

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

PTE-N Nr. 29

BMBF geförderte FuE zu
„Nukleare Sicherheitsforschung“

Berichtszeitraum: 01. Januar - 30. Juni 2024

Projektträger Karlsruhe (PTKA)
Entsorgung

Oktober 2024

PTE-Berichte

Der Projektträger Karlsruhe (PTKA) informiert mit Fortschrittsberichten über den aktuellen Stand der von ihm administrativ und fachlich betreuten FuE.

Die Fortschrittsberichtsreihen behandeln folgende Themenschwerpunkte:

- Entsorgung gefährlicher Abfälle in tiefen geologischen Formationen (PTE Nr. x seit 1991, fortlaufend *)
- Stilllegung und Rückbau kerntechnischer Anlagen (PTE-S Nr. x seit 2001, fortlaufend #)
- Nukleare Sicherheitsforschung (PTE-N Nr. x seit 2010, fortlaufend)

Die Fortschrittsberichtsreihen sind online verfügbar:

www.ptka.kit.edu/ptka-alt/wte/287.php

Verantwortlich für den Inhalt sind die Autoren bzw. die entsprechenden Forschungsstellen. Das KIT übernimmt keine Gewähr insbesondere für die Richtigkeit, Genauigkeit und Vollständigkeit der Angaben sowie die Beachtung privater Rechte Dritter.

** Bis Ende des Jahres 2011 wurde in dieser Fortschrittsberichtsreihe auch über die BMBF-geförderte FuE zur untertägigen Entsorgung chemotoxischer Abfälle informiert. Die FuE-Schwerpunkte „Untertägige Entsorgung chemotoxischer Abfälle“ und „Sicherheitsforschung für Bergbauregionen“ wurden zum 31.12.2011 beendet.*

Bis Ende des Jahres 2016 wurde in dieser Fortschrittsberichtsreihe auch über die BMBF-geförderte FuE zu Stilllegung und Rückbau kerntechnischer Anlagen informiert. Seit 1.10.2016 wird dieser Förderschwerpunkt durch den Projektträger GRS betreut.

Vorwort

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

Die „Nukleare Sicherheitsforschung“ ist einer der Förderschwerpunkte des BMBF-Förderkonzeptes „Grundlagenforschung Energie 2020+“ sowie des 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung und umfasst FuE-Aktivitäten zu den Themenbereichen Reaktorsicherheitsforschung, Entsorgungsforschung sowie Strahlenforschung.

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

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

Dem Bericht liegt folgendes Gliederungsprinzip zugrunde:

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

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|--|------------|
| 1 | Verzeichnis der Fördervorhaben gemäß FuE-Themenbereichen. | 1 |
| 1.1 | Reaktorsicherheitsforschung | 1 |
| 1.2 | Entsorgungsforschung | 3 |
| 1.3 | Strahlenforschung..... | 6 |
| 2 | Formalisierte Zwischenberichte | 11 |
| 2.1 | Reaktorsicherheitsforschung | 11 |
| 2.2 | Entsorgungsforschung | 48 |
| 2.3 | Strahlenforschung..... | 121 |
| 3. | Verzeichnis der Forschungsstellen..... | 255 |

1 Verzeichnis der Fördervorhaben gemäß FuE-Themenbereichen

1.1 Reaktorsicherheitsforschung

| | | | |
|--------------------|--|--|--|
| 02 NUK 062A | Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt A | Karlsruher Institut für Technologie (KIT) |  12 |
| 02 NUK 062B | Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt B | Universität Stuttgart |  14 |
| 02 NUK 062C | Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt C | TU München |  16 |
| 02 NUK 062D | Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt D | Gesellschaft für Anlagen- und Reaktorsicherheit (GRS) gGmbH, Köln |  18 |
| 02 NUK 063 | Entwicklung einer quantitativen Methode zur Kernmaterialverifikation | TU Dresden |  20 |
| 02 NUK 067A | Verbundprojekt KONHCP: Konsolidierung des HTR Code Package (HCP), Teilprojekt A | TU München |  22 |
| 02 NUK 067B | Verbundprojekt KONHCP: Konsolidierung des HTR Code Package (HCP), Teilprojekt B | Becker Technologies GmbH, Eschborn |  24 |
| 02 NUK 068A | Verbundprojekt ROBIN: Entwicklung und Einsatz robuster elektrischer Mess- und Bildgebungsverfahren zur hochaufgelösten Erfassung von thermohydraulischen Parametern in Großversuchsanlagen der nuklearen Sicherheitsforschung, Teilprojekt A | TU Dresden |  27 |
| 02 NUK 068B | Verbundprojekt ROBIN: Entwicklung und Einsatz robuster elektrischer Mess- und Bildgebungsverfahren zur hochaufgelösten Erfassung von thermohydraulischen Parametern in Großversuchsanlagen der nuklearen Sicherheitsforschung, Teilprojekt B | Universität Erlangen-Nürnberg |  30 |
| 02 NUK 071 | NukSiFutur-Nachwuchsgruppe iCFD4NS: Innovative Algorithmen für strömungsmechanische Fragestellungen im Bereich der nuklearen Sicherheit | Universität der Bundeswehr München |  32 |
| 02 NUK 074A | Verbundprojekt MISHA: Modellierung von Innovativen Micro Modular Reactors mit Kalium | Universität Stuttgart |  34 |

| | | | |
|--------------------|--|--|--|
| | Heat Pipes mit der nuklearen Rechenkette der GRS, Teilprojekt A | | |
| 02 NUK 074B | Verbundprojekt MISHA: Modellierung von Innovativen Micro Modular Reactors mit Kalium Heat Pipes mit der nuklearen Rechenkette der GRS, Teilprojekt A | Gesellschaft für Anlagen- und Reaktorsicherheit (GRS) gGmbH |  37 |
| 02 NUK 078A | Verbundprojekt InnoPhase: Innovative Methoden der KI zur Beschreibung hochkomplexer Vorgänge in der späten Unfallphase, Teilprojekt A | Universität Stuttgart |  41 |
| 02 NUK 078B | Verbundprojekt InnoPhase: Innovative Methoden der KI zur Beschreibung hochkomplexer Vorgänge in der späten Unfallphase, Teilprojekt B | Ruhr-Universität Bochum |  44 |
| 02 NUK 092 | Erweiterung der THAI-Versuchsanlage als SMR-Integral-Anlage | Becker Technologies GmbH |  46 |

1.2 Entsorgungsforschung

| | | | |
|--------------------|---|--|--|
| 02 NUK 056A | Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt A | Sondervermögen Großforschung am Karlsruher Institut für Technologie (KIT) |  49 |
| 02 NUK 056B | Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt B | Forschungszentrum Jülich GmbH |  51 |
| 02 NUK 056C | Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt C | Helmholtz- Zentrum Dresden- Rossendorf e. V. |  53 |
| 02 NUK 056D | Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt D | TU Berlin |  55 |
| 02 NUK 056E | Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt E | Universität Bremen |  57 |
| 02 NUK 059A | Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt A | Sondervermögen Großforschung am Karlsruher Institut für Technologie (KIT) |  59 |
| 02 NUK 059B | Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt B | Helmholtz- Zentrum Dresden- Rossendorf e. V. |  61 |
| 02 NUK 059D | Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt D | Forschungszentrum Jülich GmbH |  63 |
| 02 NUK 059E | Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt E | Friedrich- Alexander- Universität Erlangen- Nürnberg |  65 |
| 02 NUK 059F | Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt F | Karlsruher Institut für Technologie (KIT) |  68 |
| 02 NUK 060A | Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt A | Helmholtz- Zentrum Dresden- Rossendorf e. V. |  70 |
| 02 NUK 060B | Verbundprojekt AcE: Grundlegende | RWTH Aachen |  78 |

| | | | |
|--------------------|---|--|--|
| | Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt B | | |
| 02 NUK 060C | Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt C | Forschungszentrum Jülich GmbH |  75 |
| 02 NUK 060D | Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt D | RWTH Aachen |  78 |
| 02 NUK 060E | Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt E | Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main |  80 |
| 02 NUK 066A | Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt A | Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V. |  82 |
| 02 NUK 066B | Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt B | Friedrich-Schiller-Universität Jena |  85 |
| 02 NUK 066C | Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt C | Leibniz Universität Hannover |  87 |
| 02 NUK 066D | Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt D | VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V. |  89 |
| 02 NUK 072 | NukSiFutur-Nachwuchsgruppe TecRad: Wechselwirkung von Technetium mit Mikroorganismen, Metaboliten und an Mineral-Wasser Grenzflächen - Radioökologische Betrachtungen | Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf e. V. |  91 |
| 02 NUK 075A | Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und ortsaufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massen-Spektrometrie, Teilprojekt A | Leibniz Universität Hannover |  93 |
| 02 NUK 075B | Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und ortsaufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massen-Spektrometrie, Teilprojekt B | Johannes Gutenberg-Universität Mainz |  95 |
| 02 NUK 077A | Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt A | Technische Universität Dresden |  97 |

| | | | |
|--------------------|---|--|---|
| 02 NUK 077B | Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt B | Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf e. V. |  100 |
| 02 NUK 077C | Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt C | Universität Leipzig |  103 |
| 02 NUK 080A | Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleunigergetriebene Neutronenquellen, Teilprojekt A | Universität zu Köln |  105 |
| 02 NUK 080B | Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleunigergetriebene Neutronenquellen, Teilprojekt B | Fachhochschule Aachen |  107 |
| 02 NUK 080C | Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleunigergetriebene Neutronenquellen, Teilprojekt C | Leibniz Universität Hannover |  109 |
| 02 NUK 088A | Verbundprojekt TRANSIENT: Verständnis von Struktur, Stabilität und Redox in Hochabbrandregionen von abgebrannten Mischoxid-Kernbrennstoffen, Teilprojekt A | Forschungszentrum Jülich GmbH |  111 |
| 02 NUK 088B | Verbundprojekt TRANSIENT: Verständnis von Struktur, Stabilität und Redox in Hochabbrandregionen von abgebrannten Mischoxid-Kernbrennstoffen, Teilprojekt B | Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf e. V. |  113 |
| 02 NUK 089A | Verbundprojekt SPIEG3L: Räumlich aufgelöste Spektroskopien zur Identifizierung von Grenzflächenprozessen und Spezies 3-wertiger Lanthaniden und Actiniden, Teilprojekt A | Gesellschaft für Anlagen- und Reaktorsicherheit (GRS) gGmbH |  115 |
| 02 NUK 089B | Verbundprojekt SPIEG3L: Räumlich aufgelöste Spektroskopien zur Identifizierung von Grenzflächenprozessen und Spezies 3-wertiger Lanthaniden und Actiniden, Teilprojekt B | Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf e. V. |  117 |
| 02 NUK 089C | Verbundprojekt SPIEG3L: Räumlich aufgelöste Spektroskopien zur Identifizierung von Grenzflächenprozessen und Spezies 3-wertiger Lanthaniden und Actiniden, Teilprojekt C | Friedrich-Schiller-Universität Jena |  119 |

1.3 Strahlenforschung

| | | | |
|--------------------|---|--|---|
| 02 NUK 054A | Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt A | GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenfors- chung GmbH |  126 |
| 02 NUK 054B | Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt B | Universitätsklinik um Essen |  128 |
| 02 NUK 054C | Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt C | Technische Universität Darmstadt |  130 |
| 02 NUK 055C | Verbundprojekt Radiometabolom: Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?, Teilprojekt C | TU Dresden |  134 |
| 02 NUK 057A | Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt A | Helmholtz- Zentrum Dresden- Rossendorf e. V. |  136 |
| 02 NUK 057B | Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt B | TU Dresden |  138 |
| 02 NUK 057C | Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt C | Universität Hannover |  140 |
| 02 NUK 057D | Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt D | VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V. |  142 |
| 02 NUK 057E | Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt E | Sondervermögen Großforschung am Karlsruher Institut für Technologie (KIT) |  145 |
| 02 NUK 058A | Verbundprojekt NANOSTRANG: Einflüsse strahleninduzierter, multipler und einzelner spezifisch-targetierter DNA-Strangschäden auf die übergeordnete meso- und nanoskalige Chromatinarchitektur und die Topologie von Reparaturfoci, Teilprojekt A | Universität Heidelberg |  147 |
| 02 NUK 058B | Verbundprojekt NANOSTRANG: Einflüsse | Universität des |  150 |

| | | | |
|---------------------|--|--|---|
| | strahleninduzierter, multipler und einzelner spezifisch-targetierter DNA-Strangschäden auf die übergeordnete meso- und nanoskalige Chromatinarchitektur und die Topologie von Reparaturfoci, Teilprojekt B | Saarlandes | |
| 02 NUK 061A | Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt A | Helmholtz-Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Oberschleißheim |  153 |
| 02 NUK 061B | Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt B | Universitätsklinikum Essen |  155 |
| 02 NUK 061C | Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt C | Klinikum der Universität München |  157 |
| 02 NUK 064A | Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt A | Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München |  160 |
| 02 NUK 064B | Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt B | Helmholtz-Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Oberschleißheim |  165 |
| 02 NUK 064C | Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt C | Albert-Ludwigs-Universität Freiburg |  167 |
| 02 NUK 065AX | Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt AX | Bundesamt für Strahlenschutz |  170 |
| 02 NUK 065B | Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt B | Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München |  172 |
| 02 NUK 065C | Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt C | Klinikum der Universität München |  174 |
| 02 NUK 065D | Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt D | VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V. |  177 |

| | | | |
|--------------------|---|---|---|
| 02 NUK 065E | Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt E | SARAD GmbH, Dresden |  179 |
| 02 NUK 069 | Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen nach niedrigen Strahlendosen: Mechanismen und zelluläre Auswirkungen | Technische Universität Darmstadt |  182 |
| 02 NUK 070A | Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt A | Albert-Ludwigs-Universität Freiburg |  185 |
| 02 NUK 070B | Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt B | Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung eingetragener Verein |  187 |
| 02 NUK 070C | Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt C | Alpharis Technology GmbH |  189 |
| 02 NUK 073 | NukSiFutur-Nachwuchsgruppe TOGETHER: (Osteo-) Immunologische geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten in der Strahlenempfindlichkeit und deren Konsequenzen für Perspektiven im Strahlenschutz | Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg |  191 |
| 02 NUK 076A | Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt A | Technische Hochschule Mittelhessen |  195 |
| 02 NUK 076B | Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt B | Philipps-Universität Marburg |  198 |
| 02 NUK 076C | Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt C | GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH |  202 |
| 02 NUK 076D | Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt D | Justus-Liebig-Universität Gießen |  204 |
| 02 NUK 076E | Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt E | Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf |  206 |
| 02 NUK 079 | NAUTILUS: Entwicklung experimenteller Methoden für die Untersuchung innovativer Ansätze zur Behandlung hochradioaktiver Abfälle und zur Reaktorsicherheit | Technische Universität Dresden |  209 |
| 02 NUK 081A | Verbundprojekt ESTRANGE: Gehirn-Assembloide als Modell zur Untersuchung von strahleninduzierten | GSI Helmholtzzentrum |  211 |

| | | | |
|--------------------|--|---|---|
| | neuropsychologischen Erkrankungen, Teilprojekt A | für Schwerionenforschung GmbH | |
| 02 NUK 081B | Verbundprojekt ESTRANGE: Gehirn-Assembloide als Modell zur Untersuchung von strahleninduzierten neuropsychologischen Erkrankungen, Teilprojekt B | Technische Hochschule Aschaffenburg |  213 |
| 02 NUK 082A | Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt A | Universitätsklinik um Essen |  215 |
| 02 NUK 082B | Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt B | Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main |  217 |
| 02 NUK 082C | Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt C | Universität Rostock |  219 |
| 02 NUK 083A | Verbundprojekt UV-DHDS: Effekte von UV-Exposition auf die Differenzierung von humanen dermalen Stammzellen in der Melanom-Genese, Teilprojekt A | Elbe Kliniken Stade-Buxtehude gemeinnützige Gesellschaft mit beschränkter Haftung (GmbH) |  221 |
| 02 NUK 083B | Verbundprojekt UV-DHDS: Effekte von UV-Exposition auf die Differenzierung von humanen dermalen Stammzellen in der Melanom-Genese, Teilprojekt B | Technische Universität Darmstadt |  224 |
| 02 NUK 084A | Verbundprojekt: PhyBioN: Physikalische und biologische Charakterisierung nuklearer Neutronen-Photonen Mischfelder, Teilprojekt A | Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz |  226 |
| 02 NUK 084B | Verbundprojekt: PhyBioN: Physikalische und biologische Charakterisierung nuklearer Neutronen-Photonen Mischfelder, Teilprojekt B | Technische Universität Dortmund |  228 |
| 02 NUK 085 | NuSSKo: Nutzung der ungerichteten Strahlung nuklearer Prozesse für die Sicherheitsbewertung von Komponenten | Universität Stuttgart - Otto-Graf-Institut - Materialprüfungsanstalt |  230 |
| 02 NUK 086A | Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt A | Klinikum der Universität München |  232 |
| 02 NUK 086B | Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt B | Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH) |  234 |
| | | | |

| | | | |
|--------------------|--|---|---|
| 02 NUK 086C | Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumortherapie-Versagen, Teilprojekt C | Universitätsklinik um Essen |  236 |
| 02 NUK 086D | Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumortherapie-Versagen, Teilprojekt D | Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main |  238 |
| 02 NUK 086E | Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumortherapie-Versagen, Teilprojekt E | Charité - Universitätsmedizin Berlin |  240 |
| 02 NUK 087 | STRATUM: Bedeutung metabolischer Subtypen in Tumoren für die therapeutische Strahlenantwort | Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH) |  242 |
| 02 NUK 090A | Verbundprojekt NeuStaRT: Neue innovative Strategien zur Radiosensitivierung von Medulloblastomen, Teilprojekt A | Universitätsklinik um Hamburg-Eppendorf |  244 |
| 02 NUK 090B | Verbundprojekt NeuStaRT: Neue innovative Strategien zur Radiosensitivierung von Medulloblastomen, Teilprojekt B | Universitätsklinik um Essen |  246 |
| 02 NUK 091A | Verbundprojekt ENDORSE: Einfluss von (dicht-)ionisierender Strahlung auf die immunmodulatorische Wirkung des Komplementsystems: Neue Perspektiven für Gesundheitsschutz und Tumortherapie, Teilprojekt A | GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH |  248 |
| 02 NUK 091B | Verbundprojekt ENDORSE: Einfluss von (dicht-)ionisierender Strahlung auf die immunmodulatorische Wirkung des Komplementsystems: Neue Perspektiven für Gesundheitsschutz und Tumortherapie, Teilprojekt B | Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg |  250 |
| 02 NUK 091C | Verbundprojekt ENDORSE: Einfluss von (dicht-)ionisierender Strahlung auf die immunmodulatorische Wirkung des Komplementsystems: Neue Perspektiven für Gesundheitsschutz und Tumortherapie, Teilprojekt C | TRON - Translationale Onkologie an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz gemeinnützige GmbH |  252 |
| | | | |

2 Formalisierte Zwischenberichte

2.1 Reaktorsicherheitsforschung

| | | |
|---|--|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Kaiserstr. 12, 76131 Karlsruhe | | Förderkennzeichen: 02 NUK 062A |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt A. | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2021 bis 31.05.2025 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 855.228,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr.-Ing. X. Cheng, Dr. rer. nat. Dipl.-Ing. A.F. Badea | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Leckageprobleme sowie einhergehende Verunreinigungen wurden festgestellt, weshalb das Fluid in der Versuchsanlage geprüft, teilweise entsorgt und gereinigt werden musste. Des Weiteren konnte der quadratische Ein-Stab-Kanal zusammengebaut werden und in die Versuchsanlage integriert werden. Zuletzt wurden Vakuumtests an der neu integrierten Teststrecke durchgeführt, um die Dichtheit zu prüfen.
- AP2: Das neu entwickelte mechanistische Modell wurde nun mit Hilfe, der aus AP1 erhaltenen experimentellen Post-Dryout Daten unter hohem Druck evaluiert. Jedoch weichen die Ergebnisse des Modells für den hohen Druckbereich stärker von den gemessenen Ergebnissen ab als für den gesamten Druckbereich. Der Grund hierfür liegt an der noch zu geringen Anzahl an Post-Dryout Daten im hohen Druckbereich. Das Modell musste demnach für den hohen Druckbereich verbessert werden. Beispielsweise wurde eine Korrelation zur Bestimmung des Grenzflächen Wärmeübergangs sowie ein Model für die Tropfengröße mit Berücksichtigung des Druckeinflusses integriert.
- AP3: Es wird intensiver an der Simulation der KIMOF Versuchsanlage gearbeitet. Dabei steht die GRS wöchentlich zur Verfügung, um bei Fragen und Problemen zu unterstützen.
- AP4: Das Projekttreffen in Stuttgart hat vom 14. – 15.05.2024 stattgefunden. Dabei wurden die neusten Ergebnisse und Erkenntnisse präsentiert sowie diskutiert. Des Weiteren gab es eine Führung durch die Versuchshalle des IKE's, wobei die SCARLETT Versuchsanlage vorgestellt wurde. Ebenso gab es ein Treffen der Doktoranden am IKE am 12. – 13.02.2024. Dabei konnte wieder eine intensivere und produktivere Zusammenarbeit, im Vergleich zu online Meetings, festgestellt werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: In den nächsten 6 Monaten wird der Ein-Stab-Kanal für die Experimente vorbereitet. Dafür werden Wärmeverlust- sowie Bilanzversuche durchgeführt. Im Anschluss daran starten die High-Speed Kamera Versuche zur Messung der Tropfengröße, -geschwindigkeit und -verteilung. Des Weiteren wird die CHF und Post-CHF Matrix aus der ersten Versuchssession so weit wie möglich abgefahren, um den Geometrieinfluss auf die CHF und den Post-Dryout Wärmeübergang zu überprüfen.
- AP2: Im weiteren Verlauf des Projekts wird das bereits entwickelte mechanistische Modell zur Bestimmung des Post-Dryout Wärmeübergangs weiter verbessert und mit den neu erhaltenen Daten des Tropfenverhaltens evaluiert. Des Weiteren wird das Modell für die Tropfenablagerung auf Grundlage weiterer Analysen der CFD-Ergebnisse modifiziert.
- AP3: Mit der Hilfe der GRS wird die Simulation der KIMOF Versuchsanlage vorangebracht. Dabei wird die neue Version verwendet, in der das Arbeitsfluid R-134a integriert ist.
- AP4: Das nächste Projekttreffen, welches am LES an der TUM stattfinden wird, wird geplant. Es wird voraussichtlich im Oktober abgehalten. Parallel dazu finden weiterhin die AP sowie die Doktoranden Meetings in einem Vier-Wöchigen Turnus statt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Zihan Xia, Xu Cheng, Wei Liu, „CFD simulation on droplet behaviour in post-dryout region“, *Kerntechnik*, Band 89 Heft 2, <https://doi.org/10.1515/kern-2023-0052>

| | | |
|--|--|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität Stuttgart, Fakultät 4 - Energie- Verfahrens- und Biotechnik, Institut für Kernenergetik und Energiesysteme (IKE) | | Förderkennzeichen: 02 NUK 062B |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt B | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2021 bis 31.05.2025 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 846.526,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr.-Ing. Jörg Starflinger | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Zu AP1: Die in der Versuchsmatrix des Verbundprojekts vorgesehen Experimente mit der neuen Teststrecke mit 10 mm Rohrdurchmesser wurden vollständig durchgeführt und ausgewertet. Die Ergebnisse wurden darauf vorbereitet, in die gemeinsame Datenbank des Verbundprojekts übernommen zu werden. Neben den Messdaten in digitaler Form umfasst dies auch die zugehörige Dokumentation (Versuchsstrecken, Messverfahren, Auswertemethoden). Mit der Teststrecke mit 6 mm Rohrdurchmesser wurden 80% ($p_r=0.7-0.95$) der in der Versuchsmatrix vorgesehenen Experimente durchgeführt. Der Aufbau des elektrischen Verteilers für die geplanten Experimente mit nichthomogener Beheizung wurde abgeschlossen. Mit der Programmierung der Messtechnik (Hall-Sensoren) wurde begonnen.

Zu AP2: Durch eine detaillierte Analyse des mechanistischen Modells von Okawa konnten mehrere Verbesserungspotentiale, insbesondere hinsichtlich der Beschreibung des Umschlagspunktes zur Ringströmung, identifiziert werden. Es wurden alternative Ansätze entwickelt, die zu einer physikalisch robusteren Beschreibung des Phänomens führen.

Die im Rahmen des Projektes zusammen getragenen experimentellen Daten wurden zu einer Datenbank zusammengefasst und deren Plausibilität mittels Korrelationen überprüft, deren Zuverlässigkeit im Vorfeld anhand der bestehenden Datenbank mit Literaturdaten analysiert wurde. Für die Dryout-Daten wurden Parameterstudien durchgeführt, um die wichtigsten Einflussgrößen für die Entwicklung einer neuen Korrelation zu identifizieren.

Zu AP4: Die Projektmitarbeiter stellten ihre Forschungsergebnisse anhand von Postern am 08. Juni im Rahmen des Tags der Wissenschaft der Universität Stuttgart einem interessierten Publikum vor. Vom 10. – 13. Juni nahmen beide Mitarbeiter an der Kerntechnik Tagung in Leipzig teil. Vom 17. – 20. Juni nahm der mit den experimentellen Aufgaben betraute Mitarbeiter am SWINTH Workshop in Dresden teil. Für diese Tagungen wurde jeweils von den Teilnehmern ein Artikel für die Tagungsbände eingereicht.

4. Geplante Weiterarbeiten

Zu AP1: In Abstimmung mit den Partnern im Verbundprojekt sollen zusätzliche Experimente in der Teststrecke mit 10mm Rohr mit zwei zusätzlichen Unterkühlungen durchgeführt werden. Anschließend soll die Anlage für die Versuche mit nichthomogener Beheizung umgebaut und anschließend die Experimente durchgeführt werden. Parallel zu den Umbauarbeiten sollen ergänzende Untersuchungen mit den 8- und 4mm-Teststrecken durchgeführt werden. Nach Abschluss der Messungen sollen diese ausgewertet werden und in die gemeinsame Datenbank des Verbundprojekts einfließen.

Zu AP2: Das mechanistische Modell soll insbesondere im Hinblick auf die Vorhersagegenauigkeit im hohen nahkritischen Druckbereich weiter ausgebaut und verbessert werden. Derzeit wird eine eigene empirische Korrelation auf Grundlage der im Rahmen des Projektes erhaltenen experimentellen Daten entwickelt. Diese Korrelation soll an die Korrelation von Song angelehnt werden, die DNB im hohen Druckbereich präzise vorhersagt, aber bei Dryout Daten Schwächen zeigt. Die neu entwickelte Korrelation soll Dryout im hohen Druckbereich präzise vorhersagen. Ziel ist die Implementierung der Korrelation im thermohydraulischen Systemcode ATHLET.

5. Berichte, Veröffentlichungen

S. Leopoldus, M. Buck, J. Starflinger: "Critical Review of Okawa's Film Flow Model", Kerntechnik 2024, Leipzig, 11.-13. Juni 2024.

J. Bronik, M. Buck, J. Starflinger: "Experimental Investigation of Heat Transfer at Critical Heat Flux and Post Critical Heat Flux in CO₂ Flow at High Subcritical Pressures", Kerntechnik 2024, Leipzig, 11.-13. Juni 2024.

J. Bronik, M. Buck, J. Starflinger: "Critical Heat Flux Detection and Temperature Profile Measurement with OFDR in a Carbon Dioxide Cooled Tube at High Subcritical Pressures.", SWINTH24, Dresden, 17.-20. Juni 2024.

| | | |
|--|--|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität München, 80290 München | | Förderkennzeichen: 02 NUK 062C |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt C | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheitsforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2021 bis 31.05.2025 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 859.872,00 EUR | Projektleiter: Univ.-Prof. Dr.-Ing. Hartmut Spliethoff | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum vom 01.01.2024 - 30.06.2024 wurden folgende Arbeiten durchgeführt:

- AP1: Die Anzahl an durchgeführten Versuchen konnte im Berichtszeitraum von 123 auf 191 erhöht werden. Hierbei wurden verschiedene Druckstufen, Eintrittsunterkühlungen und Wärmestromdichten untersucht. Der Fokus lag auf dem Druckbereich $p_r > 0,9$. Gleichzeitig konnte im Berichtszeitraum die finale Entwurfsprüfung für das Umbauvorhaben durch den TÜV abgeschlossen werden. Gemäß Entwurfsprüfung müssen Fertigung und Prüfung nach DIN EN 12952 erfolgen. Die Übereinstimmung der Werkstoffeigenschaften der verwendeten Materialien und Halbzeuge mit dem Vd-TÜV Werkstoffdatenblatt 485 muss daher durch ein jeweiliges Werkstoffzeugnis nach EN10204/3.2 bestätigt werden. Entsprechend wurde nach Rücksprache mit dem TÜV die Durchführung von Materialeinzelgutachten für bereits vorhandene Werkstoffe und das bestellte Verdampferrohr geplant.
- AP2: Die Implementierung des ausgewählten mikromechanistischen Modells zur Beschreibung des DNBs in Python wurde im Berichtszeitraum abgeschlossen. Dieses postuliert den DNB als Stabilitätsgrenze des Wandsiedemodells. Insbesondere wurden verschiedene Submodelle zur Beschreibung der Schließungsmodelle des Blasen siedens (Blasenablösedurchmesser, Keimstellendichte, usw.) variiert. So konnte eine Modellkombination gefunden werden, mit der der DNB im nahkritischen Druckbereich am besten vorhergesagt werden kann. Das bestehende CFD-Modell, das die Untersuchung von Siedevorgängen in vertikalen Strömungsrohren ermöglicht, wurde zudem so weiterentwickelt, dass es auch für die anderen im Projekt relevanten Fluide anwendbar ist. Mithilfe einer Dimensionsanalyse wurden vergleichbare Fälle mit unterschiedlichen Fluiden simuliert und verglichen. Zudem wurde das Modell so erweitert, dass es höhere Wärmestromdichten – und in der Folge Siedekrisen 1. Art – abbilden kann.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im nächsten Berichtszeitraum sind folgende Arbeiten geplant:

- AP1: Bis zum Start der Demontage der derzeitigen Verdampferstrecke sollen letzte Messkampagnen mit der HIPER Versuchsanlage, sowie Validierungsmessungen durchgeführt werden. Die Demontage der Teststrecke sowie die Fertigung der ersten Komponenten für die neue Teststrecke sollen bereits parallel zur Materialeinzelbegutachtung stattfinden, sodass im nächsten Berichtszeitraum ein möglichst vollständiger Umbaustand erreicht wird.
- AP2: Das o.g. mechanistische Modell soll für weitere Fluide erweitert und getestet werden. Zudem soll für Blasenablöse- und Lift-Off-Durchmesser ein Kräftegleichgewichtsmodell, das die bisherigen empirischen Korrelationen ersetzt, implementiert werden. Das CFD-Modell soll im hohen Druckbereich für alle drei Fluide und zur Abbildung der Siedekrise verwendet werden und mithilfe der im Rahmen des Projekts aufgebauten Datenbank validiert werden. Da nun zu allen Fluiden projektinterne Daten zu Verfügung stehen, soll parallel die Entwicklung einer fluidunabhängigen, empirischen Korrelation auf Basis einer Dimensionsanalyse und mithilfe der breiten Datenbasis durchgeführt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

-

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung e.V. | | Förderkennzeichen: 02 NUK 065D |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt D | | |
| Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2021 bis 30.09.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 240.400,00 EUR | Projektleiter: Dr. Sina Großmann | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

Das Teilprojekt D befasst sich mit der Analytik von Ausscheidungsproben zur Überwachung der Inkorporation der eingesetzten Radionuklide, vor allem für Beschäftigte von Kliniken und Pflegediensten sowie für Angehörige, aber auch für den Patienten selbst. Ziel ist die Entwicklung von routinetauglichen Analyseverfahren für ^{223}Ra und ^{225}Ac sowie deren Anwendung zur experimentellen Abschätzung der Strahlenexposition von Kontaktpersonen, die im Zusammenhang mit den Ausscheidungsraten des Patienten steht.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- Schritt 1: Entwicklung von routinetauglichen Methoden zur Bestimmung von ^{223}Ra und ^{225}Ac in Urin und Stuhl
- Schritt 2: Ausscheidungsanalytik von Patienten sowie Beschäftigten und pflegenden Familienangehörigen und Abschätzung der Strahlenexposition
- Schritt 3: Analytik von Probenmaterial der anderen Arbeitspakete
- Schritt 4: Überlegungen zur Übertragung auf ^{227}Th -haltige Radiopharmaka

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Es wurde weiter intensiv an der Methodenweiterentwicklung zur Bestimmung von ^{223}Ra in Urin gearbeitet. Im Fokus stand aufgrund der kurzen Halbwertszeit von ^{223}Ra vor allem die Beschleunigung der Probenvorbereitung im Schritt des Kationenaustauschs über eine Dowex-Säule. Damit wurde es möglich den zeitlichen Ablauf der Methode um einen ganzen Arbeitstag zu kürzen.

Die besten Ergebnisse bezüglich Beschleunigung der Probenvorbereitung bei gleichzeitig guten bis sehr guten Ausbeuten wurden unter Verwendung von Unterdruck und Einsatz von DOWEX einer kleineren „Mesh“-Größe erzielt. Statt DOWEX der mesh-Größe 200-400, was einer Partikelgröße von 0,08 – 0,04 mm entspricht, wurde ein DOWEX-Harz der mesh-Größe 100-200 getestet. Dieses hat größere Partikel von 0,15 – 0,08 mm. Durch die größeren Partikel, ist die Gesamtoberfläche in der Kationenaustauschsäule geringer, was auch zu einer schnelleren Tropfgeschwindigkeit führt. Allerdings sind dadurch zunächst Ausbeuteverluste entstanden, welche durch Anpassung der Volumina der einzelnen Spüllösungen wieder verbessert werden konnten. Weiterhin wurde mittels einer Unterdruckbox an den Kationenaustauschsäulen Unterdruck angelegt, wodurch die Spüllösungen durch die Säulen gezogen wurden, anstatt dass diese einfach von selbst aufgrund der Erdanziehung hindurchtropfen. Insgesamt konnte somit der Arbeitsschritt des Kationenaustausches, welcher anfänglich ca. einen ganzen Arbeitstag benötigte, auf ca. insgesamt 1 h beschleunigt werden.

Eine ebenfalls getestete Möglichkeit der Beschleunigung des Kationenaustausches nach Straub et al. (2018) führte zwar ebenfalls zu deutlichen Zeitersparnissen bei gleichzeitig aber signifikanten Ausbeuteverlusten, weshalb dieser Ansatz nicht weiterverfolgt wurde.

Entsprechend des Schritt 3 des Untersuchungsprogramms wurden auch Messungen für die Kollegen des Verbundprojekts Arbeitspaket 1 durchgeführt. Dabei wurden Gammamessungen sowie Alpha/Beta-Gesamt-Messungen mit dem Proportionalzählrohr an Folien und Flüssigkeiten durchgeführt und die Messergebnisse an die Kollegen übermittelt. Die Arbeitslösung der Kollegen des Verbundprojektes enthielt ^{225}Ac in physiologischer Kochsalzlösung und wurde im Anschluss der durchgeführten Messungen zur weiteren Validierung der eigenen Methode genutzt. Hierzu wurden je 50 μl der ^{225}Ac -Lösung zu jeweils 1 L Urin gegeben. Insgesamt wurden 4 Ansätze durchgeführt. Die entwickelte Methode funktionierte in allen vier Fällen sehr gut. Die Organik wurde sehr gut abgetrennt und die Ausbeuten von Analyt und Tracer lagen bei sehr guten 93-97% bzw. 98-100%.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Validierung der beiden entwickelten Methoden für ^{223}Ra und ^{225}Ac , vor allem hinsichtlich verschiedener Labormitarbeiter, die diese Methode durchführen können sollten.
- Analyse von Probenmaterial von Patienten oder Mitarbeitern aus der Klinik zur Anwendung der Methoden an realen Probenmaterial und Generation von Messdaten.
- Theoretische Überlegungen zur Übertragung der Erfahrungen aus der Methodenentwicklung für ^{225}Ac und ^{223}Ra für die Inkorporationsüberwachung bezüglich anderer Radiopharmaka

5. Berichte, Veröffentlichungen

keine

| | | |
|---|--|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Dresden - Fakultät Maschinenwesen - Institut für Energietechnik - Professur für Wasserstoff- und Kernenergietechnik | | Förderkennzeichen: 02 NUK 063 |
| Vorhabensbezeichnung: Entwicklung einer quantitativen Methode zur Kernmaterialverifikation | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 30.06.2025 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 555.091,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr.-Ing. habil. Antonio Hurtado | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

Es gibt keinen Bezug zu anderen Vorhaben.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1 Das analoge Frontend des ADC Boards FMCDQA3-EBZ wurde so angepasst, dass es die für unsere Messung nötigen Signale gut abtasten kann. Eine Messkette zur Messung von schnellen Neutronen und Gammas wurde erfolgreich aufgebaut
- AP2 Unter Verwendung eines vereinfachten SERPENT-AKR-Modells (SimpleAKR) wurden für zwei Reaktorzustände jeweils 100 Zeitreihen von neutroneninduzierten Detektorzählereignissen simuliert, auf deren Basis die Kovarianzmatrix (für AP3) der Y-Kurven bestimmt wurde. Es erfolgten ergänzende Simulationen, die auf einem einfachen Punktkinetikmodell basieren, die wesentlich mehr Zeitreihen (Größenordnung $1e5$) für die Auswertung lieferten.
- AP3 Auf Grundlage der in AP2 gewonnen Zeitreihen wurde ein Algorithmus implementiert, der eine Kovarianzmatrix für Y-Kurven erstellt. Die mit diesem Algorithmus gewonnen α -Werte zeigen ein Bias. Dieser Bias kann durch Erstellung einer Kovarianzmatrix für jede Messung ausgeglichen werden. Das würde jedoch sehr lange Messzeiten erfordern. Im Moment wird ein Algorithmus entwickelt, der die Kovarianzmatrix nicht benötigt und auf Sampling und Bootstrapping beruht. Erste Tests zeigen die korrekten Unsicherheiten mit den Simulationsdaten.
- AP4 Das Hardwaredesign des FPGA Board Xilinx Zynq-7000 SoC ZC706 wurde erweitert, um Pulse von Stilbendetektoren für lange Messzeiten aufnehmen zu können. Dazu wurde Software entwickelt, die die Daten übertragen und auswerten kann, so dass eine Trennung von schnellen Neutronen und Gammas erfolgreich am AKR-2 durchgeführt werden konnte.
- AP5 Es wurden ADC basierte Nulleistungsmessungen durchgeführt und es erfolgte eine Trennung von schnellen Neutronen und Gammas. Die gemessenen Daten liegen in einem Format vor, das von dem bestehenden Auswertalgorithmus ausgewertet werden kann.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP2 Es erfolgen weitere Arbeiten mit einem MCNP-Modell und einem Serpent-Modell des AKR-2, die u.a. auf Basis von ausgewählten Messwerten verifiziert bzw. validiert werden sollen. In MCNP sollen neu implementierte Methoden getestet werden, die eine Alpha-Messung simulieren. Dieser Weg ist vielversprechend, um die Ortsabhängigkeit von Alpha-Messungen am AKR-2 zu untersuchen.
- AP3 Der Auswertalgorithmus unter Verwendung von Sampling und Bootstrapping soll so implementiert werden, dass er mit realen Messungen am AKR-2 umgehen kann. Dazu sollen ausführliche Tests in Verbindung mit Nulleistungsmessungen durchgeführt werden (AP5). Des Weiteren sollen die Ergebnisse mit dem vorhandenen Algorithmus verglichen werden.
- AP4 Die Parameter in der Software zur Kategorisierung der Pulse sollen verfeinert werden. Dazu soll die Software so erweitert werden, dass eine Integration in bestehende Auswertalgorithmen automatisiert von statten geht.
- AP5 Es sollen weitere Nulleistungsmessungen durchgeführt werden. Insbesondere sind lange Messungen mit dem ADC basierten System nötig, um Impulse zu erhalten, die von schnellen Neutronen induziert wurden. Diese Daten sollen mit TTL-Messungen verglichen werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München | | Förderkennzeichen: 02 NUK 067A |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KONHCP: Konsolidierung des „HTR Code Package (HCP), Teilprojekt A | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2022 bis 30.06.2025 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 451.053,39 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. Rafael Macián-Juan | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1: Neutronische Modellierung des Regel-stabverhaltens
 AP3: Verbesserung an Programmierung und Erweiterung der Code-Dokumentation
 AP4: Dokumentation der erzielten Ergebnisse

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Nach umfangreichen Tests wurden der MGT-FD, der MGT-N und andere Teilmodule stabil und effektiv mit dem Code für das Einbringen des Steuerstabs auf der Grundlage des "Flexible Curtain"-Schemas gekoppelt. Es wurden zusätzliche Benchmark-Tests durchgeführt, einschließlich verschiedener Szenarien für das Einbringen und Herausziehen von Steuerstäben in unterschiedlichen Tiefen auf der Grundlage des HTR-50. Außerdem wurden Benchmark-Tests zum stationären und instationären Verhalten bei verschiedenen Steuerstabverhalten begonnen. Es wurden Modelle für SERPENT und ATHLET auf der Grundlage des HTR-50 erstellt und mit dem HCP-Modell verglichen, wobei der Schwerpunkt auf dem Neutronenverhalten und der gekoppelten Thermohydraulik lag. Die Ergebnisse zeigen, dass das auf Nuklidänderungen im Flexiblen Vorhang basierende Steuerstabschema das Neutronenverhalten nach dem Einsetzen des Steuerstabs wirksam wiedergibt. Darüber hinaus sind weitere Anwendungsszenarien in Arbeit, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die Modellierung von Steuerstabsystemen für Reaktoren wie HTR-PM und HTR-Module auf der Grundlage von HCP, um Analysen unter verschiedenen Anwendungsszenarien durchzuführen. Der abschließende Meilensteinbericht, der eine systematischere und umfassendere Einführung und Beschreibung des Steuerstabeinbringungsschemas enthält und das Benutzerhandbuch um relevante Ergänzungen erweitert, ist ebenfalls in Arbeit.

AP3: Die neueste Version von HCP wurde im GIT-Repository veröffentlicht. Sie enthält das neue System zum Einsetzen von Kontrollstäben und Verbesserungen bei bestimmten Speicherlecks. Es wurden neue Speicherprobleme festgestellt, die in erster Linie mit der übermäßigen Nutzung des Arbeitsspeichers nach mehreren Betankungsprozessen zusammenhängen und zum Abbruch des Prozesses führen. Außerdem neigt das Programm unter verschiedenen transienten Bedingungen zum Absturz und diese Probleme wurden entsprechend dokumentiert. Einige Terminalausgaben können nun mit Hilfe externer Skripte intuitiver visualisiert werden, was den Benutzern hilft, relevante Bedingungen besser zu simulieren und zu analysieren.

AP4: Fortsetzung der Arbeiten an der Dokumentation.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Bei den anstehenden Arbeiten sollte sich der Schwerpunkt allmählich von der Programmentwicklung auf die Erstellung der Dokumentation verlagern. Derzeit steht die Programmentwicklung kurz vor dem Abschluss, und es werden weitere Analysen und Diskussionen zu den Anwendungsszenarien des Steuerstabsystems durchgeführt. Dies umfasst die Modellierung und Simulation von Steuerstabsystemen für Reaktoren wie HTR-PM, HTR-Modul und HTR-10. Der Meilensteinbericht wird die Hauptaufgabe in der nächsten Phase sein. Er wird umfassende Details und systematische Beschreibungen des Steuerstabeinschubsystems liefern und das Benutzerhandbuch um relevante Ergänzungen erweitern.

AP3: Die neueste Version des HCP wird weiterhin aktualisiert. In der nächsten Phase wird der Schwerpunkt auf der Erstellung des HCP-Benutzerhandbuchs liegen, insbesondere auf der detaillierteren Beschreibung und funktionalen Einführung in die Strukturen der Modell- und Szenario-Eingabekarten. Kontinuierliche Aufmerksamkeit wird der Identifizierung und Dokumentation verschiedener Arten von Fehlern gewidmet, die während des Betriebs von HCP auftreten.

AP4: Fortsetzung der Arbeiten an der Dokumentation.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Einige Veröffentlichungen wurden bereits eingereicht.

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Becker Technologies GmbH, Rahmannstr. 11, 65760 Eschborn | | Förderkennzeichen: 02 NUK 067B |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KONHCP: Konsolidierung des „HTR Code Package (HCP), Teilprojekt B | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2022 bis 30.06.2025 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 386.775,38 EUR | Projektleiter: Dr. M. Freitag | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP2.1: Im Berichtszeitraum wurden full-core Berechnungen am vereinfachten Reaktortestfall durchgeführt um STACY zu ertüchtigen. Die von STACY HCP berechneten Werte für die fraktionierte Freisetzung mit STACY SA IAEA und der Literatur TECDOC- 1674 verglichen. Die simulierten Werte für die fraktionierte Freisetzung stimmen mit den in der Literatur dokumentierten Werten überein. Der vereinfachter Reaktortestfall besteht aus ca. 100 000 Pebbles und hat einen aktiven Kern von 21 m³. Der Kern ist von einem Graphitreflektor umgeben. Eine Leistung von 50 MW wurde veranschlagt, um eine realistische Leistungsdichte (2,5 MW/m³) abzubilden. In den Testfällen werden die Feststoff- und Brennstofftemperaturen zu 900 K angenommen. Der Kern der TRISO-Teilchen besteht aus UO₂ mit 17% Anreicherung.

4 untersuchte Szenarien:

Szenario 1: 1000 Tage Bestrahlung bei einer Temperatur von 1000°C

Szenario 2: 1000 Tage Bestrahlung mit einer Temperatur von ~ 1000°C, gefolgt von einer 200-stündigen Bestrahlungsphase bei 1600°C. Vergleich mit case 5 aus TECDOC-1674 Tabelle 10.10, Bestrahlungsphase von 1000 Tagen mit einer Temperatur von ~1000 °C, gefolgt von einer Heizphase ohne Bestrahlung bei 1600 °C.

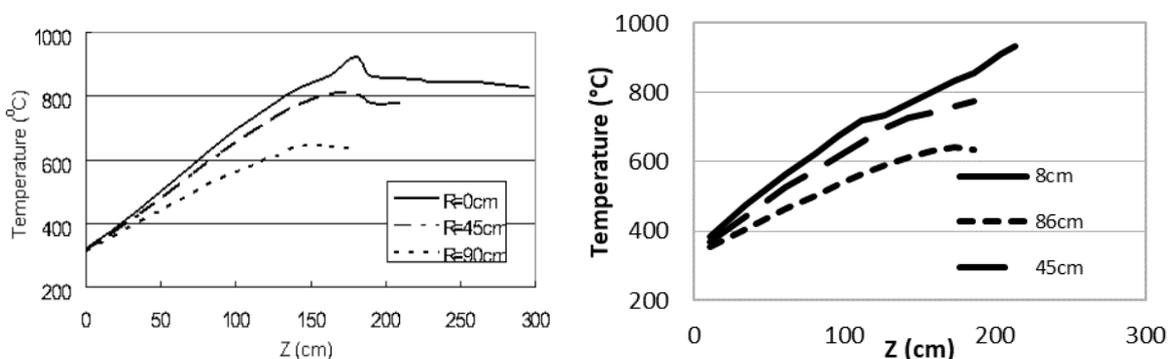
Szenario 3: TRISO-Partikel werden 200 Stunden bestrahlt und 1600 °C ausgesetzt. Vergleich mit case 3a ohne Vorbestrahlungsphase und case 4a mit 500 Tagen Vorbestrahlungsphase, Tabelle 10.8 und 10.9, TECDOC-1674.

Szenario 4: TRISO-Partikel, die 200 Stunden lang bei 1800°C exponiert werden, mit 1000 Tagen Vorbestrahlungsphase und ohne Vorbestrahlungsphase. Vergleich mit case 3b ohne Bestrahlungsphase und 4b mit 500 Tagen Bestrahlungsphase, Tabelle 10.8 und Tabelle 10.9 TECDOC-1674.

AP2.2.2: Um die Fähigkeiten von HCP bei der Simulation eines HTGR unter normalen Bedingungen und bei Unfällen zu bewerten, wurde der HTR10-Reaktortestfall ausgewählt und mit zwei Szenarien verglichen: Steady-State-Temperatur bei voller Leistung und Station Black Out bei 3 MW. HCP wurde mit den Ergebnissen von Experimenten und Simulationen verglichen, die in TECDOC-1694 dokumentiert sind.

Qualitativ stimmen die Ergebnisse gut mit TECDOC-1694 überein, Abb.1. Die Temperaturen im Pebblebed, im seitlichen und im oberen Reflektor weisen im Experiment Temperaturunterschiede von bis zu 50 °C auf. Für den unteren Reflektor erreichen die Unterschiede 100 °C aufgrund fehlender passiver Wasserkühlung im Modell.

Abb. 1 Links TECDOC (links) und HCP (rechts) zeigen das axiale Temperaturprofil im Reaktor bei 3 Radien.

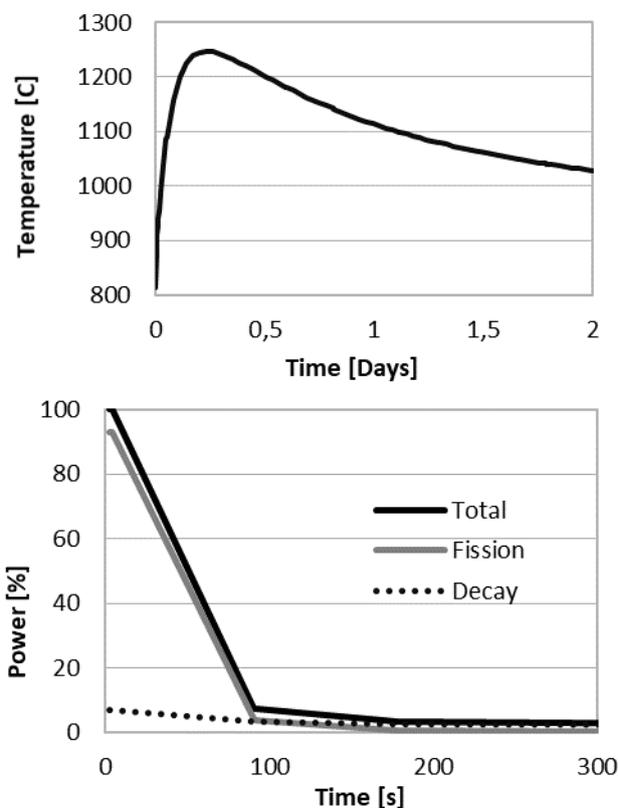


Berechnungen SBO-Szenario bestehend aus 1000 Stunden normaler Betriebsbedingungen bei 30 % Leistung (25 bar, 1,44 kg/s, 250°C Einlass, 650°C Auslass), gefolgt von einer 6000 Sekunden dauernden Transiente, die mit einem Verlust des Heliummassenstroms beginnt.

Die Leistung des Reaktors nimmt in weniger als 600 s ab, bis ohne aktives Eingreifen des Betreibers aufgrund von Gegenreaktionen keine Spaltreaktionen mehr stattfinden. Es werden mehrere Rekritikalitätsphasen mit Leistungsschwankungen beobachtet. Die maximale Brennstofftemperatur bleibt unter 900 °C. Die Rekritikalität tritt früher ein, und der Leistungsabfall ist schneller als im Experiment. Die Freisetzung von Cs1-137 wurde ebenfalls berechnet.

Abb. 3 zeigt erste Ergebnisse eines DLOFC-Szenarios (Depressurized loss of forced cooling) für einen simplified HTR-200-Reaktor. Vor der DLOFC hat der Reaktor eine maximale Gleichgewichtstemperatur von 820°C erreicht. Einige Stunden nach dem Verlust des Kühlmittels und der Druckentlastung erreicht die Temperatur des Brennstoffs einen Spitzenwert von 1250°C, dann bewirkt der negative Temperaturkoeffizient, dass die Spaltungsreaktionen gestoppt werden. Nur die Zerfallsleistung muss noch abgeführt werden.

Abb. 3: HTR200- DLOFC



4. Geplante Weiterarbeiten

- Die Integration und Prüfung von STACY muss fortgesetzt werden. Die Berechnung der FP-Freisetzung im Falle einer konischen Reaktorgeometrie, die von SHUFFLE mit Hilfe von Strömungslinien modelliert wird, muss getestet werden. Ebenso ist das PANAMA-Modell oder „Druckbehältermodell“ zur Berechnung des Versagensanteils noch nicht verfügbar. Stattdessen wird bisher das so genannte „Trompetenkurven“-Modell verwendet. Dieses Modell geht davon aus, dass der Versagensanteil von der Temperatur und der Abbrandhöhe abhängt.
- HTR200 DLOFC (Depressurized loss of forced cooling) scenario und STACY-Analyse
- Verbesserung des STACY Ausgabeformat.
- HCP-Simulation der NACOK-II Experimente.

5. Berichte, Veröffentlichungen

HTR-Konferenz in CHINA, Oktober 2024, Papier gemeinsam mit der TUM erstellt.

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Dresden, 01062 Dresden | | Förderkennzeichen: 02 NUK 068A |
| Vorhabensbezeichnung: Entwicklung und Einsatz robuster elektrischer Mess- und Bildgebungsverfahren zur hochaufgelösten Erfassung von thermohydraulischen Parametern in Großversuchsanlagen der nuklearen Sicherheitsforschung (ROBIN) | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2022 bis 31.12.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 1.419.885,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr.-Ing. habil. Dr. h. c. Uwe Hampel | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

Arbeitspaket 1: Sensorische Komponenten für hohe Temperaturen und Drücke

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

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

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In AP 1.1 (Fügen keramischer und metallischer Werkstoffe für die Sensorintegration in Komponenten von Thermohydraulikversuchsständen, TUD-WKET) haben Tests lasergelöteter Al₂O₃-Edelstahl-Verbunde im Autoklaven gezeigt, dass bei der Auslagerung bei 285°C in gesättigtem Wasserdampf über 60 Stunden keine signifikante Korrosion auftritt. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass bio-inspirierte Strukturen die laseraktivverlöteten Keramik-zu-Keramik-Verbindungen effektiv verstärken können. Die Nanosekunden-gepulste Laserablation wird deshalb für die Oberflächenkonfiguration vor dem Löten eingesetzt. Aus der Kombination von laserbasierter Strukturierung und laserbasiertem Löten ergeben sich neue Möglichkeiten zur Fertigung von Wandsensoren. Um dies experimentell zu bestätigen, wurden Testmuster strukturiert, die im Weiteren für Lötexperimente vorbereitet werden.

Für die in AP 1.2 (Miniaturisierte Wandler auf Keramiksubstraten, TUD-IAVT, TUD-PBM) zu entwickelnden keramischen Wandlerelemente (TUD-IAVT) wurden Autoklaventests abgeschlossen und ausgewertet. Die Versuche ergaben, dass metallische Passivierungsschichten vulnerable, glasbasierte Schichten effektiv vor Wasser/Wasserdampf Umgebungen schützen können. Anhand dieser Ergebnisse wurde durch TUD-IAVT ein neues Layout für die Pt-Elemente erstellt und mit der Fertigung unterschiedlicher Prozessabfolgen und Schichtstapel, sowohl auf Al₂O₃ als auch auf ZrO₂ Substraten, begonnen. Für die wandbündigen Sensoren wurden in Zusammenarbeit mit TUD-WKET erste Lötversuche zur Verlotung von Al₂O₃ und verschiedenen metallischen Trägern (1.4571, 1.4511, 3.7035) durchgeführt. Die besten Ergebnisse wurden dabei für ferritischen Edelstahl 1.5411 erreicht.

Für die in AP 1.3 (Temperaturfeste Elektronik für Versuchsanlagen, TUD-IAVT) zu entwickelnde temperaturfeste Elektronik für Versuchsanlagen wurden die Zuverlässigkeitstests der elektrischen Baugruppen (isotherme Auslagerung temperaturfester Verbindungen auf organischen und keramischen Trägersubstraten bei 200°C) am TUD-IAVT abgeschlossen und analysiert. Die Ergebnisse zeigen, dass die elektrische Funktion der getesteten Verbindungen, abgesehen vom Leitkleber, auch nach 1000 h noch gewährleistet ist. Die mechanische Festigkeit aller Verbindungen sinkt mit der Testdauer signifikant ab, wobei die gelöteten Varianten bessere Ergebnisse erzielten. Weiterhin wurde das Schaltungslayout abgeschlossen und ein Prototyp der Baugruppen gefertigt, welcher zur Evaluation am Gittersensor (TUD-PBM) bereitsteht.

Im AP 2.3 (TAGS zur orts- und zeitaufgelösten Geschwindigkeitsmessung für Dampf/Wasser-Zweiphasenströmungen, TUD-PBM) wurden im 1. Halbjahr 2024 die Arbeiten am thermischen Anemometer fortgeführt. Mittels einer analytischen Beschreibung der Einzelsensorfunktion wurden umfangreiche Simulationsrechnungen in Matlab® durchgeführt. Untersucht wurden dabei die Auswirkungen der Heizleistung, der thermischen Hysterese sowie der Überhitzungstemperatur auf das Heiz- und Abkühlverhalten des Sensors in Luft und Wasser. Für die Simulation wurden thermische Übergangskoeffizienten aus der Literatur verwendet. Im Anschluss wurde eine neue einkanalige für die experimentelle Validierung Schaltung in LT-Spice simuliert, aufgebaut und in Betrieb genommen, welche bereits über eine Komparator-Stufe und eine einstellbare Messbrücke verfügt. Erste Messungen mit verschiedenen Gas- und Flüssigkeitsströmungen sowie Phasenwechseln (gas/flüssig)

untermauern die Machbarkeit. Allerdings ist die thermische Trägheit der bislang eingesetzten kommerziell erhältlichen Thermistoren für eine schnelle Messung noch zu hoch, weshalb in AP 1.2 seitens TUD-IAVT die Arbeiten an den miniaturisierten Wandlern weiter vorangetrieben werden. Die Arbeiten wurden auf dem SWINTH-Workshop (17.-20.06.2024) in Dresden präsentiert.

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

4. Geplante Weiterarbeiten

In der zweiten Jahreshälfte 2024 wird ein Test-Wandsensor gefertigt und in die SECA-Anlage bei TUD-WKET eingesetzt. Anschließend sind erste Tests für die Mess- und Bildgebung vorgesehen.

In AP 1.2 wird die Fertigung der neuen Pt-Sensorelemente (TUD-IAVT) abgeschlossen und deren Performance bei TUD-PBM evaluiert. Für nötige Verbesserungen steht TUD-IAVT prozesstechnisch bereit. Weiterhin werden die Lötversuche zu den Gitterdrähten bei TUD-PBM durchgeführt. Die Konzepte zur Isolation der Sensoranschlüsse und Drähte werden durch TUD-PBM und TUD-IAVT erarbeitet und erprobt. Die Lötversuche der wandbündigen Sensoren sollen weitergeführt werden. Ziel ist ein erster Demonstrator, zum Funktionsnachweis des erarbeiteten Aufbaukonzepts.

Im AP 1.3 werden die bei den Zuverlässigkeitstests der Verbindungen gewonnenen Ergebnisse auf das Layout und die Herstellung der temperaturfesten elektrischen Baugruppen übertragen. Vor der Fertigung der finalen Baugruppen sind weitere Tests an hochtemperaturfest gefertigten, funktionalen Musterbaugruppen geplant. Mit diesen Tests wird die elektrische Performance unter prozessnahen Bedingungen (bei ca. 175°C) abschließend geprüft, um ggf. notwendige Änderungen vor der Fertigung der finalen Baugruppen zu berücksichtigen.

In AP 2.2 werden im nächsten Halbjahr die Arbeiten für eine detaillierte theoretische Analyse der Wärmeübertragung vom Sensor zum umströmenden Medium unter Berücksichtigung des Designs der von TUD-IAVT entwickelten Wandler mittels COMSOL®-Multiphysics FEM-Simulationen weitergeführt. Außerdem wird ein erster 3x3 Matrixgitter-Sensor entworfen und aufgebaut, um gleichzeitige Temperaturmessungen an mehreren Punkten innerhalb des Strömungsfeldes zu ermöglichen.

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Valupadasu, S.; Hampel, U.; Schleicher, E.; Bieberle, A., Development of a Thermal Anemometry Grid Sensor for Steam-Water Two-Phase Flow, Specialist Workshop on Advanced Instrumentation and Measurement Techniques for Nuclear Reactor Thermal-Hydraulics and Severe Accidents - SWINTH, 17.-20.06.2024, Dresden, Germany. (Vortrag)
- Feng, J.; Herrmann, M.; Reinecke, A.-M.; Hurtado, A., Optimizing Interfaces in Laser-Brazed Ceramic-Stainless Steel Joints for Hydrothermal Sensors through Finite-Element Modeling. J. Mater. Eng. Perform (2024).

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Prof. Dr. Thorsten Pöschel, Lehrstuhl für Multiscale Simulation of Particulate Systems | | Förderkennzeichen: 02 NUK 068B |
| Vorhabensbezeichnung: Entwicklung und Einsatz robuster elektrischer Mess- und Bildgebungsverfahren zur hochaufgelösten Erfassung von thermohydraulischen Parametern in Großversuchsanlagen der nuklearen Sicherheitsforschung (ROBIN) | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2022 bis 31.12.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 507.637,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. Thorsten Pöschel | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

Arbeitspaket 1: Sensorische Komponenten für hohe Temperaturen und Drücke

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

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

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP 2.2: Die Hardware zur Messwerterfassung für den 3D EIT-Sensor wird derzeit programmiert. Die Neuentwicklung des des Analog-Front-End (AFE) ist abgeschlossen. Eingangsseitig enthält die Elektronik zur Potentialmessung einen Verstärker sowie analoge Filterelemente, um die Auflösung sowie das Signal-Rausch-verhältnis der Messwerte zu erhöhen.

Das Setup zum Testen des Sensors wurde weiter aufgebaut: Die koaxial in jeweils eine Anregungs- und Messelektrode segmentierten Elektroden wurden nach Problemen mit der Platinierung zur Verhinderung von Korrosion vollständig aus Stahl (1.4571) und PTFE hergestellt und in den 3D EIT-Sensor in einer drei-Ring-Konfiguration (16-32-16) eingebaut. Der entsprechende Rohrabschnitt hat einen Durchmesser von 12,4 cm und eine Länge von 41 cm. Der Sensor wurde in die ca. 1,20 m hohe Testapparatur eingebaut und durch Gummiringe isoliert. Zudem verfügt der Messstand über einen verstellbaren Galgen, an dem verschiedene nichtleitende Konfigurationen von Formen wie Kugeln oder 3D gedruckte Blasensäulen befestigt werden können, um Leitfähigkeitsverteilungen nachzustellen.

Zur Generierung vieler unterschiedlicher Leitfähigkeitsverteilungen wird ein System entwickelt, welches mehrere Verdrängerelemente über Aktuatoren gesteuert in den Rohrabschnitt herablassen kann. Das System besteht aus einer Acrylplatte, an der mehrere ferngesteuerte Winden magnetisch mit Hilfe einer Gegenplatte befestigt werden. Die Winden lassen nichtleitende Verdrängerkugeln in den Zylinder herab. Dadurch können in dem beobachteten Volumen verschiedene Leitfähigkeitsverteilungen realisiert werden. Eine eingebaute Messelektronik überwacht dabei den Prozess. Die Bewegung auf der x-y-Ebene wird durch Bewegung der Gegenmagnete durch einen Roboterarm realisiert. Er befindet sich im Berichtszeitraum in der Entwicklungs- und Testphase.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP 2.2: Im nächsten Schritt wird die Hardware, bestehend aus Messwerterfassung, Frontend und 3D EIT-Sensor, verbunden und programmiert. Es wird ein Programmcode zur simultanen Strominjektion, Potentialmessung und Auswertung geschrieben. Die simultane Anregung aller Elektroden wird getestet, um Erfahrungen mit der Hardware im Labor zu gewinnen.

Zur Generierung vieler verschiedener Leitfähigkeitsverteilungen wird das automatisierte System weiterentwickelt, getestet und kalibriert. Ebenso wird hierfür eine Prozessüberwachung durch Computer Vision entwickelt

Es erfolgt die Erweiterung der Rekonstruktionsalgorithmen auf Axialströmungen.

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

TSS-ConvNet for electrical impedance tomography image reconstruction,

Ayman A Ameen et al 2024 Physiol. Meas. 45 045006, DOI 10.1088/1361-6579/ad39c2

In Vorbereitung:

Training of a Neural Network for EIT Reconstruction of two-phase Flow,

Nicolas Pechler, Achim Sack, & Thorsten Pöschel, Review of Scientific Instruments

Setup for data generation and AI reconstruction to measure flow regimes in cooling pipes, Nicolas Pechler, Achim Sack, & Thorsten Pöschel, Review of Scientific Instruments

| | | |
|---|---|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität der Bundeswehr München – Institut für angewandte Mathematik und wissenschaftliches Rechnen (LRT-1) | | Förderkennzeichen: 02 NUK 071 |
| Vorhabensbezeichnung: NukSiFutur-Nachwuchsgruppe iCFD4NS: Innovative Algorithmen für strömungsmechanische Fragestellungen im Bereich der nuklearen Sicherheit | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2022 bis 30.06.2027 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 1.835.805,00 EUR | Projektleiter: Dr.-Ing. Josef Haßlberger | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In Themengebiet 1 (H₂/CO-Deflagration bzw. Explosion) wurden zunächst, anhand der in AP 1.1 erstellten Datenbasis, verschiedene mathematische Definitionen der Reaktionsfortschrittsvariable miteinander verglichen, weil dies das Fundament der Modellierung darstellt. Überzeugen konnte dabei vor allem ein produktbasierter Ansatz, weil dieser in der Lage ist, einerseits die Instabilitäten-bedingte Überhöhung der Brenngeschwindigkeit korrekt abzubilden und andererseits robust gegenüber Effekten präferentieller Diffusion (welche in Wasserstoffflammen generell stark sind) ist. Die Ergebnisse sind im u.a. Artikel zusammengefasst.

In Themengebiet 2 (Wärmetransport in Flüssigmetallen und Salzschnmelzen) wurde die a-priori Analyse der Datenbasis für turbulenten Wärmetransport mit unterschiedlichen auf die Wandschubspannung bezogenen Reynoldszahlen und Prandtlzahlen abgeschlossen, und Meilenstein 2 des Projektplans damit erfüllt. Die ursprüngliche Erwartung zur Ungültigkeit der weit verbreiteten Reynoldsanalogie für sehr kleine (wie in Flüssigmetallen) und sehr hohe Prandtlzahlen (wie in Salzschnmelzen) hat sich im Laufe der Untersuchungen erhärtet. Hinsichtlich des in a-priori Analysen generell überlegenen Skalenähnlichkeitsansatzes konnte ein filterbasiertes Kriterium gefunden werden, welches die Güte dieses Modellierungskonzepts in Abhängigkeit der lokalen Strömungsstruktur abschätzt.

In Themengebiet 3 (Auswaschen radioaktiver Aerosole / Pool Scrubbing) wurde die Reihe an Einzelblasensimulationen mit variierten Stoffparametern abgeschlossen und Meilenstein 3 des Projektplans damit erreicht. Zur Berücksichtigung der auf die Partikel wirkenden Kräfte im Kontext der materiefesten Lagrange-Diskretisierung wurden verschiedene Modelle aus der Literatur implementiert und verglichen. Es zeigte sich, dass an der Grenzfläche auf das (radioaktive) Partikel wirkende Kräfte aufgrund der Oberflächenspannung entscheidend für die Vorhersage des Abscheideverhaltens von der Gasphase in die Flüssigphase sind und nicht vernachlässigt werden dürfen neben den üblicherweise berücksichtigten Kräften (Auftrieb, Gravitation, Widerstand, Druckkraft, virtuelle Massenkraft, Brown'sche Molekularbewegung).

4. Geplante Weiterarbeiten

Im nachfolgenden Berichtszeitraum wird in Übereinstimmung mit dem Projektplan an den Arbeitspaketen AP 1.2, AP 1.3, AP 2.2 und AP 3.2 gearbeitet. In AP 1.2 wird die Auswertung modellierungsrelevanter Statistiken der DNS-Datenbasis für H₂/CO/Luft-Verbrennung weitergeführt. Hinzu kommt in AP 1.3 die Revision bzw. Entwicklung neuer Modelle für die hydrodynamische Landau-Darrieus Instabilität und die thermodiffusive Flammeninstabilität. Besonderes Augenmerk wird hierbei auf eine geeignete Definition der effektiven Lewiszahl gelegt. In AP 2.2 wird mit der Ableitung von klassischen Schließungsmodellen für den Wärmefluss begonnen, d.h. basierend auf mathematisch-physikalischen Prinzipien, was in Abgrenzung zur datengetriebenen Modellierung im späteren AP 2.3 zu verstehen ist. In AP 3.2 wird weiterhin am Lagrange-Modul des Strömungslösers gearbeitet, wobei nun ein Fokus auf der verbesserten Abbildung von Turbophoreseeffekten liegt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

V. Wehrmann, N. Chakraborty, M. Klein, and J. Hasslberger. Choice of reaction progress variable under preferential diffusion effects in turbulent syngas combustion based on detailed chemistry Direct Numerical Simulations. *Scientific Reports*, 14:14861, 2024.

doi:10.1038/s41598-024-64552-0

A. Iberl, E. Trautner, M. Klein, and J. Hasslberger. A-posteriori assessment of various LES modeling frameworks for polydisperse multiphase flows. In 5th International Conference on Numerical Methods in Multiphase Flows, Reykjavik, Iceland, Jun 2024.

M. Schweiger, F. Alcantara-Avila, S. Hoyas, M. Klein, and J. Hasslberger. A-priori assessment of sub-grid scale heat flux modeling in large-eddy simulation for varying Prandtl numbers. In Kerntechnik Tagung, Leipzig, Germany, Jun 2024.

| | | |
|--|--|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität Stuttgart, Keplerstraße 7, 70174 Stuttgart | | Förderkennzeichen: 02 NUK 074A |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt MISHA: Modellierung von Innovativen Micro Modular Reactors mit Kalium Heat Pipes mit der nuklearen Rechenkette der GRS, Teilprojekt A | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2026 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 1.350.038,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr.-Ing. Jörg Starflinger | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- AP1: Neutronenphysikalische Arbeiten zur Sicherheitsbewertung von MMRs mit FENNECS (GRS)
- AP2: Entwicklung, Implementierung und Validierung von ATHLET zur Simulation von MMR mit Flüssigmetall (hier speziell Kalium) gefüllten Heat Pipes (GRS)
- AP3: Experimente an Kalium-gefüllten Heat Pipes zur Unterstützung der Modellentwicklung (IKE):
- AP3.1 Design, Beschaffung, Fertigung der Wärmerohre, Aufbau des Versuchsstands;
 - AP3.2 Inbetriebnahme und Testphase; AP3.3 Experimente und parallele Auswertung;
 - AP3.4 Datenanalyse, Ableitung einer Korrelation aus den Messdaten
- AP4: Entwicklung, Implementierung und Validierung von Modellen zur Simulation des CO₂ und Luftkreislaufs (IKE, GRS):
- AP4.1 Arbeitsmedien und konstitutive Gesetze; AP4.2 Modellierung der Turbomaschine;
 - AP4.3 Verbesserte Modellierung der Wärmeübertrager; AP4.4 Validierung; AP4.5 Joule-Kreisläufe mit den Arbeitsmedien CO₂ und Luft, AP4.6 Optimierung und Sensitivitätsanalysen
- AP5: Spezifikation und Weiterentwicklung eines konsistenten MMR Modells (IKE, GRS):
- AP5.1 Detaillierte Spezifikation der MMR-Referenzdaten, der Heat Pipes, der Joule-Kreisläufe und der zugehörigen Komponenten; AP5.2 MMR-Modelle; AP5.3 Integrale MMR-Rechenmodelle
- AP6: Analyse und Bewertung ausgewählter Laständerungen, Transienten sowie Bestimmung des Risikopotenzials aus einem Transportunfall (GRS)
- AP7: Querschnittsaufgaben, Dokumentation der Ergebnisse, Abschlussbericht (IKE, GRS)

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP3.1: Fertigung prototypisches, 2 m langes Wärmerohr mit Axialinnenrillen inkl. Tests zum schweiß-technisch vakuumdichten Wärmerohrverschluss - Wärmerohr steht zur Kalium-Befüllung bereit. Konfektionierung optisches Glasfaserkabel für invasive axiale Wärmerohr-Temperaturmessung. Infrastruktueller Laborstandortumbau für Versuchsaufbau abgeschlossen. Montage Versuchsstandsgerüst, Anschluss Steuerungs-/Regelungssystem Wärmerohrbeheizung sowie Prozessthermostate Wärmerohrkühlung an Labor-rechner und Inbetriebnahmetests sind erfolgt. In Absprache mit GRS-Arbeitsgruppe Evaluierung von Mess-methoden zur Bestimmung Kontaktwinkel, effektiver Netzstruktur-Porenradius, Netzstruktur-Permeabilität/-Porosität. Weitere Beschaffungsmaßnahmen für Versuchsaufbau, u. a. Verrohrungshalbzeug Öl-/ Wasserkühlung, Durchführungen elektr. Heizanschlüsse etc. Abklärung Kapillar-Netzstruktureinbau in Wärmerohre. In diesem Kontext Gespräche mit MPA Universität Stuttgart über Einsatz von additiv gefertigten, innovativen Kapillarstrukturen.

