

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

PTE-N Nr. 2

BMBF geförderte FuE zu
„Nukleare Sicherheitsforschung“

Berichtszeitraum: 1. Juli - 31. Dezember 2010

Projektträger Karlsruhe
Wassertechnologie und Entsorgung
PTKA-WTE

April 2011

PTE-Berichte

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

Die Fortschrittsberichtsreihen behandeln folgende Themenschwerpunkte:

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

Die Fortschrittsberichtsreihen sind online verfügbar:

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

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

Vorwort

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

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

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

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

Dem Bericht liegt folgendes Gliederungsprinzip zugrunde:

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

Inhaltsverzeichnis

1	Verzeichnis der Fördervorhaben gemäß FuE-Themenbereichen.....	1
1.1	<i>Sicherheitsforschung für Kernreaktoren</i>	<i>1</i>
1.2	<i>Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung</i>	<i>3</i>
1.3	<i>Strahlenforschung</i>	<i>5</i>
2	Formalisierte Zwischenberichte	11
2.1	Sicherheitsforschung für Kernreaktoren	11
2.2	Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung.....	53
2.3	Strahlenforschung.....	83
3	Verzeichnis der ausführenden Forschungsstellen.....	189

1 Verzeichnis der Fördervorhaben gemäß FuE-Themenbereichen

1.1 Sicherheitsforschung für Kernreaktoren

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

02 NUK 010D	Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Übertragung der CFD-Wandsiedemodelle zur Anwendung in Lumped Parameter-Codes zur Beurteilung der RDB-Außenkühlung	Ruhr-Universität Bochum	📖 28
02 NUK 010E	Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Einfluss von Turbulenz und Sekundärströmungen auf das unterkühlte Strömungssieden in reaktortypischen Konfigurationen	TU München	📖 30
02 NUK 010F	Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Valisierung von Unterkanal- und CFD-Programmen anhand von Brennstab-Bündelversuchen	Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	📖 32
02 NUK 010G	Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: CFD-Modellentwicklung und Validierung für die 3-dimensionale Simulation von Siedevorgängen in Brennelementen von DWR	ANSYS GmbH Germany	📖 34
02 NUK 010H	Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Experimentelle Untersuchung des Einflusses reaktorspezifischer Kühlmittelzusätze auf Siedevorgänge	TU Dresden	📖 36
02 NUK 010I	Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Darstellung von Siedevorgängen mittels PIV und Optischer-Kohärenz-Tomographie	TU Dresden	📖 38
02 NUK 011A	Verbundprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen - Condensation Induced Water Hammer; Teilprojekt A	Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e. V. (FhG)	📖 40
02 NUK 011B	Verbundprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen - Condensation Induced Water Hammer; Teilprojekt B	TÜV NORD SysTec GmbH & Co KG, Hamburg	📖 42
02 NUK 011C	Verbundprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen - Condensation Induced Water Hammer; Teilprojekt C	TÜV SÜD Industrie Service GmbH, München	📖 44
02 NUK 011D	Verbundprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen - Condensation Induced Water Hammer; Teilprojekt D	Technische Universität Hamburg-Harburg	📖 46
02 NUK 011E	Verbundprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen - Condensation Induced Water Hammer; Teilprojekt E	TU München	📖 48
02 NUK 111F	Kooperationsprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen - Condensation Induced Water Hammer	Universität der Bundeswehr München, Neubiberg	📖 50

