellen untersucht.
- AP2: Die Langzeit-UVA-Bestrahlungen der epidermal SOD2-defizienten Mäuse werden in Budapest fortgesetzt. Erste Ergebnisse über Tumorinduktion, Tumorart und Tumorgroße nach UVA sind in ca. 6 Monaten zu erwarten.
- AP3: Die differentielle Expression einzelner Chemokine/Zytokine wird im ELISA-Assay in anderen Zellstämmen validiert. Die Rolle der identifizierten Faktoren wird *in vitro* und *in vivo* in Neutralisationsstudien untersucht. Ebenfalls wird untersucht, ob die *in vitro* identifizierten Faktoren *in vivo* in der Haut des Menschen altersabhängig exprimiert werden. Ausgewählte Faktoren werden in junger und alter Haut quantifiziert.
- AP4: Nach Identifizierung sezernierter Faktoren in seneszenten dermalen Fibroblasten werden - nach Bestätigung in weiteren Zellstämmen - einzelne Faktoren auf ihre transformierende Wirkung im Softagar-Assay geprüft.
- AP5: Experimente zum Mikromilieu und Stoffwechsel des Bindegewebes und zur Expression der für den Abbau verantwortlichen Matrix-Metalloproteinasen *in vivo* in der Haut SOD2-defizienter Mäuse werden fortgesetzt.
- AP6: Das Mausmodell wird standardisiert, um eine Bedeutung löslicher Faktoren seneszenten Fibroblasten *in vivo* zu untersuchen. Zur Bestätigung der Ergebnisse werden die Versuche mit größeren Tierzahlen wiederholt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

In Vorbereitung.

Zuwendungsempfänger: Institut für umweltmedizinische Forschung GmbH an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Auf'm Hennekamp 50, 40225 Düsseldorf		Förderkennzeichen: 02 NUK 003C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; TP: Mitochondriale Schäden		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2008 bis 31.03.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 217.500,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. med. Krutmann	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In dem von AG4, IUF Düsseldorf vorgeschlagenen Teilaspekt geht es um die Rolle, die kurzwellige Infrarotstrahlung (IRA-Strahlung; 740-1400 nm) als pathogenetisch bedeutsame Komponente in der Schädigung der menschlichen Haut durch Sonnenstrahlung hat. Es wird heute als erwiesen angesehen, dass IRA-Strahlung, ähnlich wie UV-Strahlung zur extrinsischen Hautschädigung ursächlich beiträgt. Über die hierfür verantwortlichen Mechanismen, die Wechselwirkung zwischen UVA und IRA Strahlung und geeignete Methoden zur Prävention UVA / IRA-induzierter Hautschäden ist bislang wenig oder nichts bekannt. Gemeinsam ist jedoch beiden Strahlenarten, dass sie in der Lage sind, die Integrität und Funktion des mitochondrialen Genoms bzw. der Mitochondrien signifikant zu beeinflussen bzw. zu beeinträchtigen. Insofern bieten sich mitochondrial gerichtete Strategien zur Prävention UVA / IRA-induzierter Hautschäden an. Die Entwicklung dieses Protektionsansatzes ist ein Hauptanliegen dieses Teilprojektes.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Können UVA-induzierte Mutationen des mitochondrialen Genoms durch exogen hinzugefügte Reparaturenzyme oder durch die Stimulation endogener Schutzsysteme verhindert werden?
- AP2: Kann IRA-Strahlung ebenfalls das mitochondriale Genom schädigen?
- AP3: Sind mitochondrial gerichtete Protektionsstrategien exogener oder endogener Natur geeignet, gegen IRA-induzierte Hautschäden zu schützen?
- AP4: Welche Auswirkungen hat UVA-Bestrahlung auf die Hautalterung in Mäusen mit Defizienzen in der Reparatur der mtDNS?
- AP5: Welche Konditionen sind zur Untersuchung des Einflusses von IRA-Strahlung auf Stammzellpopulationen der Haut geeignet?

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Nach erfolgreicher Produktion infektiöser lentiviraler Partikel zur Expression einer mitochondrial adressierten Form der Telomerase Reversen Transkriptase (mtTERT) wurden dermale Fibroblasten aus Kearns-Sayre-Syndrom Patienten (KSS-Fibroblasten), welche sich durch einen hohen Gehalt an mtDNA Mutationen auszeichnen, und normale Kontrollfibroblasten mit dem lentiviralen Expressionsvektor für mtTERT transduziert. Die so transduzierten Fibroblasten wurden zur Anlage organotypischer Hautkulturen benutzt und in einem Kontraktionsassay untersucht. Nach einem Zeitraum von 1 Woche konnte hierbei keine Phänotypreversion bei den KSS-Fibroblasten beobachtet werden.

- AP2: Innerhalb des Berichtszeitraums wurden vorläufige Befunde erhoben, die darauf hindeuten, dass IRA-Bestrahlung zu einer Schädigung der mtDNA von Hautfibroblasten führt.
- AP3: Im Rahmen des Substanz-Screenings konnten wir zeigen, dass Ectoin, eine niedermolekulare organische Verbindung aus halophilen Bakterien, und TEGO®Turmerone, ein natürliches Antioxidans aus Kurkuma-Wurzeln, vor einer Dysregulation des Kollagen-Equilibriums in Hautfibroblasten schützen. Das synthetische gamma-Tocopherol-Analog Lipochroman hingegen zeigte nur einen partiellen Schutz und zusätzlich Nebeneffekte.
- AP4: Wir konnten nachweisen, dass die in UVA-bestrahlten CSB-/- Mäusen beobachtete Verringerung der Hautfalten auf einer mangelhaften Kollagen-degradation sowie einer verstärkten Kollagenbildung und somit einer Hautfibrose beruht. Ein entsprechender Phänotyp konnte auch in-vitro in Fibroblasten dieser Mäuse gezeigt werden.
- AP5: Die Protokolle zur Untersuchung des Einflusses der IRA-Bestrahlung auf Keratinozytenvorläufer wurden weiter optimiert. Aufgrund der komplexen Kulturbedingungen für diese Zellen führte dies allerdings noch nicht zur Erstellung einer SOP (standard operating procedure).

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1+2:

Die Untersuchungen des Einflusses von mtTERT auf den Phänotyp von KSS-Fibroblasten sollen in Langzeitstudien fortgesetzt werden. In diesen wird neben dem Phänotyp der organotypischen Hautkulturen sowohl der Gehalt an mtDNA und mtDNA-Mutationen, als auch die Expression von Matrix-Metalloproteinase 1 und Lysyloxidase untersucht.

AP3:

Im Rahmen des Substanz-Screenings werden in der nächsten Antragsphase folgende Substanzen bezüglich Ihrer protektiven Wirkung gegenüber IRA-Strahlung untersucht: Thiointaine, eine synthetische Form der natürlich vorkommenden, nicht proteinogenen Aminosäure L-Ergothionein mit antioxidativer Kapazität und der kompatible, organische Osmolyt 2-Aminoethansulfonsäure (Taurin).

AP4:

Da der Hautphänotyp CSB-defizienter UVA-bestrahlter Mäuse in-vitro in kultivierten Hautfibroblasten dieser Tiere reproduziert werden konnte, sind die Voraussetzungen gegeben, nach Substanzen zu suchen, die die Veränderung revertieren. Hierzu sollen die Zellen zunächst mit DNS-Reparaturenzymen behandelt werden.

AP5:

Die Bestrahlungsprotokolle sollen in weiteren Details optimiert werden, um die gewünschte routinemäßige SOP (standard operating procedure) erstellen zu können.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Büchner N, Zschauer TC, Lukosz M, Altschmied J, Haendeler J. Downregulation of mitochondrial telomerase reverse transcriptase induced by H₂O₂ is Src kinase dependent. *Exp Gerontol* 45: 558-662, 2010.

Calles C, Schneider M, Macaluso F, Benesova T, Krutmann J, Schroeder P. Infrared A radiation influences the skin fibroblast transcriptome: mechanisms and consequences. *J Invest Dermatol* 130: 1524-1536, 2010.

Marionnet C, Grether-Beck S, Seité S, Altschmied J, Jaenicke T, Lejeune F, Bastien P, Rougier A, Bernerd F and Krutmann J: A broad-spectrum sunscreen prevents ultraviolet - A radiation-induced gene expression in reconstructed skin in vitro and in human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 2010 (submitted)

Zuwendungsempfänger: Elbe-Kliniken Stade-Buxtehude gemeinnützige Gesellschaft mit beschränkter Haftung (GmbH), Bremervörder Str. 111, 21682 Stade		Förderkennzeichen: 02 NUK 003D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; TP: Epigenetische Veränderungen, Schadensinduktion, Prozessierung und Reparatur		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2008 bis 31.03.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 215.150,24 EUR	Projektleiter: Dr. Volkmer	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel der Arbeiten ist es, die Bedeutung von DNA-Reparaturprozessen für die Hautkrebsentstehung nach Induktion von DNA-Schäden durch UVA im Detail zu erforschen. Dazu ist es notwendig, sowohl die Schadensinduktion, und im besonderen Maße die nachfolgende DNA-Reparatur nach (i) UVA-Strahlung im Vergleich zu anderen UV-Strahlenqualitäten (UVB und SSR (solar simulated (UV) radiation)) (ii) Wechselwirkung von UVA-Strahlung mit anderen Strahlenqualitäten (UVB, SSR, Infrarotstrahlung) zu beschreiben (iii) unterschiedlichen Expositionsmustern (chronisch vs. akut) zu charakterisieren (iv) Ausschalten oder Aktivierung bestimmter molekularer und zellulärer Reaktionswege zu charakterisieren. Es ist das Ziel, bei den Punkten (i) – (iv) insbesondere den Einfluss von epigenetischen Faktoren (DNA-Methylierung, Histon-Methylierung) zu bestimmen.

In Kooperation mit AG1 wurden Zellkulturproben (HaCaT) untersucht, die nach einer chronischen UVA-Bestrahlung in Nacktmäusen Tumore bildeten (vgl. gemeinsame Veröffentlichung: Wischermann et al. (2008). UVA radiation causes DNA strandbreaks, chromosomal aberrations and tumorigenic transformation in HaCaT skin keratinocytes. *Oncogene*, 27:4269-4280.) In Kooperation mit AG4 (Ulm) wurden die Wirkung der verminderten Stress-Antwort auf die Induktion von CPDs durch UVA und deren Reparatur in Mausfibroblasten mit konditional defizienter Mangansuperoxiddismutase (SOD2) (Maus-Modell AG4) untersucht.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Induktion von DNA-Schäden (Cyclobutan-Pyrimidindimeren, evtl. DNA-Doppelstrangbrüche, 8-oxoGuanin) nach Bestrahlung mit UVA und anderen Strahlenqualitäten (UVB, SSR) in unterschiedlichen Expositionsmustern (chronisch/akut).
- AP2: Messung der Reparatur der mit UVA, UVB, SSR und Kombination der Strahlenqualitäten induzierten Schäden.
- AP3: Untersuchung möglicher Veränderungen im Methylierungs- und Acetylierungsmuster von Histonen nach Bestrahlung.
- AP4: Untersuchung möglicher Veränderungen epigenetischer Muster im Chromatin bestrahlter Zellen an genspezifischen DNA-Sequenzen (methylierte CpG islands).
- AP5: Untersuchung möglicher UVA-abhängiger Veränderungen des epigenetischen Musters in Bezug zu einer weiteren Charakterisierung epidermaler Stammzellen und ihrer Bedeutung für die Hautkarzinogenese.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Zur Bestimmung der UVB-abhängigen CPD-Induktion wurde Dosiseffektkurve ($D = 0$ bis 1000 J/m^2) für humane primäre Keratinozyten erstellt. Ergebnisse: Die Induktion von DNA-Schäden (CPD) in Abhängigkeit von der UVB-Dosis ($D = 0 - 1000 \text{ J/m}^2$) wurde in humanen primären Keratinozyten nach der Bestrahlung mittels Durchflusszytometer untersucht. Es ergibt sich bei den primären Zellen wie bei der UVB-Bestrahlung mit den humanen Keratinozytenzelllinien HaCaT und KH8.2.00 (siehe Bericht 2009-2) auch eine dosisabhängige Schadensinduktion mit linearem Verlauf im Dosisbereich (0 bis 600 J/m^2). Ein weiterer Anstieg der DNA-Schäden konnte bei den höheren UVB-Dosen (800 und 1000 J/m^2) nicht registriert werden.
- AP2: Momentan in Arbeit.
- AP3: Momentan in Arbeit.
- AP4: Bestimmung des DNA-Methylierungsstatus in Promotorregionen ausgewählter Gene in Abhängigkeit der für die genspezifische Histonmodifikation (AP5) ermittelten Daten. Ergebnisse: Veränderungen in der Promotormethylierung verschiedener Gene wurde nach chronischer UVA-Bestrahlung untersucht. HaCaT Zellen wurden hierfür täglich für bis zu drei Wochen bestrahlt (in Kooperation mit AG1) und die DNA durch quantitative methylierungsspezifische PCR (qMSP) in den Promotoren der Gene P16INK4a, LIN28, SUZ12 und SUV39H1 analysiert. Während nach einer Woche mit täglich 50 kJ/m^2 kein Effekt nachzuweisen war, wurde nach einer längeren Behandlung mit der gleichen täglichen Dosis oder einer höheren Dosis (200 kJ/m^2 ; 2 Wochen) ein starker Anstieg in der Methylierung der Promotoren von P16INK4a und LIN28 festgestellt, während die Promotormethylierung in SUZ12 und SUV39H1 unverändert blieb. Interessanterweise wurde übereinstimmend eine erhöhte H3K27me3-Markierung bei der Histonmodifikation am P16INK4a Promoter in den obengenannten Zellen (2 Wochen oder länger chronisch UVA bestrahlt) festgestellt (siehe Bericht 2009-2). Die UVA-induzierte epigenetische Veränderung an P16INK4a als früher Schritt bei der Hautkarzinogenese wurde im vorigen Bericht bereits diskutiert.
- AP5: Untersuchungen epigenetischer Veränderungen des Tumorsuppressorgens P16INK4a durch eine akute UVA-Bestrahlung in humanen Keratinozyten wurden mittels CHIP-qPCR durchgeführt. Ergebnisse: Im Gegensatz zu chronischer Bestrahlung in HaCaT Zellen zeigten die H3K4me3, H3K9me3, H3K27me2 und H3K27me3 Markierungen bei P16INK4a keine signifikanten Abweichungen von den unbestrahlten Zellen. Die UVA-bestrahlten KH8.2.00 Zellen wurden weiter kultiviert und danach mehrmals mit 1400 kJ/m^2 UVA bestrahlt. Die epigenetischen Veränderungen im Chromatin wiederholt mit 1400 kJ/m^2 UVA bestrahlter KH8.2.00 Zellen werden untersucht.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Erstellung von weiteren Dosiseffektkurven (mit verschiedenen Strahlenqualitäten z. B. UVB, SSR) mit HaCaT, KH8.2.00 und primären Keratinozyten.
- AP2: Messung weiterer Reparaturkinetiken nach Kombination verschiedener Strahlenqualitäten in den verwendeten Zelllinien (HaCaT, KH8.2.00) in Abhängigkeit von den Ergebnissen der Dosiseffektkurven.
- AP3: Zusätzlich zu den bisher verwendeten Markern (H3K4me2 und me3, H3K9me2 und me3) soll H3K27, ein Marker für inaktives Chromatin, der in Kombination mit H3K4 eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Stammzellen spielt, eingesetzt werden.
- AP4: Bestimmung der globalen Veränderungen des DNA-Methylierungsstatus im Chromatin bestrahlter Zellen.
- AP5: Weitere Untersuchungen epigenetischer Änderungen im Chromatin wiederholt mit 1400 kJ/m^2 UVA bestrahlter KH8.2.00 Zellen. Untersuchung des Einflusses der UVA-induzierten epigenetischen Veränderungen auf die Genexpression von dem Tumorsuppressorgen P16INK4a.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 004A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Strahlentherapie: Systematische Analyse von Strahleneffekten mit Relevanz für Krebsentstehung und Krebstherapie: Von der molekularen Radio-Onkologie der Zelle bis zur Patientenbestrahlung mit Schweren Ionen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2008 bis 31.07.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.440.620,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Dr. Huber	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Es handelt sich um ein Vorhaben mit translationaler Zielsetzung, welches grundlagen-wissenschaftliche Erkenntnisse über die physikalische, biologische und medizinische Wirkung verschiedener Strahlenarten (Photonen, Protonen und Schwerionen) mit klinischen Anwendungen in der Strahlentherapie verknüpft. Dazu werden die Strahlenwirkungen mittels am DKFZ vorhandener Plattformtechnologien (u. A. Genomik, Epigenetik, Proteomik, Bioinformatik, Molekulares Imaging, MiRNA Arrays, Systembiologie, Targeted Drugs) systematisch untersucht und in präklinischen Zell- und Tierexperimenten sowie in Geweben aus klinischen Studien hinsichtlich bestimmter biologischen Funktionen (Angiogenese, Apoptose und Fibrose) analysiert. Parallel soll mit medizin-physikalischen Methoden herausgearbeitet werden, wie Bestrahlungsfelder zeitlich und örtlich an die morphologischen, molekularen und funktionellen Gegebenheiten von Tumoren und des Normalgewebes besser angepasst werden können (Adaptive-, Bildgeführte Strahlentherapie auf der Basis von funktionellem Imaging). Hierzu werden molekularbiologische Parameter mit den funktionellen Daten der nicht-invasiven radiologischen Methoden korreliert, um die lokale Strahlenempfindlichkeit besser definieren zu können. Ziel dieser Untersuchungen ist die Optimierung der Therapie von Tumorpatienten bei gleichzeitiger Reduzierung möglicher Nebenwirkungen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- Strahlentherapie: Molekulares Monitoring und Radiologisches Monitoring
 - Klinische Strahlentherapie und Molekulares Monitoring
- Radiologisches in vivo Monitoring
- Radiotherapie: Resistenzmechanismen von Tumoren gegenüber Strahlentherapie, Apoptose, Angiogenese und Fibrose
 - Apoptose
 - Die Rolle der Endothelzellapoptose bei der Strahlentherapie von Tumoren
 - Strahlentherapie und die Rolle von Angiogenese
 - Strahlentherapie und Normalgewebseffekte
 - Rolle von TGF-beta und PDGF Signalinhibition zur Reduktion strahlenbedingter Lungenfibrosen
- Schwerionenforschung: präklinische und klinische Forschung
 - Schwerionen als Tumorthapeutikum
 - Komplikationen und Nebenwirkungen der Schwerionenbestrahlung
- Klinische Radioonkologie: Kombination molekulares und funktionelles Imaging für die IMRT/IGRT/Adaptive Bestrahlungsplanung:
 - Medizinische Physik und Klinische Translation
 - Bildgestützte Strahlentherapie
 - Schwerionendetektoren in der Strahlentherapie
 - Biologische Verbesserungen der Strahlentherapie

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- Die in Bestrahlungsexperimenten gewonnenen Expressionsprofile wurden semantisch analysiert. Hierzu wurde das Transkriptom in vitro und in vivo in Tumor- und Normalgewebszellen (Endothel) auf differentielle Regulation bestimmter Gene untersucht, die mit funktionellen, für den Therapieverlauf charakteristischen Größen, korrelieren.
- Wir erreichten signifikante Verbesserungen auf dem Gebiet der multikriteriellen Bestrahlungsplanung-Optimierung (MCO) und auf dem Feld der Etablierung einer neuartigen IT-Plattform zur physikalischen Bestrahlungsplanung.
- Es wurden vergleichende Tumor- und Normalgewebsuntersuchungen bei Bestrahlungen mit unterschiedlicher Dosierung durchgeführt. Dabei wurde insbesondere das Tumor-Wachstum studiert unter Einbeziehung von radiologischem Monitoring (US, CT, MRT), Histologie und Gen-Expressionsanalysen. Durchführung von Tierexperimenten und anschließende histologische, immunhistologische und DNA-Array Analyse zur Auffindung von Korrelationen von radiologischen Daten und Tumorwachstumsdaten an einem Mausmodell.
- Mit Hilfe von funktionalen Assays konnte nachgewiesen werden, dass sich die vermehrte Ablagerung von Kollagen bei der strahleninduzierte Lungenfibrose durch den Einsatz von Antikörpern gegen CTGF signifikant reduzieren lässt und dadurch auch das Überleben der Tiere verbessert werden kann.
- Durchführung einer klinischen Studie zum Laser-gestützten Monitoring der Patientenpositionierung und des Drifts während des Bestrahlungsvorganges mit Hilfe des Galaxy-Systems. Erste Ergebnisse zeigen, dass die Übereinstimmung zwischen der Lagekorrektur des optischen Systems und der des MVCTs für verschiedene Tumorlokalisationen unterschiedlich gut übereinstimmen.
- Einbindung neuer Moleküle aus der Nuklearmedizin zur Bildgebung in klinische Studien. Analyse der Korrelation der funktionellen radiologischen Daten mit typischen Nebenwirkungen der RT.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Bei der semantischen Expressionsanalyse soll das Transkriptom verschiedener Gewebearten zur Identifikation von Genen mit definierten tumorbiologischen Funktionen untersucht werden.
- Die angelaufene Patientenstudie zur Eignung des Galaxy-Systems für die Lagerungskorrektur soll auf weitere Tumorlokalisationen (Gehirn, Kopf/Hals, Brust, Thorax, Abdomen, Becken) ausgeweitet werden.
- Erfassen der zeitlichen Dynamik in der transkriptomalen Signatur nach Bestrahlung unter Einbeziehung bereits identifizierter Gene mit pro- bzw. anti-angiogener Funktion.
- Untersuchung der Beziehung zwischen Signalinhibitoren und miRNA Expression beim Prozess der Fibrosebildung nach Strahlentherapie.
- Weiterführung der Blut- und Gewebeuntersuchung von Photonen/Schwerionen-Tumorpatienten im Hinblick auf prädiktive Markerbildung von Proteom und Transkriptom.
- Es soll untersucht werden, ob die auf transkriptomaler Ebene gewonnen Erkenntnisse zum quantitativen Vergleich der biologischen Wirksamkeit von Schwerionen vs. Photonen auf weitere Endpunkte (proliferation, clonogenic survival, fibrogenesis) anwendbar sind.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Behren A. et al, (Simon C.). *Oncogene*, 29:1519-30, 2010
- Blattmann C. et al, (Weber KJ.). *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 2010 Sep 1;78(1):237-245.
- Blattmann C. et al, (Debus J.). *BMC Cancer*. 2010 Mar 12;10:96
- Combs SE. et al, (Schulz-Ertner D.). *Radiother Oncol*, 95:54-9, 2010
- Erkan M. et al, (Kleeff J.). *Mol Cancer*. 2010 Apr 23;9(1):88
- Flechsig P. et al, (Huber PE.). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 77(2):582-90, 2010.
- Frese M. et al, (Taheri-Kadkhoda Z.). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, April 2010 epub
- Krafft AJ. Et al, (Bock M.). *Med Phys*. 37(5):2380-93, 2010.
- Peschke P. et al, (Huber PE.). *Int J Rad Oncol Biol Phys*, in press
- Roeder F. et al, (Bischof M.). *Strahlenther Onkol*, 3, 2010
- Roeder F. et al, (Huber PE.). *Radiat Oncol* 5:18, 2010
- Wagner-Ecker M. et al, (Huber PE.). *Rad Oncol*, 5:26, 2010
- Zabel-du Bois A. et al, (Huber PE.). *Strahlenther Onkol* 186:91-8, 2010
- Zwicker F. et al, (Huber PE.). *Strahlenther Onkol*. 186(6):334-43, 2010
- Zwicker F. et al, (Huber PE.). *Strahlenther Oncol*, in press

Zuwendungsempfänger: Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Grabengasse 1, 69117 Heidelberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 004C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Strahlentherapie: Systematische Analyse von Strahleneffekten mit Relevanz für Krebsentstehung und Krebstherapie: Von der molekularen Radio-Onkologie der Zelle bis zur Patientenbestrahlung mit Schweren Ionen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2008 bis 31.07.2011		Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010
Gesamtkosten des Vorhabens: 641.106,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Dr. Debus

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundprojekt „Strahlentherapie“ hat sich zum Ziel gesetzt, einerseits die Therapie von Tumoren zu optimieren und andererseits mögliche Strahlennebenwirkungen zu reduzieren. Relevante physikalische, medizinische und biologische Konzepte sollen systematisch am Universitätsklinikum Heidelberg, Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und der LMU-München untersucht werden. Motiviert durch das Ziel, die translationale Forschung in der Strahlentherapie nachhaltig zu verbessern, sollen moderne vor Ort entwickelte molekularbiologische Plattformtechnologien eingesetzt werden. Dies soll eine signifikante Verbesserung der molekularen Bildgebung und des Monitorings sowie eine Optimierung der Strahlentherapieplanung und Entwicklung innovativer multimodaler Therapiekonzepte fördern.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

1. *Strahlentherapie: Molekulares Monitoring und Radiologisches Monitoring*
 - 1.1 Klinische Strahlentherapie und Molekulares Monitoring
 - 1.2 Radiologisches *In-vivo* Monitoring
2. *Radiotherapie: Resistenzmechanismen von Tumoren gegenüber Strahlentherapie, Apoptose und Angiogenese*
 - 2.1 Apoptose
 - 2.1.1 Strahleninduzierte Apoptose und Tumorzellen
 - 2.1.2 Die Rolle der Endothelzellapoptose bei der Strahlentherapie von Tumoren
 - 2.2 Strahlentherapie und die Rolle von Angiogenese
 - 2.3 Strahlentherapie und Normalgewebseffekte
 - 2.3.1 Rolle von TGF-beta und PDGF Signalinhibition zur Reduktion strahlenbedingter Lungenfibrosen
 - 2.3.2 Apoptose und Strahleninduzierte Apoptose
3. *Schwerionenforschung: präklinische und klinische Forschung*
 - 3.1 Schwerionen als Tumorthérapeutikum
 - 3.2 Komplikationen und Nebenwirkungen der Schwerionenbestrahlung
4. *Klinische Radioonkologie: Kombination Molekulares und Funktionelles Imaging für die IMRT/IGRT/ Adaptive Bestrahlungsplanung/*
 - 4.2 Biologische Verbesserungen der Strahlentherapie

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In Kollaboration mit Teilprojekt A wurde die differentielle Expression von microRNAs (miRNA) nach Photonen Bestrahlung in primär isolierten humanen mikrovaskulären Endothelzellen untersucht. Hierfür wurden 2 verschiedene RNA Isolationsmethoden und Microarray-Verfahren u.a. LNA basiert (Exiqon) und die Illumina Plattform eingesetzt. Die identifizierten strahleninduzierten miRNAs wurden hinsichtlich ihrer

Fähigkeit zur Modulation des klonogenen Überlebens untersucht. Dabei wurde die Überexpression bzw. Ausschaltung der miRNAs mittels Prä-miR bzw. Anti-miR Technologie in-vitro untersucht. Die Daten hierzu wurden erfolgreich publiziert (Wagner et al. 2010).