AP4.2: Für Tests des Turbomaschinen-Modells mit anderen Arbeitsmedien als $s\text{CO}_2$ (z. B. Luft) Verwendung von aus der Literatur erhaltenen Leistungskennfeldern kommerziell verfügbarer Mikroturbinen, die wie in der CO_2 -Fallbetrachtung aufbereitet wurden (Bikubische Spline-Interpolation) und in nachfolgenden ATHLET-Simulationen von MMRs eingesetzt werden können. Durchführung von Simulationen zur Überprüfung des Modells für andere Arbeitsmedien (z. B. Luft).

AP4.3: Entwicklung eines MATLAB-Programms zur Berechnung eines Wärmerohr-Wärmetauschers auf Basis einzelner Wärmerohr-Strömungskanäle (abhängig von geometrischen Gegebenheiten/thermohydraulischen Randbedingungen Berechnung erforderliche Kanaldurchmesser zur Erreichung der Turbineneintrittstemperatur und gleicher Kanaldruckabfälle; Wärmerohr-Modellierung als konstante Temperaturrandbedingung entsprechend ortsabhängiger spez. Reaktorleistung). Weitere Berechnungsgrößen sind Massenstrom, Austrittsdruck/-temperatur und andere thermohydraulische Strömungskanalparameter. Die Ergebnisanalyse für CO_2 und Luft zeigen eine bessere Wärmeübertragungsleistung von CO_2 , die bei gleichem Druckabfall einen kleineren Wärmetauscher ermöglicht.

AP4.5: Modellierung und Optimierung Luft-Joule-Kreislauf in MATLAB für Kreislaufkonfiguration ohne/mit Rekuperation sowie Untersuchung der Kreislaufregelung im Teillastbetrieb anhand des Kreislaufinventarvolumens oder Turbinendrosselventils, die beide Limitierungen aufweisen (Druckabfall auf unterkritischen Druck, Strömungsrücklauf am Kompressor). Zur Vermeidung des Druckabfalls Untersuchung eines Drucksicherungssystems.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP3.1: Aufbau Öl-Kühlkreislauf, externes Kühlsystem sowie Versuchsstand-Sicherheitseinhausung. Anschließend erste Tests dieser Systeme. Programmierung des Steuerungs- und Regelungssystems. Befüllung des prototypischen, 2 m langen Wärmerohrs mit Wärmeträger Kalium, vakuumdichter Verschluss des befüllten Wärmerohrs.

AP3.2: Schrittweise Teilinbetriebnahme Versuchsaufbau und erste orientierende Wärmerohrtests.

AP4.2: Weitere Untersuchung zu Einsatzmöglichkeit verschiedener Arbeitsfluide, z. B. Luft, für die Turbo-maschinen (bisher nur $s\text{CO}_2$ im Modell implementiert).

AP4.3: Weitere Analyse des Wärmerohr-Wärmeübertragers Modells hinsichtlich der Designrestriktionen und Anforderungen des Wärmerohr-Kondensators unter Berücksichtigung der Untersuchungsergebnisse der anderen Arbeitsgruppen des Vorhabens. Modellierung Rekuperator Luft-Kreislauf entsprechend des Rekuperator-Technikstands im Einsatzbereich Mikrogasturbinen.

AP4.5: Untersuchung/Qualifizierung weiterer Regelungsstrategien für Joule-Kreisläufe für Simulationen verschiedener Betriebszustände (Anfahrvorgang, Teil-/Vollastbetrieb,

verschiedene Lufttemperaturen). Nach Abschluss der Modellierung aller Einzelkomponenten Modellierung des Luftkreislaufs in ATHLET und anschließende Modellüberprüfung.

5. Berichte, Veröffentlichungen

R. Meucci, R. Kulenovic, J. Starflinger, Advancing Micro Modular Reactor Safety: Experimental Analysis on Liquid Metal Heat Pipe Prototypes in the MISHA Project, Kerntechnik 2024, Young Scientist's Workshop, 11 - 13.06.2024, Leipzig, Germany. (1. Preis Young Scientist's Workshop)

M. Peiretti, M. Hofer, M. Buck, and J. Starflinger, Supercritical CO₂ Recuperated Cycle Part Load Operations Employing Turbine Throttle Valve, Kerntechnik 2024, Young Scientist's Workshop, 11 - 13.06.2024, Leipzig, Germany.

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Gesellschaft für Reaktorsicherheit, (GRS) gGmbH, Schwertnergasse 1, 50667 Köln | | Förderkennzeichen: 02 NUK 074B |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt MISHA: Modellierung von Innovativen Micro Modular Reactors mit Kalium Heat Pipes mit der nuklearen Rechenkette der GRS, Teilprojekt B | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2026 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 1.185.208,91 EUR | Projektleiter: Fabian Weyermann | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

AP1: Neutronenphysikalische Arbeiten mit FENNECS.

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

Zunächst wird der Monte-Carlo-Code Serpent verwendet, um nötige neutronenkinetische und Materialgrößen zu bestimmen (AP1.1), welche mit in die FENNECS Rechnung eingehen (AP1.2). Nachdem erste Ergebnisse erzielt wurden, soll das Modell durch Anwendung der Superhomogenisierungsmethode verbessert und mögliche Homogenisierungsfehler behoben werden (AP1.3). Mit diesem Modell berechnete Kenngrößen wie die Leistungsverteilung werden dann durch Vergleich mit

Serpent-Ergebnissen und, so weit verfügbar, publizierten Daten des Referenz-MMR qualifiziert (AP1.4). Um den Referenz-MMR vollständig abzubilden, wird es nötig sein, das Vernetzungstool PEMTY um spezielle Geometrielemente wie Lochplatten oder Diskontinuitäten im Kern zu erweitern (AP1.5).

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum erfolgten Arbeiten in den Arbeitspaketen AP1.1, AP1.2, AP1.4, AP1.5, AP2.2, AP2.3, AP2.4 und AP5.2.

- AP1.1: Das Serpent Modell des SPR wurde verfeinert, in verschiedenen Konfigurationen simuliert und zur Berechnung von makroskopischen Querschnittsdaten verwendet. Ergebnisse wurden auf der Kerntechnik 2024 vorgestellt.
Um der Modellierung in PEMTY/FENNECS besser zu entsprechen, wurden kleine Änderungen am Serpent Modell vorgenommen.
- AP1.2 Ein detailliertes Modell des SPR wurde in dem externen Vernetzungsprogramm PEMTY erstellt.
FENNECS Rechnungen mit dem Modell haben Schwierigkeiten, die Konvergenzkriterien zu erreichen. Mit größerer Vernetzung und reduzierten Details konnten erste Gleichgewichtszustandsrechnungen durchgeführt werden.
- AP1.4 Mit Serpent berechnete Reaktivitätswerte für verschiedene Kernkonfigurationen stimmen überwiegend gut mit publizierten Werten des Idaho National Laboratories überein. Die Modellierung der Control Drums stellt sich aufgrund der Komplexität und dem Mangel an publizierten Details als schwierig heraus, Fälle mit reinrotierten Drums weichen stärker ab als andere. Die für die Kompatibilität zu FENNECS durchgeführten Modellanpassungen bringen die meisten Ergebnisse näher an die INL Daten.
- AP 1.5 Die Form des gewählten Kerns des Referenz-MMR konnte mit keiner in PEMTY vorhandenen Geometrie genau beschrieben werden. Daher war es notwendig, eine flexiblere Methode zur Erzeugung von Netzen aus verschiedenen Geometrien zu entwickeln. Um dieses Problem zu lösen, wurde die Literatur zunächst nach externen Open-Source-Vernetzungswerkzeugen durchsucht. Aufgrund von Lizenzproblemen konnte jedoch keines der gefundenen Tools in PEMTY verwendet werden, so dass eine interne Lösung entwickelt werden musste.
Die Erstellung eines neuartigen Netzes, das für jede Geometrie geeignet ist, erforderte einen erheblichen Aufwand. Es wurden verschiedene Algorithmen entwickelt und getestet. Die gewählte Lösung verwendet zwei Arten von Netzen, die vom Benutzer auswählbar sind.

Die erste Methode vernetzt ein Polygon von seinem Mittelpunkt aus, d. h. vom Mittelpunkt des Polygons werden Dreiecke gezeichnet. Diese Lösung ist effektiv für Polygone mit einer begrenzten Anzahl von Außenpunkten. Für größere Polygone mit vielen Punkten ist sie jedoch weniger geeignet, da dieser Vernetzungstyp dazu führen kann, dass FENNECS nicht konvergiert.

Zu diesem Zweck wurde eine zweite Lösung entwickelt, die ein regelmäßiges Dreiecksgitter verwendet. Zusätzlich wurde ein Algorithmus entwickelt, der die Verbindungspunkte zwischen zwei Polygonen identifiziert. Diese beiden Vernetzungsmethoden bieten dem Benutzer umfangreiche Möglichkeiten zur Konstruktion nahezu jeder Art von Geometrie. Sie befinden sich jedoch noch in der Entwicklung und werden momentan getestet.

AP2.2: Eine auf dem lokalen Dampfanteil basierende Auswahllogik wurde für Heat Pipes implementiert, welche beispielsweise für die radiale Wärmeübertragung genutzt wird.

AP2.3: Eine nutzerfreundliche Spezifizierung eines Heat Pipe Objects wurde implementiert, welches die Eingabe von relevanten Parametern, wie Dochteigenschaften, Füllmenge, etc. ermöglicht und abgeleitete Parameter, wie den Initialisierungsdruck errechnet.

Die Initialisierung einer Heat Pipe ohne Wärmeübertragung wurde implementiert, welche die Kapillarkräfte berücksichtigt und die Phasen entsprechend in der Heat Pipe verteilt.

Für die folgenden Phänomene wurden spezifische Modelle implementiert:

- Kapillarer Differenzdruck.
- Phasenwechselmodell.
- Druckverluste in Flüssigkeits- und Dampfströmung.
- Radialer Wärmetransport zwischen Zwischenphase und Heat Pipe Innenwand durch die Dochtregion.
- Das Mixture Level Modell wurde für Heat Pipes angepasst und steht als Option für die Simulation vertikaler Heat Pipes zur Verfügung.
- Für horizontal ausgerichtete Heat Pipes wurde der Einfluss eines zu erwartenden Pools im Kondensator auf die radiale Wärmeübertragung abgeschätzt.

Die Simulationen von Heat Pipes mit horizontaler Ausrichtung, sowie von kurzen vertikalen Heat Pipes (kapillare Förderhöhe überragt die Länge) ist möglich. Die Simulation einer generischen, vertikalen Heat Pipe wurde auf der Kerntechnik 2024 präsentiert (siehe Veröffentlichungen). Es besteht die Absicht das aktuelle Modell auf der diesjährigen Joint 22nd IHPC & 16th IHPS zu präsentieren. Der eingereichte Abstract wurde akzeptiert.

AP2.4: Die Materialeigenschaften der Stahlsorte SS316 wurde recherchiert.

AP5.2: Das Modell des SPR wurde weiterentwickelt. Dabei wurde jedes der sechs Segment des Stahlmonolith als TFO mit den Materialeigenschaften von Stahl modelliert. Brennstäbe mit entsprechendem axialen Leistungsprofil wurden modelliert. Der aktuelle Entwicklungsstand aus AP2 wurde verwendet, um mit Kalium gefüllte Heat Pipe Objekte zu definieren, welche die Kernkühlung gewährleisten. Ein erstes Modell des primären Wärmetauschers ist erstellt worden. Da die Initialisierung von Heat Pipe derzeit nur ohne Wärmeübertragung möglich ist, wird der Reaktor während der transienten Rechnung gestartet und ein stationärer Zustand herbeigeführt. Erste

Erfahrungen bezüglich der Simulation von MMR integrierten Heat Pipes wurden gesammelt.

In Serpent wurde eine axiale Leistungsverteilung für die Brennstäbe des ATHLET Datensatzes bestimmt. Anhand der berechneten radialen Leistungsverteilung erscheint eine radiale Unterteilung der Kanäle in 3-5 Unterkanäle sinnvoll.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1.1 Weitere Anpassungen am Serpent Modell sind momentan nur aufgrund neuer Informationen oder für die Kompatibilität mit FENNECS geplant. Das Serpent Modell wird weiterhin genutzt, um Referenzwerte und nukleare Daten für verschiedene Kernzustände zu erzeugen.
- AP1.2 Das PEMTY/FENNECS Modell soll weiter angepasst werden, sodass der Reaktor in verschiedenen Konfigurationen simuliert werden kann.
- AP1.4 Mit FENNECS gewonnene Simulationsergebnisse sollen mit eigenen Serpent-Ergebnissen und auch mit vom INL berechneten Ergebnissen verglichen werden.
- AP 1.5 Es ist geplant, die neu entwickelten Vernetzungsmethoden weiter für die Referenz-MMRs zu testen, auftretende Fehler zu beheben und die Methode weiter zu verbessern.
- AP2.3: Folgende Punkte sollen im nächsten Halbjahr bearbeitet werden:
- Feinabstimmung einzelner Modelle
 - Erweiterung der Startrechnung zur Initialisierung von Heat Pipes im Betrieb (mit Wärmeübertragung)
 - Modellierung des Wärmeübergangs und weiterer Phänomene in ausgeprägten Pools
 - Modellierung des Siedelimits
 - Axiale Wärmeleitung (falls nötig)
- Sobald die Validierung möglich ist, sollen einzelnen Modelle, wie Druckverluste, radialer Wärmeübergang, Pooling etc. geprüft und gegebenenfalls verbessert werden.
- AP5.2: Erweiterung und Verbesserung des bestehenden Datensatzes durch:
- Neutronenkinetik (Punktkinetik)
 - Wärmeabfuhr durch Joule Kreislauf
 - Modellierung des thermischen Einflusses weitere Komponenten
 - Feinere Aufteilung des Kerns basierend auf der radialen Leistungsverteilung

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Dünne N., Bousquet J., Eckert D., et. al., "Neutronic modelling of the Special Purpose Reactor MMR with Serpent as a part of the MISHA project", KTG Kerntechnik 2024, Leipzig (June 2024)
- Eckert D., Weyermann F., Starflinger J., "Development of a Heat Pipe Model for ATHLET", Kerntechnik 2014, Leipzig,

| | |
|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität Stuttgart Keplerstr. 7, 70174 Stuttgart | Förderkennzeichen: 02 NUK078A |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt InnoPhase: Innovative Methoden der KI zur Beschreibung hochkomplexer Vorgänge in der späten Unfallphase, Teilprojekt A | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2027 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 1.377.344,00 EUR | Projektleiter: Starflinger, Prof. Dr.-Ing. Jörg |

1. Vorhabensziel / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP 1: Literaturrecherche (alle Verbundpartner)

AP 2: Experimentelle Untersuchungen zur Kühlbarkeit von Schüttbetten

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

AP 3.1: Quenchen von Schüttbetten

AP 3.2: Langfristige Kühlbarkeit von wassergesättigten Partikelschüttungen (siehe Bericht Bochum)

AP 4: Erweiterung der AC² Modellbasis zur Simulation von Ex-Vessel Schüttbetten (siehe Bericht Bochum)

AP 5: Physik-informierte Neuronale Netze für Reaktorsicherheit

AP 6: Querschnittsaufgaben und Projektcontrolling (alle Verbundpartner)

3. Durchgeführte Arbeiten und erzielte Ergebnisse

- AP1: Die Literaturrecherche AP1 ist abgeschlossen.
- AP2: Die Versuchsanlage FLOAT wurde Stück für Stück zerlegt und gründlich gereinigt, da der Glaszylinder für die optische Erfassung klar sein muss. Nach dem Wiederausammenbau der Anlage wurde ein SOLIDWORKS-Modell erstellt, um die Kamerapositionen rund um die Anlage zu planen. Weiterhin wurde die Versuchsanlage auf mögliche Leckage untersucht. Anschließend wurden die Kameras in der Anlage installiert und an den Datenerfassungscomputer angeschlossen. Zurzeit werden die Datennahme-Software getestet und die Steuerung mit Labview programmiert.
- AP3: Ziel dieses Arbeitspaketes ist es, nicht nur die Daten für ein ANN bereitzustellen, sondern auch komplexere Daten in einem breiten Spektrum von Schüttbettkühlungsszenarien zu sammeln. Es wurden 2D-Daten für komplexere ANNs erzeugt. Ein Autoencoder-Netzwerk wurde auf 2D-COCOMO-Daten trainiert, die die Überflutung der DEBRIS-Anlage simulieren. Es wurde gezeigt, dass dieses Modell innerhalb von 4% Fehler liegt. Neue Rechenressourcen, einschließlich des BW-Clusters und zusätzlicher lokaler PCs, werden genutzt, um die Datenbank der konischen Schüttbettlöschszenarien in einer generischen Ex-Behälterkonfiguration zu erstellen. Derzeit sind 2000 Simulationen erstellt worden.
- AP5: Die Arbeiten vom MLS Stuttgart an dem Active Learning (AL) Benchmark sind abgeschlossen. Dabei wurden weitere AL-Methoden und Modelle getestet. In detaillierteren Benchmarkrechnungen konnte neben dem allgemeinen Vorteil der Dateneffizienz gezeigt werden, dass bei allen betrachteten Mockup-Problemen (Testmatrix an vorgegebenen Rechnungen, die Programme zu erfüllen haben) der generierte Datensatz geringe Varianz zwischen den wiederholten Rechnungen aufweist. AL ist somit zuverlässig in Bezug auf die Verteilung der Eingangsparameter des generierten Datensatzes.
- AP6: Posterpräsentation und Vortrag auf der Kerntec, Leipzig. Teilnahme am Treffen von WiN (Women in Nuclear).

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP2: Experimenten mit unterschiedlichen Temperaturen im Schüttgutbett und die Aufnahme zahlreicher Bilder während dieser Experimente werden durchgeführt. Die Bilder werden analysiert, um Zweiphasenströmungen zu identifizieren. Parallel dazu wird ein Trainingsdatensatz für die Entwicklung eines Machine Learning (ML) Modells erstellt.
- AP3: Die Erstellung, Analyse und Verarbeitung weiterer Daten für 2D-Simulationen wird fortgesetzt. Ziel ist es, mindestens 10.000 2D-Simulationen des konischen Bettes zu erstellen. Auch die Modellierung von 3D-Szenarien ist geplant. Die Rechnerkapazitäten werden weiter ausgebaut. Zu diesem Zweck wird der Zugang zum Cluster VULCAN des Höchstleistungsrechenzentrums der Universität Stuttgart beantragt.
- AP5: Der nächste Schritt ist die Entwicklung und Untersuchung eines neuen AL-Algorithmus. Ein Ansatz besteht darin, zu untersuchen, ob es möglich ist, den Abstand zwischen Trajektorien auf der Grundlage der Eingaben direkt vorherzusagen. Diese Schätzung könnte dann in einem AL-Algorithmus verwendet werden, der Distanzen berücksichtigt. Ein solcher Ansatz könnte zu einer erheblichen Beschleunigung der Trainingszeit während des AL-Algorithmus führen. In Zusammenarbeit mit den anderen Doktoranden soll untersucht werden, wie AL in COCOMO integriert werden kann.
- AP6: Gemeinsames Promovierendenseminar mit Promovierenden der GRS, München und PSS, Prof. Koch, Bochum in Bad Münster am Stein.

5. Berichte und Veröffentlichungen

Poster und Vortrag von Frau Ananya und Frau Joshi-Thompson auf der KernTec in Leipzig

Interner Meilensteinbericht von Herrn Musekamp über Auswahl von ML Methoden.

Poster von Herrn Musekamp beim ELLIS Unit Stuttgart Summer Symposium. Paper basierend auf der Bachelorarbeit von Jan Hagnberger bei der Konferenz ICML. (Veröffentlichung)

| | |
|---|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Ruhr-Universität Bochum (RUB), Universitätsstr. 150, 44801 Bochum | Förderkennzeichen: 02 NUK 078B |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt InnoPhase: Innovative Methoden der KI zur Beschreibung hochkomplexer Vorgänge in der späten Unfallphase, Teilprojekt B | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2027 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 883.771,00 EUR | Projektleiter: Koch, Prof. Dr.-Ing. Marco K. |

1. Vorhabensziel / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und erzielte Ergebnisse

- AP 3.2: Die Datenbasis für das Training der ML-Modelle wurde erweitert und für die Entwicklung erster Modellansätze verwendet. Zum aktuellen Zeitpunkt wurden sieben verschiedene Ansätze für ML-Modelle getestet. Bei allen handelt es sich um künstliche neuronale Netze (KNN): Ein einfaches KNN, bestehend aus je einem Input-, Hidden- und Output-Layer, ein mehrschichtiges KNN mit mehreren Hidden-Layern, vier KNNs in Kombination mit verschiedenen Approximationen (Polynomial-Approximation, Padé-Approximation, Radiale Basis Funktion, Fourier-Reihe) und ein physik-informiertes neuronales Netz (PINN). Die Ergebnisse aller untersuchten Ansätze zeigen eine gute Prognose der Kühlbarkeit im Vergleich mit den Simulationsergebnissen von COCOMO-3D. Als Ergebnisparameter wurde der Zeitpunkt festgelegt, an dem an einem beliebigen Punkt im Schüttbett ein Dryout detektiert wird. Die Ansätze mit der Polynomial- und Padé-Approximation erfüllen die Anforderungen in Bezug auf die Genauigkeit der Vorhersage jedoch im Vergleich zu den anderen nicht im gewünschten Maße, weshalb diese vorerst nicht weiter berücksichtigt werden. Das simple KNN diene lediglich zum Vergleich mit den modifizierten Ansätzen in Bezug auf eine Verbesserung der Vorhersage und wird daher ebenfalls für weitere Arbeiten nicht berücksichtigt. Am vielversprechendsten ist der Ansatz mit einem PINN, da es im Vergleich zu den anderen KNN bei Daten, deren Randbedingungen außerhalb des Trainingsbereiches liegen, die besten Prognosen liefert.
- AP4: Die Anpassung des Eingabedatensatzes an die neueste COCOMO-3D Version war erfolgreich. Für die Bereitstellung der Trainingsdaten wird nun ausschließlich das PSS-Rechencluster verwendet. Durch die Verwendung des Clusters konnte die Rechenzeit für die einzelnen Simulationen deutlich verkürzt werden. Außerdem können mehrere Hundert Rechnungen parallel laufen, sodass in kurzer Zeit eine große Datenbasis erzeugt werden kann. Die Analyse der Modellbasis zeigt, dass mit dem Systemcode AC² in der am PSS vorliegenden Version 2023 die Modellierung von Schüttbetten außerhalb des RDBs nicht möglich und innerhalb des RDB nur eingeschränkt möglich ist. Weiterhin wurden zwei Ansätze zur Anbindung des Machine Learning Modells forciert. Zum einen können im Source Code eingebettete „Hooks“ als mögliche Punkte zur Übergabe an externe Python-Skripte verwendet werden oder alternativ ein neues Modell, welches eine Python-Routine startet, eingebettet werden.
- AP 6: Teilnahme von zwei Mitarbeiterinnen an der Jahrestagung KERNTECHNIK 2024 in Leipzig.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP 3.2: Die bisherigen Modellansätzen sollen modifiziert und erweitert werden. Außerdem sollen weitere Typen von KNN entwickelt und getestet werden.
- AP 4: Die erzeugten Trainingsdaten werden mit Experimentdaten aus weiteren Forschungsvorhaben auf Plausibilität geprüft. Eine erste Schnittstelle zwischen dem Systemcode AC² und dem Machine Learning Modell soll entwickelt werden. Dazu werden zunächst die zwei abgeleiteten Ansätze weiterverfolgt.
- AP 6: Teilnahme von zwei Mitarbeiterinnen am Doktorandenkolleg in Bad-Kreuznach, Teilnahme von einer Mitarbeiterin an der Summer School *AI for Nuclear* in Halden (Norwegen).

5. Berichte und Veröffentlichungen

Richter, N.; Koch, M. K.: Development of a ML model to predict the long-term cooling of debris beds, in KERNTECHNIK 2024, Leipzig, Juni 2024.

| | | |
|---|--|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Becker Technologies GmbH, Rahmannstr. 11, 65760 Eschborn | | Förderkennzeichen: 02 NUK 092 |
| Vorhabensbezeichnung: Erweiterung der THAI-Versuchsanlage als SMR-Integral-Anlage | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.05.2024 bis 31.12.2024 | | Berichtszeitraum: 01.05.2024 bis 30.06.2024 |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 3.000.000,00 EUR | | Projektleiter: Dr. M. Freitag |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Projekt sieht die Erweiterung der THAI-Versuchsanlage hin zu einer SMR-Integralanlage vor. Die Anlage soll dazu beitragen experimentelle Daten und Erkenntnisse zu passiven Sicherheitssystemen bei bestehenden und zukünftigen Reaktorkonzepten, wie z. B. Druckwasserreaktoren (DWR), Siedewasserreaktoren (SWR) sowie Small Modular Reaktoren (SMR) bereitzustellen. Diese Daten werden für die Validierung und Weiterentwicklung von Rechenmodellen, schnell-laufender Systemcodes, sogenannter Lumped Parameter Codes (LP) und Computational Fluid Dynamics-Codes (CFD) benötigt, dienen aber in gleichem Maße auch dem Erkenntnisgewinn und der Bewertung hinsichtlich der Stör- und Unfallsicherheit solcher Systeme. Die erweiterte SMR-Versuchsanlage ermöglicht die sicherheitstechnische Bewertung von Forschungs- und Leistungsreaktoren und dient im gleichen Maße auch der Kompetenz- und Nachwuchsentwicklung im Bereich der nuklearen Sicherheit. Das Vorhaben umfasst die Planung, Vorbereitung und die Umsetzung der Erweiterung der THAI-Versuchsanlage und die Koordination der hierfür notwendigen externen Arbeiten. Es beinhaltet die Errichtung des zugehörigen Wasserbeckens (Pool mit ca. 500 m³ Volumen) und die Installation des für Vakuum und bis 64 bar ausgelegten Druckbehälters, der als zentraler Versuchs- und Anlagenbehälter für die LWR/SMR-relevanten Versuche dienen wird. Zur experimentellen Nutzung wird eine komplexe Infrastruktur speziell für diesen Versuchsbehälter errichtet, bestehend aus speziell angepasster Sensorik und Messtechnik, deren elektrischer Versorgung und Verkabelung, als auch der zugehörigen, notwendigen Datenerfassung. Zur zukünftigen Versuchsdurchführung im Rahmen der Reaktorsicherheitsforschung ist eine den Betriebsbedingungen angepasste Medieninfrastruktur bereitzustellen und an THAI-Erweiterung anzuschließen. Die Durchführung der Arbeiten soll in 2024 abgeschlossen sein.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- AP1 Anlagenerweiterung SMR-Integralanlage
 - 1.1 Wasserbecken der SMR-Integralanlage
 - 1.2 Druckbehälter der SMR-Integralanlage
 - 1.3 Messtechnik

- AP2 Infrastruktur-Erweiterung
 - 2.1 Elektrische Versorgung und Netzwerktechnik
 - 2.2 Kranbahn
 - 2.3 Medienversorgung
 - 2.4 Keimfreiheit der Wasservorlage
 - 2.5 Lüftung und Klimatisierung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1 Anlagenerweiterung SMR-Integralanlage

Im Projekt durchgeführt wurde die technische Ausarbeitung des Druckbehälters für die erweiterte SMR-Integralanlage zusammen mit der beauftragten Fachfirma. Neben der Beauftragung des ausgearbeiteten Behälters wurden die Bodenanker zu kippsicherer Aufstellung ausgelegt und als Einleger ins Fundament des Pools geplant. Der Nachweis hinsichtlich Druckfestigkeit und Anlagensicherheit wurde ebenfalls vorgelegt und positiv begutachtet.

AP2 Infrastruktur-Erweiterung

Die SMR-Erweiterung wurde in die Lüftungs- und Heizungsanlage integriert und die Beschaffung der entsprechenden Anlagen ausgeschrieben. Die entsprechenden Adaptionen der Anlage wurden in den Gebäudeplan integriert und vor allem mit der Statik und der Kranbahn abgestimmt.

Die notwendige Kranbahn für die Bewegung der SMR-Behälterdeckel und sie zukünftige Einbringung von Einbauten in die THAI-Behälter bzw. die erweiterte SMR-Integralanlage wurde auf die Gegebenheiten des Anbaus abgestimmt und die die Gebäudestatik integriert. Die Kranbahn wird von der zuständigen Fachfirma ausgewählt, beschafft und an die speziellen Gegebenheiten der Versuchsanlage adaptiert. Dazu gehören z.B. der extrem tiefe Verfahrweg von mehr als 25 m bis zum Boden des Pools, der durch ein Seilverstärkung und eine zweite Seiltrommel ermöglicht wird. Ebenfalls vorgesehen werden die Sicherheitsteuerung und eine manuelle Steuerung zum Verfahren von Personen und Anlagenteilen.

Die Datenerfassung wurde zusammen mit dem Hersteller geplant und deren Bau beauftragt. Die Datenerfassung wird kompatibel mit der THAI-Versuchsanlage aufgebaut, so dass die SMR-Erweiterung im Verbund oder separat vom THAI-Behälter betrieben werden kann. Das gleiche Vorgehen wurde bei der Erweiterung der THAI-Anlage um den zweiten Versuchsbehälter gewählt, so dass dieser auch im Verbund oder autark vom eigentlichen THAI-Behälter gesteuert und eingesetzt werden kann. Eine rechtzeitige Beschaffung ist auch notwendig, um die Instrumentierungsarbeiten nach Stellung des Behälters am neuen Standort reibungslos durchführen zu können.

Die Einspeisung von großen Dampfmassenströmen, bzw. von unfall- und störfalltypischen Massenströmen wird durch den erweiterten Dampfkessel ermöglicht. Aufgrund der guten Regelbarkeit wurde hier ein elektrischer Dampfkessel mit kontinuierlicher Leistungsregelung gewählt. Dies basiert auf Erfahrungen mit der bestehenden THAI-Anlage in dem lediglich drei Heizstäbe nicht geregelten Leistungsschaltern verbaut waren. Der neue Dampfkessel wird einen sehr verlässlichen Dampfmassenstrom mit sehr geringer Fluktuationsbreite aufweisen, was die Genauigkeit der Massenbilanz und der Energiebilanz der Versuche deutlich erhöhen wird. Zurzeit wird der Dampfkessel auf die Gegebenheiten der Versuchsanlage angepasst und beim Lieferant entsprechend aufgebaut. Wichtig wird hier die Integration der Schnittstellen von der Dampfkesselsteuerung auf die Datenerfassung- und Steuerung der THAI-Anlage. Dies soll über Probus/Modbus Schnittstellen zwischen den beiden Systemen ermöglicht werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Errichtung des Wasserbeckens für die SMR-Integralanlage
- Materialbeschaffung für den SMR-Druckbehälter und Behälterbau
- Infrastrukturerweiterung und Messtechnikerweiterung

5. Berichte, Veröffentlichungen

2.2 Entsorgungsforschung

| | | |
|---|---|---|
| Auftragnehmer: Karlsruher Institut für Technologie (KIT) Institut für Nukleare Entsorgung (INE) | | Förderkennzeichen: 02 NUK 056A |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt A | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt, im Förderbereich: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung – BMBF, im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2020 bis 29.02.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 29.02.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 328.412,00 EUR | Projektleiter: Dr. Frank Heberling | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben KRIMI verfolgt zwei grundlegende Ziele:

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP 1:

Abschluss der Ba-133 Isotopenaustaschexperimente zur Baryt-Rekristallisation. Eine systematische Variation der Rekristallisationsraten mit den Bildungsbedingungen konnte nur teilweise nachgewiesen werden. Die Rekristallisationsraten liegen zwischen zuvor an kommerziellem Baryt und lange gealtertem Baryt gemessenen Werten.

Finale Auswertung des (Ba,Ra)SO₄ Mitfällungsexperiments. Auch die Ra-Witherit-Mitfällungs-Experimente wurden abgeschlossen. Der beobachtete Radiumeinbau entspricht sehr gut den mittels DFT Vorhergesagten thermodynamischen Mischungsparametern. Die frisch gefällten (Ba,Ra)SO₄ Proben zeigen, wie schon in vorherigen Versuchen an gealterten (Ba,Ra)SO₄ Proben beobachtet, eine sehr geringe bis keine Reaktivität hinsichtlich Umkristallisation zu (Ba,Ra)CO₃.

AP2+3: keine Arbeiten im Berichtszeitraum

AP4: keine Arbeiten im Berichtszeitraum

4. Geplante Weiterarbeiten

Projektende: Es werden keine weiteren Arbeiten durchgeführt.

Die Fertigstellung der Dissertationen von L. Zunftmeister und M. Alzaydan wird sich jedoch über die Projektlaufzeit hinaus verzögern, ebenso wie die Fertigstellung des Abschlussberichtes.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Das Verfassen von Publikationen in wissenschaftlichen Journalen mit Peer-Review, zu den experimentellen und theoretischen Arbeiten in KRIMI, ist nach der Fertigstellung der Dissertationen vorgesehen.

| | | |
|---|---|---|
| Auftragnehmer: Forschungszentrum Jülich GmbH Institut für Energie- und Klimaforschung - Nukleare Entsorgung und Reaktorsicherheit (IEK-6) | | Förderkennzeichen: 02 NUK 056B |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt B | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt, im Förderbereich: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung – BMBF, im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2020 bis 28.02.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 259.072,00 EUR | Projektleiter: Dr. Felix Brandt | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben KRIMI verfolgt zwei grundlegende Ziele:

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

Die Forschungsthematik des KRIMI Projektes basiert auf standortunabhängigen Szenarien für die tiefengeologische Endlagerung hochradioaktiver Abfälle, in denen die Möglichkeit des Kontakts von eingelagerten Abfallbehältern mit Grundwasser betrachtet wird. Wichtige Rückhalteprozesse für Radionuklide sind dabei Sorption und Ausfällung. Ein Grenzfall zwischen Sorptions- und Ausfällungsprozessen ist die Bildung von Mischkristallen, die ein großes Rückhaltepotenzial bieten. Die Mischkristallbildung wird dennoch in Langzeitsicherheitsmodellen bisher nur ausnahmsweise berücksichtigt, weil entsprechende Modellparameter zur Mischungsthermodynamik und insbesondere auch zur Beschreibung der Bildungskinetik von Mischkristallen nur für wenige Fälle ausreichend gut belegt sind. Der Schwerpunkt des KRIMI Teilprojekts in Jülich wird die Kinetik des Einbaus von Radium im Mischkristallsystem (Ba,Sr,Ra)SO₄ sein. Dabei werden hochauflösende Methoden der Elektronenmikroskopie und atomistische Simulationen angewendet, um die Kinetik und langfristige Einstellung des thermodynamischen Gleichgewichts in diesem System detailliert nachzuvollziehen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

AP 1: Experimentelle Arbeiten zum Radionuklideinbau zum Einbau von ²²⁶Ra in (Ba,Ra)SO₄ und (Ba,Sr,Ra)SO₄

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

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

AP 4: Projektkoordination.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden folgende Arbeiten durchgeführt:

AP1: Die Auswertung der Daten aus elektronenmikroskopischen Untersuchungen an Proben aus Ra-Rekristallisationsexperimenten in der Mischkristallreihe (Ba,Sr,Ra)SO₄ und aus inaktiven Referenzexperimenten ist abgeschlossen.

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

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

4. Geplante Weiterarbeiten

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

AP1: Eine Veröffentlichung der experimentellen Ergebnisse ist in Bearbeitung.

AP2: Alle Arbeiten wurden rechtzeitig zum Ende der kostenneutral verlängerten Förderperiode abgeschlossen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

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

Stefan Rudin, Piotr M. Kowalski, Martina Klinkenberg, Dirk Bosbach, and Felix Brandt: The anisotropy of barite during crystal growth and the uptake of Radium, *Crystal Growth & Design* 2024, zur Veröffentlichung akzeptiert.

| | | | |
|--|--|---|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: HZDR, Inst. f. Ressourcenökologie (IRE) | | Förderkennzeichen: 02 NUK 056C | |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt C | | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: | | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2020 bis 30.04.2024 | | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 411.828,00 EUR | | Projektleiter: Andreas C. Scheinost | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben KRIMI verfolgt zwei grundlegende Ziele:

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP 1.3: Sorptionsexperimente zu Pu(III) und Pu(V) als Funktion von Pu-Konzentrationen, pH und Zeit an Magnetit abgeschlossen. Die entsprechenden XAFS-Messungen wurden an ROBL (Grenoble) im Februar durchgeführt. Die Ergebnisse bezüglich Reduktion und Pu-Endprodukten decken sich weitgehend mit der Literatur. Die geplanten mikroskopischen Messungen in Jülich konnten aufgrund eines Problems am Gerät nicht durchgeführt werden. Da das Proposal allerdings weiterhin akzeptiert ist, werden diese eventuell nachgeholt.

AP 2.3: Modellierungen von Pu(III)-Komplexen und ihrer Adsorptionsgeometrie auf der erwarteten Magnetitoberfläche in Wasser mittels *ab initio* Molekulardynamik wurden fortgeführt. Modellierungen verschiedener Einbauszenarien und -positionen von Tc(IV) in die Magnetitkristallstruktur sowie in die erwartete Magnetitoberfläche wurden abgeschlossen. Die Geometrieoptimierung von Tc(IV)-Sorptionenkomplexen als erwartete Dimere wurde an unterschiedlichen Positionen der erwarteten Magnetitoberfläche durchgeführt. Die Modellierung von Magnetitnanopartikeln basierend auf bisherigen Erkenntnissen und ihre Analyse in Hinblick auf Ecken- und Kanteneinflüsse wurde abgeschlossen und eine Publikation im Fachjournal Environmental Science & Technology der American Chemical Society eingereicht; das Manuscript erfordert major revisions.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP 1.3: Publikation zum Einbau von Technetium in die Magnetit-Struktur abschließen. Vorbereitung einer weiteren Publikation zur Struktur von verschiedenen Synthesemethoden sowie Alterung von $TcO_2 \cdot xH_2O$ Proben mittels DFT und XAFS in Zusammenarbeit mit FU Berlin. Auswertung der Pu-Magnetit Sorptionsexperimente und Publikation.

AP 2.3: Abschluss der Plutonium-Sorptionmodellierung auf Magnetitoberflächen und Nutzung der erhaltenen stabilen Pu(III)-Komplexgeometrien zur Berechnung von XAFS-Spektren; Vergleich mit Literatur und Vorbereitung einer diesbezüglichen Publikation. Untersuchung der Stabilität der Tc(IV)-Sorptionenkomplexe anhand von klassischer molekulardynamischer (MD) Simulation. Berechnung von Tc(IV)-XAFS-Spektren und Vergleich mit Literatur. Präsentation der Tc-Modellierungsergebnisse auf der Europäischen Mineralogie Konferenz (EMC) und Zusammenfassung in einer diesbezüglichen weiteren Publikation. Niederschrift und Abschluss der Dissertation.

5. Berichte, Veröffentlichungen

AP 1.3: keine

AP 2.3: Vortrag: „Ab initio modeling of magnetite surfaces for radionuclide retention“ im Rahmen der EGU-Konferenz in Wien, 14.-19. April 2024. Publikation: „Computational study on the octahedral surfaces of magnetite nanoparticles and their solvent interaction“, eingereicht in Environmental Science & Technology am 28. Juni 2024.

| | |
|--|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Berlin (TUB), Fakultät VI, Institut für Angewandte Geowissenschaften, Fachgebiet Angewandte Geochemie | Förderkennzeichen: 02 NUK 056D |
| Vorhabenbezeichnung: Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt D | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2020 bis 30.04.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.04.2024 |
| Gesamtförderbetrag des Vorhabens: 254.962,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. Thomas Neumann |

1. Vorhabenziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

Wichtige Teilziele sind:

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Teilprojekt D an der TU Berlin widmet sich der Untersuchung von natürlichen Analoga der Sekundärphasenbildung. Die Auswahl der Mischkristalle sind mit den Laborexperimenten und Modellen der übrigen Teilprojekte konsistent. Folgende Mischkristallsysteme stehen im Fokus: (Me²⁺) Calcit, (REE³⁺) Calcit, (Ba/Ra/Sr) Sulfate. Es werden sowohl geothermale Systeme mit calcit- und sulfathaltigen Kluftmineralisationen, die unter Niedrigtemperatur-Bedingungen alteriert wurden, als auch sedimentäre Systeme untersucht. Die Arbeiten sind in 4 Arbeitspakete unterteilt: **AP 1:** Literaturrecherche, **AP 2:** Analytisch-präparative Arbeiten, **AP 3:** Beprobung natürlicher Systeme, **AP 4:** Integration der Ergebnisse im Projektverbund

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

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

AP 2: Ergänzende LA-ICP-MS Analysen und μ -XRD Analytik an natürlichen Calcitproben aus dem Schwarzwald, um Änderungen an der Kristallstruktur und des potenziellen Radionuklideinbaus in Abhängigkeit des beobachteten Zonarbaus zu dokumentieren.

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

AP 4: Erstellung und Einreichung eines gemeinsamen Manuskripts zum Einbau von Radionukliden in natürlichem Baryt (siehe Abschnitt 5). Kooperation mit den Projektpartnern des FZ Jülich und des KIT, über den Einbau von Radionukliden in Calcit.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Projektarbeiten wurden mit dem Projektende am 30. April 2024 abgeschlossen. Im Nachgang der Projektlaufzeit wird an Publikationen gearbeitet. Neben dem bereits eingereichten Manuskript über den Radionuklideinbau in natürlichem Baryt, ist ein zweites Manuskript über den Radionuklideinbau in natürlichem Calcit in Abhängigkeit der Sektorzonierung in Vorbereitung. Herr Kirchner erstellt derzeit seine Dissertationsschrift. Die Einreichung der Doktorarbeit bei der Fakultät VI der TU Berlin ist in den nächsten Monaten zu erwarten.

5. Berichte, Veröffentlichungen

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

Kirchner et al. (2022): High resolution LA-ICP-MS mapping for the determination of partition coefficients using the example of natural barite. European Workshop on Laser Ablation, Bern, Switzerland. Abstract Volume
https://www.ewla2022.ch/images/ewla2022_poster_abstracts.pdf

Pidchenko et al. (2023): Deep anoxic aquifers could act as sinks for uranium through microbial-assisted mineral trapping. Communications Earth & Environment, 4, 128.
 doi:10.1038/s43247-023-00767-9

Kirchner et al.: Trace element partitioning between natural barite and deep anoxic groundwaters: Implications for radionuclide retention in host rocks of nuclear waste repositories. In Review bei Applied Geochemistry.

| | | |
|---|---|---|
| Auftragnehmer: Universität Bremen Fachbereich 5 (Geowissenschaften) | | Förderkennzeichen: 02 NUK 056E |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt E | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt, im Förderbereich: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung – BMBF, im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2020 bis 31.08.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 237.435,00 EUR | Projektleiter: Prof. Andreas Lüttge | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben KRIMI hat die folgenden grundlegenden Ziele:

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

AP 1: Experimentelle Arbeiten zum Radionuklideinbau in und zur Rekristallisationskinetik von Baryt und Calcit (AG Bremen: Unterstützung mit einem (fastscan) AFM-Gerät und einem RAMAN-gekoppelten Vertikal Scannenden Interferometer für die experimentellen Arbeiten/Messungen).

AP 2: Modellierung und Simulation. AG Bremen leistet mit der Entwicklung von KMC-Modellen für Baryt und Calcit einen Beitrag zur Modellierung.

Förderkennzeichen: 02 NUK 056E

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

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

AP 1: Um kinetische Monte Carlo Modelle zu überprüfen, werden qualitativ hochwertige experimentelle Daten benötigt.

Die Master Studentin Obeka Blessing führte eine Reihe von Experimenten zur Auflösung von Baryt in reinem Wasser und in organischen Lösungsmitteln durch. Die Experimente wurden sowohl mit natürlichen als auch mit synthetischen Baryt Kristallen durchgeführt, die von Frau Blessing synthetisiert wurden. Die von ihr gewonnenen Daten wurden zur Parametrisierung und Überprüfung des kinetischen Monte-Carlo-Modells der Barytauflösung verwendet. Die gewonnenen Daten werden in der Masterarbeit und späteren Publikationen vorgestellt.

AP 2: Derzeit sind die Kinetischen Monte Carlo Modelle für die Auflösung von reinem Baryt und Coelestin sowie das Modell für die Auflösung in Mischkristallsystemen (Ba,Sr,Ra)SO₄ vollständig vorbereitet. Das Barytauflösungsmodell wurde anhand von experimentellen Daten aus unseren Experimente und aus der Literatur parametrisiert. Um den Barytauflösungsprozess unter nuklearen Entsorgungsbedingungen zu modellieren, wurden KMC-Simulationen im Temperaturbereich von 22 bis 90 Grad Celsius durchgeführt. Die Abhängigkeit der Barytauflösungsraten von der Versetzungsdichte auf der Mineraloberfläche wurde untersucht. Es wurden Daten über die Kinetik und die Mechanismen des Barytauflösungsprozesses gewonnen, die in der aktuellen Literatur noch nicht behandelt wurden. Zwei Artikel werden derzeit für die Einreichung bei internationalen Fachjournalen vorbereitet. Ein Artikel ist der Kinetik der Baryt Auflösung gewidmet. Der zweite befasst sich mit den molekularen Mechanismen der Barytauflösung. Der dritte Artikel wird sich mit der Auflösung von binären (Ba,Sr)SO₄, (Ba,Ra)SO₄ und ternären (Ba,Sr,Ra)SO₄-Mischkristallen befassen.

AP 4: Das Kinetische Monte Carlo Modell von Barytauflösung wurde bei der European Geoscience Union Konferenz 2024 (EGU-2024) und der Tagung der American Chemical Society (ACS-Meeting 2024) präsentiert

4. Geplante Weiterarbeiten

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

AP 1: Abschluss der experimentellen Arbeiten zur Barytauflösung. Durchführung mehrerer abschließender Experimente.

AP 2: Eine detaillierte Studie über die Auflösung des Systems (Ba,Sr,Ra)SO₄. Ergänzung des Kinetischen Monte Carlo Modells für dieses System um die Möglichkeit, das Wachstum zu untersuchen.

AP 4: Veröffentlichung der von der Masterstudentin Obeka Blessing gewonnenen Daten und Verteidigung ihrer Masterarbeit über das Forschungsthema. Verteidigung des PhD-Projekts; 3 Publikationen in internationalen Journals.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine im Berichtszeitraum.

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT) | | Förderkennzeichen: 02 NUK 059A |
| Vorhabensbezeichnung: Spektroskopische Charakterisierung von <i>f</i> -Element-Komplexen mit soft donor-Liganden (<i>f</i> -Char) Teilprojekt A: Spektroskopische Untersuchungen zu Struktur und Bindungsverhältnissen | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie 2020+ / Nukleare Sicherheits- und Entsorgungsforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 31.03.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 31.03.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 438.556,00 EUR | Projektleiter: Andreas Geist | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Arbeitspaket 1:

Förderung und Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses

Arbeitspaket 2:

Entwicklung, Synthese und Charakterisierung neuer Liganden

Arbeitspaket 3:

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

Arbeitspaket 4:

Studien in Hinblick auf potenzielle Anwendungen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeitspaket 1:

Arbeitspaket 1:

Ein NMR-Versuch sowie ein Einführungsvortrag zur NMR-Spektroskopie wurde im Rahmen des einwöchigen stattfindenden Radioisotopenkurses für Bachelorstudierende der Universität Heidelberg im Frühjahr angeboten.

Arbeitspaket 2:

Im Berichtszeitraum wurden keine Arbeiten durchgeführt.

Arbeitspaket 3:

Es wurden zwei Am(III)-Komplexe ($[\text{Am}(\text{nPr-BTP})_3]^{3+}$, $[\text{Am}(\text{TEDGA})_3]^{3+}$) für HR-XANES und EXAFS-Messungen in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Vitova (KIT-INE) hergestellt. Die Datenauswertung steht noch aus.

Arbeitspaket 4:

Im Berichtszeitraum wurden keine Arbeiten durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Keine.

5. Berichte, Veröffentlichungen

T. Sittel, M. Meißner, M. Keller, A. Geist, P. J. Panak *Eur. J. Inorg. Chem.* **2024**, e202300720.

T. Sittel, K. Becker, A. Geist, P. J. Panak *Solv. Extr. Ion Exch.* **2024**, 42, 118-132.

J. Stracke et al. *Inorg. Chem.* **2024** (angenommen), DOI: 10.1021/acs.inorgchem.4c00396.

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz-Zentrum Dresden – Rossendorf Institut für Ressourcenökologie | | Förderkennzeichen: 02 NUK 059B |
| Vorhabensbezeichnung: Spektroskopische Charakterisierung von <i>f</i> -Element-Komplexen mit soft donor-Liganden (<i>f</i> -Char) | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie 2020+ / Nukleare Sicherheits- und Entsorgungsforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 31.03.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 31.03.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 769.393,00 EUR | Projektleiter: PD Dr. Moritz Schmidt | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Arbeitspaket 1:

Förderung und Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses

Arbeitspaket 2:

Entwicklung, Synthese und Charakterisierung neuer Liganden

Arbeitspaket 3:

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

Arbeitspaket 4:

Studien in Hinblick auf potentielle Anwendungen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeitspaket 1:

Keine Beiträge im Berichtszeitraum.

Arbeitspaket 2:

Keine Beiträge von HZDR.

Arbeitspaket 3:

Die Ergebnisse zur Koordination dreiwertiger Actinide und Lanthanide mit Pr_2BA sind zur Publikation eingereicht und mit ihrer Veröffentlichung ist zeitnah zu rechnen. Damit sind die Untersuchungen zum Amidinatsystem abgeschlossen.

Ebenso wurden die gemeinsamen Untersuchungen zum Komplexbildungs- und Extraktionsverhalten des (6-(6-Methyl-1,2,4,5-tetrazine-3-yl)-2,2'-bipyridin) MTB-Liganden mit dreiwertigen Lanthaniden und Actiniden fertiggestellt und zur Publikation eingereicht.

Mit Herrn Fynn Sauerwein (FZJ) wurde die Komplexbildung des wasserlöslichen $\text{SO}_3\text{-Ph-BTBP}$ -Extraktionsliganden gegenüber Tb(III) mittels der selten eingesetzten Tb(III)-TRLFS untersucht. Die Ergebnisse bestätigen die wesentlich stärkere Komplexbildung gegenüber dem schwereren Lanthanid im Vergleich zu z.B. Eu(III) insbesondere bei hohen Säurestärken. Hier wurden auch weiterführende quantenchemische Rechnungen durchgeführt und ein Manuskript ist in Vorbereitung.

Arbeitspaket 4:

Keine Beiträge von HZDR.

4. Geplante Weiterarbeiten

Arbeitspaket 1:

Keine weiteren Arbeiten.

Arbeitspaket 2:

Vom HZDR sind keine weiteren Arbeiten zur Ligandsynthese geplant.

Arbeitspaket 3:

Keine weiteren Arbeiten.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Publikationen in Zeitschriften mit peer review:

Hong, Boseok; Näder, Adrian; Sawallisch, Till; Bode, Tobias; Fichter, Sebastian; Gericke, Robert; Kaden, Peter; Patzschke, Michael; Stumpf, Thorsten; Schmidt, Moritz; März, Juliane "Structural and bonding analysis of homoleptic f-block metal amidinate complex reveals covalency in actinide bonding", *Inorganic Chemistry*, under review.

Gerlinde Greif, Fynn S. Sauerwein, Patrik Weßling, Tamara Duckworth, Michael Patzschke, Robert Gericke, Thomas Sittel, Juliane März, Andreas Wilden, Giuseppe Modolo, Petra J. Panak, Peter W. Roesky, "6-(6-Methyl-1,2,4,5-tetrazine-3-yl)-2,2'-bipyridine: A N-donor ligand for the separation of lanthanides(III) and actinides(III)", *Inorganic Chemistry*, under review.

Tamara M. Duckworth, Robert Gericke, Luisa Köhler, Michael Patzschke, Peter Kaden, Thorsten Stumpf, Moritz Schmidt, Juliane März, "Synthesis and structural analysis of tetravalent actinide bis-pyropheen complexes: soft N-donor influence on molecular geometry", *Chemistry – A European Journal*, in preparation.

Konferenzbeiträge:

Keine Beiträge im Berichtszeitraum.

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Forschungszentrum Jülich GmbH – Institut für Energie- und Klimaforschung (IEK) – Nukleare Entsorgung und Reaktorsicherheit (IEK-6) | | Förderkennzeichen: 02 NUK 059D |
| Vorhabensbezeichnung: Spektroskopische Charakterisierung von <i>f</i> -Element-Komplexen mit soft donor-Liganden (<i>f</i> -Char), Teilprojekt D | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie 2020+ / Nukleare Sicherheits- und Entsorgungsforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 31.03.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 31.03.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 437.777,00 EUR | Projektleiter: Herr Prof. Dr. Giuseppe Modolo | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Arbeitspaket 1:

Förderung und Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses

Arbeitspaket 2:

Entwicklung, Synthese und Charakterisierung neuer Liganden

Arbeitspaket 3:

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

Arbeitspaket 4:

Studien in Hinblick auf potentielle Anwendungen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeitspaket 1:

Teilnahme an der FENABIUM II Spring School zum Thema *f*-Element-Chemie.

Arbeitspaket 2:

Weitere Extraktionsstudien mit dem N-Donor-Liganden PPTMP (siehe AP 4).

Arbeitspaket 3:

Das Komplexierungsverhalten des Liganden SO₃-Ph-BTBP (Tetranatrium-3,3',3'',3'''-([2,2'-bipyridin]-6,6'-diylbis(1,2,4-triazin-3,5,6-triyl))tetrabenzolsulfonat) mit den Lanthaniden (Ln) Eu(III) und Tb(III) in salpetersauren Lösungen wurde mittels zeitaufgelöster Laserfluoreszenzspektroskopie (TRLFS) untersucht. Bei beiden Ln zeigte sich eine Komplexbildung mit SO₃-Ph-BTBP sowohl in verdünnten (pH 3) als auch in konzentrierten salpetersauren Lösungen (1 mol L⁻¹ bzw. 3 mol L⁻¹ HNO₃), wobei sich unterschiedliche Komplex-Spezies ausbildeten. Es wird vermutet, dass neben der Besetzung von 8 Koordinationsstellen des Metallions durch zwei Moleküle SO₃-Ph-BTBP noch eine neunte Koordinationsstelle besetzt wird, z.B. durch ein zusätzliches Wasser- oder Nitrat-Molekül. Grundsätzlich zeigt sich eine stärkere Ln-Komplexbildung bei pH 3 im Vergleich zu 1 bzw. 3 mol L⁻¹ HNO₃-Lösung, was vermutlich an der stärker ausgeprägten Protonierung der metallbindenden Stickstoff-Atome im SO₃-Ph-BTBP bei hohen HNO₃-Konzentrationen liegt, die die Metall-Komplexbildung unterdrückt.

Arbeitspaket 4:

Die zuletzt beschriebene kinetisch gehemmte Dekomplexbildung der SO₃-Ph-BTBP-Komplexe mit den schweren Ln zeigte sich bei der Extraktion aus 0,7 mol L⁻¹ HNO₃-Lösungen gegen *N,N,N',N'*-Tetra-*n*-octyldiglycolamid (TODGA) weniger stark ausgeprägt als bei Extraktion aus 3 mol L⁻¹ HNO₃-Lösung. Durch Zugabe von 2,3 mol L⁻¹ LiNO₃ zu 0,7 mol L⁻¹ HNO₃ wird die Extraktion der schweren Ln stärker unterdrückt.

Der Ligand (4-(6-(1,10-phenanthrolin-2-yl)pyridin-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)methylpivalat (PPTMP) zeigt eine gute Extraktion von Ln und den dreiwertigen Actiniden (Am, Cm) aus niedrig konzentrierten HNO₃-Lösungen (pH 1 – 3,5) in Nitrobenzol. Hierzu ist allerdings entweder die Zugabe von 2-Bromdekansäure als lipophile Anionen-Quelle oder die Zugabe von LiNO₃ als Aussalz-Reagenz erforderlich. Bei der Extraktion in *n*-Octanol zeigten sich Löslichkeitsprobleme durch Niederschlagsbildung. Für die Extraktion von Ln und Am/Cm aus salpetersauren Lösungen > 0.5 mol L⁻¹ HNO₃, wie es für die Entwicklung industrieller Trennverfahren erforderlich ist, ist PPTMP ungeeignet.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Veröffentlichung der Ergebnisse zu PPTMP und SO₃-Ph-BTBP
- Erstellung des Abschlussberichts
- Beendigung der über das Projekt finanzierten Promotion

5. Berichte, Veröffentlichungen

1. Greif, G.; Sauerwein, F. S. et al. 6-(6-Methyl-1,2,4,5-Tetrazine-3-yl)-2,2'-Bipyridine: A N-Donor Ligand for the Separation of Lanthanides(III) and Actinides(III), *Inorg. Chem.*, accepted, DOI: 10.1021/acs.inorgchem.4c01793.
2. Wilden, A. et al. Actinide separation processes in Europe and abroad – overview of current developments. FENABIUM II Spring School - The Chemistry of *f*-Elements, Leipzig, Germany, 27 February – 01 March 2024.
3. Sauerwein, F. S. et al. Characterization of *f*-element complexes with *soft-donor* ligands for selective Americium separation, HZDR Work-In-Progress Seminar, Dresden-Rossendorf, Germany, 27.03.2024.

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg Department Chemie & Pharmazie, LS f. Anorg. u. Allg. Chemie | | Förderkennzeichen: 02 NUK 059E |
| Vorhabensbezeichnung: Spektroskopische Charakterisierung von <i>f</i> -Element-Komplexen mit soft donor-Liganden (<i>f</i> -Char) Teilprojekt E | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie 2020+ / Nukleare Sicherheits- und Entsorgungsforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 31.03.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 31.03.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 318.221,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. Karsten Meyer | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Arbeitspaket 1:

Förderung und Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses

Arbeitspaket 2:

Entwicklung, Synthese und Charakterisierung neuer Liganden

Arbeitspaket 3:

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

Arbeitspaket 4:

Studien in Hinblick auf potentielle Anwendungen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeitspakete (AP) 1–4:

Die ehemaligen Masterstudenten MSc J. Hochholzer und MSc C. Schnell haben Ihre Promotion auf dem Gebiet der Uranchemie mit soft donor-Liganden begonnen. MSc Benedikt Kestel konnte bis zum Ende des *f*-Char-Projektes aufgrund der kostenneutralen Laufzeitverlängerung gefördert werden und schreibt seine Promotion zusammen (AP 1).

Im Rahmen der Vorgängerprojekte des BMBF wurden bisher in der AG Meyer unterschiedliche O-, N,O- und N,N-Liganden synthetisiert, die verschiedene Ankersysteme (N, tacn, cyclen, mes, py, etc.) tragen. Durch eine entsprechend angepasste Auswahl an *ortho*- und *para*-Substituenten konnten im Anschluss die elektronischen und magnetischen Eigenschaften sowie die Reaktivitäten und Löslichkeiten der daraus hervorgegangenen Urankomplexe maßgeschneidert werden. In der Fortführung dieser Arbeiten konnte eine neue, modulare Ligandensynthese für chelatbildende Thiophenolat-Liganden entwickelt werden (*Inorg. Chem.* **2021**, *60*, 16455–16465), worauf die Synthese des mesitylenbasierten, tripodalen protonierten Ligand $\text{mes}^{(\text{Me,Ad})}\text{ArSH}_3$ im Gramm-Maßstab beruht (AP 2). Die Koordination dieses Liganden an Uran(III) lieferte den nieder-valenten Uranthiolatkomplex $[\text{U}^{\text{III}}((\text{SAr}^{\text{Ad,Me}})_3\text{mes})]$ mit reiner soft-Donor-Koordinationsumgebung (AP 3, *Inorg. Chem.* **2021**, *60*, 16455–16465). In einer weiteren Studie haben wir nun untersucht wie dieser dreiwertige Komplex $[\text{U}^{\text{III}}((\text{SAr}^{\text{Ad,Me}})_3\text{mes})]$ gegenüber Oxidationsmitteln reagiert. In analoger Weise zu den Phenolatderivaten liefert die Umsetzung mit N_2O den fünfwertigen Komplex $[(\text{mes}^{(\text{Me,Ad})}\text{ArS})_3\text{U}^{\text{V}}(\text{O}_{\text{eq}})(\text{thf})]$, der bei Raumtemperatur in einer Vielzahl von Lösungsmitteln stabil ist und ein seltenes Beispiel für einen äquatorial koordinierten Oxido-Liganden darstellt. Die U=O- und U–Aren-Abstände in der Festkörpermolekülstruktur sind kürzer als die im Phenolatderivat $[(\text{mes}^{(\text{Me,Ad})}\text{ArO})_3\text{U}^{\text{V}}(\text{O}_{\text{ax}})(\text{thf})]$, was auf stärkere Bindungswechselwirkungen im thiophenolatbasierten Komplex hindeutet. Die C_s -Symmetrie des Komplexes im festen Zustand, die durch Einkristallstruktur- und EPR-Analysen bestätigt wurde, bleibt auch in Lösung erhalten ($^1\text{H-NMR}$). Sein elektronisches Absorptionsverhalten spiegelt den f^1 -Grundzustand des U^{V} -Ions wider, welches erneut auf eine erhöhte Kovalenz der U–S-Bindungen hindeutet. Des Weiteren wird eine Uran–Aren-Wechselwirkung durch vergleichende SQUID-Magnetometriestudien bestätigt. Insgesamt verdeutlichen die vorgestellten Ergebnisse wie ein abgewandeltes Ligandendesign, selbst wenn dies nur auf kleinen Veränderungen beruht, die Koordinationschemie von *f*-Elementen drastisch beeinflussen kann (*Manuskript in Vorbereitung*).

4. Geplante Weiterarbeiten

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

Vorträge:

Vorträge mit den Titeln *The Yin & Yang of Radioactivity – from Risks & Chances to Captivating Chemistry* bzw. *Photocrystallographic Formation of an Authenticated cis-Dioxo Uranium Complex* wurden von Prof. Karsten Meyer zu GDCh-, Plenar- und Konferenzvorträgen sowie in Anorganisch-Chemischen-Kolloquien gegeben:
- 01.2024, Campus Innrain, Universität Innsbruck, Innsbruck, AT.

- 02.2024, The Chemistry of f-Elements, Spring School - FENABIUM II, 27.02.–01.03.2024, Leipzig, DE.
- 03.2024, University of California, San Diego, CA, US.
- 03.2024, ACS Spring Meeting, Award Symposium in Honor of Suzanne C. Bart, New Orleans, LA, US.
- 03.2024, ACS Spring Meeting, Award Symposium in Honor of Dan Meyerstein, New Orleans, LA, US.

Veröffentlichungen:

- *Ligand Modification from Hard to Soft Flips the Oxygen Binding Site: Isolation of an Equatorial Oxido Uranium(V) in a Sulfur-Based Ligand Environment*
B. Kestel, D. Pividori, S. R. Chowdhury, F. W. Heinemann, B. Vlasisavljevich, K. Meyer,
Manuskript in Vorbereitung.

Poster:

- Keine

Doktor-, Master- und Bachelorarbeiten:

- Keine

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

- Keine

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: KIT – Fakultät für Chemie und Biowissenschaften – Institut für Anorganische Chemie | | Förderkennzeichen: 02 NUK 059F |
| Vorhabensbezeichnung: Spektroskopische Charakterisierung von <i>f</i> -Element-Komplexen mit soft donor-Liganden (<i>f</i> -Char) Teilprojekt F | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie 2020+ / Nukleare Sicherheits- und Entsorgungsforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 31.03.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 31.03.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 694 408,00 EUR | Projektleiter: Prof. Peter Roesky, Prof. Frank Breher | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Mehrere *f*-Element-Komplexe mit Liganden, die dem CHON-Prinzip entsprechen, wurden synthetisiert und sowohl im festen Zustand als auch in Lösung charakterisiert. Diese basieren auf dem tripodalen und mit verschiedenen *N*-Heterocyclen funktionalisierten Tris(2-aminoethyl)amin-Grundgerüst (tren). Die Strukturen und das Lösungsverhalten dieser Komplexe wurden mit Methoden untersucht, die wir bereits in einer früheren Veröffentlichung ausführlich beschrieben haben. Insbesondere zeigen die tren-Komplexe im Vergleich zu ihren Tris(hydrazonyl)thiophosphan (SP)-Analoga eine geringere Ionenpaarung, was durch XRD-Analysen, sorgfältige Untersuchungen der Strukturparameter und ⁸⁹Y-NMR-spektroskopische Studien bestätigt wurde. Die Untersuchung der geometrische Parameter zeigte, dass die Tren-Liganden flexibler sind im Vergleich zu den SP-Liganden, was einerseits zu einer Einkapselung der Lanthanoid-Ionen im Ligandengerüst führt und andererseits die Koordination der dritten Triflat-Gruppe verhindert. Der Donorcharakter der beteiligten Liganden wurde durch verschiedene spektroskopische und elektrochemische

Techniken eingehend untersucht und durch ausführliche quantenchemische Studien untermauert. Die 1*H*-imidazolyl (im)- und 4-Methyl-1*H*-imidazolyl (^{4Me}im)-basierten Liganden zeigen die höchste Donorstärke, während die 5-Methyl-1*H*-pyrazolyl (^{5Me}pz)- und 2-pyridyl (py)-funktionalisierten Liganden die niedrigste aufweisen. Die Ergebnisse korrelieren mit denen aus unserer vorhergehenden Studie an den SP-Liganden. Darüber hinaus scheint der Donorcharakter die Ionenpaarung in Lösung zu beeinflussen. Weiterhin zeigen die Tren-Liganden eine größere Neigung zur Komplexbildung mit Lutetium, was ebenfalls mit unseren früheren Ergebnissen übereinstimmt. Kompetitivitätsstudien zwischen den Tren- und SP-basierten Liganden zeigten jedoch, dass Lu(OTf)₃ ausschließlich mit den Tren-basierten Liganden komplexiert. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass die höhere Flexibilität der Tren-Liganden neben der Einhaltung des CHON-Prinzips auch eine bessere Fähigkeit zur Koordination von Lutetium(III) bietet.

Tris(pyrazolyl)methan (Tpm) wurde an der CH-aciden, apikalen Position mit wasserlöslichen Acetyl- und Amino-Substituenten funktionalisiert. Beide Liganden (TpmOAc und TpmNH₂) wurden vollständig inklusive Einkristallröntgenstrukturanalyse charakterisiert. Diverse Komplexbildungsexperimente wurden mit Lanthanoidvorstufen durchgeführt, jedoch konnte kein Ln-Komplex erhalten werden. Für TpmOAc wurde eine Komplexbildung mit [Cp*Ru(acn)₃]OTf durchgeführt und der Komplex wurde mittels Einkristallröntgenstrukturanalyse charakterisiert.

Die auf dem Liganden PPTMP (4-(6-(1,10-Phenanthrolin-2-yl)pyridin-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)methyl pivalat) basierenden Komplexe mit Erbium, Europium und Neodym wurden weiter untersucht. So konnten jetzt reproduzierbare Komplexe synthetisiert werden. Im Fall des Erbiumkomplexes wird dieser insgesamt von zwei Ligandenmolekülen koordiniert, also insgesamt achtfach, und zusätzlich von einem Wassermolekül. Bei Europium und Neodym ebenfalls von zwei Liganden und einem Trifatanion. So sind in diesen Komplexen die Zentralatome neunfach koordiniert. Im Fall in dem Lanthan als Zentralion verwendet wurde, konnte eine zehnfache Koordination beobachtet werden. Auch hier ist das Lanthan von zwei PPTMP-Molekülen koordiniert und zusätzlich noch von zwei Wassermolekülen. Der Ligand BMP-btp (Pyridin-2,6-diylbis(1*H*-1,2,3-triazol-4,1-diyl))bis(methylen)bis(2,2-dimethylpropanoat) wurde weiter bezüglich seiner Komplexbildungseigenschaften untersucht. Neben den schon vorhandenen Komplexen mit Sm, Eu, Nd wurde ebenfalls ein Komplex mit Lanthannitrat synthetisiert. Auch dieser liegt in einem Verhältnis von 1:1 vor und das Zentralatom ist zehnfach koordiniert. Zudem wurden für die Liganden *t*Bu-MTB (4,4'-Di-*tert*-butyl-6-(6-methyl-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)-2,2'-bipyridin) und PEG-btp ((2,6-Bis(1-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin) die Komplexbildungsreaktionen mittels NMR-Spektroskopie weiter untersucht.

4. Geplante Weiterarbeiten

5. Berichte, Veröffentlichungen

[1] P. M. R. Wingerling, F. Krämer, M. E. A. Dilanas, C. Ruiz-Martínez, I. Fernández, F. Breher, *Structure and Solution Behavior of Rare-Earth-Metal Complexes with Tripodal N-Donor Ligands*, *Chem. Eur. J.* **2024**, *30*, e202400781.

[2] N. Schwarz, J. Feye, V. R. Naina, R. Köppe, S. Gillhuber, X. Sun, P. W. Roesky, *Phospholyl and Arsolyl Triple-Decker Sandwich Complexes of Europium(II) and Strontium(II)*, *JACS Au.* **2024**, *4*, 2343-2350.

[3] G. Greif, F. S. Sauerwein, P. Weßling, T. Duckworth, M. Patzschke, R. Gericke, T. Sittel, J. März, A. Wilden, G. Modolo, P. J. Panak, P. W. Roesky, *6-(6-Methyl-1,2,4,5-tetrazine-3-yl)-2,2'-bipyridine: A N-donor ligand for the separation of lanthanides(III) and actinides(III)*, *Inorg. Chem.* **2024**, *63*, <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.4c01793>.