1.2 Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung

- | | | | |
|--------------------|--|--|------|
| 02 NUK 012A | Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Strukturelle Charakterisierung von Actinidenkomplexen sowie Screening neuer Partitioningliganden | Sondervermögen
Großforschung beim
Karlsruher Institut
für Technologie
(KIT) | 📖 54 |
| 02 NUK 012B | Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Synthese und Charakterisierung von f-Element-Komplexen | Karlsruher Institut
für Technologie
(KIT) | 📖 56 |
| 02 NUK 012C | Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Synthese, Struktur und Eigenschaften von Actinid-Komplexverbindungen mittels maßgeschneiderten Chelatliganden | Friedrich-Alexander-
Universität Erlan-
gen-Nürnberg | 📖 58 |
| 02 NUK 012D | Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Spektroskopische Untersuchungen zur Stabilität und Koordination von Aktinidkomplexen mit ausgewählten Extraktionsliganden | Ruprecht-Karls-
Universität Heidel-
berg | 📖 60 |
| 02 NUK 012E | Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Stabilitätsuntersuchungen und Entwicklung von kontinuierlichen Prozessen | Forschungszentrum
Jülich GmbH | 📖 62 |
| 02 NUK 013A | Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Neutroneninduzierte Spaltung und andere transmutationsrelevante Prozesse | Forschungszentrum
Dresden-Rossendorf | 📖 64 |
| 02 NUK 013B | Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden | TU Dresden | 📖 66 |
| 02 NUK 013D | Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Gamma-Imaging mit hochsegmentierten Germaniumdetektoren | Universität zu Köln | 📖 68 |

02 NUK 013E	Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Herstellung und Nutzung von Aktinidentargets	Johannes Gutenberg-Universität Mainz	📖 70
02 NUK 013F	Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Ultrasensitive Nachweismethoden für Radionuklide	TU München	📖 72
02 NUK 014A	Verbundprojekt Partitioning II: Multifunktionelle Komplexbildner mit N, O, S-Donorfunktionen für d- und f-Elemente	TU Dresden	📖 74
02 NUK 014B	Verbundprojekt Partitioning II: Multifunktionelle Komplexbildner mit N, O, S-Donorfunktionen für d- und f-Elemente	Forschungszentrum Dresden-Rossendorf	📖 76
02 NUK 014C	Verbundprojekt Partitioning II: Multifunktionelle Komplexbildner mit N, O, S-Donorfunktionen für d- und f-Elemente	Universität Leipzig	📖 78
02 NUK 033	TCAP-Neutronenflussstandard und Untersuchungen zur Messung inelastischer Neutronenstreuquerschnitte	Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB), Braunschweig	📖 80

1.3 Strahlenforschung




02 NUK 001A	Verbundprojekt: DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden: Dynamik der Reparaturfaktoren an lokalisierten Schäden	GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Darmstadt	📖 84
02 NUK 001B	Verbundprojekt: DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden: Untersuchungen über Backup Mechanismen der DSB Reparatur	Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen	📖 86
02 NUK 001C	Verbundprojekt: DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden: Mechanismen an komplexen Läsionen	TU Darmstadt	📖 88
02 NUK 001D	Verbundprojekt: DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden: Beiträge von Endverknüpfungen und Rekombination	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	📖 90
02 NUK 001E	Verbundprojekt: DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden: Zusammenhang mit AID-induzierten Reparaturvorgängen	Helmholtzzentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Oberschleißheim	📖 92
02 NUK 002A	Verbundprojekt: Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen	Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), 76344 Eggenstein-Leopoldshafen	📖 94
02 NUK 002B	Verbundprojekt: Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen	Helmholtzzentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Oberschleißheim	📖 96
02 NUK 002C	Verbundprojekt: Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen	Friedrich-Schiller-Universität Jena	📖 98
02 NUK 002D	Verbundprojekt: Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen; TP: Transport und Verfügbarkeit von Uran und langlebigen Zerfallsprodukten in Auenböden der Mulde und Elbe	Leibniz Universität Hannover	📖 100