Hinsichtlich des molekularen Monitorings von Patienten konnten wir ebenfalls einen großen Meilenstein erreichen. Gemeinsam mit Teilprojekt A wurden molekulare Marker für die stereotaktische Bestrahlung von Patienten mit arteriovenösen Malformationen (AVM) im Blut-Transkriptom untersucht. Durch Analyse der Transkriptionsprofile des Gesamtbluts von AVM Patienten vor der Strahlentherapie sowie zu verschiedenen Zeitpunkten nach Strahlentherapie konnten neue molekulare Prädiktoren der Strahlentherapie-Effizienz bzw. des Therapieverlaufs (Surrogat) Marker entdeckt und erfolgreich publiziert werden (Zabel-du Bois et al. 2010).

Gemeinsam mit DKFZ- und LMU-Verbundpartner konnten wir eine Milderung der Strahlennebenwirkung (strahleninduzierte Lungenfibrose), mittels Inhibition von Tyrosinkinasen (Imatinib) bzw. Ausschaltung des MMP-13, feststellen u. somit bereits wichtige Meilensteine des Projektes vorzeitig erreichen (Li et al. 2009 u. Flechsig et al. 2010).

Des Weiteren konnten wir wichtige RAS-MKK3-P38 abhängige Signaltransduktionkaskaden entdecken die maßgeblich an der Invasion von HNO-Tumoren beteiligt sind und somit die Effizienz der lokalen Strahlentherapie negativ beeinflussen (Behren et al. 2010).

Hinsichtlich Tumor-Stroma Wechselwirkung, konnte eine stimulierende Funktion von unreifen dendritischen Zellen bzw. Sternzellen auf die Erweckung von Tumoren aus der dormanten Phase und Initiierung der Tumor Angiogenese entdeckt werden (Farinrau et al 2010 u. Erkan et al. 2010). Schließlich wurden wichtige Aspekte zum besseren Verständnis der Rolle von Tumor-Stroma Wechselwirkung bei der Entwicklung von Tumorresistenzen gegenüber Strahlentherapie und Angiogenese Inhibitoren in multimodalen Therapieansätzen dargestellt und potentielle Mechanismen zur Umgehung dieser Resistenzmechanismen konzeptualisiert (Abdollahi u. Folkman 2010).

4. Geplante Weiterarbeiten

Die sehr erfolgreich Umsetzung der vorgesehenen Arbeiten und das Erreichen von definierten Meilensteinen werden fortgesetzt. Im letzten Förderjahr stehen die Vorbereitung und die Konzeption eines innovativen Nachfolgeantrags ebenfalls im Mittelpunkt unseres Vorhabens.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Fainaru O et al.: Tumor growth and angiogenesis are dependent on the presence of immature dendritic cells. *FASEB J.* 2010 May 24; (5):1411-8.

Behren A et al.: Phenotype-assisted transcriptome analysis identifies FOXM1 downstream from Ras-MKK3-p38 to regulate in vitro cellular invasion. *Oncogene.* 2010 Mar 11; 29(10):1519-30.

Li M et al.: Late treatment with imatinib mesylate ameliorates radiation-induced lung fibrosis in a mouse model. *Radiat Oncol.* 2009 Dec 21; 4:66.

Abdollahi A and Folkman J.: Evading tumor evasion: current concepts and perspectives of anti-angiogenic cancer therapy. *Drug Resist Updat.* 2010 Feb-Apr 13; (1-2):16-28.

Zabel-du Bois A et al.: Gene expression signatures in the peripheral blood after radiosurgery of human cerebral arteriovenous malformations. *Strahlenther Onkol.* 2010 Feb 18; 6(2):91-8.

Wagner-Ecker M et al.: MicroRNA expression after ionizing radiation in human endothelial cells. *Radiat Oncol.* 2010 Mar 26; 5:25.

Erkan M et al.: Organ-, inflammation- and cancer specific transcriptional fingerprints of pancreatic and hepatic stellate cells. *Mol Cancer.* 2010 Apr 23; 9:88.

Flechsig P et al.: Loss of matrix metalloproteinase-13 attenuates murine radiation-induced pulmonary fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Jun 1; 77(2):582-90.

Zuwendungsempfänger: Ludwig-Maximilians-Universität München, Geschwister-Scholl-Platz 1, 80539 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 004D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Strahlentherapie: Systematische Analyse von Strahleneffekten mit Relevanz für Krebsentstehung und Krebstherapie: Modulation von Zelltodantworten zur gezielten Verbesserung der Strahlenwirkung		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2009 bis 31.10.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 109.776,00 EUR	Projektleiter: Prof. Belka	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In Vorarbeiten konnte gezeigt werden, dass eine gezielte Interaktion mit programmierten Zelltodvorgängen die anti-tumorale Wirkung der Strahlentherapie verbessern kann. Ziel ist es, in weiteren Experimenten gezielt in Zelltod-Signalkaskaden einzugreifen, um die Strahleninduzierte Abtötung von Tumorzellen zu verstärken und somit zu einer besseren Tumorkontrolle beizutragen. In zahlreichen Tumorarten wie z. B. in kolorektalen Karzinomen, Brust-, Magen- und Bauchspeicheldrüsenkrebs sind Aurora Kinasen bzw. das Hsp90 Protein überexprimiert und gelten als vielversprechende Therapietargets, da ihre Inhibierung zu einer Apoptoseinduktion führen kann. Es gibt auch Hinweise darauf, dass die Wirkung der Strahlentherapie durch zusätzliche Inhibierung von Aurora Kinasen bzw. Hsp90 verstärkt werden kann. Die unterliegenden molekularen Mechanismen sind jedoch noch weitestgehend unbekannt und sollen im Rahmen dieses Projekts in verschiedenen Tumorzelllinien untersucht werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Etablierung des HCT-116 kolorektalen Zellsystems, in dem verschiedene pro-apoptische Faktoren sowie Regulatoren für den Zellzyklus durch Knockout genetisch entfernt oder deaktiviert wurden (HCT-116 WT, bax^{-/-}, p53^{-/-}, p21^{-/-}, puma^{-/-}, 14-3-3sigma^{-/-}).
- AP2: Charakterisierung der Zelllinien sowie Detektierung pro-apoptischer Faktoren auf Proteinebene mittels Western Blot Analysen.
- AP3: Behandlung der oben genannten Tumorzelllinien mit verschiedenen Aurora Kinase Inhibitoren und Röntgen-Bestrahlung (RT).
Mikroskopische Bestimmung der dosis- bzw. konzentrationsabhängigen Apoptoserate nach RT allein, Aurora Kinase Inhibitor allein bzw. bei der Kombination von beiden Stimuli.
Nachweis bestimmter pro-apoptischer Proteine mittels Western Blot Analysen.
- AP4: Behandlung der oben genannten Tumorzelllinien mit verschiedenen Hsp90 Inhibitoren und Röntgen-Bestrahlung (RT).
Mikroskopische Bestimmung der dosis- bzw. konzentrationsabhängigen Apoptoseinduktion nach RT allein, Hsp90 Inhibitor allein und der Kombination von beiden Stimuli.

li.

Nachweis bestimmter pro-apoptotischer Proteine mittels Western Blot Analysen.

AP5: Etablierung weiterer molekularbiologischer Methoden zur Analyse der apoptotischen Signaltransduktionswege.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Die Kultivierungsbedingungen für die zu untersuchenden Zelllinien wurden optimiert.

AP2: Es wurden Gesamtzellextrakte von unbehandelten Zellen hergestellt. Die Bedingungen für quantitative Western-Blot Analysen wurden optimiert und eine Reihe von Antikörpern eingesetzt, die spezifisch für verschiedene pro-apoptotische und pro-survival-Proteine sind.

AP3: Mehrere Tumorzelllinien wurden mit unterschiedlichen Konzentrationen eines Aurora Kinase Inhibitors behandelt und ggf. an einer Röntgenquelle mit einer Dosis von 5 Gy bestrahlt. Nach 24, 48 bzw. 72 h wurden sie im Hinblick auf veränderte Zellmorphologien mikroskopisch untersucht. Dabei wurden die Zellen mit Hoechst 33342 und Propidium Iodid gefärbt, um zwischen vitalen, apoptotischen und nekrotischen Zellen zu unterscheiden. Es zeigte sich, dass sich die verschiedenen Knockout-Varianten in ihrer Sensitivität gegenüber der Behandlung sehr unterscheiden.

Nach 72h Inkubation mit dem Aurora Kinase Inhibitor wurden Gesamtzellextrakte hergestellt und verschiedene Proteine im Hinblick auf eine erhöhte Expression pro-apoptotischer Proteine mittels Western Blots untersucht.

AP4: Mehrere Tumorzelllinien wurden mit unterschiedlichen Konzentrationen eines Hsp90 Inhibitors behandelt und ggf. an einer Röntgenquelle mit einer Dosis von 5 Gy bestrahlt. Die Auswertung erfolgte wie unter AP3 beschrieben.

Dabei konnte gezeigt werden, dass durch eine zusätzliche Inhibierung von Hsp90 die Wirkung der Bestrahlung verstärkt werden kann und die Tumorzellen vermehrt in Apoptose gehen. Verschiedene pro-apoptotische und pro-survival-Proteine wurden daraufhin auf eine erhöhte bzw. verminderte Expression überprüft.

AP5: Für weitere Analysen wurde die Methode der Immunfluoreszenz etabliert. Dabei werden bestimmte Proteine in den Tumorzellen mit fluoreszenzmarkierten Antikörpern detektiert und angefärbt, so dass sich diese anschließend fluoreszenzmikroskopisch lokalisieren lassen.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Hierzu sind die Arbeiten abgeschlossen.

AP2: Im nächsten Berichtszeitraum sollen die Arbeiten fortgeführt werden.

AP3: Weiterarbeiten mit den Aurora Kinase Inhibitoren sind vorläufig nicht geplant. Der Fokus soll in der nächsten Zeit auf den Hsp90 Inhibitoren liegen.

AP4: Durch Vergleich der verschiedenen Knockout Zellen sollen die Zelltod-Signalwege analysiert werden und noch weitere in der Zellzyklusregulation beteiligte Proteine untersucht werden. Dabei sollen neben Western Blot Analysen auch Immunfluoreszenz und Immunpräzipitation zum Einsatz kommen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Forschungszentrum Jülich GmbH, Wilhelm-Johnen-Str., 52428 Jülich		Förderkennzeichen: 02 NUK 005A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Biodosimetrie: Ein systembiologischer Ansatz für die Strahlenbiodosimetrie und die Analyse der individuellen Strahlensensitivität		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.05.2008 bis 30.04.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 359.968,00 EUR	Projektleiter: Dr. Kriehuber	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Die Gen- und Proteinexpression in primären humanen Zellen und humanen Zelllinien soll mit dem Ziel hin untersucht und analysiert werden, Gen- und Proteinexpressionsmuster zu identifizieren, die es zum einen ermöglichen, die Dosis einer vorausgegangenen Strahlenexposition schnell und zuverlässig abzuschätzen und zum anderen erlauben, Aussagen über die Strahlenqualität zu treffen. Die Beschreibung und das Verständnis der Interaktion der beteiligten Signaltransduktionswege soll zudem erlauben, Schlüsselgene zu identifizieren, die eine zeitlich lang andauernde oder verzögert auftretende strahlendosis- und/oder strahlenqualitätsabhängige Expressionsänderung oder Aktivierungsänderung ihres Genproduktes aufweisen und hierüber zu einem besseren Verständnis der molekularbiologischen Grundlagen der zellulären Strahlenwirkung führen. Ein spezielles Interesse gilt hier den Auger-Elektronen, deren biologische Wirkung bislang nicht adäquat in einem Qualitätsfaktor abgebildet ist, da die biologischen Wirkmechanismen weitgehend unverstanden und zudem konventionelle Dosimetrie-Konzepte nicht anwendbar sind. Die vergleichenden Untersuchungen verschiedener Strahlenqualitäten hinsichtlich der Veränderungen der Genexpression sollen somit auch zu einem besseren Verständnis der biologischen Wirkung von Auger-Elektronen-Emittern führen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- 2.1 Können Genexpressionsänderungen in primären Lymphozyten die Höhe einer Gamma-Exposition bis zu 48 h nach erfolgter Exposition zuverlässig anzeigen? Hierzu sollen in isolierten primären Lymphozyten von sechs Spendern zu drei verschiedenen Zeitpunkten und nach Exposition mit vier verschiedenen Strahlendosen RNA-Isolate gewonnen werden. Diese sollen im Anschluss gepoolt und mittels DNA-Microarrays hinsichtlich signifikanter Änderungen des Genexpressionsprofils in Zusammenarbeit mit der Gruppe Prof. Wolkenhauer (Universität Rostock) analysiert werden. Kandidatengene mit robusten Expressionsänderungen sollen mittels qRT-PCR verifiziert und hinsichtlich ihrer Aussagekraft für eine retrospektive Dosisabschätzung in einer kleinen Population (< 12 Personen) *in vitro* validiert werden.
- 2.2 Können Genexpressionsänderungen in lymphoblastoiden Zelllinien die Exposition mit verschiedenen Strahlenqualitäten anzeigen? Hierzu sollen Jurkat-Zellen mit drei verschiedenen Strahlenqualitäten - Alpha-Strahlung, Gamma-Strahlung und Auger-Elektronen - konfrontiert werden und Genexpressionsprofile erstellt und vergleichend analysiert werden. Über die Analyse sollen Gene bzw. Gengruppen identifiziert werden, die es erlauben, die drei untersuchten Strahlenqualitäten zu diskriminieren. Für alle drei Strahlenqualitäten soll aufgrund der großen Inhomogenität der Energiedeposition bei Auger-Elektronen und Alpha-Strahlung zuvor eine Dosiswirkungsabschätzung über verschiedene biologische Endpunkte, unter anderem γ -H2AX Foci, erfolgen. Identifizierte Genexpressionsmuster sollen hinsichtlich ihrer Beteiligung/Zugehörigkeit zu verschiedenen Signaltransduktionswegen analysiert und ausgewählte Signalwege auf Proteinebene charakterisiert werden. Dadurch sollen potentielle Interaktionen zwischen Signalwegen während den verschiedenen Phasen der zellulären Antwort nach einer Strahlenexposition, insbesondere nach Exposition mit Auger-Elektronen, identifiziert werden.
- 2.3 Können Auger-Elektronen-Emitter über geeignete Carriermoleküle gezielt an die DNA angelagert und hierüber eine Schädigung der target-Sequenz induziert werden und inwieweit führt die Schädigung von funktional verschiedenen Bereichen des Chromatins zu unterschiedlichen Genexpressionsänderungen? Die

gezielte Exposition von Chromatinstrukturen mit Auger-Elektronen-Emittern soll anhand von mit ^{125}I -markierten DNA-Triplex-bildenden Oligonukleotiden (*triplex forming oligonucleotide*; TFO), aber auch mittels DNA-inkorporiertem ^{125}I -UdR, durchgeführt werden. In SCL-II Zellen und in den p16ink4a stabil-transfizierten Zelllinien SCL-II 53.1 und 53.4 sowie in immortalisierten Lymphozyten sollen nach Transfektion mit spezifischen TFOs sowie mit ^{125}I -UdR die zelluläre Schädigung, die chromosomale Schädigung und die Expressionsänderungen spezifischer Gene untersucht werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- 2.1 Die Analyse von Indikatorgenen, die eine deutliche strahleninduzierte Änderung der Genexpression aufweisen, umfasste die Validierung der Kandidatengene mittels qRT-PCR, wobei Genexpressionsanalysen der Kandidatengene in jeweils drei Einzelspendern innerhalb und außerhalb des ursprünglichen Spenderkollektivs durchgeführt wurden. Dabei wurden sieben auf Strahlung robust reagierende Gene identifiziert, die zu allen untersuchten Zeitpunkten nach Bestrahlung (6, 24 und 48 h) eine signifikante Genexpressionsänderung aufweisen und hierüber eine Dosisdiskriminierung ermöglichen. Für alle sieben Gene konnten die DNA-Microarray Daten mittels q-RT-PCR in den gepoolten Proben erfolgreich verifiziert und in den jeweils sechs individuellen Einzelspendern validiert werden.
- 2.2 Die Erstellung der Aufnahmekinetik von ^{125}I UdR in synchronisierten Jurkat-Zellen für die Berechnung der akkumulierten Zerfälle, die 3-D Vermessung als Basis für die zelluläre Dosimetrie sowie die Erstellung von Dosiseffektkurven für Mikrokerninduktion und Bildung von γ -H2AX-Foci nach Strahlenexposition mit ^{125}I UdR, Gamma-Strahlung (137Cs) und Alpha-Strahlung (^{241}Am) zeigten, dass in einer einzelnen Jurkat Zelle pro ^{125}I -UdR-Zerfall ca. 0,57 mGy deponiert werden, die Mikrokerninduktion weitgehend unabhängig von der Strahlenqualität ist und dass ^{125}I -UdR drei- bis sechsfach mehr γ -H2AX-Foci im Vergleich zu Alpha- und Gamma-Bestrahlung induziert.
- 2.3 Die Charakterisierung der Target-spezifischen Bindung von ^{125}I CdR markierten Triplex-forming-Oligonucleotides (TFOs) an spezifische Sequenzen in doppelsträngigen DNA-Fragmenten in vitro sowie die Untersuchung der DNA-Fragmente auf Doppelstrangbrüche nach bis zu 60-tägiger Akkumulationszeit der radioaktiven Zerfälle und die Untersuchung des Einflusses von ^{125}I CdR-markierten TFOs auf die Transkription der jeweiligen spezifischen Target-Gene erbrachten, dass sich die Bindungseigenschaften von ^{125}I CdR markierten TFOs von unmarkierten TFOs gleicher Sequenz unterscheiden, ^{125}I CdR-markierte TFOs in ihren Target-Sequenzen Doppelstrangbrüche induzieren und die Transkriptionsrate im Target-Gen beeinflusst wird.

4. Geplante Weiterarbeiten

- 2.1 Der Expressionsanstieg der sieben identifizierten Kandidatengene soll auf Proteinebene untersucht werden. Des Weiteren werden die DNA-Microarray Daten aus dem Niedrigdosisbereich vollständig ausgewertet und anschließend mittels qRT-PCR verifiziert.
- 2.2 Bestimmung von Iso-Effektdosen in Jurkat-Zellen für alle drei Strahlenqualitäten anhand Apoptoseinduktion, Mikrokernbildung und Ausbildung von γ -H2AX-Foci für die anstehenden Genexpressionsanalysen. Beginn der RNA-Isolationen für ausgewählte Dosiswerte sowie unbestrahlter Kontrollen. Durchführung von Genexpressionsanalysen mittels DNA-Microarrays sowie Analyse der Expressionsdaten und Erstellung von Genlisten, die die Diskriminierung der drei verschiedenen Strahlenqualitäten erlauben sollen.
- 2.3 Untersuchungen zur DNA-Strangbruchhäufigkeit und Strangbruchverteilung in isolierten target-Sequenzen unter Einsatz von spezifischen und unspezifischen ^{125}I CdR-markierten TFOs in vitro. Untersuchung der intrazellulären Kinetik von TFOs mittels 3D-Lebendzellmikroskopie zu verschiedenen Zeitpunkten nach Transfektion mit Fluorochrom-markierten TFOs. Untersuchung der spezifischen Proteinexpression in Einzelzellen nach der Transfektion mit entsprechenden ^{125}I CdR-markierten TFOs mittels Immunfluoreszenz-Mikroskopie.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20251 Hamburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 005B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Biodosimetrie: Systembiologische Analyse der Strahlenbiodosimetrie und Bestimmung der individuellen Strahlenempfindlichkeit		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.05.2008 bis 30.04.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 211.328,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. rer. nat. Dikomey	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Vorhabens ist die Identifizierung von Single-Nucleotide Polymorphisms (SNP's) welche als Marker der zellulären Strahlenempfindlichkeit und des Risikos von Nebenwirkungen nach Strahlentherapie dienen können. Weiterhin im Fokus sind die dahinterliegenden molekularen Mechanismen, wobei der Schwerpunkt auf der Doppelstrangbruchreparatur liegt.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- Paket 1: Bestimmung von SNPs welche eine Aussage über die zelluläre Strahlenempfindlichkeit und das Risikos von Spätnebenwirkungen (Fibrose) nach Strahlentherapie von Mamma-CA-Patientinnen dienen können.
- Paket 2: Bestimmung von SNPs welche eine Aussage über die zelluläre Strahlenempfindlichkeit und das Risikos von Akutnebenwirkungen (Erythem) nach Strahlentherapie von Mamma-CA-Patientinnen dienen können.
- Paket 3: Bestimmung der Assoziation von spezifischen SNP-Mustern und den dazugehörigen Genexpressionsprofilen.
- Paket 4: Bestimmung des Einflusses von SNPs auf die Induktion und die Reparatur von Doppelstrangbrüchen.
- Paket 5: Bestimmung des Einflusses von SNPs auf die Expression und die Aktivität spezifischer DSB-Reparaturproteine.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Zu Paket 4:

Obwohl TGF β einen Einfluss an der Strahlenempfindlichkeit zu haben scheint, so ist es weder seine Gesamtexpression noch die Rezeptordichte der beiden Rezeptortypen an der Zelloberfläche, die einen Einfluss zu haben scheinen (siehe letzter Bericht).