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf e.V. Bautzner Landstrasse 400, 01328 Dresden | | Förderkennzeichen: 02 NUK 060A |
| Vorhabensbezeichnung: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen (AcE) Teilprojekt A: HZDR | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE–Arbeiten in der nuklearen Sicherheits– und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt, im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms „Innovationen für die Energiewende“ | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 30.06.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 996.222,00 EUR | Projektleiter: Dr. Nina Maria Huittinen | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

Arbeitspaket 2: Bestrahlung mit Ionen und Charakterisierung bestrahlter Proben

Arbeitspaket 3: Verständnis von Struktur–Eigenschaftsbeziehungen auf atomarer Skala

Arbeitspaket 4: Kompetenzerhalt, –Erweiterung und Nachwuchsförderung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Zur Verbesserung der Auswertung von Beugungsdaten, die an der ROBL-Beamline aufgenommen wurden, sind zwei Programme geschrieben worden. Ein Programm betrifft die serielle Auswertung großer Datenmengen von Einkristall-XRD Messungen (SYSIPHOS). Dieses Programm ist über die OLEX2 Software allen Anwendern dieser Analysesoftware zugänglich gemacht worden (<https://www.olexsys.org>). Das zweite Programm wurde entwickelt, um die vom BMBF im AcE Projekt geförderte Anschaffung des Dectris Eiger2 X 500k Detektors zu verbessern. Dabei wird durch die Berechnung von Verdünnungsparametern zur Minimierung der Röntgenabsorption das Signal:Rausch-Verhältnis von Proben für die PXRD optimiert (PXR DABS OB). Dieses Programm soll künftig über die Webpage der Rossendorf Beamline des HZDR allen Anwendern zugänglich gemacht werden. Die Kristallstruktur verschiedener Uranverbindungen hinsichtlich der anomalen Dispersion wurden ausgewertet.

AP 2: Eine Masterarbeit zur Charakterisierung von ionenbestrahlten Nd- und Ce-dotierten Zirkonaten wurde begonnen. Die Proben wurden mittels Beugung im streifenden Einfall, Raman-Spektroskopie und Lumineszenzspektroskopie analysiert. Die Analysen zeigen, dass nach der Bestrahlung mehrere Phasenumwandlungen in den Materialien stattfinden, je nach ihrer ursprünglichen Zusammensetzung. Alle Proben behalten jedoch ihre Kristallinität, selbst nach Bestrahlung mit der höchsten Fluenz, was die außergewöhnlich hohe Strahlungstoleranz der Materialien belegt. Die derzeit laufende Masterarbeit von Frau Selina Richter wird voraussichtlich im September 2024 abgeschlossen werden.

AP3: In Zusammenarbeit mit dem KIT/INE wurden Löslichkeitsstudien von Ce-dotierten und U-dotierten Zirkonatphasen fortgesetzt. Eine dritte Probenahme, bei der die gelösten Ionen in der Lösung mittels ICP-MS bestimmt wurden, wurde durchgeführt. Die Löslichkeitsstudien zeigen, dass insbesondere kubische Zirkoniumdioxid-Phasen eine äußerst geringe Löslichkeit aufweisen, selbst bei sehr sauren Lösungsbedingungen. Die Studien werden Ende dieses Jahres abgeschlossen. Anschließend werden die Proben mit Röntgenbeugung und spektroskopischen Methoden charakterisiert.

AP4: Der Studentenaustausch im AcE-Projekt wurde fortgesetzt: Luiza Braga Ferreira dos Santos hat die Zirkonat-Löslichkeitsstudien am KIT/INE fortgesetzt. Die projektbezogenen Ergebnisse wurden auf den folgenden Tagungen vorgestellt: 53. Journées des Actinides (Lille, Frankreich), 32. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kristallographie (Bayreuth).

4. Geplante Weiterarbeiten

5. Berichte, Veröffentlichungen

V. Svitlyk, S. Weiss, G. Garbarino, R. Hübner, A. Worbs, N. Huittinen, C. Hennig (2024) Phase composition and stability of $Gd_{2-x}Th_xZr_2O_7$ under extreme conditions, *Z. Kristallogr. Cryst. Mater.*

G. L. Murphy, E. Bazarkina, V. Svitlyk, A. Rossberg, S. Potts, C. Hennig, M. Henkes, K. O. Kvashina, N. Huittinen (2024) Probing the Long- and Short-Range Structural Chemistry in the C-Type Bixbyite Oxides $Th_{0.40}Nd_{0.48}Ce_{0.12}O_{1.76}$, $Th_{0.47}Nd_{0.43}Ce_{0.10}O_{1.785}$, and $Th_{0.45}Nd_{0.37}Ce_{0.18}O_{1.815}$ via Synchrotron X-ray Diffraction and Absorption Spectroscopy, *ACS Omega* 9

T. Lender, E. Bazarkina, K. O. Kvashina, N. Huittinen, L. Peters (2024) Investigation of cerium as a surrogate for tetravalent actinides in monazite-type compounds, *J. Solid State Chem.* 338, 124784

S. Richter, S. E. Gilson, L. Braga Ferreira dos Santos, N. Huittinen (2024) Optimizing synthesis strategies for the production of single-phase zirconates with Ce and Nd co-doping, *MRS Advances*

T. Lender, L. Braga Ferreira dos Santos, R. Gericke, N. Huittinen, L. Peters (2024) Optimisation of synthesis procedures and structural investigation of monazite-cheralite solid solutions, *MRS Advances*

V. Svitlyk, J. Marquardt, L. Braga Ferreira dos Santos, J. Niessen, J. Claussner, S. Richter, N. Huittinen, C. Hennig (2024) Grazing incidence synchrotron radiation diffraction studies on irradiated Ce-doped and pristine Y-stabilized ZrO₂ at the Rossendorf Beamline, J. Synchrotron Rad. 31, 355–362

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Institut für Kristallographie RWTH Aachen Jägerstraße 17-19, 52066 Aachen | | Förderkennzeichen: 02 NUK 060B |
| Vorhabensbezeichnung: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen (AcE) Teilprojekt B | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE–Arbeiten in der nuklearen Sicherheits– und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt, im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms „Innovationen für die Energiewende“ | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 30.06.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 294.068,00 EUR | Projektleiter: PD Dr. Lars Peters | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

Arbeitspaket 2: Bestrahlung mit Ionen und Charakterisierung bestrahlter Proben

Arbeitspaket 3: Verständnis von Struktur–Eigenschaftsbeziehungen auf atomarer Skala

Arbeitspaket 4: Kompetenzerhalt, –erweiterung und Nachwuchsförderung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Das bereits im letzten Berichtszeitraum eingereichte Paper über Synthesewege zur Th-Substitution in der Monazitstruktur und die strukturellen Auswirkungen wurde angenommen und bei MRS Advances veröffentlicht.

AP2: Die Charakterisierung bestrahlter Monazitkeramiken der Mischkristallreihe $\text{La}_{1-x}\text{Ce}_x\text{PO}_4$ wurde abgeschlossen und in einem Paper zusammengefasst. Dieses befindet sich gerade im Reviewprozess.

AP3: Die im Projektverlauf gewonnenen Erkenntnisse zum Einbau von Cer in die Monazitstruktur bei verschiedenen Syntheserouten sowie zum Redox-Verhalten von Cer im Reaktionsverlauf wurden in einem Paper zusammengefasst und beim Journal of Solid State Chemistry veröffentlicht.

AP4: Die Doktorandin hat an der DGK 2024 in Bayreuth teilgenommen und ihre Forschungsergebnisse im Rahmen eines Vortrags und eines Science Slams präsentiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Projektabschluss

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Lender, T., dos Santos, L. B. F., Gericke, R., Huittinen, N., & Peters, L. (2024). Optimisation of synthesis procedures and structural investigation of monazite-cheralite solid solutions. *MRS Advances*, 1-6.
- Lender, T., Bazarkina, E., Kvashnina, K. O., Huittinen, N., & Peters, L. (2024). Investigation of cerium as a surrogate for tetravalent actinides in monazite-type compounds. *Journal of Solid State Chemistry*, 338, 124784.
- Vortrag bei der DGK 2024 in Bayreuth

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Forschungszentrum Jülich Wilhelm-Johnen-Straße, 52428 Jülich | | Förderkennzeichen: 02 NUK 060C |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt C | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt, im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms „Innovationen für die Energiewende“ | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 30.06.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 596.685,00 EUR | Projektleiter: Dr. Gabriel Murphy | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Arbeitspaket 1: Synthese und Charakterisierung fester Phasen mit $An(IV)$ und Surrogaten
In diesem AP für FZJ, werden Synthesestrategien für $An(IV)$ -dotierte Monazite und UO_2 . Daher werden verschiedene Synthesetechniken wie Co-Präzipitation, Festkörper- und Sol-Gel-Synthese für die Herstellung von $An(IV)$ -dotierten Monazit- und UO_2 -Pulvern sowie Einkristalle verwendet. Ein besonderer Schwerpunkt wird auf das Wachstum von Einkristallproben gelegt. Bereits vorhandene Monazite, dotierte ZrO_2 -Einkristalle und Pyrochlor-Keramiken werden von allen Projektpartnern bereitgestellt und in dieses Arbeitspaket aufgenommen.

Arbeitspaket 2: Bestrahlung mit Ionen und Charakterisierung bestrahlter Proben
wird die Ionenbestrahlung verwendet, um Schäden kontrolliert zu induzieren und um Änderungen der Struktur-Eigenschafts-Beziehungen zu verstehen. Wir werden eine Vielzahl von Ionen, Ionenenergien und Fluenzen verwenden, um zu verstehen, wie z. B. die Korrosionsbeständigkeit eines bestrahlten Materials vom Ordnungsgrad seiner Struktur abhängt. Ein Teil der Experimente wird an der ROBL-Beamline an der ESRF durchgeführt, die für dieses Projekt Strahlzeit bereitstellt. Dieses Arbeitspaket umfasst auch Selbstbestrahlungsexperimente ausgewählter kristalliner Materialien mit Schwerpunkt auf den UO_2 -Phasen vom Fluorit-Typ. Hier werden Strahlenschäden durch Alpha-Zerfall von kurzlebigen Radioisotopen (z.B. ^{238}Pu) verursacht, die in die Kristallstruktur eingebaut werden.

Arbeitspaket 3: Verständnis von Struktur-Eigenschaftsbeziehungen auf atomarer Skala

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

Arbeitspaket 4: Kompetenzerhalt, –erweiterung und Nachwuchsförderung

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Alle Synthesearbeiten im Projekt wurden abgeschlossen.

AP2: Es gibt weiterhin Probleme mit dem Papierkram für den Versand der Proben zur Ionenbestrahlung an ANSTO in Australien. Die Arbeiten werden voraussichtlich nach Abschluss des Projekts durchgeführt. Ergänzend dazu wurden molekulardynamische Berechnungen durchgeführt, um das Verhalten von Strahlenschäden in UO₂-Materialien zu verstehen

AP3: Alle Synchrotronexperimente abgeschlossen. Manuskripte für die Ergebnisse werden derzeit eingereicht oder vorbereitet.

AP4: Die aus AcE hervorgegangenen Arbeiten wurden auf Einladung in Gastvorträgen an der Universität Sheffield vorgestellt und werden auf kommenden Konferenzen sowie auf Einladung präsentiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

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

AP2: Es laufen noch Versuche, UO₂-Proben zur Ionenbestrahlung an ANSTO zu versenden. Dies wird wahrscheinlich nach Abschluss des Projekts geschehen. Ansonsten sind keine weiteren Arbeiten geplant.

AP3: Alle Struktur- und Spektroskopieexperimente durchgeführt, keine weiteren Arbeiten erforderlich.

AP4: Die Ergebnisse werden auf kommenden Konferenzen, darunter Atlante und MRS Boston, weiter verbreitet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Publikationen:

Murphy, G. L.; Svitlyk, V.; Henkes, M.; Shirokiy, D.; Hennig, C.; Kegler, P.; Bosbach, D.; Bukaemskiy, A. The lattice contraction of UO₂ from Cr doping as determined via high resolution synchrotron X-ray powder diffraction. *Journal of Nuclear Materials* 2024, 595, 155046.

Murphy, G. L.; Bazarkina, E.; Svitlyk, V.; Rossberg, A.; Potts, S.; Hennig, C.; Henkes, M.; Kvashnina, K. O.; Huittinen, N. Probing the Long- and Short-Range Structural Chemistry in the C-Type Bixbyite Oxides Th_{0.40}Nd_{0.48}Ce_{0.12}O_{1.76}, Th_{0.47}Nd_{0.43}Ce_{0.10}O_{1.785}, and Th_{0.45}Nd_{0.37}Ce_{0.18}O_{1.815} via Synchrotron X-ray Diffraction and Absorption Spectroscopy. *ACS Omega* 2024, 9 (25), 27397-27406..

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

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

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

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

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Templergraben 55, 52062 Aachen | | Förderkennzeichen: 02 NUK 060D |
| Vorhabensbezeichnung: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen (AcE) Teilprojekt D: RWTH-GHI | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE–Arbeiten in der nuklearen Sicherheits– und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt, im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms „Innovationen für die Energiewende“ | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 30.06.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 290.472,00 EUR | Projektleiter: Dr. Thorsten Tonnesen | |

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

Arbeitspaket 2: Bestrahlung mit Ionen und Charakterisierung bestrahlter Proben

Arbeitspaket 3: Verständnis von Struktur–Eigenschaftsbeziehungen auf atomarer Skala

Arbeitspaket 4: Kompetenzerhalt, –erweiterung und Nachwuchsförderung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Basierend auf den vorangegangenen Versuchen zur Herstellung von dichten Zirkon Keramiken aus Pulver von Thermo Scientific Chemicals (TS) mit einer Reinheit >99 % wurden weitere Versuche durchgeführt. Dazu wurde ein Pulver von American Elements (AE) mit einer höheren Reinheit von >99,9 % verwendet. Die Proben wurden mit den zuvor ermittelten Prozessparametern verdichtet. Anschließend wurden sie bei 1600 °C für sechs Stunden gesintert. Die gesinterten Proben wurden mittels Röntgenbeugungsanalyse untersucht. Im Vergleich zu dem weniger reinen Rohstoff (TS) bildete sich kaum ZrO_2 , trotz vergleichsweise hoher Sintertemperatur und langer Haltezeit. Untersuchungen mittels Rasterelektronenmikroskop zeigen ebenfalls, dass der Anteil von gebildetem ZrO_2 und amorphem SiO_2 abgenommen hat. Es wird vermutet, dass selbst die geringen Anteile von Verunreinigungen <1 % zu einer signifikanten Erniedrigung des Stabilitätsbereichs des Zirkons führen. Zudem könnten die Verunreinigungen die Zersetzung beschleunigen. Die erreichte Dichte der hochreinen Pulver (AE) war deutlich geringer, als bei denen von TS. Bei gleichen Sinterparametern betrug die Dichte für das $ZrSiO_4$ von AE nur etwa 85 % rel. Dichte, während bei denen von TS eine relative Dichte von ca. 95 % erreichte wurden. Die beim Sintern erreichte Dichte hängt vor allem mit der gespeicherten Oberflächenenergie zusammen, welche die Triebkraft für das Sintern darstellt. Dabei hängt die Oberflächenenergie vor allem von der Korngröße ab. Die Korngrößenverteilung wurde mittels Lasergranulometer bestimmt. Es zeigte sich, dass der Rohstoff von American Elements signifikant gröber war. Daher wurde das Pulver von American Elements vor der weiteren Verarbeitung mittels Hochenergie-Mühle zerkleinert. Dadurch konnte eine Erhöhung der rel. Dichte um ca. 2 % erreicht werden. Die erreichte Dichte der AE-Proben liegt jedoch immer noch ca. 8 % unterhalb der, die mittels weniger reinem Rohstoff (TS) erreicht wurde. Zu diesem Phänomen besteht der folgende Erklärungsansatz. Wie bereits beschrieben, begünstigen die Verunreinigungen die thermische Zersetzung während des Sinterns. Dabei zerfällt das $ZrSiO_4$ in ZrO_2 und SiO_2 . Die Mikrostrukturuntersuchungen deuten darauf hin, dass das SiO_2 zusammen mit den Verunreinigungen eine amorphe Phase bildet. Diese amorphe Phase begünstigt wiederum den diffusen Stofftransport. Außerdem kann diese Phase das viskose Gleiten der Körner beim Sintern begünstigen. Die beiden genannten Phänomene tragen vermutlich zu einer schnelleren und besseren Verdichtung der verunreinigten Proben bei.

4. Geplante Weiterarbeiten

Das Projekt ist beendet. Daher sind keine weiteren Arbeiten geplant.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Goethe Universität Frankfurt, Institut für Geowissenschaften Altenhöferallee 1, 60438 Frankfurt am Main | | Förderkennzeichen: 02 NUK 060E |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt E | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 30.06.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 444.523,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. Winkler | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben AcE hat die folgenden grundlegenden Ziele:

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

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Synthese von neuen Referenzproben in Kooperation mit dem Forschungszentrum Jülich und der Universität von Sydney.
 Hochauflösende PXRD sowie XAS Experimente von mit Übergangsmetallen dotierten UO_2 Proben (synthetisiert in Kooperation mit dem Forschungszentrum Jülich) (ROBL@ESRF).
 Hochauflösende XRD sowie XAS Experimente von $\text{La}_2(\text{Ca,U})_x\text{Zr}_{2-x}\text{O}_7$ Pyrochlor Pulverproben (synthetisiert in Kooperation mit dem Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf) (ROBL@ESRF).
- AP2: Bestrahlung von oxidischen Keramiken, bereitgestellt durch die Projektpartner vom Forschungszentrum Jülich und Helmholtzzentrum Dresden-Rossendorf, mit schnellen Schwerionen am GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung in Darmstadt
 Präparation von Anschliffen bestrahlter LaPO_4 Einkristallen zur Untersuchung der Tiefenabhängigen strukturellen Veränderung.
 Raman-Spektroskopie an LaPO_4 Einkristallen, Keramiken und Pulverpellets in Kooperation mit den Projektpartnern.
 Untersuchung der Oberfläche mit bildgebenden Verfahren (SEM, AFM, Lichtmikroskopie) zum möglichen Anschwellen durch die Bestrahlung.
- AP4: Zweimonatiger Forschungsaufenthalt an der School of Chemistry der Universität von Sydney zur Synthese von Referenzproben in Kooperation mit dem Forschungszentrum Jülich.
 Besuch der Forschungsreaktoren Institut Laue-Langevin (ILL) in Grenoble und Australian Nuclear Science and Technology Organisation (ANSTO) in Lucas Heights (Sydney, Australien).

4. Geplante Weiterarbeiten

Es sind noch mehrere Publikationen in Vorbereitung, die nun nach Projektabschluss noch fertiggestellt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

keine

| | |
|--|---|
| Zuwendungsempfänger: HZDR, Inst. f. Ressourcenökologie, Abt. Reaktiver Transport | Förderkennzeichen: 02 NUK 066A |
| Vorhabenbezeichnung: Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt A | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Entsorgung: Förderkonzept 2021-2025, Nukleare Sicherheitsforschung: Förderkonzept Grundlagenforschung Energie 2020+ | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2021 bis 31.12.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 590.756,00 EUR | Projektleiter: Cornelius Fischer, Johannes Raff |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Der Zuwendungsempfänger koordiniert das Vorhaben und betreut die Kooperation mit dem EWN Entsorgungswerk für Nuklearanlagen GmbH, Betriebsteil Rheinsberg. Mehrere inhaltliche und organisatorische Abstimmungen zwischen den Projektpartnern sowie Präsentationen und Diskussionen der Informationen zum Probenmaterial erfolgten in Videobesprechungen und bi-/ multilateral bei Projektpartnern. Die RENA - *Summer School 2024* wurde vom Projektpartner VKTA in Rossendorf ausgerichtet und fand statt am 22. & 23.04.2024.

Im Berichtszeitraum wurden in der Abteilung Reaktiver Transport die Methoden zur tomographischen Untersuchung von Radiometallsorption und -mobilisierung sowie deren Bioassoziation mittels Positronen-Emissions-Tomographie weiterentwickelt. Der PET-Tracer Y-86 wurde hergestellt, radiochemisch aufbereitet und erfolgreich in Experimenten mit PET-Analytik eingesetzt. Ziel dieser Experimente ist die Quantifizierung von Sorptions- und Mobilisierungsprozessen in Systemen, die durch kontaminationsrelevante Substrate wie die (modifizierten) Böden von Rossendorf und Rheinsberg charakterisiert sind. Erste Ergebnisse dieser Versuche erlaubten vorläufige Rückschlüsse auf optimierte hydrochemische Randbedingungen für die Dekontaminationsprozesse. So konnte bspw. die Sorption von Yttrium auf Rossendorfer Bodensubstrat sowie die anschließende Mobilisierung durch gezielte Citratzugabe tomographisch erfasst werden. Die Zusammenarbeit mit der der CAS (Řež, Tschechische Republik) zur Produktion von Sr-83 (PET-Tracer, Sr-90-Analogen) hat begonnen, die ersten Targets wurden zur Probebestrahlung übergeben. Dieser Tracer soll zum Einsatz kommen, um das Verhalten von Strontium-Kontaminationen unter biotischen und abiotischen Bedingungen tomographisch zu untersuchen.

In der Abteilung Biogeochemie wurde ein Protokoll zur Desorption des an den Wurzeln bioassoziierten Eu(III) optimiert und die Ergebnisse validiert. Damit kann nun exakt bestimmt werden, ob wurzelassoziiertes Eu(III) lose gebunden, im Apoplast sorbiert oder im Zellinneren (Symplast) lokalisiert ist. Dieses Protokoll wurde anschließend in einem radioaktiven Experiment mit Eu-152 getestet und die Autoradiogramme von desorbierter und nicht-desorbierter Wurzel verglichen und auf Unterschieden untersucht. Ein weiterer experimenteller Schwerpunkt lag im ersten Halbjahr auf der Charakterisierung von Eu(III)-Konzentration und -Speziation sowie der Konzentrationen organischer Säuren im Xylemsaft von Sandhafer (*Avena strigosa*). In umfangreichen Experimenten wurde der Einfluss der Eu(III)-Konzentration im Kultivierungsmedium auf die Eu(III)-Konzentration im Xylemsaft untersucht. Zusätzlich konnte die Eu(III)-Speziation durch Beimischung eines künstlichen Xylemsaftes spektroskopisch aufgeklärt und somit ein umfassendes Verständnis der Eu(III)-Translokation im Pflanzengrün gewonnen werden. In aktiven Experimenten mit Eu-152 wurde die Verteilung des Metalls in Blättern und Spross von Öllein (*Linum usitatissimum*) visualisiert und bevorzugte Ablagerungsorte an den Blatträndern identifiziert.

Zu Beginn des Berichtszeitraums wurde ein neues Langzeitexperiment im Eu(III)-Quarzsand-System mit im Vergleich zu vorangegangenen Experimenten veränderten experimentellen Parametern (kontinuierliche Beregnung, Zusatz von Pflanzenmetaboliten (z.B. Zitronensäure) begonnen, um deren Einfluss auf die Metall-Mobilität, Metall-Sorption und chemische Speziation zeitlich und räumlich aufgelöst zu untersuchen. Mit der Auswertung der bisher vorliegenden Daten (TRLFS, ICP-MS, Chromatographie) wurde begonnen.

4. Geplante Weiterarbeiten

In der Abteilung Reaktiver Transport werden die Arbeiten zur Entwicklung von Tracern für die Positronen-Emissions-Tomographie fortgesetzt. Der zu Sr-90 chemisch analoge PET-Tracer Sr-83 wird in verschiedenen biotischen und abiotischen Experimenten eingesetzt. Dabei werden sowohl Modellsysteme als auch Bodenmaterialien aus Rossendorf und Rheinsberg verwendet.

Weiterhin wird die Herstellung und Aufarbeitung des Radiotracers Co-55 für den Einsatz in PET-Experimenten erprobt.

In der Abteilung Biogeochemie werden die Xylemsaft-Experimente mit anderen radioökologisch relevanten Metallen fortgeführt. Es wird ein Bioassoziationsexperiment mit dem Transuran Cm-248 durchgeführt und das System umfassend mit spektroskopischen, radiochemischen und photographischen Methoden analysiert. Untersuchungen zum Transport und der chemischen Speziation von Eu an Bodenbestandteilen in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern werden insbesondere mit zeitaufgelöster Fluoreszenzspektroskopie, der ICP-MS und chromatographischen Methoden fortgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Klotzsche, M. et al.: "Towards an in-depth understanding of the interaction of Eu with plants", *Posterbeitrag JuRadChem*, Paul Scherrer Institute, 29.02.-02.03.2024, Villigen, Schweiz
- Schöngart et al.: "Positron emission tomography quantifies crystal surface reactivity during sorption reactions", *Chemical Geology*, in revision
- Schöngart et al.: "Quantification of crystal surface reactivity using positron emission tomography (PET) techniques", *Vortrag: Interpore conference*, 13.-16.05.2024

| | |
|--|---|
| Zuwendungsempfänger: Friedrich-Schiller-Universität Jena (FSU) | Förderkennzeichen: 02 NUK 066B |
| Vorhabenbezeichnung: Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt B | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Entsorgung: Förderkonzept 2021-2025, Nukleare Sicherheitsforschung: Förderkonzept Grundlagenforschung Energie 2020+ | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2021 bis 31.07.2025 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 720.635,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. Schäfer |

1 Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

2 Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

3 Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP 1:** Die polierten Dünnschliffe der Bodenmaterialien wurden mineralogisch-petrographisch untersucht und ausgewertet. Das Wachstumsverhalten des Weissfäulepilzes *Schizophyllum commune* wurde mit verschiedenen C-Quellen sowie auf den PAK-kontaminierten Substraten aus stillgelegten kerntechnischen Anlagen untersucht.
- AP 2:** In Säulen-Experimenten der Materialien wurde mit dem konservativen Tracer Bromid für verschiedene Geometrien mit und ohne Pilzwachstum die Veränderung der hydraulischen Parameter und über begleitende μ CT-Messungen die Erfassung der 3D/4D Veränderungen des Porenraumgefüges und Verteilung der Biomasse fortgesetzt. Weitere Untersuchungen umfassten die gezielte Aufgabe von Sr, Cs und Eu auf Materialien von VKTA und Rheinsberg und die Desorption mittels injiziertem Schizophyllan als Proxy für den Einfluss der pilzlichen Glucane auf Transportprozesse und (Im/Re)Mobilisierung. Der Versuchsaufbau für die Beobachtung des Wachstumsverhalten von *S. commune* im realen Boden mittels μ CT-Messungen wurde neu konzipiert und optimiert und entsprechende Messungen durchgeführt.
- AP 3:** Es wurde ein 1D Transportmodell unter Einbezug der in AP1 und AP2 gewonnenen Daten erstellt.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP 1:** Untersuchung der Änderung der Bodenorganik und Mobilität von SM durch das Wachstum von *S. commune* mittels LC-OCD-OND, IC und ICP-MS/OES sowie PAK-Analytik nach dem Wachstum. Die μ CT-Datenauswertung zur Erfassung der für Reaktionen zur Verfügung stehenden Oberflächen, Kontaktflächen und Volumina wird anhand der neuen Datensätze weitergeführt. Weitere Anpassung des experimentellen Setups um Pilzwachstum zu optimieren und das Wachstum zu quantifizieren.
- AP 2:** Durchführung weiterer Säulenversuche mit reaktiven Tracern, Nanopartikel (NP) und in Kollaboration mit HZDR mit Radiotracern (PET) mit verschiedenen Ansätzen der Beimengung von *S. commune* und/oder Hyphenexsudaten. Auswertung der -omics-Studien.
- AP 3:** Weitere Implementierung von Ergebnissen in bestehende Transportmodelle und Weiterentwicklung dieser.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine neuen Veröffentlichungen im Berichtszeitraum.

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Leibniz Universität Hannover, Institut für Radioökologie und Strahlenschutz | | Förderkennzeichen: 02 NUK 066C |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt C | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Entsorgung: Förderkonzept 2021-2025, Nukleare Sicherheitsforschung: Förderkonzept Grundlagenforschung Energie 2020+ | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2021 bis 31.12.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 406.742,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. Clemens Walther | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

TP 1.3: Der Boden aus dem Kernkraftwerk Rheinsberg wurde für die Pflanzenexperimente vorbereitet. Es wurde eine Korngrößenanalyse am Rheinsberg Boden durchgeführt. Die Bestandteile sind 98,5 % Sand, 0,7 % Schluff und 0,8 % Ton.

TP 1.5: Zur Analyse von Cs-135/Cs-137-Verhältnissen bei geringen Cs Konzentrationen in Böden wurde der Einfluss der ersten Probenvorbereitungsschritte (Veraschen und Separation der Korngrößen) untersucht.

TP 2.3: Die kleinskaligen Pflanzenexperimente mit längeren Wachstumsphasen für Sonnenblume wurden abgeschlossen und die Boden-Pflanzen-Transferfaktoren für die verschiedenen Monate bestimmt. Die Transferfaktoren für Co-60 in den Teilen der Sonnenblumen schwankte von 0,0 bis 8,1 und für Cs-137 von 0,1 bis 1,2. Die Werte konnten mit verschiedenen Wachstumsphasen der Pflanzen in Korrelation gestellt werden.

Erste kleinskalige Pflanzenexperimente im Boden des Kernkraftwerks Rheinsberg wurden durchgeführt. Das Wachstum von den Sonnenblumen in diesem Boden war nicht ausreichend. Es wurden verschiedene Pionierpflanzen, Blumenmischungen und Rasen in Anzuchtboxen getestet. Der Rasen und der Sandhafer zeigten bisher ein starkes Wachstum, wobei der Sandhafer zu hoch für den Klimaschrank wächst.

Des Weiteren wurde ein Langzeitversuch zur Untersuchung der Aufnahme von Radionukliden in bestehendes Blattwerk und der Extraktion von größeren Mengen an Pflanzensaft gestartet in dem ein *ficus benjamini* (Birkenfeige) in aktiven VKTA-Boden umgetopft wurde.

TP 2.4: Es wurden kleinskalige Pflanzen- und Pilzexperimenten wiederholt. Die Pflanzen konnten die Pilzzugabe überleben. Die Analyse der Daten läuft noch.

4. Geplante Weiterarbeiten

TP 1.3: Es werden quantitative Leaching-Experimente am Boden vom Kernkraftwerk Rheinsberg durchgeführt.

TP 1.5: Die Methodenentwicklung zur Analyse von Cs-135/Cs-137-Verhältnissen bei geringen Cs Konzentrationen in Böden und Pflanzen wird fortgeführt.

TP 2.3: Weitere kleinskalige Pflanzenexperimente im Boden des Kernkraftwerks Rheinsberg werden durchgeführt und anschließend die Boden-Pflanzen-Transferfaktoren bestimmt.

Die Experimente zur Analyse des Xylemsaftes von Sonnenblumen werden fortgeführt und auf andere Pflanzen ausgeweitet. Außerdem wird das Xylemsaft massenspektrometrisch analysiert.

TP 2.4: Es werden kleinskalige Pflanzen- und Pilzexperimenten im Boden des Kernkraftwerks Rheinsberg durchgeführt und anschließend die Boden-Pflanzen-Transferfaktoren bestimmt.

TP 3.2: Es werden aus den bisherigen Experimente Schlussfolgerungen zur Behandlung des Materials zur Behandlung mittels Phyto-/Mykoremediation gemacht für das Upscaling der Experimente

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

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

1. Vorhabensziel/ Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden vom VKTA folgende Arbeiten durchgeführt:

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

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

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

4. Geplante Weiterarbeiten

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

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

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

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

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

| | | |
|--|--|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e.V., Bautzner Landstrasse 400, 01328 Dresden | | Förderkennzeichen: 02 NUK 072 |
| Vorhabensbezeichnung: NukSiFutur Nachwuchsgruppe TecRad: Wechselwirkung von Technetium mit Mikroorganismen, Metaboliten und an Mineral-Wasser Grenzflächen - Radioökologische Betrachtungen | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2022 bis 30.06.2027 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 1.874.964,00 EUR | Projektleiterin: Dr. Natalia Mayordomo Herranz | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Erste erfolgreiche Arbeiten zur Kopplung von Kernspinresonanzspektroskopie und Elektrochemie (NMR-EC) wurden durchgeführt. Die Oxidation von Ascorbinsäure zu Dehydroascorbinsäure und die Reduktion von para-Benzochinon zu Hydrochinon wurden gleichzeitig durch H-NMR beobachtet. Weiterhin wurde die Reduktion von Se^{VI} zu Se^{IV} untersucht. Leider wird durch die Geometrie der Elektroden (Spirale) ein zusätzliches elektromagnetisches Feld in der NMR induziert, so dass eine Datenaufnahme nicht möglich war. Die Bestellung der Komponenten zur Kopplung von Infrarot-Spektroskopie und Elektrochemie (IR-EC) wurde ausgelöst.

AP2: Das durch das Bakterium *Desulfitobacterium G1-2* gebildete Vivianit ($\text{Fe}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) wurde hinsichtlich seines Zetapotentials untersucht. Der isoelektrische Punkt liegt bei pH 4.5 und der hydrodynamische Durchmesser lag über den gesamten pH-Bereich im kolloidalen Bereich ($> 1 \mu\text{m}$). Die Immobilisierung von Tc durch gealterten Vivianit (der eine noch zu identifizierende Verunreinigung enthält) wurde in Abhängigkeit vom pH-Wert untersucht. Das Vorhandensein dieser Verunreinigung verringerte die Immobilisierung von Tc drastisch und war bei pH-Werten < 8 vernachlässigbar.

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

AP4: Ein Tc^{I} -carbonyl Komplex wurde synthetisiert und bereits mittels NMR und IR charakterisiert.

AP5: Die Tc-Immobilisierung durch synthetisches Vivianit wurde als Funktion des pH-Werts für verschiedene Ionenstärken (0,1 und 0,01 M NaCl) untersucht. Die Tc-Sorption sinkt bei pH-Werten < 6 , eine Abhängigkeit von der Ionenstärke wurde nicht beobachtet.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Weitere Optimierungsarbeiten an der NMR-EC-Zelle. EXAFS Messungen zur Aufklärung der molekularen Strukturen von $\text{Tc}^{\text{V-}}$, Tc^{IV} , und Tc^{III} -carbonat (07/24).

AP2: EXAFS Messungen für die Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen Tc und biovivianite (07/24). Untersuchung der Wechselwirkungen von *Desulfitobacterium G1-2* und Tc direkt im Wachstumsmedium. Vorbereitung einer Veröffentlichung über die Entfernung von Tc mit Biovivianit

AP3: Untersuchung der Komplexbildung von Tc und Siderophore B (NMR und Elektrochemie). EXAFS Messungen (10/24)

AP4: Untersuchung der Wechselwirkung organometallischer Tc Komplexe und Pyrit.

AP5: Untersuchung der Wechselwirkung von Tc mit Pyrite in Abwesenheit von Metaboliten durch EXAFS Messungen (10/24). Vorbereitung einer Veröffentlichung über die Wechselwirkungen von Tc mit synthetischem Vivianit

5. Berichte, Veröffentlichungen

Poster (4): *Tage der Standortauswahl 2024* (18-19.04.24, Goslar), *NukSiFutur Workshop*, (28-29.05.24, München)

| | | | |
|--|--|---|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Institut für Radioökologie und Strahlenschutz, Leibniz Universität Hannover | | Förderkennzeichen: 02 NUK 075A | |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SOLARIS: Speziation und ortsaufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massen-Spektrometrie | | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung | | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2025 | | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 874.612,00 EUR | | Projektleiter: Prof. Dr. Clemens Walther | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

AP 1.1: Charakterisierung der bestehenden Apparatur hinsichtlich Effizienz

AP 1.2: Untersuchung der Anregungszustände der gesputterten Atome

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

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

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

AP 1.6: Auslaugungsmessungen an präparierten Partikeln

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Mittels des rL-SNMS-Systems wurden in Hannover weitere massenspektrometrische Untersuchungen an Radionuklidpartikeln durchgeführt. In Zusammenarbeit mit dem ebenfalls am IRS stattfindenden RADEKOR-Projekt (BMBF FöKZ 02NUK057C) wurden rL-SNMS-Messungen von Americium an Rattennierenzellen erfolgreich durchgeführt. Hierbei konnte Am-243 orts aufgelöst auf der μm -Skala in resonanten Messungen nachgewiesen werden. Diese Messungen verdeutlichen die vielseitigen Anwendungsgebiete des rL-SNMS Systems in Hannover.

Im März wurden mehrere Kernbrennstoffpartikel am ESRF in Kooperation mit der ROBL vermessen. Es wurden Pulver- und Einkristalldiffraktometriemessungen durchgeführt. Die vollständige Auswertung der Messungen steht noch aus, es wurden Hinweise auf (in diesem Bereich) noch nicht dokumentierte Phasen gefunden. Hier soll eine Veröffentlichung zusammen mit den Wissenschaftlern der ROBL erarbeitet werden. Weiter werden neue Kernbrennstoffpartikeln gesucht und zusätzliche Proben akquiriert, da Messungen dieser Art die Partikel für weitere Experimente unbrauchbar machen.

Es wurden Vorbereitungen für die Anfang August anstehende SOLARIS-Sommerschule im Physikzentrum Bad Honnef getroffen. Es konnten zehn externe Expert:innen auf dem Gebiet der Nuklearen Forensik und Isotopenanalytik als Vortragende für die Veranstaltung gewonnen werden.

Anfang des Jahres hat ein weiterer Nachwuchswissenschaftler im SOLARIS-Team angefangen. Er unterstützt das Team der Universität Mainz im Laserbereich.

4. Geplante Weiterarbeiten

Vom 11. zum 15. August wird die SOLARIS Sommerschule im Physikzentrum Bad Honnef stattfinden. Hierfür werden weitere Vorbereitungen nötig sein. Es wird gehofft, dass diese Veranstaltung einen produktiven Austausch zwischen internationalen Studierenden und Forschenden auf dem Gebiet der Nuklearen Forensik und der Isotopenanalytik bieten wird.

Weitere rL-SNMS-Messungen an Radionuklidpartikeln sind geplant.

Auf dem RIMS-Workshop in Japan wurde im Rahmen eines Vortrages ein System zur simultanen Messung des resonanten Signals und des nichtresonanten Untergrunds für rL-SNMS-Messungen vorgestellt. Es ist geplant, im Rahmen einer Masterarbeit zu überprüfen, ob ein ähnliches System in den bestehenden Messaufbau in Hannover integriert werden kann. Auf diese Weise sollte es möglich sein, die Sensitivität des rL-SNMS-Systems in Hannover zu verbessern. Im SOLARIS-Verbund wird die Idee einer gemeinsamen Veröffentlichung umgesetzt, bei der die Uni Hannover Referenzpartikel herstellt, die dann sowohl in Hannover als auch in Mainz vermessen werden sollen, um die Messinstrumente untereinander zu vergleichen und die Vorzüge der einzelnen Maschinen zu analysieren.

Die geplanten Auslaugungsuntersuchungen von Kernbrennstoffpartikeln in künstlichen Biofluiden starten in naher Zukunft. Hierfür müssen weitere Partikel gefunden und extrahiert werden.

In Mainz wird zudem weiter an der Fertigstellung des dortigen Lasersystems gearbeitet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

T. Weissenborn & P. Hanemann: Location, Isolation, RIMS and Dissolution of Hot Particles from the Chernobyl Exclusion Zone, RIMS Workshop, Japan (Vortrag)

P. Hanemann: Ultra-trace analysis of radionuclides with laser ionization mass spectrometry, Platan2024, Jyväskylä (Vortrag)

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Saarstr. 21, 55122 Mainz | | Förderkennzeichen: 02 NUK 075B |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und orts aufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massenspektrometrie | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende Forschungsarbeiten mit Bezug zur nuklearen Sicherheit insbesondere aus dem Bereich Entsorgungsforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2025 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 801.987,50 EUR | Projektleiter: Prof. T. Reich | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Department Chemie (Kernchemie – KCh) wurden zwei weitere Diffusionsexperimente mit $^{239}\text{Pu(V)}$ und Opalinustongestein (OPA) unter aeroben Bedingungen im neu entwickelten Diffusionssetup gestartet. Gegenstand der ersten Untersuchung ist die Zeitabhängigkeit der $^{239}\text{Pu(V)}$ -Diffusion in OPA im Rahmen einer Zeitreihe mit einer Laufzeit bis zu 180 Tagen. Das zweite Experiment betrachtet die Diffusion von $^{239}\text{Pu(V)}$ in Anwesenheit von $^{238}\text{U(VI)}$, wobei die Isobarenunterdrückung bei der Messung – eine Stärke der rL-SNMS – systematisch untersucht werden soll. Ebenfalls wurden Diffusionsexperimente mit Zementsteinproben (HCP) und $^{239}\text{Pu(IV)}$ sowie weitere mit inaktivem ^{133}Cs gestartet. Die Arbeiten an AP 2.3 konnten wieder aufgenommen und erste Untersuchungen am Rasterelektronenmikroskop in der KCh an polierten HCP-Scheiben durchgeführt werden.

Im Institut für Physik (IPh) wurden Aufbau, Inbetriebnahme und Charakterisierung der neuen Lasersysteme betrieben, womit in der KCh ein weitestgehend unterbrechungsfreier Wechsel vom alten Lasersystem auf das neue System stattfinden kann. Dazu wurde u.a. eine verbesserte automatisierte Ansteuerung der Laser und ihrer neuen Komponenten getestet. Zudem wurde eine Erweiterung des Lasersystems aufgebaut mit dem Ziel, nichtresonanten Untergrund während der rL-SNMS Messungen aufzunehmen und zu quantifizieren. Hierzu wurde in enger Zusammenarbeit ein Vorbild des Lawrence Livermore National Laboratory weiterentwickelt. Zusätzlich wurde der Kooperationspartner in Hannover bei der Organisation der SOLARIS Sommerschule und der Vorbereitung einer Vergleichsstudie innerhalb der SOLARIS-Projektpartner unterstützt.

4. Geplante Weiterarbeiten

In der KCh sollen nach Aufbau des neuen Lasersystems ausgiebige Tests und Weiterentwicklungen der Laseransteuerung erfolgen. Mit dem neuen Lasersystems sollen zwei- und dreistufige Anregungsschemata für Pu gemessen und verglichen werden. Weiterhin sollen die Diffusionsexperimente in den Systemen $^{239}\text{Pu(V)}/\text{OPA}$, $^{239}\text{Pu(V)}/^{238}\text{U(VI)}/\text{OPA}$, $^{239}\text{Pu(V)}/\text{HCP}$ und $^{133}\text{Cs}/\text{HCP}$ sowie das AP 2.3 abgeschlossen werden. Die hier gewonnenen Daten sollen anschließend modelliert und die Diffusionsparameter bestimmt werden. Im Rahmen einer Masterarbeit soll die Isobareunterdrückung von $^{238}\text{UH}^+$ und $^{239}\text{Pu}^+$ anhand der rL-SNMS Messung von elektrolytischen Abscheidungen beider Elemente untersucht werden.

Im IPh sollen Effizienzmessungen an den Actiniden U, Np, Pu, Am und Cm durchgeführt werden, um dabei die Unterschiede der zwei- und dreistufigen Anregung zu quantifizieren und die effizientesten Schemata für nachfolgende Studien zu identifizieren.

5. Berichte, Veröffentlichungen

C. Sirleaf, F. Berg, M. Breckheimer, T. Reich: Investigation of geochemical interactions of plutonium with Opalinus Clay via TOF-SIMS and rL-SNMS, JuRadChem Field Trip 2024, PSI, Schweiz (Poster)

F. Berg, C. Sirleaf, M. Breckheimer, J. Lohmann, T. Reich: Application of TOF-SIMS and rL-SNMS for the investigation of geochemical interactions of plutonium with Opalinus Clay and hardened cement paste, RIMS 2024, Fukushima, Japan (Vortrag)

K. Wendt: Fundamental laser spectroscopy and laser ion source development at the LARISSA laboratory of the University of Mainz –from 6-Lithium to 255-Fermium, RIMS 2024, Fukushima, Japan (Vortrag)

M. Stemmler: Ionization scheme development for actinides at the LARISSA laboratory in Mainz, RIMS 2024, Fukushima, Japan (Vortrag)

R. Hasse, S. Berndt, Ch. E. Düllmann, V. Gadelshin, T. Kieck, N. Kneip, T. Niemeyer, S. Oehler,

M. Stemmler and K. Wendt: Absolute ion beam quantification at the RISIKO mass separator for ionization efficiency determination, PLATAN Jyväskylä, Finland (Poster)

| | |
|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: TU Dresden, FR Chemie und Lebensmittelchemie, Professur für Anorganische Molekülchemie | Förderkennzeichen: 02 NUK 077A |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt A | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie/Nukleare Sicherheitsforschung | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2023 bis 31.03.2026 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 1.575.453,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. Jan J. Weigand |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurde die Arbeiten zur Synthese von Modellliganden in der Weigand-Gruppe fortgesetzt. Neben der Phosphorylierung von Aminosäuren wurden auch an Pyranosen als biomimetische Liganden gearbeitet. Mit den Experimenten zur Untersuchung der Komplexbildungseigenschaften der synthetisierten Verbindungen wurde begonnen. Dazu wurden ersten Versuchsreihen mit ausgewählten Seltenen Erdmetallionen unter Einsatz verschiedener spektroskopischer Methoden durchgeführt.

In der Henle-Gruppe wurden mittels Ultrazentrifugation aus Milch verschiedener Tierarten Caseinmicellen isolierte und deren Oberflächenstruktur und Größenverteilung durch Rasterelektronenmikroskopie und Dynamische Lichtstreuung bestimmt. Zusätzlich wurde nicht-micellares („freies“) Casein verschiedener Tierarten isoliert, das für vergleichende Bindungsstudien („micellales“ vs. „nicht-micellares Casein“) verwendet wird und auch als Ausgangsmaterial für die Herstellung individueller Caseine sowie nachfolgender Studien zu deren Amyloid-Bildungsvermögen dient. Erste Beladungsversuche wurden mit Eu(III)- und Uranyl(VI)-Ionen in Zusammenarbeit mit der Brunner- und Weigand-Gruppe durchgeführt. In Batchversuchen konnte 80-99 % der in Lösung vorgelegten *f*-Elementionen adsorbiert werden, wobei eine höhere Adsorptionskapazität des freien Caseins im Gegensatz zum micellaren Casein beobachtet wurde. Zusätzlich ist ein Einfluss der Tierart zu erkennen. Zur besseren Beurteilung der Komplexbildungseigenschaften auf molekularer Ebene wurde mit TRLFS-Messungen am HZDR begonnen. Darüber hinaus wurden die Untersuchungen zum Amyloid-Bildungsverhalten von Molkenproteinen und deren Interaktionen mit *f*-Elementen fortgesetzt. Amyloid-fibrilläre Proteinassoziate konnten erfolgreich aus kommerziell erhältlichem β -Lactoglobulin dargestellt werden. Unter Einsatz von Uranyl(VI)-Ionen werden aktuell Experimente mittels Circular Dichroismus Spektroskopie durchgeführt, um Änderungen der Sekundärstruktur zu detektieren. Letztere spielt eine entscheidende Rolle bei der Bindung von Metallen.

In der Brunner-Gruppe wurden neben den oben erwähnten Arbeiten an Caseinmicellen insbesondere detaillierte NMR-Experimente (sowohl Flüssigkeits- als auch Festkörper-NMR-Spektroskopie) zur Wechselwirkung von Phosphoserin mit *f*-Elementen durchgeführt. Im Ergebnis konnte die Struktur der dabei gebildeten Komplexe auf atomarer Ebene bestimmt werden, insbesondere die spezifische Wechselwirkung der Metallionen mit den Phosphat- und Carboxylatgruppen des Phosphoserins wurde nachgewiesen. An den so erhaltenen Präzipitaten wurden in Zusammenarbeit mit der Stumpf-Gruppe am HZDR und der Henle-Gruppe zudem detaillierte TRLFS-Messungen durchgeführt.

Für das Radioökologie Online-Modul, \blacktriangle ROOM, wurde auf der Lehr- und Lernplattform Opal das Grundgerüst erweitert, um das angebotene Lehrmaterial je nach Stand des Vorwissens für die verschiedenen Zielgruppen bereitzustellen. In diesen Zusammenhang wurde der Wissensstand von Studierenden im Bachelor im Fach Chemie eruiert, um drauf aufbauen die Lehrinhalte zu erarbeiten. Ferner erfolgten erste Abstimmungen zur Aufarbeitung der Lehrinhalte für eine potentielle Nutzung des Moduls im schulischen Kontext.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Darstellung von Modellliganden und spektroskopische Studien der Ligand-Metallion-Wechselwirkungen in Lösung sowie Durchführung von Kristallisationsexperimenten
- Titrations- und Präzipitationsexperimente zur Untersuchung der Wechselwirkung von Phosphoserin mit Metallionen (Ca^{2+} , Eu^{3+})
- Isolierung individueller Caseine zur „bottom-up-Herstellung“ artifizieller Caseinmicellen mit definierten Eigenschaften sowie Herstellung von spezifischen amyloid-fibrillären Proteinassoziaten
- NMR-spektroskopische Untersuchungen an Caseinmicellen sowie isolierten Caseinen und kleinen Peptiden mit charakteristischen Caseinsequenzmotiven in Weiterführung der erfolgreichen Experimente an Phosphoserin als einfachstes Modellsystem
- Herstellung amyloid-fibrillärer Casein- und Molkenproteinassoziate und Untersuchungen der Wechselwirkungen mit Metallionen

- Strukturanalyse amyloid-fibrillärer Caseinassoziate hinsichtlich enthaltener Phosphatliganden
- Aufklärung von Struktur-Funktion Beziehungen in amyloid-fibrillären Casein- und Molkenproteinassoziaten
- Entwicklung von amyloiden Caseinassoziat-basierten hybriden Materialien und Untersuchung der Bindungsaffinität dieser zu Metallionen der *f*-Elemente
- 🐣ROOM: zielgruppenspezifische Einordnung und Aufarbeitung von Lehrinhalten für das Online-Modul

5. Berichte, Veröffentlichungen

Konferenzvortrag:

J. Zhang, M. Wenzel, K. Schnaars, F. Hennersdorf, J. J. Weigand; Rare earth extraction by 4-phosphorylpyrazolone; Jahrestreffen der DECHEMA/VDI-Fachgruppe Extraktion, 14.-15.02.2024, Dresden, Deutschland.

Konferenzposter:

J. Long, T. Schneider, K. Schwedtmann, P. Royle, J. Fidelius, J. J. Weigand; Functionalization of Phosphorylation Reagent $(py)_2PO_2[OTf]$ with phosphates and phosphane oxides (py = Pyridine); European Workshop on Phosphorus Chemistry, 04.-06. 03. 2024, Würzburg, Deutschland.

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz-Zentrum Dresden – Rossendorf Institut für Ressourcenökologie | | Förderkennzeichen: 02 NUK 077B |
| Vorhabensbezeichnung: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt (FENABIUM II) | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie 2020+ / Nukleare Sicherheits- und Entsorgungsforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2023 bis 31.03.2026 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 779.944,00 EUR | Projektleiter: PD Dr. Moritz Schmidt | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundprojekt FENABIUM II zielt auf das grundlegende Verständnis der Wechselwirkungen zwischen f-Elementen mit bekannten und in biologischen Systemen häufig vorkommenden Strukturmotiven. Derartige Wechselwirkungen sind von großer Bedeutung für die Einschätzung einer Verbreitung dieser Elemente in Geo- und Biosystemen, insbesondere nach einer unbeabsichtigten Freisetzung. Im Hinblick auf die erhöhten Gesundheitsrisiken infolge ihrer radioaktiven Strahlung und Schwermetalltoxizität ist dabei insbesondere ein Eintrag von Actinoiden (An) in die Nahrungskette von besonderer Relevanz. Im hier konzipierten Verbundprojekt werden entsprechende bioinspirierte Modellverbindungen aufgebaut und die gebildeten f Elementkomplexe strukturell charakterisiert, um ein grundlegendes Verständnis der vorherrschenden Wechselwirkungen zu erlangen. Studien an Modellliganden sollen auf ausgewählte Aminosäuren übertragen werden, um einen grundlegenden Transfer der Erkenntnisse in biologische Gesamtsysteme zu erlauben. Die hierzu im Mittelpunkt stehende Biomolekülklasse werden Caseine sein, die aus quantitativer Sicht wichtigste Gruppe von Milchproteinen. Die in Caseinen zahlreich vorkommenden Phosphoserinreste sind potenzielle Bindungsstellen für eine Koordination von Metallionen. Ein weiterer wesentlicher Aspekt des Verbundprojektes ist die Ausbildung und Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Arbeitspaket 1:

Nachwuchsförderung

Arbeitspaket 2:

Synthese und Charakterisierung neuer Liganden

Arbeitspaket 3:

Koordinationsuntersuchungen

Arbeitspaket 4:

Bindungsstudien an individuellen Caseinen und Caseinmicellen

Arbeitspaket 5:

Modelling

Arbeitspaket 6:

Zusammenfassung und Bewertung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeitspaket 1:

Alle drei Doktorandenstellen am HZDR sind seit dem 15. November besetzt. Die Vorbereitung des ROOM Moduls laufen weiter. Herr Näder hat einen Forschungsaufenthalt am Paul-Scherrer-Institut in der Gruppe von Dr. Matthias Krack dazu genutzt seine Fertigkeiten im Bereich der *ab initio* MD-Berechnungen mit Actiniden zu entwickeln.

Arbeitspaket 2:

Am HZDR wurden die Liganden Phthalimidinyldiphenylphosphin ((phthI)PPh₂) und Diphthalimidinylphenylphosphin ((phthI)₂PPh) hergestellt und auf ihre Komplexbildungseigenschaften gegenüber den Actiniden untersucht. Es handelt sich um Modellliganden für phosphorylierte Aminosäuren.

Arbeitspaket 3:

Die Ergebnisse zur Koordination dreiwertiger Actinide und Lanthanide mit *i*Pr₂BA sind zur Publikation eingereicht und mit ihrer Veröffentlichung ist zeitnah zu rechnen. Damit sind die Untersuchungen zum Amidinatsystem abgeschlossen.

Die Untersuchung der Komplexe des *N,S*-Donorliganden Pyridin-2-thiolat (PyS) mit den tetravalenten Actiniden (An) Th-Pu werden fortgesetzt. Dafür wurde für die Actinidkomplexe der Form [An(PyS)₄(THF)] (An: Th – Pu) neben den Salzmetathesereaktionen mit Kaliumpyridin-2-thiolat eine neue Syntheseroute durch die Reaktion mit 2-Trimethylsilylmercaptopyridin etabliert. Durch diese sind die Komplexverbindungen in hoher Reinheit synthetisch zugänglich. Dadurch konnte neben [Np(PyS)₄(PySH)] auch [Np(PyS)₄(THF)] als erste Molekülstruktur eines Np-Komplexes mit (*N,S*)-Donorliganden strukturell mit SC-XRD aufgeklärt werden. Ergänzt durch Actinidkomplexe der Form K[An(PyS)₅] (An: Th, U) wurde die umfangreiche Charakterisierung der Verbindungen (SC-XRD, IR, EA, MS, NMR, CV, XAS, SQUID) fortgesetzt. Herauszuheben sind die HERFD-XANES-Messungen an der Rossendorf-Beamline am ESRF in Grenoble, Frankreich, welche eine hochsensitive Bestimmung der Oxidationsstufen der Metallzentren, sowie einen Vergleich der Röntgenabsorptionsspektren entlang der Serie der frühen Actinide ermöglichen. Ergänzt durch quantenchemische Berechnungen, werden die Ergebnisse zurzeit in einem Manuskript zusammengefasst.

Die Arbeiten zur Komplexbildung von An(IV) mit dem Diphthalimidinylphenylphosphin-Liganden ((phthI)₂PPh)) und seines Antimon-Analogons haben begonnen. Erste Ergebnisse zeigen dabei die Zersetzung des Sb-Liganden unter Bildung eines zweikernigen An-Komplexes mit Phthalimidin als verbrückendem Liganden. Die direkte Umsetzung von UCl₄ mit Phthalimidin ergibt hingegen einen hochsymmetrischen Komplex der Form [UCl₄(phthalimidin)₂]. Durch vorsichtige Auswahl der Reaktionsbedingungen war schließlich auch die Synthese der Actinid-Komplexe mit dem intakten Liganden Phthalimidinyldiphenylphosphin ((phthI)PPh₂)) möglich.

Arbeitspaket 4:

Keine Beiträge von HZDR.

Arbeitspaket 5:

Während der ersten Phase des Projekts wurden grundlegende Struktur- und Bindungsanalysen für isostrukturelle An(III)- und Ln(III)-Komplexe mit biologisch inspirierten Amidinat-Liganden der Form [Ln^{III}/An^{III}]/(*i*Pr₂BA)₃] durchgeführt. Hieran schließen sich Berechnungen der paramagnetischen Verschiebungen in NMR-Spektren der Amidinat-Komplexe mit An(III) und Ln(III) an. Es gelang dabei die Berechnung von PCS-Kegeln, welche sehr wertvoll zur Auswertung der experimentell gemessenen NMR-Spektren waren und wertvolle Hinweise zur Benutzbarkeit der Bleaney-Methode lieferten. Diese Methode wurde dann auch zur Beschreibung der NMR-Spektren einer Reihe von Actinidkomplexen mit dem Pyrophen-Liganden eingesetzt. Darüber hinaus wurden ebenfalls Moleküldynamik (MD) Rechnungen durchgeführt, um die Flexibilität der untersuchten Amidinat-Komplexe besser zu verstehen. Weiterhin laufen Untersuchungen zu den Bindungseigenschaften der oben beschriebenen PyS-, (phthI)₂PPh und (phthI)PPh₂-Liganden. In einer Zusammenarbeit

mit dem AK Brunner werden zudem quantenchemische Berechnungen zur Bindung phosphorylierter Aminosäuren (SerP) durchgeführt).

Arbeitspaket 6:

Das zweite Projekttreffen hat am 27. Februar 2024 an der Universität Leipzig stattgefunden. Im Anschluss fand die erste FENABIUM spring school unter Beteiligung der HZDR-Doktoranden sowie Moritz Schmidt und Thorsten Stumpf in Leipzig statt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Arbeitspaket 1:

Die Stellen sind vollständig besetzt. Zurzeit werden Auslandsaufenthalte für Herrn Balas und Herrn Sawallisch geplant.

Arbeitspaket 2:

Für zukünftige vergleichende Studien ist die Synthese des S-haltigen Liganden 2-Mercapto-1-methylimidazol (mt) geplant.

Arbeitspaket 3:

Vergleichende HERFD-XANES und SQUID Messungen an den Verbindungen des Typs $K[An(PyS)_5]$ und $[An(PyS)_4(THF)]$ ($An = Th, U, Np, Pu$), sowie Verbindungen vom Typ $[Ln(iPr_2BA)]$ und $[An(iPr_2BA)]$ ($An = U, Np$) sind geplant. Als Erweiterung der PyS-Liganden sollen S,N-Liganden vom Typ 2-Mercapto-1-methylimidazol (mt) vergleichend untersucht werden. Das Komplexierungsverhalten von O,P-Liganden vom Typ Diphthalimidinylphenylphosphin und Phthalimidinyldiphenylphosphin soll zukünftig vergleichend zu den S,N-Liganden untersucht werden.

Arbeitspaket 4:

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

Arbeitspaket 5:

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

Arbeitspaket 6:

Das dritte Projekttreffen wird im Herbst 2024 am HZDR stattfinden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Publikationen in Zeitschriften mit peer review:

Hong, Boseok; **Näder, Adrian; Sawallisch, Till**; Bode, Tobias; Fichter, Sebastian; Gericke, Robert; Kaden, Peter; Patzschke, Michael; Stumpf, Thorsten; Schmidt, Moritz; März, Juliane "Structural and bonding analysis of homoleptic f-block metal amidinate complex reveals covalency in actinide bonding", *Inorganic Chemistry*, under review.

Vorträge:

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

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

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

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität Leipzig, Ritterstr. 26, 04109 Leipzig | | Förderkennzeichen: 02 NUK 077C |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt C | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2023 bis 31.03.2026 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 517.053,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. B. Kersting | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

FKZ: 02NUK077A

FKZ: 02NUK077B

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

AP 1: Nachwuchsförderung

AP 2: Synthese und Charakterisierung neuer Liganden

AP 3: Koordinationsuntersuchungen

AP 4: Bindungsstudien an individuellen Caseinen und Caseinmicellen

AP 5: Modellierung

AP 6: Zusammenfassung und Bewertung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden folgende Arbeiten durchgeführt:

zu AP1: Die Frühjahrsschule „FENABIUM II Springschool 2024 – The Chemistry of f-Elements“ wurde als wichtiges Element der Nachwuchsförderung im vom 27.02 bis 01. März 2024 in Leipzig erfolgreich durchgeführt (<https://www.chemie.uni-leipzig.de/institut-fuer-anorganische-chemie-und-kristallographie/arbeitskreis-kersting/events>). Über diese Springschool wurde auch in den „Nachrichten aus der Chemie“, Heft 7/8 berichtet S. 87 berichtet.

Gegenwärtig arbeiten fünf Studenten (Christopher Fischer, Johannes Dörer, Linus Lohs, Gwen Minute, Josie Franks) unter Betreuung der im Projekt eingestellten Doktoranden (d.h. Lennart Günzel, Josef Taut, André Busching) im FENABIUMII-Projekt.

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

AP3: Die Komplexierungsexperimente der neu hergestellten Liganden gegenüber verschiedenen 4f-Block- und 5f-Block-Elementen wurden fortgeführt. Einige Komplexe wurden in Substanz isoliert und durch verschiedene Methoden näher charakterisiert. Wir konnten im Berichtszeitraum eine wissenschaftliche Publikation erstellen, die im Mai 2024 in der Zeitschrift „*Journal of Organometallic Chemistry*“ erschienen ist (s.u.).

4. Geplante Weiterarbeiten

Zurzeit arbeiten planmäßig drei Doktoranden (M.Sc. Lennart Günzel, M.Sc. Josef Taut, und M.Sc. André Busching) im FENABIUMII-Projekt. Dies soll auch im 2.ten Quartal fortgeführt werden. Möglicherweise sind Herr Günzel und Herr Taut zu ersetzen, da sie beide die Promotionsarbeit abschließen werden. Ersatzpersonal ist bereits identifiziert (z.B. M.Sc. Sieglinde Holzknicht). In den nächsten 6 Monaten soll die Synthese und Funktionalisierung der Calixarenliganden weiter-entwickelt werden. Es sollen insbesondere auch die Koordinationsuntersuchungen mit Uranyl-Ionen fortgeführt werden. Bindungsstudien an individuellen Caseinen und Caseinmicellen sollen durchgeführt werden. Herr M.Sc. J. Taut wird eine weitere Veröffentlichung über dinukleare Lan-thanoid-Komplexe mit hybriden Calix[4]aren/Schiff-Base-Liganden erstellen. Wir werden in Zusammenarbeit mit dem HZDR (Prof. Cornelius Fischer, Zweigstelle Leipzig) radiochemische Arbeiten durchführen (Komplexierung von Calix[4]aren-liganden mit $^{152}\text{Eu}^{3+}$ -Ionen zur Bestimmung von Komplexbildungskonstanten mit LSC (liquid scintillation counting)).

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum haben wir eine wissenschaftliche Arbeit erstellt, die in der Zeitschrift „*Journal of Organometallic Chemistry*“ erschienen ist: s. Josef Taut, Leonie Eule, Vanessa Stephan, Christopher Fischer, Martin Börner, Georg Künze, Berthold Kersting <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2024.123187>

Wir haben über die oben genannte Springschool kurz berichtet: s. B. Kersting, „Nachrichten aus der Chemie“, 2024, Heft 7/8, S. 87.

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität zu Köln | | Förderkennzeichen: 02 NUK 080A |
| Vorhabensbezeichnung: 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: NUK-BMBF | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 504.516,00 EUR | Projektleiter: Prof. Bernd Neumaier | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

AP1.1.1 Verfahrensentwicklung

AP1.1.2 Upscaling des Verfahrens

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

AP1.2.1 Entwicklung des Verfahrens

AP1.2.2 Upscaling des Verfahrens

AP1.2.3 Batch-Experimente mit vor Ort hergestellten Tracern

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im AP 1.1.0 / AP 1.1.1 wurden weitere natürliche Mo-Proben am TRIGA-Reaktor in Mainz mit Neutronen bestrahlt, um unterschiedliche Parameter des $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Generatorsystems zu untersuchen. Es wurden verschiedene Parameter des Trennsystems wie die Größe der Trennsäule, Korngröße des Säulenmaterials, Elutionsvolumen, pH-Wert variiert und die Ergebnisse miteinander verglichen. Die bisherigen Resultate sind vielversprechend, sowohl bezüglich der Adsorptionsfähigkeit des Mo auf dem Säulenmaterial als auch auf die Effizienz, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ von der Säule zu eluieren. Die erhaltenen Ergebnisse wurden mit Literaturdaten verglichen. Die analytischen Untersuchungen zeigen, dass eine Verunreinigung mit ^{99}Mo in den Elutionsfraktionen nicht nachweisbar ist, so dass das konventionelle Generatorsystem nur geringfügig modifiziert werden muss. Jedoch sind für eine endgültige Aussage noch weitere Untersuchungen notwendig.

Im AP 1.2.0 / AP 1.2.1 wurden am JSW Babyzyklotron (Forschungszentrum Jülich, INM-5) wurden mehrere Nb-Folien mit Protonen bestrahlt, um die Anregungsfunktionen der $^{93}\text{Nb}(p,n)^{93\text{m}}\text{Mo}$ - und $^{93}\text{Nb}(p,n)^{93\text{g}}\text{Mo}$ -Reaktion zu untersuchen. Die Ergebnisse wurden mit Literaturdaten verglichen. Für die Untersuchung des Grundzustands $^{93\text{g}}\text{Mo}$ ist eine radiochemische Abtrennung erforderlich, um $^{93\text{g}}\text{Mo}$ quantitativ mittels Liquid Szintillation Counting (LSC) zu messen. Um die radiochemische Trennleistung bestimmen zu können, wird als radioaktiver Tracer ^{95}Nb eingesetzt. ^{95}Nb wurde durch Bestrahlung von natürlichem Zirkonium am Forschungsreaktor TRIGA Mainz hergestellt. Zudem wurden alpha-Bestrahlungen am IBA Cyclone®30XP am (Forschungszentrum Jülich, INM-5) durchgeführt, um die $^{\text{nat}}\text{Zr}(\alpha,n)^{99}\text{Mo}$ -Reaktion zu untersuchen.

Der Zwischenstand der Arbeiten in den AP 1.1.0, AP 1.1.1, AP 1.2.0 und AP 1.2.1 wurde auf dem 3. Projekttreffen am 12. Juni 2024 im HZDR in Dresden-Rossendorf vorgestellt. Zudem wurden die Arbeiten und das Projekt als Poster im Rahmen des 6. PhD-Symposiums der Cologne Graduate School Chemistry am 28. Mai 2024 präsentiert. Hierbei wurde Herrn Marco Michel der Posterpreis „Best Innovation Potential“ des Gateway Excellence Start-up Center verliehen. Des Weiteren fand am 27. Januar 2024 ein internes Doktorandentreffen stand, auf dem die gemeinsame Zusammenarbeit und die Koordination des Projekts vertieft wurde.

Beide Doktoranden nahmen im April an Weiterbildungskursen zur *Good Laboratory Practice* (GLP) und *Good Manufacturing Practice* (GMP) teil.

4. Geplante Weiterarbeiten

Arbeiten zu AP 1.1.0/ AP 1.1.1: Bestrahlung von weiteren Mo-Targets am TRIGA Mainz für die radiochemische Aufarbeitung. Zusätzliche Untersuchungen mittels Liquid Scintillation Counting (LSC) für die Aktivitätsbestimmung von ^{99}Mo und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sind geplant, um die Quantifizierung von ^{99}Mo -Kontaminationen zu verbessern. Außerdem sollen in Zusammenarbeit mit Teilprojekt 3 Nebenprodukte bei der Aktivierung von natürlichem Mo-Proben erfasst und deren mögliche Relevanz bei der radiochemischen Aufarbeitung untersucht werden.

Arbeiten zu AP 2.1.0 /2.1.1 Geplant sind weitere Bestrahlungen am Zyklotron, sowie die radiochemische Abtrennung von ^{93}Mo vom Targetmaterial und weitere LSC-Messungen. Parallel sollen bisher nicht in den Datenbanken abgebildete Anregungsfunktionen untersucht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Das Projekt und erste Ergebnisse wurden vom 5. bis 10. Mai 2024 auf der *International Conference on Modern Trends in Activation Analysis* (MTAA16) in Budapest (Ungarn) vorgestellt.

| | | | |
|---|--|---|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: FH Aachen University of Applied Sciences | | Förderkennzeichen: 02 NUK 080B | |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt 99MoBest : Produktion und Prozessierung ⁹⁹ Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt B | | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung | | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026 | | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 585.884,00 EUR | | Projektleiter: Prof. Dr. Christoph Langer | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

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

Förderkennzeichen: **02 NUK 080B**

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- Targetdesign und Moderator-Reflektor Verbesserungen in der Simulation
- Platzierung von mehreren Mo-Folien nahe des Produktionstargets
- PHITS Code validiert und verglichen mit Messungen an der FH Aachen und im FZJ
- Erstellung von Veröffentlichungen
- Experimentiermöglichkeiten erörtern und erstellen eines Plans für Bau Prototyp
- Einarbeitung Doktorand in TP-2; Absprachen mit den anderen Doktoranden
- Diskussion erster Handhabungskonzepte für die Mo-Targets

4. Geplante Weiterarbeiten

- Teilprojekt 1 & 2: Schnittstellen mit den Verbundpartnern genau definieren
- Planung eines Prototyps mitsamt Software-Simulationen in TP 1 & 2
- Software-Architektur in TP-2 definieren und Arbeit daran
- Finalisierung des TMR-Designs als Überlapp zwischen TP 1 & 2
- Abschließen der Experimentauswertungen in TP 1 und neue Experimentplanungen
- Vergleich PHITS mit FLUKA Simulationen (gemeinsam mit Uni Hannover)
- Ermittlung der Wärmedepositionen im Mo-Target im Strahlbetrieb und nach Strahlabschaltung (Nachzerfallswärme) um Handhabungskonzept weiter zu konkretisieren.

5. Berichte, Veröffentlichungen

“Investigation of the mutual influence of multiple extraction channels for high-current accelerator-based neutron sources”, D. Shabani, C. Langer et al., EPJ Web of Conferences 298, 03002 (2024)

Manuskript; D. Shabani, C. Langer et al.; Einreichung im 2. Halbjahr 2024

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Leibniz Universität Hannover, Institut für Radioökologie und Strahlenschutz | | Förderkennzeichen: 02 NUK 080C |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt C | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Entsorgung: Förderkonzept 2021-2025, Nukleare Sicherheitsforschung: Förderkonzept Grundlagenforschung Energie 2020+ | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 304.996,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. Clemens Walther | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Nuklearmedizinische Diagnostik wird täglich in den Krankenhäusern und Diagnosepraxen weltweit routinemäßig durchgeführt. Ein unverzichtbares Produkt ist hier das Radionuklid ⁹⁹Mo. Die Erzeugung und Zurverfügungstellung von ⁹⁹Mo findet derzeit weltweit ausschließlich in Nuklearreaktoren statt. Die radiochemische Verarbeitung und Aufbereitung sind aufwendig und mit der Entstehung großer Mengen radioaktiven Abfalls verbunden. Die Vermeidung und Reduktion von radioaktivem Abfall bei der Herstellung und Handhabung medizinischer Radioisotope bleibt daher eine zentrale Aufgabe und Herausforderung. Beschleuniger-basierte Neutronenstrahlungsquellen mit dem Ziel der Nutzung dieser Technologie für die Erzeugung von Radiodiagnostika und Radiotheranostika bieten eine Möglichkeit, diese Aufgabe zu bewältigen.