02 NUK 002E	Verbundprojekt: Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen; TP: Der Einfluss radioaktiver Kontaminationen auf mikrobielle Gemeinschaften in Böden	Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn	📖 102
02 NUK 002F	Verbundprojekt: Strahlung und Umwelt: Ausbreitungspfade von Radionukliden in Luft, Wasser, Boden; TP: Wechselwirkung von Uran(VI) mit Biofilmen	TU Dresden	📖 104
02 NUK 003A	Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; Teilprojekt: Telomerschädigung und genomische Instabilität bei UV-induzierten Hautcarcinogenese	Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg	📖 106
02 NUK 003B	Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; Teilprojekt: Alterungskorrelierte Prozesse der UVA-induzierten Hautkarzinogenese	Universitätsklinikum Ulm	📖 108
02 NUK 003C	Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; Teilprojekt: Mitochondriale Schäden	Institut für Umweltmedizinische Forschung gGmbH an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	📖 110
02 NUK 003D	Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; Teilprojekt: Epigenetische Veränderungen, Schadensinduktion, Prozessierung und Reparatur	Elbe Kliniken Stade-Buxtehude, Stade	📖 112
02 NUK 004A	Verbundprojekt Strahlentherapie: Systematische Analyse von Strahleneffekten mit Relevanz für Krebsentstehung und Krebstherapie: Von der molekularen Radio-Onkologie der Zelle bis zur Patientenbestrahlung mit Schweren Ionen	Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg	📖 114
02 NUK 004C	Verbundprojekt Strahlentherapie: Systematische Analyse von Strahleneffekten mit Relevanz für Krebsentstehung und Krebstherapie: Von der molekularen Radio-Onkologie der Zelle bis zur Patientenbestrahlung mit Schweren Ionen	Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	📖 116
02 NUK 004D	Verbundprojekt Strahlentherapie: Systematische Analyse von Strahleneffekten mit Relevanz für Krebsentstehung und Krebstherapie: Modulation von Zelltodantworten zur gezielten Verbesserung der Strahlenwirkung	Ludwig-Maximilians-Universität München	📖 118
02 NUK 005A	Verbundprojekt Biodosimetrie: Ein systembiologischer Ansatz für die Strahlenbiodosimetrie und die Analyse der individuellen Strahlensensitivität	Forschungszentrum Jülich GmbH	📖 120

- | | | | |
|--------------------|---|--|-------|
| 02 NUK 005B | Verbundprojekt Biodosimetrie: Ein systembiologischer Ansatz für die Strahlenbiodosimetrie und die Bestimmung der individuellen Strahlenempfindlichkeit | Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf | 📖 122 |
| 02 NUK 005C | Verbundprojekt Biodosimetrie: Ein systembiologischer Ansatz für die Strahlenbiodosimetrie und die Analyse der individuellen Strahlensensitivität; TP: ATM/ATR Signaltransduktionswege und Strahlenempfindlichkeit in Normal- und Tumor-Zellen | Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen | 📖 124 |
| 02 NUK 005D | Verbundprojekt Biodosimetrie: Ein systembiologischer Ansatz zur Strahlenbiodosimetrie und der Analyse individueller Strahlenempfindlichkeit | Universität Rostock | 📖 126 |
| 02 NUK 006A | Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: Modifikation der molekularen Umgebung von Radionukliden und Bildgebung der Radionuklidmarkierten Substanz - Target Interaktion im Tiermodell | Forschungszentrum Dresden-Rossendorf | 📖 128 |
| 02 NUK 006B | Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: TP3: Zytotoxizität nach kombinierter interner und externer Bestrahlung in vitro; TP7: Kombinierte interne und externe Bestrahlung von Tumoren - PhD Programm; TP8: Wirkung einer internen oder kombinierten internen und externen Bestrahlungsart auf Normalgewebe | TU Dresden | 📖 130 |
| 02 NUK 006C | Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: Einfluss von EGFR-gerichteten Radionucleotidmarkierten Substanzen auf die DNA-Reparatur nach externer Bestrahlung | Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf | 📖 132 |
| 02 NUK 006D | Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: Einfluss von EGFR-gerichteten Radionuklidmarkierten Substanzen auf die Signaltransduktion nach externer Bestrahlung | Eberhard-Karls-Universität Tübingen | 📖 134 |
| 02 NUK 006E | Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: TP2: Numerische und praktische Dosimetrie; Dosimetrie für die interne und externe Bestrahlung von Zellkulturen und Versuchstieren | TU Dresden | 📖 136 |
| 02 NUK 007A | Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Die Funktion von zellulären Pathways im Verlauf des Auftretens einer genetischen Instabilität von bestrahltem Gewebe | Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Oberschleißheim | 📖 138 |
| 02 NUK 007B | Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Machbarkeit einer Studie zum strahlenbedingten Risiko von Herz-/Kreislauf-erkrankungen auf Basis des KORA-Patientenkollektives | Kommunalunternehmen Klinikum Augsburg | 📖 140 |