Daher konzentrierten wir uns auf die Bestimmung des Einflusses von aktivem TGF β auf die zelluläre Strahlenempfindlichkeit. Wir bestimmten in humanen Fibroblasten in Zellkultur die zelluläre Strahlenempfindlichkeit mit Hilfe des Kolonietestes unter reinem BSA, BSA plus aktivem TGF β und BSA plus Antikörper mit Hilfe des ELISAs. Es zeigte sich, dass humane Fibroblasten auf eine Gabe von aktivem TGF β mit einer signifikant erhöhten ($p=0,004$) Strahlenempfindlichkeit reagieren. Eine weitere Reduktion der Konzentration von aktivem TGF β durch Antikörper im Medium hatte dagegen keinen Einfluss auf die Strahlenempfindlichkeit. Dies lässt den Schluss zu, dass der Einfluss von TGF β auf die zelluläre Strahlenempfindlichkeit durch die Menge an aktivem TGF β bestimmt wird und nicht durch die generelle RNA/Proteinexpression.

Zu Paket 5:

Um ATM als ein zentrales Protein im Bereich der DSB-Reparatur besser zu verstehen, modulierten wir die zelluläre Strahlenempfindlichkeit mit dem Inhibitor KU55933, welcher die ATM-Aktivität unterbindet (Dosis/Effekt-Kurven).

Wir konnten zeigen, dass mit Hilfe des Inhibitors sich in humanen Fibroblasten die interindividuelle Schwankungsbreite der zellulären Strahlenempfindlichkeit nachbilden lässt: Eine Erhöhung der Inhibitorkonzentration korreliert direkt mit dem Kolonietest (SF6) sowie den residuellen Doppelstrangbrüchen nach 24h, bestimmt durch Focifärbungen (γ H2AX und 53BP1).

4. Geplante Weiterarbeiten

Zu Paket 4:

Wir wollen die Ergebnisse der C-509T-SNP-Untersuchung im TGF β -Promotor in einem großen Kollektiv reproduzieren. Zusätzlich ist eine Korrelation dieser Ergebnisse mit den mRNA-Genexpressionsdaten dieser Individuen geplant.

Zu Paket 5:

Um die Aktivitätsunterschiede in der Doppelstrangbruchreparatur zwischen strahlungsempfindlichen und strahlungsresistenten Individuen besser bestimmen zu können, müssen wir diese feinen Unterschiede besser auflösen. Dies ist nötig, um klare kollektive für die SNP-Untersuchungen zu haben. Dabei zeichnet sich ab, dass eine Verlängerung der Reparaturzeit nach Bestrahlung eine Lösung für dieses Problem darstellen könnte. Von daher werden wir testen, ob eine Erweiterung von 24h auf 48h und 72h Stunden Reparaturzeit einen Erfolg bringt. Zunächst sollen unterschiedlich sensitive Fibroblastenlinien getestet werden, anschließend die Modulation mit dem genannten Inhibitor.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Zschenker O, Raabe A, Böckelmann IK, Borstelmann S, Szymczak, Wellek S, Rades D, Hoeller U, Ziegler A, Dikomey E, Borgmann K, Association of single nucleotide polymorphisms in ATM, GSTP1, SOD2, TGFB1, XPD and XRCC1 with clinical and cellular radiosensitivity. *Radiother Oncol* 2010; Epub.

Zuwendungsempfänger: Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen		Förderkennzeichen: 02 NUK 005C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Biodosimetrie: Ein systembiologischer Ansatz für die Strahlenbiodosimetrie und die Analyse der individuellen Strahlensensitivität; TP: ATM/ATR Signaltransduktionswege und Strahlenempfindlichkeit in Normal- und Tumor-Zellen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.05.2008 bis 30.04.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 658.470,36 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Iliakis	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Die gesetzten Ziele in der beantragten Version des Projektes sind:

Ziel 1: Den Strahlensensibilisierungsmechanismus von Nucleosidanalogen im Hinblick auf die Reparaturmechanismen, die durch diese Substanzen inhibiert werden zu untersuchen.

Ziel 2: Die Effekte von durch Restriktionsendonukleasen induzierten Doppelstrangbrüchen zu charakterisieren.

Ziel 3: Den Einfluss der Checkpointkinasen Chk1 und Chk2 auf den Zelltod und Chromosomenaberrationen zu untersuchen.

Ziel 4: Die Aktivierung von wichtigen Signalmolekülen der zellulären Antwort auf Strahlenschäden, DNA-Doppelstrangbruch-Reparatur, ATM und ATR auf den Zelltod und Chromosomenaberrationen zu studieren.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Ziel 1: Das Strahlensensibilisierungspotential verschiedener Nucleosidanalogue wie β -araA, β -araC und deren fluorinierte Derivate soll mit Hilfe des Koloniebildungsverfahrens untersucht werden. Pulsfeld Gelelektrophorese (PFGE) Experimente in den verschiedenen Phasen des Zellwachstums, wie auch in bestimmten Phasen des Zellzyklus (G1 und G2) werden durchgeführt. Der Effekt von Nucleosidanalogen auf die Homologe Rekombination soll untersucht werden. Dazu werden sowohl Plasmidsubstrate, die eine Erfassung von HRR erlauben als auch HRR Mutanten eingesetzt werden.

Ziel 2: Um gezielt Restriktionsenzym induzierte Doppelstrangbrüche in einer Zelle zu erzeugen, werden wir die I-Sce-I Endonuclease einsetzen. Mit Hilfe von Zelllinien, die eine vorher bestimmte Anzahl an I-Sce-I-Erkennungssequenz Integrationsstellen beherbergen, wird Zellüberleben über Koloniebildungsvermögen bestimmt. Parallel dazu werden auch Chromosomenaberrationen gemessen. Der Effekt von Nucleosidanalogen wird auf die Reparatur von durch I-Sce-I induzierten Doppelstrangbrüchen analysiert.

Ziel 3: Die zelluläre Strahlenempfindlichkeit von z.T. selbst etablierten Tumorkulturen wird im Klonogenitätstest untersucht. Zusätzlich werden Fibroblasten und Lymphozyten aus Patienten mit Kopf-Hals- und Lungentumoren mit und ohne Späteffekten in Kultur genommen und immortalisiert. Primärkulturen derselben Patienten, wenn möglich, werden etabliert. An diesem Material werden dann die anschließenden Untersuchungen durchgeführt. 2. Die Bedeutung der Checkpointkinasen Chk1 und Chk2, sowie auch von ATM und ATR wird bestimmt. Es wird nach Möglichkeiten gesucht, u.a. durch Inhibitoren von Checkpointkinasen (Chk1, Chk2), die Strahlenresistenz von Tumoren zu beeinflussen.

Ziel 4: Die Strahlenreaktion der Zellen wird charakterisiert. Hierzu wird die Bildung von gamma-H2AX und Rad51 foci, biochemische Aktivitätsmessungen für DNA-PK sowie Zellzyklusprogression gemessen werden. Die Bedeutung von ATM und ATR sowie Chk1 für die Reparatur und Strahlenempfindlichkeit wird bestimmt. Protonentherapie für Patienten mit hohem Risiko an Normalgewebseffekten wird evaluiert. Bestrahlungen mit Protonen erfolgen zum einen mit dem 12 MeV Cyclotron in der Strahlenklinik Essen, und der Microbeam Anlage des PTB in Braunschweig in Kollaboration mit Dr. U. Giesen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Ziel 1: Technische Schwierigkeiten, die den Abschluss der Experimente mit durch Zellsortierung hochangereicherten Fraktionen von A549 Zellen hinausschoben, konnten überwunden werden. Die Experimente belegen, dass β -araA keinen starken Effekt auf die Reparaturkinetiken von DSBs in der PFGE hat. Die zuvor begonnenen Experimente zur Hemmung von HRR in Zellen, die eine Reporterkonstrukt für HRR tragen, wurden ebenfalls zu Ende geführt und bestätigten, dass β -araA einen inhibitorischen Einfluss auf HRR ausübt.

Ziel 2: A549 Klone wurden für weitere Experimente auf der Basis der Anzahl an Sleeping Beauty Transposon vermittelten Integrationen von Konstrukten mit zwei I-SceI Schnittstellen ausgewählt. Die Anzahl der Integrationsstellen wurde mit Southern Blot bestimmt. Für Experimente zur Koloniebildung wurden jeweils Klone sowie Wildtyp A549 Zellen mit und ohne Transfektion des I-SceI exprimierendem pCMV-I-SceI-3xNLS Plasmids ausplattiert. Die Experimente haben gezeigt, dass im Gegensatz zu „einfachen“ DSB das Zellüberleben von „komplexen“ DSB stark beeinflusst wird. Basierend auf einer genaueren Analyse der durchgeführten Experimente wurde die Hypothese aufgestellt, dass das System möglicherweise an einem Verlust von geschädigten Zellen leidet. Dieser Befund, der den Gesamtverlauf des Projektes beeinflusst, soll nun genauer untersucht werden.

Ziel 3 Die Gliomlinien (U373, Bo17, U87, A7, MO59K) wurden bezüglich der Seneszenzausprägung mit und ohne Bestrahlung charakterisiert. Es ergaben sich deutliche Unterschiede in der Seneszenzausprägung 168 h nach Bestrahlung mit 20 Gy zwischen den Zelllinien mit folgender Rangfolge (U373>U87>Bo17>M059K>A7). Bei den unbestrahlten Linien änderte sich die Rangfolge mit U373>Bo17>U87>A7>M059K.

Ziel 4: In den Gliomlinien (U373, Bo17, U87, A7, MO59K) wurde der Einfluss der ATM Inhibition auf die Reparatur mittels γ H2AX und 53BP1 Foci untersucht. In allen Linien zeigte sich eine konzentrationsabhängige Reduktion der initialen γ H2AX und 53BP1 Focibildung, aber eine Erhöhung der residuellen Focibildung 24 Stunden nach IR. Die Ausprägung der Foci (γ H2AX und 53BP1) war bei strahlenempfindlichen Linien generell höher (A7>U373>Bo17>U87). Die Hemmung der ASH2L Expression und somit Steigerung des heterochromatischen Anteils führte in der Linie A7 zu einer deutlichen Reduktion der Anzahl an γ H2AX Foci. Im Gegensatz dazu führte die Hemmung des EZH2 und somit Steigerung des euchromatischen Anteils zu einer Erhöhung der Anzahl an γ -H2AX Foci.

4. Geplante Weiterarbeiten

Ziel 1: Um den Einfluss von β -araA auf HR weiter zu untersuchen werden Experimente mit Rekombinationssubstraten in Zelllinien durchgeführt und die Bildung von Rad51-Foci untersucht. Der strahlensensibilisierende Effekt von Nucleosidanalogen soll in HR Mutanten untersucht werden. Schließlich soll der Effekt von Nucleosidanalogen auf die Induktion von Chromosomenaberrationen in bestrahlten humanen Lymphozyten bestimmt werden. Aufgrund des längeren Zeitraumes, den die Sortierungsexperimente in Anspruch genommen haben sind viele der oben genannten Untersuchungen noch nicht initiiert worden.

Ziel 2: Detaillierte Experimente sollen durchgeführt werden, um zu erkunden, ob das System an einem Verlust von geschädigten Zellen leidet, was zu einer artifiziellen Reduzierung der erzielten DNA Schädigung führen würde. Dies wird zytogenetische Untersuchungen ermöglichen. Der Effekt von Nucleosidanalogen wird auf die Reparatur von durch I-SceI induzierten Doppelstrangbrüchen über Messungen von Chromosomenaberrationen wie auch des Zellüberlebens analysiert. Der Verlust von geschädigten Zellen aus behandelten Kulturen hat eine Reihe von nicht vorhergesehenen Kontrollexperimenten notwendig gemacht, die den Gesamtverlauf des Projektes beeinflusst haben.

Ziel 3: Die Arbeiten zur zellulären Strahlenempfindlichkeit werden weiter fortgeführt. Fibroblasten werden in die Untersuchungen mit involviert.

Ziel 4: Einfluss der ATM-abhängigen Signalkaskade auf die DSB-Reparatur und die von der Chromatinstruktur abhängige Reparatur wird untersucht. Die Experimente mit Teilchen (Alpha/Protonen) werden fortgeführt. In diesem Zusammenhang werden in Kooperation mit Jülich Genexpressionsstudien nach Modulation durchgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Universität Rostock, Universitätsplatz 1, 18055 Rostock		Förderkennzeichen: 02 NUK 005D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Biodosimetrie: Ein systembiologischer Ansatz für die Strahlenbiodosimetrie und der Analyse individueller Strahlenempfindlichkeit		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.05.2008 bis 30.04.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 162.186,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Wolkenhauer	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Um den Menschen vor den negativen Auswirkungen ionisierender Strahlungen bestmöglich schützen und bei unabsichtlicher Strahlungseinwirkung notwendige Gegenmaßnahmen ergreifen zu können, ist es notwendig, die Dosis der freigesetzten Strahlung bestimmen zu können. Die Bestimmung der Strahlendosis auf der Basis strahleninduzierter Genexpressionsänderungen ist ein aktueller Forschungsschwerpunkt im Bereich der Biodosimetrie, der viele Vorteile gegenüber herkömmlichen und etablierten Methoden birgt. So ist die Erstellung von Genexpressionsdaten einerseits weniger zeit- und kostenintensiv und andererseits kaum beschränkt auf spezifische Gewebe- oder Zellarten. Aufgrund dieser Vorteile ist es ein Hauptziel des Projektes, eine Teilmenge an Genen zu identifizieren, mit denen man anhand der strahleninduzierten Expressionsänderungen die Strahlendosis quantifizieren kann. In Zusammenarbeit mit Prof. Kriehuber (Forschungszentrum Jülich) analysieren wir die erstellten Microarray-Daten von Blutproben vor und nach der Behandlung mit ionisierender Strahlung in Hinblick auf das Vorhabensziel des Verbundprojektes.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Bereits seit dem 2. Halbjahr 2008 (siehe derzeitigen Zwischenbericht) haben wir uns entschieden, den Schwerpunkt unserer Arbeit auf die Auswertung der von Prof. Kriehuber zur Verfügung gestellten Microarray Daten zu legen und daher den Arbeitsprogramm punkt 2.2 stark zu erweitern:

- 2.2 Identifikation von differentiell exprimierten Target-Genen mit Hilfe einer Microarray Datenanalyse

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Ergebnisse des letzten Berichtszeitraums:

Im 2. Halbjahr 2009 wurde von uns ein Workflow zur Identifikation von Biomarkern und zur Vorhersage der Strahlungsdosis entwickelt. Dieser vereinte die Berechnung des Informationsgehaltes für jedes Gen (ein Maß, dass die Fähigkeit des Genes zur Strahlungsklassifikation widerspiegelt), die Selektion der Gene mit höchstem Informationsgehalt und eine k-Nearest Neighbor Klassifikation basierend auf den selektierten Expressionsprofilen.

Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse dieses Berichtszeitraums:

In einer kürzlich veröffentlichten Studie zur Identifikation von Biomarkern im Bereich der Krebsforschung, wurde analysiert, welche Methoden zur Selektion von Genen und zur Klassifikation in Hinsicht auf die Genauigkeit der Vorhersage und der Robustheit der Gene besonders geeignet sind. Diese Methoden wurden von uns in den bereits existierenden Workflow zur Vorhersage der Strahlungsdosis integriert: Im ersten Schritt unseres automatisierten Programmes werden mit Hilfe des statistischen Tests ANOVA, Gene identifiziert, die eine signifikante dosisabhängige Expressionsantwort aufweisen. Die zelluläre Funktion dieser signifikanten Gene wurde durch eine "Enrichment-Analyse" genauer untersucht. Zudem wurde durch die Implementation einer k-Nearest Neighbour Klassifikation analysiert, wie gut sich diese Gene zur Vorhersage der Strahlungsdosis eignen. In der Hoffnung, die Güte der Klassifikation zu steigern, wurden im zweiten Schritt, die signifikanten Gene selektiert, die neben einer dosisabhängigen Expressionsantwort die größten Expressionsänderungen nach der Bestrahlung mit verschiedenen Dosen aufweisen (maximaler fold-change). Auf der Basis dieses reduzierten Gen-Sets wurde eine weitere k-Nearest Neighbour Klassifikation durchgeführt, um die Vorhersagegenauigkeit zu bestimmen. Um eine geeignete Validierung der Ergebnisse zu gewährleisten, wurde zudem eine 9-fache-Kreuzvalidierung implementiert. Gerade diese äußerst wichtige interne Validierung der Resultate hebt uns von anderen bereits existierenden Studien im Bereich der Biodosimetrie ab, in denen dieser Schritt bisher oftmals vernachlässigt wurde. Auf Basis der Genexpressionsdaten des Forschungszentrums Jülich (Prof. Kriehuber) erzielte dieser Workflow eine Vorhersagegenauigkeit der Strahlungsdosis von 96 %.

Die erzielten Resultate wurden in Zusammenarbeit mit Prof. Kriehuber und Katja Knops in einem Manuskript festgehalten, welches vor kurzem bei dem Journal Radiation Research eingereicht wurde.

4. Geplante Weiterarbeiten

Analyse von Genexpressionsdaten nach der Bestrahlung von Blutproben im Niedrig-Dosen-Bereich: Um einen Vergleich zu den bisherigen Resultaten ziehen zu können und möglicherweise Biomarker zu identifizieren, die ebenso für den Niedrigdosisbereich gültig sind, werden die neuen Microarray Daten ebenfalls mit dem hier vorgestellten Workflow analysiert. Zudem wird es ein Ziel sein, mit Hilfe statistischer Methoden, Gene zu identifizieren, die ausschließlich dosisabhängige oder ausschließlich zeitabhängige Expressionsänderungen aufweisen.

Nach der experimentellen Validierung der Ergebnisse durch unsere Projektpartner, kann auf der Basis der identifizierten Biomarker ein Genregulationsnetzwerk erstellt werden. Ein Ansatz zur Erstellung eines solchen Netzwerkes sind beispielsweise Boolesches Netzwerke. Hierdurch wird dann auch die vorgesehene mathematische Modellierung innerhalb des Projektes abgedeckt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Für Konferenzen angenommene Poster:

Sonja Boldt, Katja Knops, Ralf Kriehuber, Olaf Wolkenhauer, A p-value and fold-change driven gene selection method for radiation dose prediction, EPRBioDose, Mandelieu-La-Napoule, 2010

Katja Knops, Sonja Boldt, Olaf Wolkenhauer, Ralf Kriehuber, Radiation responsive genes in human lymphocytes as a tool for radiation biodosimetry, GBS Tagung, Hamburg, 2010

Zuwendungsempfänger: Forschungszentrum Dresden-Rossendorf e.V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 006A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: Modifikation der molekularen Umgebung von Radionukliden und Bildgebung der Radionuklidmarkierten Substanz - Target Interaktion im Tiermodell		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2008 bis 30.06.2011		Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010
Gesamtkosten des Vorhabens: 861.506,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Steinbach

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

- TP1: In den nächsten zwei Jahren werden geeignete radioaktiv markierte Verbindungen entwickelt, die eine definierte Lokalisation von Radionukliden an bestimmten Zellkompartimenten ermöglichen. Dies sind vorrangig Proteine, die mit strahlentoxischen Radionukliden markiert sind und zielgerichtet z. B. über den EGF-Rezeptor an Tumorzellen binden. Die Untersuchungen umfassen die chemischen, radiochemischen, biologischen und radiopharmakologischen Arbeiten zur Entwicklung incl. der Charakterisierung der Substanzen.
- TP6: Bildgebende Evaluierung EGFR-gerichteter Radionuklid-markierter Substanzen und funktionelle Charakterisierung dieser Substanz-Target-Interaktion in Tumor und Normalgewebe im Tiermodell mittels Kleintier-Positronen-Emissions-Tomographie (PET) unter Nativbedingungen sowie im Verlauf einer externen Bestrahlung. Hierdurch soll auch eine theragnostische Strategie durch Entwicklung geeigneter Selektionsmöglichkeiten und eines Monitorings für den Einsatz der Kombinationstherapie entwickelt werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- 2.1 Konjugation der Chelatoren an Antikörper und Radiomarkierungen der Konjugate
- 2.2 *In vitro*-Grundlagenstudien unter Verwendung der radiomarkierten Verbindungen
- 2.3 *In vivo*-Studien unter Verwendung der radiomarkierten Verbindungen
- 2.4 *In vitro*-Studien der markierten Verbindungen
- 2.5 Bildgebende *In vivo*-Studien der markierten Verbindungen mittels PET, CT und MRT

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- zu 2.1 TP1 stellt regelmäßig die für die *in vivo*- bzw. *in vitro*-Experimente benötigten [⁹⁰Y]Y-DTPA-Cetuximab-Konjugate für die Arbeiten von TP 3 bis TP 6 her. Dies erfolgt termingerecht und reproduzierbar mit einer 98 %igen radiochemischen Reinheit und einer spezifischen Aktivität von 1,2 GBq/mg.
Die Reproduzierbarkeit der Charakterisierungsmethoden ELISA und RIA zur Bestimmung der Affinität hat sich als unbefriedigend herausgestellt. Es wurde mit alternativen *in vitro* Methoden zur Affinitätsbestimmung begonnen (siehe zu 2.2).
- zu 2.2 In Zusammenarbeit mit TP 3 wurden erfolgreich durchflusszytometrische Untersuchungen verschiedener Konjugate an FaDu Zellen durchgeführt. Es hat sich beispielsweise gezeigt, dass die Cetuximab-DTPA-Konjugatcharge für das Projekt eine Affinität gegenüber EGFR-exprimierenden Zellen von 90 % besitzt (bei 0,33 nM). Die Lyophilisation zur Konservierung desselben Konjugats führte zu einem weiteren Affinitätsverlust (75 %). Zu den Zellaufnahmestudien mit radioaktiv-markierten Cetuximab-Konjugaten liegen erste Ergebnisse vor, die durch Wiederholung der Versuche bestätigt werden müssen.
- zu 2.3 Verweis auf den Zwischenbericht von 02NUK006B (TP 7). Diese Arbeiten werden in Zusammenarbeit mit PD Dr. med. Zips und Frau Koi im FZD durchgeführt.
- zu 2.4 Verweis auf den Zwischenbericht von 02NUK006D. Diese Arbeiten werden von Herrn Prof. Dr. Rodemann und Mohammad Saki aus Tübingen in Zusammenarbeit am FZD durchgeführt.
- zu 2.5 Die verschiedenen mit [⁶⁴Cu]Cu markierten Cetuximabderivate wurden mit PET an tumortragenden Tieren eingesetzt um die Bioverteilung und Biokinetik der Substanzen bildgebend darzustellen. Praktisch alle Derivate zeigten eine hohe Tumoranreicherung, sehr geringe Aktivitätsakkumulation in den Nieren und auch niedrige Aktivitäten in der Leber. Das sind Voraussetzungen für eine Nuklidtherapie mit relativ geringen Nebenwirkungen. Die Arbeiten zur Bildgebung werden fortgesetzt.