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

Basierend auf Strahlentransportrechnungen außerhalb des Targets und Wechselwirkung mit

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

TP 1.2: Das Modell wurde weiter optimiert und die Reichweite der Modellierung erhöht. So wurde neben dem TMR die Regionen für die Abschirmung der direkten Bestrahlung in verschiedenen Segmenten, die Röhre aus der die 70 MeV Protonen und eine vorläufige Raumbegrenzung hinzugefügt. Dabei wurde bereits darauf geachtet, dass die Materialien in den Regionen in etwa denen entsprechen, welche später verwendet werden, wobei diese weiterhin geändert werden können. Aus diesem Modell heraus wurden erste Berechnungen zur Bestimmung der benötigten Stärke der Abschirmung, sowie eine Erprobung verschiedenen Abschirmungsmaterialien durchgeführt. Als beste Materialien haben sich Blei und Polyethylen herauskristallisiert. Außerdem wurde die Möglichkeit zur Simulation von entstehenden Aktivierungsprodukten implementiert. Dabei werden die isotopischen Zusammensetzungen der verschiedenen Regionen, wie die Molybdänplatte, Tantalplatte, die Abschirmungen und die umgebenden Strukturmaterialien, ausgegeben. Dies ist für alle beteiligten Teilgebiete relevant, da die Aktivierungsprodukte die Handhabung bei der Extraktion, chemischen Weiterverarbeitung und den verwendeten Materialien beim Bau der Bestrahlungsanlage relevant sind.

4. Geplante Weiterarbeiten

In den nächsten Schritten soll die isotopische Zusammensetzung weiter optimiert werden. Bisher wurden fast ausschließlich Reinmaterialien, welche allerdings im Allgemeinen Spuren von anderen Elementen enthalten. Diese werden bei der Bestrahlung ebenfalls aktiviert, weshalb zusätzliche, bisher nicht betrachtete, Aktivierungsprodukte entstehen können. Insbesondere bei der chemischen Weiterverarbeitung ist dies relevant, weshalb verschiedene Molybdänzusammensetzungen, welche auf dem Markt erhältlich sind, untersucht werden soll.

Außerdem sollen die Berechnungsgrundlagen für die Isotopentransmutation verwendet werden, um eine Einschätzung der entstehenden Bestrahlungs- und Zerfallswärme zu ermöglichen. Dies ist sowohl für die Lagerung, als auch für die Konzipierung der Halterungen für die Bestrahlungsziele relevant. Aufgrund der chemischen Weiterverarbeitung dürfen die Platten nach jetzigem Erfahrungstand eine maximale Stärke von 1mm haben. Die vorgesehene Halterung soll mehrere dieser Platten hintereinander anordnen, jedoch müssen diese angemessen gekühlt werden, um Strukturschäden zu vermeiden.

Außerdem müssen weiterhin Optimierungen an dem Modell durchgeführt werden, um trotz der wachsenden Komplexität des Modells die Berechnungszeiten in einem handhabbaren Rahmen zu halten.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Forschungszentrum Jülich Wilhelm-Johnen-Straße, 52428 Jülich | | Förderkennzeichen: 02 NUK 088A |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt TRANSIENT: Verständnis von Struktur, Stabilität und Redox in Hochabbrandregionen von abgebrannten Mischoxid-Kernbrennstoffen, Teilprojekt A | | |
| Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Grundlegende FuE–Arbeiten in der nuklearen Sicherheits– und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt, im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms „Innovationen für die Energiewende“ | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.12.2023 bis 31.05.2027 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 31.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 573.735,00 EUR | Projektleiter: Herr. Dr. Gabriel Murphy | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Der folgende Projektvorschlag "TRANSIENT" zielt darauf ab, ein vertieftes Verständnis der Struktur, Stabilität und Integrität von abgebrannten Mischoxid-(MOX) Brennstoff in Bezug auf die langfristige Lagerung in einem geologischen Endlager zu entwickeln. Abgebrannte MOX-Brennstoffe weisen nachweislich ein höheres Spaltproduktinventar auf als Standard-Leichtwasserreaktor-Brennstoffe (LWR). Dies führt zu einer größeren Menge an Spaltprodukten in der „instant release fraction“ (IRF), die bei einem Versagen des Endlagerbehälters für abgebrannte MOX-Brennstoffe in das Umfeld des Endlagers freigesetzt werden können.¹ Im Gegensatz zu abgebrannten Standard-LWR-Brennstoffen weist MOX-Brennstoff eine spezifische heterogene e Struktur auf, darunter das Auftreten der „High burnup structure“ (HBS) in der Umgebung von „Plutoniuminseln“ (aus dem MIMAS Fabrikationsprozess bedingte plutoniumreiche Aggregate), deren Bildungsrate mit dem Brennstoffabbrand zunimmt. Das Gesamtziel des vorgeschlagenen Projekts besteht darin, die Rolle und Bedeutung der HBS und der „Plutoniuminseln“ für die Stabilität des MOX-Brennstoffs und die anschließende potenzielle Freisetzung von Radionukliden in das Nahfeld eines tiefeingeologischen Endlagers aufzuklären.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Projekt wird in zwei direkte Teilprojekte unterteilt, die sich mit der Synthese, Untersuchung und Charakterisierung von Modellsystemen (AP1) und der Untersuchung von bestrahlten und nicht bestrahlten MOX-Proben (AP2) befassen. Ein drittes Teilprojekt (AP3) ist der Entwicklung und Ausbildung von Studenten im Rahmen des Projekts gewidmet, einschließlich des Informationsaustauschs und der Teilnahme an nationalen und internationalen Konferenzen zur Verbreitung der Ergebnisse. AP1 wird zwischen dem FZJ-IEK6 und dem HZDR Dresden (Projektteilnehmer 1) durchgeführt, wobei die jeweiligen Projektleiter, Dr. Gabriel Murphy und Dr. Nina Huittinen (HZDR), die Arbeiten im Rahmen dieses Arbeitsprojekts gemeinsam betreuen und auch den Doktoranden für dieses Arbeitsprojekt gemeinsam betreuen werden. AP2 wird zwischen dem FZJ-IEK6 und dem SCK-CEN (Projektteilnehmer 2) durchgeführt, wobei die jeweiligen Projektleiter, Dr. Gabriel Murphy und Dr. Gregory Leinders (SCK-CEN), die Arbeiten an diesem Arbeitsprojekt gemeinsam betreuen und auch den Doktoranden für dieses Arbeitsprojekt gemeinsam betreuen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die 2 Doktoranden von Transient haben nach der 6-monatigen Einstellungsfrist im Juni 2024 ihre Arbeit aufgenommen. In den 2 Monaten bis zu diesem Berichtszeitraum haben die Studenten neben der anfänglichen Synthese von MOX-Materialien auch eine Strahlen- und Laborausbildung absolviert. Vorläufige Ergebnisse der MIMAS-MOX- und HBS-Nanomaterialien weisen in dieser kurzen Zeitspanne in eine positive Richtung (AP1/2). Im Juni fand auch das Auftakttreffen für Transient statt, bei dem alle Transient-Mitglieder und Projektleiter zwei Tage lang über den neuesten Stand der MOX-Wissenschaft und die Projektplanung diskutierten (AP3).

4. Geplante Weiterarbeiten

Es ist geplant, in den nächsten 6 Monaten MIMAS-MOX-Surrogate und auch Nanomaterialien zu synthetisieren (AP1/2). Die Strukturen dieser Materialien werden im FZJ-IFN-2 vor den geplanten Experimenten am ESRF ROBL untersucht (AP1/2). Es wird erwartet, dass bis Ende des Jahres detaillierte Syntheseverfahren für diese Materialien etabliert und strukturell-chemische Erkenntnisse gewonnen werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bislang gibt es nichts zu berichten.

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf e.V. Bautzner Landstraße 400, 01328 Dresden | | Förderkennzeichen: 02 NUK 088B |
| Vorhabensbezeichnung: Verständnis von Struktur, Stabilität und Redox in Hochabbrandregionen von abgebrannten Mischoxid-Kernbrennstoffen (TRANSIENT) Teilprojekt B | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE–Arbeiten in der nuklearen Sicherheits– und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt, im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms „Innovationen für die Energiewende“ | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2023 bis 09.04.2027 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 34.920,00 EUR | Projektleiter: Prof. Nina Maria Huittinen | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Der folgende Projektvorschlag "TRANSIENT" zielt darauf ab, ein vertieftes Verständnis der Struktur, Stabilität und Integrität von abgebrannten Mischoxid-(MOX) Brennstoff in Bezug auf die langfristige Lagerung in einem geologischen Endlager zu entwickeln. Abgebrannte MOX-Brennstoffe weisen nachweislich ein höheres Spaltproduktinventar auf als Standard-Leichtwasserreaktor-Brennstoffe (LWR). Dies führt zu einer größeren Menge an Spaltprodukten in der „instant release fraction“ (IRF), die bei einem Versagen des Endlagerbehälters für abgebrannte MOX-Brennstoffe in das Umfeld des Endlagers freigesetzt werden können. Im Gegensatz zu abgebrannten Standard-LWR-Brennstoffen weist MOX-Brennstoff eine spezifische heterogene Struktur auf, darunter das Auftreten der „High burnup structure“ (HBS) in der Umgebung von „Plutoniuminseln“ (aus dem MIMAS Fabrikationsprozess bedingte plutoniumreiche Aggregate), deren Bildungsrate mit dem Brennstoffabbrand zunimmt. Das Gesamtziel des vorgeschlagenen Projekts besteht darin, die Rolle und Bedeutung der HBS und der „Plutoniuminseln“ für die Stabilität des MOX-Brennstoffs und die anschließende potenzielle Freisetzung von Radionukliden in das Nahfeld eines tiefeingeologischen Endlagers aufzuklären.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Projekt wird in zwei direkte Teilprojekte unterteilt, die sich mit der Synthese, Untersuchung und Charakterisierung von Modellsystemen (AP1) und der Untersuchung von bestrahlten und nicht bestrahlten MOX-Proben (AP2) befassen. Ein drittes Teilprojekt (AP3) ist der Entwicklung und Ausbildung von Studenten im Rahmen des Projekts gewidmet, einschließlich des Informationsaustauschs und der Teilnahme an nationalen und internationalen Konferenzen zur Verbreitung der Ergebnisse. AP1 wird zwischen dem FZJ-IEK6 und dem HZDR Dresden (Projektteilnehmer 1) durchgeführt, wobei die jeweiligen Projektleiter, Dr. Gabriel Murphy und Dr. Nina Huittinen (HZDR), die Arbeiten im Rahmen dieses Arbeitsprojekts gemeinsam betreuen und auch den Doktoranden für dieses Arbeitsprojekt gemeinsam betreuen werden. AP2 wird zwischen dem FZJ-IEK6 und dem SCK-CEN (Projektteilnehmer 2) durchgeführt, wobei die jeweiligen Projektleiter, Dr. Gabriel Murphy und Dr. Gregory Leinders (SCK-CEN), die Arbeiten an diesem Arbeitsprojekt gemeinsam betreuen und auch den Doktoranden für dieses Arbeitsprojekt gemeinsam betreuen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Während der kostenneutralen Phase des Transient-Projekts wurde der gemeinsame Doktorand des Forschungszentrums Jülich und des Helmholtz-Zentrums Dresden-Rossendorf eingestellt. Der Student hat alle erforderlichen Sicherheitsunterweisungen für die Arbeit in einem radiochemischen Labor absolviert und hat mit den ersten Synthesen von MOX-Materialien begonnen.

AP3: Das Kick-off-Meeting für Transient fand im Juni im Forschungszentrum Jülich statt. Während zwei Tagen haben alle Transient-Mitglieder und Projektleiter den neuesten Stand der MOX-Wissenschaft diskutiert und die anstehenden Arbeiten im Transient-Projekt geplant.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: MIMAS-MOX-Surrogate, die Lanthanid-Spaltprodukt-Dotierungen enthalten, werden synthetisiert, wobei der Schwerpunkt auf der Herstellung von Nanomaterialien liegt, die die high burnup-Struktur simulieren. Strukturelle Untersuchungen werden durch Untersuchungen der Redoxchemie von Uran in den dotierten Nanopartikeln an der Rossendorf-Beamline (ROBL/ESRF) ergänzt. Es wird erwartet, dass bis Ende des Jahres detaillierte Syntheseverfahren für diese Materialien etabliert und strukturchemische Erkenntnisse gewonnen werden können.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Gesellschaft für Reaktorsicherheit, (GRS) gGmbH, Schwertnergasse 1, 50667 Köln | | Förderkennzeichen: 02 NUK 089A |
| Vorhabensbezeichnung: Räumlich aufgelöste <u>S</u> pektroskopien zur <u>I</u> dentifizierung von <u>G</u> renzflächenprozessen und Spezies <u>3</u> -wertiger <u>L</u> anthaniden und Actiniden (SPIEG3L) | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgungsforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2024 bis 30.09.2027 | Berichtszeitraum: 01.04.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 974.690,00 EUR | Projektleiter: Dr. Susan Britz | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Transporteigenschaften von Radionukliden (RN) sind in der Langzeitsicherheitsanalyse (LSA) essenziell zur realitätsnahen Modellierung von potentiellen Freisetzungsszenarien aus einem Endlager für radioaktive Abfälle. Dafür werden neben hydrogeologischen Informationen u.a. elementspezifische, thermodynamische Datensätze für alle langzeitsicherheitsrelevanten RN benötigt. Diese Daten sind nur im Verbund mit einem Prozessverständnis auf molekularer Ebene vertrauenswürdig und liefern mit den vorhandenen Codes zur LSA belastbare Prognosen.

Das Gesamtziel des Vorhabens ist die Behebung von Defiziten bei der Identifizierung und Charakterisierung von Sorptions-, Inkorporations- sowie Migrationsprozessen, Bindungsformen und Komplexstrukturen der Oberflächenpezies sowie der Lösungsspeziation der dreiwertigen f-Elemente Cm(III), Am(III), Eu(III), jeweils in Abhängigkeit vom geochemischen Milieu. In einer mehrstufigen Herangehensweise soll eine direkte Kopplung von spektroskopischen Verfahren (z.B. Time-resolved Laser-induced Fluorescence Spectroscopy) und Methoden zur räumlichen Auflösung (2D via Mikroskopien & 3D via Tomographien) entwickelt und umgesetzt werden. Die parallelen Messungen an unterschiedlichen dreiwertigen f-Elementen gestatten die Verifikation der chemischen Analogie auf dem Gebiet der Oberflächen- & Inkorporationsreaktionen, die üblicherweise vorausgesetzt wird. Es soll so eine laterale sowie vertikale ortsauflösende Identifizierung von Oberflächenkomplexen (und deren Bindungsformen) sowie Sekundärphasen und Lösungskomplexen ermöglicht werden. Die Bestimmung von Sorptions- und Transportprozessen unter variierenden, naturnahen geochemischen Bedingungen sowie von Oberflächenkomplexen steht im Fokus. Durch die Ergebnisse können bevorzugte Mineraloberflächen, Sorptions- und Mobilisationsprozesse in komplexen Systemen lokalisiert und identifiziert werden. Weitere zentrale Ziele sind die Nachwuchsförderung, der Wissenstransfer und Kompetenzerhalt.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- AP 1: Aufbau eines Kompetenznetzwerkes
- AP 2: Bewertung der Fachliteratur
- AP 3: Säulenexperimente, μ CT, GeoPET
- AP 4: Probenpräparation & Spektroskopie
- AP 5: Inkorporationsprozesse
- AP 6: Entwicklung der Speziationsmodelle
- AP 7: Reaktive Stofftransportmodellierung
- AP 8: Koordination, Dokumentation
- AP 9: Wissenschaftsdokumentation

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP 1: Die Vorlesung an der TU Clausthal befindet sich im Abschluss, wobei mögliche Themen für MSc Arbeiten den Studierenden vorgestellt wurden. Es wurde Kontakt zur AHF Analystechnik AG aufgenommen und erste Ideen zum effizienten Säulendesign gesammelt.
- AP 3: Bestandsanalyse zum Versuchsaufbau für Feststofftitrationen sowie zur Durchführung von Säulenversuchen wurde abgeschlossen. Fehlendes Equipment befindet sich im Bestellprozess.
- AP 4: Erstes Treffen mit Vertretern aller Partner zum Informationsaustausch zur Probenpräparation mit verschiedenen Harzen hat am 14.06.2024 stattgefunden.
- AP 8: Organisation des Kick-off Treffens mit allen Verbundpartnern am 8. – 9.10.2024.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP 3: Versuchsaufbau zum online Monitoring von Eu/Y Transportversuchen sowie Säulentitrationen mit ersten Testläufen.
- AP 4: Weiterentwicklung der Probenpräparation zum Sicherem Transport der Proben zwischen Standorten sowie zur eindeutigen Lokalisierung von Beprobungspunkten für nichtinvasive spektroskopische Verfahren.
- AP 8: Durchführung des Kick-off Verbundtreffens im Oktober 2024.

5. Berichte, Veröffentlichungen

keine

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e.V., Bautzner Landstrasse 400, 01328 Dresden | | Förderkennzeichen: 02 NUK 089B |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SPIEG3L: Räumlich aufgelöste Spektroskopien zur Identifizierung von Grenzflächenprozessen und Spezies 3-wertiger Lanthaniden und Actiniden, Teilprojekt B | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgungsforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2024 bis 30.09.2027 | Berichtszeitraum: 01.04.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 505.389,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. Vinzenz Brendler | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Transporteigenschaften von Radionukliden (RN) sind in der Langzeitsicherheitsanalyse (LSA) essenziell zur realitätsnahen Modellierung von potentiellen Freisetzungsszenarien aus einem Endlager für radioaktive Abfälle. Dafür werden neben hydrogeologischen Informationen u.a. elementspezifische, thermodynamische Datensätze für alle langzeitsicherheitsrelevanten RN benötigt. Diese Daten sind nur im Verbund mit einem Prozessverständnis auf molekularer Ebene vertrauenswürdig und liefern mit den vorhandenen Codes zur LSA belastbare Prognosen. Das Gesamtziel des Vorhabens ist die Behebung von Defiziten bei der Identifizierung und Charakterisierung von Sorptions-, Inkorporations- sowie Migrationsprozessen, Bindungsformen und Komplexstrukturen der Oberflächenspezies sowie der Lösungsspeziation der dreiwertigen f-Elemente Cm(III), Am(III), Eu(III), jeweils in Abhängigkeit vom geochemischen Milieu. In einer mehrstufigen Herangehensweise soll eine direkte Kopplung von spektroskopischen Verfahren (z.B. TRLFS) und Methoden zur räumlichen Auflösung (2D via Mikroskopien & 3D via Tomographien) entwickelt und umgesetzt werden. Die parallelen Messungen an unterschiedlichen dreiwertigen f Elemente gestatten die Verifikation der chemischen Analogie auf dem Gebiet der Oberflächen- & Inkorporationsreaktionen, die üblicherweise vorausgesetzt wird. Es soll so eine laterale sowie vertikale ortsauflösende Identifizierung von Oberflächenkomplexen (und deren Bindungsformen) sowie Sekundärphasen und Lösungskomplexen ermöglicht werden. Die Bestimmung von Sorptions- und Transportprozessen unter variierenden, naturnahen geochemischen Bedingungen sowie von Oberflächenkomplexen steht im Fokus. Durch die Ergebnisse können bevorzugte Mineraloberflächen, Sorptions- und Mobilisationsprozesse in komplexen Systemen lokalisiert und identifiziert werden. Weitere zentrale Ziele sind die Nachwuchsförderung, der Wissenstransfer und Kompetenzerhalt.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- AP 1: Aufbau eines Kompetenznetzwerkes
- AP 2: Bewertung der Fachliteratur
- AP 3: Säulenexperimente, μ CT, GeoPET
- AP 4: Probenpräparation & Spektroskopie
- AP 5: Inkorporationsprozesse
- AP 6: Entwicklung der Speziationsmodelle
- AP 7: Reaktive Stofftransportmodellierung
- AP 8: Koordination, Dokumentation
- AP 9: Wissenschaftsdokumentation

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Kontakte zu Uni Halle-Wittenberg (AG Christiane Stephan-Scherb) und zum Helmholtzinstitut Freiberg für Ressourcentechnologie (AG Gerald van den Boogaart)

AP2: Start der Literaturrecherche

4. Geplante Weiterarbeiten

AP2: Fertigstellung der Literaturrecherche inklusive Bewertung

AP3: Präparation erster Proben für Scoping-Experimente (Anlösung, Sorption) und Analyse mit VSI/CSM und Autoradiografie

AP4: Entwicklung einer Methodik zur Probenpräparation, -markierung und Transportstabilisierung, erste Spektroskopie-Experimente

AP8: Kickoff-Meeting bei GRS Braunschweig (8./9. 10. 2024)

5. Berichte, Veröffentlichungen

keine

| | | | |
|--|--|---|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Friedrich-Schiller-Universität Jena | | Förderkennzeichen: 02 NUK 089C | |
| Vorhabensbezeichnung: Räumlich aufgelöste Spektroskopien zur Identifizierung von Grenzflächenprozessen und Spezies 3-wertiger Lanthaniden und Actiniden (SPIEG3L Teilprojekt FSU Jena) | | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgungsforschung | | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2024 bis 31.03.2027 | | Berichtszeitraum: 01.04.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 302.379,00 EUR | | Projektleiter: Prof. Dr. Thorsten Schäfer | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Transporteigenschaften von Radionukliden (RN) sind in der Langzeitsicherheitsanalyse (LSA) essenziell zur realitätsnahen Modellierung von potentiellen Freisetzungsszenarien aus einem Endlager für radioaktive Abfälle. Dafür werden neben hydrogeologischen Informationen u.a. elementspezifische, thermodynamische Datensätze für alle langzeitsicherheitsrelevanten RN benötigt. Diese Daten sind nur im Verbund mit einem Prozessverständnis auf molekularer Ebene vertrauenswürdig und liefern mit den vorhandenen Codes zur LSA belastbare Prognosen.

Das Gesamtziel des Vorhabens ist die Behebung von Defiziten bei der Identifizierung und Charakterisierung von Sorptions-, Inkorporations- sowie Migrationsprozessen, Bindungsformen und Komplexstrukturen der Oberflächenpezies sowie der Lösungsspeziation der dreiwertigen f-Elemente Cm(III), Am(III), Eu(III), jeweils in Abhängigkeit vom geochemischen Milieu. In einer mehrstufigen Herangehensweise soll eine direkte Kopplung von spektroskopischen Verfahren (z.B. Time-resolved Laser-induced Fluorescence Spectroscopy) und Methoden zur räumlichen Auflösung (2D via Mikroskopien & 3D via Tomographien) entwickelt und umgesetzt werden. Die parallelen Messungen an unterschiedlichen dreiwertigen f Elemente gestatten die Verifikation der chemischen Analogie auf dem Gebiet der Oberflächen- & Inkorporationsreaktionen, die üblicherweise vorausgesetzt wird. Es soll so eine laterale sowie vertikale ortsauflösende Identifizierung von Oberflächenkomplexen (und deren Bindungsformen) sowie Sekundärphasen und Lösungskomplexen ermöglicht werden. Die Bestimmung von Sorptions- und Transportprozessen unter variierenden, naturnahen geochemischen Bedingungen sowie von Oberflächenkomplexen steht im Fokus. Durch die Ergebnisse können bevorzugte Mineraloberflächen, Sorptions- und Mobilisationsprozesse in komplexen Systemen lokalisiert und identifiziert werden. Weitere zentrale Ziele sind die Nachwuchsförderung, der Wissenstransfer und Kompetenzerhalt.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- AP 1: Aufbau eines Kompetenznetzwerkes
- AP 2: Bewertung der Fachliteratur
- AP 3: Säulenexperimente, μ CT, GeoPET
- AP 4: Probenpräparation & Spektroskopie
- AP 5: Inkorporationsprozesse
- AP 6: Entwicklung der Speziationsmodelle
- AP 7: Reaktive Stofftransportmodellierung
- AP 8: Koordination, Dokumentation
- AP 9: Wissenschaftsdokumentation

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP 1: Meeting mit dem Thüringer Landesamt für Denkmalpflege und Archäologie zum Erfahrungsaustausch für Probenpräparation und Messung von Glas- und Gesteinsproben an der LA-ICP-MS, Internetrecherche und Kontaktaufnahme mit Geräteherstellern mit dem Ziel des Aufbaus eines Kompetenznetzwerkes zu den Themen Laserablation und Spurenelement-/Radionuklid detektion in Gesteinsmatrizes.
- AP 2: Bewertung der Fachliteratur: Transporteigenschaften von Eu(III), Cm(III) und Am(III), Lösungsspeziation dreiwertiger Lanthaniden und Actiniden, Laser-Ablation und Bestimmung der Seltenen Erden Elementen (SEE) mittels ICP-MS, Analyse der Radionuklide mittels Tandem-Quadrupol-Massen Spektrometrie und Vergleich zu spektroskopischen Verfahren.
- AP 4: Probenpräparation & Spektroskopie: Elementbestimmung von Graniten mittels LA-ICP-MS-Analyse. Erstes Online-Meeting aller Projektpartner zur Besprechung der Fixierung der Proben in Harz hat am 14.06.2024 stattgefunden.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP 1: Der Aufbau des Kompetenznetzwerkes soll online und in Person weiter vorangetrieben werden, die Knüpfung von Kontakten zu Personen und Arbeitsgruppen mit Spezialisierung auf LA-ICP-MS Analyse von Radionukliden steht im Vordergrund
- AP2: Bewertung der Fachliteratur zu Interferenzminimierung bei ICP-MS-Bestimmung von Eu(III), Inkorporations- und Migrationsprozesse von Eu(III), Cm(III) und Am(III) in natürlichen Gesteinen
- AP4: Methodenentwicklung zur LA-ICP-MS Analyse der Proben für Eu(III), Cm(III) und Am(III), Radionuklid-Analyse erster Gesteinsproben mittels LA-ICP-MS , Versuche mit verschiedenen Harzen zur optimalen Einbettung der Proben, Erfahrungsaustausch mit Nagra (Schweiz)
- AP8: Kickoff-Meeting bei GRS Braunschweig (8./9. 10. 2024)

5. Berichte, Veröffentlichungen

- keine

2.3 Strahlenforschung

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Darmstadt | | Förderkennzeichen: 02 NUK 050B |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt GREWIS□: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung, Teilprojekt B | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Stilllegung / Rückbau kerntechnischer Anlagen | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2017 bis 31.07.2023 | Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.07.2023 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 1.046.137,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. Markus Löbrich | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm /Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

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

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

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

4. Geplante Weiterarbeiten

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

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

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

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

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

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

4. Geplante Weiterarbeiten

Keine, da das Projekt am 31.07.2023 geendet hat.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine im Berichtszeitraum.

| | | |
|---|--|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH Planckstraße 1, 64291 Darmstadt | | Förderkennzeichen: 02 NUK 054A |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt A | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2020 bis 31.12.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 935.813 Euro | Projektleiter: Prof. Dr. Burkhard Jakob | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In dem Berichtszeitraum vom 01.01.2024 bis zum 30.06.2024 fanden Experimente statt, um das Projekt abzurunden und Ergebnisse zu bestätigen. Die Untersuchungen in den vorangegangenen Berichtszeiträumen zeigten ein verringertes klonogenes Überleben, nachdem Sarkoma-Krebszellen (HT1080) mit dem Glykolyse-Inhibitor 2-Deoxy-D-Glucose (2-DG) und einem NQO1-Inhibitor (NQO1i) behandelt und mit Röntgenstrahlung oder Alpha-Teilchen bestrahlt wurden. Interessanterweise zeigte die Normalgewebszelllinie AG1522D nach Inhibitorbehandlung und Bestrahlung mit Röntgenstrahlen oder Kohlenstoff dieses verringerte Überleben nicht und bekräftigt so die Arbeitshypothese, dass die verwendeten Inhibitoren gezielt Krebszellen für Strahlung sensitivieren. Zudem konnte in Tumorzelllinien ein DNA-Reparaturdefekt nachgewiesen werden, wenn diese mit den Inhibitoren 2-DG und NQO1i behandelt und mit Alpha-Teilchen oder Lithiumionen bestrahlt wurden. Dieser Defekt zeigte sich jedoch nicht nach Röntgenstrahlung. Bei der Normalgewebszelllinie AG1522D konnte, unabhängig von der Art der Strahlung und in Einklang mit den Ergebnissen des klonogenen Überlebens, kein Reparaturdefekt beobachtet werden. Alle bisher erhaltenen Ergebnisse weisen also darauf hin, dass die Inhibitoren, wie gewünscht, hauptsächlich in den Krebszellstoffwechsel eingreifen und so diese für Strahlung sensibilisieren, wobei die Art der Strahlung unterschiedliche Phentypen induzieren kann. Im jetzigen Berichtszeitraum konnten die oben genannten Ergebnisse durch weitere Experimente untermauert und bestätigt werden. Zudem konnten weitere Hinweise auf die Wirkmechanismen erhalten werden. Durch Sulforhodamin B Assays konnte gezeigt werden, dass sich die Kombination von 2-DG und NQO1 negativ auf die Zellproliferation auswirkt wobei beide Substanzen additiv agieren. In Hinsicht auf 2-DG konnte durch den Einsatz von CellRox Green gezeigt werden, dass 2-DG neben der Inhibition der Glykolyse auch oxidativen Stress verursacht. Im Gegensatz dazu konnte jedoch mit dieser Methode kein signifikanter, durch NQO1 verursachter oxidativer Stress detektiert werden. Weiterführende Zellzyklus-Analysen zeigten zudem, dass mit 2-DG behandelte Krebszellen einen G1-Arrest oder Arrest in der frühen S-Phase aufweisen und dadurch die Zellproliferation zumindest verlangsamen. Dieses Ergebnis komplementiert vorausgegangene Analysen und Annahmen über die verschiedenen Wirkmechanismen von 2-DG. Darüber hinaus wurden die Experimente mit der Inhibition des Glutathion-Abwehrsystems mit L-Buthionine-Sulfoximine (BSO, Inhibitor der de novo Glutathion-Synthese) mit der Inhibition des Thioredoxin-Abwehrsystems mit Auranofin (Thioredoxinreduktase-Inhibitor) und 2-DG in Kolonkarzinom-Zellen (HCT116) nach Bestrahlung mit Kohlenstoff am MIT in Marburg abgeschlossen. In diesen Experimenten reagierten die Krebszellen durch die Inhibitor Kombination deutlich empfindlicher auf die Strahlung als bei 2-DG oder BSO+Auranofin alleine und bestätigten damit einen synergistischen Effekt der drei Inhibitoren. Parallel durchgeführte Strahlungsexperimente mit Kohlenstoff am MIT mit dem Disulfidreduktaseinhibitor LCS3, der das recyceln oxidierter Disulfide des Glutathions oder Thioredoxins unterbinden sollte zeigten hingegen keine Strahlungssensitivierung bei der verwendeten Konzentration.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im letzten Projekthalbjahr sollten die erhaltenen Ergebnisse durch Verwendung weiterer Normalgewebs- und Krebszelllinien statistisch untermauert und bestätigt werden. Hierzu sind Experimente sind mit Röntgenstrahlung, alpha-Teilchen und Kohlenstoff (MIT Marburg) geplant. Zudem soll die Wirkung von NQO1 dahingehend untersucht werden ob eine signifikante Änderung in Bezug auf oxidativen Stress oder die Regulation des NADP⁺/NADPH Pools in den Zellen beobachtet werden kann. Des Weiteren soll herausgefunden werden, ob die Inhibitoren die Chromatinstruktur der Normal- und Krebszelllinien beeinflusst und damit die DNA Reparatur nach Bestrahlung mit unterschiedlichen Strahlenqualitäten beeinflusst.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Berichtszeitraum: 01.01.2024 – 30.06.2024

Keine

| | | |
|---|--|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsklinikum Essen Institut für Medizinische Strahlenbiologie Prof. Dr. phil. nat. G. Iliakis | | Förderkennzeichen: 02 NUK 054B |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt B | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2020 bis 31.12.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 913.833,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. phil. nat. G. Iliakis | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

1. Etablierung des Knockdowns von CTCF und Cohesin mithilfe der RNA Interferenz in normalen humanen Fibroblasten und Epithelzellen sowie in humanen Tumorzellen. Außerdem die Etablierung der CRISPR/Cas9 Technologie für Knockout Experimente von CTCF in A549 Zellen.
2. Untersuchung der Rolle von CTCF und Cohesin auf verschiedene DSB Reparaturwege mithilfe von U2OS Reporter Assay Zelllinien, sowie tieferegehende Analyse hinsichtlich der HRR mittels Rad51 Foci Analyse in der S/ G₂-Phase des Zellzyklus mithilfe konfokaler Mikroskopie.
3. Untersuchung der Rolle von PARP in der Rekrutierung von CTCF und Cohesin an DNA Schäden. Hier sollen verschiedene PARP1 Inhibitoren sowie PARP1^{-/-} A549 Zellen genutzt werden (in Zusammenarbeit mit AP2).
4. Analyse des Einflusses von CTCF und Cohesin auf DSB Reparatur durch klassische Nicht-Homologe Endverknüpfung (cNHEJ) nach hoher Strahlendosis (5 – 40 Gy) mittels PFGE sowie im Niedrigdosisbereich durch die Auswertung von γH2AX Foci mittels konfokaler Mikroskopie. Fokus liegt hier auch auf der γH2AX Fokusgröße (in Zusammenarbeit mit AP1). Zusätzlich sollen DNA-PK Inhibitoren eingesetzt werden, um die Funktion der alternativen Endverknüpfung (altEJ) ebenfalls zu untersuchen.

5. Untersuchung der Rolle von CTCF und Cohesin auf die ATM und ATR Signalwege und die Aktivierung des G₂-Kontrollpunktaktes. Hier soll zwischen Zellen, die in der S- bzw. G₂-Phase bestrahlt wurden, unterschieden werden. Zusätzlich soll der S-Phase Kontrollpunkt mithilfe der Inkorporation von radioaktiv markiertem Thymidin oder EdU analysiert werden.
6. Mittels klassischer Zytogenetik soll die Bildung von Chromosomenaberrationen in normalen humanen Fibroblasten und RPE-1 hTert Zellen untersucht werden, in denen CTCF bzw. Cohesin herunterreguliert wurde. Fokus liegt hier auf der G₂-Phase.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In der ersten Hälfte des Jahres 2024 konzentrierten wir uns auf die Untersuchung der Reparatur von IR-induzierten DSBs, die Chromosomen brechen können und eine entscheidende Rolle beim IR-induzierten Zelltod spielen. Diese Serie von zytogenetischen Experimenten wurde entwickelt, um die Auswirkungen von schweren Ionen im Vergleich zu Röntgenstrahlen zu untersuchen, was ein wichtiger Aspekt von VERCHROMT II ist. RPE1-Zellen, in denen CTCF und SMC1 herunterreguliert waren, wurden verschiedenen Dosen von Röntgenstrahlung und Kohlenstoffionen ausgesetzt, und die G₂-PCC-Brüche wurden zu verschiedenen Zeitpunkten nach der IR-Exposition untersucht.

In der zweiten Hälfte des Jahres 2024 setzten wir die Untersuchung der Reparatur von IR-induzierten DSBs fort. Die Ergebnisse zeigen, dass CTCF- und SMC1-depletierte Zellen in der Lage sind, PCC-Brüche nach Exposition mit Röntgenstrahlen ähnlich wie die Kontrollgruppe zu reparieren. Interessanterweise bleiben in CTCF- und SMC1-depletierten Zellen viele PCC-Brüche unrepariert, wenn sie Kohlenstoffionen ausgesetzt werden. Dies deutet darauf hin, dass die durch CTCF und Cohesin vermittelte Chromatin-Rekonstruktion eine entscheidende Rolle bei der Reparatur komplexer, durch schwere Ionen induzierter DSBs spielt."

4. Geplante Weiterarbeiten

In der zweiten Hälfte des Jahres 2024 wird der Schwerpunkt auf dem Abschluss einiger noch ausstehender Experimente und Analysen liegen. Die Ergebnisse werden in mindestens zwei Manuskripten zusammengefasst und zur Veröffentlichung in Fachzeitschriften eingereicht.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Soni, A., Lin, X., Mladenov, E., Mladenova, V., Stuschke, M. and Iliakis, G. (2022) BMN673 Is a PARP Inhibitor with Unique Radiosensitizing Properties: Mechanisms and Potential in Radiation Therapy. 14, no. 22 (Nov 16 2022). <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14225619>.

Soni, A., Duan, X., Stuschke, M. and Iliakis, G. (2022) ATR Contributes More Than ATM in Intra-S-Phase Checkpoint Activation after IR, and DNA-PKcs Facilitates Recovery: Evidence for Modular Integration of ATM/ATR/DNA-PKcs Functions. " *Int J Mol Sci* 23, no. 14 (Jul 6 2022). <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23147506>.

Krieger L.M., Mladenov E., **Soni A.**, Demond M., Stuschke M., Iliakis G.; Disruption of Chromatin Dynamics by Hypotonic Stress Suppresses HR and Shifts DSB Processing to Error-Prone SSA. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 11;22(20):10957. doi: 10.3390/ijms222010957.

Murmann-Konda T., **Soni A.**, Stuschke M., Iliakis G.; Analysis of chromatid-break-repair detects a homologous recombination to non-homologous end-joining switch with increasing load of DNA double-strand breaks. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2021 Jul;867:503372. doi: 10.1016/j.mrgentox.2021.503372.

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt | | Förderkennzeichen: 02 NUK 054C |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt C | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2020 bis 31.12.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 804.799,07 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. Markus Löbrich | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

1. Teil: In unseren bisherigen Studien konnten wir zeigen, dass resektierte DSBs in BRCA2-defizienten Zellen während der Mitose über den Weg des Pol θ -vermittelten Alt-NHEJ repariert werden können. Ein Verlust von Pol θ führt in diesen Zellen zu persistierenden DSBs in der Mitose, zur Ausbildung von Mikrokernen und letztlich zum Zelltod. Unsere weiterführenden Studien deuten zudem darauf hin, dass in der Mitose ein weiterer Weg zur Reparatur resektierter DSBs existiert, an dem der Faktor CIP2A beteiligt ist. So erzeugt eine Depletion von CIP2A in BRCA2-defizienten Zellen einen Reparaturdefekt in der Mitose, welcher sich nicht epistatisch zum Reparaturdefekt nach Pol θ -Depletion verhält. Diese Beobachtung, die vor allem auf der Analyse von γ H2AX-Foci in mitotischen Zellen beruht, konnte im aktuellen Berichtszeitraum durch die Analyse chromosomaler Aberrationen in der Mitose bestätigt werden.

2. Teil: In unseren Studien zur Reparatur strahleninduzierter DSBs konnten wir zeigen, dass ATRX für einen in Wildtyp-Zellen dominierenden Unterweg der HR essentiell ist. In ATRX-defizienten Zellen erfolgt die HR dagegen ausschließlich über den SDSA-Weg. Im Verlauf des Projekts konnten wir mit den Helikasen RecQ1 und RecQ5 sowie dem Protein Rad51AP1 mehrere Faktoren identifizieren, die spezifisch am SDSA beteiligt sind. Eine Depletion dieser Faktoren resultiert in ATRX-defizienten nicht aber in ATRX-profizienten Zellen in einem starken Reparaturdefekt für strahleninduzierte DSBs. Die drei Faktoren verhalten sich dabei epistatisch, was auch mithilfe eines zellulären HR-Reportersystems bestätigt werden konnte. Im aktuellen Berichtszeitraum haben wir nun untersucht, wie sich ein Verlust dieser SDSA-Faktoren auf das zelluläre Überleben ATRX-defizienter Zellen auswirkt. Dafür wurden diese mit dem PARP-Inhibitor Olaparib behandelt, welcher DSBs während der Replikation erzeugt, die rein über den HR-Weg repariert werden. BRCA2-depletierte Zellen sind komplett HR-defizient und reagieren daher sehr empfindlich auf eine Behandlung mit Olaparib. RecQ1-, RecQ5- oder Rad51AP1-depletierte Zellen zeigten dagegen nur eine sehr geringe Empfindlichkeit gegenüber Olaparib, obwohl sie für strahleninduzierte DSBs einen vergleichbaren Reparaturdefekt aufweisen wie BRCA2-defiziente Zellen. Das Reparaturverhalten der Zellen nach Bestrahlung kann also nicht direkt auf die zelluläre Empfindlichkeit ATRX-defizienter Zellen nach Behandlung mit Therapie-relevanten Agenzien wie Olaparib übertragen werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die experimentellen Arbeiten des Verbundprojekts sind weitgehend abgeschlossen, es laufen jedoch noch ein paar Studien zur Vervollständigung der Daten und zur Validierung der Ergebnisse. Diese Studien sowie die Aufarbeitung aller im Rahmen des geförderten Projekts gesammelten Daten sollen bis zum offiziellen Laufzeitende des Projekts (12/2024) abgeschlossen werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

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

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

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

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

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

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

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

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

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

4. Geplante Weiterarbeiten

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum sind keine Veröffentlichungen erfolgt.

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, OncoRay, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden | | Förderkennzeichen: 02 NUK 055C |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Radiometabolom: Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?, Teilprojekt C | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: 7. Energieforschungsprogramm „Innovation für die Energiewende“; Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2020 bis 31.03.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 337.786,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. med. Nils Cordes | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im hier abgefragten Berichtszeitraum (01.01.2024 – 30.06.2024) arbeitete Fr. Rocio Matesanz-Sanchez weiterhin als Doktorandin auf dem Projekt, welches nach der Bestätigung der kostenneutralen Verlängerung Ende 03/2024 beendet wurde.

Fr. Matesanz-Sanchez widmete sich weiterführenden Analysen, die im Zusammenhang mit den targeted Metabolomanalysen stehen. Hier identifizierten wir zahlreiche, durch Röntgenstrahlung modifizierte Stoffwechselwege wie zum Beispiel: Glycerophospholipid-Metabolismus, Aminozucker-Metabolismus, Lactose-Synthese und Methionin-Metabolismus. Wie im vorherigen Bericht erwähnt, fokussierten wir uns auf PKM (Pyruvatkinase). PKM ist ein zentrales Enzym der Glykolyse und des Zitratzyklus, Stoffwechselwege, die maßgeblich in wohl allen Krebsarten zum Überlebenserhalt reprogrammiert werden. In unseren Messungen der Klonogenität basal und in Kombination mit Röntgenbestrahlung an sechs humanen Mamma-Ca Zellmodellen beobachteten wir eine Zellmodel-abhängige Zytotoxizität und in allen Zellmodellen eine Radiosensibilisierung nach pharmakologischer oder RNAi-vermittelter Hemmung von PKM. Die detailliertere targeted Metabolomanalyse bestätigte unsere Daten der untargeted Metabolomanalysen und ermöglichte abschließende Untersuchungen für die Erstellung eines Manuskripts. Dieses wissenschaftliche Manuskript wird zurzeit finalisiert, mit Mitarbeitern der Gruppe um Fr. Prof. Borgmann diskutiert und zeitnah zur Publikation eingereicht. Das Projekt endete am 31.03.2024.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die targeted Metabolomanalysen sind abgeschlossen und analysiert. Folgearbeiten konnten erfolgreich beendet werden.

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

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

| | | |
|--|--|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz-Zentrum Dresden – Rossendorf e.V. Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden | | Förderkennzeichen: 02 NUK 057A |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt A | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2020 bis 31.08.2024 | | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 673.430,00 EUR | | Projektleiter: Dr. Astrid Barkleit |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

TP3/AP2: Die Untersuchungen zur Komplexierung von Uran mit den potentiellen Dekorporationsmitteln (DM) HEDP und 3,4,3-LI(1,2-HOPO) (HOPO) mittels NMR wurden abgeschlossen. Mit HEDP bildet sich ein schwerlöslicher Komplex mit einem Metall-zu-Ligand Verhältnis (M:L) von 1:1 sowie ein löslicher Komplex mit M:L = 1:2. Bei höheren pH-Werten liegen polynukleare Spezies vor. Mit dem HOPO-Liganden bildet sich im Unterschuss ein schwerlöslicher, nettoneutraler Komplex mit M:L = 2:1. Bei äquimolaren Verhältnissen liegen lösliche 1:1- und bei höheren HOPO-Konzentrationen 1:2-Komplexe vor. Konzentrationsabhängige Experimente zum Dekorporationseffekt von HEDP und HOPO auf Uran in der Gesamtmischung des menschlichen Verdauungssystems wurden mittels NMR und TRLFS fortgesetzt.

Die Zellvitalitätsexperimente und Untersuchungen zu morphologischen Zellveränderungen nach gleichzeitiger Applikation von Uran und den potentiellen DM HEDP und HOPO sind abgeschlossen. Die mit HEDP behandelten Zellen zeigen eine signifikant höhere Zellvitalität als die Referenzzellen. HEDP hat somit eine schützende Wirkung auf die Zellvitalität von NRK-52E und HEK-293 Zellen. Zudem konnte mit HEDP die in den Zellen akkumulierte Uranmenge reduziert werden. HEDP zeigt somit für die verwendeten Zelllinien und unter den gewählten Bedingungen vielversprechende Ergebnisse als Dekorporationsmittel für Uran. Im Gegensatz dazu führt die Behandlung mit HOPO zu einer Abnahme der Zellvitalität. Weiterhin wurden Speziationsuntersuchungen von Uran mit beiden DM im Zellkulturmedium mittels TRLFS und NMR durchgeführt. Dabei ändert sich die Uranspeziation erst ab einem [U]/[DM]-Verhältnis = 1:3 von $\text{UO}_2(\text{CO}_3)_3^{4-}$ zu U-DM-Komplexen.

TP3/AP4: Der konzentrationsabhängige Einfluss vier verschiedener Komplexbildner (EGTA, EDTA, DTPA, HOPO) auf die Speziation von Eu(III) und Cm(III) im menschlichen Verdauungssystem wurde umfassend systematisch untersucht. Das Verdauungssystem wurde vereinfacht (nur die finale Phosphatkonzentration, Ionenstärke und pH-Wert) und vollständig (Gemisch aller einzelnen Fraktionen) bei Raumtemperatur (25 °C) und Körpertemperatur (37 °C) betrachtet. Zur Quantifizierung wurden die Experimente im Falle des Europiums als Triplikate durchgeführt. Für Curium wurde aus Gründen des Strahlenschutzes nur das relevanteste System (komplettes Verdauungssystem bei Körpertemperatur) betrachtet. Der konzentrationsabhängige Einfluss der Komplexbildner konnte dabei mit den thermodynamischen Parametern der Liganden sowie der Metall-Ligand-Komplexe (pK_s -Werte, Komplexstabilitätskonstanten) in Zusammenhang gebracht werden. Des Weiteren wurde ein während dieses Projektes neu synthetisierter neunzähliger Ligand (Erweiterung von EDTA/EGTA) auf dessen Eignung als mögliches Dekorporationsmittel untersucht. Dieser scheint dafür ungeeignet, die Charakterisierung und der Vergleich mit verwandten Komplexbildnern lässt dennoch Schlussfolgerungen im Hinblick auf Struktur-Komplexbildungs-Wechselwirkungen zu. Das Manuskript für die Veröffentlichung liegt in der ersten Fassung vor. Ebenfalls fortgesetzt wurden Versuche mit deuterierten Liganden, um mittels NMR-Spektroskopie den Einfluss von Liganden auf die Metallspeziation in den synthetischen Verdauungssäften mit einer komplementären Methode zu charakterisieren.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die letzten Experimente in TP3 zu den Dekorporationseffekten von HEDP und HOPO auf Uran und zum Einfluss von EGTA, EDTA, DTPA und HOPO auf die Eu(III)-Speziation sowie offene Experimente mit deuterierten Liganden werden abgeschlossen. Alle Ergebnisse werden für mehrere Veröffentlichungen aufbereitet. Außerdem werden die in diesem Projekt durchgeführten Arbeiten und deren Ergebnisse in zwei Dissertationen zusammengefasst.

Die Arbeiten zu TP 6 werden in einer Bachelor-Arbeit durchgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Senwitz, C.; Butscher, D.; Holtmann, L.; Vogel, M.; Steudtner, R.; Drobot, B.; Stumpf, T.; Barkleit, A.; Heller, A.: Effect of Ba(II), Eu(III), and U(VI) on rat NRK-52E and human HEK-293 kidney cells in vitro. *Science of the Total Environment* 923 (2024), 171374. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.171374>

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Dresden Professur für Radiochemie, Sachgebiet Strahlenschutz | | Förderkennzeichen: 02 NUK 057B |
| Vorhabensbezeichnung/Thema: Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt B | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2020 bis 31.10.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 963.286,00 EUR | Projektleiter: Dr. Anne Heller | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im AP 2 wurde der Einfluss der Dekomittel (DM) auf die Zellmorphologie, ROS-Bildung und Doppelstrangbrüche in Eu- und ²⁴³Am-exponierten Nierenzellen mit selektiver Fluoreszenzfärbung und Bioassays untersucht. Dabei zeigte sich, dass DTPA die intrazelluläre ROS-Bildung verringert, HOPO hingegen verstärkt. Dies ist wahrscheinlich auf die in Gegenwart von HOPO erhöhte Am-Aufnahme zurückzuführen. Mit Eu/Am + DM behandelte Zellen weisen zudem vergleichsweise wenige entartete Zellen, Zellmembranschäden oder Fragmentierungen im Vergleich zu rein Eu/Am behandelten Zellen auf. Die Anzahl der DNA-Doppelstrangbrüche bleibt dagegen unverändert, da diese wahrscheinlich primär durch extrazelluläre Strahlung verursacht wird.

Eu-exponierte Zellen ± DM sowie entsprechende Referenzlösungen in Wasser und Zellkulturmedium wurden mittels EXAFS bzw. XANES gemessen. Insbesondere XANES ist prinzipiell gut dafür geeignet, jedoch tritt ein Störpeak von natürlich in biologischen Proben vorkommendem Fe auf. Zukünftig sollten daher schwerere Lanthanide verwendet werden.

Mit den Projektpartnern der LUH wurde die intrazelluläre Verteilung von Eu, ²⁴³Am und U in Nierenzellen mittels SIMS-SNMS untersucht. Für Eu und U führte die Methode nicht zum

Erfolg. Erste Messungen mit Am bestätigten jedoch eine Sorption des RN auf der Zellmembran. Die finale Auswertung der Messungen steht noch aus.

Lysate von Eu ± DM exponierten und gewaschenen Zellen wurden mittels TRLFS untersucht. Ein Vergleich mit den in AP 5 aufgenommenen Spektren von Eu ± DM in Zellkulturmedium und Wasser zeigt, dass EuDTPA^{2-} und EuHOPO^- in den Zellen ebenfalls nachweisbar sind. Analoge Experimente mit Am ± DM exponierten Zellen ergaben keine messbaren Spektren für DTPA, aber bei gleichzeitiger Applikation von HOPO waren sehr gute Spektren messbar. Die TRLFS-Messungen mit Eu und Am legen daher nahe, dass DTPA die intrazelluläre Eu-Aufnahme verringert, wohingegen HOPO sie erhöht.

Im AP 4 wurden Experimente zur Zytotoxizität und Bioassoziation mit Ba sowie Eu ± DTPA auf/in Darmzellen der Ratte (IEC-6) nach 7- und 24-h-Exposition durchgeführt. Es wurden Dosis-Wirkungs-Kurven aufgenommen und entsprechende EC_{50} -Werte berechnet. Die Ergebnisse sind denen der Rattennierenzellen sehr ähnlich.

Im AP 5 wurde mittels ICP-MS der Einfluss der DM auf die Löslichkeit von Eu und U im Zellkulturmedium untersucht. Erste Ergebnisse weisen auf eine vollständige Löslichkeit der entsprechenden DTPA-Komplexe und eine kinetische Ausfällung der HOPO-Komplexe hin. Dabei fällt Eu deutlich stärker aus als U. Eine vollständige Auswertung der Daten steht jedoch noch aus. Darüber hinaus wurde mittels TRLFS die Speziation von Eu + DTPA/HOPO im Zellkulturmedium bestimmt und die Bildung von EuDTPA^{2-} und EuHOPO^- nachgewiesen. Analoge Experimente mit ^{243}Am zeigten ein Quenchen der Am-Fluoreszenz im Medium. Bei Zugabe von HOPO dominiert AmHOPO^- bzw. AmDTPA^{2-} die Speziation, es liegt aber noch eine minore Spezies mit einem Mediumliganden vor.

Im TP 6 wurde der Einfluss der synthetischen Biofluide des Projektpartners HZDR auf die Zellen untersucht. Dabei zeigte sich, dass in den synthetischen Biofluiden bei Ansetzen als höherkonzentrierte Stammlösungen Präzipitate auftreten und die Fluide nicht mehr verwendbar sind. Zudem wuchsen die Zellen in Zellkulturmedium bei signifikantem Anteil an Biofluid nicht mehr richtig. Die geplanten Experimente zur zellulären Aufnahme von Eu aus Biofluiden wurden daher nicht durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im AP2 werden letzte SIMS-SNMS-Messungen von Am + DM in Nierenzellen durchgeführt und ausgewertet. Die Ergebnisse der ICP-MS-Messungen zur Löslichkeit von Eu und U + DM werden ausgewertet. Darüber hinaus sind zwei Paper in Vorbereitung: i) zu den Ergebnissen von $^{243}\text{Am} \pm \text{DM}$ in Nierenzellen und ii) zu den Ergebnissen von Eu und U + DM in Nierenzellen. Die Ergebnisse des Projektes werden abschließend auf dem ATAS/AnXAS-Workshop präsentiert.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Senwitz, Christian und Butscher, Daniel; Holtmann, Linus; Vogel, Manja; Steudtner, Robin; Drobot, Björn; Stumpf, Thorsten; Barkleit, Astrid; Heller, Anne (2024): *Effect of Ba(II), Eu(III), and U(VI) on rat NRK-52E and human HEK-293 kidney cells in vitro*. Science of the Total Environment 923

| | | | |
|--|--|---|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Leibniz Universität Hannover | | Förderkennzeichen: 02 NUK 057C | |
| Vorhabensbezeichnung: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln (RADEKOR) | | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt | | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2020 bis 30.11.2024 | | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 391.375,00 EUR | | Projektleiter: Prof. Dr. C. Walther | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP 1: Umfassende Literaturrecherche

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

AP 3: Charakterisierung von Referenzverbindungen mit massenspektrometrischen Methoden

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP 2: Nach den erfolgreich verlaufenen Experimenten mit dem 3,4,3-(LI-1,2-HOPO) Liganden an Zellkulturen, die von den Projektpartnern an der TU Dresden und am HZDR durchgeführt wurden, wurde Material für weitere Experimente hergestellt. Darüber hinaus wurde an der Synthese des Startmaterials für den 3,4,3-LI(1,2-Me-3,2-HOPO) Liganden weitergearbeitet.

AP 3: Aufreinigung und Testmessung mit ESI-MS von Radiumtracer fanden statt. Es wurden dabei aber noch keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt.

AP 4: Das UBM-Protokoll wurde mit PhreeqC modelliert. Das Modell beinhaltet dabei auch eine Abschätzung der Proteinsorption über ein Oberflächenkomplexierungsmodell. Die Bindung von Radium an Proteine in Biofluiden scheint dabei allerdings relativ gering, was sich mit experimentellen Daten deckt. Des Weiteren kann der Einfluss von Komplexbildnern wie EDTA oder 18-Krone-6 auf die Speziation modelliert werden. Auch Dekorporationsmethoden wie eine Kofällung mit Sr und $MgSO_4$ können simuliert werden. Sowohl die Fällung als auch die Komplexierung mittels 18-Krone-6 zeigen dabei gute Ergebnisse. Eine Aussage über die biologische Wirksamkeit der Komplexbildner lassen sich durch das Modell leider nicht treffen. Da die Lösungsspeziation unter rein thermodynamischen Gesichtspunkten untersucht wurde, sollte die Modellierung eher zur qualitativen Betrachtung von Dekorporationsstrategien herangezogen werden.

zu TP 6: Die Auslaugung der Paranüsse mit den Biofluiden des UBM-Protokolls wurde erstmals durchgeführt. Allerdings konnten bei den gewählten Paranuss:Biofluid-Verhältnissen noch keine Bariumspezies in den Massenspektren identifiziert werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Untersuchung der Selektivität der 3,4,3-(LI-1,2-HOPO) Ligand für Ba und Ra
- Fortführung der Synthese des 3,4,3-LI(1,2-Me-3,2-HOPO) Liganden
- Durchführung der Synthese des 3,4,3-(LI-1,2-HOPO) Liganden mit 5 und 6 Ringen
- Fortführung der Synthese Ra(II)/Ba(II)-haltiger Komplexe soll mit weiteren Liganden
- Charakterisierung von Referenzverbindungen mit Radium
- Fortführung der Speziationsuntersuchungen von Barium und Radium im Biofluidsystem in Abhängigkeit von Komplexbildnern
- Extraktion bariumhaltiger Verbindungen aus Paranüssen mit Biofluiden des UBM-Protokolls

5. Berichte, Veröffentlichungen

Co-Autorenschaft bei dem Fachzeitschriftenartikel „Effect of Ba(II), Eu(III), and U(VI) on rat NRK-52E and human HEK-293 kidney cells in vitro”, Science of The Total Environment, Volume 923, 2024, 171374.

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: VKTA – Strahlenschutz Analytik Entsorgung Rossendorf e.V., 01328 Dresden | | Förderkennzeichen: 02 NUK 057D |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt D | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2020 bis 30.06.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 406.245,00 EUR | Projektleiter: Dr. Diana Walther | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Teilprojekt D des Verbundprojektes umfasst folgende Teilaufgaben:

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

Ausscheidungsproben (Urin, Stuhl) gesammelt und in sogenannten Verzehrprotokollen die aufgenommenen Nahrungsmittel dokumentiert.

5) Den Probandenstudien schließt sich die sorgfältige Analyse von ^{226}Ra und ^{228}Ra mittels Gammaskpektrometrie, Alphaskpektrometrie und β -Messung nach radiochemischer Trennung an.

6) Aus den Aktivitätswerten werden die täglichen Ausscheidungsraten, die auf die verzehrte Aktivität normierten Ausscheidungsraten sowie der zeitliche Verlauf der Ausscheidungsraten von ^{226}Ra und ^{228}Ra bestimmt.

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Um das analytische Bild abzurunden wurden mit dem Paranusmehl Elutionsversuche auch bei 50°C durchgeführt. In den Eluaten sind wieder die Konzentrationen für die Erdalkalielemente Ca, Sr und Ba sowie Eu und Se bestimmt worden.

Die ^{226}Ra -Aktivitätskonzentrationen sind nur in ausgewählten Eluaten mit den höchsten Konzentrationen an Ba, welches das chemische Analogon von Radium darstellt, untersucht worden.

Der Vergleich der Ergebnisse für die Elution von gemahlenden Paranüssen und Paranusmehl zeigt für alle Elemente ein sehr ähnliches Verhalten. Die höchsten Konzentrationen sind in 0,1 und 1,0 M Salzsäure zu finden. Ein interessantes Phänomen tritt bei den Elutionsversuchen mit Leitungswasser auf: die Elution von Ca ist deutlich geringer oder sogar negativ im Vergleich zu entionisiertem Wasser.

Für die zwei geplanten Verzehrstudien (VS) sind 6 Teilnehmer gewonnen worden. VS1 ist von Ende Januar bis Mitte März, VS2 ist von Mitte Juni bis Ende Juli durchgeführt worden. In VS1 wurden 66 Urin- und 64 Stuhlproben gesammelt. Aufgrund der ersten Analyseergebnisse ist das Probenahmekonzept für VS2 verkürzt worden, so dass jeder Teilnehmer jeweils nur 7 Urin- und Stuhlproben gesammelt hat.

Die Analyse der innerhalb von VS1 und VS2 gesammelten Stuhlproben sind abgeschlossen.

Die Analyse der Urinproben von VS1 ist zu mehr als die Hälfte abgeschlossen. Für zwei Teilnehmer sind die Proben aus VS1 vollständig analysiert und ausgewertet worden. Die Tabelle links gibt eine Übersicht der absoluten Aktivitäten A_i von ^{226}Ra , ^{228}Ra und ^{228}Th in den 24-Stuhlproben von Teilnehmer T2. Nach dem Verzehr der

| Probennr. | Tag | $A_i (^{226}\text{Ra})$ | $u(A_i)$ | $A_i (^{228}\text{Ra})$ | $u(A_i)$ | $A_i (^{228}\text{Th})$ | $u(A_i)$ |
|------------------------------|-----|-------------------------|----------|-------------------------|----------|-------------------------|----------|
| | | [mBq] | [mBq] | [mBq] | [mBq] | [mBq] | [mBq] |
| 3133.T2/1S | 2 | 66,06 | 8,59 | 94,47 | 19,84 | 30,54 | 8,55 |
| 3133.T2/2S | 7 | 47,47 | 5,70 | 65,65 | 13,79 | 37,28 | 5,87 |
| 3133.T2/3S | 9 | 54,46 | 6,54 | 61,35 | 11,66 | 21,28 | 4,90 |
| 3133.T2/4S | 13 | 33,19 | 4,65 | 47,94 | 11,03 | 24,43 | 4,40 |
| 3133.T2/5S | 15 | 72,03 | 6,77 | 64,68 | 12,29 | 33,42 | 5,08 |
| 3133.T2/6S | 20 | 46,76 | 5,61 | 59,63 | 10,73 | 23,17 | 5,56 |
| 3133.T2/7S | 22 | 30,58 | 3,98 | < 41,0 | | 12,69 | 0,00 |
| Mittelwert | | 50,08 | | 62,10 | | 26,12 | |
| StdAbw | | 14,34 | | 15,68 | | 7,68 | |
| rel. StdAbw | | 28,6% | | 25,2% | | 29,4% | |
| Verzehr der Paranüsse | | | | | | | |
| 3133.T2/8S | 26 | 1673,54 | 97,80 | 1701,26 | 125,89 | 611,28 | 34,66 |
| 3133.T2/9S | 27 | 503,99 | 33,81 | 577,22 | 47,91 | 568,13 | 32,07 |
| 3133.T2/10S | 28 | 56,97 | 6,27 | 58,22 | 11,64 | 18,78 | 4,88 |
| 3133.T2/11S | 29 | 69,75 | 9,07 | 119,10 | 19,06 | 17,77 | 4,80 |
| 3133.T2/12S | 30 | 79,02 | 9,48 | 71,05 | 14,21 | 31,87 | 5,74 |
| 3133.T2/13S | 31 | 62,40 | 8,74 | 68,64 | 17,85 | 21,22 | 6,15 |
| 3133.T2/14S | 34 | < 28,0 | | < 83,3 | | < 17,3 | |
| 3133.T2/15S | 37 | 68,35 | 9,57 | 96,12 | 20,19 | 51,26 | 9,23 |
| 3133.T2/16S | 41 | 62,23 | 8,71 | < 72,8 | | 33,10 | 6,62 |

| | $A_{i,v} (^{226}\text{Ra})$ | $u(A_{i,v})$ | $A_{i,v} (^{228}\text{Ra})$ | $u(A_{i,v})$ | $A_{i,v} (^{228}\text{Th})$ | $u(A_{i,v})$ |
|----------|-----------------------------|--------------|-----------------------------|--------------|-----------------------------|--------------|
| | [mBq] | [mBq] | [mBq] | [mBq] | [mBq] | [mBq] |
| T2/Pn1-4 | 2060,43 | 102,63 | 2288,36 | 141,40 | 1106,37 | 50,29 |

| Teilnehmer | $A_{i,d} (^{226}\text{Ra})$ | $u(A_{i,d})$ | $A_{i,d} (^{228}\text{Ra})$ | $u(A_{i,d})$ | $A_{i,d} (^{228}\text{Th})$ | $u(A_{i,d})$ |
|------------|-----------------------------|--------------|-----------------------------|--------------|-----------------------------|--------------|
| | [mBq] | [mBq] | [mBq] | [mBq] | [mBq] | [mBq] |
| 3133.T2 | 2127,45 | 125,64 | 2216,38 | 160,58 | 1153,29 | 61,82 |

| Teilnehmer | $x_{i,v/v} (^{226}\text{Ra})$ | $u(x_{i,v/v})$ | $x_{i,v/v} (^{228}\text{Ra})$ | $u(x_{i,v/v})$ | $x_{i,v/v} (^{228}\text{Th})$ | $u(x_{i,v/v})$ |
|------------|-------------------------------|----------------|-------------------------------|----------------|-------------------------------|----------------|
| | [%] | [%] | [%] | [%] | [%] | [%] |
| 3133.T2 | 103,25 | 7,73 | 96,85 | 9,52 | 104,24 | 7,03 |

Paranüsse ist eine signifikante Erhöhung von ^{226}Ra , ^{228}Ra und ^{228}Th über den durchschnittlichen

Ausscheidungsraten zu erkennen, die aus den ersten 7 Proben ermittelt worden.

Beim Vergleich aufgenommener und in den ersten zwei Tagen nach Verzehr der Paranüsse ausgeschiedener Aktivität erkennt man für T2 eine nahezu vollständige Ausscheidung.

In den 24-h-Urinproben ist keine Erhöhung der Ausscheidungsraten im gesamten beprobten Zeitraum beobachtet worden.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Das Projekt ist inklusive der kostenneutralen Verlängerung am 30.06.2024 ausgelaufen.
- Restliche analytische Arbeiten der innerhalb der Verzehrstudien gesammelten Urinproben werden bis September abgeschlossen.
- Parallel dazu werden im Abschlussbericht durchgeführte Arbeiten und deren Ergebnisse zu Entwicklung und Optimierung von Methoden, Beschaffung und Untersuchung von Paranüssen und anderen Samen sowie verschiedener Mineralwässer, Ablauf der Verzehrstudien und den daraus erhobenen, zahlreichen Analysendaten beschrieben und zusammengefasst.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Ergebnisse der methodischen Entwicklung und Optimierung zur alphaspektrometrischen Bestimmung von ^{226}Ra und ihre Übertragbarkeit auf die zwei anderen alpha-emittierenden Ra-Isotope ^{223}Ra und ^{224}Ra werden in Postern auf der Jahrestagung des Fachverbands für Strahlenschutz und der Jahrestagung der GdCh-Fachgruppe Nuklearchemie vorgestellt.

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen | | Förderkennzeichen: 02 NUK 057E |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln , Teilprojekt E | | |
| Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Bekanntmachung zur Förderung von Zuwendungen im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung „Innovationen für die Energiewende“, Bundesanzeiger vom 18.02.2019 | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2020 bis 30.09.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 317.273,90 EUR | Projektleiter: S.S. Ottenburger | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Teilprojekt 5:

- 1) Es erfolgt eine Weiterentwicklung des Wundmodells, bei der Transferfaktoren aus Tierversuchen angepasst und optimiert wurden, um sie besser auf das menschliche Modell anzuwenden.
- 2) Auf der Grundlage einer Literaturrecherche sammeln wir Informationen über die Biokinetik von DTPA und nutzten diese Daten, um die bestehenden DTPA-Chelatbildungsmodelle weiter zu modifizieren, mit dem Ziel, die Verteilung von DTPA im menschlichen Körper genauer vorherzusagen.
- 3) Diese aktualisierten Modelle wurden verwendet, um den USTUR-Fall Nr. 0246 zu simulieren (versehentliche Aufnahme von Americium durch Einatmen und Wunden eines Arbeiters). Die Simulation wurde für einen Zeitraum von 11 Jahren durchgeführt, und die Ergebnisse wurden mit den von der USTUR veröffentlichten Autopsie-Ergebnissen des Falls Nr. 0246 verglichen.

Teilprojekt 6:

Auf einem vom HZDR organisierten Workshop wurden die Ergebnisse von TP1 bis TP5 vorgestellt und diskutiert. Infolgedessen wurden die Radiumdaten aus der ICRP-Veröffentlichung verwendet, um das Radium-Ingestionsmodell zu erstellen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Teilprojekt 5:

- 1) Es wurde festgestellt, dass die derzeitige Methode zum Vergleich der Modellgenauigkeit möglicherweise einige Einschränkungen aufweist. Wir entwickeln derzeit eine bessere Methode zur Bewertung der Modellgenauigkeit.
- 2) Der Abschlussbericht und die Ergebnisse werden angefertigt.
- 3) Es ist geplant die Ergebnisse zu veröffentlichen.

Teilprojekt 6:

Das bestehende Modell wird anhand von Daten von menschlichen Probanden (Ausscheidungsanalysen) aus dem HZDR optimiert.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Das Forschungspapier mit dem Titel "INTDOSKIT: An R-code for calculation of dose coefficients and studying their uncertainties" (INTDOSKIT: Ein R-Code für die Berechnung von Dosiskoeffizienten und die Untersuchung ihrer Unsicherheiten) wird im Health Physics Journal im April 2024 angenommen.

| | | |
|---|--|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Seminarstr. 2, 69117 Heidelberg / Kirchhoff-Institut für Physik | | Förderkennzeichen: 02 NUK 058A |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt NANOSTRANG: Einflüsse strahleninduzierter, multipler und einzelner spezifisch-targetierter DNA-Strangschäden auf die übergeordnete meso- und nanoskalige Chromatinarchitektur und die Topologie von Reparaturfoci, Teilprojekt A | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten auf den Feldern der Reaktorsicherheits-, Entsorgungs- und Strahlenforschung mit dem Ziel der gezielten Nachwuchsförderung zwecks Kompetenzerhalts | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 31.03.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 31.03.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 300.916,67 EUR | Projektleiter: apl. Prof. Dr. Michael Hausmann | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im letzten Quartal des Projektes wurden die Experimente abgeschlossen und ein Résumé über den Projektverlauf gezogen. Im Antrag hieß es: „[...] Mittels hochauflösenden Mikroskopieverfahren (Fluoreszenz-Lokalisationmikroskopie) und [...] werden die topologischen Veränderungen der Chromatinumgebung [...] analysiert. Die Topologien der [...] Targetregionen (γ H2AX-Foci) und Reparaturfoci [...] werden mittels hochauflösenden Mikroskopieverfahren detektiert und mittels mathematischer Verfahren analysiert. [...]“. Dies konnte trotz einiger wesentlicher Veränderung im Gesamtarbeitsablauf erreicht werden. Mittels des etablierten Softwarepakets (Persistente Homologie, Persistentes Imaging, Principal Component Analysis) konnten Zelltypen auf der Basis ihres Heterochromatin-Netzwerkmusters (Markierung H3K9me3) signifikant voneinander unterschieden werden.

a) Die zentral im Projekt verwendeten Jurkat-Zellen unterscheiden sich in der Latentraumprojektion (Komponente 0 und 1) nicht nur signifikant von vielen in der Forschung etablierten Zelllinien sondern zeigen auch eine weitaus größere Varianz in den einzelnen Zellen untereinander, was auch die z.T. sehr unterschiedlichen Reaktionen in den Experimentserien begründet.

Je nach Behandlung reagiert das Heterochromatin-Netzwerk der Jurkat Zellen sehr stark und unterschiedlich. So führt Kältebehandlung mit oder ohne Bestrahlung von 3 Gy nach 24 Stunden zum selben Endpunkt im Latentraum, während bei Bestrahlung mit 10 Gy eine völlig andere Umordnung zu beobachten war. Dies lässt sich mit der hohen Strahlenempfindlichkeit dieser Zellen erklären. Im Gegensatz hierzu zeigen strahlenresistentere Zelllinien, wie z.B. Brustkrebszellen MCF7, eine weitaus geringere Chromatin-umorganisation während der Reparatur. Dieses Verhalten konnte auch nach MRE11 Färbung („Fußabdruck“ des Chromatins) bestätigt werden.

Beim Einbau radioaktiven Jods ($^{125}\text{IUdR}$) unterscheiden sich die Veränderungen in der Chromatinorganisation prinzipiell, je nachdem ob der Einbau in der frühen S-Phase (Euchromatin) oder in der späten S-Phase stattfand. Allerdings konnte gezeigt werden, dass nach 24 Stunden eine hochgradig ähnliche Chromatinkonfiguration erreicht werden kann unabhängig von der Phase des Jodeinbaus. Wie bei Tumorzellen häufig zu beobachten ist, unterscheidet sich jedoch die Chromatinorganisation nach der Reparatur grundsätzlich von der unbestrahlten Kontrolle, was z.B. bei Fibroblasten nicht der Fall ist.