- | | | | |
|--------------------|--|--|-------|
| 02 NUK 007C | Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Implikationen für Strahlensensitivität und Krebsrisiko | Ludwig-Maximilians-Universität München | 📖 142 |
| 02 NUK 007D | Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Kindliches Krebsrisiko nach diagnostischen Strahlenuntersuchungen | Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz | 📖 144 |
| 02 NUK 007E | Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Einfluss von Rb1 Gen-Variationen auf die Ausbildung akuter Nebenwirkungen und auf das Auftreten bösartiger Strahlenschäden nach den bei einer konventionellen Strahlentherapie angewendeten Gamma-Dosen | TU München | 📖 146 |
| 02 NUK 008A | Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Physikalisch-technische Optimierung und Quantifizierung von CT-Systemen | Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Oberschleißheim | 📖 148 |
| 02 NUK 008B | Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Klinische Konzepte zur Minimierung der Strahlentherapie in der CT des Thorax | Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg | 📖 150 |
| 02 NUK 008C | Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Präklinische Evaluation innovativer CT- und MRT-Bildgebungsverfahren mit optimierter Strahlenexposition | Klinikum rechts der Isar der TU München | 📖 152 |
| 02 NUK 008D | Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Reduktion der Strahlenexposition von Patienten auf dem Gebiet der CT-Angiographie, der Abdomen-CT und der Dual Source CT | Charité - Universitätsmedizin Berlin | 📖 154 |
| 02 NUK 008E | Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Individuelle Dosisbestimmung und Berechnung | Carl von Ossietzky Universität Oldenburg | 📖 156 |
| 02 NUK 008F | Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Strahlenhygienische Bewertung und Optimierung diagnostischer und therapeutischer Verfahren in der Medizin | Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg | 📖 158 |

02 NUK 008G	Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen - Reduktion der durch computertomographische Untersuchungen hervorgerufenen Strahlenexposition	Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	📖 160
02 NUK 008H	Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Entwicklung von Verfahren der tracerkinetischen Analyse der MR-Daten zur Absolutquantifizierung des Blutflusses, der vaskulären Permeabilität und der relativen Verteilungsvolumina	Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Oberschleißheim	📖 162
02 NUK 015A	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt A	Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	📖 164
02 NUK 015B	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt B	Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Oberschleißheim	📖 166
02 NUK 015C	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt C	Friedrich-Schiller-Universität Jena	📖 168
02 NUK 015D	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt D	Leibniz Universität Hannover	📖 170
02 NUK 015E	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt E	Forschungszentrum Jülich GmbH	📖 172
02 NUK 015F	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt F	Forschungszentrum Dresden-Rossendorf	📖 174
02 NUK 015G	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt G	Verein für Kernverfahrenstechnik und Analytik Rossendorf e. V., Dresden	📖 176
02 NUK 015H	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt H	Universität Bremen	📖 178
02 NUK 016A	Verbundprojekt ISIMEP – Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation, Mechanismen und Epidemiologie; Teilprojekt A	Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz	📖 180

- | | | | |
|--------------------|--|---|---|
| 02 NUK 016B | Verbundprojekt ISIMEP – Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation, Mechanismen und Epidemiologie; Teilprojekt B | Klinikum der Universität München |  182 |
| 02 NUK 016C | Verbundprojekt ISIMEP – Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation, Mechanismen und Epidemiologie; Teilprojekt C | Universität Bremen |  184 |
| 02 NUK 016D | Verbundprojekt ISIMEP – Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation, Mechanismen und Epidemiologie; Teilprojekt D | TU Darmstadt |  186 |