4. Geplante Weiterarbeiten

- zu 2.1 TP1 stellt regelmäßig [⁹⁰Y]Y-DTPA-Cetuximab-Konjugat für die anderen Teilprojekte her. Um eine definitive Entscheidung zu treffen ob die Lyophilisation zur Konservierung geeignet ist werden zur Absicherung *in-vivo* Experimente mit dem lyophilisierten Konjugat durchgeführt.
- zu 2.2 Es werden die Versuche zu den Zellaufnahmestudien wiederholt, um statistische Betrachtungen zur Reproduzierbarkeit durchzuführen.
- zu 2.3 Die entsprechenden Tierversuche werden unter Verwendung tumortragender Mäuse in Zusammenarbeit mit TP 7 fortgeführt.
- zu 2.4 Verweis auf den Zwischenbericht von 02NUK006D.
- zu 2.5 Bildgebung zur Substanzevaluierung: Charakterisierung der organspezifischen- und Tumoraufnahme sowie der Elimination radiomarkierter Cetuximab-Konjugate mit weiteren PET-Nukliden (⁶⁴Cu, ⁶⁸Ga, ⁸⁶Y).

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 006B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: TP3: Zytotoxizität nach kombinierter interner und externer Bestrahlung in vitro; TP7: Kombinierte interne und externe Bestrahlung von Tumoren - PhD Programm; TP8: Wirkung einer internen oder kombinierten internen und externen Bestrahlungsart auf Normalgewebe		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2008 bis 30.06.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 840.261,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Baumann	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Die Experimente im Rahmen des o.g. Vorhabens gliedern sich in drei Teilprojekte (TP3, TP7, TP8). Ziel dieser TP besteht in der experimentellen Evaluierung der strahlenbiologischen Wirkung einer Kombination von interner Bestrahlung mit Radionukliden und externer Bestrahlung mit Photonen an Tumoren und Normalgeweben auch in Hinblick auf eine spätere therapeutische Nutzung. In TP3 wird die Zytotoxizität nach kombinierter interner und externer Bestrahlung in vitro (2-D/3-D-Kulturen) mit EGFR-gerichtetem, radionuklid-markiertem Cetuximab (C225) an Plattenepithelkarzinomzellen untersucht. In TP7 wird die kombinierte interne (90Y-C225) und externe Bestrahlung von Tumoren im Tiermodell getestet. In TP8 wird die Wirkung dieser kombinierten Behandlung auf Normalgewebe untersucht.

Ein Bezug zu anderen Vorhaben/Teilprojekten des Gesamtantrags besteht wie folgt:

TP3: TP1 + TP2	TP7: TP1 + TP2	TP8: TP1 + TP2 (Grundlagen)
TP4 + TP5	TP3	TP3 (in vitro)
TP7	TP6 + TP8	TP6 + TP7 (in vivo)

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

TP3 gliedert sich in 5 Arbeitspakete:

(A) Charakterisierung ausgesuchter Zelllinien, (B) Standardisierung der 2-D/ 3-D in vitro Analytik, (C) Einsatz markierter Verbindungen in 2-D Kultur +/- externe Bestrahlung, (D) Einsatz markierter Verbindungen in 3-D Kultur +/- externe Bestrahlung und (E) Datensammlung und -analytik.

TP7 gliedert sich in 4 Arbeitspakete:

(A) Tierversuchsantrag, Einstellung, Tumorbank, (B) Etablierung der Methodik, Verteilung, Dosimetrie, (C) Bestrahlungsexperimente, Nachbeobachtung, Asservierung von Tumorgewebe, molekulare und histologische Untersuchungen und (D) Fortlaufende Auswertung der Ergebnisse; Publikation; Abschluss.

TP8 wird in 6 Arbeitspakete aufgeteilt:

(A) Vorbereitung des Projekts, (B) Etablierung der Methodik, Verteilungsuntersuchungen, (C) Untersuchungen an der Mundschleimhaut, (D) Asservierung von Material für weitergehende Untersuchungen, (E) Fortlaufende Auswertung der Ergebnisse, ggf. Präsentation von Teilergebnissen auf Kongressen und (F) Abschluss.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

TP3 (B):

In Sphäroiden wurden die Penetration von C225 und die C225-abhängige Veränderung der EGFR-Expression ermittelt. Als Ersatz für das nicht geeignete Matrigelzellkulturmodell (s. Vorbericht) wurde ein Matrixprotein-basiertes 2-D-Kultursystem für die Kombinationsexperimente etabliert. Zur Analyse der Signaltransduktion nach C225-Gabe wurden unter 2-D und 3-D Wachstumsbedingungen Multiproteinkinasessays mit über 1300 Phosphorylierungen verschiedener Proteinkinasen durchgeführt. Insgesamt induzierte C225 581 Phosphorylierungsänderungen, wovon unter 2-D und 3-D lediglich 17 (= 2,9 %) identisch waren. (C): Evaluationen des Zellüberlebens und der Zellproliferation nach kombinierter C225- oder ⁹⁰Y-C225-Gabe und externer Bestrahlung an Zellen, die auf Zellkulturplastik oder Matrixproteinen wachsen. (D): In Sphäroiden von FaDu-Tumorzellen wurde die Kombination von ⁹⁰Y-C225 mit externer Bestrahlung getestet. Erste Daten zu den Endpunkten „Spheroid control dose“ (SCD50) und Sphäroidvolumenwachstumskurven wurden gewonnen.

TP7 (A):

Für in-vivo Untersuchungen kamen humane Tumorexograftmodelle (FaDu, A431) in Nacktmäusen zum Einsatz. (B): Fortsetzung der methodischen Arbeiten zum Nachweis von C225 und EGFR in vivo (Immunfluoreszenz, Western Blot). Nach externer Bestrahlung nimmt die EGFR-Expression ab, wobei jedoch die Aufnahmekapazität von C225 auch 2-4 Tage später nicht beeinflusst wird. Diese Sequenz wird für (C) verwendet. (C): Beginn der Kombination von ⁹⁰Y-C225 (2,5 MBq/Maus) mit externer Bestrahlung (26 Gy und 38 Gy) in FaDu. Die Behandlung wurde von den Versuchstieren gut toleriert. Die ersten vorläufigen Ergebnisse zeigen, dass ⁹⁰Y-C225 das Wachstum extern bestrahlter Tumoren verzögert.

TP8 (A):

Das Projekt wurde vorbereitet; das Arbeitspaket ist abgeschlossen. (B): Alle relevanten Methoden wurden etabliert. Untersuchungen zur Verteilung von C225 im Tier ergaben eine bevorzugt unspezifische, nicht Rezeptor-assoziierte, lang-anhaltende Akkumulation in zahlreichen Geweben der Maus. Diese ist unabhängig vom Immunsystem. (C): Die Untersuchungen an der Mundschleimhaut unter Bestrahlung wurden weitergeführt. In Immunfluoreszenz-Studien wurde ebenfalls eine unspezifische, Immunsystem-unabhängige Anreicherung gefunden. (D): Die Asservierung von Material nach Applikation des markierten Antikörpers für weitergehende Untersuchungen findet statt. (E): Die Auswertung der Daten erfolgt fortlaufend.

4. Geplante Weiterarbeiten

TP3: Fortsetzung Arbeitspakete (C)- (E). Insbesondere die Analyse der zytotoxischen Effekte EGFR-spezifischer, unmarkierter vs. markierter Verbindungen in Plattenepithelkarzinomzelllinien in tumorbiologisch und pathophysiologisch relevanten 3-D Sphäroidkultursystemen auf Basis der technologischen Plattform aus (A) und (B) kombiniert mit externer Bestrahlung.

TP7: Fortsetzung Arbeitspakete (B)-(D) mit Schwerpunkt Dosiseffekt der kombinierten Behandlung und Einfluss tumorpathophysiologischen Parameter (Perfusion).

TP8: Fortsetzung Arbeitspakete (B)-(E). Die Etablierung eines in-vitro organotypischen Kokultursystems (Vollhautmodell) für humane Zellen – und damit als Modell für ein Normalgewebe mit spezifischer C225-Bindung – zur Ergänzung der Arbeitspakete (B)-(E) steht im weiteren Verlauf im Vordergrund.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Koi, L., Brüchner, K., Helbig, L., Baumann, M., Zips, D.: Kombinierte interne und externe Bestrahlung von Tumoren: Bindung des monoklonalen EGFR-Antikörpers Cetuximab in bestrahlten Tumoren. *Exp. Strahlenther. Klin. Strahlenbiol.* 19, 2010, 10-13 (ISSN 1432-864X). Ausführlicher Abstrakt, Poster
 Puttrich, M., Schmidt, M., Dörr, W.: Verteilung des anti-EGFR-Antikörpers Cetuximab in Normalgeweben der Maus. *Exp. Strahlenther. Klin. Strahlenbiol.* 19, 2010, 137-140 (ISSN 1432-864X). Ausführlicher Abstrakt, Poster

Zuwendungsempfänger: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20251 Hamburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 006C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: Einfluss von EGFR-gerichteten Radionucleotid-markierten Substanzen auf die DNA-Reparatur nach externer Bestrahlung		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2008 bis 30.06.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 106.914,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. rer. nat. Dikomey	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In diesem Teilprojekt soll geklärt werden, ob EGFR-gerichtete Radiotherapeutika zur gezielten Erzeugung von DNA-Schäden und zur Unterdrückung der DNA-Reparatur in radioresistenten Zellen genutzt werden können, um auf diese Weise eine verstärkte Sensibilisierung von Tumorzellen gegenüber einer externen Bestrahlung zu erreichen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- A) Auswahl / Charakterisierung geeigneter Zelllinien
- B) Einsatz Radionuklid-markierter Substanzen: Etablierung für die Zellkultur
- C) Einfluss Radionuklid-markierter Substanzen auf die Erzeugung und Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen
- D) Auswertung / Abschlussbericht

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum 2010 I:

(hier jedoch nur Darstellung der Ergebnisse des verkürzten Zeitraumes 4.2010 – 7. 2010, da der letzte Zwischenbericht 2009 bereits die Ergebnisse der ersten 4 Monate 2010 beinhaltet, siehe Zwischenbericht 2009 II)

A) Charakterisierung geeigneter Zelllinien: siehe Zwischenbericht 2009 II

B) Etablierung des Einsatzes Radionuklid-markierter Substanzen in der Zellkultur: siehe Zwischenbericht 2009 II

Es sollte untersucht werden, ob und inwieweit der Chelator DTPA die Bindungsaffinität von Cetuximab an den membranständigen EGFR beeinträchtigt. Hierzu wurden EGFR hoch exprimierende Zellen (UTSCC14) mit verschiedenen Konzentrationen C225 allein oder gekoppelt an den Chelator DTPA (C225-DTPA) inkubiert und die Bindung des Cetuximab mittels FACS Analyse ermittelt. Es zeigte sich, dass DTPA die Bindungsaffinität geringfügig beeinträchtigt, was sich in einer vergleichsweise geringeren Bindung bei Einsatz sehr niedriger Konzentrationen (0.03 / 0.3 nM Cetuximab-DTPA) darstellte. Ab Konzentrationen von 3nM

ist das Bindungsverhalten von Cetuximab und Cetuximab-DTPA jedoch identisch.

zu C) Einfluss Radionuklid-markierter Substanzen auf die Erzeugung und Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen:

In ersten Experimenten mit ^{90}Y -markiertem Cetuximab-DTPA wurde die Erzeugung von DNA Doppelstrangbrüchen in Abhängigkeit von der Zeit (0 bis 3h) sowie der zellulären EGFR Konzentration (durch Vergleich verschiedener Zelllinien mit unterschiedlicher EGFR-Expression: UTSCC15 / geringe, SAS / mittlere und UTSCC14 / starke EGFR Expression) bestimmt. Die Ergebnisse zeigen, dass die Anzahl der Doppelstrangbrüche in allen drei untersuchten Zelllinien mit zunehmender Inkubationszeit (= Bestrahlungszeit) ansteigt, insbesondere in den sehr stark exprimierenden Zellen (UTSCC14). Deutlich wird auch, dass mit zunehmender EGFR-Expression eine erhöhte Dosis appliziert werden kann und die Anzahl an Doppelstrangbrüchen dementsprechend mit zunehmendem EGFR-Level ansteigt.

Erste Experimente zur Reparaturkinetik der Doppelstrangbrüche nach Induktion durch ^{90}Y -Cetuximab-DTPA deuten an, dass die Reparaturgeschwindigkeit dieser Doppelstrangbrüche evtl. leicht verzögert ist.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Wiederholung der Experimente zur Induktion von Doppelstrangbrüchen durch ^{90}Y -markiertes Cetuximab-DTPA bzgl.:
 - der Inkubationszeit
 - des EGFR-Levels
 - der Konzentration des ^{90}Y -markierten Cetuximab-DTPA
- genauere Untersuchung der Abhängigkeit der Schadensinduktion vom EGFR-Level durch Vergleich / Untersuchung weiterer SCC-Zelllinien
- Wiederholung der Bestimmung der Reparaturkinetik von ^{90}Y -induzierten Doppelstrangbrüchen, um zu verifizieren, ob die Reparatur dieser Schäden tatsächlich verlangsamt ist
- Bestimmung der nach 24h Reparaturphase detektierbaren residuellen Doppelstrangbrüche (Nachweis der Reparaturkapazität nach Radionuklid-induzierter Bestrahlung)
- Effekt einer Kombination aus Radionuklid-induzierter Bestrahlung plus externer Bestrahlung auf die Erzeugung / Reparatur von Doppelstrangbrüchen

5. Berichte, Veröffentlichungen

Vortrag GBS 2009 in Essen (J. Saker)

Zuwendungsempfänger: Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Geschwister-Scholl-Platz 1, 72074 Tübingen		Förderkennzeichen: 02 NUK 006D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: Einfluss von EGFR-gerichteten Radionuklid-markierten Substanzen auf die Signaltransduktion nach externer Bestrahlung		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2008 bis 30.06.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 112.698,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Rodemann	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Mit diesem Projekt soll geklärt werden, inwiefern EGFR-gerichtete Radionuklid-markierte Substanzen durch Beeinflussung der Signaltransduktion in Abhängigkeit vom zellulären genetischen Hintergrund eine Sensitivierung von EGFR-exprimierenden Tumorzellen und normalen Fibroblasten gegenüber ionisierender Strahlung bewirken.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Anhand der unten dargestellten vier Arbeitspakete wird die zytotoxische Wirkung von Radionuklid-markierten EGFR-Antagonisten und insbesondere die Wirkung von ⁹⁰Y-markiertem EGFR-Antikörper Cetuximab / C225 mit und ohne externe Bestrahlung ermittelt und die durch die Behandlung zu erzielenden, molekularbiologischen Effekte auf den EGFR-Signaltransduktionskaskaden untersucht.

- Analyse der Zytotoxizität der unmarkierten Testsubstanzen
- Analyse der Zytotoxizität der radionukleotidmarkierten Testsubstanzen
- Analyse der durch radionukleotidmarkierten Substanzen modulierten, intrazellulären EGFR-Signalwege
- Bedeutung einer K-Ras-Mutation für die Wirkung radionukleotidmarkierter EGFR-Antagonisten

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die im Berichtszeitraum durchgeführten Arbeiten befassten sich im Wesentlichen mit Fragestellungen des Bindungs- bzw. Retentionsverhaltens sowie zur Internalisierung und der zytotoxischen Wirkung von ⁹⁰Y-DTPA-konjugiertem C225. Das Bindungs- und Retentionsverhalten des radiomarkierten Antikörpers wurde ebenso wie die Analysen zur zytotoxischen Wirkung mit und ohne externe Bestrahlung an den menschlichen Kopf-Hals-Tumorzelllinien UT5 und SAS durchgeführt.

3.1 Bindungsverhalten und Internalisierung des ⁹⁰Y-C225

Sowohl für UT5- als auch SAS-Zellen zeigte sich über einen Analysezeitraum von 24 h ein biphasischer Verlauf der Antikörper-Rezeptor-Bindung mit einem ersten Maximum nach ca.

30 min, gefolgt von einem weiteren Anstieg zwischen 6 und 24 h. Nach 30 min war ein erstes Maximum nach 24 h ein zweites Maximum der Bindung erreicht. Die spezifisch gebundene Radioaktivität des Antikörpers war allerdings bei SAS-Zellen in den beiden Maxima um den Faktor 3-5 größer. Die Spezifität dieses biphasische Bindungsverhalten des radiomarkierten C225 wurde durch Vorbehandlung mit unmarkiertem C225 in beiden Zelllinien geprüft. Hierbei konnte dargestellt werden, dass für beide Zelllinien, wie auch für eine CHO-Kontroll-Zelllinien, die keine EGFR-Expression zeigt, keine Bindung des radioaktiv-markierten C225 erfolgt. In gleicher Weise zeigen erste Untersuchungen des Internalisierungsverhaltens von ^{90}Y -C225 nur marginale Unterschiede zwischen den beiden analysierten Zelllinien. Eine maximale Internalisierung ist nach ca. 16-24 h erreicht. Weitere Untersuchungen zielen darauf, das Internalisierungsverhalten zu spezifizieren, d. h. zu untersuchen, ob der internalisierte Antikörper EGFR-gebundenen oder ungebundenen intrazellulär vorliegt.

3.4 Klonogene Aktivität von UT5 nach Behandlung mit ^{90}Y -C225 und externer Radiatio

Um zu untersuchen, inwiefern die an der Zelloberfläche durch Bindung des ^{90}Y -C225 an den Rezeptor gegebene „interne“ Zellbestrahlung mit β -Strahlen in Kombination mit einer externer Röntgenbestrahlung einen möglicherweise additiven oder supraadditiven Effekt bzgl. des Zellüberlebens ergibt, wurden UT5-Zellen im Dosisbereich von 0-4 Gy einer externen Radiatio unterzogen. Danach wurde dem Medium unmarkierter Kontroll-C225 in einer Konz. von 20 nM bzw. ^{90}Y -markierter C225 in einer Aktivität von einem 1 MBq für eine 1 h zugegeben. Die bisherigen Untersuchungen zu dieser Fragestellung lassen erkennen, dass – wie zu erwarten – ein deutlich radiosensitiverer Effekt der C225-Behandlung zu beobachten ist. Allerdings ist das klonogene Zellüberleben nach externer Bestrahlung und Behandlung mit ^{90}Y -C225 nur unwesentlich gegenüber dem Kontrollantikörper verändert. Daraus kann geschlossen werden, dass zumindest für UT5-Tumorzellen die β -Strahlendosis von 1 MBq nicht ausreichend ist, um einen additiven oder supraadditiven Effekt bzgl. des Zellüberlebens zu erzeugen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Weiterführend Arbeiten wird ein Vergleich der Bindungskinetik von ^{90}Y -C225 an logarithmisch wachsende bzw. stationäre UT5- und SAS-Zellen sowie an syngenen FaDu-Zellen mit unterschiedlichem K-Ras-Status durchgeführt und das differenzielle intrazelluläre Verteilungsmuster von ^{90}Y -C225 bestimmt. Zudem sollen Untersuchungen zum potenziell additiven oder supraadditiven radiosensitiveren Effekt von ^{90}Y -C225 in Kombination mit externer Bestrahlung und zur Beeinflussung intrazellulärer EGFR-Signalwege durch radiomarkierten C225 vorgenommen werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Die bislang erzielten Ergebnisse wurden im Jahre 2010 auf drei Treffen des Kompetenzverbundes Strahlenforschung und der Jahrestagung der Gesellschaft für Biologische Strahlenforschung (GBS) in Vorträgen und Postern vorgestellt. Eine erste wissenschaftliche Publikation ist in Vorbereitung.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 006E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: TP2: Numerische und praktische Dosimetrie; Dosimetrie für die interne und externe Bestrahlung von Zellkulturen und Versuchstieren		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2008 bis 30.06.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 276.622,00 EUR	Projektleiter: Dr. rer. nat. habil. Henninger	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Numerische Dosimetrie für die interne und externe Bestrahlung von Zellkulturen und Versuchstieren, Entwicklung von Miniatursonden auf der Basis der OSL und Durchführung von Messungen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- 2.1: Berechnung zur erreichbaren maximalen Dosis bei Nutzung verschiedener Nuklide: Charakterisierung des theoretischen Schädigungspotentials der verschiedenen Nuklide
- 2.2: Dosimetrische Messungen, Vergleich mit Berechnungen: Dosimetrische Messungen unter Verwendung spezieller sehr kleiner Dosimeter
- 2.3: Dreidimensionale Dosisberechnungen für „reale“ Geometrien: Dosisberechnung für Versuchstiere wie Mäuse

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- 2.1: Planung und Durchführung von Experimenten mit β -Emittern setzen eine möglichst exakte rechnerische Dosisabschätzung voraus, da derzeit weder in-vitro noch in-vivo eine Möglichkeit zur praktischen Dosimetrie vorhanden ist. Die Aussage der Experimente hängt somit inhärent von den berechneten Dosiswerten ab. Zur realistischen Emission aller Teilchen eines Nuklidzerfalls muss im Falle einer β -Umwandlung das β -Spektrum berechnet werden. Dies ist insbesondere dann unerlässlich, wenn mehrere Übergänge möglich sind und übliche Datenbanken nur ein Gesamtspektrum zur Verfügung stellen. Daher wurde ein Algorithmus zur Spektrenberechnung in Abhängigkeit von Tochternuklid, Maximalenergie und Verbotensgrad des Zerfalls entwickelt und in das Monte-Carlo-Programm AMOS implementiert. Die Funktions-tüchtigkeit des Algorithmus wurde im Vergleich mit Literaturangaben nachgewiesen. Es ergab sich, dass übliche Datenbanken z. T. unzureichende Näherungen anwenden, was zu einer deutlichen Abweichung einiger Emissionsspektren und infolgedessen bei deren Anwendung zu fehlerhaften Dosisabschätzungen führt. Mit Hilfe der berechneten β -Spektren ist die zeitabhängige Simulation eines Nuklidzerfalls durch AMOS möglich. Die Simulation spektraler Detektoren ergab eine sehr gute Übereinstimmung des berechneten Impulshöhenspektrums mit dem echten Messsignal. Damit konnte die sehr gute Abbildung der Realität durch das Simulationsprogramm nachgewiesen

werden.

Bei der Anwendung von Monte-Carlo-Methoden ist die Laufzeit des Programms maßgebend. Je schneller eine ausreichend genaue Dosis-schätzung geliefert wird, desto mehr Möglichkeiten bestehen, eine Anwendung zu planen, zu optimieren oder im Nachhinein abzuschätzen. Werden statistische Modelle verwendet, um eine Monte-Carlo-Simulation zu beschleunigen, so werden diese varianzreduzierende Methoden genannt. Varianzreduzierende Methoden werden in breitem Maße angewendet, in AMOS sind bisher jedoch nur elementare Möglichkeiten implementiert. Daher wurden erste Vorarbeiten zur Implementierung „höherer“ varianzreduzierender Methoden durchgeführt.

Die Erweiterung von AMOS für hochenergetische Elektronen wird vorangetrieben.

- 2.2: Ein Messschema für die Mini-BeO-Detektoren bestehend aus Exposition, Säuberung, Ruhezeit und Auswertung wurde festgelegt und in der Praxis erprobt. Neben fortgeführten Kalibriermessungen wurden Zelleexperimente der Projektpartner aus Hamburg und aus Tübingen dosimetrisch begleitet. Die Mini-BeO-Detektoren wurden für Messungen in 6- und in 96-Well-Plates verwendet, und es wurden recht gute Ergebnisse erzielt. Dennoch sind Verbesserungen im Arbeitsablauf notwendig.