Die topologischen Untersuchungen von γ H2AX und 53BP1 Clustern zeigt, dass diese sich während des Verlaufs der Reparatur zyklisch verändern und abschließend wieder den Bereich im Latentraum erreichen, den diese Cluster auch bei Reparaturvorgängen in unbestrahlten Zellen einnehmen. Diese Umorganisation ist mit einem Öffnen der γ H2AX/53BP1 Cluster für andere Reparaturproteine sowie mit einem Auflösen der Cluster am Ende der Reparatur kompatibel. Hier unterscheiden sich Reparaturvorgänge nach Inkorporation von $^{125}\text{IUdR}$ prinzipiell nicht von solchen, die durch ionisierende Strahlung in Jurkat Zellen induziert wurden.

b) Neben Untersuchungen an Schäden in Jurkat-Zellen mit $^{125}\text{IUdR}$ induzierten „High-LET“ Elektronen zeigen Untersuchungen mit Blut-Zellen, die dem β -Strahler Lu-177 ausgesetzt waren, dass niedrig-LET Strahlung niedriger Dosen (< 100 mGy) zunächst zu einer Schadenskonservierung führt, die erst dann in eine Reparatur übergeht, wenn es zu einem zusätzlichen Schadensereignis kommt. Während der „Ruhephase“ kommt es zu einer Kollokalisierung der γ H2AX-Schadenmarker mit Heterochromatin H3K9me3-Marker.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Arbeiten wurden zum Projektende (31.3.2024) abgeschlossen. Der Ergebnisse werden noch schrittweise in (verbundübergreifenden) Publikationen veröffentlicht (voraussichtlich bis Ende 2024).

5. Berichte, Veröffentlichungen

Artikel:

Solov'yov AV, Verkhovtsev AV, Mason NJ, Amos RA, Bald I, Baldacchino G, Dromey B, Falk M, Fedor J, Gerhards L, Hausmann M, Hildenbrand G, Hrabovský M, Kadlec S, Kočíšek J, Lépine F, Ming S, Nisbet A, Ricketts K, Sala L, Schlathölter T, Wheatley AEH, Solov'yov IA (2024) Condensed Matter Systems Exposed to Radiation: Multiscale Theory, Simulations, and Experiment. *Chemical Reviews* 124: 8014-8129. DOI: 10.1021/acs.chemrev.3c00902

Poster:

Hausmann M, Schäfer M, Gier T, Schmidt-Kaler F, Hudetz D, Kopečná O, Dobešová L, Huščavová E, Pagáčová E, Wolinsky M, Falkova I, Hildenbrand G, Falk M (2024) Changes of chromatin nano-organization induced by nano-particle enhanced radiation: What makes up the difference? *Int. Caparica Symp Nanoparticles and Nanomaterials, 6th ISN2A 2024, Lissabon, 22. - 25. 01. 2024*

Vortrag:

Hausmann M, Weidner J, Schäfer M, Agosta D, Leuther J, Saleem A, Hildenbrand G, Scherthan H, Falk M (2024) Topological and geometric approaches to quantify chromatin radiation damage response on the nano-scale *Int. Caparica Symp Nanoparticles and Nanomaterials, 6th ISN2A 2024, Lissabon, 22. - 25. 01. 2024*

| | | | |
|---|--|---|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität des Saarlandes, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie | | Förderkennzeichen: 02 NUK 058B | |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt NANOSTRANG: Einflüsse strahleninduzierter, multipler und einzelner spezifisch targetierter DNA-Strangschäden auf die übergeordnete meso- und nanoskalige Chromatinarchitektur und die Topologie von Reparaturfoci, Teilprojekt B | | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten auf den Feldern der Reaktorsicherheits-, Entsorgungs- und Strahlenforschung mit dem Ziel der gezielten Nachwuchsförderung zwecks Kompetenzerhalts | | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 31.03.2024 | | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 31.03.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 244.868,00 EUR | | Projektleiter: Prof. Dr. Claudia E. Rube | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

(1) Der verstärkte Einbau der Histonvariante H2A.J nach Strahlenexposition hat tiefgreifende Auswirkungen auf die Chromatin-Organisation und die Etablierung des epigenetischen Zustands der strahleninduzierten Seneszenz. Die funktionelle Bedeutung einer H2A.J-Überexpression nach IR-Exposition ist jedoch noch weitgehend ungeklärt. Primäre (*no target*, NT) und genetisch veränderte Fibroblasten, die H2A.J überexprimieren (H2A.J-*overexpressing*, OE) wurden mit 20Gy bestrahlt und nach 2 Wochen mittels Immunhistochemie, Immunfluoreszenz- und Elektronen-Mikroskopie hinsichtlich strahleninduzierter Seneszenz analysiert. Transkriptom-Signaturen wurden in (nicht-) bestrahlten NT- und H2A.J-OE-Fibroblasten durch RNA-Sequenzierung analysiert. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Überexpression von H2A.J die Bildung Seneszenz-assoziiierter Heterochromatin-Foci (SAHF) nach IR-Exposition und dadurch die SAHF-vermittelte Stummschaltung proliferations-fördernder Gene hemmt. Insgesamt führt eine H2A.J-Überexpression durch eine Dysregulation des Cyclin-D1-Signalwegs zu einer Überwindung der strahleninduzierten Seneszenz. Darüber hinaus ergab die Transkriptom-Analyse, dass viele grundlegende Mechanismen wie DNA-Schadensreaktion, Proliferation, Zellzyklus-Regulation, Zytokin- und Zytokinrezeptor-Aktivität, Tumorsuppressor und Onkogene in den H2A.J-OE-Fibroblasten nach IR-Exposition fehlreguliert sind. Da H2A.J insbesondere für epidermale Keratinozyten im Rahmen der Hautphysiologie eine wichtige Rolle spielt, wurden Plattenepithel-Karzinome (squamous cell carcinoma, SCC) der Haut hinsichtlich ihrer H2A.J Expression untersucht. Durch die automatisierte, quantitative Bildanalyse von Tumor Mikroarrays konnte gezeigt werden, dass undifferenzierte SCCs mit einer hohen nuklearen H2A.J-Expression assoziiert sind. Insgesamt deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass eine H2A.J Überexpression mit der Entwicklung von Strahlenresistenz und onkogener Transformation assoziiert ist. Diese Ergebnisse wurden zwischenzeitlich publiziert (Freyter BM, Abd Al-Razaq MA et al. 2024).

(2) Der Verbundpartner Jülich hat Bestrahlungsexperimente durchgeführt, um die Auswirkungen von ROS-vermittelten DNA-Schäden hinsichtlich der zellulären Strahlenwirkung zu untersuchen. Dabei wurden Zellen in der G1-Phase entweder mit oder ohne den Radikalfänger DMSO bestrahlt, und zwar mit einer Dosis von 30 Gy bzw. 10 Gy γ -Strahlung. Nach 1, 5 bzw. 24 Stunden wurden die Zellen für die Immunfluoreszenz- und Transmissions-Elektronen-Mikroskopie (TEM) fixiert und eingebettet. Entsprechend den Durchfluss-zytometrischen Analysen zeigten die Zellen, die in Anwesenheit von DMSO bzw. ohne DMSO bestrahlt wurden, ein Verhältnis von etwa 1:3 in Bezug auf die γ H2AX-Induktion. Diese Zellpräparate wurden für die TEM-Analysen eingebettet und mit dem Ultramikrotom geschnitten. Die Immunogold-Markierungen verschiedener DNA-Schadensmarker des NHEJ (53BP1, Ku70) zeigten ein ähnliches Ausmaß der strahleninduzierten DNA-Schäden nach 30Gy in Anwesenheit bzw. nach 10Gy in Abwesenheit von DMSO, d.h. die indirekten, durch reaktive Sauerstoffspezies induzierten DNA-Schäden machen einen Großteil des Gesamtschadens aus.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Arbeiten wurden zum Projektende (31.3.2024) abgeschlossen. Herr Mutaz Abd Al-razaq hat für seine schriftliche Promotionsleistung zum Dr. rer. nat. (PhD) die entstandenen Veröffentlichungen zu einer kumulativen Dissertation zusammengefasst.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- [Focused Ion Microbeam Irradiation Induces Clustering of DNA Double-Strand Breaks in Heterochromatin Visualized by Nanoscale-Resolution Electron Microscopy.](#) Lorat Y, Reindl J, Isermann A, Rube C, Friedl AA, **Rube CE**. Int J Mol Sci. 2021 Jul 16;22(14):7638. doi: 10.3390/ijms22147638. Int J Mol Sci. 2021. PMID: 34299263
- [Nuclear Fragility in Radiation-Induced Senescence: Blebs and Tubes Visualized by 3D Electron Microscopy.](#) Freyter BM, **Abd Al-Razaq MA**, Isermann A, Dietz A, Azimzadeh O, Hekking L, Gomolka M, **Rube CE**. Cells. 2022 Jan 13;11(2):273. doi: 10.3390/cells11020273.

- [Role of Histone Variant H2A.J in Fine-Tuning Chromatin Organization for the Establishment of Ionizing Radiation-Induced Senescence.](#) **Abd Al-Razaq MA**, Freyter BM, Isermann A, Tewary G, Mangelinck A, Mann C, **Rübe CE**. *Cells*. 2023 Mar 16;12(6):916. doi: 10.3390/cells12060916.PMID: 36980257
- [Immunomodulatory Effects of Histone Variant H2A.J in Ionizing Radiation Dermatitis.](#) Tewary G, Freyter B, **Abd Al-Razaq MA**, Auerbach H, Laschke MW, Kübelbeck T, Kolb A, Mangelinck A, Mann C, Kramer D, **Rübe CE**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2023 Sep 25:S0360-3016(23)07934-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.09.022.
- [Automated Image Analysis of Transmission Electron Micrographs: Nanoscale Evaluation of Radiation-Induced DNA Damage in the Context of Chromatin.](#) **Abd Al-Razaq MA**, Isermann A, Hecht M, **Rübe CE**. *Cells*. 2023 Oct 10;12(20):2427. doi: 10.3390/cells12202427.
- [Studies on Human Cultured Fibroblasts and Cutaneous Squamous Cell Carcinomas Suggest That Overexpression of Histone Variant H2A.J Promotes Radioresistance and Oncogenic Transformation.](#) Freyter BM, **Abd Al-Razaq MA**, Hecht M, Rübe C, **Rübe CE**. *Genes (Basel)*. 2024 Jun 27;15(7):851. doi: 10.3390/genes15070851.PMID: 39062630

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz Zentrum München GmbH, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt | | Förderkennzeichen: 02 NUK 061A |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt A | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt im Rahmen des Förderkonzeptes „Grundlagenforschung Energie 2020+“ | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 31.08.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 897.237,00 EUR | Projektleiter: Dr. rer. nat. Martin Selmansberger | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

In AP1 sollen aus existierenden und neu generierten Transkriptomdaten veränderte Stoffwechselwege in Abhängigkeit von der therapeutischen Strahlenantwort identifiziert werden. Die Verknüpfung mit Metabolitdaten (MALDI-MSI, ICR-MS) derselben Patienten soll zu einem integrierten Transkriptom-Metabolit-Netzwerk (Gen-Metabolit-Netzwerk) führen und die Identifikation von Zielstrukturen zur Modulation der Strahlenantwort ermöglichen. Die Integration von Metabolit- und Transkriptomdaten soll aus *in vitro*, *in vivo* und klinischen Proben durchgeführt werden. In AP4 soll eine umfassende Tiefen-Charakterisierung der Metabolome aus den Patientenproben (Tumor- und Normalgewebe, Serum, Speichel) gewonnen werden. Auf Basis der daraus resultierenden Daten sollen sowohl veränderte Stoffwechselwege in ihrer Gesamtheit als auch einzelne Markermoleküle zur Patientenstratifizierung im Hinblick auf die Therapieantwort erarbeitet werden. Metabolische Marker sollen daraufhin in Serumproben gezielt verfolgt und validiert werden. Ziel ist die Erarbeitung von systemisch zirkulierenden Biomarkern, die eine individuelle Vorhersage der Strahlenantwort erlauben. Zusätzlich werden in AP 4 zeitaufgelöste Metabolitenprofile der *In-vitro*- und *In-vivo*-Modelle erstellt und mit Daten der anderen Arbeitspakete integriert.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Die Studie zu metabolischen Subtypen (MPS) in HNSCC konnte im Berichtszeitraum im peer-reviewed Journal Nature Precision Oncology, mit dem Titel „*Metabolic pathway-based subtypes associate glycan biosynthesis and treatment response in head and neck cancer*“ (Danko et al., <https://doi.org/10.1038/s41698-024-00602-0>) veröffentlicht werden. Die Veröffentlichung beinhaltet Daten und Ergebnisse aus allen METABOLiST-Teilprojekten und dokumentiert die enge und erfolgreiche Zusammenarbeit im Konsortium. Dr. Martin Selmsberger konnte das MPS-Projekt als eingeladener Redner auf der Konferenz der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie vorstellen. Es wurden hochqualitative RNA-Sequenzierungsdaten von Tumor- und Normalgewerbsproben von ca. 60 Patient:innen generiert. Die Aufarbeitung von neuen klinischen Patient:innen-Proben zur Erweiterung der bestehenden klinischen Kollektive und Generierung von RNAseq Daten wurde fortgesetzt.

AP4: Primäre Analysen der Massenspektrometriedaten (FT-ICR-MS) aus Tumor- und Normalgewerbsproben (FT-ICR-MS) wurden durchgeführt. Es konnte eine erste Auftrennung zwischen Tumor- und Normalgeweben dargestellt werden. Die Annotation der Signale mittels Datenbanken und einer eigens entwickelten Methode (Massendifferenz-Netzwerk) wird derzeit durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Aktuelle befinden sich weiter klinische Proben in verschiedenen Stadien der Aufarbeitung zur Generierung von RNAseq Daten (in Kooperation mit AP3). Die RNAseq und Massenspektrometriedaten, generiert aus Frischgewebe von ca. 60 Patient:innen, sollen integriert werden, eine gemeinsame Analyse der Metabolit- und Genexpressionsdaten ermöglichen und somit zur Validierung und weiteren Untersuchung der identifizierten metabolischen Subtypen in HNSCC beitragen.

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

Publikation Danko et al., 2024 in Nature Precision Oncology

- „*Metabolic pathway-based subtypes associate glycan biosynthesis and treatment response in head and neck cancer*“ (<https://doi.org/10.1038/s41698-024-00602-0>)

DEGRO Jahrestagung 13-15.07.2024 Kassel

- Präsentation „*Translational Bioinformatics in molecular radiation oncology*“ (eingeladener Vortrag, Dr. Martin Selmsberger)
- Präsentation „*Metabolic-pathway-based-subtypes in HNSCC unveil an association between glycan biosynthesis and treatment response*“ (Poster, Danko et al.)

DeGBS Jahrestagung 17-20.09.2023, Hohenwart

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

jDeGBS Symposium 28-30.09.2022, Kloster Schöntal:

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

| | | | |
|---|--|--|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsmedizin-Essen - Universitätsklinikum | | Förderkennzeichen: 02 NUK 061B | |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt METABOLIST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt B | | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt im Rahmen des Förderkonzeptes „Grundlagenforschung Energie 2020+“ | | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 31.05.2024 | | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 31.05.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 610.514,00 EUR | | Projektleiter: PD. Dr. rer. nat. Johann Matschke | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das übergeordnete Ziel dieses Verbundprojekts ist die Identifizierung von Stoffwechselprozessen, die die zelluläre Strahlenantwort und das Therapieansprechen in Tumorgewebe von Kopf-Hals Tumoren beeinflussen. Stratifizierung von Patienten mittels metabolischer Marker und Modulation der Strahlenantwort durch Perturbation von metabolischen Zielstrukturen *in vitro* und *in vivo*. Etablierung eines prospektiven klinischen Kollektivs mit Gewebe-, Blut- und Speichelproben. Im Verbundprojekt METABOLIST, bestehend aus 3 Partner (HMGU, LMU München und IFZ Essen) werden Vorarbeiten und Daten aus dem BMBF-geförderten Projekt ZiSStrans aufgegriffen und neu generierte Daten und Erkenntnisse zwischen den Projekten ausgetauscht. Dabei soll der wissenschaftliche Nachwuchs gefördert und die Systembiologie und metabolische Forschung in die Strahlenforschung integriert werden. Im Teilprojekt AP2 sollen metabolische Anpassungsreaktionen von Tumor- und Normalgewebszellen nach Exposition gegenüber ionisierender Strahlung *in vitro* in Echtzeit systematisch charakterisiert werden. Außerdem soll die funktionelle Relevanz der für die Radiosensitivität als kritisch identifizierten Gen/Metabolit-Netzwerke überprüft und die Eignung identifizierter metabolischer Engpässe als Target für die therapeutische Modulation der Radiosensitivität validiert werden.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

In AP2 sollen die basalen als auch die Zeit- und Strahlendosis-abhängigen systemischen metabolischen Veränderungen von Tumor- und Normalgewebszellen und wichtige Parameter des Energie-Metabolismus und der Redox-Homöostase mittels Seahorse XFe96 Bioanalyzers identifiziert werden. Die funktionelle Validierung der in AP1 identifizierten und mit der Strahlenantwort assoziierten Stoffwechselwege soll durch Perturbation mit geeigneten Wirkstoffen in Kombination mit Bestrahlung durchgeführt werden. Die identifizierten potenziellen therapeutischen Zielstrukturen zur Modulation der Strahlenwirkung sollen durch definierte Wirkstoffe mit Hilfe von radiobiologischen Testverfahren in Zellkulturmodellen validiert werden. Die verfeinerte Charakterisierung und Validierung der, durch die Datenintegration mit AP1, AP4 und AP3, identifizierten metabolischen Veränderungen werden durchgeführt. Dabei ist das Ziel besonders die metabolischen Anpassungsreaktionen zu identifizieren, die zu einer Reduktion der reproduktiven Überlebensfähigkeit der Zellen führen und nicht nur die Zellproliferation beeinflussen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP2: Derzeit laufen letzte Validierungsarbeiten in 2D und 3D Zellkulturmodellen, die untersuchen, wie potenzielle Wirkstoffe des Energiemetabolismus die Strahlenantwort von HNSCC-Zelllinien beeinflussen und deren Überlebensrate nach Bestrahlung beeinflussen. Dabei konzentriert sich die Forschung auf subletale Wirkstoffdosen von metabolischen Modulatoren in Kombination mit Bestrahlung sowie auf die Bestimmung optimaler Zeitpunkte für die kombinierte Behandlung.

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

4. Geplante Weiterarbeiten

Die geplante Weiterarbeit folgt dem Arbeitsprogramm.

5. Berichte, Veröffentlichungen

-J. Matschke eingeladener Vortrag im Rahmen des *Radiobiology Pre-meeting course „Radio-metabolomics: how does radiotherapy affect cancer cell metabolism, and vice versa?“* auf der ESTRO 2024 am 03.05.2025; Vortragstitel: *“How to target metabolism?“*

-J. Matschke eingeladener Vortrag im Rahmen des *Autophagy-Works in progress* Seminars der medizinischen Fakultät Duisburg-Essen am 21.02.2024; Titel: *„Tuning metabolism for context-dependent lethality approaches with radiotherapy: Autophagy as a future Avenue“*

-J. Matschke Posterpräsentation auf der DEGRO 24, Kassel am 12.06.2024; Titel: *„Tuning metabolism by SLC25A1 inhibition offers innovative strategies for radiosensitization.“*

Publikationen:

Xiang K, Kunin M, Larafa S, Busch M, Dünker N, Jendrossek V, Matschke J. α -Ketoglutarate supplementation and NAD⁺ modulation enhance metabolic rewiring and radiosensitization in SLC25A1 inhibited cancer cells. *Cell Death Discov.* 2024 Jan 15;10(1):27. doi: 10.1038/s41420-024-01805-x.

Dankó B, Hess J, Unger K, Samaga D, Walz C, Walch A, Sun N, Baumeister P, Zeng PYF, Walter F, Marschner S, Späth R, Gires O, Herkommer T, Dazeh R, Matos T, Kreutzer L, Matschke J, Eul K, Klauschen F, Pflugradt U, Canis M, Ganswindt U, Mymryk JS, Wollenberg B, Nichols AC, Belka C, Zitzelsberger H, Lauber K, Selmansberger M. Metabolic pathway-based subtypes associate glycan biosynthesis and treatment response in head and neck cancer. *NPJ Precis Oncol.* 2024 May 23;8(1):116. doi: 10.1038/s41698-024-00602-0.

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinikum der Universität München | | Förderkennzeichen: 02 NUK 061C |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt C | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 31.08.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 454.653,00 EUR | Projektleiterin: Prof. Dr. Kirsten Lauber | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

Folgende Ziele und Arbeitspakete wurden im Projektantrag formuliert:

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

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

Die Im Rahmen dessen entstandene Protokoll-Publikation über den für Klonogenitätsanalysen eingesetzten Limiting Dilution Assay wurde überarbeitet und erneut zur Publikation eingereicht. Begleitend zur Publikation gibt es ein R-Paket (<https://cran.r-project.org/web/packages/LDAcoop/index.html>) und eine Shiny App (<https://helmholtz-munich-zyto.shinyapps.io/LDAcoop/>), die in Zusammenarbeit mit dem Partnerstandort HMGU fertiggestellt wurden. Beides steht der *Scientific Community* zur Verfügung.

Eine weitere Schnittstelle zum ZiSstrans-Verbund (02NUK047) stellen die Untersuchungen zur Bedeutung eines Stammzelloberflächen-Rezeptors für die Radioresistenz in HNSCC-Modellen dar. Im Rahmen einer Masterarbeit wurden Transkriptisoform-spezifische Knockdown-Experimente durchgeführt, und die Konsequenzen für Glutathion-Redox-Gleichgewicht, ROS-Entgiftung, Zellschicksalsentscheidungen und klonogenes Überleben nach Bestrahlung charakterisiert. Die Masterarbeit wurde erfolgreich abgeschlossen und in einer mündlichen Prüfung vorgestellt. Die Masterandung konnte längerfristig für die Strahlenforschung gewonnen werden und wird im Rahmen des BMBF-Verbunds SeniRad (02NUK086A) ihre naturwissenschaftliche Promotionsarbeit anfertigen.

Für das vom Partnerstandort HMGU koordinierte Manuskript zur Metabolic-pathway (MPS)-basierten Stratifizierung von HNSCC-Patient*innen wurden verschiedene Beiträge im Rahmen des Revisionsprozesses geleistet, insbesondere die transkriptomische Charakterisierung eines HNSCC-Zelllinien-Panels im Hinblick auf die Ausprägung der MPS-Phänotypen, die Generierung orthotoper Xenotransplantate von Modellzelllinien der MPS-Phänotypen sowie deren immunhistochemische und transkriptomische Charakterisierung. Diese Ergebnisse wurden in das überarbeitete Manuskript eingebunden, und das Manuskript wurde zur Publikation angenommen (Dankó et al. NPJ Prec Oncol (2024) 8:116).

4. Geplante Weiterarbeiten

Das Projekt wird – wie im Projektantrag geplant – weiterbearbeitet und im August abgeschlossen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Kongressbeiträge

Theiß U, Orth M, Selmansberger M, Gehr K, Moritz F, Müller C, Maas J, Hepß J, Unger K, Zitzelsberger H, Belka C, Lauber K

Einfluss von CD44v-Transkriptvarianten auf die Radioresistenz von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region

DEGRO-Jahrestagung 2024

Brix N, Hannel R, Huber N, Gehr K, Belka C, Lauber K

Fraktionierungsabhängige Erholungseffekte in der Strahlentherapie: Systematische Charakterisierung in präklinischen Brustkrebsmodellen

DEGRO-Jahrestagung 2024

Ausgezeichnet mit dem DEGRO-Posterpreis

Publikationen

Dankó B, Hess J, Unger K, Samaga D, Walz C, Walch A, Sun N, Baumeister P, Zeng PYF, Walter F, Marschner S, Späth R, Gires O, Herkommer T, Dazeh R, Matos T, Kreutzer L, Matschke J, Eul K, Klauschen F, Pflugradt U, Canis M, Ganswindt U, Mymryk JS, Wollenberg B, Nichols AC, Belka C, Zitzelsberger H, Lauber K, Selmansberger M.

Metabolic pathway-based subtypes associate glycan biosynthesis and treatment response in head and neck cancer. NPJ Precis Oncol. 2024 8(1):116. doi: 10.1038/s41698-024-00602-0.

Abgeschlossene Masterarbeiten

Analysis of CD44v6 as a potential driver of radioresistance in head and neck cancer

Masterarbeit des Studienganges Biopharmazeutisch-Medizintechnische Wissenschaften an der Hochschule Biberach und der Universität Ulm Katharina Gehr; Abgabedatum: 28.03.2024

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Klinikum rechts der Isar der TU München | | Förderkennzeichen: 02 NUK 064A |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikro-Vaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt A | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2021 bis 31.07.2025 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 1.182.531,00 EUR | Projektleiter: Prof. Gabriele Multhoff | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

AP9: Bestimmung der Astrozyten-abhängigen Synapseneliminierung.

AP10: Bestimmung der Mikroglia Polarisation zur Identifizierung neuroinflammatorischer Prozesse.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse und weiterführende Arbeiten

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

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

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

(Unterschied zu H5V und EAhy); N-Acetyl Cystein (NAC) kann den CBD-Effekt in BEND2 Zellen im klonogenen Überlebenstest nicht hemmen (Unterschied zu H5V).

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

Ad AP3: Bestimmung der Zelltodmechanismen von Tumorzellen und unterschiedlichen ECs nach CBD Behandlung: Fei Wang konnte zeigen, dass durch CBD bei Tumorzellen keine klassische Apoptose induziert wird, obgleich es nach Behandlung zu einer signifikanten Zellzahlreduktion kommt. Es gibt erste experimentelle Hinweise, dass in Tumorzellen durch eine CBD Behandlung Autophagie induziert wird, welche über das Tumorsuppressorgen p53 und dem anti-Apoptose Molekül Hsp70 reguliert wird. Diese durch CBD induzierten Effekte auf Tumorzellen sollen gemeinsam mit Apoptosemechanismen in einem nächsten Schritt in proliferierenden (Tumor) ECs untersucht werden.

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

Ad AP4: Phänotypische Charakterisierung inflammatorischer Effekte nach FFB/CBD Behandlung: Lisa Bauer konnte gemeinsam mit Bayan Alkotub zeigen, dass eine FFB/CBD Behandlung unterschiedlich auf Tumor und Normalzellen (ECs) wirken. Eine chronische Erhöhung von klassischen Inflammationsparametern (CD146, CD144, CD106, CD54) und der Stressantwort (Hsp70) konnten auf Primärzellen und der EC Zelllinie H5V nach Bestrahlung nachgewiesen werden. Auch eine Erhöhung des Fettmetabolismus (CD36) konnte nach Bestrahlung in primären Herz ECs gezeigt werden. Strahlen-induzierte Schäden auf Normal ECs sollen durch eine CBD und FFB Behandlung kompensiert werden. Lisa Bauer konnte *in vitro* zeigen, dass durch Bestrahlung in proliferierenden Endothel-Zelllinien eine erhöhte Freisetzung von Sauerstoffradikalen (ROS) ausgelöst wird. Diese ROS-Produktion konnte durch eine kontinuierliche CBD-Behandlung inhibiert werden. Für die mit CBD-behandelten H5V Zellen konnte nach Bestrahlung zudem eine geringere Apoptose-Rate sowie verminderte DNA-Schäden (anhand des γ H2AX-Spiegels) im Vergleich zu unbehandelten Zellen nachgewiesen werden. Der anti-oxidativen Effekt von CBD auf die ROS-Produktion konnte in *in vitro* bestrahlten und CBD-behandelten primären Lungen-ECs reproduziert werden. Neben Hsp70 konnte mit der Heme-Oxygenase-1 (HO-1) ein weiteres Stressprotein identifiziert werden, das nach einer CBD-Behandlung in ECs hochreguliert wird. HO-1 steuert diverse zelluläre Prozesse zum Schutz vor oxidativem Stress. Durch Gabe von N-Acetyl-Cystein (NAC) konnte die Wachstums-inhibierende Wirkung der CBD-Behandlung blockiert werden, weitere CBD-bedingte Effekte (HO-1 Hochregulation, ROS-Produktion, Inflammationsmarker-Expression) wurden jedoch von NAC nicht inhibiert. Dies schließt ROS und das Proteasom als alleinige Mediatoren der CBD-Effekte aus. Nach *in vivo*-Behandlung mit CBD konnte auch eine Erhöhung von HO-1 in Herz- und Lungengewebe gezeigt werden. *In vivo* kommt es kurzfristig nach Bestrahlung zu einem Verlust von VE-Cadherin, was die Permeabilität der Vaskulatur erhöht und das Eindringen von Immunzellen ins Gewebe erleichtert. In Permeabilitätsassays *in vitro* verminderte CBD die Durchlässigkeit der Zelllinien H5V und EAhy nach Bestrahlung.

In vivo konnte in bestrahltem Herz-Gewebe gezeigt werden, dass CBD-behandelte Mäuse zwei Wochen nach Bestrahlung geringere Erhöhung der Inflammations-Parameter zeigen als unbehandelte Mäuse. Zusätzlich zeigte sich, dass die Reparatur-Marker Endoglin und CD34 von Bestrahlung in CBD-behandelten und unbehandelten Mäusen gleichermaßen erhöht werden.

Weiterführend Arbeiten: Die *in vitro* beobachtete ROS-modulierende Wirkung von CBD soll *in vivo* überprüft werden. Zudem soll untersucht werden, ob die CBD-Behandlung auch die langfristige Entzündung (10 Wochen nach Bestrahlung) beeinflusst.

Ad AP5: Tube Formation unter Fluss, Lymphozytenadhäsion nach Behandlung mit CBD und Bestrahlung: Lisa Bauer hat das IBIDI Flußsystem im Labor etabliert, um den Einfluss von CBD auf die Adhäsion von Lymphozyten an bestrahlte primäre ECs unter Fluss zu analysieren. Es konnte gezeigt werden, dass sich frisch isolierte, primäre Lungen-ECs aus Mäusen für die Lymphozytenadhäsionsuntersuchungen im Flußsystem sehr gut eignen. Bei Perfusion mit stimulierten Lymphozyten kommt es zu einer Anhaftung der Immunzellen

sowohl im Primärzellsystem als auch bei den Zelllinien H5V und bEnd2. Im Primärzellsystem mit autologen Lymphozyten zeigte sich eine Adhäsion selektiv an Bereiche mit typischer Endothelzell-Morphologie, was für eine Inflammations-bedingte und gegen eine unspezifische Anhaftung von Lymphozyten spricht.

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

Ad AP7: Mit Hilfe von LTP Messungen an frisch isoliertem Hippocampusgewebe von Mäusen nach Bestrahlung zeigte Markus Ballmann, dass die synaptische Plastizität des Hippocampus durch Bestrahlung (16 Gy) einer Gehirnhälfte der Maus stark beeinträchtigt wird, wohingegen die nicht-bestrahlte Hirnhemisphäre auch 2 Wochen nach Bestrahlung der anderen Hirnhemisphäre unbeeinflusst blieb, d.h. negative abkopale Effekte durch Bestrahlung konnten ausgeschlossen werden. Die reduzierte LTP-Leistung konnte mit einem signifikanten Anstieg inflammatorischer Marker auf ECs (Lisa Bauer) korreliert werden. Diese Marker konnten kontinuierlich auf Herz ECs bis zu 2 Wochen nach Bestrahlung nachgewiesen werden, d.h. es handelt sich hierbei um einen chronischen Strahlenschaden. In einer weiterführenden Tierversuchsreihe konnte Markus Ballmann zeigen, dass die negativen Effekte einer Bestrahlung auf die Gedächtnisleistung von Mäusen durch eine kontinuierliche CBD Gabe (i.p. Injektion CBD 20 mg/kg, täglich in Mäuse) vollständig kompensiert werden konnte. Dieser Trend konnte mit Fenofibrat (orale Gabe FF 100 mg/kg, täglich in Mäuse) leider nicht beobachtet werden. Desweiteren konnte Markus Ballmann erstmals zeigen, dass in der Tumor-tragenden Hemisphäre (Glioblastom-Maus Model, GL261) die synaptische Plastizität negativ beeinflusst ist. Durch Bestrahlung konnte dieser Tumor erfolgreich behandelt werden. Die synaptische Plastizität bleibt aber weiterhin, aufgrund der Bestrahlung, negativ beeinflusst. In Kombination von Bestrahlung und CBD konnte erstmals gezeigt werden, dass der Tumor durch Bestrahlung erfolgreich behandelt und durch CBD die negative Beeinflussung der synaptischen Plastizität vollständig kompensiert wurde.

Weiterführende Arbeiten: In weiteren Versuchsreihen soll nun untersucht werden, ob CBD seine kompensatorische Wirkung auf die synaptische Plastizität durch Protektion vor der Bestrahlung, Reparation nach der Bestrahlung, oder einer Kombination beider Wirkweisen entfaltet.

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

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

Ad AP9: Astrozyten-abhängige Synapseneliminierung: Die Analysen zu diesem Arbeitspaket, welche zur Aufklärung der Ursachen u.a. für die LTP-Defekte dienen, kann jederzeit gestartet werden.

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

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

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

4. Geplante Weiterarbeiten

Sind unter Punkt 3 (Weiterführende Arbeiten) aufgelistet

5. Berichte, Veröffentlichungen

Yazdi M, et al. Crosstalk between NK cell receptors and tumor membrane Hsp70-derived peptide: A combined computational and experimental study. *Adv Sci*: 2305998, doi: 10.1002/advs.202305998, 2024.

Schwab M, et al. The radiation- and chemo-sensitizing capacity of diclofenac can be predicted by a decreased lactate metabolism and stress response. *Radiation Oncology* 19: 7, doi: 10.1186/s13014-024-02399-5, 2024.

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz Zentrum München | | Förderkennzeichen: 02 NUK 064B |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovasculatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt B | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2021 bis 31.07.2025 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 668.125,47 EUR | Projektleiter: Prof. Ntziachristos | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

Strahlendosen (Einzeldosis, fraktionierte Dosen) in vitro.

AP2: Optimierung der Methoden zu Proteinextraktion und Proteinausbeute aus Geweben

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

AP4: Durchführung der Bioinformatik Analysen der Proteomik Daten

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In der letzten Förderperiode haben wir die Auswirkungen von Fenofibrat (FFB) auf sein Potenzial zur Steigerung der Strahlenempfindlichkeit in den Glioblastomzelllinien U87 und LN18 untersucht. Unsere Forschung hat gezeigt, dass FFB in U87-Zellen eine Strahlensensibilisierung verursacht, in LN18-Zellen jedoch einen Strahlenschutz. Unterschiede im Lipidstoffwechsel könnten mit diesen widersprüchlichen Wirkungen hinsichtlich der Strahlensensibilisierung verbunden sein. Insbesondere haben wir herausgefunden, dass die Strahlenschutzwirkung von FFB in LN18-Zellen durch eine Veränderung der Arzneimittelabgabe und des intrazellulären Arzneimittelhandels abgeschwächt werden kann. Was CBD betrifft, so fanden wir heraus, dass das Medikament das Tumorstadium in vitro und in vivo durch komplexe Modulationen des oxidativen Stresses und verschiedener Zelltodwege, einschließlich Apoptose und Autophagie, unterdrückt. Als entzündungshemmendes Medikament schwächt CBD die zytotoxische Fähigkeit von NK-Zellen gegenüber Tumorzellen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Derzeit erforschen wir Wege im Lipidstoffwechsel, die mit der strahlensensibilisierenden und strahlenschützenden Wirkung von FFB verbunden sein könnten. Darüber hinaus wollen wir die Auswirkungen von FFB auf die Immunogenität von Tumorzellen und auf die Tumormikroumgebung untersuchen. Weitere potenzielle Mechanismen CBD-induzierter Antitumorreaktionen werden kontinuierlich sowohl in vitro als auch in vivo mit einer Einzelbehandlung oder in Kombination mit einer gemeinsamen Bestrahlung untersucht. Als nächstes wird ein Xenotransplantat-Tumormodell zur Untersuchung des Sauerstoffstoffwechsels und der Tumormikroumgebung unter Verwendung der MSOT-Technik nach einer Behandlung mit CBD und Bestrahlung erstellt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

1. Melissa Schwab, Ali Bashiri Dezfouli, Mohammad Khosravi, **Bayan Alkotub**, Lisa Bauer, Mohammad Javed Tahmasebi Birgani & Gabriele Multhoff (2024) The radiation- and chemosensitizing capacity of diclofenac can be predicted by a decreased lactate metabolism and stress response. *Radiat Oncol* 19:7

2. Andrea Wittmann, Anna Bartels, **Bayan Alkotub**, Lisa Bauer, Morteza Hasanzadeh Kafshgari, Gabriele Multhoff Chronic inflammatory effects of in vivo irradiation of the murine heart on endothelial cells mimic mechanisms involved in atherosclerosis. *Strahlentherapie und Onkologie* 199: 1214-1224

3. **Wang F**, Dezfouli AB, Khosravi M, Sievert W, Stangl S, Schwab M, Wu Z, Steiger K, Ma H, Multhoff G. Cannabidiol-induced crosstalk of apoptosis and macroautophagy in colorectal cancer cells involves p53 and Hsp70. *Cell Death Discov.* 2023 Aug 5;9(1):286. doi: 10.1038/s41420-023-01578-9;

4. **Wang F**, Dezfouli AB, Multhoff G, The immunomodulatory effects of cannabidiol on Hsp70-activated NK cells and tumor target cells, *Molecular Immunology*(accepted).

| | | |
|---|--|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsklinikum der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg Klinik für Strahlenheilkunde | | Förderkennzeichen: 02 NUK 064C |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt C | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2021 bis 31.07.2025 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 806.321,81 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. Gabriele Niedermann | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

1. Tumorbestrahlung (ablativ bzw. nicht-ablativ) +/- Immuntherapie sowie Isolierung von Endothelzellen und Perizyten aus bestrahltem und nicht bestrahltem Tumor sowie Lunge und Herz.
2. Erfassung direkter und indirekter genotoxischer Effekte auf Endothelzellen und Perizyten aus bestrahltem und nicht bestrahltem Tumor sowie Lunge und Herz.

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Wir haben in zwei Maustumormodellen besseres Ansprechen nach kombinierter Strahlen- und Immuntherapie gefunden. Dabei haben wir den Einfluss verschiedener Strahlendosis- und Fraktionierungsschemata bezüglich Veränderungen an Tumorzellen und Tumorendothelzellen *in vitro* und an subkutanen Tumormodellen *in vivo* weiter untersucht. Zusätzlich zu Experimenten zur strahleninduzierten Apoptose wurden auch andere Zelltodformen und Seneszenz analysiert. Ein weiterer Schwerpunkt lag auf der Charakterisierung inflammatorischer Veränderungen, vor allem zum cGAS/STING-Weg. Ausser hochdimensionalen durchflusszytometrischen und spektralzytometrischen Analysen wurden auch RNAseq-Analysen durchgeführt. In der Woche vom 15.-19.7.24 fand ein Treffen mit den Münchener Kooperationspartnern zum Datenaustausch statt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im zweiten Halbjahr 2024 möchten wir die Charakterisierung der inflammatorischen Veränderungen *ex vivo* weitestgehend abschliessen. Dazu sollen MS-basierte Analysen und mRNA-Expressionsanalysen benutzt werden. Insbesondere möchten wir neben den Veränderungen an malignen Tumorzellen und Tumorendothelzellen auch Ferneffekte auf Endothelzellen des Herzens näher untersuchen. Letzteres ist insbesondere bei der Kombinationstherapie aus Tumorbestrahlung und Fenofibrat +/- Immuncheckpointblockade von grossem Interesse. Dazu sollen an Herzendothelzellen neben hochdimensionalen spektraldurchflußzytometrischen Analysen RNAseq- und Proteomics-Analysen durchgeführt werden. Diese Untersuchungen sollen ein umfassendes Bild von strahleninduzierten Veränderungen der Genexpression von Tumorzellen sowie Tumor- und Normalgewebsendothelzellen ergeben. Neben dem cGAS/STING-Weg soll dabei auch der PPAR-alpha Weg näher untersucht werden. Die Ergebnisse sollen auf internationalen Konferenzen präsentiert und zur Publikationsreife geführt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Dissertationspreis der DEGRO 2024 im Fachgebiet Strahlenbiologie für Kateryna Onyshchenko für ihre Dissertation mit der Benotung „summa cum laude“ auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie; Preisverleihung in Kassel am 14. Juni 2024. Titel:
Systemic effects of combination of radiotherapy with anti-PD-1 and CD122-directed IL2/anti-IL-2 complexes or lenalidomide in mouse solid tumor models. K. Onyshchenko, R. Luo, X. Rao, E. Firat, A.-L. Grosu, G. Niedermann. Strahlentherapie und Onkologie Vol. 200, issue 1 supplement Juni 2024

K. Onyshchenko, R. Luo, X. Rao, X. Zhang, S. Gaedicke, A.L. Grosu, E. Firat, G. Niedermann. Hypofractionated radiotherapy combined with lenalidomide improves systemic antitumor activity in mouse solid tumor models. *Theranostics* 2024, 14:2573-2588.

| | |
|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) 85764 Oberschleißheim | Förderkennzeichen: 02 NUK 065AX |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien Teilprojekt AX | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2023 bis 30.09.2025 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 322.588,00 EUR | Projektleiterin: Dr. Kerstin Hürkamp |

1. Vorhabensziele (Gesamtverbund) / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Untersuchungsprogramm im Teilprojekt AX ist in zwei Arbeitspakete (AP) mit folgenden Themen gegliedert:
Arbeitspaket 1.1 (Shamil Galvez Febles, Kerstin Hürkamp, BfS - UR3)
 Atem- und Raumluft: Radionuklide in der Atemluft von Patienten und der Raumluft in nuklearmedizinischen Einrichtungen

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In Kooperation mit AP4.2 wurden Raumluftmessungen in den Therapieräumen eines Xofigo®- ($^{223}\text{RaCl}_2$) und eines ^{225}Ac -PSMA-Patienten im Klinikum der Universität München (LMU) durchgeführt. Der Alpha-Halbleiterdetektor wurde vor der Injektion der Radiopharmaka im Raum positioniert und die Ergebnisse der Raumluftkonzentrationen für jeweils drei (Ra) bzw. sechs (Ac) Stunden integriert. Es wurden Aktivitätskonzentrationen von ca. 5 mBq m^{-3} für die Folgeprodukte vom ^{223}Ra (die das gasförmige ^{219}Rn enthalten) und ca. 2 mBq m^{-3} für die des ^{225}Ac gemessen. Über Nulleffektmessungen muss nun der Untergrund von natürlichem Radon und Folgeprodukten kompensiert werden. Wenn sich herausstellt, dass tatsächlich Therapienuklide in der Raumluft gemessen wurden, wäre das der erste Radionuklidnachweis dieser Art.

Das systemische biokinetische Modell für Actinium nach ICRP wurde um das Atemtraktmodell erweitert, um die Ac-Inhalation von Klinikpersonal und deren Strahlenexposition zu quantifizieren. Das ermittelte Aerosolpartikelgrößenspektrum der in der Kalibrierkammer durchgeführten Messungen bei der Fa. SARAD GmbH (AP1.2) dient als Dateninput für das Inhalationsmodell und ist repräsentativ für die Atemluft der Patienten.

In AP3 wurden Segmentierungen von SPECT/CT-Bildern von einzelnen Organen an 13 Patienten bei Behandlung mit ^{177}Lu -PSMA-I&T im Klinikum der LMU (Kooperation AP4.2) fertig gestellt. Die ermittelten Zeit-Aktivität-Daten wurden ausgewertet und Tumordaten eines Patienten per Kurvenfit approximiert.

Für das erstellte Exhalationsmodell von ^{219}Rn -Gas während der Behandlung mit $^{223}\text{RaCl}_2$ wurde ein Manuskript verfasst, das für die Zeitschrift *Radiation and Environmental Biophysics* eingereicht wird.

Am 28.05.2024 fand das sechste Projekttreffen mit allen Partnern als Präsenztreffen am Klinikum der Universität München (LMU) statt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Arbeiten werden entsprechend der Arbeitspaketbeschreibungen fortgeführt.

Die Raumluftmessungen im Klinikum der LMU werden fortgesetzt, wann immer Patienten zur Verfügung stehen. Nulleffektmessungen werden vor und nach der Behandlung durchgeführt, um die effektive Aktivitätskonzentration in der Raumluft während der Therapie zu bewerten. Ein weiterer Kalibrieransatz für den Aerosolmonitor wird getestet: ^{225}Ac und $^{223}\text{RaCl}_2$ mit bekannten Aktivitäten werden direkt auf den Filter pipettiert, um einen Kalibrierfaktor für die Messungen zu ermitteln.

Atemluft von ausgewählten Patienten der Prostatakrebstherapie mit $^{223}\text{RaCl}_2$ und ^{225}Ac -PSMA wird in Atemluftbeuteln gesammelt und gammaspektrometrisch auf die Folgeprodukte der Therapienuklide analysiert. Dazu müssen entsprechende Effizienzkalibrierungen für die Gammaskpektrometrie implementiert werden.

In AP3 wird ein Manuskript zur Dosimetrie bei Inhalation von ^{219}Rn -Gas und Folgeprodukten für Klinikpersonal und Angehörige während der Therapie mit $^{223}\text{RaCl}_2$ verfasst.

In Kooperation mit AP4.2 werden mit Hilfe der extrahierten Aktivitätsdaten für ^{177}Lu -PSMA-I&T aus klinischen SPECT-CT-Bildgebungsdaten patientenspezifische biokinetische Modelle sowie ein pharmakokinetisches Populationsmodell konstruiert. Die Biokinetik und die ermittelten Energiedosen für ^{177}Lu -PSMA-I&T von Knochen- und Lymphknotenmetastasen in der Therapie werden verglichen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Abstracts eingereicht für den 5th European Congress of Medical Physics, 11.-14. September 2024 in München (Gesamtverband), 37th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, 19.-23. Oktober 2024 in Hamburg (AP1.1) und den Tag der Forschung am BfS, 16.-17. Oktober 2024 in Oberschleißheim (AP1.1 und AP3).

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik Ismaninger Straße 22, 81675 München | | Förderkennzeichen: 02 NUK 065B |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ExpertT: Strahlenschutz in der Klinik - Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt B | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2021 bis 30.09.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 146.857,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. Wolfgang Weber | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- Arbeitspaket 1 – anvisierter Zeitraum: Monat 1-24
Sammlung und Analyse von Proben der Therapiesektion für ^{177}Lu -, ^{225}Ac -PSMA und ^{223}Ra
- Arbeitspaket 2 – anvisierter Zeitraum: Monat 1-24
Erstellung und Validierung der kinetischen Modelle auf Basis nichtinvasiver Bildgebung
Möglichkeit der Modellvereinfachung, Parameter-Festlegung
- Arbeitspaket 3 – anvisierter Zeitraum: Monat 13-27
Synchronisation der Ergebnisse mit Projektpartnern
- Arbeitspaket 4 – anvisierter Zeitraum: Monat 19-36
Evaluation der Ergebnisse und Publikationen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Das Manuskript zur Untersuchung der Oberflächenkontaminationen in Patientenzimmern während des 48-stündigen stationären Aufenthaltes nach Gabe der ^{177}Lu -PSMA und ^{225}Ac -PSMA Therapie wurde fertiggestellt. Hierbei wurde insbesondere berücksichtigt, welche effektive Dosen aus den Kontaminationen für Patientenangehörige und Personal auf nuklearmedizinischen Therapiestationen resultieren. Dabei wurden die Dosiskoeffizienten für Inkorporation nach RiPhyKo verwendet und für das Personal aufgrund der bestehenden Strahlenschutzanweisungen ein Inkorporationsfaktor von 10-4 angenommen. Für die Patientenangehörige wurden die Werte auf 6 (^{177}Lu -PSMA) bzw. 3 (^{225}Ac -PSMA) Therapiezyklen extrapoliert, während für das Personal sehr konservativ auf die Gesamtanzahl an ^{177}Lu - und ^{225}Ac -PSMA Therapien im Jahr 2023 skaliert wurde. Für erwachsene Patientenangehörige wurden kleine effektive Dosen <0.41 mSv (^{177}Lu -PSMA) bzw. 0.14 mSv (^{225}Ac -PSMA) für die Gesamtanzahl an möglichen Therapiezyklen festgestellt. Dies beruht weiter auf der Annahme, dass die gesamte Oberflächenkontamination inkorporiert wurde. Für Kleinkinder jünger als 1 Jahr hingegen wurden große effektive Dosen von 4.72 mSv (^{177}Lu -PSMA) bzw. 2.70 mSv (^{225}Ac -PSMA) gefunden. Strahlenschutzanweisungen sollten daher Abstand von Kleinkindern unmittelbar nach der Therapie beinhalten. Für das Personal auf nuklearmedizinischen Therapiestationen wurden nur sehr geringe effektive Dosen festgestellt. Insbesondere wenn die Gesamtanzahl an Therapien (559 ^{177}Lu -PSMA, 20 ^{225}Ac -SPMA) im Jahr 2023 berücksichtigt wurden fanden sich maximale effektive Dosen von 0.0038 mSv (^{177}Lu -PSMA) bzw. 0.000094 mSv (^{225}Ac -PSMA).

Es wurden im Berichtszeitraum keine weiteren Messungen der Raumluft bei der Synthese der ^{225}Ac -PSMA Therapie und danach in je einem Patientenzimmer mit dem Gerät AER5000 der Firma SARAD durchgeführt, da das Gerät zur Kalibrierung beim Projektpartner ist. Aktuell konnten keine weiteren Urinproben für die VKTA gesammelt werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Weitere Sammlung von Urinproben von Patienten und Mitarbeitern nach ^{225}Ac -PSMA Therapie zur Analyse bei VKTA;
- Weiterhin Messungen der ^{225}Ac -Raumluftkontamination mit dem neu kalibrierten SARADs AER5000 Messgerät während ^{225}Ac -PSMA-Synthese im Heißlabor (Personal aus der Radiopharmazie) sowie posttherapeutische Messungen der ^{225}Ac -Ausatmung (^{225}Ac -PSMA Patienten). Zusätzliche Messungen der ^{223}Ra -Ausatmung nach ^{223}Ra -Therapie.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Das Manuskript ist aktuell (Stand 30.06.24) unter Begutachtung beim Journal of Nuclear Medicine (IF: 9.3).

| | |
|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Ludwig-Maximilians-Universität München LMU Klinikum - Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Marchioninstr. 15, 81377 München | Förderkennzeichen: 02 NUK 065C |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien Teilprojekt C | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2021 bis 30.09.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 285.199,00 EUR | Projektleiterin: Prof. Dr. Sibylle Ziegler |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspaket

Die ^{225}Ac -PSMA Therapie stellt eine vielversprechende Therapiealternative für das fortgeschrittene Prostatakarzinom bei unzureichendem Ansprechen auf die ^{177}Lu -PSMA dar. Jedoch existiert bisher keine klinische ^{225}Ac -Bildgebung, sodass die Patienten-spezifische Pharmakokinetik und insbesondere die Ausscheidung des ^{225}Ac und seiner Tochternuklide bisher größtenteils unbekannt ist. Zudem dient die Patienten-spezifische Bildgebung als Basis für die individualisierte Dosimetrie. Im Rahmen des Projekts soll eine klinische Bildgebung des ^{225}Ac bzw. der Tochternuklide realisiert und in Kombination mit Probenmessungen (Urin, Blut) die Pharmakokinetik und Dosimetrie des ^{225}Ac untersucht werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die im letzten Zwischenbericht vorgestellten Ergebnisse wurden 03/2024 unter dem Titel "Image-based dosimetry for [²²⁵Ac]Ac-PSMA-I&T therapy and the effect of daughter-specific pharmacokinetics" im European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (EJNMMI) veröffentlicht.

Die Phantomstudie mit dem selbst hergestellten Phantom wurden erfolgreich durchgeführt. Drei Kugeln mit einem Volumen von 191, 100 und 48 ml wurde mittels 3D Druck hergestellt und in ein zylindrisches Volumen (8,7 Liter) eingesetzt. Die Aktivitätskonzentrationen in den Kugeln und im Hintergrund betragen 4,2 kBq/ml bzw. 0,52 kBq/ml, sodass sich ein Verhältnis von Vordergrund zu Hintergrund von 8:1 ergab. Die Bildakquisition wurde an einem Symbia T2 SPECT/CT (Zwei-Kopf-System) durchgeführt. Im Nachfolgenden wurden folgende Faktoren auf die Bildqualität untersucht: der verwendete Kollimatortyp (Hochenergiekollimator (HE Kollimator) vs. Mittelenergiekollimator (ME Kollimator)); die Anzahl der Projektionen/Winkelschritte (128, 32 und 16 Projektionen); die verwendete Methode zur Streukorrektur (Transmission-dependent scatter correction (TDSC) vs. energy-window-based scatter correction (EWSC)); verschiedene Filterungen zur Rauschunterdrückung. Ziel war es hierbei, alle bisher erarbeiteten Methoden im Rahmen der SPECT Bildgebung nach ²²⁵Ac-PSMA Therapie systematisch zu vergleichen und eine Empfehlung im Rahmen dieser aktuell verfügbaren Methoden abzuleiten. Es zeigte sich, dass der HE Kollimator und die TDSC im Hinblick auf das Signal-zu-Rausch Verhältnis und die Recovery Faktoren die besten Ergebnisse lieferten. Die Anzahl der Projektionen sollte nicht unter 32 reduziert werden, wenn die Läsionsdosimetrie von Interesse ist. Die Reduzierung der Anzahl der Projektionen auf 16 kann jedoch für die Nierendosimetrie geeignet sein. Die Bildgebung mit einem ME Kollimator hat sich ebenfalls als machbar erwiesen, wenngleich dieser Kollimator für 440 keV eine schlechtere Option darstellt. Die Nachbearbeitung der Bilddaten mit einem Gauß Filter mit 30 mm FWHM (full-width-half-maximum) lieferte die beste Bildqualität im Bezug auf das Signal-zu-Rausch Verhältnis. Darüber hinaus wurde eine Partialvolumenkorrektur (PVC) mit Richardson-Lucy (RL) Deconvolution allein, sowie Iterative Yang (IY) gefolgt von RL (IY+RL) getestet. Das Ziel war es hier anhand des Phantoms den optimalen Parametersatz (Sigma der Punktspreizungsfunktion und Anzahl der Iterationen) im Hinblick auf eine maximale Sphärenrecovery zu definieren.

Ergänzend zur Phantomstudie wurden auch Patientendaten mit TDSC und EWSC rekonstruiert. Der Vergleich zeigte, dass die TDSC zu einer höheren Aktivitätskonzentration in den Nieren und Läsionen führt und die Detektion einzelner Läsionen unterstützt. Der Vergleich des HE mit dem ME Kollimator für einen exemplarischen Patienten bestätigte ebenfalls die Ergebnisse aus der Phantomsstudie, nach denen der HE Kollimator insbesondere für 440 keV vorzuziehen ist. Darüber hinaus wurden an der bisherigen Patientenkohorte (n=5) Techniken zur PVC nach Rekonstruktion untersucht, um Quantifizierung und Bildauflösung weiter zu optimieren. IY benötigt in der Regel eine möglichst exakte Konturierung der Zielstruktur, wobei diese für Läsionen ohne eindeutiges anatomisches Korrelat schwer zu definieren ist. Deshalb wurde IY ausschließlich auf die Nieren angewandt, für die die Konturierung CT-basiert erfolgen kann. IY+RL führte zu einer Erhöhung der absorbierten Nierendosis um (108±16)%, (122±16)% bzw. (93±15)% für 440 keV, 218 keV und 78 keV. RL führte zu einem Anstieg der Läsionsdosen um (33±7)%, (29±8)% und (23±10)%.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Ergebnisse aus den oben beschriebenen Untersuchungen werden nun in einer Publikation zusammengefasst die bis Ende 09/2024 im EJNMMI Physics eingereicht werden soll.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Image-based dosimetry for [225Ac]Ac-PSMA-I&T therapy and the effect of daughter-specific pharmacokinetics. Grigory Liubchenko, Guido Böning, Mathias Zacherl, Mikhail Rumiantcev, Lena M. Unterrainer, Franz Josef Gildehaus, Matthias Brendel, Sandra Resch, Peter Bartenstein, Sibylle I. Ziegler, Astrid Delker. EJNMMI, 2024, DOI: 10.1007/s00259-024-06681-2

Optimizing 225Ac SPECT acquisition times by using a sparse view imaging protocol: a feasibility study. Grigory Liubchenko, Guido Böning, Mathias Zacherl, Mikhail Rumiantcev, Gabriel T. Sheikh, Lena M. Unterrainer, Franz Josef Gildehaus, Matthias Brendel, Sandra Resch, Sibylle I. Ziegler, Astrid Delker. Angenommen als Vortrag, EANM 2024, Hamburg, 19.-23. Oktober 2024.

| | | | |
|--|--|---|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung e.V. | | Förderkennzeichen: 02 NUK 065D | |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt D | | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung | | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2021 bis 30.09.2024 | | Berichtszeitraum: 01.07.2023 bis 31.12.2023 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 240.400,00 EUR | | Projektleiter: Dr. Sina Großmann | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

Das Teilprojekt D befasst sich mit der Analytik von Ausscheidungsproben zur Überwachung der Inkorporation der eingesetzten Radionuklide, vor allem für Beschäftigte von Kliniken und Pflegediensten sowie für Angehörige, aber auch für den Patienten selbst. Ziel ist die Entwicklung von routinetauglichen Analyseverfahren für ^{223}Ra und ^{225}Ac sowie deren Anwendung zur experimentellen Abschätzung der Strahlenexposition von Kontaktpersonen, die im Zusammenhang mit den Ausscheidungsraten des Patienten steht.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- Schritt 1: Entwicklung von routinetauglichen Methoden zur Bestimmung von ^{223}Ra und ^{225}Ac in Urin und Stuhl
- Schritt 2: Ausscheidungsanalytik von Patienten sowie Beschäftigten und pflegenden Familienangehörigen und Abschätzung der Strahlenexposition
- Schritt 3: Analytik von Probenmaterial der anderen Arbeitspakete
- Schritt 4: Überlegungen zur Übertragung auf ^{227}Th -haltige Radiopharmaka

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Zur Validierung der entwickelten Routine-Methode für ^{225}Ac in Urin-Tagesausscheidungen wurden zwei Versuchsansätze durch Laborpersonal (eine Laborantin), welches nicht direkt an der Methodenentwicklung beteiligt war, durchgeführt. Dabei wurde eine sehr gute Ausbeute des Tracer-Nuklids ^{243}Am von nahezu 100 % erhalten. Allerdings war die Wiederfindung des Analyt-Nuklids ^{225}Ac signifikant schlechter. Die Differenz der Wiederfindungen von Tracer und Analyt lagen bei 32 bzw. 13 %. Dies ist deutlich schlechter als wie zuvor für diesen Analysenablauf ermittelt. Hier ist es nötig herauszufinden, welche Abweichungen beim Ablauf der Probenbehandlung zu diesen schlechteren Ausbeuten des Analyts geführt haben. Anzunehmen ist, dass es an einer unzureichenden Auflösung des Rückstandes vor der Aufgabe auf die Extraktionssäulen liegt. Voraussichtlich muss das Volumen an 2 M HNO_3 etwas erhöht werden.

Eine Mitarbeiterin aus dem Klinikbereich erklärte sich testweise zur Sammlung einer 24h-Urinprobe in einem Zeitraum bereit, während dem in ihrem Arbeitsbereich ^{225}Ac -Therapien durchgeführt wurden. Die Analyse ihrer Urinprobe mit der neuen Methode ergab einen Messwert für ^{225}Ac unterhalb der Erkennungsgrenze. Die Wiederfindung des Tracers lag bei 60 %.

Für die Methodenentwicklung zur Bestimmung von ^{223}Ra in Urin wurden, basierend auf einer neuen Methode für ^{226}Ra , Überlegungen für ein radiochemisches Trennverfahren zur alphaspektrometrischen Bestimmung von ^{223}Ra durchgeführt. Die neue Methode für ^{223}Ra soll aus 5 Schritten bestehen: 1. Aufschluss der Probe, 2. Kationenaustausch mittels Dowex-Säule, 3. Extraktionschromatographie mittels Sr-Resin-Säule, 4. Elektrolyse, 5. Alphaspektrometrische Messung. Die Schritte 1 und 4 werden wie für die ^{225}Ac -Methode beibehalten. Besonders Arbeitsschritt 2 gilt es hinsichtlich einer Zeitersparnis anzupassen / zu optimieren, da hier zahlreiche Spülschritte durchzuführen sind, um viele störende Matrixelemente abzutrennen.

Für diese Methode wird ^{226}Ra als Tracernuklid verwendet. Da es sich bei Tracer und Analyt um das gleiche Element handelt, nämlich Radium, muss nicht wie in der Methodenentwicklung für ^{225}Ac darauf geachtet werden, ob diese vergleichbare Ausbeuten haben, da diese sich nicht unterscheiden können. Im Alphaspektrum wird der Peak für ^{215}Po , ein Tochternuklid des ^{223}Ra , ausgewertet, da dieser besonders gut separiert von anderen alpha-Peaks von ^{223}Ra und seinen anderen Tochternukliden (^{219}Rn , ^{215}Po , ^{211}Bi), liegt und ^{215}Po aufgrund der kurzen Halbwertszeit sehr schnell im radiochemischen Gleichgewicht mit ^{223}Ra steht.

Zwei erste Versuche zu dieser Methode wurden bereits durchgeführt und brachten bereits sehr gute Ausbeuten von 83 % und 76 %.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Weitere Validierung der neuen Methode zur Analyse von ^{225}Ac in Urin: Überprüfung der Laborpräzision und der Wiederholbarkeit hinsichtlich wechselnder Bearbeiter. Identifizieren von Problemstellen im Analysenablauf.
- Weitere Versuche zur Methodenentwicklung zur Bestimmung von ^{223}Ra in Urin vor allem hinsichtlich Verbesserung und Beschleunigung der Methode sowie zur Validierung.
- Analyse von Proben aus dem Klinikbereich: z.B. Aufnahme eines Datensatzes von Patienten sowie von ausgewähltem Klinikpersonal. Planung bezüglich Probennahme und -transport mit den Kooperationspartnern aus dem Klinikbereich.

5. Berichte, Veröffentlichungen

keine

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: SARAD GmbH | | Förderkennzeichen: 02 NUK 065E |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt E | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2021 bis 30.09.2024 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 178.132,00 EUR | Projektleiter: Veikko Oeser | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Zur palliativen Behandlung von metastasierendem, kastrationsrefraktärem Prostatakrebs werden

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

des einzelnen Patienten beinhaltet, soll den Einsatz der Radionuklide optimieren. Damit soll gleichzeitig der Strahlenschutz für Patient, Klinikpersonal und Angehörige verbessert werden (COUNCIL DIRECTIVE 2013/59/EURATOM).

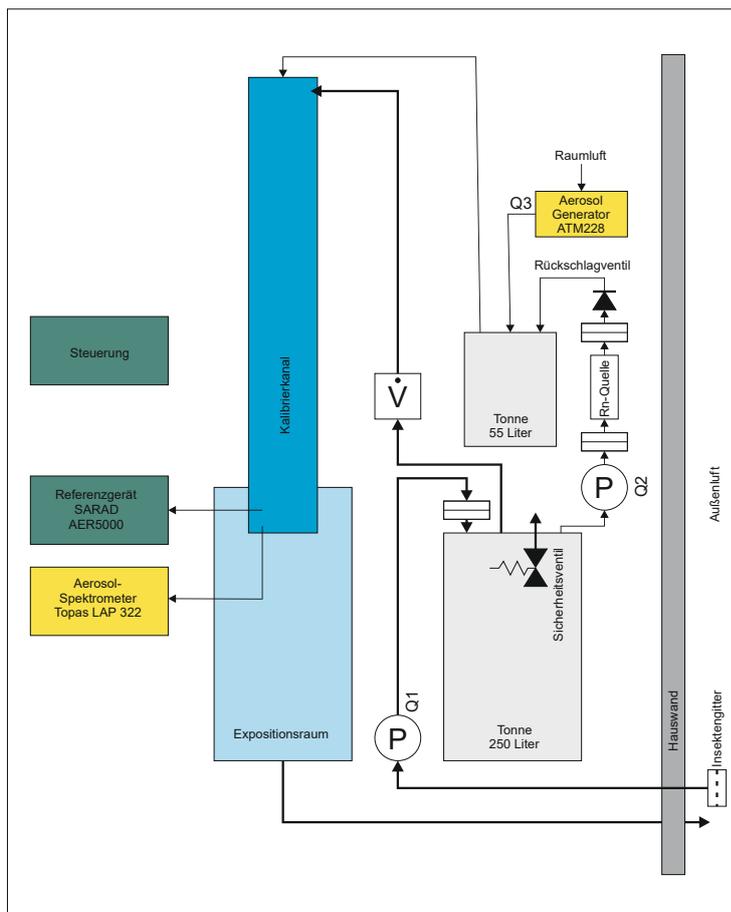
Abhängig von den Arbeitsplatzbedingungen kann der routinemäßige Umgang bei Produktion und Handling der Radiopharmaka (insbesondere ²²³Ra sowie dessen Folgeprodukt ²¹⁹Rn) Radionuklide im Kontrollbereich in nuklearmedizinischen Einrichtungen in die Luft freisetzen, die zu einem erheblichen Risiko der Exposition des Personals mit Dosen über 1 mSv a⁻¹ durch chronische Inkorporation führen (Carneiro et al., 2015). Zudem erhöht der Umgang mit Patienten, die flüchtige Radionuklide exhalieren, das Risiko einer beruflichen Exposition wie auch der der Angehörigen durch Inkorporation erheblich (Hänscheid et al., 2003). Inwieweit bei dem Einsatz von Lu-177 das Personal kontaminiert werden kann, ist zu klären.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1.2.2 Entwicklung von Hardwarekomponenten und Design

- Konzeption, Konstruktion und Erstellung der Test- und Kalibrierumgebung
- Konstruktion Probenahme-Einrichtung und Aufbau erster Prototypen
- Konzeption für Probenahme-Einrichtungen, Charakterisierung der Aerosol-Atmosphären
- Implementierung des Messalgorithmus in Messgerät
- Test, Optimierung und Kalibrierung der Messgeräte
- Entwicklung und Anpassung von spezifischer Hardware

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse



Im Berichtszeitraum erfolgte eine wesentliche Verbesserung der Kalibrieranlage hinsichtlich der Höhe und Einstellbarkeit der Zielkonzentration. Gleichzeitig konnte der Einfluss der Radon-Außenluftkonzentration minimiert und die Partikelkonzentration im Hauptluftstrom drastisch verringert werden. Versuche bestätigten die aus der Literatur vorliegenden größenabhängigen Zeitspannen für den Verbleib von Partikeln in der Luft in geschlossenen Behältern. Diese beträgt mehrere Stunden für die vom Aerosolgenerator erzeugte Größenverteilung. Aufgrund dieses Umstandes wurde ein zusätzliches Verweilvolumen integriert, in welches Radon aus der Quelle und Aerosole gleichzeitig mit geringem Volumenstrom eingeleitet werden. Die hohen Aerosol- und Radonkonzentrationen ermöglichen eine sehr hohe Anlagerungsrate und durch die Verweilzeit die Ausbildung des Radioaktiven Gleichgewichts für Po-218. Die Steuerung der Verweilzeit erfolgt über einen definierten und einstellbaren Volumenstrom durch das Verweilvolumen. Dazu war die Implementierung einer zusätzlichen Durchflussregelung notwendig.

Zur Verifizierung wurden Messungen mit verschiedenen Entnahmepositionen und -volumenraten durchgeführt. Dazu wurden gerätespezifische Halterungen bzw. Adapter angefertigt. Die Homogenität und Langzeitstabilität der Kalibrieratmosphäre konnte dabei nachgewiesen werden. Zur Prüfung der Rückführbarkeit wurde ein Referenzgerät beim Bundesamt für Strahlenschutz kalibriert und exponiert. Dabei wurde wie schon bei den Messungen ohne Verweilvolumen eine Diskrepanz zwischen den Kalibrierergebnissen und der erwarteten Zählrate festgestellt. Um diese zu bewerten, soll eine Rückführung mittels Alpha-Spektroskopie erfolgen. Es wurde eine Filterhalterung mit einer Geometrie angefertigt, die exakt einer verfügbaren, zertifizierten Kalibrierquelle entspricht. Durch Vergleich der Filteraktivität nach Beladung soll die tatsächliche Aktivität der Atmosphäre bestimmt werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Um die Radon-Folgeprodukt Atmosphäre per Alpha Spektroskopie charakterisieren zu können, müssen die Konzentrationen der Isotope der Zerfallskette bestimmt werden. Da diese auch Isotope ohne Alpha-Emission enthält, müssen Abklingkurven der Alpha-Emitter Po-218 und Po-214 aufgenommen und anhand einer Fitfunktion die Konzentrationen von Pb-214 und Bi-214 ermittelt werden. Zu diesem Zweck muss ein vorhandenes Gerät für die zeitaufgelöste Akquise von Vakuum-Alpha-Spektren umgerüstet werden. Außerdem muss die mathematische Modellierung der Zerfallskurve erfolgen. Anhand der Ergebnisse sollen die festgestellten Abweichungen der Zählraten von der gemessenen Aktivitäts-Konzentration geklärt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Es wurden bisher keine Berichte oder Veröffentlichungen publiziert.

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Darmstadt | | Förderkennzeichen: 02 NUK 069 |
| Vorhabensbezeichnung: Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen nach niedrigen Strahlendosen: Mechanismus und zelluläre Auswirkungen (Akronym: LowRad) | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2022 bis 30.06.2026 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 1.964.389,00 EUR | Projektleiterin: Dr. Johanna Mirsch | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Innerhalb des Projektes wird das Zusammenspiel zwischen der Reparatur von DNA-Schäden - insbesondere DNA-Doppelstrangbrüchen (DSBs) und der Regulation des Zellschicksals nach der Exposition mit niedrigen, alltäglich relevanten Dosen ionisierender Strahlen untersucht. Studien zu niedrigen Strahlendosen sowie deren Risiken sind von immenser gesellschaftlicher Bedeutung, da ionisierende Strahlen in vielen Lebensbereichen eingesetzt werden und hier - obwohl wir nur wenig über die Risiken niedriger Strahlendosen wissen - nicht mehr wegzudenken sind.

Die Exposition mit Röntgenstrahlen führt in Zellen zur Induktion von DSBs, deren Reparatur in Abhängigkeit von der applizierten Dosis erfolgt und im Milligray (mGy)-Bereich zunehmend ineffizient verläuft. Dies war zunächst überraschend, da unrepariert verbleibende DSBs als Risiko für die genetische Integrität der Zelle gelten. Andererseits können Reparaturereignisse von DSBs, im Gegensatz zu unreparierten DSBs, zum Verlust genetischer Information und damit langfristig zur Zellentartung hin zu einer Tumorzelle führen (Abb. 1). Auf diese und weitere Vorstudien aufbauend verfolgen wir die Arbeitshypothese, dass nach der Exposition mit niedrigen Strahlendosen unrepariert verbleibende

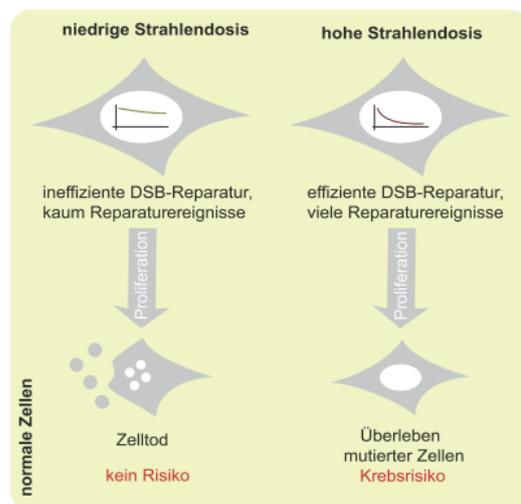


Abb. 1: Graphische Darstellung der Arbeitshypothese im Projekt LowRad

DSBs nicht mit der Entartung einer Zelle korrelieren, sondern mit deren Absterben. Die Anzahl von Reparaturereignissen ist daher proportional zum Strahlenrisiko und wird mit der Strahlendosis moduliert, um die Integrität der Gewebe nicht durch übermäßigen Zelltod zu gefährden.