2 Formalisierte Zwischenberichte

2.1 Sicherheitsforschung für Kernreaktoren

Zuwendungsempfänger: Materialprüfanstalt Universität Stuttgart, Otto-Graf-Institut, Pfaffenwaldring 32, 70569 Stuttgart		Förderkennzeichen: 02 NUK 009A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: Untersuchungen zur Wechselwirkung zwischen Strömung und Struktur in Leichtwasserreaktoren; TP: Strukturmechanische Modellierung für gekoppelte Strömungs-Struktur-Simulationen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2009 bis 30.09.2012	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.070.390,00 EUR	Projektleiter: Dipl.-Ing. Schuler	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- P.1: Planung Versuchsanlage, im Einzelnen: Anlagenauslegung (P.1.1), Konzeption Messstrecke thermische Vermischung (P.1.2), Konzeption Messstrecke Testleck / Riss (P.1.3).
- P.2: Aufbau Versuchsanlage, im Einzelnen: Beschaffung Komponenten (P.2.1), Einzelanfertigung von Spezialteilen (P.2.2), Aufbau / Abnahme / Inbetriebnahme (P.2.3).
- P.3: Implementierung Messtechnik, im Einzelnen: Messtechnik für Kreislaufsteuerung (P.3.1), Messtechnik für Strömungsuntersuchung (P.3.2), Messtechnik für Strukturuntersuchungen (P.3.3), Installation Messtechnik an Versuchsanlage / Tests (P.3.4).
- P.4: Theorie / Simulation, im Einzelnen: Strömungssimulation thermische Vermischung (P.4.1), Struktursimulation thermische Vermischung (P.4.2), Strömungssimulation Testleck / Riss

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- P.1.1: Die Arbeiten zur Anlagenauslegung sind abgeschlossen.
 P.1.3: Zur Konzeption Messstrecke Testleck / Riss wurden im Berichtszeitraum kein Arbeiten durchgeführt.
 P.2.1: Die Arbeiten zur Beschaffung von Komponenten sind abgeschlossen.
 P.2.2: Die Arbeiten zur Beschaffung und Einzelanfertigung von Spezialteilen sind abgeschlossen.
 P.2.3: Im Unterauftrage der Fa. Lewa, Leonberg wurde der Versuchskreislauf bei der Fa. Wero, Passau gefertigt und zusammengebaut. Nach Abnahme durch die MPA wurde der Versuchskreislauf demontiert, nach Stuttgart transportiert und anschließend in der Versuchshalle der MPA wieder aufgebaut. Der Versuchsaufbau war zu Ende des Berichtszeitraums weitgehend abgeschlossen.
 P.3.4: Information über Messaufnehmer (Thermoelemente, Dehnungsaufnehmer) und Instrumentierungsmöglichkeiten wurden eingeholt.
 P.4.2: Weiterführung der Parameterstudien (FE Berechnungen) zum Einfluss von Temperaturfluktuationen auf die Beanspruchung zylindrischer Bauteile.
 P.4.4: Noch nicht begonnen.
 P.4.5: One-Way-Kopplung von CFD (Computational Fluid Dynamics) -Simulation nach Struktursimulation wurde erfolgreich für ein zylindrisches Testmodell sowie ein anderweitiges Experiment (T-Stück Vattenfall-Experiment) durchgeführt. Das zylindrische Testmodell diente zur Klärung der erforderlichen Netzfeinheit bei der Strukturmechanik zur Temperaturübertragung von CFD-Netz auf FE-Netz. Mit dieser FE-Vernetzung wurde dann für das Vattenfall Experiment die Struktursimulation bei thermischer Vermischung durchgeführt. Für Strukturberechnung wurden Kennwerte und Parameter eines austenitischen Werkstoffs an Stelle von Plexiglas, wie im Vattenfall-Experiment ausgeführt, verwendet.
 P.4.6: Noch nicht begonnen.
 P.5.1: Noch nicht begonnen.
 P.5.2: Noch nicht begonnen.