Die im letzten Berichtszeitraum eingerichtete Hochdosis-Bestrahlungsstrecke wurde endgültig vorbereitet, und eine Neugenehmigung nach StrlSchV ist beantragt. Der Betrieb wird im September möglich sein.

- 2.3: Verifikationsrechnungen zu vorangegangenen Arbeiten am 6- und am 96-Well-Plate wurden vorgenommen. Insbesondere musste der Einfluss eines mit Aktivität befüllten Wells auf benachbarte unbefüllte Wells überdacht werden, da sich bei den Experimenten vorab unberücksichtigte Extremsituationen ergeben hatten. Beispielsweise wird in einem 96-Well-Plate jeder direkte Nachbar mit 1,5 % der Eigendosis eines befüllten Wells exponiert, was bei einer Zelldosis von 100 Gy im befüllten Well zu einer signifikanten Dosis in den Nachbarwells führt.

4. Geplante Weiterarbeiten

- 2.1: Es besteht immer noch die Aufgabe, die durch das Programm rover gelieferten Voxeldaten und ihre Attribute durch AMOS zu interpretieren und über das Geometrietool zugänglich zu machen.

Die Arbeiten bezüglich der varianzreduzierenden Methoden werden intensiviert, erste Varianten in AMOS implementiert und die Ergebnisse geprüft. Ausführliche Analysen zu Programmlaufzeit und Varianzschätzung sind Bestandteil.

- 2.2: Eine Verbesserung des Arbeitsablaufs bei der Verwendung der Mini-BeO-Detektoren bei gemeinsamen Zelleexperimenten ist notwendig. Insbesondere die Positionierung in Randlage, die Beibehaltung dieser Positionierung während der Exposition und das Ausschließen eines Lichteinfalles nach Beginn der Bestrahlung sind anspruchsvolle Aufgaben. Das Handling der bestückten Well-Plates muss mit den Projektpartnern noch weiter diskutiert werden.

- 2.3: Reale Ratten- oder Mausgeometrien sollen vom PET-Zentrum übernommen und Modellrechnung sollen durchgeführt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Oberschleißheim		Förderkennzeichen: 02 NUK 007A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Die Funktion von zellulären Pathways im Verlauf des Auftretens einer genetischen Instabilität von bestrahltem Gewebe		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2009 bis 31.12.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 307.406,00 EUR	Projektleiter: Prof. Atkinson	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In Teilprojekt A sollen die zellulären Mechanismen und das karzinogene Potential eines strahleninduzierten Verlustes der genomischen Stabilität untersucht werden. In Teilprojekt 1 (Federführung Atkinson) soll die Wirkung des Retinoblastomgens RB1 für die genomische Stabilität untersucht, in Teilprojekt 2 (Federführung Jacob) sollen biologisch-basierte Krebsentstehungsmodelle entwickelt werden, in denen spontane und strahleninduzierte genomische Instabilität im Krebsentstehungsprozess berücksichtigt und mögliche Konsequenzen auf das Krebsrisiko abgeschätzt werden. Teilprojekt 1 und Teilprojekt 2 sind mit 03NUK007E (TU München) auch thematisch verbunden durch die Untersuchungen zur Wirkung des Retinoblastomgens auf die strahleninduzierte genomische Instabilität.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

TP1: Der Einfluss der genomischen Instabilität im Normalgewebe auf die Ausprägung einer individuellen Suszeptibilität für strahleninduzierte Tumoren soll in genetisch modifizierten Mausmodellen und in davon abgeleiteten in-vitro Systemen untersucht werden. Speziell liegt der Fokus dabei auf Genen des Rb1-Signalweges, für die wir aus früheren Untersuchungen bereits Hinweise auf eine Beteiligung an der strahleninduzierten Osteosarkom-Entstehung haben. Hier sollen ein Mausmodell mit einer gezielten Keimbahnveränderung der Gene Rb1 bzw. P16 in einem Langzeitversuch nach ^{227}Th -Alpha-Emitter-Inkorporation auf den Verlauf der Osteosarkom-Entwicklung hin untersucht werden. Parallel dazu sollen Osteoblasten-Zelllinien aus diesen genetisch veränderten Mäusen etabliert werden, um genomische Instabilität auf der Ebene einzelner Gene, Chromosomen, und deren Telomere zu untersuchen.

TP2: Die Kohorte der schwedischen Hämangioma Patienten, die in früher Kindheit mit Radiotherapie behandelt wurden, wurde mit dem Zwei-Stufen Modell mit klonaler Expansion (TSCE Modell) auf das Krebsrisiko hin untersucht. Neben einer direkten Strahlenwirkung auf die Initiationsrate (von gesunden auf prä-maligne Stammzellen) wurden dabei auch Effekte einer strahleninduzierten genomischen Instabilität eingebaut.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

TP1: Nachdem wir bestätigen konnten, dass auch in einem in-vivo Experiment an Gesamtorganismus der Verlust eines Alleles des RB1 Gens zur erhöhten Osteosarkominzidenz führt, ist die Hypothese über eine Beteiligung dieses Signalweges bei der Tumorentstehung nach Bestrahlung bestätigt. Die normale Rb1 Funktion ist stark beeinträchtigt, so dass Zellen mit Allelinaktivierung einen Defekt in der Zellzyklus-Arretierung, normale Zellen dagegen einen deutlichen Zellzyklus (G1)Arrest nach Bestrahlung zeigen. Wir untersuchten, ob die Allelverluste weitere zellbiologische Funktionen der Osteoblasten beeinträchtigten, insbesondere die genomische Stabilität auf Chromosomen-Ebene. In vitro kultivierte Osteoblasten-Zellen wurden dazu bestrahlt, um die Auswirkung auf die genomische Integrität zu analysieren. Zellen mit einem inaktivierten Rb1 Gene zeigten eine erhöhte Bildung von Mikrokernen und von „Anaphase-Brücken“.

TP2: Für die schwedische Hämangioma Kohorte werden neue Daten zur Verfügung gestellt, die zusätzliche Informationen zu den Krebsfällen der Mütter und Schwestern enthalten. Aus einem Vergleich dieser Daten und einer gemeinsamen Analyse mit den Hämangioma Patienten lassen sich dann Abschätzungen zum familiären Brustkrebsrisiko und zur individuellen Strahlensensitivität gewinnen. Es wurde eine Liste zu allen relevanten Informationen der Mütter und Schwestern sowie jeweils ihre Beziehungen zur Hämangioma Kohorte formuliert und beim schwedischen Register beantragt; diese werden von dem schwedischen Multigenerationen Register (anonymisiert) zur Verfügung gestellt. Zurzeit findet ein Abgleich mit dem schwedischen Krebsregister statt, so dass die kompletten Daten in Kürze verfügbar sind. Der Follow-Up der schwedischen Register liegt nun bis zum Jahr 2008 vor. Da das TSCE Modell die Mechanismen einer möglichen Genomischen Instabilität nur in unzureichender Weise beschreiben kann, wurden neue Mehr-Stufen Modelle entwickelt, die die Mechanismen einer Genomischen Instabilität direkt parametrisieren können. Es wurde ein mathematisches Verfahren erarbeitet, um dieses gekoppelte System partieller Differentialgleichungen numerisch effizient zu lösen. Ein Analyseprogramm wurde entwickelt, das es erlaubt, sowohl die Hämangioma Kohorte unter Einbeziehung familiärer Risiken, als auch die simultane Analyse der drei Kohorten durchzuführen.

4. Geplante Weiterarbeiten

TP1: In der nächsten Berichtsperiode soll die Tumorempfindlichkeit weiterer Mauslinien getestet werden, die durch kongene Zuchtverfahren aus die tumorempfindlichen Inzuchtlinien generiert wurden und bei denen die spezielle Veränderung oder Dysregulation des in Frage kommenden Rb1 Gens noch unbekannt ist. Wir beabsichtigen hiermit zu testen, ob eventuell epigenetische Veränderungen am Rb1-Gen für die Fragestellung einer individuellen Strahlensensitivität berücksichtigt werden muss.

TP2: Die schwedische Hämangioma Kohorte soll mit den neuen Modellen analysiert werden. Das Ziel ist es, sowohl Aussagen zum individuellen/familiären Strahlenrisiko zu gewinnen, als auch die Bedeutung einer potentiellen Genomischen Instabilität auf das Strahlenrisiko zu untersuchen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Kommunalunternehmen Klinikum Augsburg, Stenglinstr. 2, 86156 Augsburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 007B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Machbarkeit einer Studie zum strahlenbedingten Risiko von Herz-/Kreislaufkrankungen auf Basis des KORA-Patientenkollektives		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2009 bis 31.03.2012	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 91.079,00 EUR	Projektleiter: Kopp	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Im Rahmen einer Pilotstudie soll die Machbarkeit einer Fall-Kontrollstudie zum Zusammenhang zwischen diagnostischer Strahlenbelastung und Herzinfarkt geprüft werden.

Neben der logistischen Durchführbarkeit steht die Frage im Vordergrund, ob es mit ausreichender Genauigkeit gelingt, die diagnostische Strahlenexposition im Zeitraum von 10 Jahren oder länger vor dem Herzinfarkt (bei den Fällen) bzw. vor dem Befragungstermin (bei den Kontrollen) zu erfassen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1: Datenerhebung und (Zwischen-)Validierung Herzinfarktpatienten

AP2: Dosimetriemodell umgesetzt

AP3: Datenerhebung und (Zwischen-)Validierung des Bezugskollektivs

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Nach Fertigstellung und Absegnung des Interviewbogens zur Strahlenanamnese der Herzinfarktpatienten des KORA Registers Augsburg findet nun die Datenerhebung durch persönliche Interviews im Krankenhaus statt. Parallel dazu werden die Daten in eine dafür entwickelte Access-Datenbank eingegeben, welche eine statistische Auswertung ermöglichen soll.
- AP2: Das im letzten Bericht vorgestellte Modell zur Ermittlung der Herzdosis wurde umgesetzt, d. h. das "Bechmarking" der häufigsten thorakalen CT-Untersuchungen mit verschiedenen Geräten (und -herstellern) ist fertig. Die Abschätzung der resultierenden Herzdosen ist fast abgeschlossen und wird momentan durch verschiedene Berechnungsansätze überprüft und die ermittelten Werte verglichen.
- AP3: Im Rahmen einer Lungenfunktionsstudie (KORA-F4L) werden seit Mitte Juli Probanden an das Studienzentrum Augsburg einberufen. Aus diesem Kollektiv stammen die 250 Kontrollpersonen für dieses Forschungsprojekt. Die Erhebung der Daten hat vor wenigen Wochen begonnen. Auch hierfür finden persönliche Interviews statt, in denen der vorbereitete Fragebogen vom Interviewer selbst ausgefüllt wird. Herausforderung ist hierbei das bestmögliche Angleichen der Kontrollgruppe zur Patientengruppe in Bezug auf Alter/ Geschlecht/ Rauchverhalten bei zeitnahe Befragungsstart.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Die Befragungen werden weitergeführt, bis die gewünschte Anzahl von 250 Patienten erreicht ist. Zeitgleich finden stichprobenartige Befragungen der Hausärzte/ Einsicht in Untersuchungsakten der Patienten statt. Mit Hilfe von Statistikprogrammen und mit der Unterstützung von Statistikern aus dem Bereich der Epidemiologie des Helmholtz-zentrums München soll die Auswertung der ermittelten Daten erfolgen.
- AP2: Das bisher einzigartige Dosimetriemodell zur Abschätzung der Herzdosis soll nach der Fertigstellung veröffentlicht werden. Dazu werden auch noch Herzdosiswerte für konventionelles Röntgen ermittelt.
- AP3: Vgl. AP1 für 250 Kontrollpersonen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bisher interne Berichte und Präsentationen bei den Treffen der Verbundpartner, wobei eine Veröffentlichung des Dosimetriemodells angestrebt wird (s. o.)

Zuwendungsempfänger: Ludwig-Maximilians-Universität München, Geschwister-Scholl-Platz 1, 80539 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 007C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Implikationen für Strahlensensitivität und Krebsrisiko		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2009 bis 31.12.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.109.411,00 EUR	Projektleiter: Prof. Wichmann	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Die Arbeiten im Kompetenzverbund zielen auf die Identifizierung von genetischen Varianten, die die Strahlenempfindlichkeit der Träger dieser Varianten beeinflussen. Projekt 03NUK007C umfasst Teilprojekte zur Identifizierung von SNPs, die mit Lungenkrebsdisposition assoziiert sind (2a) und Überprüfung der funktionellen Relevanz dabei auffälliger SNPs in Hinblick auf Strahlensensitivität und verschiedene Mechanismen der Zellantwort auf Bestrahlung (2b, c, d). Bestimmte Genveränderungen in Tumoren werden ebenfalls in Hinblick auf ihren Einfluss auf die Strahlensensitivität untersucht (1c). Zudem wird der Einfluss von Genvarianten auf das Risiko nach Radonexposition in Bevölkerung und unter Wismutbeschäftigten analysiert (3d, 3e).

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: (TP2a) Es sollen in der LUCY Studie SNPs identifiziert und in unabhängigen Stichproben repliziert werden, die mit Krebsdisposition assoziiert sind; diese werden den TP 2b, c und d für funktionelle Analysen zur Verfügung gestellt.
- AP2: (TP2d) Zelllinien aus der LUCY-Studie sollen phänotypisch charakterisiert werden, um unterschiedlich strahlenempfindliche Zelllinien zu identifizieren und deren Status mit dem genetischen Status zu korrelieren.
- AP3: (TP2b) Die funktionelle Relevanz von in obigen SNP-Analysen auffälligen Genen soll in Hinblick auf Strahlenempfindlichkeit, und weitere Endpunkte analysiert werden.
- AP4: (TP2c) Die funktionelle Relevanz von in obigen SNP-Analysen auffälligen Genen soll in Hinblick auf strahleninduzierte epigenetische Änderungen analysiert werden.
- AP5: (TP1c) Die Rolle von FANCA-Überexpression und Störungen im BRCA/FA-Stoffwechselweg auf die Strahlensensitivität von Kopf-Hals-Tumoren soll untersucht werden.
- AP6: (TP3d) An Lungenkrebspatienten der Deutschen Indoor Radonstudie soll anhand ausgewählter Kandidatengene geprüft werden, ob eine Subpopulation identifiziert werden kann, deren Lungenkrebsrisiko durch Radon erhöht ist.
- AP7: (TP3e) Die Rolle von genetischen Einflüssen und von Radon und Kokarzinogenen für verschiedene Endpunkte soll bei Wismutbeschäftigten untersucht werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Die genomweite Assoziationsanalyse von 504 jungen Lungenkrebspatienten (LUCY) und 485 Kontrollen wurde ausgewertet. 68 SNPs wurden nach p-Wert und biologischer Relevanz ausgewählt und in der deutschen Lungenkrebs-Replikationsstudie (2342 Fälle, 2862 Kontrollen) genotypisiert.

- AP2: Strahleninduzierten Änderungen in der Proteinexpression in je einer sensitiven und einer resistenten LUCY-Linie sowie Kontrolllinien werden gegenwärtig mittels 2D-Proteinelektrophorese untersucht; die Untersuchung von Telomerveränderungen wurde begonnen.
- AP3: In acht untersuchten strahlenempfindlichen Linien zeigte sich ein erhöhter Anteil an residuellen γ -H2AX-Foci im Vergleich zu vier unempfindlichen Linien. Hingegen waren frühe Prozessen in der Schadensantwort (p53, p-p53 (Ser-15, Ser-20) und p-Chk2) unauffällig. Erhöhte Apoptose in empfindlichen Zellen konnte bestätigt werden.
- AP4: In der quantitativen Western Analyse einer lymphoblastoiden Kontrolllinie zeigten weitere 2 post-translationalen Histonmodifikationen eine strahleninduzierte Veränderung. Es wurde begonnen, die nun insgesamt 5 auffälligen Modifikationen in LUCY-Linien zu untersuchen. Außerdem wurden Experimente zur Veränderung von DNA-Methylierung begonnen.
- AP5: Die funktionellen Untersuchungen (Strahlensensitivität und Chromosomenanalyse) der mit *FANCA* transfizierten Zelllinien wurden weiter geführt. Durch eine Kooperation mit der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der TU München konnte mit der Etablierung neuer Kopf-Hals-Karzinom Zelllinien und ersten Charakterisierungen begonnen werden.
- AP6: Es wurden SNPs aus 3 genomischen Regionen ausgewählt, die in verschiedenen internationalen Studien eine Assoziation mit Lungenkrebsdisposition aufwiesen. Diese werden gerade in 700 Proben der Indoor Radon-Studie sowie alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen genotypisiert.
- AP7: Im Rahmen der Wismutkohorte zeigten die Risikofaktoren Radon, Quarzfeinstaub und Arsen auch nach Adjustierung einen statistisch signifikanten Risikoanstieg. Weitere Abhängigkeiten wurden in ersten Modellen geprüft. Von 280 nicht-erkrankten ehemaligen strahlenexponierten Wismutbeschäftigten wurden Blutproben gesammelt. Von 81 an Lungenkrebs erkrankten ehemaligen Wismutbeschäftigten liegen DNA-Material und Expositionsdaten vor.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Zurzeit erfolgt die statistische Auswertung der Lungenkrebs-Replikationsstudie.
- AP2: MALDI-TOF Analyse der veränderten Proteinspots und Western-Blot-Verifizierung, sowie mFISH- und Telomeranalyse der ausgewählten Linien.
- AP3: Abschluss der miRNA-Analyse, Aufklärung des Apoptose-Pathways, und Überprüfung, welchen Einfluss EBV-Komponenten auf die Strahlenempfindlichkeit haben.
- AP4: Quantitative Analyse der Histonmodifikationen in einem Set von Lucy-Linien. Fortführung der Analyse der DNA-Methylierung.
- AP5: Validierung der Ergebnisse mit *FANCA*-überexprimierenden Zellen, zytogenetische Charakterisierung der neuen Kopf-Hals-Karzinom Zelllinien und Fertigstellung des „Pathway-spezifische“ BAC-Arrays.
- AP6: Abschluss der Genotypisierung und Auswertung hinsichtlich Interaktionseffekte.
- AP7: Entwicklung verfeinerter statistischer Modelle zur Untersuchung von Kombinationseffekten. Fortführung der Sammlung der Bioproben und genomweite Assoziationsstudien

5. Berichte, Veröffentlichungen

- M. Timofeeva et al., Genetic polymorphisms of MPO, GSTT1, GSTM1, GSTP1, EPHX1 and NQO1 as risk factors of early-onset lung cancer, Int J Cancer (in press)
- A. Guertler et al., The WST survival assay – an easy and reliable method to screen radiation sensitive individuals, Radiat Prot Dosimetry, submitted

Zuwendungsempfänger: Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz		Förderkennzeichen: 02 NUK 007D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Kindliches Krebsrisiko nach diagnostischen Strahlenuntersuchungen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2009 bis 31.12.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 252.449,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Blettner	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Teilprojekt 3 gliedert sich in zwei Teilprojekte 3a und 3b.

TP3a: Ziel des TP3a war die Durchführung einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie zur Identifikation von genetischen Markern der individuellen Strahlenempfindlichkeit in einem Kollektiv von Kindern mit bekannter Belastung mit Röntgenstrahlung. Eine vorangehende systematische Literaturübersicht sollte Aufschluss darüber geben, welche genetischen Faktoren für Kinderkrebs bekannt sind bzw. weiterer Forschung bedürfe. Wie bereits im letzten Antrag beschrieben, ergab die Literaturrecherche, dass eine ausgeprägte Heterogenität möglicher genetischer Grundlagen strahleninduzierter Tumoren bei Kindern vorliegt. Es wurde gezeigt, dass es keine sinnvollen genetischen Konstellationen gibt, die sich in der Fall-Kontrollstudie untersuchen lassen. Hinzu kommen die geringen Fallzahlen in der Kohorte (insgesamt 87 Fälle aus einem Beobachtungszeitraum von mehr als 20 Jahren) sowie die Tatsache, dass nur für einen geringen Teil dieser Gruppe biologisches Material gesammelt wurde bzw. zugänglich ist. Die Power für die zunächst geplante Studie ist also extrem niedrig, und das Teilprojekt in dieser Form nicht durchführbar.

TP3b: Untersucht werden soll das Krebsrisiko im Kindesalter (von 0 bis 14 Jahren) nach Exposition mit ionisierender Strahlung durch Computertomographien.

Bezug zu anderen Vorhaben:

TP3a, TP3c, (TP2a, TP1b, TP3d, TP3e, TP1d)

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

TP3a: Im Berichtszeitraum wurden eine Literaturübersicht zu prädisponierenden genetischen Strahlensensitivität für Krebs im Kindesalter durchgeführt.

TP3b: Für den Berichtszeitraum:

- Probeweise Datenerhebung in einer Klinik
- Erprobung der Identifikation einschussfähiger Probanden
- (Weiter-)Entwicklung einer Software zur Extraktion der Dosisdaten

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

TP3a: Das Krebsgeschehen im Kindesalter in der Kohorte entspricht demjenigen der Allgemeinbevölkerung. Unter den 87 inzidenten Krebsfällen sind 33 (38 %) Fälle von Leukämie, 13 von Lymphomen, 10 Tumore des Zentralnervensystems und 31 andere Tumore.

Mit genetischen Faktoren, die eine individuelle Strahlensensitivität und damit die Krebsentstehung begünstigen, befassen sich eine Vielzahl Forschungsprojekte mit sehr unterschiedlichen Ansätzen. Untersucht werden genetische Mutationen, insbesondere in Genen, die an der Regulation des Zellzyklus' und der DNS-Reparatur beteiligt sind, aber auch die Genexpression und quantitative Messungen der Geschwindigkeit der Zellreparatur. Die meisten dieser Studien sind in-vitro Experimente, z. B. an Tumormaterial oder DNS bestimmter Patientengruppen, nur wenige epidemiologische Studien sind vertreten. Einige Ergebnisse für Erwachsene gibt es aus EU-geförderten Programmen wie RISK-RAD, GENE-RAD-RISK, und Zwillingsregistern. Mit Kinderkrebs befassen sich sehr wenige Studien, und mit sehr unterschiedlichen Fragestellungen. In der Literaturübersicht wurden 8 Studien gefunden, 6 darunter zu Strahlentherapierten jungen Patienten, eine zu Gewebeproben in der Chernobyl Tissue Bank, und eine zu akuter lymphatischer Leukämie im Kindesalter im Zusammenhang mit diagnostischen Röntgenuntersuchungen. In letzterer ergaben sich wenige Hinweise auf ein erhöhtes bzw. vermindertes Leukämie-Risiko bei Trägern von Genmutationen in zwei in der DNS-Reparatur involvierten Genen (APE ex 5 und HMLH1 ex 8).

TP3b: Bisher wurde in der Pilotphase die Durchführung, speziell die Dateninfrastruktur der deutschen, klinischen, radiologischen Institute, evaluiert: Eine Auswertung der Papierakten scheidet aus praktischen Gründen aus. Die elektronischen Daten sind seit den frühen 90er Jahren in sehr heterogener Form vorhanden, dennoch aber auswertbar. Ab Ende der 90er sind die Daten in einer zweiten Datenbank sehr homogen aber nur bezüglich der Dosimetrie vorhanden. Ein größeres Hindernis wird die Identifizierung der mit dem Endpunkt assoziierten Expositionen. Indikation und Diagnose liegen nur in Freitext vor. Es bedarf medizinischer Expertise, diese auszuwerten. Die für den Berichtszeitraum angesetzten Arbeiten wurden erfolgreich absolviert: Die Stammdaten aus einer Klinik liegen vor, in einer zweiten werden sie extrahiert. Die Identifikation einschussfähiger Patienten scheint nur über nachträgliches Selektieren möglich zu sein. Die Dosisextraktionssoftware hat große Fortschritte gemacht und wird im voraussichtlich im September erstmals getestet.