Ein weiteres zentrales Ziel des Verbundes ist die Stärkung der strahlenbiologischen Forschung im Sinne des Kompetenzerhaltes auf unterschiedlichen Ebenen (Nachhaltige Einbindung der Systembiologie Qualifizierung von Nachwuchswissenschaftlern incl. Lehr- und Ausbildungstätigkeiten), sowie eine Positionierung im Forschungsfeld auf nationaler und internationaler Ebene.

2. Untersuchungsprogramm /Arbeitspakete

Zentrale Fragestellungen, um die wissenschaftliche Hypothese des Projektes zu bestätigen (oder zu widerlegen) sind:

- Welche molekularen Mechanismen liegen der ineffizienten DSB-Reparatur zugrunde?
- Welches Schicksal erleiden Zellen mit unreparierten DSBs aufgrund der ineffizienten Reparatur?
- Wie beeinflussen Tumor-assoziierte Signalwege die zelluläre Reaktion auf niedrige Strahlendosen?

Im Rahmen des Projektes sollen diese Forschungsfragen in sechs miteinander verzahnten Teilprojekten (TP) untersucht werden. Die geplante Forschungsarbeit ist sehr vielfältig und wird methodisch die gesamte Bandbreite von molekular- und zellbiologischen Techniken über Screeningansätzen zur Identifizierung neuer Einflussfaktoren bis hin zur Datenanalyse abdecken.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Teilprojekt 1 und 2:

In TP1 und TP2 werden die molekularen Mechanismen des Phänomens der ineffizienten Reparatur nach niedrigen Strahlendosen untersucht. Daher bilden diese beiden TPs die mechanistische Grundlage für die Studien der anderen TPs im Projekt.

In TP1 wurde das Ergebnis bisheriger Studien bestätigt, dass PRDX 1 durch die Interaktion mit DNA-PKcs die Reparatureffizienz nach Bestrahlung mit niedrigen Dosen moduliert. Diese Interaktion wurde mittels Co-IP-Studien nachgewiesen und scheint sich nach Bestrahlung der Zellen mit 10 Gy zu verstärken. Zur näheren Charakterisierung der Interaktion werden aktuell mehrere Zelllinien mit gezielten Mutationen in PRDX1/2 hergestellt. In TP2 wurde die Messung der Kinaseaktivität der DNA-PKcs in 82-6 hTERT-Zellen zur Identifizierung neuer Faktoren optimiert. Basierend auf kürzlich veröffentlichten Erkenntnissen zum Mechanismus der Nicht-homologen Endverknüpfung wird der erste Screen zunächst auf bereits bekannte Kern- und Hilfsfaktoren begrenzt. Für jeden Faktor soll die Rolle bei der Aktivierung der DNA-PK sowie bei der Reparatur über das NHEJ untersucht werden.

Teilprojekt 3 und 4:

In TP3 und TP4 wird das Schicksal von Zellen mit unreparierten (strahleninduzierten) DSBs nach niedrigen Strahlendosen mit klassischen, strahlenbiologischen Methoden (TP3) und zeitaufgelöster Lebendzellmikroskopie (TP4) untersucht, um die zentrale Arbeitshypothese des Projektes zu testen.

In TP3 wurde mithilfe des *Cytokinese-blocked Micronuclei-Assays* eine Dosisabhängigkeit der Bildung von Mikronuklei (MN) in 82-6hTERT-Zellen bis in den Niedrigdosisbereich nachgewiesen. Bei einer Dosis von 10 mGy lagen allerdings zu hohe Schwankungen vor, die auch durch zusätzliche Experimente nicht reduziert werden konnten. Aktuell wird daher ein anderes experimentelles Setup zur MN-Analyse getestet und parallel der Koloniebildungsassay als weiterer Analyseendpunkt etabliert. In TP4 wurden die ineffiziente Reparatur und die korrespondierende Inaktivität der DNA-PK in MCF10A-Reporterzellen verifiziert. Für die sukzessive Übertragung dieser Experimente auf die Lebendzellmikroskopie (in enger Zusammenarbeit mit TP5) war es wichtig die MCF10A-Reporterzellen in der G1-Phase anzureichern und so pro Bildausschnitt (aus Lebendzellmikroskopiefilmen) möglichst viele Zellen analysieren zu können. Dies gelang mit dem CD4/6 Inhibitor Palbociclib, der in einem kürzlich durchgeführten Lebendzellmikroskopie-Experiment erfolgreich eingesetzt wurde.

Teilprojekt 5 und 6:

In TP5 und TP6 werden die molekularen Signalwege untersucht, die das Schicksal von Zellen mit unreparierten (strahleninduzierten) DSBs bestimmen. Diese TPs werden

Einblicke in pathogene Veränderungen geben, die ggf. eine erhöhte Krebsdisposition nach niedrigen Strahlendosen verursachen.

In TP5 wurden mit TP4 die Etablierungsstudien v.a. im Hinblick auf die Belichtungszeiten für die Lebendzellmikroskopie fortgesetzt. Weiterhin wurde eine neue Reporterzelllinie in RPE1-hTert Zellen hergestellt, deren bisher getestete Klone vielversprechend sind. Diese Zelllinie wird neben MCF10A-Reporterzellen aktuell verwendet, um eine bessere Einschätzung zur Auswirkung von Belichtungsstress während der Lebendzellmikroskopie zu erlangen. TP6 hat in Zusammenarbeit mit TP2, TP4 und TP5 ein neuronales Netzwerk zur automatischen Zählung von Foci trainiert, das sowohl für Mikroskopiebilder als auch für Bilder aus Lebendzellmikroskopiefilmen anwendbar ist. Derzeit wird das vielversprechendste Modell, welches auf der Expertise zweier Experimentatoren beruht, systematisch und statistisch validiert. Bisher scheint es in der Genauigkeit mit den Experimentatoren vergleichbar zu sein. Darüber hinaus wird das Programm zum Foci-Tracking optimiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die beschriebenen Studien der einzelnen Teilprojekte werden fortgesetzt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Es sind bisher keine Berichte oder Veröffentlichungen entstanden. Es fanden regelmäßige (kleine) Projektmeetings statt, um den Austausch, die Vernetzung und die Zusammenarbeit zu fördern.

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität Freiburg | | Förderkennzeichen: 02 NUK 070A |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt A | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2022 bis 31.07.2025 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 1.428.963,00 EUR | Projektleiter: Dr. Simon Procz | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Vorhabens ist die Entwicklung von zwei neuartigen Strahlungskamera-Prototypen namens OSKAR-3 und OSKAR-4, die mittels Analyse des Compton-Effekts eine direkte Lokalisierung radioaktiver Quellen ermöglichen. Hierfür werden Timepix-3/Timepix-4 Detektorchips in Kombination mit 3 – 5 mm dicken CdTe Sensoren verwendet. Gegenüber bestehenden Gamma-Kameras wird die Effizienz deutlich steigen und bei OSKAR-3 mindestens 25x, und bei OSKAR-4 mindestens 150x so hoch sein wie die aktueller Gamma-Kameras. Als zusätzliche Information wird die Strahlungskamera eine Radionuklid-Identifikation bieten, was in einigen Anwendungsfeldern einen weiteren, erheblichen Mehrwert gegenüber bestehenden Strahlungsdetektoren darstellt. Weiterhin werden nicht nur Gamma-Photonen detektiert und analysiert, sondern auch Beta-Teilchen. Das Einsatzgebiet dieser Strahlungskamera ist somit interdisziplinär: im Vorhaben wird der Nutzen für den nuklearen Rückbau, die Überprüfung von Altmittel, im Bereich Sicherheit und Terrorismusbekämpfung, im Katastrophenschutz sowie in der medizinischen Bildgebung evaluiert.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das vorliegende Forschungsvorhaben ist für eine Dauer von drei Jahren angelegt. Um das Forschungsvorhaben innerhalb dieser Zeit erfolgreich umsetzen zu können, ist ein zweistufiges Vorgehen notwendig. In den ersten zehn Monaten konzentriert sich der größere Teil der Arbeiten auf die Entwicklung der Strahlungskamera OSKAR-3, die auf dem kommerziell verfügbaren Timepix-3 Detektor basiert. Parallel hierzu werden neue, 5mm dicke Sensoren für die zweite Strahlungskamera OSKAR-4 entwickelt, die auf dem Timepix-4 basiert, sowie eine Auslese-Elektronik für den Timepix-4 Detektorchip.

Das Forschungsvorhaben ist in zwölf Arbeitspakete (AP) gegliedert:

- AP1: TPX3 Detektoren für OSKAR-3 Prototyp
- AP2: Algorithmen Radionuklid-Identifikation TPX3/TPX4
- AP3: Entwicklung OSKAR-3 Prototyp
- AP4: OSKAR-3 Prototyp Tests und Debugging
- AP5: Entwicklung einer Software-Plattform für den OSKAR-4 Prototyp
- AP6: Entwicklung Timepix-4 Auslese-Elektronik
- AP7: Entwicklung CdTe-Sensoren für Timepix mit 5mm Dicke
- AP8: Software-Anpassung OSKAR-3 -> OSKAR-4
- AP9: Hardware-Anpassung OSKAR-3 -> OSKAR-4 und Prototyp-Herstellung
- AP10: OSKAR-4 Prototyp Tests und Debugging
- AP11: Charakterisierung und Kalibrierung Timepix-3 und Timepix-4 Detektoren, Compton-Lokalisierungs-Algorithmen
- AP12: Evaluierung Strahlungskamera für BOS Behörden und weitere Endanwender

Die Universität Freiburg ist verantwortlich für die Durchführung der Arbeitspakete 3-11.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse im Berichtszeitraum

- AP1: Wie geplant wurden weitere Detektoren geliefert. Die aktuell verfügbaren Detektoren sind: drei 3-mm-CdTe-Detektoren und ein 5-mm-CdTe-Detektor. Es fehlt somit nur noch ein letzter Detektor.
- AP3: Interne Tests wurden durchgeführt, um den Identifikationsalgorithmus des OSKAR-3-B-Prototyps zu verbessern. Auch verschiedene Gehäuseversionen wurden getestet, um die Belüftung und Kühlung des Prototyps zu optimieren.
- AP4: Zwei Messkampagnen wurden bei den Projektpartnern durchgeführt, wobei nur minimale Änderungen am Gehäuse des Prototyps erforderlich waren. Für den nächsten Berichtszeitraum ist eine Messkampagne unter Einbeziehung externer Partner geplant.
- AP5: Die entwickelte Software-Plattform für den OSKAR-Prototyp wurde leicht modifiziert. Jetzt ist eine einfache grafische Benutzeroberfläche implementiert. Zudem wurden Fehler, die nach dem ersten Meilenstein entdeckt wurden, korrigiert.
- AP7: Eine Publikation mit den Ergebnissen der Energie-Kalibrierung des 5-mm-CdTe-Detektors ist in Vorbereitung. Außerdem wurden die neuen 3-mm-CdTe-Detektoren kalibriert, um sie mit dem OSKAR-3B-Prototyp (und folgenden Prototypen) zu verwenden.
- AP12: Der OSKAR-3-B-Prototyp wurde im 1. Quartal an den Projektpartner weitergeleitet, um Feedback von externen Agenturen zu erhalten. Derzeit wurden nur Rückmeldungen zur Verbesserung des Kühlsystems und des Gehäuses erhalten. Weitere Rückmeldungen werden im 3. Quartal nach der geplanten Messkampagne erwartet.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Weiterarbeiten richten sich nach dem Arbeitsplan.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum wurden keine Veröffentlichungen publiziert.

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung eingetragener Verein | | Förderkennzeichen: 02 NUK 070B |
| Vorhabensbezeichnung: OSKAR – Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt B | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheits- und Strahlungsforschung BMBF | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2022 bis 31.07.2025 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 217.076,00 EUR | Projektleiterin: Dr. Victoria Heusinger-Heß | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Der Mensch besitzt keinerlei Rezeptoren, um radioaktive Strahlung wahrnehmen zu können und benötigt somit technische Unterstützung, um diese gesundheitsbeeinträchtigende Gefahr überhaupt gewahr zu werden. Dies gilt sowohl im Bereich des nuklearen Rückbaus und der Überprüfung von Abfällen und Altmetall, aber insbesondere auch im Bereich der Terror- und Kriminalitätsbekämpfung. Die zu diesem Zweck im Rahmen von OSKAR weiterentwickelte Gamma-Kamera bietet im Vergleich zum sonst im portablen Bereich gebräuchlichen Geiger-Müller-Zählrohr den Vorteil, zum eine bildlich referenzierte Lokalisationsbestimmung der Strahlungsquelle zu ermöglichen, darüberhinaus wird das System aber auch eine Identifizierung des strahlenden Radionuklids bieten. Das EMI wird innerhalb des Projekts seine Kontakte zu diversen Endanwendern aus dem BOS-Bereich, insbesondere den Entschärferdiensten nutzen und die entwickelten Prototypen auf ihre Tauglichkeit und Fähigkeiten in Einsatzszenarien, insbesondere im Kontext des USBV-Verdachts evaluieren und die Ergebnisse in den Entwicklungsprozess zurückspiegeln, so dass am Ende des Projekts sichergestellt wird, dass das System für die BOS-Kräfte auch im robotergestützten Einsatz nutzbar ist.

Ein Bezug zu anderen derzeit laufenden Vorhaben besteht nicht.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Für das OSKAR Teilprojekt B relevante Arbeitspakete:

AP4 (FVM 11-18): OSKAR-3 Prototyp Tests und Debugging – Unterarbeitspaket AP4A: Evaluierung des Nutzens des OSKAR-3-Systems für BOS Behörden

AP10 (FVM 25-33): OSKAR-4 Prototyp Tests und Debugging – Unterarbeitspaket AP10A: Evaluierung des Nutzens des OSKAR-4-Systems für BOS Behörden

AP12 (FVM 1-36): Evaluierung Strahlungskamera für BOS Behörden und weitere Endanwender:

Design der Evaluationsdurchführungen und dafür notwendiger Versuchsumgebung und -objekte und Endanwendereinbindung begleitend zu AP4 & 10.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP10: Wurde noch nicht begonnen.

AP4: Es wurden entsprechend dem Projektplan zunächst Tests mit den am EMI verfügbaren Standardröntgenquellen durchgeführt. Hier hat sich gezeigt, dass bei Energieleveln bis zu 225 kV auch bei Langzeitmessungen (Maximalenergie der einfach am EMI verfügbaren Quellen) keine ausreichend guten Messungen mit dem OSKAR-System erzielt werden können.

Basierend auf diesen Ergebnissen wurden weitere Versuche am FMF durchgeführt mit 3 verschiedenen natürlichen Strahlungsquellen (Co 60 (3.7MBq), Cs137 (3.28 MBq) & Eu 152 (237.9 KBq)). Dabei wurden Abstände, Messdauer und Verstecke/Abschirmungen der Quellen variiert.

Die Ergebnisse lassen sich dabei wie folgt zusammenfassen:

- Messungen unterhalb von 250 kV (EMI-Röntgenquelle, Eu 152) sind nicht eindeutig
- Mit einer Scanzeit von 8-10 Min. und einem Quelle-Detektor- Abstand von ca. 1m konnten mit den anderen Quellen aussagekräftigere Messungen durchgeführt werden, eine genaue Lokalisierung war aber weiterhin nicht möglich
- Eine Erhöhung des Abstandes machte eine Erhöhung der Messzeit notwendig, um eine ungefähre Position der Quelle ablesen zu können
- Bei kürzeren Scanzeiten und oder höheren Abständen ist zwar das Vorhandensein einer Quelle ablesbar, eine Lokalisierung ist aber in der jetzigen Version des Detektors nicht eindeutig

AP12:

Die Ergebnisse der Tests wurden mit Endanwendern vom Strahlenschutz des Ministeriums für Umwelt, Klima und Energiewirtschaft Baden-Württemberg (UM BW) durchgehend gespiegelt, sowie Planungen bezüglich gemeinsamer Messkampagnen am KIT in Karlsruhe für das zweite Halbjahr 2024 aufgestellt und terminlich fixiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im 2. Halbjahr 2024 werden die Messkampagnen am EMI höhere energetische Strahlungsquellen erweitert (LinAc), sowie am FTU/KIT und den Räumlichkeiten des Strahlenschutzes am UM BW mit natürlichen Strahlern in verschiedenen Stärken und in unterschiedlichen Messparameterkonfigurationen (Abstände, Abschattung, Verstecke).

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

| | | | |
|--|--|---|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Alpharis Technology GmbH | | Förderkennzeichen: 02 NUK 070C | |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt C | | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF | | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2022 bis 31.07.2025 | | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 48.081,54EUR | | Projektleiter: Dr. Simon Procz | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Vorhabens ist die Entwicklung von zwei neuartigen Strahlungskamera-Prototypen namens OSKAR-3 und OSKAR-4, die mittels Analyse des Compton-Effekts eine direkte Lokalisierung radioaktiver Quellen ermöglichen. Hierfür werden Timepix-3/-4 Detektorchips in Kombination mit 3 – 5 mm dicken CdTe Sensoren verwendet. Gegenüber bestehenden Gamma-Kameras wird die Effizienz deutlich steigen. Als zusätzliche Information wird die Strahlungskamera eine Radionuklid-Identifikation bieten, was in einigen Anwendungsfeldern einen weiteren Mehrwert gegenüber bestehenden Strahlungsdetektoren darstellt. Weiterhin werden nicht nur Gamma-Photonen detektiert und analysiert, sondern auch Alpha- und Beta-Teilchen. Das Einsatzgebiet dieser Strahlungskamera ist interdisziplinär: im Vorhaben wird der Nutzen für den nuklearen Rückbau, die Überprüfung von Altmetall, im Bereich Sicherheit und Terrorismusbekämpfung, im Katastrophenschutz sowie in der medizinischen Bildgebung evaluiert.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Forschungsvorhaben ist für eine Dauer von drei Jahren angelegt. Um das Vorhaben innerhalb dieser Zeit erfolgreich umsetzen zu können, ist ein zwei-stufiges Vorgehen notwendig. In den ersten achtzehn Monaten konzentriert sich der größere Teil der Arbeiten auf die Entwicklung der Strahlungskamera OSKAR-3, basierend auf dem kommerziell verfügbaren Timepix-3 Detektor. Parallel hierzu werden neue, 5 mm dicke Sensoren und eine Auslese-Elektronik für die zweite Strahlungskamera OSKAR-4 entwickelt, die auf dem Timepix-4 basiert.

Die Alpharis Technology GmbH ist verantwortlich für die Durchführung des Arbeitspakets 2:

- AP2: Algorithmen Radionuklid-Identifikation TPX3/TPX4

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Gemäß Arbeitsplan fanden im aktuellen Berichtszeitraum nur vorbereitende Arbeiten im Hinblick auf die zweite Messkampagne statt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Weiterarbeiten richten sich nach dem Arbeitsplan und beinhalten insbesondere weitere Messungen an γ -Nukliden und die Analyse von β -Events in der zweiten Jahreshälfte des Jahres 2024.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum wurden keine Veröffentlichungen publiziert. Erste Veröffentlichungen, welche die Algorithmen zur clusterbasierten Kalibrierung und Radionuklid-Identifikation beschreiben, sind für die zweite Jahreshälfte 2024 in Vorbereitung.

| | | |
|---|---|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsklinikum – Klinik für Strahlentherapie – Arbeitsgruppe Strahlen-Osteoimmunologie; UKER | | Förderkennzeichen: 02 NUK 073 |
| Vorhabensbezeichnung: NukSiFutur-Nachwuchsgruppe TOGETHER: (Osteo-) Immunologische geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten in der Strahlenempfindlichkeit und deren Konsequenzen für Perspektiven im Strahlenschutz | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Förderung von Nachwuchsgruppen aus den Natur- und Ingenieurwissenschaften: „Kreativer Nachwuchs forscht für die Nukleare Sicherheits-, Strahlen- und Rückbauforschung (NukSiFutur),“ | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2022 bis 30.06.2027 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 1.832.438,00 EUR | Projektleiter: Dr. Lisa Deloch | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Bislang gibt es einzelne Untersuchungen zur geschlechtsspezifischen Strahlenempfindlichkeit, allerdings fehlt es noch an systematischen Untersuchungen besonders in Bezug auf (osteo)immunologische Vorgänge. Bei den Arbeiten wird nun nicht nur Geschlecht, sondern auch Alter und Entzündungsstatus sowie verschiedene Strahlenqualitäten untersucht. Somit wird eine große Bevölkerungsdichte abgebildet und ein breites Spektrum an Strahlenschutz-relevanten Fragestellungen abgedeckt. Untersucht werden Arbeitsplatz-relevante Sicherheitsaspekte nach chronischer Exposition (Mixed Beam, Röntgenstrahlung), (Osteo-)Immunologische Auswirkungen einer Radonexposition zur besseren Risikoabwägung im Strahlenschutz, sowie als zukünftige Perspektive im Strahlenschutz die Protonenstrahlung, welche v.a. in der Krebstherapie von Kindern und der Raumfahrt eine Rolle spielt.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In P1 werden derzeit die fertiggestellten Pläne zum Aus- und Umbau der Radonkammer mit dem GSI Helmholtzzentrum Darmstadt final abgeklärt. Weiterhin wurde die Mixed Beam Einheit final geplant und ein Konzept zur Vorlage in der Abteilung für Medizinphysik erarbeitet, welches im Anschluss mit dem Strahlenschutz abgesprochen werden kann. Die Etablierungsarbeiten zur Isolation von murinen Haut- und Lungenfibroblasten wurden abgeschlossen. Erste Versuche zur Charakterisierung der Fibroblasten laufen derzeit. Das Review über Einrichtungen und Systeme für biologischen Strahlenforschung in Europa wird noch im Q2/2024 erneut eingereicht werden. In P2 wurden die ersten Makrophagen Versuche zu 6 Wochen alten Männchen und Weibchen abgeschlossen. Es zeigte sich, dass es in Bezug auf Oberflächenmarker mit Ausnahme einer Abnahme von CD206 und CD86 bei 1,0 und 2,0 Gy in entzündlichen M1 Makrophagen keine signifikanten Veränderungen vorlagen. Interessant ist hierbei jedoch, dass CD206, ein eher anti-entzündlicher Marker, nur bei weiblichen Tieren und CD86, ein eher entzündlicher Marker, nur bei männlichen Tieren erniedrigt vorlag. Eine Abnahme der ROS Expression lag in weiblichen und männlichen Tieren vor, wobei die Zunahme der ROS-level in männlichen Tieren deutlicher und stabiler erfolgte. Die Doktorandin, welche P2 bearbeitet, wurde für ihre Teilnahme am *European Workshop for Rheumatology Research* in Genua, Italien mit einem Reisestipendium der DeGBS sowie mit einem *Travel Grant* des EULAR (*European Alliance of Associations for Rheumatology*) ausgezeichnet. In P3 ist ein erster Vergleich der Geschlechtsabhängigen Osteoklastendifferenzierung in 6 Wochen alten Tieren abgeschlossen. TRAP Färbung, ROS Messung sowie die durchgeführten ELISA lieferten erste Hinweise auf geschlechtsspezifische Differenzierungsmuster sowie im Aktivierungsstatus nach Bestrahlung. Weiterhin konnte die Doktorandin den für die Arbeit erforderlichen Tierschutzkurs (FELASA B) abschließen und nahm am FORKA Statusseminar teil. Zusätzlich wurden Untersuchungen zum Einfluss der Bestrahlungsenergie (120 kV, 250 kV, 6 MV) auf die Differenzierung von Osteoklasten und Makrophagen durchgeführt. Hier zeigte sich, dass eine Bestrahlung mit höherer Energie nicht zwangsläufig zu stärkeren Effekten führt. Diese Untersuchungen sind wichtig, da gezeigt wird, dass im Strahlenschutz nicht nur die Dosis sowie die Strahlenqualität eine Rolle spielt, sondern auch die aufgewendete Energie.

Eine medizinische Doktorarbeit, welche zum Ende des Q1/2024 hin begonnen wurde und sich mit humanen Makrophagen sowie Zytokinuntersuchungen im Blut von Probanden verschiedenen Geschlechts und Alters beschäftigt, ist sehr gut angelaufen und erzielte bereits erste Ergebnisse. Die medizinische Doktorarbeit (Start Q4/2023), welche sich vorrangig mit dem Einfluss von Zelltodesformen auf die Differenzierung von Osteoklasten beschäftigt, konnte u.a. zeigen, dass Bestrahlung mit 0,5 Gy und 2 Gy im entzündlichen Hintergrund zu einer Reduktion der Osteoklasten-Anzahl führte. Zugabe des Apoptose-Inhibitors Z-VAD führte hierbei zu einer Normalisierung der Anzahl der LDRT-behandelten Osteoklasten wohingegen die Anzahl der mit 2 Gy behandelten Osteoklasten weiterhin

erniedrigt blieb. Alle Mitglieder der Arbeitsgruppe besuchten im Q2/2024 die Forschungs-Neutronenquelle am FRM II in Garching, weiterhin präsentierten die Doktoranden ihre Daten in einem gemeinsamen Workshop der drei NukSiFutur Arbeitsgruppen. Die Daten wurden ebenfalls auf dem Jahreskongress der DEGRO in Form von Postern (5), Vorträgen (3) und eines Refresherkurses vorgestellt. Die eingereichten Abstracts wurden als Kurzveröffentlichung in Strahlentherapie und Onkologie veröffentlicht und liegen dem Bericht bei. Im selben Journal wurde im Q1/2024 eine Special Issue „*Gender-specific differences in radiation oncology treatment*“ unter Leitung der Projektleitung gestartet. Die Projektleitung stellte die Daten der Arbeitsgruppe ebenfalls im Rahmen von eingeladenen Vorträgen vor. Zum Beispiel in einer Fortbildungsveranstaltung der DGMP, der Frühjahrstagung der DPG in Berlin sowie in einem Vortrag des Collegium Alexandrinum. Im Q1/2024 wurde weiterhin ein Interview der Projektleitung im Tagesspiegel angefragt und veröffentlicht.

4. Geplante Weiterarbeiten

Geplant ist weiterhin der Besuch des jDeGBS Nachwuchssymposiums, auf dem 3 eingereichte Abstracts vorgestellt werden. Weiterhin sind zwei Kurzveröffentlichungen im Rahmen der „Literatur kommentiert“ Initiative der jDEGRO geplant. Im Rahmen der Makrophagen und Osteoklastenversuche werden nun 12 Wochen alte weibliche und männliche Tiere untersucht. Die medizinischen Doktorarbeiten sollen sich, nach den zum Großteil abgeschlossenen Differenzierungsversuchen, nun auch mit der Aktivität nach Niedrigdosisbestrahlung der untersuchten Zelltypen beschäftigen. Die Versuche, welche sich mit dem Umbau der Radonkammer sowie ein erster Antrag an den Strahlenschutz für den Bau der Mixed Beam Einheit sind bis Q4/2024 geplant. Weiterhin ist ein Besuch des Forschungsretreats des Graduiertenverbundes MedTech in Buttenheim Q3/2024 mit Präsentation der Forschungsergebnisse und Vernetzung in einem interdisziplinären Feld geplant.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- (1) Under Revision: T. Weissmann*, L. Deloch*, M. Grohmann, M. Trommer, A. Fabian, F. Ehret, S. Stefanowicz, A. Rühle, S. Lettmaier, F. Putz, M. Shariff, S. Wegen, J. Matschke, E. Sperk*, A. Schröder* German Radiation Oncology's Next Generation: A web-based Survey of Young Biologists, 2 Medical Physicists, and Physicians – from Problems to Solutions * Contributed equally; Strahlentherapie und Onkologie
- (2) Eingereicht: T. Unterleiter, M. Rückert, L. Winterling, L. Ruspeckhofer, T. Weissmann, F. Putz, R. Fietkau, C. Bert, U. S. Gaipf and L. Deloch, Experimental setups for different radiation conditions to address radiation-protection-relevant questions in Europe
- (3) Berliner Tagesspiegel, „Strahlentherapie gegen Schmerzen. So gut hilft sie bei Arthrose“, 20.02.2024
- (4) CCC Hannover, Newsletter 01/2024
- (5) Geschlechts-spezifische Unterschiede in der Immunantwort von Makrophagen nach Exposition mit Röntgenstrahlung im Niedrigdosisbereich; Laura Ruspeckhofer, Lena Winterling, Tom Unterleiter, Michael Rückert, Thomas Weissmann, Rainer Fietkau, Udo S. Gaipf, Lisa Deloch
- (6) Untersuchung von Geschlechts-spezifischen Unterschieden nach niedrig-dosierter Röntgenbestrahlung auf murine Osteoklasten; Lena Winterling, Laura Ruspeckhofer, Tom Unterleiter, Michael Rückert, Thomas Weissmann, Rainer Fietkau, Udo S. Gaipf, Lisa Deloch
- (7) Apoptose spielt eine Rolle in der Modulation der Knochenhomöostase nach hohen und niedrigen Dosen, Anna Fliedner, Tom Unterleiter, Lena Winterling, Laura Ruspeckhofer, Michael Rückert, Thomas Weissmann, Tina Jost, Benjamin Frey, Rainer Fietkau, Udo S. Gaipf, Lisa Deloch
- (8) Untersuchung geschlechtsspezifischer Effekte in murinen Haut- und Lungenfibroblasten, Tom Unterleiter, Michael Rückert, Laura Ruspeckhofer, Lena Winterling, Michael Rückert, Thomas Weissmann, Rainer Fietkau, Christoph Bert, Udo S. Gaipf, Lisa Deloch

(9) Planung eines Bestrahlungssystems zur Untersuchung der Wirkung unterschiedlicher Strahlungstypen auf Zellen im Hinblick auf Tumorbekämpfung, Tom Unterleiter, Michael Rückert, Laura Ruspeckhofer, Lena Winterling, Thomas Weissmann, Rainer Fietkau, Christoph Bert, Udo S. Gaipl, Christoph Bert, Lisa Deloch

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Hochschule Mittelhessen (THM) | | Förderkennzeichen: 02 NUK 076A |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt A | | |
| Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2025 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 419.577,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. Klemens Zink | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das wissenschaftliche Vorhabenziel ist die Erarbeitung grundlegender strahlenbiologischer und strahlenphysikalischer Daten und Methoden sowie die Entwicklung neuer Technologien für die ^{12}C -Partikeltherapie, die erforderlich sind um die Therapie thorakaler Tumore entscheidend zu verbessern. Mit den strahlenbiologischen Untersuchungen soll geklärt werden, welche DNA-Schadenserzeugung und damit Reparaturprozesse nach Bestrahlung vorliegen, wie durch Targeting der beiden wichtigsten Signalwege eine spezifische Strahlensensibilisierung der Tumorzellen erreicht werden kann, und wie durch Modulation der Immunreaktionen nach Bestrahlung eine systemische Wirkung der ^{12}C -Ionen bewirkt wird. Mit den dabei gewonnenen Erkenntnissen sollen die Grundlagen für ein neues Konzept einer gezielten lokalen sowie effektiven, systemischen Therapie mittels einer ^{12}C -Ionenbestrahlung geschaffen werden.

Die in den biologischen Projekten erhobenen Daten sollen zur Weiterentwicklung des Local-Effect-Modells (LEM) genutzt werden, um eine solidere Basis für die Berechnung der biologisch effektiven Dosisverteilung bei der Bestrahlungsplanung zu schaffen. Begleitet werden diese Untersuchungen mit neuen Ansätzen der Mikro- und Nano-Dosimetrie. Mit diesen Methoden werden auf Grundlage von Monte-Carlo-basierten Simulationen der Teilchentrajektorien auf sub-zellulären Skalen unabhängig von LEM Daten zur Relativen Biologischen Wirksamkeit gewonnen werden.

Durch eine neuartige Technologie sollen Verfahren etabliert werden, die trotz der beachtlichen Organ- und Tumorbewegung durch Atmung und Schluckakt eine räumlich und zeitlich präzise Dosisapplikation der ^{12}C -Ionen mit hoher Dosis im Tumor und gleichzeitiger maximaler Schonung des Normalgewebes möglich macht. Darüber hinaus werden Methoden entwickelt, die es erlauben werden, die mikroskopischen Inhomogenitäten des Lungengewebes und die damit verbundene Verbreiterung des Bragg-Peaks in der patientenindividuellen Dosisberechnung und –optimierung zu berücksichtigen.

Die Bearbeitung des Verbundprojekts erfolgt in Zusammenarbeit mit den Partnern Philipps-Universität Marburg (UMR), GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung (GSI), Universitätsklinikum Gießen-Marburg (UKGM), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) und Justus-Liebig-Universität Gießen (JLU).

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das gesamte Verbundvorhaben der sieben wissenschaftlichen Partner beinhaltet sieben wissenschaftliche Arbeitspakete sowie ein übergeordnetes Arbeitspaket zum Projekt- und Qualitätsmanagement.

- **AP 1:** Reparatur von Doppelstrangbrüchen nach Bestrahlung mit ^{12}C -Ionen (UKE/UMR)
- **AP 2:** Strahlensensibilisierung von Tumorzellen durch Inhibition von intrazellulären Signalwegen (UMR/UKGM)
- **AP 3:** Kombination von ^{12}C -Bestrahlung und Immuntherapie (UMR/JLU)
- **AP 4:** Weiterentwicklung LEM zur verbesserten Berechnung der relativen biologischen Wirksamkeit (RBE) von ^{12}C -Strahlung bei thorakalen Tumoren (GSI)
- **AP 5:** Monte Carlo Simulationen auf zellulären Skalen zur Berechnung der relativen biologischen Wirksamkeit (RBE) von ^{12}C -Strahlung (THM/UMR)
- **AP 6:** Modulation (Verbreiterung) des Bragg-Peaks von ^{12}C -Strahlung beim Durchgang durch Lungengewebe (GSI/THM)
- **AP 7:** Entwicklung von 3D-Reichweitenmodulatoren für die schnelle Bestrahlung thorakaler Tumore (GSI/THM)
- **AP 8:** Koordination und Management (THM)

Der vorliegende Zwischenbericht bezieht sich auf die Arbeitspaket 5 und 8, die federführend vom Projektpartner THM verantwortet werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP5:

Im Rahmen der Untersuchungen zur FRICKE-Dosimetrie wurden weitere Messungen am Marburger Ionenstrahl-Therapiezentrum mit Protonen- und Kohlenstoff-Strahlen durchgeführt, um insbesondere die angesetzte Lösung zu optimieren. Durch Verwendung von Xylenolorange in Verbindung mit der FRICKE-Lösung konnte außerdem das Messsignal signifikant erhöht werden, sodass nun für die weiteren Arbeiten eine robuste Lösung zur Verfügung steht.

Außerdem wurden Untersuchungen zur Entstehung von H_2O_2 in Protonen-, Kohlenstoff- und Elektronenstrahlen durchgeführt und die Abhängigkeit der Ausbeute von H_2O_2 als Funktion der Dosisrate untersucht. Hierfür wurden auch Messungen an der Physikalisch-Technischen-Bundesanstalt (PTB) durchgeführt, die Elektronenstrahlen mit ultra-hohen Dosisraten zur Verfügung stellen.

Parallel zu den Experimenten wurden Monte-Carlo Simulationen optimiert. Durch eine exakte Berücksichtigung der zeitlichen Struktur der Bestrahlung in der Simulation, ist es nun möglich, die Abhängigkeit der H_2O_2 -Produktion von der Dosisrate auch simulationstechnisch darzustellen. Darüber hinaus wurden in Zusammenarbeit mit AP4 Simulationen zur Bestimmung der Verteilung von DNA-Schäden durchgeführt.

AP8:

Vom 20. bis 22. März wurde in Marburg ein zweitägiges PARTITUR-Seminar organisiert. Mit Vorträgen aus Medizin, Biologie und Physik wurden die Promovierenden auf die Aufgaben im Projekt vorbereitet und insbesondere ein interdisziplinäres Verständnis für die Strahlentherapie entwickelt. Darüber hinaus wurden die Inhalte der einzelnen Arbeitspakete im Rahmen einer Postersession präsentiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP5:

Die Ergebnisse der Untersuchungen zur Abhängigkeit der H₂O₂-Produktion von der Dosisrate sollen im nächsten Schritt publiziert werden.

Außerdem sollen die Monte-Carlo Simulationen zur FRICKE-Dosimetrie in Verbindung mit Xylenolorange optimiert werden. Aktuell ist eine Berücksichtigung von Xylenolorange in den Simulationen nicht möglich. Hierfür muss unter anderem der Extinktionskoeffizient der Lösung messtechnisch bestimmt werden.

Im Rahmen der Messungen zur FRICKE-Dosimetrie und H₂O₂-Produktion stehen außerdem Untersuchungen zum Einfluss verschiedener Scavenger an, also Moleküle, die gezielt in die Dynamik der chemischen Phase der Strahlenwirkung eingreifen. Hierzu soll insbesondere untersucht werden, ob die Rolle der Scavenger in den Monte-Carlo Simulationen realistisch modelliert wird. Des Weiteren sollen Zelleexperimente zur Validierung des Monte-Carlo Codes durchgeführt werden.

AP8:

Das nächste Retreat ist für den 9./10.10.2024 im Martin-Niemöller-Haus in Schmitten/Arnoldshain geplant.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Zink K, Baumann KS, Theiss U, Subtil F, Lahrmann S, Eberle F, Adeberg S. *Organization and Operation of Multi Particle Therapy Facilities: The Marburg Ion-Beam Therapy Center, Germany (MIT)*. Health & Technology (2024) <https://doi.org/10.1007/s12553-024-00881-4>

| | |
|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Philipps-Universität Marburg Biegenstr. 10 35032 Marburg | Förderkennzeichen: 02 NUK 076B |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt B | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie/Nukleare Sicherheitsforschung | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2025 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 478.115,00 EUR | Projektleiter: Dr. Ulrike Theiß (geb. Schötz) |

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Die geltende Strahlenschutzgesetzgebung fordert bei therapeutischen Anwendungen ionisierender Strahlung zum Schutz des Patienten eine Optimierung der Dosisverteilung im Zielvolumen und in den angrenzenden Risikostrukturen. Partikelstrahlen wie 12C-Ionen zeichnen sich durch eine hohe biologische Wirksamkeit sowie bedingt durch ihre physikalischen Eigenschaften auch durch das vorhandene Potenzial der räumlich hochpräzisen Dosisapplikation aus. Damit sind zumindest theoretisch die Voraussetzungen für

eine Dosisreduzierung im Normalgewebe gegeben, ohne dadurch die Heilungsrate der Tumoren zu verringern. Um auch hochkomplexe und insbesondere bewegte Tumoren, wie z.B. thorakale Tumoren erfolgreich behandeln und diese Dosisreduktion umsetzen zu können, bedarf es aber weiterer substantieller Verbesserungen sowohl bei den Kenntnissen der biologischen Strahlenwirkung als auch in der Technologie der strahlenphysikalischen Applikation.

Mit den strahlenbiologischen Untersuchungen soll geklärt werden, welche Wirkung die 12C-Bestrahlung auf

Tumor und Normalgewebe hat und wie negative Auswirkungen der Bestrahlung zum Schutz des Patienten minimiert werden können. Dafür werden zwei zentrale Punkte adressiert: Wie kann durch Targeting der beiden wichtigsten Signalwege MAPKK/MEK-1/-2/ERK sowie PI3K-mTOR eine spezifische Strahlensensibilisierung erreicht werden? Wie kann durch Modulation der Immunreaktionen nach Bestrahlung die Immunogenität des Gewebes gesteigert und eine systemische Wirkung der 12C-Ionen bewirkt werden? Mit den dabei gewonnenen Erkenntnissen sollen die Grundlagen für ein neues Konzept einer gezielten lokalen sowie effektiven, systemischen und nebenwirkungsarmen Therapie mittels einer 12C-Ionenbestrahlung geschaffen werden

Das Projekt ist Teilprojekt B innerhalb des Verbundvorhabens PARTITUR 02NUK076, es bestehen Zusammenarbeiten mit den Teilprojekten A (THM Gießen), C (GSI Darmstadt), D (JLU Gießen), E (UKE Hamburg).

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Teilprojekt B gliedert sich in die zwei Arbeitspakete (AP) Targeting und Immunogenität.

AP Targeting nach 12C Bestrahlung (Projektleitung: Florentine Subtil)

Ziel ist es, für NSCLC ein gezieltes duales Targeting in Kombination mit einer 12C-Bestrahlung zu etablieren. Die Versuche konzentrieren sich dabei auf die beiden häufig im NSCLC mutierten Signalwege MAPKK/MEK-1/-2/ERK sowie PI3K-mTOR, wobei in NSCLC-Zelllinien die Aktivierung der beiden Signalwege nach 12C-Bestrahlung bestimmt wird.

AP Immunogenität nach 12C Bestrahlung (Projektleitung: Ulrike Theiß, geb. Schötz)

Ziel des Projekts ist es, die stimulierenden sowie auch die negativen Auswirkungen einer 12C-Bestrahlung auf die Immunogenität des Tumors sowie der Mikroumgebung zu bestimmen, um damit die strahlenbiologischen Voraussetzungen für den Einsatz einer gezielten Immuntherapie in Kombination mit einer 12C-Bestrahlung zu erarbeiten.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP Targeting:

Ziel ist es, für NSCLC ein gezieltes duales Targeting in Kombination mit einer 12C-Bestrahlung zu etablieren. Die Versuche konzentrieren sich dabei auf die beiden häufig im NSCLC mutierten Signalwege MAPKK/MEK-1/-2/ERK sowie PI3K-mTOR. Mit dem Versuch (V2.1) soll in NSCLC-Zelllinien die Aktivierung der beiden Signalwege nach 12C-Bestrahlung bestimmt werden. Da diese Signalwege miteinander interagieren, wird ein „Doppeltargeting“ mit den Inhibitoren BEZ235 (PI3K/mTOR-Inhibitor) und PD98059 (MAPKK/MEK-1/-2/ERK-Inhibitor) durchgeführt. Der Einfluss dieser Inhibition soll bezüglich Zellüberleben (V2.2) als auch DSB-Reparatur (V2.3) sowohl für die Zelllinien sowie zusätzlich auch für Tumorproben mittels des *Ex-vivo* Assay erfasst werden. Für beide Signalwege soll darüber hinaus der Einfluss der Inhibitoren auf wichtige Parameter wie Migrations- bzw. Invasionsfähigkeit der Zellen sowie auch die Angiogenese im Tumor erfasst werden (V2.4 und V2.5).

Für den Berichtszeitraum vorgesehen waren folgende Arbeiten:

V2.1: Aktivierung des MAPKK/MEK-1/-2/ERK- und PI3K/mTOR-Signalweges: Evaluation des MAPKK/MEK-1/-2/ERK- und PI3K/mTOR Signalweges nach 12C-Bestrahlung mittels Western Blot.

V2.2: Einfluss der dualen Inhibition auf Strahlenempfindlichkeit: Bestimmung der Überlebensrate der NSCLC-Linien mittels Kolonietest nach 12C-Bestrahlung bei dualer Inhibition des MAPKK/MEK-1/-2/ERK- und PI3K/mTOR Signalweges mit BEZ235 und PD98059.

V2.3: Einfluss der dualen Inhibition auf DSB-Reparatur: Bestimmung der DSB-Reparatur in den NSCLC-Linien sowie frischen Tumorproben mittels Immunfluoreszenz (gammaH2AX, 53BP1) sowie der beteiligten Reparaturwege nach 12C-Bestrahlung bei dualer Inhibition des MAPKK/MEK-1/-2/ERK- und PI3K/mTOR Signalweges mit BEZ235 und PD98059.

V2.1 bis V2.3: Bisher wurden für Arbeiten mit den NSCLC-Zelllinien 4 medizinische Doktorarbeiten vergeben und Versuche durchgeführt. Aktuell laufen die Auswertungen dieser Versuche und weiterer Zelllinien.

Bisherige Ergebnisse: Bei Bestrahlung mit Photonen bewirkt eine Inhibition des PI3K/mTOR-Signalwegs eine Hemmung der DSB-Reparatur mit einem deutlichen Anstieg in der Zahl der residualen DNA-DSB (DNA-Doppelstrangbrüche) der G1-Phase Zellen, wie sie 24 h nach Bestrahlung in den Zellen nachgewiesen werden. Im Vergleich dazu hat eine Inhibition von MAPK keinen erkennbaren Einfluss auf die DSB-Reparatur. Bei einem Doppeltargeting beider Signalwege wird nur in A549-Zellen im Vergleich zu den Zelllinien H661, H1299, H1975 eine weitere Steigerung in der Hemmung der DSB-Reparatur beobachtet. Bei Bestrahlung mit 12C-Ionen zeigen sich sehr ähnliche Effekte, die allerdings jeweils etwas geringer ausgeprägt sind.

Herr Fabian Henrich hat erste Experimente an Zelllinien nach dualen Targeting und Bestrahlung durchgeführt, hier wertet er die Versuche aus zur Bestimmung des klonogenen Überlebens und zur Bestimmung residueller DNA-Doppelstrangbrüche (DNA-DSB) aus. Zudem konnten *ex vivo* Assay Proben von zwei Tumoren für AP2 gewonnen werden. Diese Proben wurden mit den Inhibitoren behandelt und bestrahlt. Hier soll mit der Auswertung zur Bestimmung residueller DNA-DSB in Zusammenarbeit mit AP1 begonnen werden.

AP Immunogenität:

Die immunologischen Untersuchungen erfolgen weitestgehend am *Ex-vivo* Assay (Zusammenarbeit mit Teilprojekt D) und werden durch ein Kokulturmodell von NSCLC-

Zelllinien mit Immunzellen ergänzt. Es soll bestimmt werden, in welchem Ausmaß der durch eine 12C-Bestrahlung ausgelöste Tumorzelltod zur Freisetzung immunologischer Faktoren führt (V1). Zudem sind die Auswirkungen auf vorhandene Immunzellpopulationen und die Immun-Escape-Reaktion (strahleninduzierte Apoptose in Immunzellen, PD-1 Expression auf Immunzellen, T-Zellzytotoxizität) zu bestimmen (V2). Erfasst werden soll ebenfalls der Einfluss der 12C-Bestrahlung auf die PD-L1 Expression des Tumors und deren Abhängigkeit von der Hierarchie der DSB-Reparatur (Zusammenarbeit mit Teilprojekt E) oder der induzierten Signalwege (Zusammenarbeit mit AP Targeting) (V3)

Für den Berichtszeitraum vorgesehen waren folgende Arbeiten:

V1 bis V3: Bisher konnten *ex vivo* Assay Proben von drei Tumoren gewonnen werden. Die Analysen werden fortgeführt.

V1: Messung cytosolischer DNA-Fragmente (Sibylla Kohl). Die Bestrahlung der NSCLC Zelllinien ist abgeschlossen. Aktuell werden die Proben ausgewertet.

V3: Darstellung der PD-L1 Expression in Lungentumorzelllinien (Naomi Metten, David Schwenker). Die Charakterisierung der PD-L1 Expression auf Ebene der Oberflächenexpression, Totalprotein und Genexpression ist abgeschlossen. Aktuell erfolgen Versuche in der Kokultivierung von NSCLC Zelllinien mit Jurkat Zellen. Eine Durchflusszytometrie zur Charakterisierung von T Zellpopulationen in peripherem Blut wird etabliert.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP Targeting:

Alle Untersuchungen von V2.1 bis V2.3 werden weiter an den verschiedenen NSCLC-Zelllinien bearbeitet, die *Ex-vivo* Untersuchungen an humanen PCLS haben begonnen.

Diese Untersuchung von V2.1 bis V2.3 sind für das komplette 1. und 2. Jahr nach Bewilligung geplant.

AP Immunogenität:

V1-V3: Der *Ex-vivo* Assay an hPCLS soll im nächsten Halbjahr mit der Auswertung in Zusammenarbeit mit AP Targeting und dem Kollaborationspartner am UKE Hamburg weitergeführt werden. Folgende Auswertungen werden vorgenommen: Proliferation, Immunzellpopulationen, γ H2AX-Foci.

V1: Die cytosolischen DNA-Fragmente an NSCLC-Zelllinien werden final ausgewertet.

V3: Die Charakterisierung der PD-L1 Expression auf den NSCLC-Zelllinien in Kokultur mit Immunzellen soll etabliert werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

DEGRO2024, Kassel

AP Targeting:

Vortrag: VS06-6-jD; Etablierung eines Ex-Vivo Assay aus humanen NSCLC Tumoren für die Bestrahlung mit Kohlenstoffionen und Photonen. Henrich F, Elsesy M, Mansouri S, Kohl S, Metten S, Adeberg S, Hattar K, Savai R, Ruppert C, Mansour WY, Subtil FSB, Theiß U

Poster: P20-12; Wirkung einer PI3K/mTOR- und MAP-Kinase-Inhibition auf die Strahlensensitivität von NSCLC-Zellen nach Bestrahlung mit 12C-Ionen und Photonen. Subtil FSB, Zaigler D, Ziesenitz V, Brinker R, Henrich F, Kohl S, Hattar K, Engenhardt-Cabillic R, Dikomey E, Eberle F, Adeberg S, Theiß U

AP Immunogenität:

Vortrag: Seneszenz und Tumormikroumgebung: Chancen für neue Targets und Wege aus der Therapieresistenz; Session SYM01: Biologie; U. Theiß

Vortrag: VS08-3-jD; Reparaturmechanismen von DNA-Schäden nach 12C-Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren; Oebbeke T, Kohl S, Recknagel N, Engenhardt-Cabillic R, Dikomey E, Adeberg S, Subtil FSB, Theiß U

- Poster: P11-10-jD; Wirkung einer 12C Ionenbestrahlung auf die PD-L1 Expression in NSCLC Zelllinien. Metten N, Kohl S, Adeberg S, Hattar K, Savai R, Subtil FSB, Theiß U
- Poster: P11-11-jD; Ein ATR Knockdown wirkt in HPV-positiven HNSCC Zellen strahlensensibilisierend, jedoch nicht in HPV-negativen. Kohl S, Subtil FSB, Climenti C, Anees H, Parpys AC, Engenhardt-Cabillic R, Adeberg S, Dikomey E, Theiß U
- Poster: p-jD; Experimentelle Verifizierung der Strahlenwirkung in der chemischen Phase von Geant4-DNA. Weishaar D, Erdmann R, Derksen L, Zink K, Keil B, Theiß U, Adeberg S, Breitenbach C, Baumann KS
- Poster: P20-6; Wirkung von Protonen auf HPV-negative und - positive HNSCC-Zellen und gezielte Verstärkung durch PARP-Inhibition; Waldenmaier K., Klein P., Brinker R., Eberle F., Engenhardt-Cabillic R., Dikomey E., Subtil FSB., Adeberg S., Theiß U.

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH | | Förderkennzeichen: 02 NUK 076C |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt C | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2025 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 617.860,00 EUR | Projektleiter: Dr. Christian Graeff | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Die PARTITUR-Arbeitspakete der GSI befassen sich mit physikalisch-technischen Aspekten sowie der biophysikalischen Modellierung der Strahlenwirkung in der Lunge.

Mit dem Arbeitspaket **AP4** soll ein für die klinische Nutzung der ^{12}C -Ionen essentielles biophysikalisches Modell (LEM) zur Vorhersage der biologischen Wirksamkeit weiterentwickelt werden.

Mit den Arbeitspaketen AP6 und AP7 sollen wichtige technologisch-physikalische und dosimetrische Voraussetzungen für die Bestrahlung bewegter Lungentumoren mit ^{12}C -Ionen geschaffen werden. **AP6** beschäftigt sich mit der Reichweitenmodulation von Partikelstrahlen in der Lunge; Ziel ist die adäquate Berücksichtigung dieses physikalischen Effekts und seiner Auswirkungen auf die Radiobiologie in der patientenindividuellen Dosisoptimierung und Dosisberechnung. Mit dem Arbeitspaket **AP7** soll, basierend auf der Weiterentwicklung eines 3D-Reichweitenmodulators, durch Reduktion der Bestrahlungszeiten auf wenige Sekunden ein völlig neuer technologischer Weg der Bewegungskompensation beschritten werden.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP4 Strahlenbiologische Modellierung durch das Local-Effect-Modell (Dr. Michael Scholz):

- Etablierung der Basisdaten / RBW-Tabellen
- Vergleich der vorhergesagten Schadensausbeute und –komplexität mit MC-Modell
- Implementierung und Validierung der Reparaturpfads-Abhängigkeiten
- Modellierung Tumorheilung, Toleranzdosen und Sekundärtumorinduktion
- Systematische Bestrahlungsplanungsstudien

AP6 Bragg-Peak Modulation (Dr. Christian Graeff):

- Messungen der Lungenmodulation im Kohlenstoffstrahl
- Validierung der erhöhten RBW im modulierten Dosisabfall
- Modulations-Modell zur RBW-gewichteten Dosisberechnung auf Basis von Patienten-CTs.

AP7 3D-Reichweitenmodulator (Dr. Ulrich Weber):

- Integration von Gewebe-Inhomogenitäten in die Optimierung des 3D-RWM
- Optimierungsverfahren für den 3D-RWM für Mehrfelder- und IMPT-Bestrahlungen
- Integration biophysikalischer Modelle in die Optimierung der Geometrie des 3D-RWMs
- Integration der Algorithmen in experimentelle Software-Plattform zur Bestrahlungsplanung
- Monte-Carlo basierte und experimentelle Validierung der 3D-RWM mittels 2D- und 3D-Dosimetrie

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In **AP4** wurde die Infrastruktur zur Berechnung von RBE Werten im klinischen Kontext ausgebaut. Hierzu wurden der Einfluss physikalischer Basisdaten auf RBE Berechnungen mit verschiedenen Modellen untersucht, und ein Standardverfahren definiert, um zukünftige Vergleichbarkeit solcher Rechnungen zu gewährleisten.

In Zusammenarbeit mit AP5 wurden Rechnungen zu Schadensausbeuten mit LEM (WP4) und Monte Carlo Methoden (WP5) für verschiedene Strahlenqualitäten durchgeführt.

In **AP6** wurde ein Manuskript zur Methodik der Bestrahlungsplanung in aufrecht positionierten Lungenkrebs-PatientInnen eingereicht. Das Manuskript beschreibt Verfahren zur vergleichenden Planung mit liegenden PatientInnen trotz der signifikanten anatomischen Änderungen in der aufrechten Körperposition. Die Vorbereitungen der Überlebenskurven-Experimente wurden abgeschlossen und ein Termin zur Durchführung im September festgelegt.

AP7: In Q1-2024 wurden FLASH-Experimente vorbereitet; u.a. durch Bau eines 3-Achsen-Wasserphantoms zum Anfahren beliebiger Mess-Positionen zur automatischen Vermessung von 50-100 FLASH-Bestrahlungen mit zwei PinPoint-Ionisationskammern. Diese Technik wurde im März an der GSI (Cave-A) erfolgreich angewandt, mit demselben Modulator wie vorigem Bericht, allerdings unter FLASH-Bedingungen: ≈ 100 ms für ≈ 10 G (≈ 100 Gy/s). Dies war die erste erfolgreiche C12-FLASH Abstrahlung eines realen (Lungen-)Tumorplans. In Q2-2024 wurden die Daten analysiert und für anstehende Publikationen aufbereitet. Die Daten wurden auf der PTCOG-2024 in Singapur vorgestellt. Außerdem wurde die TRiP-Software weiterentwickelt um Streuung im 3D-RWM genauer zu berücksichtigen.

4. Geplante Weiterarbeiten

In **AP4** steht der Vergleich von Schadensausbeuten an. Hierzu müssen die berechneten räumlich aufgelösten Schadensinduktionsmuster hinsichtlich Schadensanzahl, aber auch deren räumlicher Verteilung analysiert werden.

Zum Abgleich verschiedener strahlenbiologischer Modelle in klinisch relevanten Bestrahlungsfeldern beim Lungenkarzinom sollen Optimierungsszenarien für verschiedene Modelle etabliert werden. Für LEM wurden hier bereits RBE Tabellen erzeugt, was für andere Modelle noch aussteht.

Im **AP6** werden die Experimente zum Zellüberleben nach Modulation am MIT im September 2024 durchgeführt werden. Die Ergebnisse werden benutzt, um die Bestrahlungsplanung und Modellierung der Relativen Biologischen Wirksamkeit im Falle von Lungenmodulation zu validieren. Zudem werden Monte Carlo (AP5) und analytische Algorithmen verglichen. Eine weitere Publikation zur vergleichenden Bestrahlungsplanung von Lungenkrebspatienten in sitzender Position ist in Vorbereitung.

Für **AP7** wird in Q3+4 die TRiP-Software weiterentwickelt, um die Streuvorgänge und Strahlverbreiterung noch besser zu erfassen, welche mit MC-Simulationen abgeglichen werden. Die Einreichung der Publikation für die FLASH-Experimente am MIT und GSI ist für Ende Q3 geplant.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Eingeladener Vortrag von M.C. Martire auf dem „Upright Research Consortium“ im Umfeld der ESTRO 2024 in Glasgow.

- M.C. Martire et al. „Upright to supine image registration and contour propagation for thoracic patients“, submitted to Phys Med Biol

- U.Weber, Hong Ha Ngyuen, *Technical proof of concept for a realistic FLASH irradiation of a lung tumor with carbon ions using 3D range modulators*, Vortrag PTCOG Singapur 2024.

| | | | |
|---|--|---|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Justus-Liebig-Universität Gießen | | Förderkennzeichen: 02 NUK 076D | |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt D | | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung | | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2025 | | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 215.570,00 EUR | | Projektleiter: Prof. Dr. Rajkumar Savai | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Die geltende Strahlenschutzgesetzgebung fordert bei therapeutischen Anwendungen ionisierender Strahlung zum Schutz des Patienten eine Optimierung der Dosisverteilung im Zielvolumen und in den angrenzenden Risikostrukturen. Partikelstrahlen wie ¹²C-Ionen zeichnen sich durch eine hohe biologische Wirksamkeit sowie bedingt durch ihre physikalischen Eigenschaften auch durch das vorhandene Potenzial der räumlich hochpräzisen Dosisapplikation aus. Damit sind zumindest theoretisch die Voraussetzungen für eine Dosisreduzierung im Normalgewebe gegeben, ohne dadurch die Heilungsrate der Tumoren zu verringern. Um auch hochkomplexe und insbesondere bewegte Tumoren, wie z.B. thorakale Tumoren erfolgreich behandeln und diese Dosisreduktion umsetzen zu können, bedarf es aber weiterer substantieller Verbesserungen sowohl bei den Kenntnissen der biologischen Strahlenwirkung als auch in der Technologie der strahlenphysikalischen Applikation.

Aufgrund der hohen Empfindlichkeit der normalen Lunge sowie der angrenzenden Organe können bestimmte Areale der Lunge selbst mit den hochpräzisen ¹²C-Ionen nur eingeschränkt bestrahlt werden. Hier ist eine gezielte Radiosensibilisierung des Tumorgewebes, welche eine Dosisreduktion und damit Schonung des Normalgewebes erlaubt, dringend erforderlich. Im humanen System soll die zu erzielende tumorintrinsicche Radiosensibilisierung unter maximaler Schonung des Normalgewebes inklusive des Erhalts der funktionalen Integrität vorhandener myeloischer Zellen untersucht werden. Dies kann nur in einem ex-vivo-Assay an humanem Gewebe erfolgen. Hier sollen sowohl im Tumor als auch im Normalgewebe die Wirkung einer Bestrahlung mit ¹²C-Ionen untersucht werden. Dabei stehen vor allem die DNA Schadensreparatur (Interaktion mit AP-1), die zentralen Signalwege MAPKK/MEK-1/-2/ERK sowie PI3K-mTOR (Interaktion mit AP-2) sowie Immunreaktionen (Interaktion mit AP-3) im Fokus. Mit den dabei gewonnenen Erkenntnissen sollen die Grundlagen für ein neues Konzept einer gezielten lokalen sowie effektiven, systemischen und nebenwirkungsarmen Therapie mittels einer ¹²C-Ionenbestrahlung geschaffen werden

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

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

Das von der Arbeitsgruppe von Prof. Rajkumar Savai (JLU) geleitete Projekt „Ex-vivo Assay“ versteht sich als ein Querschnittsprojekt, in dem nach Etablierung des ex-vivo Assays unter 12C-Bestrahlung die relevantesten, lediglich ex-vivo zu beantworteten Fragestellungen der strahlenbiologischen Arbeitspakete geklärt werden sollen. Durch gleichzeitige Bearbeitung aller Fragestellungen an derselben Tumorprobe ist eine optimale Querversetzung innerhalb der biologischen Arbeitspakete gewährleistet:

Folgende Fragestellungen sollen am Ex vivo Modell geklärt werden:

Welche DNA-Schadenserzeugung und damit Reparaturprozesse liegen nach 12C-Bestrahlung vor?

Wie kann durch Targeting der beiden wichtigsten Signalwege eine spezifische Strahlensensibilisierung erreicht werden? Wie kann durch Modulation der Immunreaktionen nach Bestrahlung eine systemische Wirkung der 12C-Ionen bewirkt werden?

V1: Etablierung des ex-vivo Assays für 12C-Bestrahlung: Gewebekultivierung, Logistik, Transport sowie Dosimetrie der Tumorproben.

V2: DSB-Reparatur im ex-vivo-Assay: Etablierung der immunhistochemischen Färbung von DSB Reparaturproteinen.

V3: Targeting im ex-vivo-Assay: Etablierung der immunhistochemischen Färbung des PI3K/Akt/mTOR sowie MAPK-Signalweges

V4: Angiogenese/Metastasierung im ex-vivo-Assay: Färbung endothelialer Zellen und einzelner Tumorzellen im Normalgewebe

V5: Immunreaktion im ex-vivo-Assay: Etablierung der Färbung von immunassoziierten Faktoren und Immunzellpopulationen anhand spezifischer Marker.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Bisher wurde innerhalb der Arbeitsgruppe die PCLS-Technik weiter verbessert. Murine PCLS wurden für Teilprojekt B nach Marburg zur Bestrahlung zur Verfügung gestellt. Die PCLS-Technik wird weiter verbessert. Neben murinen PCLS wurde nun auch humanes OP-Material an die strahlenbiologischen Teilprojekte geliefert. Die Proben wurden bestrahlt und befinden sich momentan in der Auswertung. Die Ergebnisse werden von den anderen PI's welche an diesem Vorhaben beteiligt sind übermittelt. Die bereits gewonnenen Daten wurden auf der DEGRO 24 (Abstract VS06-6-jD) vorgestellt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Es ist geplant, für die Gewinnung weiteren OP-Materials die Abteilung für Thoraxchirurgie an der Kerkhoff Klinik Bad Nauheim und Offenbach zu gewinnen. Nach Besetzung der Doktorandenstelle für das Teilprojekt D, die am 08.02.2023 erfolgte, wurde mit der Etablierung der 12 C Bestrahlung der PCLS wurde begonnen. Hierfür wurden die PCLS zur Weiterverarbeitung in das Labor für Strahlenbiologie der PUM (Leitung Frau Dr. Ulrike Theiss) vom Doktoranden transportiert; dort erfolgt dann die Weiterverarbeitung und die 12C Bestrahlung und Etablierung der Dosimetrie (VI).

Nach Definition der geeigneten Bestrahlungsbedingungen kann die Beantwortung der Fragestellungen V2 bis V5 erfolgen. Die Etablierung der PCLS werden weiter fortgeführt.

Die Bestrahlungskonditionen für AP1 und AP2 wurden herausgearbeitet. Es sollen nun die Bestrahlungskonditionen für AP3 definiert werden. Die Gewinnung von OP-Material wird weitergeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine im Berichtszeitraum

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) Martinistr. 52, 20246, Hamburg | | Förderkennzeichen: 02 NUK 076E |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt E | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlagenforschung Energie/Nukleare Sicherheitsforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2022 bis 31.08.2025 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 242.804,00 EUR | Projektleiter: Prof Dr. Wael Mansour | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

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

Ziel des Projekts ist es, die Organisation und Hierarchie der DSB-Reparatur in NSCLC-Zellen nach 12C Bestrahlung zu bestimmen. Dafür ist für die 10 NSCLC-Zelllinien mittels den in dem Labor etablierten Plasmid Reporter Assays zu bestimmen, in welchen Linien eine Abweichung von der normalen Hierarchie der DSB Reparatur vorliegt mit insbesondere einer Verschiebung zum SSA oder PARP-abhängigem alt-EJ (V1.1). Für die Bestrahlung mit 12C-Ionen soll ein Gesamtbild der DNA-Schadensantwort (DNA damage response, DDR) erstellt werden (V1.2). Es soll die Endprozessierung (V1.3) der durch 12C-Ionen erzeugten DSB als auch deren Reparatureffizienz mittels Immunfluoreszenz entsprechender Foci erfasst werden (V1.4). Hierbei ist zu überprüfen, ob Tumorzelllinien, in denen bereits eine Verschiebung um Alt-EJ vorliegt, diesen Reparaturweg nach 12C-Bestrahlung in gleicher Weise oder verstärkt nutzen. Alternativ ist zu klären, ob aufgrund der Endstruktur der DSB in allen Tumorzelllinien und sogar in Normalzellen eine Verschiebung zum Alt-EJ stattfindet. Diese Ergebnisse werden mit Hilfe des ex-vivo-Assays anhand frischer Tumorproben überprüft (V1.5). Bestimmt werden soll, in welchen NSCLC-Zelllinien aufgrund der Verschiebung zum Alt-EJ eine spezifische Radiosensibilisierung durch PARP-Inhibition erreicht werden kann (V1.6).

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Die folgenden Untersuchungsversuche (V) sind im angegebenen Arbeitspaket enthalten:

- V1.1: Hierarchie der DSB-Reparatur: Bestimmung der Regulation der DSB-Reparatur in den NSCLC-Zellen mittels der Reparatur Plasmide (pEJ, pGC, pEJSSA, pEJGC)
- V1.2: Biomarker: Etablierung von Biomarkern für die bestehende Hierarchie der DSB-Reparatur.
- V1.3: DDR nach 12C-Bestrahlung: Bestimmung des DDR (ATM, BP53, BRCA2, ATR) in den 10 NSCLC und zwei Normalzelllinien.

- V1.4: End-Prozessierung: Messung der DSB-End Prozessierung (Ctip, MRX, BLM) mittels IF und FACS
- V1.5: Reparatureffizienz in vitro: Messung der DSB-Reparatureffizienz in Tumor- und Normalzellen (NHEJ-, PARP1-EJ-, HR- und DDR-Foci).
- V1.6: Reparatur ex vivo: Messung der DSB-Reparatur in frischem Tumorgewebe mittels ex-vivo Assay.
- V1.7: Inhibition des prominenten DSB-Reparaturwegs nach 12C-Bestrahlung: Inhibition des prominenten DSB-Reparaturweges durch gezielte Inhibition, z.B. des PARP-EJ mittels des PARP1-Inhibitors Olaparib sowohl in vitro (Zellkultur) als auch ex-vivo (Tumorproben) zur Etablierung zielgerichteter Sensibilisierung.

Meilensteine:

M1.1: Charakterisierung der DSB-Reparatur mittels spezieller Reparaturassays

M1.2: Charakterisierung der DSB-Reparatur nach 12C-Bestrahlung

M1.3: Quantifizierung der DSB-Reparatureffizienz in frischen Tumorproben

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Herr Mohamed Elsesy ist auf dem aktuellen Projekt beschäftigt, um die oben genannten Experimente durchzuführen.

In vitro Analyse: Dr. Elsesy setzte die Analyse der 9 Zelllinien auf Reparaturdefekte fort, indem er spezifisch verschiedene Reparaturwege einzeln untersuchte. Seine Ergebnisse zeigten, wie bereits erwähnt, einen klaren Wechsel zu PARP1-EJ in 2 Zelllinien, was durch eine spezifische Reparaturhemmung bei Unterdrückung der PARP-Aktivität durch den klinisch relevanten PARP-Inhibitor Olaparib belegt wurde. Interessanterweise zeigten mehrere Zelllinien aus dem angegebenen Panel ein BRCAness-Phänotyp aufgrund von HR-Defekten, insbesondere in verschiedenen Stadien der HR-Reparaturmechanismen. Während 2 Zelllinien eine Beeinträchtigung beim Laden von RAD51-Foci nach 3 Gy zeigten, wiesen 3 Zelllinien eine Zunahme an verbleibenden RAD51-Foci auf. Insgesamt deuten diese Daten eindeutig auf die Beteiligung von DNA-Reparaturdefizienzen bei Lungenkrebs hin.

Ex vivo Analyse: Es ist uns gelungen, Tumorgewebe von fünf Lungenkrebspatienten zu sammeln. Ex vivo Gewebeschnittkulturen wurden aus diesen Proben erstellt und gemäß den Absprachen zwischen den Leitern der Biologieprojekte von PARTITUR behandelt. Kurz gesagt, die TSC wurden entweder mit Röntgenstrahlen oder 12C-Bestrahlung behandelt, nachdem sie mit verschiedenen Inhibitoren (je nach AP) vorbehandelt wurden. Die behandelten Proben wurden dann zur weiteren Analyse an mein Labor in Hamburg geschickt. Dr. Elsesy hat die entsprechenden Gewebeschnittkulturen gefärbt und γ H2AX- und 53BP1-Foci als Marker für DSB zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Bestrahlung überwacht. Unsere Ergebnisse zeigten einen Wechsel zum PARP1-EJ-Weg bei zwei Patienten, was durch die erhöhte Anzahl verbleibender γ H2AX/53BP1-Foci 24 Stunden nach der Bestrahlung belegt wurde. Wie erwartet, erzeugte die 12C-Bestrahlung mehr DSBs im Vergleich zur Röntgenbestrahlung. Interessanterweise wurde auch bei den beiden Patienten mit einem Reparaturwechsel zu PARP1-EJ eine Radiosensibilisierung durch PARPi beobachtet. Diese neuen Ergebnisse zeigen (i) die Beteiligung von PARP1-EJ bei der Reparatur von DSBs bei Lungenkrebs und (ii) die Radiosensibilisierung durch PARPi nach 12C-Bestrahlung auf. Zusätzlich zu den etablierten TSC ist es uns gelungen, Organoide von zwei Lungenkrebspatienten zu etablieren. Diese Organoide werden derzeit charakterisiert, um ihre Tumorigenität und ihre Ähnlichkeit mit dem ursprünglichen Tumorgewebe, aus dem sie stammen, sicherzustellen.

Diskussionsrunde: Tatsächlich wurden mehrere Diskussionsrunden eingerichtet, um die Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen Gruppen im Projekt zu organisieren. Ein regelmäßiges Treffen der Principal Investigators (PIs) der biologischen Anwendungen wird organisiert, um gemeinsam alle geplanten Experimente zu besprechen.

4. Geplante Weiterarbeiten

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

In-vitro-Analyse: Wir planen, die 9 Zelllinien weiter zu untersuchen. Insbesondere werden diese Zellen mit 12C bestrahlt, um unsere bisherigen Ergebnisse zu validieren. Darüber hinaus werden die proteomischen Profile einiger repräsentativer Zelllinien jeder Kategorie in Hamburg analysiert.