4. Geplante Weiterarbeiten

- P.1.1: Keine, die Arbeiten sind abgeschlossen.
 P.1.3: Einbringen eines Risses in das Versuchsrohr zu einem späteren Zeitpunkt nach Abschluss der Versuche zur thermischen Vermischung.
 P.2.1: Keine, die Arbeiten sind abgeschlossen.
 P.2.2: Keine, die Arbeiten sind abgeschlossen.
 P.2.3: Abschließende Arbeiten beim Aufbau des Versuchskreislaufs und Anbringen der Heizmatten. Installation der Messtechnik. Befüllen des Versuchskreislaufs und Testlauf in kaltem Zustand. Inbetriebnahme des Versuchskreislaufs in heißem Zustand.
 P.4.2: Abschließende Arbeiten zum Einfluss von Temperaturfluktuationen auf die Beanspruchung zylindrischer Bauteile.
 P.4.5: Weiterführung der Berechnungen zur gekoppelten Simulation von Strömung und Struktur.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Universität Stuttgart, Keplerstr. 7, 70174 Stuttgart		Förderkennzeichen: 02 NUK 009B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: Untersuchungen zur Wechselwirkung zwischen Strömung und Struktur in Leichtwasserreaktoren; TP: Strömungsmechanische Modellierung für gekoppelte Strömungs-Struktur-Simulationen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.05.2009 bis 30.04.2012	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.277.888,00 EUR	Projektleiter: Dr.-Ing. Kulenovic	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- P.1.2: In Zusammenarbeit mit der MPA wurden Detailfragen zur Anlagenauslegung geklärt. Die Lage von Entlüftungs- und Druckausgleichsanschlüssen für die optischen Module wurde definiert.
- P.2.1: Bearbeitung der Strömungsgleichrichter und Einbau in die Strömungsgleichrichtermodule.
- P.2.2: Fertigung von Entlüftungsblenden und Anpassung der Schauglasgegenflansche für die optischen Module.
- P.2.3: Erweiterung des Versuchsaufbaus optisch zugänglicher Druckbehälter mit Druckbeaufschlagungssystem für Farbstoffuntersuchungen (laserinduzierte Fluoreszenz) bei realistischen Druckverhältnissen.
 Aufbau eines Niedertemperatur-Farbstoffversuchsaufbaus für Fluoreszenz-Untersuchungen.
 Aufbau eines Messturms aus Aluminiumprofilen zum Messeinsatz am PVC-Testkanal und Hauptversuchsstand.
 Optimierung der Entlüftung des PVC-Testkanals und Erweiterung mit einer Volumenstrommessvorrichtung.
 Durchführung von Vorversuchen mit PIV- und Fluoreszenz-Messtechnik am PVC-Testkanal.
- P.3.2: Einsatz der PIV-Messtechnik am PVC-Testkanal und Vermessung des Strömungsgeschwindigkeitsfelds über die gesamte Rohrhöhe unter erstmaliger Verwendung von Lineareinheiten zur ferngesteuerten Positionierung der Kamera. Zudem Einsatz des Messaufbaus in der Lehre zur praktischen Ausbildung von Studenten im Rahmen des Allgemeinen Praktikums Maschinenbau der Universität Stuttgart.
 Die neuartige Konstellation der Lichtquelle und der Kamera als Teil des optischen Aufbaus ermöglichten erst-malig die Messung instationärer, flächig aufgelöster Farbstoffkonzentrationen im wandnahen Bereich (s. P.5.1).
- P.4.1: Für die numerische Berechnung der T-Stück Strömung mit der Large-Eddy Simulation (LES) wurden Diskretisierungsverfahren sowie Feinstrukturmodelle anhand experimenteller Daten (CFD-Benchmark) validiert.
- P.4.6: Der Vergleich der Simulationsergebnisse mit Daten anderer Teilnehmern des OECD/NEA CFD-Benchmark hat gezeigt, dass dynamische Modelle, z. B. das am IKE verwendete Eingleichungs-Feinstrukturmodell „Kinetic Energy Subgrid-Scale Model“, für Simulationen von Vermischungsvorgängen geeignet sind.
- P.5.1: Die Fluoreszenzeigenschaften von verschiedenen Farbstoffen wurden grundlegend untersucht. Mittels Rhodamin 101 wurde erstmals eine maximale Einsatztemperatur von über 170 °C für das quantitative, nicht-invasive Temperaturmessverfahren verifiziert.
 Die Applikation der Farbstoffe zur Untersuchung der Vermischung von Wasser und Zuckerwasser mit großen Dichteunterschieden (experimentelle Simulation thermische Vermischung) am PVC-Testkanal erfolgte mittels der adaptierten Fluoreszenz-Messtechnik. Es konnte erstmalig gezeigt werden, dass instationäre, flächig aufgelöste Farbstoffkonzentrationsverteilungen im Wandbereich einer Rohrströmung, auch bei Dichteunterschieden größer als 10 %, vermessen werden können.