4. Geplante Weiterarbeiten

TP3a: Dieses Teilprojekt ist abgeschlossen.

TP3b: Das Teilprojekt wird der Planung entsprechend fortgeführt. Meilensteine und Vorhaben können in früheren Berichten nachgelesen werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 007E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Einfluss von Rb1 Gen-Variationen auf die Ausbildung akuter Nebenwirkungen und auf das Auftreten bösartiger Strahlenspätchäden nach den bei einer konventionellen Strahlentherapie angewendeten Gamma-Dosen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2009 bis 31.12.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 401.619,00 EUR	Projektleiter: Prof. Atkinson	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Im Rahmen des geplanten Forschungsverbundes sollen epidemiologische, *in vivo*-, und *in vitro* Untersuchungen durchgeführt werden, um die Bedeutung der strahleninduzierten genomischen Instabilität bei der individuellen Ausprägung von Strahlenschäden zu untersuchen. Gene und Genvarianten sollen identifiziert werden, die ein erhöhtes individuelles Risiko für die Ausbildung von strahleninduzierten Akut- und Spätchäden vermitteln. Im Teilprojekt E sollen die Auswirkungen der genomischen Instabilität in klinischen Modellen analysiert werden. In Teilprojekt E1 (Federführend Atkinson) wird die Auswirkung von Retinoblastom-Mutationen bei Tumor- und Normalgewebe nach therapeutisch relevanten Strahlendosen erforscht. Im Teilprojekt E2 (federführend Multhoff) soll die Stressantwort von Normalgeweben anhand von humanen primären und immortalisierten Endothelzellen auf niedrig dosierte Bestrahlung (subletale Bestrahlung) untersucht werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

TP1:

- Zusammenstellung einer größeren Sammlung von Osteosarkomgeweben aus einer definierten Patientenkohorte (geplante Stückzahl von ca. 75-125 dieser seltenen Tumorart)
- Identifikation von Allelotypische Markersequenzen im Rb1 Gen
- Etablierung eines retrospektiven, biologischen Dosimetrie-Systems, um die akut- und Spätreaktion der Patienten auf die Strahlentherapie zu parametrisieren

TP2:

- Bestrahlung (0 Gy, 4 Gy) von primären und immortalisierten Endothelzellen
- Durchflusszytometrische Analysen der Zellen (Hsp70, MICA/MICB, HLA-E, ULBP1-3)
- Analysen von Serumproben aus Tumorpatienten vor und nach Bestrahlung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

TP1: Die Sammlung von Patientenmaterial ist erfolgreich gestartet worden, so dass das Kollektiv inzwischen aus über 100 Fällen besteht. Eine SNP-basierte Genomanalyse ist für alle bisher gesammelten Tumorproben bereits durchgeführt worden und erlaubt die genomweite

Identifikation von Allel-Verlusten. Untersuchungen zur Individuellen Strahlenempfindlichkeit werden durch die Entwicklung von drei verschiedenen Methoden ermöglicht. In Methode 1 werden DNA-Doppelstrangbrüche mittels Immunofluoreszenz-Nachweis erfasst. Dieser gH2AX Fokus-Assay ist eine etablierte Methode mit extrem hoher Empfindlichkeit auch bei geringen Strahlendosen und dient als Standard für alle weiteren Untersuchungen. Methode 2 ist eine eigene Weiterentwicklung dieses Reparatur-Fokus Assays, bei dem gleichzeitig zwei Komponenten der DNA-Reparaturkomplexe mittels modifizierter Antikörper erfasst werden. Diese Methodik ergibt ein lineares Verhältnis zwischen in vitro applizierter Strahlendosis und Fokuszahl im Bereich zwischen 0,5 und 4 Gy. Als dritte Methode haben wir die Expressionsmuster zellulärer microRNAs als Indikator der Strahlenwirkung etabliert. Zurzeit identifizieren wir solche miRNAs, die eine Abhängigkeit von der Strahlendosis zeigen.

TP2: Ein genehmigter Ethikantrag für die Asservierung von Blut- und Serumproben und Tumorbiopsien von Tumorpatienten (Projektnummer: 2428/09: Gewinnung von Tumormaterial und Blut für die Erforschung der Hsp70-Expression als Tumormarker) vor, während und nach Strahlentherapie liegt vor. Die Kultivierung humaner primärer und immortalisierter mikro- und makrovaskulärer Endothelzellen ist im Labor von Frau Multhoff etabliert. Folgende primären Zellen und Zelllinien sind im Labor verfügbar: Mikrovaskuläre ECs: HMEC (human microvascular endothelial cells); EA.hy926 (immortalized human endothelial-like cell line HUVEC fused with the lung carcinoma cell line A549); HUVEC (primary human umbilical vein endothelial cells, makrovaskulär). Die Bestimmung des Stressparameters (Hsp70) in löslicher Form ist im Labor ebenfalls etabliert (ELISA). Erste Ergebnisse zeigen, dass nach Bestrahlung die Hsp70 Expression in immortalisierten, nicht aber in primären Endothelzellen ansteigt. In einem nächsten Schritt sollen Messungen an extrazellulärem Hsp70 im Serum von Patienten durchgeführt werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

TP1: Ein SOP für die RNA und DNA-Gewinnung aus Formalin-Fixiertem, Paraffin-eingebetteten Gewebe soll entwickelt und validiert werden. Anhand einer Kalibrierung von in-vitro bestrahlten Zellen aus verschiedenen Patienten wird der biologische Assays zur individuellen Strahlenempfindlichkeit geeicht. An Hand dieser experimentellen Daten werden dann für diese in-vitro behandelten Zellen die Dosis-Wirkungs-Koeffizienten bestimmt, bevor die Ergebnisse mit den tatsächlich in der Klinik beobachteten Akut- oder Spätfolgen der einzelnen Patienten verglichen werden. Ein Ethikantrag ist bereits bei der Medizinischen Fakultät der TUM gestellt, so dass an den Proben aus dem peripheren Blut die DNA-Schäden während der Strahlentherapie bestimmt werden können. Die zelluläre Spezifität der Assays zur individuellen Strahlenempfindlichkeit wird auf verschiedene Zellarten erweitert.

TP2: Es werden morphologische Analysen mit makro- und mikrovaskulärer Endothelzellen vor und nach subletaler Bestrahlung unter Fluss (IBIDI System, München Martinsried) durchgeführt. Es sollen funktionelle immunologische Veränderungen untersucht werden, die durch das veränderte Expressionsmuster von aktivatorischen und inhibitorischen Liganden für NK Zellen auf der Zellmembran induziert wurde.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Oberschleißheim		Förderkennzeichen: 02 NUK 008A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Physikalisch-technische Optimierung und Quantifizierung von CT-Systemen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2009 bis 31.12.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 231.229,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. rer. nat. Hoeschen	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Die globalen Zielsetzungen dieses Projektes sind:

- die Reduktion der Strahlenexposition der Bevölkerung durch technische Verbesserungen in der Computertomographie.
- Entwicklung standardisierter Verfahren zur Evaluation neuer Methoden oder Gerät.
- Die Kompetenz in Deutschland auf dem Gebiet des Medizinischen Strahlenschutzes und der Optimierung von diagnostischen Strahlenanwendungen zu erhalten und zu erweitern.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- Entwicklung von physikalischen Verfahren, mit deren Hilfe in der alltäglichen Praxis zum Einsatz kommende CT-Scanner evaluiert und quantitativ verglichen werden sollen.
- Test unseres neu entwickelten Verfahrens an CT-Scannern in einem Münchner Klinikum. Dabei soll auch ein Vergleich mit bisher zum Einsatz kommenden Evaluierungsmethoden durchgeführt werden.
- Monte-Carlo Simulationen von CT-Geräten, und neuen Geometrieansätzen die in unserer Abteilung entwickelt wurden.
- Charakterisierung von neuartigen CT-Geräten mit Hilfe der von uns (weiter-)entwickelten Evaluierungsmethoden.
- Entwicklung von Task-based basierten Methoden zur CT Charakterisierung.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- Monte-Carlo Simulationen des von unserer AG entwickelten, neuartigen CT-Gerätes – so genannte WATCH Geometrie (s. Veröffentlichungen) und CT d’or Geometrie am Juropa - Superrechner, Jülich
- Ein alternatives Qualitätsmessverfahren wurde in Zusammenarbeit mit der US-amerikanischen Food and Drug Administration weiterentwickelt, um mit mathematisch verbesserten Methoden CT Scanner zu charakterisieren
- Anschließend Charakterisierung von Rauschen und des Signal-zu-Rauschverhältnisses in der CT mit Hilfe des „task-based Ansatzes“ (s. Veröffentlichungen)
- Überarbeitung des Ansatzes bzgl. der Charakterisierung von konventionellen CT-Scannern
- Weitere Messungen bzgl. der inhärenten, charakteristischen Filterung eines CT-Scanners (erste Schritte bzgl. einer Zusammenarbeit mit der Projektgruppe Stiller, Heidelberg)
- Vorbereitung und Durchführung des Verbundtreffens in Berlin, Mai 2010
- Vorbereitung und Durchführung eines Treffens der am Verbund teilnehmenden Doktoranden und Diplomanden in Berlin, Mai 2010

4. Geplante Weiterarbeiten

- Überarbeitung eines wissenschaftlichen Artikels bzgl. der Charakterisierung von konventionellen CT-Geräten
- Fertigstellung einer Publikation bzgl. den durchgeführten Monte-Carlo Simulationen neuartiger CT-Systeme
- Rekonstruktion von CT-Bildern mit Hilfe des Bildrekonstruktionsalgorithmus OPED; Zusammenarbeit mit den Projektgruppen Rummeny aus München und Meyer aus Berlin
- Vorbereitung einer Publikation bzgl. des „task-based“ Ansatzes zur Charakterisierung von CT-Systemen

5. Berichte, Veröffentlichungen

A. A. Schegerer, H. Schlattl, W. Dietz, B. Renger, C. Brunner, E. J. Rummeny, C. Hoeschen, „Cascaded systems analysis in conventional x-ray ct: a new, objective approach“, Rad. Prot. Dos. 2010, 139, 439

A. A. Schegerer, M. Lingenheil, M. Klafien, T. Förster, M. Hrabe de Angelis, C. Hoeschen, „Development and quality characterization of a novel CT system“, in Medical Imaging: Image Processing, eds.: M. J. Flynn and J. Hsieh, Proc. SPIE 2010, 7622, 103. Diese Veröffentlichung ist mit dem “Poster Award” in Medical Imaging 2010 dotiert worden.

O. Tischenko, A. A. Schegerer, Y. Xu, C. Hoeschen, „Properties of a parameterization of Radon Projections by the reconstruction on circular disk“, in Medical Imaging: Image Processing, M. J. Flynn and J. Hsieh, eds., Proc. SPIE 2010, 7622, 85

C. C. Brunner, S. A. Hurowitz, S. F. Abboud, C. Hoeschen, and I. S. Kyprianou, “Noise characterization of computed tomography using the covariance matrix,” in Medical Imaging: Image Processing, M. J. Flynn and J. Hsieh, eds., Proc. SPIE 7622, 170, 2010

Zuwendungsempfänger: Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Grabengasse 1, 69117 Heidelberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 008B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Klinische Konzepte zur Minimierung der Strahlentherapie in der CT des Thorax		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2009 bis 31.12.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 201.824,88 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Kauczor	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziele des Forschungsvorhabens sind die Analyse und Quantifizierung der Strahlenexposition der Patienten in der Computertomographie (CT) von Thorax und Abdomen, um neue bzw. weiterführende Konzepte zur Reduktion der Strahlenbelastung zu erforschen und Modelle zu deren Vorhersage zu entwickeln. Zu diesem Zweck soll die Bildqualität in Abhängigkeit von der Strahlenexposition bei Thorax- und Abdomen-CT zunächst für Untersuchungen mit Standardprotokollen gemessen werden, um im Anschluss Ansätze zur Reduktion der Strahlenexposition in der CT des Thorax durch 3D Dosismodulation; 3D Filter-Techniken sowie rausch- und gewichtsadaptierte Dosiseinstellung zu untersuchen. Weiterhin sollen dosisreduzierte Protokolle für 4D-CT der Lunge und der Dual-Energy CT zur Messung von Perfusion, Ventilation und Bewegung sowie zur Gewebedifferenzierung entwickelt werden.

02NUK008G: Die medizinisch-radiologischen Projekte des Forschungsvorhabens werden eng mit den physikalischen Forschungsvorhaben des am Projekt "Biomedizinische Bildgebung" als Partner beteiligten Deutschen Krebsforschungszentrums abgestimmt (02NUK008G).

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Einstellung von wissenschaftlichem Personal (Arzt).
- AP2: Teilnahme an und Vorträge im Rahmen von Projekttreffen des Verbundprojekts: "Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen".
- AP3: Simulation verschiedener Dosisstufen auf der Basis von CT-Rohdaten und Bewertung der Bildqualität
- AP4: Messung der Bildqualität in Abhängigkeit von der Strahlenexposition von Standardprotokollen für Thorax- und Abdomen CT mittels geometrischer Phantome, Bestimmung von Dosisindizes und Dosislängenprodukten an allen zur Verfügung stehenden klinischen CT Scannern.
- AP5: Messung der Bildqualität in Abhängigkeit von der Strahlenexposition für dosisreduzierte sowie 3D dosismodulierte CT an allen zur Verfügung stehenden klinischen CT Scannern in Abhängigkeit von deren technisch gegebenen Möglichkeiten, einschließlich Dual-Energy CT. Entwurf und Etablierung dosisreduzierter CT-Protokolle.
- AP6: Test der Ergebnisse der Phantomexperimente und der Computersimulationen in vivo durch Messung der Strahlenexposition von Standard-, dosisreduzierten sowie 3D dosismodulierten Protokollen für Thorax- und Abdomen-CT im Tierexperiment.
- AP7: Korrelation der Ergebnisse von Phantom-, Simulations- und Tierexperimenten mit den Aufnahmeparametern (Scanparameter) sowie eine Analyse des Gesamtergebnisses im Hinblick auf eine weitere Reduktion der Strahlenexposition in der CT, z. B. durch Protokollanpassungen, technische Veränderungen, etc.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Abgeschlossen.

AP2: Vorbereitung der Materialien und Unterlagen für Teilnahme und Präsentation beim Treffen der Doktoranden und PostDocs des Verbundprojektes am 11.-12.05.2010 im Charite Campus Benjamin Franklin, Berlin. Es konnten die anderen Verbundteilnehmer, ihre wissenschaftlichen Ziele und Methoden und bislang erzielten Ergebnisse kennengelernt und Kontakte geknüpft werden. Der aktuelle Stand unseres Teilprojekts wurde von Herrn Dr. Stiller und Frau Veloza vorgestellt.

Beim halbjährlichen Projekttreffen im Rahmen des „91. Deutschen Röntgenkongresses“ am 12.05.2010 in Berlin wurden der aktuelle Stand des Forschungsvorhabens und Ergebnisse vorgestellt, sowie das weitere Vorgehen und die weitere teilprojektübergreifende Zusammenarbeit abgestimmt.

AP3: Die Auswertung zur Charakterisierung pulmonaler Rundherde auf Niedrigdosis CT Aufnahmen der Lunge im Vergleich zur Standarddosis wurde abgeschlossen, Paper erstellt und eingereicht.

AP4: In Kooperation mit 02NUK008G wurde die Beschaffung eines anthropomorphen Lungenphantoms auf den Weg gebracht (siehe 4. Geplante Weiterarbeiten).

AP5: Studie zur Bildqualität der Dual-Energy CT des Oberbauches (Leber) im Vergleich zum Standardprotokoll mit 120 kV Röhrenspannung. Ziel war die Untersuchung von potentiellen Organspendern für eine Leberlebenspende (n=17) mittels der Dual Energy CT Cholangiographie. Die Dual-Energy CT wurde bei zwei unterschiedlichen Spannungen (140 und 80 kV) durchgeführt. Ein dritter Datensatz wurde mit einer Gewichtung von 70% 140 kV, 30% 80 kV berechnet. Die Analyse umfasste die Sichtbarkeit der Gallenwege, Gallengangsdurchmesser, Gallengangsdichte, Rauschen, Signal-zu-Rauschen, und Kontrast-zu-Rauschen.

Ergebnisse: Größte Gallengangsdurchmesser wurden auf den kontrastoptimierten Bildern und im 80 kV Datensatz beobachtet. Die höchste Dichte in den Gallengängen wurde für die kontrastoptimierten Bilder (535.7 HU) und den 80 kV Datensatz (533.7 HU) detektiert. Das größte Bildrauschen fand sich im 80 kV Datensatz (39.3 HU). Signal-zu-Rauschen und Kontrast-zu-Rauschen waren in den Jodbildern und kontrastoptimierten Bildern am höchsten. Zusammenfassend erfährt die CT Cholangiographie durch den Einsatz der Dual-Energy Technik eine deutliche Qualitätsverbesserung. Dabei sollten die kontrastoptimierten Bilder für Detektion und Lokalisation der Gallengänge und die Jodbilder für die Messung der Durchmesser der einzelnen Gallengangssegmente eingesetzt werden (Kooperation mit 02NUK008G).

Auf obiger Studie basierend Folgestudie zur Dosisbelastung in Korrelation mit Bildrauschen, Kontrast-zu-Rauschen und Signal-zu-Rauschen bei der Dual-Energy CT des Oberbauches (Leber) im Vergleich zum Standardprotokoll mit 120 kV Röhrenspannung und einem dosisreduzierten Scanprotokoll mit 80 kV (Kooperation mit 02NUK008G).

AP6/7: Kooperation mit 02NUK008G: Phantomstudie mit anthropomorphem Phantom aus Wirbelkörpern zur Optimierung des Kontrast-zu-Rauschverhältnisses bei möglichst geringer Dosis für die Darstellung von Spinalarterien. Dabei wurden im Vergleich zum Standardprotokoll mit 120kVp Röhrenspannung systematisch die Parameter Röhrenspannung (80, 100, 120, 135 kVp), Röhrenstrom-Zeit-Produkt (60-330 mAs) und Kontrastmittelkonzentration variiert. Vorbereitung einer Publikation zu diesem Thema.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP2: Teilnahme am nächsten Verbundprojekt-Treffen zum am 19.11.10 im Helmholtz Zentrum München.

AP3: Publikation der aktuellen Auswertung.

AP4: Auswertung in Bezug auf Bildrauschen und erreichbare Auflösung in Korrelation zu Dosismessgrößen. Nachfolgend Durchführung der Messungen der Strahlenexposition von Standard- und dosisreduzierten Protokollen für Thorax-CT mittels geometrischer Phantome zur Bestimmung von Dosisindizes (CTDI) und Dosislängenprodukten (DLP) an verschiedenen CT-Scannern (Kooperation mit 02NUK008G).

AP5: Untersuchungen zur dosissparenden CT der Gewebedurchblutung (Perfusion) mittels Dual-Energy CT.

AP6/7: Kooperation mit 02NUK008G: Phantommessungen mit geometrischen und anthropomorphen Phantomen (Lungenphantom) mit Standard- und dosisreduzierten Protokollen für Thorax-CT zur Auswertung in Bezug auf Bildrauschen, Niedrigkontrastverhalten und erreichbare Auflösung in Korrelation zu den vorher bestimmten Dosismessgrößen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Sommer CM, Schwarzwaelder CB, Stiller W, Schindera ST, Heye T, Stampfl U, Ramsauer S, Bellemann N, Weitz J, Schmidt J, Grenacher L, Kauczor HU, Radeleff BA. Dual-energy CT-cholangiography in potential donors for living-related liver transplantation: Initial experience. Invest Radiol. 2010; 45:406-12.

Zuwendungsempfänger: Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 008C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Präklinische Evaluation innovativer CT- und MRT-Bildgebungsverfahren mit optimierter Strahlenexposition		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2009 bis 31.12.2011		Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010
Gesamtkosten des Vorhabens: 526.166,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Rummeny

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In diesem Teilprojekt sollen innovative neue Bildgebungsverfahren in der Computertomographie mit minimierter Strahlenexposition entwickelt und evaluiert werden. Die präklinische und später klinische Evaluation wird dabei anhand der CT-Perfusionsuntersuchung von abdominalen und thorakalen Organen durchgeführt. Darüber hinaus soll exemplarisch ein weitgehend automatisiertes Dosismanagement implementiert werden, welches die einfache Ermittlung von Patientendosen und durchschnittlichen Untersuchungsdosen erlaubt. Weiterhin dient das Projekt der Ausbildung von Strahlenschutzexperten in der medizinischen Bildgebung.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

1. Entwicklung innovativer Bildgebungsverfahren in der Computertomographie mit minimierter Strahlenexposition
 - a. Implementation des im Helmholtzzentrum München entwickelten OPED Rekonstruktionsverfahrens mit klinischen CT-Daten.
 - b. Implementation von Standard- Rekonstruktionsverfahrens mit klinischen CT-Daten zu Vergleichszwecken.
 - c. Implementation aller Rekonstruktionsverfahren auf Interventionellen Angiographiedaten (3D- Rotationsangiographie)
 - d. Vergleich der Verfahren auf Basis von Phantomuntersuchungen.
2. Präklinische und später klinische Evaluation der Verfahren
 - a. Vorbereitung der notwendigen BfS-Anträge um CT-Perfusionsuntersuchungen an Patienten durchführen zu können.
 - b. Durchführung der Patientenuntersuchungen.
 - c. Vergleich der Bildqualität für alle in Punkt 1 implementierten Verfahren und dem Herstellerverfahren des CT-Scanners.
3. Entwicklung eines Dosismanagementsystems
 - a. Extraktion der Expositionsdaten aus dem Bilddatensystem (PACS) und dem Dokumentationssystem (RIS).
 - b. Automatisierung der Datenextraktion, um immer aktuell zu bleiben
 - c. Berechnung der Patientenexposition aus den extrahierten Daten.
 - d. Statistische Auswertung der Patientenexpositionen.
4. Ausbildung von Strahlenschutzexperten in der medizinischen Bildgebung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Zum Arbeitspaket 1 wurden folgende Arbeiten durchgeführt:

- Implementation des OPED-Verfahrens mit sequentiellen Rohdaten des Somatom Sensation 64. (1a)
- Analyse der Resortierungsansätze für Spiral-CT Daten. (1a)
- Beginn der GPU-Implementierung für OPED. (1a)

- Beginn der Implementation von Standard- Rekonstruktionsverfahrens auf GPU. (1b)
- Dosisvergleich CT vs. 3D-Angiographie mittels TLD-Dosimetrie. (1d)
- Arbeiten an Kalibrationsverfahren zur 3D-Angiographie um eigene Rekonstruktionsverfahren etablieren zu können. (1c)

Zum Arbeitspaket 2 wurden folgende Arbeiten durchgeführt:

- Weitere Bearbeitung des für Patientenstudien notwendigen BFS-Antrages (Bundesamt für Strahlenschutz). (2a)
- Vorbereitung eines BFS-Antrages zur Untersuchung der Myocardperfusion mittels CT. (2a)

Zum Arbeitspaket 3 wurden folgende Arbeiten durchgeführt:

- Automatisierung der Datenextraktion für RIS ist Implementiert. (3b)
- Automatisierung der Datenextraktion für PACS ist in Arbeit. (3b)
- Abschätzung der Patientenexposition für CT ist implementiert. (3c)
- Abschätzung der Patientenexposition für DR und CR ist implementiert. (3c)
- Abschätzung der Patientenexposition für XA und RF ist in Arbeit. (3c)
- Erste statistische Auswertungen würden durchgeführt. (3d)

Zum Arbeitspaket 4 wurden folgende Arbeiten durchgeführt:

- Besuch der notwendigen Strahlenschutzkurse ist erfolgt.
- Weiter Erwerb der Sachkunde ist erfolgt.