Ex-vivo-Analyse: Die etablierten TSC werden weiter analysiert, um DSB-Reparaturdefekte zu identifizieren. Darüber hinaus, die Ex-vivo Untersuchungen sollen nach Absprache mit Prof. R. Savai besser und schneller durchgeführt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine für diesen Berichtszeitraum.

| | | |
|---|---|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Dresden - Professur für Wasserstoff- und Kernenergietechnik | | Förderkennzeichen: 02 NUK 079 |
| Vorhabensbezeichnung: NAUTILUS: Entwicklung experimenteller Methoden für die Untersuchung innovativer Ansätze zur Behandlung hochradioaktiver Abfälle und zur Reaktorsicherheit | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 29.02.2028 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 2.172.597,00 EUR | Projektleiter: Dr. Marco Viebach | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Im Hinblick auf die Weiterbehandlung hochradioaktiver Abfälle wird international zu schnellen Salzschnmelze-Reaktoren mit integriertem Salzreinigungssystem geforscht. Ziel des vorliegenden Vorhabens ist es, den Ausbildungskernreaktor AKR-2 der Technischen Universität Dresden zu nutzen, um im Rahmen des Kompetenzerhaltes in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung generische Experimente für zukünftige Salzschnmelze-Reaktoren auf Chloridbasis bereitzustellen und die dafür notwendigen Methoden zu entwickeln. Insbesondere soll der Einfluss des Anreicherungsgrades von ^{37}Cl auf die reaktorphysikalischen Eigenschaften mittels moderner Pile-Oszillator-, Neutronentransmissions- und Neutronenstrommethoden untersucht werden, um die Unsicherheiten der vorhandenen Wirkungsquerschnittsdaten zu bewerten. Als Grundlage dieser Untersuchungen wird die Charakterisierung des AKR-2-Neutronenfeldes in der u. a. für Validierungsaufgaben notwendigen Güte verbessert. Komplementär und in sich unterstützender Weise werden der Reaktor und die experimentellen Anordnungen durch reaktorphysikalische Simulationen abgebildet. Das Projekt schließt mit einer Bewertung des Konzeptes hinsichtlich der Zweckmäßigkeit zur Weiterbehandlung abgebrannter Brennelemente und aus Sicht der Reaktorsicherheit.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

- AP1 Grundlagen der Reaktorphysik
- AP2 Grundlegende messtechnische Charakterisierung des AKR-2-Neutronenfeldes
- AP3 Aufbau einer Simulationsbasis für den AKR-2
- AP4 Pile-Oszillatormethode zur Messung von integralen Wirkungsquerschnitten
- AP5 Neutronentransmissionsmethode zur Messung von integralen Wirkungsquerschnitten
- AP6 Reaktorphysikalische Untersuchungen zu chloridbasiertem Brennstoff
- AP7 Abschlussbericht

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: weitere Aufbereitung reaktorphysikalischer Grundlagen, Vorlesung im SoSe2024 „Reaktorphysikalische Aspekte“, Tagungen „PHYSOR 2024“ & „KERNTECHNIK 2024“, Workshop „NEUTRON 2024“ (Brno), Arbeitstreffen am LR-0 (Forschungszentrum Řež) und University of Liverpool, weitere Einarbeitung in AKR-2-Betrieb
- AP2:
 - Signalverarbeitung für Messung schneller Neutronen: FPGA-Module (Messzeit, Triggerlogik, Offset, Kanalinvertierung), Kommunikation FPGA und PC
 - Aktivierungsanalysen: Arbeit an Charakterisierung GeLi, HPGe, Skript zur Auswertung d. Aktivierungsdaten (bisher Au, In, Mn, Al, Ti), Einstieg in SAND-II
 - H₂-gefüllte Protonenrückstoßdetektoren: Auswertungsskript für Messdaten, Simulation der Ansprechfunktion mit Geant4, Arbeit an Entfaltung
 - Neutronen-Flugzeit-Messung (TOF): Theoretische Aufarbeitung, Entfaltungen von Testmessungen mit GRAVEL-Code
 - Messung Neutronen und Gammas mit Kollegen aus Řež/Brno am AKR-2
- AP3: Vergleich der AKR-2-Modelle in MCNP, Serpent, OpenMC, Berechnung des Neutronenflusses entlang der Experimentier-Kanäle für Abgleich mit Messungen
- AP4: Messung verschiedener Materialien (In, Ir, Au, Cu, Ni, Fe), Vergleich mit Simulation (C/E-1), Simulation zur Auslegung Messung mit Cadmium-Schirm, Arbeit an Totzeitkorrektur für He(3)-Zählrohre
- AP5: Transmissionsmessungen mit Imaging-System/Flächenszintillator für integrale Wirkungsquerschnitte, Vorversuche Transmission in Verbindung mit TOF zur Bestimmung spektraler Eigenschaften der Wechselwirkungsquerschnitte
- AP6: Vorbetrachtung zu Messungen an Chlor, das als chem. Verbindung in flüssiger (z.B. als CCl₄ (giftig!)) oder fester Form (z.B. NaCl) vorliegt, Simulationen zum Abbrandverhalten chloridbasierter schneller MSR im Hinblick auf Weiterbehandlung hochradioaktiver Abfälle

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Einstieg McStas für Simulation des Neutronen-Strahlgangs (TOF)
- AP2: Automatisierung von Messung und Auswertung mit FPGA, Abschluss HPGe-Charakterisierung, Spektrumsbestimmung mit SAND-II-Code, Entfaltung der TOF-Messungen unterschiedlicher Chopper-Rotationsfrequenzen
- AP3: weitere Abgleich der Modelle, insb. OpenMC, Arbeit an Validierung
- AP4: Weiterentwicklung Pile-Oszillator-Versuchs im Hinblick auf Energie-Auflösung
- AP5: Fortführung der Auslegung der Neutronentransmissionsanordnungen, Durchführung erster Messungen mit bekannten Materialien (z.B. Cu)
- AP6: Simulationen (Monte-Carlo) zur Charakterisierung des Einflusses von Chlor-haltigen Proben

5. Berichte, Veröffentlichungen

Viebach et al.: "NAUTILUS: A Project for the Development of Experimental Methods for Investigating Innovative Approaches to Nuclear Waste Management and to Nuclear Safety" (PHYSOR2024); Knospe et al.: "Application of the Pile Oscillator at the Research and Training Reactor AKR-2" (KERNTECHNIK2024); Viebach et al.: "NAUTILUS: Experimental Methods for Investigating Innovative Approaches to Nuclear Waste Management and Nuclear Safety" (KERNTECHNIK2024)

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH Planckstraße 1, 64291 Darmstadt | | Förderkennzeichen: 02 NUK 081A |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ESTRANGE: Gehirn-Assembloide als Modell zur Untersuchung von strahleninduzierten neuropsychologischen Erkrankungen; Teilprojekt A | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Stilllegung/ Rückbau kerntechnischer Anlagen - Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 328.750,00 EUR | Projektleiter: Dr. Insa S. Schroeder | |

1. Vorhabenziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Die Exposition mit ionisierender Strahlung ist mit weitreichenden negativen neurologischen Wirkungen verbunden. Dazu zählen neben kognitiven Beeinträchtigungen nachweislich neuropsychologische Störungen, die durch eine gestörte funktionale Konnektivität von Gehirnregionen gekennzeichnet sind und die Leistung im beruflichen, sozialen und alltäglichen Leben und damit den Grad an Teilhabe und Lebensqualität bestimmen und einschränken. Der Bedarf für die Entwicklung geeigneter Präventions- und Behandlungsmaßnahmen ist gerade aufgrund der steigenden Zahl von Patienten, die einer strahlenbasierten Diagnostik und/oder Strahlentherapie ausgesetzt sind, größer denn je. Um die zugrundeliegenden Mechanismen der strahleninduzierten neuropsychologischen und neurokognitiven Erkrankungen zu verstehen, bedarf es allerdings noch umfassender Grundlagenforschung und geeigneter In-Vitro-Modelle. Die Entwicklung eines physiologischen humanen Modellsystems, das die gestörte Konnektivität und Funktion zwischen Hirnregionen bei neuropsychologischen und neurokognitiven Störungen nachbilden kann, ist daher zwingend erforderlich und soll in ESTRANGE zum ersten Mal etabliert werden. Dafür werden aus human, induziert pluripotenten Stammzellen (hiPSZ) generierte präfrontale und hippocampale Organoide zu sogenannten „Assembloiden“ fusioniert. Strahleninduzierte Veränderungen von neuronalen Netzwerken sollen in den Assembloiden auf morphologischer und molekularer Ebene untersucht und geeignete radioprotektive Substanzen identifiziert und getestet werden. Ein solches Modell liefert wichtige Grundlagen für die Strahlenbiologie und die Neuropsychologie und findet somit eine zu erwartende breite Anwendung.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Verbundvorhaben beinhaltet die folgenden Arbeitspakete (Teilprojekte):

AP1: Herstellung und Charakterisierung Gehirnregion-spezifischer Organoide (Präfrontaler Kortex und Hippocampus), Herstellung von präfrontal-hippocampalen Assembloiden zur molekularen Analyse der Neurokonnektivität, Strahlenexposition von Organoiden und Assembloiden und Testungen neuroprotektiver Substanzen zur Prävention von strahleninduzierten neuropsychologischen und neurokognitiven Störungen am Beispiel von Flavonoiden (GSI Helmholtzzentrum, Dr. Insa S. Schroeder).

AP2: Charakterisierungen des Konnektoms der präfrontalen und hippocampalen Organoide und Assembloide vor und nach Strahlenexposition und Untersuchung des Effekts von radioprotektiven Substanzen durch 3D-Bildgebung, elektrophysiologische Charakterisierungen der Organoide und Assembloide und algorithmische Analysen der Konnektivität (Technische Hochschule Aschaffenburg, THAB, Dr. Margot Mayer).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse (AP1)

Im ersten Halbjahr 2024 wurde mit der Herstellung und Charakterisierung Gehirnregion-spezifischer Organoide fortgefahren. Für eine umfassende Charakterisierung der Zelltypen innerhalb der Organoide hat sich die Single Nuclei RNA-Sequenzierung etabliert. Die Durchführung dieser Sequenzierung ist in einem Standardlabor nicht möglich, daher wurde in Zusammenarbeit mit einer auf diese Analysen spezialisierten Firma, die Sequenzierung von Gehirnorganoiden an zwei Proben (Kontrollorganoiden und Organoidschnitten) durchgeführt. Diese Methode, bei der die 10X Genomics Chromium® 3'-Technologie in Kombination mit der Illumina-Serie zum Einsatz kam, ermöglichte die Untersuchung des Transkriptoms von bis zu 6.000 Zellkernen pro Probe und bis zu 50.000 Reads (sequenzierte Fragmente) pro Zellkern und lieferte detaillierte Informationen über die komplexe zelluläre Zusammensetzung und die molekulare Dynamik neuronaler und Gliazellen.

Ein entscheidender Fokus der Arbeiten im Berichtszeitraum lag auf der Erfassung und Visualisierung von Synapsen in Gehirnorganoiden als Teil der Charakterisierung des sich durch Strahlenexposition verändernden Netzwerks: Um die Anzahl, Länge und Verzweigungen der Neurite, die Anzahl und morphologische Ausprägung dendritischer Dornen und eine quantitative Analyse der synaptischen Verbindungen realisieren zu können, ist die immunzytochemische Detektion von VAMP2 und SYN1 als präsynaptische Marker sowie PSD-95 und HOMER1 als post-synaptische Marker zusammen mit neuronalen und glialen Markern erforderlich. Diese immunzytochemischen Analysen in Kryoschnitten von Gehirnorganoiden wurden im Berichtszeitraum etabliert und am Konfokalmikroskop evaluiert sowie durch quantitative PCR Analysen ergänzt. Dabei stellte sich heraus, dass vermeintlich spezifische Marker für Neurone nicht für Gehirngewebe oder –organoiden einsetzbar sind. Beispielsweise ist VAMP2 zwar für die Evaluierung von Synapsen in 2D Kulturen reiner Neurone verwendbar, nicht aber in komplexen Gehirn-Organoiden, da dieser Marker auch von Astrozyten exprimiert wird. Auch einige scheinbar spezifische neuronale Marker wie NeuN werden auch von glialen Zellen gebildet. Daher wurden für die Identifizierung von Neuronen das Neurofilament-Protein SMI und MAP2 verwendet. Nachfolgend wurden die immunzytochemischen Analysen an die Bedingungen der Lichtblatmikroskopie adaptiert, um synaptische Verbindungen innerhalb eines kompletten Organoids abbilden und analysieren zu können.

Zusätzlich wurde mit der Herstellung einer induzierten pluripotenten Stammzelllinie (iPS-Linie) begonnen, die stabil das Grün fluoreszierende Protein, GFP, exprimiert. Diese Stammzellen werden im weiteren Verlauf des Projekts verwendet, um entweder hippocampale oder präfrontale Organoide zu generieren und mit dem jeweiligen GFP-negativen Organoid-Gegenpart zu Assembloiden fusioniert zu werden. Dies ermöglicht die genaue Nachverfolgung und Identifikation von Zellen des einen oder anderen Organoidtyps. Für die funktionale Analyse durch Kalzium- und MEA-Messungen wurden Organoide und Organoidschnitte für die Technische Hochschule Aschaffenburg bereitgestellt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Arbeiten zur Herstellung der hippocampalen und präfrontalen Organoide sowie zur Generierung einer GFP-exprimierenden iPS-Linie und der Charakterisierung von Synapsen werden fortgeführt. Die etablierten Auswertungsprotokolle für Single Nucleus RNA-Sequenzierung werden für zukünftige Analysen genutzt, um detaillierte Informationen über das Transkriptom und dessen Veränderungen nach ionisierender Bestrahlung auf Zellkernebene in Assembloiden zu ermöglichen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Jonas Hensch, Evaluation and comparison of an abbreviated protocol for the generation of cerebral organoids, Internship report, Fachbereich Biotechnologie an der BTU Cottbus-Senftenberg

Phillip Karnop, Generation and characterization of tumor organoids cultured at the air-liquid interface (ALI), Internship report, Fachbereich Biologie der TU Darmstadt

| | | |
|--|--|---|
| Zuwendungsempfänger: Technische Hochschule Aschaffenburg Würzburger Straße 45, 63743 Aschaffenburg | | Förderkennzeichen: 02 NUK 081B |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ESTRANGE: Gehirn-Assembloide als Modell zur Untersuchung von strahleninduzierten neuropsychologischen Erkrankungen; Teilprojekt B | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Stilllegung/ Rückbau kerntechnischer Anlagen - Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026 | | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 548.464,00 EUR | | Projektleiter: Dr. Margot Mayer |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Die Exposition mit ionisierender Strahlung ist mit weitreichenden negativen neurologischen Wirkungen verbunden. Dazu zählen neben kognitiven Beeinträchtigungen nachweislich neuropsychologische Störungen, die durch eine gestörte funktionale Konnektivität von Gehirnregionen gekennzeichnet sind und die Leistung im beruflichen, sozialen und alltäglichen Leben und damit den Grad an Teilhabe und Lebensqualität bestimmen und einschränken. Der Bedarf für die Entwicklung geeigneter Präventions- und Behandlungsmaßnahmen ist gerade aufgrund der steigenden Zahl von Patienten, die einer strahlenbasierten Diagnostik und/oder Strahlentherapie ausgesetzt sind, größer denn je. Um die zugrundeliegenden Mechanismen der strahleninduzierten neuropsychologischen und neurokognitiven Erkrankungen zu verstehen, bedarf es allerdings noch umfassender Grundlagenforschung und geeigneter In-Vitro-Modelle. Die Entwicklung eines physiologischen humanen Modellsystems, das die gestörte Konnektivität und Funktion zwischen Hirnregionen bei neuropsychologischen und neurokognitiven Störungen nachbilden kann, ist daher zwingend erforderlich und soll in ESTRANGE zum ersten Mal etabliert werden. Dafür werden aus human, induziert pluripotente Stammzellen (hiPSZ) generierte präfrontale und hippocampale Organoiden zu sogenannten „Assembloiden“ fusioniert. Strahleninduzierte Veränderungen von neuronalen Netzwerken sollen in den Assembloiden auf morphologischer und molekularer Ebene untersucht und geeignete radioprotektive Substanzen identifiziert und getestet werden. Ein solches Modell liefert wichtige Grundlagen für die Strahlenbiologie und die Neuropsychologie und findet somit eine zu erwartende breite Anwendung.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Verbundvorhaben beinhaltet die folgenden Arbeitspakete (Teilprojekte):

AP1: Herstellung und Charakterisierung Gehirnregion-spezifischer Organoiden (Präfrontaler Kortex und Hippocampus), Herstellung von präfrontal-hippocampalen Assembloiden zur molekularen Analyse der Neurokonnektivität, Strahlenexposition von Organoiden und Assembloiden und Testungen neuroprotektiver Substanzen zur Prävention von strahleninduzierten neuropsychologischen und neurokognitiven Störungen am Beispiel von Flavonoiden (GSI Helmholtzzentrum, Dr. Insa S. Schroeder).

AP2: Charakterisierungen des Konnektoms der präfrontalen und hippocampalen Organoiden und Assembloide vor und nach Strahlenexposition und Untersuchung des Effekts von radioprotektiven Substanzen durch 3D-Bildgebung, elektrophysiologische Charakterisierungen der Organoiden und Assembloide und algorithmische Analysen der Konnektivität (Technische Hochschule Aschaffenburg, Dr. Margot Mayer).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse (AP2)

Im Berichtszeitraum wurden die funktionalen Analysen an Schnitten zerebraler Organoide (hOLS, bereitgestellt von der GSI) und Neurosphären mit der Methode der MEA-Chips fortgeführt. Im Laufe des Projektes hat sich herauskristallisiert, dass die Aufdeckung spezifischer Merkmale in dem Aktivitätsmuster zerebraler Organoide den Einsatz großer Mengen an Messdaten erfordert, die durch die Verwendung eines Standard MEA Messsystems nur schwer zu generieren sind. Als Methodenetablierung wurden daher Protokolle zur Kultivierung und elektrophysiologischen Ableitung neuronaler Zellkulturen auf den Platten des Maestro Edge Multiwell-MEA Systems (Axion Biosystems) etabliert. Dieses System bietet die Möglichkeit, die elektrische Aktivität von bis zu 24 voneinander unabhängigen Kulturen simultan aufzuzeichnen. Im Berichtszeitraum wurden mit diesen Protokollen erfolgreich die elektrische Aktivität von Neurosphären und hOLS-Organoid-Schnitten aufgezeichnet. Diese Ergebnisse sind als Vorexperiment nicht nur für ESTRANGE von großem Interesse, sondern werden auch in Publikationen einfließen, die Ergebnisse aus dem Vorgängerprojekt BrainRadiationAssay behandeln.

Einen weiteren wichtigen Aspekt im Berichtszeitraum stellt die Analyse der neuronalen Daten dar, die mittels Kalzium-Bildgebung und konfokaler Mikroskopie generiert wurden. Hierbei wurden zwei Deep-Learning-Modelle zur Segmentierung von Calcium-Imaging-Videos neuronalen Gewebes entwickelt und trainiert. Die Genauigkeit der Modelle zeigt vielversprechende Ergebnisse, wobei ein umfassender Vergleich mit bestehenden Lösungen für zukünftige Arbeiten geplant ist. Begleitend zu den Modellen wurde ein Software-Stack für Training und Inferenz implementiert, sowie Konzepte zur Optimierung der Trainingsdaten und Segmentierungsergebnisse erarbeitet. Nachfolgend wurde die Analyse der Segmentierungsergebnisse mittels einer Graphdatenbank durchgeführt, um spezifische Netzwerkmetriken zu extrahieren und auszuwerten.

Die Arbeiten am Lichtblatt-Mikroskop wurden gemeinsam mit M. Sc. Leon Kaysan vom Projektpartner der GSI fortgeführt. Lösungen zur Probenvorbereitung wurden erarbeitet und erfolgreich angewendet.

Aus den bisherigen Arbeiten ist bereits abzusehen, dass Assembloide - die durch direkte Fusionierung erzeugt werden - aufgrund der Größe nur schwer funktional untersucht werden können. Die Entwicklung einer geeigneten Organ-on-a-Chip-Plattform, die eine kontrollierbare und damit reproduzierbare Verbindung zweier Organoide durch Mikrokanäle ermöglicht, wurde daher fortgesetzt. Dabei wurde das Verfahren zur Erzeugung von mikrostrukturierten Negativ-Matrizen eingesetzt und mit den Methoden der Softlithografie kombiniert. Dies ermöglicht eine einfache Vervielfältigung und damit eine bessere Skalierbarkeit der Versuchsreihen. Perspektivisch soll das Verfahren auf Mikroelektrodenarrays zur gezielten Eingrenzung und Untersuchung bestimmter Zellbereiche eingesetzt werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im nächsten Halbjahr werden die Arbeiten zur funktionalen und morphologischen Analyse der intakten Organoide und Organoid-Schnitte fortgeführt. Der Schwerpunkt der Arbeiten wird hierbei auf der Weiterentwicklung strukturierter Abläufe zur reproduzierbaren Analyse der Messdaten liegen. Ferner soll der Einsatz von PDMS Strukturen – die durch die Kombination aus DLW und Softlithografie hergestellt wurden – für Anwendung auf MEA Chips evaluiert werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Tim Rickmeyer, *Analyse von mikroskopischen Bildaufnahmen zur Beschreibung von Netzwerkeigenschaften*, **Masterarbeit**, TH Aschaffenburg, 2024

Wenus Nafez, *Computational analysis of functional and morphological modifications in neuronal networks induced by psychedelic substances*, **Masterarbeit**, TH Aschaffenburg/Justus-Liebig-Universität Gießen, 2024

Diana Khropost, *Algorithmic analysis of electrophysiological data from neural networks*, **Masterarbeit**, TH Aschaffenburg, 2024

| | | |
|--|--|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsmedizin Essen Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie Bereich Experimentelle Strahlenbiologie Prof. Dr. phil. nat. G. Iliakis | | Förderkennzeichen: 02 NUK 082A |
| Vorhabensbezeichnung: OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt A | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2027 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 1.224.454,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. phil. nat. G. Iliakis | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

1.1 UME1: Untersuchung der DSB Reparaturwegebalance in Lungenkrebszellen mit unterschiedlichen Strahlenempfindlichkeiten. Koordination mit Checkpoints.

1.2 UME2: Bestimmung von Angriffspunkten zu Erzeugung synthetischer Letalität in Krebszellen mit defizienter DNA Schadensantwort.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

2.1 UME1: Verbindungen zwischen genomischer Instabilität und fehlerhafter DSB-Reparaturweg-Aktivität werden in Lungenkrebszelllinien untersucht. Verschiedene Reparaturpathways (NHEJ, HR, alt-EJ, SSA) werden in Abhängigkeit vom Zellzyklus analysiert. Die Strahlenempfindlichkeit von Zellen mit aktiviertem RAS wird in Kombination mit ausgewählten RAS Inhibitoren charakterisiert. Zusammenhänge zwischen RAS Aktivität und HR Regulation werden untersucht.

2. UME2: Die Strahlenempfindlichkeit bereits etablierter Lungenkrebszelllinien wird unter verschiedenen Wachstums- und Kulturbedingungen (Einzelzelle, Plaquemonolayer, Spheroid) auf Einzelfraktions- und fraktionierte Bestrahlung untersucht. Replikationsstressanzeigen werden etabliert, sowie deren Effekt auf die DSB Reparatur und die Aktivierung der Immunantwort. Ein *ex-vivo* Tumormodell mit Explantatkulturen wird direkt von Lungenkrebspatienten entwickelt. Alternativ wird ein "liquid Biopsie Modell" (Plasma, Serum, Exosomen) entwickelt und im Verlauf der Therapie auf mögliche Änderungen von Tumor assoziierten DNA- und RNA-Proben analysiert.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

3.1 UME1: Im angegebenen Zeitraum wurden die mechanistischen Grundlagen der unterschiedlichen Strahlenempfindlichkeit der Zelllinien H1299, H460, H596, H820 und H23 untersucht. Der Beitrag der homologen Rekombination (HR) zur DSB-Reparatur nach Bestrahlung wurde ebenfalls untersucht. Es kam quantitative bildbasierte Zytometrie (QIBC) zum Nachweis von γ -H2AX in Kombination mit der Immundetektion von RAD51 zum Einsatz. Die zellzyklusspezifische Analyse deckte die schnelle Entwicklung und den Zerfall von γ -H2AX-Foki in allen Zelllinien auf, was auf eine effiziente DSB-Reparatur hinweist. Um den Beitrag von HR zu bewerten, wurde das Verhältnis von RAD51- zu γ -H2AX-Foki als Funktion der IR-Dosis in G2-Phase-bestrahlten Zellen berechnet. Die Ergebnisse zeigten eine Unterdrückung von HR in den Zelllinien H596, H23 und H820, nachgewiesen durch das Fehlen von RAD51-Foki. Im Gegensatz dazu bildet RAD51 erkennbare Foki in den H1299- und H460-Zelllinien, wobei die HR bei 0,5 Gy etwa 50 % beträgt und mit zunehmender IR-Dosis abnimmt. Der Einfluss von IR auf die genomische Instabilität in drei der ausgewählten Zelllinien wurde ebenfalls untersucht. Wir fanden heraus, dass die Bestrahlung mit 1 Gy zu dem erwarteten Anstieg der Inzidenz struktureller Chromosomenanomalien (SCAs) in der H596-Zelllinie führt – ihre Werte erreichten 24 Stunden nach der Bestrahlung mit 1 Gy etwa 100 SCAs pro 100 Metaphasen. Die Zahl der SCAs überstieg 200 SCAs pro 100 Metaphasen in der H23-Zelllinie und erreichte sogar 300 SCAs pro 100 Metaphasen in den H820-Zellen. Die erhöhte SCAs-Inzidenz in H23 und H820 korreliert gut mit der Strahlenempfindlichkeit dieser beiden Zelllinien und deutet auf eine verstärkte Beteiligung äußerst fehlerhafter DSB-Reparaturmechanismen hin.

3.2 UME2: Im angegebenen Zeitraum wurden weitere nicht-kleinzellige Lungenkarzinomlinien (NSCLC) mit unterschiedlichem Mutationsstatus des LKB1/STK11-Gens auf ihre Sensitivität gegenüber IR in Kombination mit HDAC-Inhibitoren (HDACi) untersucht. Mittlerweile wurden 5 Zelllinien mit mutiertem und 9 Zelllinien mit Wildtyp LKB1 sowie 2 Normalgewebszellen auf ihre Sensitivität gegenüber kombinierter IR und HDACi getestet. Hinsichtlich der Sensitivität gegenüber HDAC6-Inhibitoren zeigten die Zelllinien mit mutiertem und wild-typ LKB1 keine signifikanten Unterschiede. Nach kombinierter Behandlung mit HDAC6i zeigte sich, dass HDACi nur in den mutierten Linien einen sensibilisierenden Effekt auf die Bestrahlung hatte. Der Effekt der fraktionierten Bestrahlung mit 2x2Gy ($\Delta t = 24h$) im Vergleich zur Einmalbestrahlung (4Gy) war in Zelllinien mit mutiertem LKB1 um den Faktor 1,5 signifikant stärker. Erste Messungen der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen mittels Foci-Analyse (γ -H2AX und 53BP1) deuten auf eine verminderte Bildung von strahleninduzierten Foci und damit auf eine Störung der DSB-Reparatur nach HDACi hin. Diese Daten zeigen eine präferentielle Strahlensensitivität von NSCLC mit mutiertem LKB1 durch HDAC6, die möglicherweise auf eine gestörte Reparatur zurückgeführt werden kann.

4. Geplante Weiterarbeiten

4.1 UME1: Wir bleiben bei der zeitlichen Verteilung der Weiterarbeiten wie in den Tabellen eins und zwei des Hauptantrages aufgelistet sind.

4.2 UME2: Die Charakterisierung von NSCLC-Zelllinien mit und ohne LKB1-Mutation hinsichtlich der Strahlensensitivität insbesondere nach fraktionierter Bestrahlung in Kombination mit HDACi im Koloniebildungsassay wird fortgeführt. Zusätzlich werden ausgewählte Zelllinien in einem weiteren Überlebenstest (Plaquemolayer-Assay) auf ihre differentielle Sensitivität gegenüber HDAC6i getestet. Ein weiterer Schwerpunkt wird die Analyse der zellzyklusabhängigen Reparatur von DSBs nach alleiniger und kombinierter Therapie mit IR und HDACi sein.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine. Einige in Vorbereitung

| | | |
|--|---|---|
| Zuwendungsempfänger: Goethe-Universität Frankfurt am Main - FB16 Medizin und Klinikum - Zentrum für Radiologie - Klinik für Strahlentherapie und Onkologie | | Förderkennzeichen: 02 NUK 082B |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen; Teilprojekt B | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2027 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens 336.821,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. Franz Rödel | |

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das OLCIR Konsortium umfasst vier Forschungsgruppen aus drei Institutionen mit hoher Expertise in ihren Spezialgebieten der Strahlenforschung. OLCIR konzentriert sich auf die zelluläre Antwort auf durch ionisierende Strahlung (IR) induzierte DNA Doppelstrangbrüche (DSBs). Die grundlegende Hypothese ist, dass genetische Veränderungen, die die DNA-Reparatur und damit die Reaktion eines Individuums oder eines Tumors auf die Strahlentherapie beeinflussen, identifiziert werden müssen. Ein Schwerpunkt liegt hierbei auf der Rolle der Prozessierung von DSBs und der dadurch initiierten DNA-Schadensantwort (DDR) in der Strahlenempfindlichkeit von Tumorzellen. Speziell soll im Teilprojekt B die Zielstruktur-Relevanz von Survivin, das im Tumorgewebe stark überexprimiert ist und durch Interaktionen mit DNA-PKcs die DSB-Reparatur reguliert, untersucht und eine therapeutische Relevanz analysiert werden. Mit diesem intellektuellen Hintergrund sollen neuartige Konzepte für die Strahlenbehandlung einzelner Lungenkrebsarten und Konzepte für den Strahlenschutz entwickelt werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Gegenstand der experimentellen Untersuchungen stellt die Frage einer Nanopartikel-vermittelten radiosensibilisierenden Wirkung von Survivin shRNA/miRNA Plasmiden im Lungenkarzinom dar (**AP3.1**). Dazu wird das Ausmaß der Survivin-Expression in etablierten Lungenkrebszelllinien und im ex-vivo Tumormodell evaluiert und die Survivin shRNA/miRNA Konstrukte bzw. die Beladung der Partikel mit entsprechenden Antikörpern optimiert. Zum Nachweis einer (radio)sensibilisierenden Wirkung werden durchflusszytometrische (Apoptose, Zellzyklus), kolorimetrische und histologische Untersuchungen (γ -H2AX-Foci) bzw. klonogene Überlebens- und DNA-Reparaturassays eingesetzt. Darüber hinaus sollen auf Basis differentieller Genexpression Erkenntnisse der fundamentalen Prozesse der Strahlenantwort von Lungentumorzellen und abgeleiteten Zelllinien nach Survivin-Hemmung durch entsprechende NGS-Analysen ergänzt werden (**AP 3.2**). Schließlich existiert im Modell des Lungenkarzinoms noch keine Erfahrung in der Kombination einer RNA Interferenz-vermittelten Tumorthherapie gegen Survivin in Kombination mit IR. Es soll deshalb ein orthotopes Tiermodell unter Verwendung von LLC1 Zellen etabliert und die Tiere hochpräzise mittels CT-Bild-gestützter Bestrahlungsplanung therapiert werden. Die experimentelle Auswertung erfolgt über die Messung der Tumorgröße/Volumen, der Überlebensraten bzw. mittels Genexpressions- (NGS) und immunhistologischer Analysen ausgesuchter Marker im Tumormaterial (**AP3.3**).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse im Berichtszeitraum

Nach den initialen Screening-Untersuchungen werden geeignete Kandidaten mit differentieller Survivinexpression für weiterführende Untersuchungen ausgewählt (H23, H1299, A549, H820 and H838) und Untersuchungen zur DANN-Reparaturkapazität (53BP1, γ -H2AX-Foci-Assays) bzw. des basalen und klonogenen Überlebens in einer dreidimensionalen Matrix nativ und nach siRNA-vermittelter Hemmung von Survivin durchgeführt. Alle untersuchten Lungenkrebs-Zelllinien zeigten nach Hemmung von Survivin eine signifikante Strahlensensibilisierung im Vergleich zu Kontroll-siRNA und unbehandelten Kontrollen. Dabei konnte für die Linie H838 in Vergleich zu H23-Zellen die stärkste Minderung der Überlebensrate beobachtet werden. Erste Analysen zur Funktionalität und Effektivität zweier Chargen von Nanopartikeln (PPI-4-Y und LP10Y; bereitgestellt von Prof. Achim Aigner, Universität Leipzig) in den humanen Zelllinien zeigten eine deutliche Hemmungs-Effizienz (vergleichbar mit dem Transfektionsreagenz Roti-Fect Plus) bei geringer Toxizität, während bei der murinen Linie LLC1 bisher noch keine ausreichende Funktionalität der RNA Interferenz nachgewiesen werden konnte. In Bezug auf eine Strahlensensibilisierung zeigte beide Nanopartikelformulierungen signifikante Effekte, die für die Linie H23 und PPI-4Y-Partikel am deutlichsten ausgeprägt waren.

4. Geplante Weiterarbeiten

Entsprechend der Planung für die Arbeitspaket AP3.1 und AP3.2 werden die siRNA Sequenzen insbesondere im murinen Model weiter optimiert bzw. etabliert und weitere funktionelle Endpunkte (Apoptose-Induktion, Caspaseaktivität, Zellzyklusdynamic) untersucht. Auch werden Protein- und mRNA-Präparationen ausgewählter Linien nach Bestrahlung und Hemmung von Survivin für spätere massenspektroskopische und Next Generation Sequencing Analysen gesammelt um eine Überrepräsentation spezifischer biologischer Vorgänge zu erfassen sowie deren mögliche anschließende Modellierung zu ermöglichen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bisher wurden bisher keine Berichte bzw. Veröffentlichungen publiziert.

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universität Rostock | | Förderkennzeichen: 02 NUK 082C |
| Vorhabensbezeichnung: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen (OLCIR) Teilprojekt C | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Einzelplan 30 des BMBF, Kapitel 04, Titel 68541 | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2027 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 401.002,00 EUR | Projektleiter: Prof. Olaf Wolkenhauer | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Konsortium zur Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen (kurz: OLCIR) umfasst vier Forschungsgruppen aus drei Institutionen (Essen, Frankfurt, Rostock) auf dem Gebiet der Strahlenforschung.

Hierbei konzentriert sich OLCIR im Speziellen auf die zelluläre Antwort nach durch ionisierende Strahlung (IR) induzierte DNA-Doppelstrangbrüche (DSBs). Die grundlegende Hypothese ist, dass genetische Veränderungen, die die DNA-Reparatur und damit die Reaktion eines Individuums auf IR oder eines Tumors auf die Strahlentherapie beeinflussen, identifiziert werden können.

Die Zusammenarbeit des Lehrstuhls für Systembiologie & Bioinformatik (SBI) an der Uni Rostock mit anderen Projektpartnern, ist unter anderem durch die Analyse der im Projekt generierten experimentellen Daten bestimmt. Der Schwerpunkt liegt dabei auf die Zusammenarbeit mit den beiden klinischen Partnern. Die Auswertung der Daten erfolgt durch maßgeschneiderte, computergestützte Arbeitsabläufe, die sowohl aktuelle bioinformatische als auch systembiologische Herangehensweisen erfordern.

Die OLCIR Arbeitsgruppe des SBI wird sich weiterhin eng mit Dr. Markus Wolfien an der TU Dresden abstimmen. Dr. Wolfien hatte die OLCIR Antragstellung mitbegleitet und wird die Mitarbeiterin Alexandra Baumann für die Promotion inhaltlich ko-betreuen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Der Schwerpunkt der Arbeiten am Lehrstuhl für Systembiologie & Bioinformatik (SBI) der Universität Rostock ist die Entwicklung von Methoden zur Charakterisierung der zellulären DNA-Schadensantwort, die maßgeblich deren Strahlenempfindlichkeit bestimmt und genomische Instabilität fördert. Neben der Entwicklung von Methoden und der Implementierung von bioinformatischen Arbeitsabläufen, unterstützt die Arbeitsgruppe die Partner bei der Analyse ihrer experimentellen Daten. Im Bereich der Nachwuchsförderung hat die Ausbildung der Mitarbeiterin Alexandra Baumann innerhalb der Bioinformatik, mit Spezialisierung in der Strahlenforschung, den höchsten Stellenwert. Eine Promotion und die dazu notwendigen Publikationen sind das angestrebte Ziel.

Der Lehrstuhl ist für das Arbeitspaket (AP) 4 „Bioinformatische Analyse von Krebsgenomen und Genexpressionsmustern“ verantwortlich. Ziel von AP4 in OLCIR ist es, die zugrundeliegenden Mechanismen der DNA-Schadensantwort von Lungenkrebszellen nach Strahlentherapie aufzuklären. Um dieses Ziel im Rahmen des vorliegenden Projekts zu erreichen, werden im Konsortium generierte Genom- und Mutationsdaten daraufhin analysiert, stark unterschiedlich exprimierte Gene zu identifizieren, die Defekte in der DNA-Schadensantwort verursachen und somit potenzielle molekulare Ziele von Therapien sein können. Ziel dabei ist es „über-repräsentierte“ Signalwege zu identifizieren, die dann das Grundgerüst für das mechanistische Verständnis der Prozesse bilden, die insgesamt an der Reaktion von Lungenkrebs auf Strahlentherapie beteiligt sind.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP4.1: Ein Python-basierter Workflow (als Jupyter Notebook und mit integrierter Snakemake-Pipeline) wurde entwickelt, der das Herunterladen, die Umbenennung und die Analyse von TCGA-Daten vereinfacht. Es wurden genomische Daten aus öffentlichen Datenbanken (inbes. TCGA und GTEx) heruntergeladen, um aktuelle Sequenzanalyse-Pipelines anzupassen, welche dann für experimentelle Daten eingesetzt werden sollen. Für Aussagen zur genomischen Instabilität wurden bereits verarbeitete genomische Daten aus der TCGA-Datenbank bewertet und priorisiert, wie z. B. VCF-Dateien (Variant Calling Format) aus Exomdaten oder Kopienzahlvarianten zur Vorbereitung auf experimentelle Daten. Es wurde mit ersten RNA-Sequenzierungs-Daten (aus öffentlichen Datenbanken) gearbeitet, um eine Analyse-Pipeline zu erstellen.

AP4.2: Es wurde eine „Cancer Disease Map“ identifiziert sowie weitere Lungenkrebs-Markergene priorisiert, die als erste Grundlage für den Aufbau eines molekularen Interaktionsnetzwerkes dienen.

AP4.5: Die FAIRDOM Hub Instanz wurde weiterhin aktuell gehalten und die erstellte „TCGA Data Handling Pipeline“ einbezogen.

Zudem hat Alexandra Baumann an Graduiertenkursen der Universität Rostock (z.B. Rhetorik-Seminar und Wissenschaftskommunikation) teilgenommen und sich aktiv mit der lokalen Bioinformatik-Community in Rostock sowie in Dresden vernetzt.

Ebenso hat sie am Doktorandenseminar FORKA (09.04.2024, Berlin), sowie einem Co-Design Workshop zur Visualisierung von Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) für das Molekulare Tumorboard (05.06.2024, Dresden) teilgenommen und sich vernetzt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Demnächst wird eine Optimierung und Anpassung der Sequenz-Analyse-Pipelines (DNA und RNA) an experimentelle Daten der Projektpartner erfolgen. Damit sollen die Daten analysiert und angereicherte Signalwege identifiziert werden. Es soll ein molekulares Interaktionsnetzwerk aufgebaut werden, um Aktivierungs- und Repressionsmuster in Regulationsnetzwerken in Abhängigkeit von der genomischen bzw. transkriptomischen Basis zu entdecken. Die Projektpartner sollen in die Nutzung der FAIRDOMHub Instanz eingeführt werden mit Hilfe eines „Hands-on-Workshops“. Neben der Projekt-Arbeit soll weiterhin eine Teilnahme an Kursen zu bioinformatischen Themenkomplexen, aber auch an zusätzlichen Qualifizierungskursen der Graduiertenakademie zur Promotion erfolgen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Projektvorstellung am 6. Doktorandentag der TU Dresden (22.03.2024, Dresden)
- Posterbeitrag („Streamlining TCGA Downloads and File Management“) zum „Workshop on Computational Biology and Medicine“ (06. - 07.06.2024, Dresden) – Posterpreis für das beste Poster erhalten
- Akzeptiertes Buchkapitel in der Serie *Springer Methods in Molecular Biology: Computational Biology of Non-Coding RNA*:
Baumann A, Ahmadi N, Wolfien M. „A Current Perspective of Medical Informatics Developments for a Clinical Translation of (nc)RNAs and Single-Cell Technologies.“
- Anstehend: Posterbeitrag („Streamlining TCGA Data Handling“) zur GMDS-Tagung akzeptiert (09.-11.09.2024, Dresden)
- Angemeldet: Technology and Code Paper „Streamlining TCGA Data Handling“ bei *Frontiers in Genetics*

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Elbe Kliniken Stade-Buxtehude | | Förderkennzeichen: 02 NUK 083A |
| Vorhabensbezeichnung: Effekte von UV-Exposition auf die Differenzierung von humanen dermalen Stammzellen in der Melanom-Genese, UV-DHDS | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung, Grundlagenforschung Energie 2020+ Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 909 659,87 EUR | Projektleiterin: Dr. Beate Volkmer | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Als Ursprungszellen des malignen Melanoms (MM) werden neben melanozytären Vorläuferzellen und epidermalen Melanozyten auch dermale Stammzellen (DSZ) diskutiert. Die in der Dermis lokalisierten DSZ können durch die tief in die Haut eindringende solare UVA-Strahlung (UVA) geschädigt werden. Während der Differenzierung zu Melanozyten und der damit verbundenen Migration der Zellen in die Basalzellschicht der Epidermis, sind die Zellen neben UVA auch in zunehmendem Maße UVB-Strahlung (UVB) ausgesetzt und können somit durch beide Strahlenqualitäten geschädigt werden. Unklar ist, ob in UV-vorgeschädigten DSZ initial oder im Verlauf ihrer Differenzierung genetische und epigenetische Änderungen hervorgerufen werden, die eine spätere MM-Genese fördern könnten. In diesem Projekt sollen diese Effekte und deren Auswirkung auf die Differenzierungsfähigkeit UV-bestrahlter DSZ zu Melanozyten überprüft werden. Die Untersuchungen könnten ein neues Modell für die UV-induzierte Entstehung des MM liefern.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1 Empfindlichkeit von DSZ gegenüber chronischer UV-Bestrahlung: Anhand biologischer Endpunkte wie Viabilität, Zellzyklus und Apoptose wird untersucht, wie DSZ, Melanozyten und Fibroblasten (wenn möglich aus dem gleichen Spender) auf chronische Exposition mit UVA oder UVB und der Kombination von UVA+UVB reagieren.

AP2 Einfluss von „UV-Belastung“ auf den Differenzierungsprozess von DSZ zu Melanozyten: DSZ werden vor der Initiierung der Differenzierung akut oder chronisch mit UV (UVA, UVB, UVA+UVB) bestrahlt und anschließend in Differenzierungsmedium kultiviert. Untersuchte Endpunkte: i.) Transkriptom („spatial transcriptomics“); ii.) UV-induzierte DNA-Schäden im Laufe der Differenzierung; iii.) Genexpressionsprofile; iv.) miRNA-Analyse; v.) DNA-Methylierung; vi.) Epigenetische Histonmodifikationen. Die APs werden in enger Kooperation der AG Volkmer (Buxtehude) und der AG Rapp (Darmstadt) durchgeführt. Die Isolierung dermalen Stammzellen erfolgt in der AG Volkmer, die Zellen werden der AG Rapp zur Verfügung gestellt. Wegen der langwierigen Isolations- und Anreicherungsprozesse von DSZ, der komplexen Untersuchungsmethoden und der Durchführung der Experimente in Triplikaten wird sich ein Großteil der Untersuchungen (vor allem AP2) über fast den gesamten Förderzeitraum erstrecken.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1 Empfindlichkeit von DSZ gegenüber chronischer UV-Bestrahlung: Anhand biologischer Endpunkte wie Apoptose und Zellzyklus, wird untersucht, wie DSZ, Melanozyten und Fibroblasten (wenn möglich aus dem gleichen Spender) auf chronische Exposition mit UVA oder UVB und der Kombination von UVA+UVB reagieren. Zunächst wurden Bestrahlungsversuche mit gereinigten und angereicherten dermalen Stammzellen (DSZ) unterschiedlichem Stammzellgehalts durchgeführt. Ziel war es, die tolerierbaren UVA-Dosen durch ein Dosis-Eskalationsexperiment zu ermitteln. Dabei wurden die DSZ einmalig verschiedenen UVA-Dosen (0 bis 216 kJ/m²) sowie dreifach (3x 24 bis 3x 72 kJ/m²) bestrahlt. Der Effekt auf die Apoptose wurde 16, 24 und 48 Stunden nach der Bestrahlung untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass niedrige Dosen (24-72 kJ/m²) gut vertragen wurden, während höhere Dosen (96-216 kJ/m²) nach 16 Stunden 43% Apoptose induzierten. Nach 48 Stunden stieg die Apoptoserate bei niedrigen Dosen auf 43-60% und bei hohen Dosen auf 80-90%. Für weitere Experimente wurden daher Dosen von 12, 24, 48 und 72 kJ/m² für einmalige und 3x 4, 3x 8, 3x 16 und 3x 24 kJ/m² für dreifache Bestrahlungen gewählt. Die Wirkung der Bestrahlung wurde 8, 16, 24 und 48 Stunden später analysiert. Zwei von drei Spendern zeigten bereits nach 8 Stunden eine starke dosisabhängige Apoptose, die bis 48 Stunden auf 42-77% anstieg. Der dritte Spender reagierte erst nach 24 und 48 Stunden mit 5-11% Apoptose. Die Dreifachbestrahlung war besser verträglich und induzierte 10-20% weniger Apoptose als die äquivalente Einzeldosis. Ein besonders empfindlicher Spender zeigte nach einmaliger Bestrahlung eine um 20-65% höhere Apoptoserate, während die dreifache Bestrahlung die Apoptoserate im Vergleich zu den Kontrollzellen um 11-55% erhöhte. DSZ reagierten hauptsächlich mit später Apoptose, während die frühe Apoptose unverändert blieb. Fibroblasten in Ko-Kultur mit DSZ zeigten eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Bestrahlung, mit einer Zunahme der Apoptose von 3 bis 5% bei der frühen Apoptose bei den höchsten Dosen. Im Gegensatz zu DSZ zeigten die Fibroblasten sowohl frühe als auch späte Apoptose auf.

AP2 Einfluss von „UV-Belastung“ auf den Differenzierungsprozess von DSZ zu Melanozyten. Seit Dezember 2023 steht im Labor für Molekulare Zellbiologie der „Next Generation Sequencer“ NextSeq1000 der Firma Illumina zur Verfügung. Im März erfolgte die Inbetriebnahme und die erste RNA-Sequenzierung (RNAseq). Um die Genexpressionsprofile von dermalen Stammzellen (DSZ) während ihrer Differenzierung zu Melanozyten mittels räumlicher Transkriptomik zu untersuchen, mussten zunächst Gene identifiziert werden, die zwischen diesen beiden Zellpopulationen unterschiedlich exprimiert werden. Diese Gene werden dann während des Differenzierungsprozesses verfolgt. Für die Untersuchungen wurden DSZ und epidermale Melanozyten von fünf Spendern isoliert und kultiviert. Die DSZ wurden mit dem autoMACS® NEO Separator zu einer Reinheit von über 97 % aufgereinigt. Ein Teil der DSZ wurde mit UVB (300 J/m²) bestrahlt und 24 Stunden später für die RNA-Isolierung verwendet. Es wurden drei Probenansätze verwendet: DSZ, UVB-bestrahlte DSZ und epidermale Melanozyten von denselben fünf Spendern. Die RNA wurde in Buxtehude aufgereinigt, die Bibliotheken für das NGS erstellt und die Sequenzierung durchgeführt. Zur Validierung wurden Zellpellets an die Arbeitsgruppe Rapp in Darmstadt geschickt, wo ebenfalls eine NGS-Sequenzierung durchgeführt wurde. Dadurch konnte die Verlässlichkeit der Daten sichergestellt werden. Nach den Sequenzierungen wurden die Daten ausgetauscht und unabhängig voneinander analysiert. Die Ergebnisse zeigten, dass sich DSZ deutlich von epidermalen Melanozyten unterscheiden. Etwa 6456 der 60.000 untersuchten Gene waren differentiell exprimiert. Derzeit werden Pathway-Analysen der differentiell exprimierten Gene durchgeführt, um relevante Pathways zu identifizieren und eine Genauswahl für die räumliche Transkriptomik zu treffen. Darüber hinaus werden die Spender verglichen, um mögliche interindividuelle Variabilitäten zu identifizieren, und Mutationsanalysen auf RNA-Ebene durchgeführt.

Im Berichtszeitraum fand ein zweitägiges Treffen in Darmstadt (18.-19.01.2024) statt, bei dem die neuesten Daten vorgestellt und die nächsten Experimente geplant wurden. Es folgten vier virtuelle Treffen zum Datenaustausch und zur Diskussion der NGS-Daten.

4. Geplante Weiterarbeiten

Arbeitspaket 1: Die Untersuchungen zur Wirkung der Kombinationsbestrahlung mit UVA + UVB (akut versus mehrfach) werden in Melanozyten durchgeführt und mit den Einzelbestrahlungen in Bezug auf Apoptose und Zellzyklusveränderungen verglichen. Die hierfür benötigten Zellen stehen bereits zur Verfügung.

Arbeitspaket 2: i) Analyse des Transkriptoms („spatial transcriptomics“) während der Differenzierung von DSZ zu Melanozyten nach UV-Exposition. ii) UV-induzierte DNA-Schäden während der Differenzierung. Die Differenzierungsexperimente sollen in den nächsten Wochen beginnen. Dazu werden angereicherte DSZ-Kulturen verwendet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Berichte: 02NUK083A_2023_1 und 02NUK083A_2023_2

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Darmstadt | | Förderkennzeichen: 02 NUK 083B |
| Vorhabensbezeichnung: Effekte von UV-Exposition auf die Differenzierung von humanen dermalen Stammzellen in der Melanom-Genese, UV-DHDS | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung, Grundlagenforschung Energie 2020+ Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2023 bis 28.02.2026 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 408.112,00 EUR | Projektleiter: Dr. Alexander Rapp | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Als Ursprungszellen des malignen Melanoms (MM) werden neben melanozytären Vorläuferzellen und epidermalen Melanozyten auch dermale Stammzellen (DSZ) diskutiert. Die in der Dermis lokalisierten DSZ können durch die tief in die Haut eindringende solare UVA-Strahlung (UVA) geschädigt werden. Während der Differenzierung zu Melanozyten und der damit verbundenen Migration der Zellen in die Basalzellschicht der Epidermis, sind die Zellen neben UVA auch in zunehmendem Maße UVB-Strahlung (UVB) ausgesetzt und können somit durch beide Strahlenqualitäten geschädigt werden. Unklar ist, ob in UV-vorgeschädigten DSZ initial oder im Verlauf ihrer Differenzierung genetische und epigenetische Änderungen hervorgerufen werden, die eine spätere MM-Genese fördern könnten. In diesem Projekt sollen diese Effekte und deren Auswirkung auf die Differenzierungsfähigkeit UV-bestrahlter DSZ zu Melanozyten überprüft werden. Die Untersuchungen könnten ein neues Modell für die UV-induzierte Entstehung des MM liefern.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1 Empfindlichkeit von DSZ gegenüber chronischer UV-Bestrahlung: Anhand biologischer Endpunkte wie Viabilität, Zellzyklus und Apoptose wird untersucht, wie DSZ, Melanozyten und Fibroblasten (wenn möglich aus dem gleichen Spender) auf chronische Exposition mit UVA oder UVB und der Kombination von UVA+UVB reagieren.

AP2 Einfluss von „UV-Belastung“ auf den Differenzierungsprozess von DSZ zu Melanozyten: DSZ werden vor der Initiierung der Differenzierung akut oder chronisch mit UV (UVA, UVB, UVA+UVB) bestrahlt und anschließend in Differenzierungsmedium kultiviert. Untersuchte Endpunkte: i.) Transkriptom („spatial transcriptomics“); ii.) UV-induzierte DNA-Schäden im Laufe der Differenzierung; iii.) Genexpressionsprofile; iv.) miRNA-Analyse; v.) DNA-Methylierung; vi.) Epigenetische Histonmodifikationen.

Die APs werden in enger Kooperation der AG Volkmer (Buxtehude) und der AG Rapp (Darmstadt) durchgeführt. Die Isolierung dermalen Stammzellen erfolgt in der AG Volkmer, die Zellen werden der AG Rapp zur Verfügung gestellt. Wegen der langwierigen Isolations- und Anreicherungsprozesse von DSZ, der komplexen Untersuchungsmethoden und der Durchführung der Experimente in Triplikaten wird sich ein Großteil der Untersuchungen (vor allem AP2) über fast den gesamten Förderzeitraum erstrecken.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die begonnenen Arbeiten zur Zellzykluskontrolle in dermalen Stammzellen nach UV-Strahlung wurden fortgesetzt. Dafür wurde die Stammzellkultur auch beim Projektpartner Darmstadt etabliert. In diesem Zug wurden mehrmals Zellen (dermale Stammzellen, Melanozyten und Fibroblasten) nach Darmstadt überführt und in Kultur genommen. Die begonnene Sphärenbildungsexperimente wurden fortgeführt und nach Beendigung der Datenakquise eine Analysestrategie erarbeitet. Dabei wurden sowohl unbestrahlte als auch UVA und UVB exponierte Kulturen in aufgereinigter und Mischkultur untersucht. Im Berichtszeitraum wurde mit den Arbeiten zu Effekten der UV-Strahlung auf die epigenetische Landschaft begonnen. Dafür wurden DSCs mit den im Projekt abgestimmten Bestrahlungsprotokollen (UVA akut, UVA chronisch, UVB akut, UVB chronisch) behandelt und im Zeitraum bis zu 48 Stunden nach Exposition wurden bislang 12 verschiedenen Histonmodifikationen quantitativ mittels Hochdurchsatzmikroskopie bestimmt. Diese Experimente werden zur Zeit weitergeführt.

Im Berichtszeitraum wurde die ersten RNAseq Experimente in aufgereinigten Zellpopulationen von dermalen Stammzellen und Melanozyten durchgeführt. Dabei wurden beide Zellpopulationen von fünf verschiedenen Spendern sequenziert, um die inter-individuelle Varianz zu erfassen und stabil exprimierte Zielgene für die folgenden Experimente zu selektionieren. In diesem Rahmen wurden ebenfalls Expressionsprofile mittels RNAseq von UVB bestrahlten dermalen Stammzellen erstellt und die differentiell exprimierten Gene im Vergleich zu unbestrahlten Stammzellen derselben Spender in eine Pathway-Analyse eingebracht. Ebenfalls aus diesen Daten wurde eine Mutationsanalyse durchgeführt, die die typischen UV-Signaturmutationen quantifiziert. Dabei konnten nach UVB Exposition (24h nach Exposition) schon ein signifikanter Anstieg der Mutationen nachgewiesen werden. Für die Experimente zur „spatial transcriptomics“ wurde die Ende 2023 gelieferte Microfluidics Anlage in Betrieb genommen und mit dem Mikroskop verbunden. Bei der Kommunikation der beiden Systeme kam es zu Problemen, die zu Verzögerungen führten, mittlerweile aber behoben wurden. Somit konnten erste Pilotexperimente mit einem Transcript durchgeführt werden und die Technik etabliert werden. Weiter Optimierungen hierzu, wie das sequenzielle Waschen werden z.Z. weiter etabliert.

Im Januar (18-19.1.2024) fand das Projekttreffen in Präsenz in Darmstadt statt. An dem zweitägigen Treffen nahmen alle beteiligten Wissenschaftler teil. Es wurde aktuelle Ergebnisse präsentiert und die weiteren Arbeiten besprochen. Weiterhin finden mindestens einmal im Monat virtuelle Treffen zum Austausch statt.

4. Geplante Weiterarbeiten

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

keine

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz | | Förderkennzeichen: 02 NUK 084A |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PhyBioN: Physikalische und biologische Charakterisierung nuklearer Neutronen-Photonen Mischfelder, Teilprojekt A | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Förderung von Zuwendungen im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2023 bis 30.09.2026 | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 926.685,00 EUR | Projektleiter: PD Dr. Sebastian Zahnreich | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Ziel des Vorhabens ist die Klärung offener Fragen in der Strahlenforschung mit Neutronen (n) durch die engmaschige Verknüpfung und Harmonisierung der physikalischen Strahlenmesstechnik und strahlenbiologischen Untersuchungen von nuklearen Neutronen-Photonen (n/γ)-Mischfeldern am TRIGA Forschungsreaktor in Mainz. Die physikalische und biologische Dosimetrie sowie die Kenntnisse über die strahlenbiologischen Konsequenzen und damit assoziierte Gesundheitsrisiken dieser komplexen Expositionsszenarien mit n und n/γ-Mischfelder sind derzeit immer noch mit großen Unsicherheiten und Wissenslücken behaftet. Das Vorhaben wird durch die technische Optimierung und Neuentwicklung dosimetrischer Messverfahren für eine hochpräzise Vermessung nuklearer n/γ-Mischfelder am TRIGA Forschungsreaktor in Mainz durch die TU Dortmund in enger Zusammenarbeit mit dem Materialprüfungsamt NRW realisiert (AP 1 und AP2). Begleitend werden im AP 3 strahlenbiologische Studien zur Komplexität von DNA-Schäden sowie zellulären Reaktionen auf der genomweiten Transkriptomebene an der Universitätsmedizin in Mainz durchgeführt. Für diese Untersuchungen ist die exakte strahlenmesstechnische Charakterisierung der komplexen Expositionsszenarien mit n/γ-Mischfeldern durch das AP1 und AP2 essentiell. Die Optimierung der Strahlenmesstechnik bei gleichzeitiger Erweiterung des strahlenbiologischen Grundlagenwissens nach Neutronenexpositionen wird zukünftig eine bessere Abschätzung der zu erwartenden Strahleneffekte und genauere Festsetzung von Dosisgrenzwerten im Strahlenschutz ermöglichen und liefert zudem wichtige Referenzdaten für die biologische Dosimetrie nach nuklearen Strahlenunfällen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP 3a: Untersuchung der Induktion, Komplexität und Reparatur der durch Neutronen induzierten DNA-Schäden

AP 3b: Genomweite Transkriptomanalysen

AP 3c: Nachweis der Neutronenaktivierung in biologischem Material (Blutproben)

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP 3a: Es wurden zwei Marker (OGG1 und pRPA) für den immunhistochemischen Nachweis komplexer DNA Schäden in G1 Lymphozyten etabliert. Für die Quantifizierung von strahleninduzierten DNA Schäden durch das Mikrokernassay wurden Referenzdaten als linear-quadratische Dosiswirkungsbeziehungen aus Vollblutproben von 6 gesunden Spendern nach Photonenbestrahlung generiert. Für die Quantifizierung von strahleninduzierten Chromosomenaberrationen wurde die Methode der frühzeitigen Chromosomenkondensation in der G2-Phase des Zellzyklus etabliert.

AP 3b: Es wurde ein erster Referenzdatensatz für die Transkriptomanalysen nach Photonenbestrahlung generiert. Vollblutproben von 3 gesunden Spendern wurden mit Dosen von 0, 0.5, 1, 2 und 4 Gy Röntgenstrahlung bestrahlt und RNA nach 2 und 6 Stunden extrahiert. Die *short-read* Illumina Sequenzierung wurden vom Dienstleister durchgeführt und die Daten werden derzeit bioinformatisch aufgearbeitet und analysiert.

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

4. Geplante Weiterarbeiten

AP 3a: Zur Komplettierung der Referenzdatensätze für das Mikrokernassay werden Vollblutproben von 4 weiteren gesunden Spendern nach Photonenbestrahlung analysiert. Für die Quantifizierung von strahleninduzierten Chromosomenaberrationen in der Metaphase sowie der G2-Phase werden Referenzdaten nach Photonenbestrahlung mit hohen Dosen für die Analyse instabiler (Giemsa) sowie komplexer (mFISH) Chromosomenaberrationen erzeugt.

AP 3b: Finalisierung der bioinformatischen Auswertung und Publikation der Ergebnisse der Transkriptomanalysen durch die *short-read* Illumina Sequenzierung nach alleiniger Photonenbestrahlung von Vollblutproben. Basierend auf den Ergebnissen erfolgt die experimentelle Planung der *long-read* Sequenzierungen (Oxford Nanopore Technologies) nach Bestrahlungen mit Photonen oder Neutronen (1. PTB Neutronenstrahlzeit vom 19.-21.11.2024).

AP 3c: Neutronenexposition von Blutproben am TRIGA Forschungsreaktor.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

| | | | |
|--|--|---|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Technische Universität Dortmund | | Förderkennzeichen: 02 NUK 084B | |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt: PhyBioN: Physikalische und biologische Charakterisierung nuklearer Neutronen-Photonen Mischfelder, Teilprojekt B | | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: 7. Energieforschungsprogramm der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung (Bekanntmachung BAnz AT 29.07.2021 B5) | | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2023 bis 30.09.2026 | | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 387.142,00 EUR | | Projektleiter: Dr. Jens Weingarten | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundprojekt PhyBioN soll durch die engmaschige Verknüpfung der physikalischen Strahlenmesstechnik und strahlenbiologischen Untersuchungen wesentlich zur Klärung offener Fragen in der Strahlenforschung mit Neutronen beitragen. Dazu werden im Teilprojekt B neue dosimetrische Messverfahren zur Bestimmung des Neutronenflusses in Echtzeit sowie zur Ortsdosimetrie von Neutronen-Photonen-Mischfeldern entwickelt.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Arbeitspaket 1: Entwicklung von Halbleiterdetektoren zur Echtzeitüberwachung des Neutronenflusses

In diesem Arbeitspaket werden Siliziumdetektoren mit optimierten Neutronenkonverterlagen entwickelt, um die Nachweiseffizienz für thermische Neutronen zu maximieren. Untersucht werden dabei ^{10}B und ^6Li als Konvertermaterialien in verschiedenen Anordnungen der Schichten.

Arbeitspaket 2: Entwicklung eines $\text{H}^*(10)$ -Dosimeters mit TL-DOS Detektoren

In diesem Arbeitspaket werden die in Glühkurven im TL-DOS Systems beobachteten „High-LET Peaks“ in Neutronenfeldern und hochintensiven Photonenfeldern charakterisiert. Basierend darauf wird ein $\text{H}^*(10)$ Ortsdosimeter entwickelt, das für die Messung des Neutronenflusses am TRIGA Forschungsreaktor in Mainz spezialisiert ist.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum haben die beiden Promovierenden ihre jeweiligen Stellen angetreten (J. Bolles am 01.03.2024, A. Michael am 01.04.2024). Beide Studierende sind am Ende ihrer Einarbeitungsphase und führen erste Arbeiten für das Projekt durch.

J. Bolles hat die Entwicklung des Analogteils der Detektorauslese gestartet, basierend auf Standard Schaltungen, die in der Hochenergiephysik benutzt werden, um Halbleiterdetektoren auszulesen. Eine Platine für die Verstärker- und Diskriminatorschaltung ist in Entwicklung. Dazu hat Frau Bolles angefangen, Messungen mit Detektoren und externen Verstärkern zu machen, die in einem anderen Projekt der Arbeitsgruppe benutzt werden, um die Signalform zu verstehen.

A. Michael hat mit der Produktion dedizierter TL-DOS Detektoren begonnen, welche zu Studien der High-LET Peaks der Glühkurven benutzt werden. Außerdem hat sie die Arbeit an der GEANT4 Simulation zur Moderierung von Neutronen mittels Polyethylen aufgenommen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Arbeitspaket 1: Das Design der analogen Auslese des Detektors (Verstärker, Diskriminator) wird in der zweiten Jahreshälfte abgeschlossen und auf einer zu entwickelnden Detektorplatine implementiert. Nach einer Charakterisierung der analogen Auslese startet die Entwicklung der digitalen Auslese mit Hilfe eines programmierbaren Logikchips (FPGA), die später ebenfalls auf der Detektorplatine implementiert wird.

Damit folgen die weiteren Arbeiten dem in der Skizze festgelegten Zeitplan.

Arbeitspaket 2: In der zweiten Jahreshälfte sind erste Messungen an einer Neutronenquelle geplant, die im Physikalischen Praktikum der TU Dortmund zur Verfügung steht. Die Messungen sollen zur anfänglichen Charakterisierung der High-LET Peaks der Glühkurve benutzt werden. Die Simulation zur Moderierung von Neutronen in einer Polyethylenkugel werden fortgesetzt, um als Input für das Design des $H^*(10)$ -Dosimeters benutzt zu werden. Als nächstes wird das Ansprechvermögen eines LiF-Detektors aus dem TL-DOS Dosimetersystem simuliert.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

| | | | |
|---|--|---|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: MPA Universität Stuttgart | | Förderkennzeichen: 02 NUK 085 | |
| Vorhabensbezeichnung: NuSSKo: Nutzung der ungerichteten Strahlung nuklearer Prozesse für die Sicherheitsbewertung von Komponenten | | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Förderung von Zuwendungen im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung | | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2023 bis 30.09.2025 | | Berichtszeitraum: 01.01.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 566.502,22 EUR | | Projektleiter: Dr.-Ing. Anne Jüngert | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Aufbau einer Wissensbasis zu SMR-Anlagen auf Basis von Leichtwasserreaktoren mit den Schwerpunkten auf der Überwachung der Komponentenintegrität mittels ZfP und der Nutzung der Strahlungsvorgänge im Reaktor.

Ermittlung von Strahlungsverteilungen für einen beispielhaften SMR bei unterschiedlichen Betriebszuständen.

Entwicklung von Methoden zur Nutzung der reaktoreigenen Strahlung zur bildgebenden Darstellung von Reaktorkern und dem Reaktordruckbehälter.

Es besteht eine enge Zusammenarbeit mit der Nachwuchsgruppe SiFeKo (BMUV FKZ 1501654), die ebenfalls an SMR forscht.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Vorhaben ist als Machbarkeitsstudie für die Dauer von zwei Jahren geplant. Die Arbeiten sind in drei Arbeitspakete unterteilt.

Im AP1 wird mithilfe einer Literaturstudie ein Reaktorkonzept für einen SMR-Typ ausgewählt, was im weiteren Verlauf untersucht wird.

Im AP 2 werden Simulationen zur Strahlungsverteilung durchgeführt, die als Input für die Abbildungssimulationen dienen.

Das AP 3 hat die Entwicklung der Abbildungstechnik zum Inhalt. Hierfür werden zunächst Algorithmen zur Rekonstruktion untersucht und angepasst. Anschließend wird anhand der Strahlenverteilung aus AP 2 am Reaktormodell eine Abbildung simuliert. Zuletzt wird anhand eines Experiments die grundsätzliche Anwendbarkeit der Abbildungstechnik in einem Streufeld gezeigt werden. Durch die Verwendung verschiedener Behälter mit unterschiedlichen Wandstärken kann die Sensitivität der Abbildungstechnik untersucht werden. Ebenfalls sollen fehlerstellenbehaftete und ungeschädigte Behälter verwendet werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In AP1 wurde Literaturrecherche weitergeführt mit dem Fokus auf SMRs. Aufgrund der meisten öffentlich verfügbaren Daten, wurde das US-amerikanische NuScale Model für die weiteren Untersuchungen in diesem Vorhaben ausgewählt. Zusätzlich wurden weiterführenden Informationen zum NuScale Reaktor gesammelt.

Bei den ersten Simulationen stellte sich heraus, dass die Verwendung des Serpent Codes für die Aufgabe im Vorhaben Vorteile gegenüber der MCNP-Simulation bietet. Der Serpent Code steht den Mitgliedsstaaten der IAEA zur Verfügung. Die Einarbeitung in Serpent hat stattgefunden und erste Berechnungen mit dem Serpent Code wurden durchgeführt.

In AP2 wurde zum 15.05.24 ein Mitarbeiter eingestellt. Mit der Literaturrecherche zu ZfP an SMR sowie Rekonstruktionsalgorithmen wurde begonnen. Parallel zur Verwendung von CIVA wird die Verwendung von Serpent auch zur Abbildungssimulation geprüft. Eine Softwarelizenz für Serpent wurde organisiert und mit der Einarbeitung hierzu begonnen.

Die Arbeiten im AP 3 wurden entsprechend dem Projektplan noch nicht begonnen.

Der Kompetenzerhalt und die internationale Vernetzung sind ein wesentliches Ziel im Vorhaben. Hierfür wurden verschiedene Veranstaltungen durch die Projektmitarbeitenden besucht:

Das FORKA Doktoranden- und Statusseminar vom 9. bis 11. April 2024 wurde von einem Mitarbeiter besucht.

Die Kerntechnik 2024 vom 11.-13. Juni in Leipzig wurde von einer Projektmitarbeiterin besucht.

Die Summer School zu SMRs vom 24.-28.6. in Lecco, Italien, wurde von einer Projektmitarbeiterin besucht. Hier waren Experten aus Forschung und Industrie zum Themenkomplex SMR als Vortragende eingeladen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Implementierung des NuScale-Models in den Serpent Code wird fortgeführt. Anschließend werden detaillierte Simulationen zu verschiedenen Strahlungsszenarien durchgeführt.

Parallel zu den Reaktorsimulationen aus AP1 wird an Rekonstruktionsalgorithmen gearbeitet, um aus den Ergebnissen der Strahlungssimulation ein 3D-Bild zu erhalten. Zudem werden mittels Literaturrecherche und theoretischen Überlegungen Material des Reaktordruckbehälters sowie Defektgeometrien ausgewählt, welche in den Simulationen verwendet werden können.

Die Teilnahme an einem Serpent Kurs ist für beide Projektmitarbeitende für November in Frankreich vorgesehen.

Die Projektmitarbeitenden werden das Vorhaben im Rahmen des MPA Seminars an der Universität Stuttgart vom 8.-10. Oktober 2024 dem Fachpublikum vorstellen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bisher keine.

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinikum der Universität München (Partnerstandort KUM) | | Förderkennzeichen: 02 NUK 086A |
| Vorhabensbezeichnung: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumortherapie-Versagen SeniRad | | |
| Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2024 bis 31.03.2027 | Berichtszeitraum: 01.04.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 427.584 EUR | Projektleiter: Prof. Kirsten Lauber | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben SeniRad widmet sich der durch ionisierende Strahlung ausgelösten zellulären Seneszenz-Antwort und deren Implikationen in der Balance zwischen Geweberegeneration und Gewebsdegeneration nach Strahlungsexposition sowie strahlungsvermittelter Tumorkontrolle und Radiotherapie-Resistenz. Das übergeordnete Ziel von SeniRad ist die Charakterisierung von strahlungsinduzierten Seneszenz-Phänotypen und der ihnen zugrunde liegenden Regulationsmechanismen in verschiedenen Zellpopulationen von Normal- und Tumorgewebe. Das Thema der strahlungsinduzierten Seneszenz wurde aus den Ergebnissen der Vorgängerverbünde ZiSS (02NUK024) und ZiSStrans (02NUK047) entwickelt und bildet eine Verbindung zu den Projekten METABOLiST (02NUK061) und STRATUM (02NUK087).

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1: Strahlungsinduzierten Seneszenz in Normalgewebszellen, Auswirkungen auf die Geweberegeneration nach Strahlenexposition sowie pathologische Prozesse in bestrahltem Normalgewebe.