4. Geplante Weiterarbeiten

- P.1.2: Die Einsatzmöglichkeit von Temperaturmesstechnik muss fachübergreifend diskutiert werden.
- P.2.2: Fertigung von Kalibriermustern sowie Aufbau des Entlüftungs- und Druckausgleichsystems.
- P.3.2: Verbesserung der Messtechnik im Bereich der Anwendung von Farbstoffen als Temperaturindikator.
- P.4.1: Rechnungen mit einer erhöhten Temperaturdifferenz sollen durchgeführt werden (Hauptstrang 120 °C, $Re_{\text{main}} \approx 3,0 \cdot 10^4$; Nebenstrang 20 °C, $Re_{\text{branch}} \approx 3,3 \cdot 10^3$). Es soll ein strukturiertes Gitter verwendet werden, wobei die Rohrwände mitmodelliert werden, um die thermische Wechselwirkung zwischen Rohrwand und Strömung abzubilden. Auftriebseffekte, Wandfunktionen und Wärmetransfer sollen untersucht werden.
- P.5.1: Geschwindigkeitsmessungen einer reinen Rohrströmung sollen Informationen über die Genauigkeit des PIV-Messverfahrens für diese Anwendung liefern.

5. Berichte, Veröffentlichungen

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

Zuwendungsempfänger: Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V. (FhG), Hansastr. 27c, 80686 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 009C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: Thermische Ermüdung in Kraftwerk-komponenten - Charakterisierung und Weiterentwicklung von Lebensdauermodellen; TP: Lebensdauerbewertung mit atomistischen und schädigungsmechanischen Werkstoffmodel-len		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.05.2009 bis 30.04.2012	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 860.294,00 EUR	Projektleiter: Dr.-Ing. Siegele	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Rahmen der atomistischen Simulationen wurde das entwickelte Bond-Order-Potential (BOP) für Eisen (vgl. vorherige Berichte) zu erweiterten Simulationen von Schraubenversetzungen unter dem Einfluss einer externen mechanischen Belastung angewandt. Die Ergebnisse der atomistischen Rechnungen wurden durch eine analytische Mapping-Funktion parametrisiert. Diese Mapping-Funktion, die die Abhängigkeit des Peierls-Potentials von der lokalen Spannung beschreibt, erlaubt auch die Beweglichkeit der Schraubenversetzung als Funktion der Temperatur zu bestimmen und dient als Ausgangspunkt für mesoskopische Discrete-Dislocation-Dynamics Simulationen. Die o.g. Resultate wurden im Journal Physical Review Letters zur Veröffentlichung eingereicht.

Im Zusammenhang mit dem im letzten Bericht beschriebenen Versuchsaufbau zur thermischen Ermüdung von Proben, bei dem eine Probe induktiv erwärmt und lokal durch eine Ringdüse mit Druckluft zyklisch gekühlt wird, wurden Tests mit probenähnlichen Dummies durchgeführt. Es ergab sich, in Übereinstimmung mit FE-Rechnungen, dass bei Kühlung mit Druckluft die gewünschten Temperaturdifferenzen von 100°C nur bei Kühlfrequenzen von 0,1Hz oder langsamer erreicht werden können. Da dies für die erforderlichen Zyklenzahlen im HCF-Bereich zu langsam ist, wurde der Versuchsaufbau dahingehend modifiziert, dass die Kühlung durch einen Wasserebel erfolgt. Durch das Verdampfen des Wassers auf der heißen Probenoberfläche kann eine wesentlich effektivere Kühlung erreicht werden.

Um eine gleichmäßige und gezielte Kühlung der Probe zu erreichen, werden die von zwei Zweistoffdüsen erzeugten Wasserebel durch axiale Schlitzblenden auf gegenüberliegenden Seiten der Probe gesprüht. Bei der Auswahl der Düsen und bei der Konstruktion des Aufbaus wurde darauf geachtet, viele Parameter zur Verfügung zu haben, um die Kühlleistung, die Kühlfläche und die Kühlfrequenz gezielt variieren zu können. Tests an Dummy-Proben ergaben in Übereinstimmung mit FE-Rechnungen, dass nun auch bei höheren Frequenzen Temperaturdifferenzen von 100 °C und mehr erreicht werden können.