Darüber hinaus wurden noch Untersuchungen an einem neuen, noch nicht kommerziell erhältlichen sog. „iterativen Rekonstruktionsverfahren“ durchgeführt, welches eine erhebliche Dosisreduktion in der CT verspricht. Ein Vortrag zu diesem Thema ist angenommen, eine Veröffentlichung ist im Review und weitere Vorträge sind angemeldet.

4. Geplante Weiterarbeiten

Zu Arbeitspaket 1.

- Vollständige Implementierung von OPED für Spiral-CT Daten.
- Vollständige Implementierung OPED auf GPU.
- Bildrekonstruktionen von Patientendaten mittels OPED.
- Bildrekonstruktionen von 3D Angiographie Daten.

Zu Arbeitspaket 2.

- Beginn der klinischen Studie.
- Vorbereitung weiterer BFS-Anträge.
- Etablierung von Perfusions-Auswerteverfahren.

Zu Arbeitspaket 3.

Kompletierung der Automatisierung.

- Vervollständigung der Dosiskalkulation.
- Entwicklung von Standardauswertungen.

Zu Arbeitspaket 4.

- Weiterführung der Ausbildung

5. Berichte, Veröffentlichungen

Charakterisierung eines Rauschunterdrückenden Rekonstruktions-Algorithmus. Peter B. Noël, Alexander Fingerle, Bernhard Renger, Dirk K. Müller, Ernst J. Rummeny and Martin Dobritz Accepted for DGMP Tagung in Freiburg 2010

Initial Performance Characterization of a Clinical Noise Suppressing Reconstruction Algorithm for MDCT. Peter B. Noël, Alexander Fingerle, Bernhard Renger, Lirian Goshen, Dirk K. Müller, Ernst J. Rummeny and Martin Dobritz Under Review with Medical Physics 2010

Monitoring der Patientendosis mittels Daten aus RIS und PACS. Bernhard Renger, Peter B. Noël, Sasha Zeiter, Ernst J. Rummeny; Vortrag auf dem 14. Fortbildungsseminar der Arbeitsgemeinschaft Physik und Technik in der DRG am 18.+19.6.2010 in Münster.

A Clinical Comparison Study of a novel Statistical Iterative - and Filtered Backprojection Reconstruction. Peter B. Noël, Alexander Fingerle, Bernhard Renger, Lirian Goshen, Dirk K. Müller, Ernst J. Rummeny and Martin Dobritz. Under Review with SPIE Medical Imaging 2011

Comparing image quality and radiation dose between new generation MDCT and CBCT systems. Omar Sultan, Martin Dobritz, Bernhard Renger, Ernst J. Rummeny and Peter B. Noël .Under Review with SPIE Medical Imaging 2011

Zuwendungsempfänger: Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 14195 Berlin		Förderkennzeichen: 02 NUK 008D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Reduktion der Strahlenexposition von Patienten auf dem Gebiet der CT-Angiographie, der Abdomen-CT und der Dual Source CT		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2009 bis 31.12.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 467.028,00 EUR	Projektleiter: Dr. Meyer	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Zielsetzung des am Standort Charité – Berlin durchgeführten Teilprojektes des Verbundprojekts (02NUK008D) ist zunächst die Ermittlung der Strahlenexposition bei der CT-Angiographie des Abdomens und anschließend der Vergleich der Bildqualität und Strahlenexposition an einem zu bauenden anthropomorphen Phantom unter Verwendung strahlensparender Akquisitionsprotokolle und fortschrittlicher Bildberechnungsalgorithmen unter Zusammenarbeit des Helmholtz-Zentrums München (02NUK008A) und des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (02NUK008C). Anschließend wird die Erprobung in einer Patientenpilotstudie angestrebt.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Gesamtvorhaben umfasst an der Charité:

Zunächst wird die Thermolumineszendosimetrie in der Radiologie zur Messung der Strahlenexposition am Alderson-Phantom und am Patienten etabliert.

Anschließend wird ein bisher nicht auf dem Markt verfügbares anthropomorphes Gefäßphantoms für den Einsatz im Alderson-Phantom gebaut. Mit Hilfe dieses Phantoms werden die bisher verfügbaren Untersuchungsprotokolle zunächst experimentell in Hinblick auf die Bildqualität und die Strahlenexposition optimiert. Anschließend erfolgt die klinische Überprüfung in einer Patientenpilotstudie.

In Zusammenarbeit mit dem Helmholtz-Zentrum werden die Rohdaten der CT-Untersuchungen mit dem am Helmholtz-Zentrum entwickelten neuen Bildrekonstruktionsalgorithmen am Phantom und in einer Patientenpilotstudie in Hinblick auf die Dosisreduktion untersucht und weiterentwickelt. Ziel ist es eine Dosisreduktion von etwa 50 % zu erreichen. Die so gewonnen Bilder werden im Hinblick auf die Genauigkeit der Stenosequantifizierung mit dem Goldstandard (bisheriges Standarduntersuchungsprotokoll) verglichen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurde die TLD-Dosimetrie in Zusammenarbeit mit der Strahlentherapie der Charité am Campus Benjamin Franklin etabliert und validiert. Die Radiologieassistentin wurde in die Dosimetrie eingearbeitet und führt diese nun selbstständig durch. Die ersten Ergebnisse der Bestimmung der Strahlenexposition mit der TLD-Dosimetrie liegen vor. Die ersten Gefäßphantome sind fertiggestellt und entsprechende Bilddatensätze für die weiterführende Berechnung des am Helmholtzzentrum entwickelten OPED-Algorithmus wurden akquiriert. Die Bildrekonstruktion mit dem OPED wird zunächst für den sequentiellen Akquisitionsmodus durchgeführt und anschließend auf den Spiralmodus übertragen.

Am 11.05. und 12.05.2010 fand vor dem Deutschen Röntgenkongress in Berlin ein organisiertes Doktoranden–Fortbildungssymposium zur Vorstellung der jeweiligen Teilprojekte und Netzwerkbildung statt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im nächsten Berichtszeitraum ist die weitere Optimierung des antropomorphen Gefäßphantoms vorgesehen.

Weiterhin soll nach der Etablierung der TLD-Dosimetrie die Bestimmung der Strahlenexposition am Alderson-Phantom unter Simulation verschiedener Körperfettmassen durchgeführt werden. Nach Fertigstellung der antropomorphen Gefäßphantome, sollen diese unter Variation der Strahlenexposition gemessen und das Optimum zwischen Bildqualität und Strahlenexposition ermittelt werden.

Der am Helmholtz-Zentrum entwickelte Algorithmus soll weiter insbesondere an die im Spiralmodus akquirierten Rohdaten unseres CT-Gerätes angepasst werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Ammerländer Heerstr. 114-118, 26129 Oldenburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 008E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Individuelle Dosisbestimmung und Berechnung		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2009 bis 31.07.2012	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 314.803,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Poppe	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen.

In diesem Teilprojekt sollen Verfahren zur Individuellen Dosisbestimmung und Berechnung in der Radiologie speziell am CT entwickelt werden.

Im Rahmen des Verbundes besteht ein enger Austausch mit allen Verbundpartnern.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Im Rahmen des Teilprojektes sollen Verfahren zur Berechnung der Dosisverteilung im Körper erstellt werden. Das Arbeitsprogramm gliedert sich daher in

- a) Untersuchung von möglichen Verfahren zur Dosisberechnung,
- b) Untersuchung der notwendigen radiologischen Parameter,
- c) Untersuchung der Notwendigkeit der Individualisierung bzw. Parametrisierung verschiedener relevanter Parameter,
- d) Adaption von Verfahren aus Strahlentherapie (Organkonturierung, Organdosisberechnung etc.),
- e) Detaillierte Monte-Carlo Simulationen für verschiedene dosimetrische Situationen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

3.1 Einfluss des Umfangs der Patienten auf die Organdosen

In der radiologischen Diagnostik werden Organdosen meist aus messbaren Größen und Konversionsfaktoren berechnet, die z. B. aus Monte Carlo Simulationen an Voxelmodellen des Menschen unterschiedlicher Größe und Geschlechts bestimmt werden. Monte Carlo Simulationen direkt an den CT-Daten des Patienten sind nicht nur wegen der Rechenzeit sondern vor allem wegen der durchzuführenden Segmentierung der Organe sehr zeitaufwendig. Die systematische Untersuchung des Einflusses individueller Patientenparameter kann deshalb helfen die Dosisbestimmung in der Computertomographie weiter zu individualisieren.

Aus diesem Grund wurde durch Veränderung des Voxelmodells des männlichen ICRP Referenzmenschen (ICRP Publication 110) der Einfluss des Umfangs des Patienten auf Organdosen in der Computertomographie mittels Monte Carlo Simulationen untersucht.

Zur Untersuchung der Abhängigkeit des Umfangs des Patienten auf die Organdosen wurde mit Hilfe eines selbst entwickelten Programms eine jeweils gleichmäßige Schicht von Fettgewebe um den Thorax und Abdomenbereich hinzugefügt. Die Monte Carlo Simulationen wurden mit Hilfe des Programms GMctdospp, das am Institut für Medizinische Physik und Strahlenschutz an der Fachhochschule Gießen-Freidberg entwickelt wurde, durchgeführt.

Die normierten Organdosen für Lunge, Leber und Herz nehmen linear mit der hinzugefügten Dicke der

Schicht an Fettgewebe ab

3.2 Ein Programm zur Modifikation von Voxelmodellen des Menschen

Die Voxelmodelle bestehen aus vielen Volumenelementen (Voxel), die in Form eines Arrays mit Identifikationsnummern für jedes Organ vorliegen, das in Spalten, Zeilen und Schichten unterteilt ist. Die Modifizierung eines Voxelmodells kann prinzipiell durch Hinzufügen oder Löschen von Voxeln zur externen Kontur oder durch Überschreiben der Organidentifikationsnummern der Voxel erfolgen. Das vorgestellte Programm kann eingesetzt werden, um die Voxelmodelle der ICRP Referenzmensch nach Eingaben des Nutzers zu modifizieren. Dazu werden zusätzlich übliche Funktionen eines strahlentherapeutischen Bestrahlungsplanungssystems genutzt. Da die Veränderung eines Organs automatisch Veränderungen des umliegenden Gewebes verursacht, muss der Nutzer bei der Konturierung allerdings prüfen, ob die angewendeten Veränderungen anatomisch sinnvoll sind.

3.3 Berechnung der Dosisdepositionskernel in Luft, Wasser und Knochen mittels Monte-Carlo-Methoden

In dieser Arbeit wurden erste Schritte zu systematischen Studien von Dosisverteilungskern durchgeföhrt, um eine detaillierte dichteabhängige Analyse der Energiedeposition durch Kilo- und Megavolt Röntgenstrahlen zu ermöglichen. In dieser Arbeit werden die Kernel mit der Monte-Carlo-Methode für monoenergetische Strahlenfelder im Bereich zwischen 10 MeV und 20 MeV in der Luft, im Wasser und im knochenäquivalenten Material berechnet und ausgewertet. Hierzu wird der auf EGS basierte EDKncr Monte-Carlo-Code eingesetzt.

3.4. Translation der Methodiken der Strahlentherapie in die Röntgendiagnostik – Ein Weg zur Charakterisierung bzw. Verringerung der Dosisbelastung des Patienten?

In dieser Studie wurden exemplarisch mit Hilfe der üblichen Tools eines Bestrahlungsplanungssystems untersucht, inwieweit sich eine Individualisierung der Organdosisberechnung analog zur Strahlentherapie auswirken würde.

Im Vergleich zu Modellen des menschlichen Körpers kann es bei der Bestimmung der Strahlenexposition beim Thorax-CT individuell zu einer Über- bzw. Unterschätzung der Leberdosis kommen. Für eine genaue Dosisbestimmung in der Computertomographie ist daher eine Individualisierung der Dosimetrie notwendig. Die Adaption von Methodiken aus der Strahlentherapie scheint hierfür eine geeignete Möglichkeit zu sein.

4. Geplante Weiterarbeiten

Weitere systematische Untersuchungen zum Verhalten der Dosisdeposition unter idealisierten Bedingungen und mathematische Beschreibung der Dosisverteilungen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Von Boetticher H, Lüllau T, Lammers M, Poppe B. Exposition of the organ liver in computed tomography of the thorax: a new approach to individual dosimetry with methods of radiotherapy treatment planning, submitted to Health Physics

Lüllau T, von Boetticher H, Lammers M, Kamau E, Poppe B. Übertragung von Methoden zur Organdosisbestimmung bei der Bestrahlungsplanung auf die Röntgendiagnostik – ein Ansatz zur individuellen Dosimetrie des Patienten in der Radiologie. *Strahlenther Onkol* 2010; 186 (Sondernr. 1): 17

Lammers M., Kamau, E., Lüllau T, Willborn K., Boetticher H., Poppe B., Abschätzung der Dosen beim Mega Voltage Cone Beam CT, *Strahlenther Onkol* 2010; 186 (Sondernr. 1): 19

Kamau E., Lammers M., Lüllau T., von Boetticher H., Willborn K., Poppe B., Berechnung von Dosisdepositions-kernen in Luft, Wasser und Knochen mittels Monte-Carlo Methoden, *Strahlenther Onkol* 2010; 186 (Sondernr. 1): 106

Lüllau T, von Boetticher H, Lammers M, Poppe B. Einfluss des Umfangs des Patienten auf Organdosen in der Computertomographie. Eingereicht für die DGMP 2010, Freiburg

Lüllau T, von Boetticher H, Lammers M, Poppe B. Ein Programm zur Modifikation von Voxelmodellen des Menschen. Eingereicht für die DGMP 2010, Freiburg

Lüllau T, von Boetticher H, Lammers M, Poppe B. Exposition des Organs Lebers beim Thorax-CT – Auswirkungen einer individuellen Dosimetrie in der Computertomographie. Eingereicht für die DGMP 2010, Freiburg

Zuwendungsempfänger: Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Grabengasse 1, 69117 Heidelberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 008F
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Strahlenhygienische Bewertung und Optimierung diagnostischer und therapeutischer Verfahren in der Medizin		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2009 bis 31.12.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 671.961,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. med. Wenz	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Im Rahmen des Verbundprojektes werden am Universitätsklinikum Mannheim zwei Teilprojekte mit den folgenden Zielen bearbeitet:

- Erfassung und strahlenhygienische Bewertung der kumulativen Strahlenexpositionen von Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK).
- Funktionelle und pharmakologische Bildgebung für die biologisch-adaptierte Bestrahlungsplanung.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Teilprojekt 1: Strahlenexposition von KHK-Patienten

- 1.1 Patientenspezifische Erfassung der Häufigkeit und Art diagnostischer und interventioneller Strahlenanwendungen sowie der dokumentierten Expositionsparameter aus dem KIS/RIS des Universitätsklinikums Mannheim.
- 1.2 Dosisabschätzung für die verschiedenen Strahlenanwendungen.
- 1.3 Berechnung der kumulativen Dosis der Patienten sowie der mittleren Strahlenexposition pro KHK-Patient und Jahr; statistische Auswertung und strahlenhygienische Bewertung.

Teilprojekt 2: Funktionelle und pharmakologische Bildgebung für die Bestrahlungsplanung

- 2.1 Entwicklung von Bildgebungstechniken zur nichtinvasiven Quantifizierung von Mikrozirkulation, Mikromilieu und Energiestoffwechsel in Tumoren.
- 2.2 Entwicklung von Bildgebungstechniken zur Erfassung der Aufnahme und Retention von fluoridierten Chemotherapeutika im Tiermodell.
- 2.3 Entwicklung von mit Radiosensitizern beladenen kationischen Lipidkomplexen (vascular targeting).
- 2.4 Präklinische Untersuchungen zum Einfluss funktioneller Tumorparameter (Mikro-zirkulation, Mikromilieu, Energiestoffwechsel) bzw. von Pharmaka (Chemotherapeutika, Radiosensitizer-beladene Lipidkomplexe) auf die Strahlenwirkung.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- 1.1 Die patientenspezifische Erhebung der durchgeführten Strahlenanwendungen sowie der dosisrelevanten Untersuchungsparameter aus dem KIS und RIS des Klinikums bei Patienten mit den ICD-Codes 20, I21, I22, I23, I24 und I25 wurde fortgeführt.
- 1.2 Im Hinblick auf die Abschätzung der Strahlenexposition von KHK-Patienten wurde parallel zur Datenerfassung damit begonnen, ein Auswerteverfahren zu implementieren, mit dem aus den dokumentierten Projektswinkeln und dem Dosisflächenprodukt die Organdosiswerte für Koronarangiographien abgeschätzt werden können.
- 2.1 Für die nichtinvasive Quantifizierung des Energiestoffwechsels in Nagern wurden die erforderlichen

Bildgebungstechniken am hochauflösenden PET/CT-System (Biograph mCT) implementiert und anhand von Phantommessungen evaluiert. Unter Verwendung des speziell für die molekulare Bildgebung implementierten iterativen TrueX-Rekonstruktionsalgorithmus wurde über den für Tierstudien relevanten Untersuchungsbereich eine nahezu konstante Ortsauflösung von 2 mm ermittelt. Darüber hinaus wurden auf der Basis umfangreicher Phantommessungen Recovery-Faktoren für Zylinder mit unterschiedlichen Durchmesser ermittelt. Sie dienen dazu, Teilvolumeneffekte bei der Bestimmung der arteriellen Inputfunktion zu korrigieren, die für die pharmakokinetische Analyse dynamischer FDG-PET-Daten benötigt wird.

- 2.2 Die beiden im November 2009 eingestellten Doktoranden haben den aktuellen Stand der Forschung auf dem Gebiet ¹⁹F-MR-Bildgebung zur nichtinvasiven Quantifizierung der Tumorphypoxie bzw. des Uptakes fluorierter Chemotherapeutika in Form eines Exposés aufgearbeitet und das Arbeitsprogramm im Detail spezifiziert. Darüber hinaus wurde ein umfangreicher Review-Artikel zur Hypoxie-Bildgebung mit PET und MRT verfasst (Gärtner 2010).
- 2.3 Erste Liposomenformulierungen, die hauptsächlich aus DPPC bestehen und denen lipophile Polyamin-Wirkstofftransporter zugesetzt werden, werden zurzeit getestet. Die Liposomen beinhalten membranintegrierte Gold- bzw. Magnetnanopartikel. Letztere sollten als Kontrastmittel für MR Aufnahmen dienen. In einem ersten Ansatz wurden die Polyamintransporter mit Doxorubicin kovalent verknüpft, das durch seine Fluoreszenz eine Visualisierung einer chemisch induzierten Tumorreduktion im Tiermodell durch in vivo Bildgebungsverfahren erlaubt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im kommenden Halbjahr sind folgende Arbeiten vorgesehen:

Teilprojekt 1: Abschluss der Datenerhebung zu Art und Häufigkeit von Strahlenanwendungen bei KHK-Patienten; Durchführung von TLD-Messungen am Alderson-Phantom für verschiedene repräsentative Projektionswinkel bei der Koronarangiographie, Beginn der Dosisabschätzungen.

Teilprojekt 2: Implementierung von ¹⁹F-MRT-Techniken zur Untersuchung der Tumorphypoxie mit Perfluorcarbonen sowie der Aufnahme und Retention des fluorhaltigen Chemo-therapeutikums Gemcitabin. Untersuchung der Biokompatibilität, der intrazellulären Verteilung und der spezifischen Aufnahme der entwickelten Liposomformulierungen in Tumorzellen; wird eine zellkernnahe Verteilung erreicht, kann ggf durch kV-Röntgenstrahlung die Erzeugung von Auger-Elektronen gelingen, die die der Kernmembran anliegende DNA gezielt schädigen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Brix 2009: Brix G, Zwick S, Kiessling F, Griebel J. Pharmacokinetic analysis of tissue microcirculation using nested models: Multimodel inference and parameter identifiability. *Med Phys* 2009; 36: 2923-2933

Brix 2010a: Brix G, Veit R, Häusler U. Strahlenhygiene in der medizinischen Röntgenbildgebung: Expositionsbestimmung und Strahlenschutzmaßnahmen. *Radiologe*, im Druck

Brix 2010b: Brix G, Zwick S, Griebel J, Fink C, Kiessling F. Estimation of tissue perfusion by dynamic contrast-enhanced imaging: Simulation-based evaluation of the steepest-slope method. *Eur Radiology*, DOI: 10.1007/s00330-010-1787-6.

Brix 2010c: Brix G, Griebel J, Kiessling F, Wenz F. Tracerkinetic modeling of angiogenesis based on dynamic contrast-enhanced CT and MRI measurements. *Eur J Nucl Med Mol Imag.* 2010, 37: S31-S51

Fink 2010: Fink C, Krissak R, Lechel U, Graf T, Schmidt B, Brix G, Takx RAP, Abro JA, Schoenberg SO, Schoepf UJ. Radiation exposure at coronary CT angiography: Second generation dual-source CT versus 64-section single source and first generation dual-source CT. *AJR*, in review

Gärtner 2010: Gärtner FC, Souvatzoglou M, Brix, Beer AJ. Imaging of hypoxia using PET and MRI. *Curr Pharm Biotechnol.* Submitted.

Zuwendungsempfänger: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 008G
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Reduktion der durch computertomographische Untersuchungen hervorgerufenen Strahlenexposition		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2009 bis 31.12.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 109.417,26 EUR	Projektleiter: Dr. Stiller	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Forschungsvorhabens sind die Analyse und Quantifizierung der Strahlenexposition der Patienten in der Computertomographie (CT) von Thorax und Abdomen, um neue bzw. weiterführende Konzepte zur Reduktion der Strahlenbelastung zu erforschen und Modelle zu deren Vorhersage zu entwickeln. Zu diesem Zweck soll die Strahlenexposition von Thorax- und Abdomen-CT zunächst für Untersuchungen mit Standardprotokollen dosimetrisch bestimmt (Messung) werden. Basierend auf den Ergebnissen der vorhergehenden Dosimetrie sollen dosisreduzierte/-optimierte Scanprotokolle entwickelt (Reduktion der Strahlenexposition z. B. durch 3D-Dosismodulation, Rausch- und Gewichtsadaption, Einsatz spezieller Blenden und Filter) und deren Strahlenexposition mit der gleichen Methodik experimentell quantifiziert werden. In einem weiteren Schritt soll ein Monte-Carlo Computerprogramm zur Simulation der Strahlenexposition von CT-Untersuchungen entwickelt, getestet und mit den Ergebnissen der dosimetrischen Messungen korreliert und validiert werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

1. Einstellung von wissenschaftlichem Personal (Doktorand/in) auf die im Rahmen des Forschungsvorhabens über 3 Jahre finanzierte Doktorandenstelle.
2. Teilnahme an und Vorträge im Rahmen von Projekttreffen des Verbundprojekts: "Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen".
3. Bestimmung des aktuellen Stands wissenschaftlicher Forschung auf dem Gebiet der Computersimulation der CT, speziell im Hinblick auf CT-Dosisverteilungen, sowie auf dem Gebiet der Dosimetrie und dosimetrischer Messvorrichtungen in Hinblick auf die CT.
4. Planung der Monte-Carlo Computersimulation zur Bestimmung von Dosisverteilungen von CT-Untersuchungen; Aufsetzen einer Simulationsumgebung für die Monte-Carlo Simulation und eines Softwarepaketes zur Datenanalyse.
5. Messung der Strahlenexposition von Standardprotokollen für Thorax- und Abdomen-CT mittels geometrischer Phantome, Bestimmung von Dosisindizes und Dosislängenprodukten an allen zur Verfügung stehenden klinischen CT Scannern.
6. Messung der Strahlenexposition von Standardprotokollen für Thorax- und Abdomen-CT mittels anthropomorpher Phantome (z. B. Alderson RANDO) und Thermolumineszenzdosimetern (TLD) an allen zur Verfügung stehenden klinischen CT Scannern; nachfolgend Erstellung dreidimensionaler Dosiskarten.
7. Messung der Strahlenexposition für dosisreduzierte sowie 3D dosismodulierte CT an allen zur Verfügung stehenden klinischen CT Scannern in Abhängigkeit von deren technisch gegebenen Möglichkeiten, nachfolgend Erstellung dreidimensionaler Dosiskarten.
8. Monte-Carlo Simulationen von Dosisverteilungen von Thorax- und Abdomen-CT und dosisreduzierter CT in virtuellen Geometrien; Validierung und Vergleich von Simulations- und Phantommessergebnissen.
9. Test der Ergebnisse der Phantomexperimente und der Computersimulationen in vivo durch Messung der Strahlenexposition von Standard-, dosisreduzierten sowie 3D dosismodulierten Protokollen für Thorax- und Abdomen-CT im Tierexperiment.