AP2: Strahleninduzierte Seneszenz in Tumor-assoziierten Fibroblasten (CAFs), Bedeutung für die Radiotherapie-Resistenz.

AP3: Strahlungsinduzierte Seneszenz in Tumorzellen, Bedeutung für die Radiotherapie-Resistenz.

QAP1: Translationale Untersuchung strahlungsinduzierter seneszenten Phänotypen in OMICs-Datensätzen von klinischen Kollektiven, Mausmodellen und Zellkulturproben.

QAP2: Identifizierung von seneszenten Subpopulationen anhand von Einzelzelltechnologien auf RNA- und Proteinebene

QAP3: Nachwuchsförderung, Ausbildung, Mentoring und fachübergreifende Weiterbildung für die Nachwuchskandidat*innen

Der Projektpartnerstandort KUM verantwortet die Bearbeitung von AP3. Folgende Ziele und Arbeitspakete wurden im Projektantrag formuliert:

- Charakterisierung des strahlungsinduzierten SAPAs und seiner Dynamik
- Aufklärung der strahlungsinduzierten SCAP-Mechanismen
- Identifizierung der für Radiotherapie-Resistenz entscheidenden SASP-Faktoren
- Testung von Mechanismus-basierten senotherapeutischen Kombinationsstrategien

Darüberhinaus trägt der Partnerstandort KUM zu QAP3 bei.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Für den Partnerstandort KUM wurde eine naturwissenschaftliche Promotionskandidatin rekrutiert. Sie hat ihre Masterarbeit bereits im BMBF-Verbund METABOLiST (02NUK061C) absolviert und ist daher ideal qualifiziert, um das geplante Arbeitsprogramm von 02NUK086A zu bearbeiten. Die formale Anmeldung des Promotionsvorhabens (Dr. rer. nat.-Verfahren) ist abgeschlossen, und die Zustimmung des Promotionsausschusses liegt vor.

Im Rahmen des Onboardings der Promotionskandidatin wurden Schlüssel-Methoden zur Analyse der strahlungsinduzierten Seneszenz erlernt und optimiert. Die Protokolle und Zellmodelle wurden unter den Partnerstandorten ausgetauscht, eine gemeinsame methodische Publikation zum Thema soll vorbereitet werden.

Für die geplanten CyTOF-Analysen wurde aus gemeinsamen Vorarbeiten mit dem Partnerstandort CUB ein Verfahren entwickelt, um den Einfluss der Zellgröße durch Normalisierung zu reduzieren (von besonderer Bedeutung bei seneszenten Zellen, da sie sehr groß sind). Dieses Verfahren (RUCova) wurde als Preprint veröffentlicht (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2024.05.24.595717v1>) und auf github als Software (R-Paket) zur Verfügung gestellt (<https://github.com/molsysbio/RUCova>). Die zugehörige Publikation befindet sich aktuell im Revisionsprozess.

Sonstiges:

Der Kooperationsvertrag des SeniRad-Verbunds wurde unter den Rechtsabteilungen der Partnerstandorte abgestimmt und befindet sich aktuell im Unterzeichnungsumlauf.

Das Kickoff-Meeting des Verbunds fand gemeinsam mit dem Projekt STRATUM (02NUK087) am 18.-19.07.2024 in Schloss Fürstenried statt. Für den Partnerstandort KUM nahmen Nikko Brix, Katharina Gehr und Kirsten Lauber (Projektleiterin) teil.

4. Geplante Weiterarbeiten

Das Projekt wird – wie im Projektantrag geplant – weiterbearbeitet. Zu den ersten Schritten gehört die Optimierung von Verfahren zur durchflusszytometrischen Anreicherung von seneszenten Zellen für RNA-Sequenzierungsexperimente (in Zusammenarbeit mit dem Partnerstandort HMGU) und Untersuchungen zu "single-well-single-cell"-Sequenzierungen (in Zusammenarbeit mit dem Partnerstandort CUB). Mit beiden Ansätzen sollen Schlüsselregulatoren von SAPA- und SCAP-Mechanismen identifiziert werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Kongressbeiträge

Brix N, Hannel R, Huber N, Gehr K, Belka C, Lauber K

Fraktionierungsabhängige Erholungseffekte in der Strahlentherapie: Systematische Charakterisierung in präklinischen Brustkrebsmodellen

DEGRO-Jarhestagung 2024

Ausgezeichnet mit dem DEGRO-Posterpreis

Brix N, Hannel R, Gehr K, Huber N, Samaga D, Danko B, Selmansberger M, Drexler G, Heß J, Unger K, Zitzelsberger H, Belka C, Lauber K

Unraveling cell fate decision-making upon radiotherapy in the context of intrinsic molecular tumor heterogeneity

GRC Cell Death 2024

Publikationen

Bisher keine

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

Bisher keine

| | | |
|---|--|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz Zentrum München (Partnerstandort HMGU) | | Förderkennzeichen: 02 NUK 086B |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt B | | |
| Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2024 bis 31.03.2027 | Berichtszeitraum: 01.04.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 428.051,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. Horst Zitzelsberger, Dr. Julia Hess | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben SeniRad widmet sich der durch ionisierende Strahlung ausgelösten zellulären Seneszenz-Antwort und deren Implikationen in der Balance zwischen Geweberegeneration und Gewebsdegeneration nach Strahlungsexposition sowie strahlungsvermittelter Tumorkontrolle und Radiotherapie-Resistenz. Das übergeordnete Ziel von SeniRad ist die Charakterisierung von strahlungsinduzierten Seneszenz-Phänotypen und der ihnen zugrunde liegenden Regulationsmechanismen in verschiedenen Zellpopulationen von Normal- und Tumorgewebe. Das Thema der strahlungsinduzierten Seneszenz wurde aus den Ergebnissen der Vorgängerverbünde ZiSS (02NUK024) und ZiSStrans (02NUK047) entwickelt und bildet eine Verbindung zu den Projekten METABOLIST (02NUK063) und STRATUM (02NUK87).

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1: Strahlungsinduzierten Seneszenz in Normalgewebszellen, Auswirkungen auf die Geweberegeneration nach Strahlenexposition sowie pathologische Prozesse in bestrahltem Normalgewebe.

AP2: Strahleninduzierte Seneszenz in Tumor-assoziierten Fibroblasten (CAFs), Bedeutung für die Radiotherapie-Resistenz.

AP3: Strahlungsinduzierte Seneszenz in Tumorzellen, Bedeutung für die Radiotherapie-Resistenz.

QAP1: Translationale Untersuchung strahlungsinduzierter seneszenten Phänotypen in OMICs-Datensätzen von klinischen Kollektiven, Mausmodellen und Zellkulturproben.

QAP2: Identifizierung von seneszenten Subpopulationen anhand von Einzelzelltechnologien auf RNA- und Proteinebene

QAP3: Nachwuchsförderung, Ausbildung, Mentoring und fachübergreifende Weiterbildung für die Nachwuchskandidat*innen

Der Projektpartnerstandort HMGU verantwortet die Bearbeitung von QAP1. Folgende Ziele und Arbeitspakete wurden im Projektantrag formuliert:

- OMICs-Charakterisierung verschiedener seneszenten Zelltypen und Phänotypen
- Aufklärung veränderter Stoffwechselwege in seneszenten Zellen aus Transkriptom-Daten
- Validierung von Kandidaten der strahlungsinduzierten Seneszenz in klinischen Kollektiven
- OMICs-Analysen von *In-vitro*-Modellen und *Ex-vivo*-Gewebeproben nach senotherapeutischen Kombinationsbehandlungen.

Darüber hinaus trägt der Partnerstandort HMGU zu QAP3 bei.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

QAP1.1: Charakterisierung verschiedener seneszenten Zelltypen und Phänotypen mittels OMICs-Analysen

Das HNSCC Zelllinien Panel wurde Partner FFM für Analysen in AP2 zur Verfügung gestellt.

QAP1.3: Validierung von Kandidaten der strahlungsinduzierten Seneszenz in klinischen Kollektiven

Für die Validierung von Kandidaten der strahlungsinduzierten Seneszenz stehen bereits etablierte und mittels OMICs-Analysen charakterisierte Kollektive strahlentherapeutisch behandelter Kopf-Hals-Tumor (HNSCC) Patient*innen zur Verfügung, welche im Rahmen der klinischen Kooperationsgruppe „Personalisierte Radiotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren“ (HMGU und Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, LMU) aufgebaut wurden (LMU-KKG Kollektive). Alle HNSCC-Patienten erhielten eine adjuvante oder primär-definitive Strahlen(chemo)therapie in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der LMU. Die Patientenkollektive sollen erweitert und mit der Sequenzierung des primär-definitiv bestrahlten Kollektiv begonnen werden.

Die Qualität und Quantität der RNA-Proben des primär-definitiv strahlentherapierten LMU-KKG-HNSCC-Kollektivs (n=99) wurde mittels Bioanalyser- und Qubit-Fluorometer-Analysen überprüft. Es wurde mit der Generierung der Sequenzierungsbibliotheken für die 3'RNA-Sequenzierung begonnen.

Es wurde mit der Erweiterung des LMU-KKG Kollektivs adjuvant strahlentherapierter HNSCC-Patienten begonnen. Gegenwärtig werden relevante Gewebeproben in der Pathologie der LMU herausgesucht. Von den bereits erhaltenen Gewebe-Paraffinblöcken wurden Serienschritte auf Objektträgern angefertigt (10 µm für DNA/RNA Isolation; 3 µm für immunhistochemische Analysen). Um zu gewährleisten, dass die weiteren Analysen an Tumorgewebe erfolgen, wurden von jedem Fall zwei HE-gefärbte Schnitte für die Kennzeichnung des zu isolierenden Tumoreals und die Makrodissektion während der Nukleinsäureextraktion angefertigt.

Sonstiges:

Der Kooperationsvertrag des SeniRad-Verbunds wurde unter den Rechtsabteilungen der Partnerstandorte abgestimmt und befindet sich aktuell im Unterzeichnungsumlauf.

Es wurde ein FöFoLe Antrag an der LMU für eine*n medizinische*n Doktorand*in zur Mitarbeit in QAP1 gestellt.

Das Kickoff-Meeting des Verbunds fand gemeinsam mit dem Projekt STRATUM (02NUK087) am 18.-19.07.2024 in Schloss Fürstenried statt. Für den Partnerstandort HMGU nahmen Heike Anders, Julia Hess, Daniel Samaga und Horst Zitzelsberger teil. Es wurden Arbeitspaket-übergreifende Experimente, Analysen und Auswertungen, sowie der Austausch von Proben, Zelllinien und Daten besprochen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die geplante Weiterarbeit folgt dem Arbeitsprogramm.

Im nächsten Projektabschnitt sollen die Patientenkollektive weiter aufgearbeitet und sequenziert werden. Zudem sollen Untersuchungen in QAP1.1. zur Seneszenzinduktion und Charakterisierung verschiedener Zelltypen begonnen werden. In QAP1.3 wird zudem mit der bioinformatischen Analyse publizierter Seneszenzprogramme in den vorliegenden OMICS Datensätzen begonnen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsklinikum Essen, Institut für Zellbiologie, Virchowstr. 173, 45122 Essen (Partnerstandort IFZ) | | Förderkennzeichen: 02 NUK 086C |
| Vorhabensbezeichnung: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumortherapie-Versagen SeniRad | | |
| Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2024 bis 31.03.2027 | Berichtszeitraum: 01.04.24 bis 30.06.24 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 385.312,00 EUR | Projektleiter: Prof. Verena Jendrossek | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben SeniRad widmet sich der durch ionisierende Strahlung ausgelösten zellulären Seneszenz-Antwort und deren Implikationen in der Balance zwischen Geweberegeneration und Gewebsdegeneration nach Strahlungsexposition sowie strahlungsvermittelter Tumorkontrolle und Radiotherapie-Resistenz. Das übergeordnete Ziel von SeniRad ist die Charakterisierung von strahlungsinduzierten Seneszenz-Phänotypen und der ihnen zugrunde liegenden Regulationsmechanismen in verschiedenen Zellpopulationen von Normal- und Tumorgewebe. Das Thema der strahlungsinduzierten Seneszenz wurde aus den Ergebnissen der Vorgängerverbünde ZiSS (02NUK024) und ZiSStrans (02NUK047) entwickelt und bildet eine Verbindung zu den Projekten METABOLiST (02NUK063) und STRATUM (02NUK87).

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1: Strahlungsinduzierten Seneszenz in Normalgewebszellen, Auswirkungen auf die Geweberegeneration nach Strahlenexposition sowie pathologische Prozesse in bestrahltem Normalgewebe.

AP2: Strahleninduzierte Seneszenz in Tumor-assoziierten Fibroblasten (CAFs), Bedeutung für die Radiotherapie-Resistenz.

AP3: Strahlungsinduzierte Seneszenz in Tumorzellen, Bedeutung für die Radiotherapie-Resistenz.

QAP1: Translationale Untersuchung strahlungsinduzierter seneszenten Phänotypen in OMICs-Datensätzen von klinischen Kollektiven, Mausmodellen und Zellkulturproben.

QAP2: Identifizierung von seneszenten Subpopulationen anhand von Einzelzelltechnologien auf RNA- und Proteinebene

QAP3: Nachwuchsförderung, Ausbildung, Mentoring und fachübergreifende Weiterbildung für die Nachwuchskandidat*innen

Der Projektpartnerstandort IFZ verantwortet die Bearbeitung von AP1. Folgende Ziele und Arbeitspakete wurden im Projektantrag formuliert:

- Charakterisierung strahleninduzierter Seneszenzphänotypen in Normalgewebszellen
- Funktionelle Bedeutung der Normalgewebsseneszenz für Regeneration & Pathologie
- Testung zielgerichteter protektiver senotherapeutischer Interventionsstrategien (Mausmodelle), und Validierung in klinischen Kollektiven (mit AP3 und QAP1).

Darüber hinaus trägt der Partnerstandort IFZ zu QAP3 bei.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im vorliegenden Bericht werden Arbeiten des IFZ zu AP1 vorgestellt.

Das Personal konnte erfolgreich rekrutiert werden: Die MSc Absolventin Frau Vaanilaa Ketheeswaranathan hat zum 01.04.2024 ihre Arbeit als naturwissenschaftliche Doktorandin im Projekt begonnen. Nach erfolgreicher Einarbeitung in verschiedene notwendige Methoden wird nun mit den Arbeiten gemäß des Arbeitsprogrammes begonnen. Es erfolgte insbesondere die Einarbeitung in wichtige für das Projekt relevante Methoden. Das Promotionsbegehren (Dr. rer. nat. (Biologie)) von Frau Vaanilaa Ketheeswaranathan wurde bereits vom lokalen Promotionsausschuss genehmigt und sie wurde in die Graduiertenschule BIOME (thematischer Schwerpunkt: Radiation Science) aufgenommen. Frau Zehra Fatma Sevindik (MSc-Studentin) konnte als SHK für das Projekt gewonnen werden (zunächst mit 8h/W). Sie hat Ihre Arbeiten zum 01.07.2024 aufgenommen. Ein erster Tierversuchsantrag wurde eingereicht und genehmigt.

Sonstiges:

Der Kooperationsvertrag des SeniRad-Verbunds wurde unter den Rechtsabteilungen der Partnerstandorte abgestimmt und befindet sich aktuell im Unterzeichnungsumlauf.

Das Kickoff-Meeting des Verbunds fand gemeinsam mit dem Projekt STRATUM (02NUK087) am 18.-19.07.2024 in Schloss Fürstenried statt. Für den Partnerstandort IFZ nahmen Vaanilaa Ketheeswaranathan (Doktorandin) und Verena Jendrossek (Projektleiterin) teil.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Weiterarbeit folgt dem Arbeitsprogramm.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Kongressbeiträge

- Entfällt (zu diesem Zeitpunkt des Projektes).

Publikationen

- Entfällt (zu diesem Zeitpunkt des Projektes).

Abgeschlossene Doktorarbeiten

- Entfällt (zu diesem Zeitpunkt des Projektes).

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Klinik für Strahlentherapie und Onkologie (Partnerstandort UKF) | | Förderkennzeichen: 02 NUK 086D |
| Vorhabensbezeichnung: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumortherapie-Versagen SeniRad | | |
| Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2024 bis 31.03.2027 | Berichtszeitraum: 01.04.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 359.326,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. Franz Rödel | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben SeniRad widmet sich der durch ionisierende Strahlung ausgelösten zellulären Seneszenz-Antwort und deren Implikationen in der Balance zwischen Geweberegeneration und Gewebsdegeneration nach Strahlungsexposition sowie strahlungsvermittelter Tumorkontrolle und Radiotherapie-Resistenz. Das übergeordnete Ziel von SeniRad ist die Charakterisierung von strahlungsinduzierten Seneszenz-Phänotypen und der ihnen zugrunde liegenden Regulationsmechanismen in verschiedenen Zellpopulationen von Normal- und Tumorgewebe. Das Thema der strahlungsinduzierten Seneszenz wurde aus den Ergebnissen der Vorgängerverbünde ZiSS (02NUK024) und ZiSStrans (02NUK047) entwickelt und bildet eine Verbindung zu den Projekten METABOLiST (02NUK063) und STRATUM (02NUK87).

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1: Strahlungsinduzierte Seneszenz in Normalgewebszellen, Auswirkungen auf die Geweberegeneration nach Strahlenexposition sowie pathologische Prozesse in bestrahltem Normalgewebe.

AP2: Strahleninduzierte Seneszenz in Tumor-assoziierten Fibroblasten (CAFs), Bedeutung für die Radiotherapie-Resistenz.

AP3: Strahlungsinduzierte Seneszenz in Tumorzellen, Bedeutung für die Radiotherapie-Resistenz.

QAP1: Translationale Untersuchung strahlungsinduzierter seneszenten Phänotypen in OMICs-Datensätzen von klinischen Kollektiven, Mausmodellen und Zellkulturproben.

QAP2: Identifizierung von seneszenten Subpopulationen anhand von Einzelzelltechnologien auf RNA- und Proteinebene

QAP3: Nachwuchsförderung, Ausbildung, Mentoring und fachübergreifende Weiterbildung für die Nachwuchskandidat*innen

Der Projektpartnerstandort UKF verantwortet die Bearbeitung von **AP2**. Folgende Ziele und Arbeitspakete wurden im Projektantrag formuliert:

- Charakterisierung des strahlungsinduzierten SAPAs in iCAFs
- Funktionelle Identifizierung von Radiotherapie-Resistenz vermittelnden SASP-Komponenten
- Aufklärung der strahlungsinduzierten SCAP-Mechanismen in CAFs
- In-vitro- und In-vivo-Testung von CAF-basierten senotherapeutischen Kombinations-therapien

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Nach der Einstellung des wissenschaftlichen Mitarbeiters wurde experimentelle Voraussetzungen für die Arbeiten im Arbeitspaketes 2.1 (Charakterisierung des strahlungsinduzierten SAPAs in iCAFs) geschaffen. Dazu wurde die Zellkultur von primären Fibroblasten aus dem Mundbereich etabliert. In Absprache mit den Konsortiums-Mitgliedern HMGU und LMU Klinikum wurde zudem ein gemeinsames Panel von Zelllinien des Kopf-Halsbereiches (HNSCC) ausgetauscht, erste Linien (HPV-positiv und HPV-negativ) in Kultur genommen und Kulturüberstände für Medium-Transfer Untersuchungen gewonnen.

Der Kooperationsvertrag des SeniRad-Verbunds wurde unter den Rechtsabteilungen der Partnerstandorte abgestimmt und befindet sich aktuell im Unterzeichnungsumlauf. Das Kickoff-Meeting des Verbunds fand gemeinsam mit dem Projekt STRATUM (02NUK087) am 18.-19.07.2024 in Schloss Fürstenried, München statt. Für den Partnerstandort UKF nahmen Elia Heid und Franz Rödel (Projektleiter) teil.

4. Geplante Weiterarbeiten

Entsprechend der Ziele des Arbeitsprogrammes AP2.1 wird konditioniertes Medium der etablierten Zelllinien bzw. rekombinantes IL-1 α auf die Fibroblasten-Kulturen gegeben und die Vermittlung eines inflammatorischen Phänotyps geprüft (RNAseq, Nachweis von Zytokin Expression, qPCR). Die inflammatorischen Fibroblasten werden anschließend bestrahlt (3 x 2 Gy) und die Induktion einer Seneszenz geprüft (Nachweis von β -Galactosidase, Western Blot-Analysen Zellzyklus-relevanter Faktoren). Parallel dazu soll die Kultur von Tumor-Organoiden und tumorassoziiierter Fibroblasten etabliert werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bisher wurden keine Kongressbeiträge, Berichte oder Veröffentlichungen publiziert. Die Promotionsarbeit von Herrn Elia Heid befindet sich in der Anfangsphase.

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Charite – Universitätsmedizin Berlin (Partnerstandort CUM) | | Förderkennzeichen: 02 NUK 086E |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumortherapie-Versagen, Teilprojekt E | | |
| Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2024 bis 31.03.2027 | Berichtszeitraum: 01.04.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 360.090,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. Nils Blüthgen | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben SeniRad widmet sich der durch ionisierende Strahlung ausgelösten zellulären Seneszenz-Antwort und deren Implikationen in der Balance zwischen Geweberegeneration und Gewebsdegeneration nach Strahlungsexposition sowie strahlungsvermittelter Tumorkontrolle und Radiotherapie-Resistenz. Das übergeordnete Ziel von SeniRad ist die Charakterisierung von strahlungsinduzierten Seneszenz-Phänotypen und der ihnen zugrunde liegenden Regulationsmechanismen in verschiedenen Zellpopulationen von Normal- und Tumorgewebe. Das Thema der strahlungsinduzierten Seneszenz wurde aus den Ergebnissen der Vorgängerverbünde ZiSS (02NUK024) und ZiSStrans (02NUK047) entwickelt und bildet eine Verbindung zu den Projekten METABOLiST (02NUK063) und STRATUM (02NUK87).

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1: Strahlungsinduzierten Seneszenz in Normalgewebszellen, Auswirkungen auf die Geweberegeneration nach Strahlenexposition sowie pathologische Prozesse in bestrahltem Normalgewebe.

AP2: Strahleninduzierte Seneszenz in Tumor-assoziierten Fibroblasten (CAFs), Bedeutung für die Radiotherapie-Resistenz.

AP3: Strahlungsinduzierte Seneszenz in Tumorzellen, Bedeutung für die Radiotherapie-Resistenz.

QAP1: Translationale Untersuchung strahlungsinduzierter seneszenten Phänotypen in OMICs-Datensätzen von klinischen Kollektiven, Mausmodellen und Zellkulturproben.

QAP2: Identifizierung von seneszenten Subpopulationen anhand von Einzelzelltechnologien auf RNA- und Proteinebene

QAP3: Nachwuchsförderung, Ausbildung, Mentoring und fachübergreifende Weiterbildung für die Nachwuchskandidat*innen

Der Projektpartnerstandort CUB verantwortet die Bearbeitung von **QAP2**. Folgende Ziele und Arbeitspakete wurden im Projektantrag formuliert:

- Etablierung von Transkriptom-Einzelzell-Assays für die verschiedenen Modellsysteme.
- Analyse von Einzelzell-Transkriptomen nach Bestrahlung zur Identifikation von relevanten Genen und Prozessen.
- Etablierung von CyTOF-Assays zur zeitlich aufgelösten Messung in der Massencytometrie.
- Messung und Modellierung von zeitaufgelösten CyTOF-Analysen der Seneszenz-Phänotypen und relevanten Signalwege.

Darüber hinaus trägt der Partnerstandort CUB zu QAP3 bei.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Da erst zum 15.5. Personal angestellt wurde, konnten bislang noch keine größeren Arbeiten durchgeführt werden. Es wurden im Berichtszeitraum insbesondere Verfahren verbessert, die CyTOF-Daten auszuwerten. Hier sollen insbesondere Effekte der Zellgröße durch Normalisierung reduziert werden, was besonders wichtig für seneszente Zellen ist, da diese besonders groß sind. Dieses Verfahren (RUCova) wurden als Preprint veröffentlicht und auf github als Software (R-Paket) zur Verfügung gestellt.

Sonstiges:

Der Kooperationsvertrag des SeniRad-Verbunds wurde unter den Rechtsabteilungen der Partnerstandorte abgestimmt und befindet sich aktuell im Unterzeichnungsumlauf.

Das Kickoff-Meeting des Verbunds fand gemeinsam mit dem Projekt STRATUM (02NUK087) am 18.-19.07.2024 in Schloss Fürstenried statt. Für den Partnerstandort CUB nahmen Bertram Klinger, Anja Sieber und Nils Blüthgen (Projektleiter) teil.

4. Geplante Weiterarbeiten

Ein wichtiges Ziel ist, transkriptionelle Signaturen der Seneszenz zu etablieren. Hier sollen gezielt einzelne seneszente Zellen mit Hilfe von SMART-Seq untersucht werden (in Kooperation mit der KUM). Im weiteren ist geplant, die TAP-Seq Methode zur Anreicherung einzelner Transkripte in sc-RNA-seq Daten zu optimieren und zu publizieren, und dann auf im Kontext der Seneszenz wichtige Transkripte anzuwenden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Kongressbeiträge

- keine

Publikationen

Preprint (zusammen mit KUM)

Rosario Astaburuaga-García, Thomas Sell, Samet Mutlu, Anja Sieber, Kirsten Lauber, Nils Blüthgen: RUCova: Removal of Unwanted Covariance in mass cytometry data. bioRxiv 2024.05.24.595717; doi: <https://doi.org/10.1101/2024.05.24.595717>

Software

Open source software zur Analyse von CyTOF-Daten: <https://github.com/molsysbio/RUCova>

Abgeschlossene Doktorarbeiten

- keine

| | | |
|---|---|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Helmholtz Zentrum München GmbH, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt | | Förderkennzeichen: 02 NUK 087 |
| Vorhabensbezeichnung: STRATUM - Bedeutung metabolischer Subtypen in Tumoren für die therapeutische Strahlenantwort | | |
| Zuordnung zum FuE-Programm: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt im Rahmen des Förderkonzeptes „Grundlagenforschung Energie 2020+“ | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.05.2024 bis 30.04.2027 | Berichtszeitraum: 01.05.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 1.143.209,00 EUR | Projektleiter: Dr. rer. nat. Martin Selmsberger | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das übergeordnete Ziel dieses Projekts ist die Charakterisierung von zellulären Stoffwechselprozessen der Tumorzellen und individueller Zelltypen des Tumormikromilieus bei HNSCC sowie die Modulation der therapeutischen Strahlenantwort basierend auf metabolischen Veränderungen. Ausgehend von den beobachteten metabolischen Subtypen auf Basis von bulk-RNAseq Daten, wird die individuelle metabolische Profilierung von Tumorzellen und Zellen des Tumormikromilieus angestrebt, die in Vorarbeiten in Kopf-Hals-Tumorkollektiven adjuvant behandelter Patienten/-innen identifiziert wurden und eine unterschiedliche strahlentherapeutische Antwort hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens zeigten. Es soll basierend auf Ergebnissen aus dem METABOLIST Projekt (02NUK061) ein metabolischer Pathway genauer untersucht und validiert werden, um dessen Potential für eine Modulation der therapeutischen Strahlenantwort durch eine gezielte Beeinflussung einer metabolischen Zielstruktur dieses Pathways zu überprüfen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

In AP1 soll mittels bioinformatischer, maschineller (Lern-) Methoden (Dekonvolutionsanalysen), sollen die individuellen Expressionsprofile von Tumorzellen und Zellen des Tumormikromilieus aus vorliegenden bulk-RNAseq Datensätzen (adjuvant und definitiv) strahlentherapierter Kollektive generiert werden, um eine Zelltyp-spezifische metabolische Profilierung ermöglichen. Hierfür stehen sowohl RNAseq Datensätze aus klinischen Patienten/-innen Kollektiven als auch publizierte Datensätze zur Verfügung. Basierend auf digitaler Zytometrie soll die metabolische Charakterisierung der Tumormikroumgebung in den metabolischen Subtypen durchgeführt werden und Unterschiede zwischen zwei metabolischen Subtypen bei HPV-negativen Tumoren mit unterschiedlicher Radioresistenz identifiziert werden. Die Erkenntnisse aus der digitalen Zytometrie für individuelle Zelltypen im Tumormikromilieu sollen durch (immun-) histologische Analysen an vorliegenden Proben aus klinischen Tumorkollektiven ergänzt und validiert werden. Eine metabolische Subtypisierung von definitiv bestrahlten Tumorkollektiven soll auf Basis von RNAseq Daten erfolgen und dabei ebenfalls eine Assoziation der metabolischen Subtypen mit der therapeutischen Strahlenantwort untersucht werden.

In AP2 soll eine potenzielle Zielstruktur im Glycanmetabolismus von HPV-negativen Tumoren (identifiziert in METABOLIST 02NUK061) unter Verwendung von *in vitro* Modellen

(3D-Kultur, Co-Kulturen) genauer charakterisiert und die Strahlenantwort nach Perturbation dieser Zielstruktur untersucht werden. Hierzu steht ein umfassend charakterisiertes Panel an Kopf-Hals Tumorzelllinien mit Zuordnung metabolischer Subtypen zur Verfügung. Unter Verwendung von *in vitro* Modellen soll sowohl die Kontakt- als auch die Botenstoff-abhängige Wechselwirkung zwischen Tumorzellen und Cancer Associated Fibroblasts (CAFs, gewonnen aus Primärkulturen) aus dem TMM unter dem Einfluss von ionisierender Strahlung untersucht werden. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen nachfolgend zum beantragten Projekt zur Etablierung von präklinischen *in vivo* Modellen (orthotope Xenografts) beitragen.

In AP3 soll der HPV-assoziierte metabolische Subtyp genauer untersucht werden, indem HPV-positive Tumorkollektive metabolisch charakterisiert und auf das Vorliegen distinkter Risikogruppen für das strahlentherapeutische Ansprechen untersucht werden. Zusätzlich soll ein möglicher Zusammenhang systemischer Stoffwechselerkrankungen mit der Therapieantwort von HPV-getriebenen HNSCC in diesen Tumorkollektiven näher beleuchtet werden. Hierfür sollen detaillierte Patientendaten zu den bestehenden klinischen Kollektiven aus dem LMU-Klinikum herangezogen werden, um metabolische Aktivitäten in Tumorzellen Zellen des Tumormikromilieus und deren Assoziation mit dem strahlentherapeutischen Ansprechen von Tumoren in Patienten/-innen mit und ohne systemischen Stoffwechselerkrankungen aufzuklären. Die erforderlichen klinischen Daten zu den HPV-positiven Tumorkollektiven sollen in Kooperation mit dem LMU Uniklinikum München und der Western University Ontario erhoben werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Das Kickoff-Meeting fand gemeinsam mit dem Verbundprojekt SeniRad (02NUK086) am 18.-19.07.2024 in Schloss Fürstenried statt. Für die angestrebte, enge Zusammenarbeit zwischen den beiden Projekten wurden Überschneidungspunkte und Synergien diskutiert und identifiziert. Im Berichtszeitraum konnten zwei Promovierende für das Projekt gewonnen werden, die beide zum 01.09.2024 ihre Doktorarbeiten im Projekt beginnen werden. Die Erweiterung der bestehenden klinischen Kollektive konnte in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum der LMU weiter vorangetrieben und Aufarbeitung asservierten Gewebeproben im Labor durchgeführt werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Weitere Aufarbeitung der asservierten Gewebeproben (Makrodissektion, Nukleinsäureextraktion) und HPV-Typisierung der Tumoren. Einführung der beiden Promovierenden in das Projekt und Definition der Promotionsprojekte inklusive erster bioinformatischer Analysen bereits vorliegender Daten (AP1) und Vorarbeiten für die Etablierung von *in vitro* Modellen der zu untersuchenden metabolischen Subtypen in Kopf-Hals Tumoren (AP2).

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Kickoff-Meeting 18.-19.07.2024 in Schloss Fürstenried
Präsentation STRATUM Projekt (Vortrag)

| | | | |
|--|--|---|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf | | Förderkennzeichen: 02 NUK 090A | |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt NeuStaRT: Neue innovative Strategien zur Radiosensitivierung von Medulloblastomen, Teilprojekt A | | | |
| Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: zum Themenfeld „Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Versorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt im Rahmen des Förderkonzeptes zur Förderung von Zuwendungen im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen | | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2024 bis 31.03.2028 | | Berichtszeitraum: 01.04.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 1.220.135,00 EUR | | Projektleiter: Dr. Nina Struve | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Im Verbundprojekt „NeuStaRT“ sollen neue zielgerichtete und innovative multimodale Therapiekonzepte entwickelt werden, um die Prognose von Medulloblastom-Patient:innen zu verbessern. Eigene Vorarbeiten belegen *in-vitro* und *ex-vivo*, dass molekulares Targeting von PARP1/2 zur Erhöhung der zellulären Strahlenempfindlichkeit durch die Hemmung der DNA-Reparatur führt. Das konkrete Ziel des Verbundprojektes ist die *in-vivo* Validierung der Effektivität der Kombination von Bestrahlung mit molekularem Targeting von PARP1/2 in präklinischen Modellen (Teilprojekt 1) sowie die Analyse der Neurotoxizität in nicht-tumortragenden, sich in der neurokognitiven Entwicklung befindenden Mäusen (Teilprojekt 2). Darüber hinaus soll über die Analyse von Stoffwechselwegen *in-vitro* sowie *ex-vivo* potenzielle neue Zielstrukturen für Wirkstoffe identifiziert und validiert werden, die zu einer Radiosensitivierung führen (Teilprojekt 3). Ziel ist es nachzuweisen, dass die Strahlenbehandlung durch PARPi *in-vivo* effektiv und sicher ist und damit den Weg in eine klinische Prüfung zu ermöglichen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Projekt NeuStaRT gliedert sich in drei Teilprojekte: Teilprojekt 1 und 2 werden am UKE, Teilprojekt 3 am Universitätsklinikum Essen durchgeführt.

Teilprojekt 1: Validierung der radiosensitivierenden Wirkung von PARP-Inhibition (PARPi) in Patient-derived Xenograft (PDX)-Modellen der Hochrisikogruppe Gruppe 3, *MYC*-amplifiziert.

Teilprojekt 2: Analyse der Auswirkungen der Kombinationstherapie auf die neurokognitive Entwicklung *in-vivo* mittels verhaltensbiologischer Tests. Zeitgleich werden mechanistische Analysen zur Toxizität in Normalgewebe durchgeführt.

Teilprojekt 3: Untersuchung der zielgerichteten Modulation tumorspezifischer metabolischer Veränderungen zur Radiosensitivierung von Medulloblastomen sowie Identifikation von Stoffwechselwegen, die mit der Strahlenantwort und dem subtypspezifischen therapeutischen Ansprechen assoziiert sind.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Identifizierung einer geeigneten Kandidatin für die Doktorandenstelle für TP1 zum 01.01.2025 nach Abschluss ihrer Masterarbeit. Die Studentin ist bereits seit zwei Jahren als wissenschaftliche Mitarbeiterin bei uns beschäftigt und hat maßgeblich an der Generierung der für NeuStaRT erforderlichen Vordaten mitgewirkt. Weiterhin Identifizierung und Einstellung (1. Mai 2024) einer geeigneten Kandidatin für TP2. Derzeit erfolgt die Einarbeitung der Doktorandin in die für das Projekt erforderlichen Methoden, u.a. die Kultivierung der Astrozytenzelllinien, Foci-Analysen, Koloniebildungstests sowie die Durchführung der verhaltensbiologischen Analysen in Kooperation mit Dr. Fabio Morellini (ZMNH, Hamburg). Beide Studentinnen sowie die Projektleiterin haben erfolgreich den Theorie- sowie Praxisteil des Mausekurses (Modul A1+D) abgeschlossen. In den letzten Wochen erfolgte die Abstimmung mit verschiedenen Kooperationspartnern sowie der Biometrie am UKE, um letzte Details und Fallzahlen für die in vivo Arbeiten weiter festzulegen. Zwei entsprechende Tierversuchsanträge (TP1+TP2) werden derzeit finalisiert. Darüber hinaus wurde das Kick-Off Meeting geplant - es wird am 26.09.2024 in Hamburg am UKE stattfinden.

Außerdem fanden regelmäßige Online-Konferenzen zur internen Abstimmung zwischen den Verbundpartnern statt. Hierbei wurde festgelegt, dass der Austausch für den Technologietransfer (CAM-Modell) Ende August am Universitätsklinikum Essen starten soll. Hierfür wird die Doktorandin, die TP2 bearbeitet, nach Essen reisen, um dort die CAM-Methode zu erlernen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die geplante Weiterarbeit folgt dem Arbeitsprogramm.

5. Berichte, Veröffentlichungen

N. Struve: Vortrag auf der DEGRO 2024 am 13.06.2024: „*Radiosensitivierung von Hoch- und Standardrisiko-Medulloblastomen durch molekulares Targeting von PARP*“

Pressemitteilung seitens des UK-Essen (<https://www.uni-due.de/med/meldung.php?id=1568&crmailing=15273438&rcustomer=1508&crlink=94817271>) und des UKE-Hamburg (<https://idw-online.de/de/news833187>) zum erfolgreichen Start des Projektes NeuStaRT.

| | | | |
|--|--|---|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Universitätsmedizin-Essen - Universitätsklinikum | | Förderkennzeichen: 02 NUK 090B | |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt NeuStaRt: Neue innovative Strategien zur Radiosensitivierung von Medulloblastomen, Teilprojekt B | | | |
| Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt im Rahmen des Förderkonzeptes zur Förderung von Zuwendungen im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung vom 29.07.2021 | | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2024 bis 31.03.2028 | | Berichtszeitraum: 01.04.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 531.380,00 EUR | | Projektleiter: PD Dr.rer.nat. Johann Matschke | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Im Verbundprojekt „NeuStaRT“ sollen neue zielgerichtete und innovative multimodale Therapiekonzepte entwickelt werden, um die Prognose von Medulloblastom-Patient:innen zu verbessern. Eigene Vorarbeiten belegen in-vitro und ex-vivo, dass molekulares Targeting von PARP1/2 zur Erhöhung der zellulären Strahlenempfindlichkeit durch die Hemmung der DNA-Reparatur führt. Das konkrete Ziel des Verbundprojektes ist die in-vivo Validierung der Effektivität der Kombination von Bestrahlung mit molekularem Targeting von PARP1/2 in präklinischen Modellen (Teilprojekt 1) sowie die Analyse der Neurotoxizität in nicht-tumortragenden, sich in der neurokognitiven Entwicklung befindenden Mäusen (Teilprojekt 2). Darüber hinaus soll über die Analyse von Stoffwechselwegen in-vitro sowie ex-vivo potenzielle neue Zielstrukturen für Wirkstoffe identifiziert und validiert werden, die zu einer Radiosensitivierung führen (Teilprojekt 3). Ziel ist es nachzuweisen, dass die Strahlenbehandlung durch PARPi in-vivo effektiv und sicher ist und damit den Weg in eine klinische Prüfung zu ermöglichen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Das Projekt NeuStaRT gliedert sich in drei Teilprojekte: Teilprojekt 1 und 2 werden am UKE, Teilprojekt 3 am Universitätsklinikum Essen durchgeführt.

Teilprojekt 1: Validierung der radiosensitivierenden Wirkung von PARP-Inhibition (PARPi) in Patient-derived Xenograft (PDX)-Modellen der Hochrisikogruppe Gruppe 3, MYC-amplifiziert.

Teilprojekt 2: Analyse der Auswirkungen der Kombinationstherapie auf die neurokognitive Entwicklung in-vivo mittels verhaltensbiologischer Tests. Zeitgleich werden mechanistische Analysen zur Toxizität in Normalgewebe durchgeführt.

Teilprojekt 3: Untersuchung der zielgerichteten Modulation tumorspezifischer metabolischer Veränderungen zur Radiosensitivierung von Medulloblastomen sowie Identifikation von Stoffwechselwegen, die mit der Strahlenantwort und dem subtypspezifischen therapeutischen Ansprechen assoziiert sind.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Ausschreibung der Doktorandenstelle für TP3 ist abgeschlossen und die Identifizierung eines geeigneten Kandidaten ist in Aussicht. Voraussichtlicher Einstellungstermin sollte der 1.10.24 oder früher werden. In den letzten Wochen wurde mit TP1 und TP2 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) abgestimmt, um letzte Details festzulegen und erste *in vitro* Arbeiten zu beginnen. Außerdem fanden regelmäßige Zoom/Telefon-Konferenzen zur internen Abstimmung zwischen den Verbundpartnern statt. Dabei wurde beschlossen, dass der Austausch für den Technologietransfer (CAM-Modell) Ende August am Universitätsklinikum Essen beginnen soll. Zu diesem Zweck wird die Doktorandin, die an TP2 arbeitet, nach Essen reisen, um die CAM-Methode zu erlernen. Darüber hinaus wurde das Kick-Off-Meeting geplant, das am 26. September 2024 in Hamburg am UKE stattfinden wird.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die geplante Weiterarbeit folgt dem Arbeitsprogramm.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Pressemitteilung seitens des UK-Essen (<https://www.uni-due.de/med/meldung.php?id=1568&crmailing=15273438&crcustomer=1508&crlink=94817271>) und des UKE-Hamburg (<https://idw-online.de/de/news833187>) zum erfolgreichen Start des Projektes NeuStaRT, sowie einer Stellenausschreibung der Doktorandenstelle am UK-Essen.

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH Planckstraße 1, 64291 Darmstadt | | Förderkennzeichen: 02 NUK 091A |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ENDORSE: Einfluss von (dicht-)ionisierender Strahlung auf die immunmodulatorische Wirkung des Komplementsystems: Neue Perspektiven für Gesundheitsschutz und Tumorthherapie, Teilprojekt A | | |
| Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Förderung von Zuwendungen im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms „Innovationen für die Energiewende“ der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2024 bis 31.05.2028 | Berichtszeitraum: 01.06.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 782.706,00 EUR | Projektleiter: Prof. Dr. Claudia Fournier | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

In diesem Projekt soll der Einfluss (dicht-)ionisierender Strahlung auf die immunmodulatorische Wirkung des Komplementsystems untersucht werden. Bei Sarkomen wirkt Komplement tumorfördernd. Obwohl diese mit Strahlentherapie behandelt werden, ist kaum bekannt, wie sich eine Strahlenexposition auf die Bildung und Bindung von Komplement auswirkt. Da sich Sarkome häufig in der Nähe von Risikoorganen befinden, sollte eine volumenkonforme Strahlentherapie unter Verwendung von dicht-ionisierender Partikelstrahlung von Vorteil sein. Die Rolle des Komplementsystems nach Bestrahlung soll in einem syngenem Sarkom-Mausmodell untersucht werden, indem eine intakte mit einer inaktivierten Komplement-Kaskade verglichen wird. Gemeinsamkeiten und Unterschiede für Photonen und Kohlenstoffionen sollen herausgearbeitet und durch mechanistische Untersuchungen ergänzt werden.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

AP1 untersucht sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die systemische Wirkung von Bestrahlung, sowie solche Effekte die außerhalb des bestrahlten Volumens auftreten („out-of-field“):

- *In vitro* Charakterisierung der Modellzelllinie hinsichtlich Komplementaktivierung
- Quantifizierung der systemischen Effekte auf Tumoren
- Immunphänotypisierung Metastasen-infiltrierender Zellen

AP2 charakterisiert das Modellsystem im Hinblick auf potentiell *in vivo* auftretende synergistische Effekte von Bestrahlung und Komplementsystem, wobei es im Wesentlichen um direkte bzw. lokale Strahleneffekte auf Tumorzellen bzw. Tumore geht:

- *In vitro* Charakterisierung der Modellzelllinie
- *In vivo* Etablierung des Modells hinsichtlich der Eignung zur Bestrahlung
- Tumorstadiumsverhalten nach Bestrahlung
- Immunphänotypisierung Tumor-infiltrierender Zellen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Rahmen von AP1 und AP2 wurden folgende Schritte eingeleitet und erste experimentelle Arbeiten begonnen:

- Rekrutierung der Doktoranden für AP1 und AP2, sowie einer Bachelor- und eines Masterstudenten, die im Rahmen ihrer Abschlussarbeiten im ENDORSE-Projekt mitarbeiten werden.
- Durchführung erster Experimente zur *in vitro* Charakterisierung der Modellzelllinie hinsichtlich potentiell synergistischer Effekte durch Bestrahlung und Komplementaktivierung.
- Laborbesuch bei der Gruppe Garlanda/ Mantovani (Humanitas Universität, Mailand, Italien) zum Erlernen der intramuskulären Injektion im verwendeten Mausmodell (A. Helm, C. Fournier).
- Für Tierversuche notwendiger Erwerb eines FELASA-Zertifikats (U. Dabbas, C. Fournier).
- Administrative Vorbereitung und Realisierung der ersten Bestellung von Mäusen (C57BL/6, Wildtyp und C3^{-/-}).
- Planung und Vorbereitung eines ersten *in vivo*-Experimentes zur Etablierung des Mausmodells, Beginn 05. August 24.
- Vorbereitung von Konferenzbeiträgen für 3 verschiedene europäische Tagungen, die im September und Oktober 2024 stattfinden werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP 1 und AP2:

- Einarbeitung der beiden Doktoranden, Erstellung einer Projektbeschreibung für die Doktorarbeiten.
- Administrative Vorbereitung, Ausschreibung und Beauftragung einer Firma zur Auftragszucht der benötigten Mäuse (C57BL/6, Wildtyp und C3^{-/-}).
- Konferenzbesuche: EMCHD 2024, 2.-6.9.24., Lübeck, Deutschland; ERRS 2024, 10.-13.9.24, Alveiro, Portugal; SIRR 2024, 14.-16.10.24., Pavia, Italien.
- Durchführung des ersten *in vivo*-Experimentes zur Etablierung des Mausmodells, Messung des Tumorwachstums in Wildtyp und in komplement-inaktivierten (C3^{-/-}) Mäusen. Durchführung erster mechanistischer Untersuchungen nach Tötung der Tiere (Vaskularisierung des Tumors, Immuninfiltration in den Tumor).
- Planung und Vorbereitung eines zweiten *in vivo*-Experiments, basierend auf den Ergebnissen des ersten Experiments.
- Fortführung der Experimente zur *in vitro* Charakterisierung der Modellzelllinie hinsichtlich potentiell synergistischer Effekte durch Bestrahlung und Komplementaktivierung.
- Vorbereitung und Durchführung des ENDORSE-Kickoff-Meetings (01.-02.10.24. GSI, Darmstadt).

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine

| | | |
|---|---|---|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsklinikum – Klinik für Strahlentherapie – Arbeitsgruppe Translationale Strahlenbiologie; UKER | | Förderkennzeichen: 02 NUK 091B |
| Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ENDORSE: Einfluss von (dicht-)ionisierender Strahlung auf die immunmodulatorische Wirkung des Komplementsystems: Neue Perspektiven für Gesundheitsschutz und Tumortherapie, Teilprojekt B | | |
| Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Förderung von Zuwendungen im Rahmen des 7. Energieforschungsprogramms „Innovationen für die Energiewende“ der Bundesregierung in der nuklearen Sicherheitsforschung und der Strahlenforschung | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2024 bis 31.05.2028 | Berichtszeitraum: 01.06.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 586.129,00 EUR | Projektleiter: Dr. Michael Rückert | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

Das Komplementsystem ist Teil des angeborenen Immunsystems und beeinflusst die Entstehung und Entwicklung von Tumoren, die Wirksamkeit von Tumortherapien und die Antwort auf Stressoren. Bislang ist der Einfluss ionisierender Strahlung auf das Komplementsystem im Allgemeinen weitgehend unverstanden. Das Gesamtziel des Verbundprojektes ist es deshalb, mit *in vitro* und *in vivo* Modellsystemen die Auswirkungen einer Exposition mit ionisierender Strahlung auf das Komplementsystem zu erarbeiten. Das soll grundsätzlich klären, wie Bestrahlung die Expression bzw. Aktivierung des Komplements und damit potentiell die Entstehung von Sekundärtumoren beeinflusst und unter welchen Bedingungen eine therapeutische Bestrahlung von Sarkomen, insbesondere auch mittels Kohlenstoffionen, mit einer Inhibition des Komplementsystems verbessert werden kann. Anhand von *in vivo* Experimenten (AP1&2 des Verbunds) soll mit Wildtyp-Mäusen und Mäusen, die ein Defizit in der Komplementkaskade aufweisen (C3^{-/-}), ein kausaler Zusammenhang zwischen beobachteten Effekten und dem Komplementsystem hergestellt werden. In Teilprojekt B sollen dazu begleitende Untersuchungen durchgeführt werden, die die systemische Anti-Tumor-Immunantwort und die Modulation des Komplementsystems charakterisieren. Außerdem soll durch *in vitro* Versuche geklärt werden, wie ionisierende Strahlung die Freisetzung, Aktivierung und Bindung durch Tumorzellen und (Tumor-assoziierte) Fibroblasten von Komplementfaktoren beeinflusst und wie sich das wiederum auf Antigen-präsentierende Zellen (APCs), wie dendritische Zellen, oder Makrophagen auswirkt. Das liefert weiteres mechanistisches Verständnis und beleuchtet erstmals die Relevanz des Komplementsystems für den Gesundheitsschutz nach einer Strahlenexposition.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Zu den *in vivo* Versuchen wird eine begleitende Immunphänotypisierung der Immunzellen im Blut und der Milz, als auch eine Analyse von Zytokinen und Komplementproteinen im Serum durchgeführt werden, um die Strahlentherapie-induzierte systemische Anti-Tumor-Immunantwort genauer charakterisieren zu können. Diese Untersuchungen werden durch zusätzliche *in vitro*-Experimente in Sarkom-, Melanom und Brustkrebszellen, sowie (Tumor-assoziierten) Fibroblasten ergänzt, die die Freisetzung, Aktivierung, Modulation und Bindung von Komplement durch diese Zellen nach Bestrahlung klären. Außerdem wird die Auswirkung dieser Effekte auf APCs (Makrophagen, dendritische Zellen) analysiert.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Mit Erhalt des positiven Förderbescheids wurde sofort mit der Umsetzung von Herrn Dr. Michael Rückert auf die ENDORSE Stelle begonnen. Dies konnte rechtzeitig zum Projektstart realisiert werden. Dr. Michael Rückert hat planmäßig im Q1/2024 sein Habilitationsverfahren gestartet. Außerdem konnte mit Herrn Magnus Trottnow ein Student gefunden werden, der im Rahmen seiner medizinischen Doktorarbeit ebenfalls zu Projektstart auf dem Projekt angefangen hat. Bislang konnten erste Versuche zur Untersuchung der Expression von Komplement-regulatorischen Proteinen auf der Tumorzelloberfläche nach Bestrahlung anhand von drei Tumorzelllinien durchgeführt werden. Außerdem wurden von diesen Versuchen Proben zur Analyse der Genexpression und Freisetzung von Komplement- und Komplement-regulatorischen Proteinen gewonnen. Zusätzlich wurde begonnen den Assay zur Vermessung der Komplementdeposition (C3) auf der Tumorzelloberfläche nach Bestrahlung zu etablieren. Zusammen mit AP1&2 wurde der erste *in vivo* Testversuch an der GSI geplant. Dazu konnte auch die naturwissenschaftliche Doktorandin Frau Teresa Irianto in das Projekt integriert werden, die Expertise zu *in vivo* Tumormodellen und zur Immunphänotypisierung mitbringt. Zum „19th European Meeting on Complement in Human Diseases“ im September 2024 in Lübeck wurde ein Abstract eingereicht und akzeptiert. Zur Bekanntmachung der erfolgreich eingeworbenen Förderung von ENDORSE wurde auf den Webseiten der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg und des Universitätsklinikums Erlangen eine Pressemitteilung veröffentlicht. Außerdem wurde Dr. Michael Rückert auf der DEGRO Jahrestagung 2024 in Kassel als ein Sprecher der Fokusgruppe „Tumormikroumgebung“ der DEGRO AG Experimentelle Radioonkologie gewählt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die bei den ersten Versuchen gewonnenen Proben sollen als nächstes auf Komplement und Komplement-regulatorische Proteinen sowohl auf Genexpressionsebene, als auch auf freigesetztes Protein hin untersucht werden. Außerdem sollen nach der beendeten Etablierungsarbeit die Versuche zur Komplementdeposition auf den Tumorzellen nach Strahlenexposition durchgeführt werden. Im September wird Magnus Trottnow am „19th European Meeting on Complement in Human Diseases“ in Lübeck teilnehmen und seine Arbeiten auf einem Poster präsentieren. Dr. Michael Rückert nimmt im September an der Tagung der jDeGBS im Kloster Schöntal teil und stellt sich dort als Vorstandsmitglied zur Wahl. Im Oktober werden Dr. Michael Rückert, Prof. Udo Gaipl und Magnus Trottnow am ENDORSE Kick-Off Meeting an der GSI teilnehmen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

(1) 07/2024 Pressemeldung „Strahlentherapie vs. Immunsystem - FAU-Forscher erhält BMBF-Förderung, um Auswirkung von Strahlentherapie auf das Immunsystem zu untersuchen“ – Bericht über ENDORSE auf den Webseiten der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg und des Universitätsklinikums Erlangen

| | | | |
|--|--|---|--|
| Zuwendungsempfänger/Auftragnehmer: TRON gGmbH | | Förderkennzeichen: 02 NUK 091C | |
| Vorhabensbezeichnung: Einfluss von (Dicht-)ionisierender Strahlung auf die immunmodulatorische Wirkung des Komplementsystems: Neue Perspektiven für Gesundheitsschutz und Tumorthherapie (ENDORSE) | | | |
| Zuordnung zu den FuE-Feldern des Förderprogramms: Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung | | | |
| Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2024 bis 31.05.2028 | | Berichtszeitraum: 01.06.2024 bis 30.06.2024 | |
| Gesamtkosten des Vorhabens: 404.190,00 EUR | | Projektleiter: Dr. Fulvia Vascotto | |

1. Vorhabensziele / Bezug zu anderen Vorhaben

ENDORSE untersucht den Einfluss (dicht-)ionisierender Strahlung auf die immunmodulatorische Wirkung des Komplementsystems. Für eine Aktivierung des Komplementsystems ist bei einigen Tumorarten die inhibierende Wirkung auf die Entstehung von Tumoren belegt, aber bei Sarkomen wirkt Komplement tumorfördernd. Sarkome werden mit Strahlentherapie behandelt, es ist allerdings kaum bekannt, wie sich eine Strahlenexposition auf die Bildung und Bindung von Komplement auswirkt. Das erweiterte Wissen kann somit zu einer signifikanten Verbesserung der Strahlentherapie beitragen. Für den medizinischen Strahlenschutz ist die Erarbeitung dieses Wissens zudem wichtig, da Sarkome häufig als Sekundärtumore bei Bestrahlung auftreten. Da sich Sarkome häufig in der Nähe von Risikoorganen befinden, sollte eine volumenkonforme Strahlentherapie unter Verwendung von (dicht-)ionisierender Partikelstrahlung von Vorteil sein.

Die Rolle des Komplementsystems nach Bestrahlung soll in einem syngenem Sarkom-Mausmodell untersucht werden, indem eine intakte mit einer inaktivierten Komplement-Kaskade verglichen wird. Gemeinsamkeiten und Unterschiede für Photonen und Kohlenstoffionen sollen herausgearbeitet werden. Begleitende Untersuchungen in vitro über einen breiten Dosisbereich sollen mechanistische Fragen zur Rolle der Tumorzellen und (tumorassoziierter) Fibroblasten klären, die in der Komplement-Kaskade eine Schnittstelle zwischen Tumormikromilieu und Anti-Tumor-Immunantwort sind. Dies ermöglicht erste Rückschlüsse auf mögliche Strahlenschutz-relevante Effekte von Photonen und Ionenstrahlung, auch im Hinblick auf Tumor- und Metastasen-fördernde Wirkungen.

2. Untersuchungsprogramm / Arbeitspakete

Der Arbeitsplan besteht aus 4 Arbeitspaketen (AP). Das experimentelle Bindeglied zwischen allen Aps ist die Bestrahlung der Tumoren in den verschiedenen in vivo Modellen, die Bestrahlung mit Photonen oder dicht-ionisierenden Kohlenstoff-Ionen am Beschleuniger (AP1, 2, 4) und die ergänzenden strahlenschutzrelevanten in vitro Untersuchungen an gesunden und entzündlichen Fibroblasten (AP3, 4).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden noch keine experimentellen Arbeiten durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Arbeiten sind gemäß der eingereichten Vorhabensbeschreibung geplant. Der Fokus der TRON Arbeiten im Rahmen von AP3 liegt dabei auf den spezifischen, funktionellen Analysen, die die Kombination von Komplementfunktion und Bestrahlung immunologisch erfassen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Für den Berichtszeitraum nicht relevant.

3 Verzeichnis der Forschungsstellen

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Fahnbergplatz, 79098 Freiburg

- | | | |
|--------------------|---|-------|
| 02 NUK 064C | Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt C | 📖 167 |
| 02 NUK 070A | Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt A | 📖 185 |

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

- | | | |
|--------------------|--|-------|
| 02 NUK 070C | Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt C | 📖 189 |
|--------------------|--|-------|

Becker Technologies GmbH, Rahmannstr. 11, 65760 Eschborn

- | | | |
|--------------------|---|------|
| 02 NUK 067B | Verbundprojekt KONHCP: Konsolidierung des HTR Code Package (HCP), Teilprojekt B | 📖 24 |
| 02 NUK 092 | Erweiterung der THAI-Versuchsanlage als SMR-Integral-Anlage | 📖 46 |

Bundesamt für Strahlenschutz, Willy-Brandt-Str. 5, 38226 Salzgitter

- | | | |
|---------------------|--|-------|
| 02 NUK 065AX | Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt AX | 📖 170 |
|---------------------|--|-------|

Charité - Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

- | | | |
|--------------------|--|-------|
| 02 NUK 086E | Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt E | 📖 240 |
|--------------------|--|-------|

Elbe Kliniken Stade-Buxtehude gemeinnützige Gesellschaft mit beschränkter Haftung (GmbH), Bremervörderstr. 111, 21682 Stade

- | | | |
|--------------------|---|-------|
| 02 NUK 083A | Verbundprojekt UV-DHDS: Effekte von UV-Exposition auf die Differenzierung von humanen dermalen Stammzellen in der Melanom-Genese, Teilprojekt A | 📖 221 |
|--------------------|---|-------|

Fachhochschule Aachen, Bayernallee 11, 52066 Aachen

- | | | |
|--------------------|---|-------|
| 02 NUK 080B | Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt B | 📖 107 |
|--------------------|---|-------|

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

- | | | |
|--------------------|---|------|
| 02 NUK 056B | Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt B | 📖 51 |
| 02 NUK 059D | Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt D | 📖 63 |
| 02 NUK 060C | Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt C | 📖 75 |

- 02 NUK 088A** Verbundprojekt TRANSIENT: Verständnis von Struktur, Stabilität und Redox in Hochabbrandregionen von abgebrannten Mischoxid-Kernbrennstoffen, Teilprojekt A  111

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

- 02 NUK 050E** Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt E  124
- 02 NUK 059E** Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt E  65
- 02 NUK 068B** Verbundprojekt ROBIN: Entwicklung und Einsatz robuster elektrischer Mess- und Bildgebungsverfahren zur hochaufgelösten Erfassung von thermohydraulischen Parametern in Großversuchsanlagen der nuklearen Sicherheitsforschung, Teilprojekt B  30
- 02 NUK 073** NukSiFutur-Nachwuchsgruppe TOGETHER: (Osteo-) Immunologische geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten in der Strahlenempfindlichkeit und deren Konsequenzen für Perspektiven im Strahlenschutz  191
- 02 NUK 091B** Verbundprojekt ENDORSE: Einfluss von (dicht-)ionisierender Strahlung auf die immunmodulatorische Wirkung des Komplementsystems: Neue Perspektiven für Gesundheitsschutz und Tumorthherapie, Teilprojekt B  250

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

- 02 NUK 066B** Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt B  85
- 02 NUK 089C** Verbundprojekt SPIEG3L: Räumlich aufgelöste Spektroskopien zur Identifizierung von Grenzflächenprozessen und Spezies 3-wertiger Lanthaniden und Actiniden, Teilprojekt C  119

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

- 02 NUK 070B** Verbundprojekt OSKAR: Ortsaufgelöste Strahlungskamera mit Radionuklididentifikation, Teilprojekt B  187

Gesellschaft für Anlagen- und Reaktorsicherheit (GRS) gGmbH, Schwertnergasse 1, 50667 Köln

- 02 NUK 062D** Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt D  18
- 02 NUK 074B** Verbundprojekt MISHA: Modellierung von Innovativen Micro Modular Reactors mit Kalium Heat Pipes mit der nuklearen Rechenkette der GRS, Teilprojekt B  37
- 02 NUK 089A** Verbundprojekt SPIEG3L: Räumlich aufgelöste Spektroskopien zur Identifizierung von Grenzflächenprozessen und Spezies 3-wertiger Lanthaniden und Actiniden, Teilprojekt A  115

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

| | | |
|--------------------|---|---|
| 02 NUK 054A | Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt A |  126 |
| 02 NUK 076C | Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt C |  202 |
| 02 NUK 081A | Verbundprojekt ESTRANGE: Gehirn-Assembloide als Modell zur Untersuchung von strahleninduzierten neuropsychologischen Erkrankungen, Teilprojekt A |  211 |
| 02 NUK 091A | Verbundprojekt ENDORSE: Einfluss von (dicht-)ionisierender Strahlung auf die immunmodulatorische Wirkung des Komplementsystems: Neue Perspektiven für Gesundheitsschutz und Tumorthherapie, Teilprojekt A |  248 |

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

| | | |
|--------------------|---|---|
| 02 NUK 056C | Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt C |  53 |
| 02 NUK 057A | Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorationsmitteln, Teilprojekt A |  136 |
| 02 NUK 059B | Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt B |  61 |
| 02 NUK 060A | Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt A |  70 |
| 02 NUK 066A | Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt A |  82 |
| 02 NUK 072 | NukSiFutur-Nachwuchsgruppe TecRad: Wechselwirkung von Technetium mit Mikroorganismen, Metaboliten und an Mineral-Wasser Grenzflächen - Radioökologische Betrachtungen |  91 |
| 02 NUK 077B | Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt B |  100 |
| 02 NUK 088B | Verbundprojekt TRANSIENT: Verständnis von Struktur, Stabilität und Redox in Hochabbrandregionen von abgebrannten Mischoxid-Kernbrennstoffen, Teilprojekt B |  113 |
| 02 NUK 089B | Verbundprojekt SPIEG3L: Räumlich aufgelöste Spektroskopien zur Identifizierung von Grenzflächenprozessen und Spezies 3-wertiger Lanthaniden und Actiniden, Teilprojekt B |  117 |

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

| | | |
|--------------------|---|---|
| 02 NUK 061A | Verbundprojekt METABOLIST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt A |  153 |
| 02 NUK 064B | Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt B |  165 |
| 02 NUK 086B | Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumortherapie-Versagen, Teilprojekt B |  234 |
| 02 NUK 087 | STRATUM: Bedeutung metabolischer Subtypen in Tumoren für die therapeutische Strahlenantwort |  242 |

Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main, Theodor-W.-Adorno-Platz 1, 60323 Frankfurt am Main

| | | |
|--------------------|---|---|
| 02 NUK 060E | Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt E |  80 |
| 02 NUK 082B | Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt B |  217 |
| 02 NUK 086D | Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumortherapie-Versagen, Teilprojekt D |  238 |

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

| | | |
|--------------------|---|--|
| 02 NUK 075B | Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und orts aufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massen-Spektrometrie, Teilprojekt B |  95 |
|--------------------|---|--|

Justus-Liebig-Universität Gießen, Ludwigstr. 23, 35390 Gießen

| | | |
|--------------------|---|---|
| 02 NUK 076D | Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt D |  204 |
|--------------------|---|---|

Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Kaiserstr. 12, 76131 Karlsruhe

| | | |
|--------------------|--|--|
| 02 NUK 059F | Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt F |  68 |
| 02 NUK 062A | Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt A |  12 |

Klinikum der Universität München, Marchioninstr. 15, 81377 München

| | | |
|--------------------|---|---|
| 02 NUK 061C | Verbundprojekt METABOLIST: Einfluss veränderter |  157 |
|--------------------|---|---|

Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt C

02 NUK 065C Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt C  174

02 NUK 086A Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt A  232

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

02 NUK 064A Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt A  160

02 NUK 065B Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt B  172

Leibniz Universität Hannover, Welfengarten 1, 30167 Hannover

02 NUK 057C Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorationsmitteln, Teilprojekt C  140

02 NUK 066C Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt C  87

02 NUK 075A Verbundprojekt SOLARIS: Spurendetektion und orts aufgelöste Analyse von Radionukliden mittels Laser-Ionisations Massen-Spektrometrie, Teilprojekt A  93

02 NUK 080C Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiodiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt C  109

Philipps-Universität Marburg, Biegenstr. 10, 35037 Marburg

02 NUK 076B Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt B  198

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

02 NUK 060B Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt B  73

02 NUK 060D Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt D  78

Ruhr-Universität Bochum, Universitätsstr. 150, 44801 Bochum

02 NUK 078B Verbundprojekt InnoPhase: Innovative Methoden der KI zur Beschreibung hochkomplexer Vorgänge in der späten Unfallphase, Teilprojekt B  44

SARAD GmbH, Wiesbadener Str. 10, 01159 Dresden

02 NUK 065E Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt E  179

Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen

02 NUK 056A Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt A  49

02 NUK 057E Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorationsmitteln, Teilprojekt E  145

02 NUK 059A Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt A  59

Technische Hochschule Aschaffenburg, Würzburger Str. 45, 63743 Aschaffenburg

02 NUK 081B Verbundprojekt ESTRANGE: Gehirn-Assembloide als Modell zur Untersuchung von strahleninduzierten neuropsychologischen Erkrankungen, Teilprojekt B  213

Technische Hochschule Mittelhessen, Wiesenstr. 14, 35390 Gießen

02 NUK 076A Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt A  195

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

02 NUK 056D Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt D  55

Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt

02 NUK 054C Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt C  130

02 NUK 069 Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen nach niedrigen Strahlendosen: Mechanismen und zelluläre Auswirkungen  182

02 NUK 083B Verbundprojekt UV-DHDS: Effekte von UV-Exposition auf die Differenzierung von humanen dermalen Stammzellen in der Melanom-Genese, Teilprojekt B  224

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

02 NUK 084B Verbundprojekt: PhyBioN: Physikalische und biologische Charakterisierung nuklearer Neutronen-Photonen Mischfelder, Teilprojekt B  228

Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden

02 NUK 055C Verbundprojekt Radiometabolom: Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?, Teilprojekt C  134

02 NUK 057B Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von  138

Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorationsmitteln, Teilprojekt B

- 02 NUK 063** Entwicklung einer quantitativen Methode zur Kernmaterialverifikation  20
- 02 NUK 068A** Verbundprojekt ROBIN: Entwicklung und Einsatz robuster elektrischer Mess- und Bildgebungsverfahren zur hochaufgelösten Erfassung von thermohydraulischen Parametern in Großversuchsanlagen der nuklearen Sicherheitsforschung, Teilprojekt A  27
- 02 NUK 077A** Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt A  97
- 02 NUK 079** NAUTILUS: Entwicklung experimenteller Methoden für die Untersuchung innovativer Ansätze zur Behandlung hochradioaktiver Abfälle und zur Reaktorsicherheit  209

Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München

- 02 NUK 062C** Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt C  16
- 02 NUK 067A** Verbundprojekt KONHCP: Konsolidierung des HTR Code Package (HCP), Teilprojekt A  22

TRON - Translationale Onkologie an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz gemeinnützige GmbH, Freiligrathstr. 12, 55131 Mainz

- 02 NUK 091C** Verbundprojekt ENDORSE: Einfluss von (dicht-)ionisierender Strahlung auf die immunmodulatorische Wirkung des Komplementsystems: Neue Perspektiven für Gesundheitsschutz und Tumorthherapie, Teilprojekt C  252

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

- 02 NUK 071** NukSiFutur-Nachwuchsgruppe iCFD4NS: Innovative Algorithmen für strömungsmechanische Fragestellungen im Bereich der nuklearen Sicherheit  32

Universität Bremen, Bibliothekstr. 1, 28359 Bremen

- 02 NUK 056E** Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt E  57

Universität Heidelberg, Grabengasse 1, 69117 Heidelberg

- 02 NUK 058A** Verbundprojekt NANOSTRANG: Einflüsse strahleninduzierter, multipler und einzelner spezifisch-targetierter DNA-Strangschäden auf die übergeordnete meso- und nanoskalige Chromatinarchitektur und die Topologie von Reparaturfoci, Teilprojekt A  147

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

- 02 NUK 080A** Verbundprojekt 99MoBest: Produktion und Prozessierung 99Mo basierter Radiagnostika ohne spaltbares Material durch Beschleuniger-getriebene Neutronenquellen, Teilprojekt A  105

Universität Leipzig, Ritterstr. 26, 04109 Leipzig

- 02 NUK 077C** Verbundprojekt FENABIUM-II: Untersuchungen zu den Wechselwirkungen von f-Elementen mit biologisch relevanten Strukturmotiven: Ableitung grundlegender Struktur-Wirkprinzipien für eine Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt C  103

Universität Rostock, Universitätsplatz 1, 18055 Rostock

- 02 NUK 082C** Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt C  219

Universität des Saarlandes, Campus, 66123 Saarbrücken

- 02 NUK 058B** Verbundprojekt NANOSTRANG: Einflüsse strahleninduzierter, multipler und einzelner spezifisch-targetierter DNA-Strangschäden auf die übergeordnete meso- und nanoskalige Chromatinarchitektur und die Topologie von Reparaturfoci, Teilprojekt B  150

Universität Stuttgart, Keplerstr. 7, 70174 Stuttgart

- 02 NUK 062B** Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt B  14
- 02 NUK 074A** Verbundprojekt MISHA: Modellierung von Innovativen Micro Modular Reactors mit Kalium Heat Pipes mit der nuklearen Rechenkette der GRS, Teilprojekt A  34
- 02 NUK 078A** Verbundprojekt InnoPhase: Innovative Methoden der KI zur Beschreibung hochkomplexer Vorgänge in der späten Unfallphase, Teilprojekt A  41

Universität Stuttgart - Otto-Graf-Institut – Materialprüfungsanstalt, Pfaffenwaldring 32, 70569 Stuttgart

- 02 NUK 085** NuSSKo: Nutzung der ungerichteten Strahlung nuklearer Prozesse für die Sicherheitsbewertung von Komponenten  230

Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen

- 02 NUK 054B** Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt B  128
- 02 NUK 061B** Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt B  155
- 02 NUK 082A** Verbundprojekt OLCIR: Optimierung der Lungenkrebstherapie mit ionisierenden Strahlen, Teilprojekt A  215
- 02 NUK 086C** Verbundprojekt SeniRad: Strahlungsinduzierte Seneszenz: Implikationen für Normalgewebstoxizität und Tumorthherapie-Versagen, Teilprojekt C  236
- 02 NUK 090B** Verbundprojekt NeuStART: Neue innovative Strategien zur Radiosensitivierung von Medulloblastomen, Teilprojekt B  246

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20251 Hamburg

- 02 NUK 076E** Verbundprojekt PARTITUR: Biologische und physikalische Optimierung der Partikelstrahlen - Strahlenschutz für den Patienten, Teilprojekt E  206
- 02 NUK 090A** Verbundprojekt NeuStART: Neue innovative Strategien zur Radiosensitivierung von Medulloblastomen, Teilprojekt A  244

Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz

- 02 NUK 084A** Verbundprojekt: PhyBioN: Physikalische und biologische Charakterisierung nuklearer Neutronen-Photonen Mischfelder, Teilprojekt A  226

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

- 02 NUK 057D** Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorationsmitteln, Teilprojekt D  142
- 02 NUK 065D** Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt D  177
- 02 NUK 066D** Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt D  89