10. Korrelation der Ergebnisse von Phantom-, Simulations- und Tierexperimenten mit den Aufnahmeparametern (Scanparameter) sowie eine Analyse des Gesamtergebnisses im Hinblick auf eine weitere Reduktion der Strahlenexposition in der CT, z. B. durch Protokollanpassungen, technische Veränderungen, etc.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

2. Treffen Doktoranden & PostDocs, 11.-12.05.2010, Charite Campus Benjamin Franklin, Berlin: Vortrag zum aktuellen Stand/den erzielten Ergebnisse des DKFZ-Teilprojekts (Titel: „*Experimental Dosimetry and Simulation of Computed Tomography Radiation Exposure: Approaches for Dose Reduction*“, Veloza).
Projekttreffen „Frühjahr“, „91. Deutschen Röntgenkongress“, 12.05.2010, Berlin: Vorstellung aktueller Stand/Ergebnisse des Forschungsvorhabens; Besprechung/Abstimmung weiteres Vorgehen/ weitere teilprojektübergreifende Zusammenarbeit.
„14. Fortbildungsseminar der Arbeitsgemeinschaft Physik und Technik in der bildgebenden Diagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft (APT)“, 18.-19.6.2010, Münster: Eingeladener Vortrag (Titel: „*Experimentelle Dosimetrie und Simulation der Strahlenexposition in der CT: Ansätze zur Dosisreduktion*“, Veloza).
3. Regelmäßige Aktualisierung der Literaturrecherche; Teilnahme an wissenschaftlichen Konferenzen (ECR 2010, 04.-08.03.2010, Wien (Stiller); 91. RöKo, 12.-15.05.2010, Berlin (Veloza/Stiller)).
5. Messung gefilterter Röntgenspektren bei verschiedenen CT Fächerwinkeln. Berechnung eines geometrischen Modells des Strahlenformfilters aus der winkelabhängigen Strahlungsintensität. Entwicklung eines mathematischen Theoriemodells der Filtergeometrie für zylindrische Scanobjekte.
6. Beschaffung, Installation und Inbetriebnahme von Material und Gerätschaften zur TL-Dosimetrie.
Koop. 02NUK008B: Anthropomorphes Lungenphantom bestellt (siehe 4. Geplante Weiterarbeiten).
- 6./7. Koop. 02NUK008B: Studie zur Darstellung von Spinalarterien zwecks CNR-Optimierung bei möglichst geringem Dosis Einsatz. Vorbereitung einer Publikation zu diesem Thema.
8. Erweiterung d. CT MC-Computersimulation um Energiesampling aus „echten“ gemessenen Röntgenspektren (vgl. „zu 5.“); Anpassung auf tatsächliche Scannergeometrie. Simulation verschiedener geom. Formfiltermodelle, damit Validierung der Simulationssoftware & -methode.
10. Vgl. „zu 6./7.

4. Geplante Weiterarbeiten

2. Teilnahme Projekttreffen „Herbst“ des Verbundprojekts, 19.11.2010, Helmholtz Zentrum München.
3. Weitere Beobachtung des aktuellen Standes der wissenschaftlichen Forschung.
5. Messungen/Auswertung der Strahlenexposition v. Standard- und dosisreduzierter Thorax-CT mittels geometrischer Phantome an den noch zur Verfügung stehenden CT-Scannern (gleiche Methodik).
6. Koop. 02NUK008B: Phantommessungen (geometrisch/anthropomorph) v. Standard- & dosisreduzierter Thorax-CT: Auswertung v. Bildrauschen, Niedrigkontrast, Auflösung, Korrelation zu Dosismessgrößen.
Kalibration der TLD auf CT-Röntgenenergien & -Strahlgeometrien, Überprüfung der Genauigkeit.
8. Erweiterung mathematisches Modell d. Filtergeometrie auf elliptische Scanobjekte. Berechnung f. unterschiedliche Halbachsenlängen; Simulation des Einflusses auf Röntgentransmission a.p. & lateral; Aufzeigen des Dosisersparungspotentials von objektformspezifischen Filtergeometrien. Erweiterung CT-Computer-simulation um Auslese deponierter Energie, inkl. Art d. phys. WW, Streuordnung, etc.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Veröffentlichungen:

- Sommer CM, Schwarzwäelder CB, Stiller W, Schindera ST, Heye T, Stampfl U, Ramsauer S, Bellemann N, Weitz J, Schmidt J, Grenacher L, Kauczor HU, Radeleff BA. Dual-energy CT-cholangiography in potential donors for living-related liver transplantation: Initial experience. *Invest Radiol.* 2010; 45:406-12.

Konferenzbeiträge:

- Stiller W: Grundlagen der Mehrzeilendetektor-CT (MDCT) – Technischer Aufbau, Prinzip der Bildrekonstruktion, Strahlenexposition. *Deutscher Röntgenkongress 2010, RöFo 2010*; 182:S87.
- Veloza LS, Kauczor HU, Stiller W. Monte Carlo Modeling of a Computed Tomography Bowtie Filter Using Measurements of Unattenuated X-ray Spectra: Comparison of Measurements with Geant4 Simulation. *BMT 2010 – 44. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik (DGBMT) im VDE. Extended Abstract Paper (4 Seiten) und Vortrag angenommen.*

Zuwendungsempfänger: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Oberschleißheim		Förderkennzeichen: 02 NUK 008H
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Entwicklung von Verfahren der tracerkinetischen Analyse der MR-Daten zur Absolutquantifizierung des Blutflusses, der vaskulären Permeabilität und der relativen Verteilungsvolumina		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2009 bis 31.12.2011	Berichtszeitraum: 01.01.2010 bis 30.06.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 116.661,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Englmeier	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Entwicklung von Verfahren der tracerkinetischen Analyse der MR-Daten zur Absolutquantifizierung des Blutflusses, der vaskulären Permeabilität und der relativen Verteilungsvolumina des intravasalen und interstitiellen Raumes, sowie die Entwicklung dazu erforderlicher Bildverarbeitungs- und Visualisierungstools.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Digitale Bildverarbeitung dynamischer Kernspinnammographie-Bildsequenzen

In den letzten Jahren bekam die dynamische Kernspinnammographie einen wichtigen Stellenwert in der Diagnostik und Charakterisierung raumfordernder Prozesse der weiblichen Brust als ergänzendes Verfahren zur morphologischen Bildgebung. Zeitliche Änderungen des Signal-Intensitätsverlaufs nach Gabe eines paramagnetischen Kontrastmittels reflektieren die zugrunde liegende Änderung der Kontrastmittelkonzentration. Sie liefern daher Informationen über die Mikrozirkulation und Mikrovasculatur. Im Fall des Mammkarzinoms kann diese Information genutzt werden zur Verbesserung der Diagnostik und des Therapie-Managements. Aufgabe der digitalen Bildverarbeitung ist es dabei, Tumorareale zu klassifizieren, die sich durch ein ähnliches Anreicherungsverhalten auszeichnen. Diese Cluster ähnlicher Kurven können dann einer pharmakokinetischen Analyse für eine genauere Charakterisierung der Tumorzirkulation unterzogen werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Clusteranalyse von dynamischen Kernspinnmammographie-Bildsequenzen

Ziel der durchgeführten Arbeiten war die Definition und Einführung eines Maßes mit dem zwei Clusterverfahren bei einem Datensatz einer Kernspinnmammographie verglichen werden konnten. Ein weiterer Aspekt dieser Untersuchung war die Abschätzung der geeigneten Anzahl von Clustern für eine Tumorregion.

Im Berichtszeitraum wurde die Anzahl der Cluster in der Tumorregion mit Hilfe der Gap-Statistik analysiert. Es wurde ein Verfahren entwickelt, das automatisch die Cluster-Zentren ermittelt und darauf aufbauend die ermittelte Clusterzentrenanzahl mit der Anzahl der Cluster aus der Gap-Statistik vergleicht. Bei dem bisher vorliegenden Datenmaterial ergab sich immer die gleiche Anzahl von Clustern bei beiden Verfahren. Auffällig ist, dass die Anzahl der Cluster scheinbar abhängig von der Größe des Tumors ist. Daher soll in den nächsten Monaten geprüft werden, ob die Anzahl der Cluster ein möglicher Indikator für die Heterogenität des Tumors ist (in Zusammenarbeit mit der Radiologie des Klinikums rechts der Isar, Technische Universität München, Kooperationspartner im Verbundprojekt).

4. Geplante Weiterarbeiten

- Heterogenitätsanalyse
- Vergleich der Ergebnisse verschiedener Clusterverfahren
- Evaluation der Ergebnisse aus der Segmentation durch Experten
- Definition und Vergleich von Ähnlichkeitsmassen
- Publikation der ersten Ergebnisse in Breast Cancer Research sowie Med Image Analysis

5. Berichte, Veröffentlichungen

Mohajer M, Brix G, Englmeier KH: *Unsupervised Clustering: What is the Proper Number of Clusters in the Clustering of DCE-MRI Data?* Posterpräsentation, AstroMed09, The Inaugural Sydney International Workshop on Synergies in Astronomy and Medicine, Sydney, Australia, 14-16 December 2009

Englmeier KH, Mohajer M, Griebel J, Brix G: *3 D- Visualization of Dynamic MR-Mammography.* Posterpräsentation, AstroMed09, The Inaugural Sydney International Workshop on Synergies in Astronomy and Medicine, Sydney, Australia, 14-16 December 2009

Mohajer M, Brix G, Englmeier KH: *A Novel and Fast Method for Cluster Analysis of DCE-MR Image Series for Segmentation of Breast Tumors.* Conference: Medical Imaging 2010: Biomedical Applications in Molecular, Structural, and Functional Imaging, San Diego, California, USA; Proc. SPIE, **7626**; 76260R; Eds: Robert C. Molthen, John B. Weaver (2010)

3 Verzeichnis der ausführenden Forschungsstellen

02 NUK 010G	ANSYS Germany GmbH, Birkenweg 14a, 64295 Darmstadt	34
	Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: CFD-Modellentwicklung und Validierung für die 3-dimensionale Simulation von Siedevorgängen in Brennelementen von DWR	
02 NUK 008E	Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Ammerländer Heerstr. 114-118, 26129 Oldenburg	138
	Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Individuelle Dosisbestimmung und Berechnung	
02 NUK 008D	Charité - Universitätsmedizin Berlin, Hindenburgdamm 30, 14195 Berlin	136
	Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Reduktion der Strahlenexposition von Patienten auf dem Gebiet der CT-Angiographie, der Abdomen-CT und der Dual Source CT	
02 NUK 003A	Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg	88
	Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; TP: Telomerschädigung und genomische Instabilität bei UV-induzierten Hautcarcinogenese	
02 NUK 004A	Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg	96
	Verbundprojekt Strahlentherapie: Systematische Analyse von Strahleneffekten mit Relevanz für Krebsentstehung und Krebstherapie: Von der molekularen Radio-Onkologie der Zelle bis zur Patientenbestrahlung mit Schweren Ionen	
02 NUK 008G	Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg	142
	Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Reduktion der durch computertomographische Untersuchungen hervorgerufenen Strahlenexposition	
02 NUK 006D	Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Geschwister-Scholl-Platz 1, 72074 Tübingen	116
	Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: Einfluss von EGFR-gerichteten Radionuklid-markierten Substanzen auf die Signaltransduktion nach externer Bestrahlung	
02 NUK 003D	Elbe Kliniken Stade-Buxtehude gGmbH, Bremervörder Str. 111, 21682 Stade	94
	Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; TP: Epigenetische Veränderungen, Schadensinduktion, Prozessierung und Reparatur	

Forschungszentrum Dresden-Rossendorf e.V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden	
02 NUK 006A	Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: Modifikation der molekularen Umgebung von Radionukliden und Bildgebung der Radionuklidmarkierten Substanz - Target Interaktion im Tiermodell 📖 110
02 NUK 010A	Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Entwicklung von CFD-Modellen für Wandsieden und Aufbau eines Bündeltests mit hochauflösender, schneller Röntgentomographie 📖 22
02 NUK 013A	Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Neutroneninduzierte Spaltung und andere transmutationsrelevante Prozesse 📖 52
Forschungszentrum Jülich GmbH, Wilhelm-Johnen-Str., 52428 Jülich	
02 NUK 005A	Verbundprojekt Biodosimetrie: Ein systembiologischer Ansatz für die Strahlenbiodosimetrie und die Analyse der individuellen Strahlensensitivität 📖 102
02 NUK 012E	Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Stabilitätsuntersuchungen und Entwicklung von kontinuierlichen Prozessen 📖 50
Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung angewandter Forschung e.V. (FhG), Hansastr. 27c, 80686 München	
02 NUK 009C	Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: Thermische Ermüdung in Kraftwerkkomponenten - Charakterisierung und Weiterentwicklung von Lebensdauermodellen; TP: Lebensdauerbewertung mit atomistischen und schädigungsmechanischen Werkstoffmodellen 📖 16
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Schlossplatz 4, 91054 Erlangen	
02 NUK 012C	Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Synthese, Struktur und Eigenschaften von Actinid-Komplexverbindungen mittels maßgeschneiderten Chelatliganden 📖 46
Friedrich-Schiller-Universität Jena, Fürstengraben 1, 07743 Jena	
02 NUK 002C	Verbundprojekt: Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen 📖 80
GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Planckstr. 1, 64291 Darmstadt	
02 NUK 001A	Verbundprojekt DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden; TP: Dynamik der Reparaturfaktoren an lokalisierten Schäden 📖 66

Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Oberschleißheim		
02 NUK 001E	Verbundprojekt DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden; TP: Zusammenhang mit AID induzierten Reparaturvorgängen	74
02 NUK 002B	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen	78
02 NUK 007A	Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Die Funktion von zellulären Pathways im Verlauf des Auftretens einer genetischen Instabilität von bestrahltem Gewebe	120
02 NUK 008A	Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Physikalisch-technische Optimierung und Quantifizierung von CT-Systemen	130
02 NUK 008H	Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Entwicklung von Verfahren der tracerkinetischen Analyse der MR-Daten zur Absolutquantifizierung des Blutflusses, der vaskulären Permeabilität und der relativen Verteilungsvolumina	144
Hochschule Zittau/Görlitz, Theodor-Körner-Allee 16, 02763 Zittau		
02 NUK 010C	Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Experimentelle Untersuchung von Siedevorgängen mit optischen Verfahren und Parameterbestimmung für CFD-Rechnungen an kleinskaligen Versuchsständen	26
Institut für umweltmedizinische Forschung gGmbH an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Auf'm Hennekamp 50, 40225 Düsseldorf		
02 NUK 003C	Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; TP: Mitochondriale Schäden	92
Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstr. 21, 55122 Mainz		
02 NUK 013E	Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Herstellung und Nutzung von Aktinidentargets	58
Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Kaiserstr. 12, 76131 Karlsruhe		
02 NUK 012B	Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Synthese und Charakterisierung von f-Element-Komplexen	44
Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München		
02 NUK 008C	Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Präklinische Evaluation innovativer CT- und MRT-Bildgebungsverfahren mit optimierter Strahlenexposition	134

	Kommunalunternehmen Klinikum Augsburg, Stenglinstr. 2, 86156 Augsburg	
02 NUK 007B	Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Machbarkeit einer Studie zum strahlenbedingten Risiko von Herz-/Kreislaufkrankungen auf Basis des KORA-Patientenkollektives	122
	Leibniz Universität Hannover, Welfengarten 1, 30167 Hannover	
02 NUK 002D	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen; TP: Transport und Verfügbarkeit von Uran und langlebigen Zerfallsprodukten in Auenböden der Mulde und Elbe	82
	Ludwig-Maximilians-Universität München, Geschwister-Scholl-Platz 1, 80539 München	
02 NUK 004D	Verbundprojekt Strahlentherapie: Systematische Analyse von Strahleneffekten mit Relevanz für Krebsentstehung und Krebstherapie: Modulation von Zelltodantworten zur gezielten Verbesserung der Strahlenwirkung	100
02 NUK 007C	Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Implikationen für Strahlensensitivität und Krebsrisiko	124
	Materialprüfanstalt Universität Stuttgart, Otto-Graf-Institut, Pfaffenwaldring 32, 70569 Stuttgart	
02 NUK 009A	Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: Untersuchungen zur Wechselwirkung zwischen Strömung und Struktur in Leichtwasserreaktoren; TP: Strukturmechanische Modellierung für gekoppelte Strömungs-Struktur-Simulationen	12
02 NUK 009E	Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: Thermische Ermüdung in Kraftwerkkomponenten - Charakterisierung und Weiterentwicklung von Lebensdauermodellen; TP: Lebensdauerbewertung mit mikromechanischen Werkstoffmodellen	20
	Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB), Bundesallee 100, 38116 Braunschweig	
02 NUK 033	TCAP-Neutronenflussstandard und Untersuchungen zur Messung inelastischer Neutronenstreuquerschnitte	62
	Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Regina-Pacis-Weg 3, 53113 Bonn	
02 NUK 002E	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen; TP: Der Einfluss radioaktiver Kontaminationen auf mikrobielle Gemeinschaften in Böden	84
	Ruhr-Universität Bochum, Universitätsstr. 150, 44801 Bochum	
02 NUK 010D	Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Übertragung der CFD-Wandsiedemodelle zur Anwendung in Lumped Parameter-Codes zur Beurteilung der RDB-Außenkühlung	28

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Grabengasse 1, 69117 Heidelberg		
02 NUK 004C	Verbundprojekt Strahlentherapie: Systematische Analyse von Strahleneffekten mit Relevanz für Krebsentstehung und Krebstherapie: Von der molekularen Radio-Onkologie der Zelle bis zur Patientenbestrahlung mit Schweren Ionen	98
02 NUK 008B	Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Klinische Konzepte zur Minimierung der Strahlentherapie in der CT des Thorax	132
02 NUK 008F	Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Strahlenhygienische Bewertung und Optimierung diagnostischer und therapeutischer Verfahren in der Medizin	140
02 NUK 012D	Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Spektroskopische Untersuchungen zur Stabilität und Koordination von Aktinidkomplexen mit ausgewählten Extraktionsliganden	48
Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen		
02 NUK 002A	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen	76
02 NUK 010F	Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Validierung von Unterkanal- und CFD-programmen anhand von Brennstab-Bündelversuchen	32
02 NUK 012A	Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Strukturelle Charakterisierung von Actinidenkomplexen sowie Screening neuer Partitioningliganden	42
Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		
02 NUK 001C	Verbundprojekt DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden; TP: Mechanismen an komplexen Läsionen	70
02 NUK 009D	Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: TP: Numerische Simulation und experimentelle Charakterisierung des Ermüdungsrissewachstums unter thermozyklischer Beanspruchung	18
Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		
02 NUK 002F	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Ausbreitungspfade von Radionukliden in Luft, Wasser, Boden; TP: Wechselwirkung von Uran(VI) mit Biofilmen	86

- 02 NUK 006B** Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: TP3: Zytotoxizität nach kombinierter interner und externer Bestrahlung in vitro; TP7: Kombinierte interne und externe Bestrahlung von Tumoren - PhD Programm; TP8: Wirkung einer internen oder kombinierten internen und externen Bestrahlungsart auf Normalgewebe  112
- 02 NUK 006E** Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: TP2: Numerische und praktische Dosimetrie; Dosimetrie für die interne und externe Bestrahlung von Zellkulturen und Versuchstieren  118
- 02 NUK 010B** Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Turbulenz und Blasendynamik  24
- 02 NUK 010H** Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Experimentelle Untersuchung des Einflusses reaktorspezifischer Kühlmittelzusätze auf Siedevorgänge  36
- 02 NUK 010I** Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Darstellung von Siedevorgängen mittels PIV und Optischer-Kohärenz-Tomographie  38
- 02 NUK 013B** Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden  54
-
- Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München**
- 02 NUK 007E** Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Einfluss von Rb1 Gen-Variationen auf die Ausbildung akuter Nebenwirkungen und auf das Auftreten bösartiger Strahlenspätchäden nach den bei einer konventionellen Strahlentherapie angewendeten Gamma-Dosen  128
- 02 NUK 010E** Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Einfluss von Turbulenz und Sekundärströmungen auf das unterkühlte Strömungssieden in reaktortypischen Konfigurationen  30
- 02 NUK 013F** Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Ultrasensitive Nachweismethoden für Radionuklide  60
-
- Universität Duisburg-Essen - Universitätsklinikum, Hufelandstr. 55, 45147 Essen**
- 02 NUK 001B** Verbundprojekt DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden; TP: Untersuchungen über Backup Mechanismen des DSB Reparatur  68
- 02 NUK 005C** Verbundprojekt Biodosimetrie: Ein systembiologischer Ansatz für die Strahlenbiodosimetrie und die Analyse der individuellen Strahlensensitivität; TP: ATM/ATR Signaltransduktionswege und Strahlenempfindlichkeit in Normal- und Tumor-Zellen  106

- | | | |
|--|---|-----|
| Universität Rostock, Universitätsplatz 1, 18055 Rostock | | |
| 02 NUK 005D | Verbundprojekt Biodosimetrie: Ein systembiologischer Ansatz für die Strahlenbiodosimetrie und der Analyse individueller Strahlenempfindlichkeit | 108 |
| Universität Stuttgart, Keplerstr. 7, 70174 Stuttgart | | |
| 02 NUK 009B | Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: Untersuchungen zur Wechselwirkung zwischen Strömung und Struktur in Leichtwasserreaktoren; TP: Strömungsmechanische Modellierung für gekoppelte Strömungs-Struktur-Simulationen | 14 |
| Universität zu Köln, Albertus-Magnus-Platz, 50931 Köln | | |
| 02 NUK 013D | Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Gamma-Imaging mit hochsegmentierten Germaniumdetektoren | 56 |
| Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20251 Hamburg | | |
| 02 NUK 001D | Verbundprojekt DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden; TP: Beiträge von Endverknüpfung und Rekombination | 72 |
| 02 NUK 005B | Verbundprojekt Biodosimetrie: Systembiologische Analyse der Strahlenbiodosimetrie und Bestimmung der individuellen Strahlenempfindlichkeit | 104 |
| 02 NUK 006C | Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: Einfluss von EGFR-gerichteten Radionucleotid-markierten Substanzen auf die DNA-Reparatur nach externer Bestrahlung | 114 |
| Universitätsklinikum Ulm, Albert-Einstein-Allee 29, 89081 Ulm | | |
| 02 NUK 003B | Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; TP: Alterungskorrelierte Prozesse der UVA-induzierten Hautkarzinogenese | 90 |
| Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz | | |
| 02 NUK 007D | Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Kindliches Krebsrisiko nach diagnostischen Strahlenuntersuchungen | 126 |