In Absprache mit den Verbundpartnern wurde der Untersuchungswerkstoff erneut und einheitlich lösungsgeglüht, um über den gesamten Querschnitt gleichmäßige Eigenschaften und eine Vergleichbarkeit der zu erzielenden Versuchsergebnisse zu erreichen.

4. Geplante Weiterarbeiten

In der nächsten Projektperiode werden sich die atomistischen Simulationen auf Untersuchungen von Nb-legiertem Fe konzentrieren, um die Simulationen auf Defekte in binären Legierungssystemen zu erweitern.

Nach Bereitstellung des Untersuchungswerkstoffs wird mit der Probenfertigung und dem Versuchsprogramm begonnen. Bis zur Fertigstellung der Proben soll der Versuchsaufbau weiter getestet werden, indem an einem Dummy mit Probengeometrie aus dem Werkstoff 1.4550 die Temperaturverteilung bei verschiedenen Einstellungen des Aufbaus vermessen wird.

5. Berichte, Veröffentlichungen

M. Mrovec, D. Nguyen-Manh, C. Elsässer, P. Gumbsch, *A magnetic bond-order potential for iron*, Phys. Rev. Lett., submitted (2011).

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 009D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: TP: Numerische Simulation und experimentelle Charakterisierung des Ermüdungsrisswachstums unter thermozyklischer Beanspruchung		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.05.2009 bis 30.04.2012	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 696.011,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr.-Ing. Vormwald	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Forschungsstelle „Fachgebiet Werkstoffmechanik“

Simulation des Ermüdungsrisswachstums mit der Methode der finiten Elemente. Detaillierte numerische Untersuchungen zum Rissöffnen und -schließen. Vergleich verschiedener Vorge-

hensweisen zur Lebensdauerbestimmung. Überarbeitung des Weiterbildungsseminars „TME 2009“; Vorbereitung, Durchführung und Bewertung des Seminars „TME 2010“.

Forschungsstelle „Fachgebiet und Institut für Werkstoffkunde“

Detail. Ergebnisauswertung der im 1. Halbjahr vorgenom. Basischarakterisierung (BC). Es wurden Unterschiede der Eigenschaften der unterschiedlichen Versuchsmaterialien (PG) festgestellt. Daher Findung einer Fa. zur erneuten Lösungsglühung (LG) und LG einer kl. Serie aller PG und noehm. Durchlaufen der BC. Beginn Wöhlerversuchsprogramm an polierten Proben und weitere Vorbereitung der TMF-Versuche. Optimierung der Probengeometrie für Ermüdungsversuche.

Forschungsstelle „AREVA“

Validierung der im FEM-Programm ANSYS® implementierten Materialmodelle von Chaboche und Ohno & Wang. Durchführung der Ermüdungsanalyse nach herkömmlichen Berechnungsverfahren, insbesondere vereinfachte elasto plastische Analyse. Beiträge zur Versuchsvorbereitung und methodische Vorbereitung der Parameteridentifikation. Beteiligung an Vorbereitung und Durchführung des o.g. Weiterbildungsseminars.

4. Geplante Weiterarbeiten

Forschungsstelle „Fachgebiet Werkstoffmechanik“

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

Forschungsstelle „Fachgebiet und Institut für Werkstoffkunde“

Zusätzlich Wöhlerversuche an zwei weiteren Oberflächenzuständen. Fraktographische Untersuchung nach Abschluss der ersten Versuchsserie. Abschluss der TMF-Vorbereitung, uni- und biaxial. Spannteilfertigung für biaxiale TMF-Versuche. Lösungsglühung des D106-Prüfguts. Umstellung auf Dehnungsregelung im HCF-Bereich; dabei erhöhter Aufwand. Aktive Beteiligung am Weiterbildungsseminar TMF.

Forschungsstelle „AREVA“

Simulation des Rissöffnungs- und Rissfortschrittsverhaltens unter Einsatz des verifizierten Plastizitätsmodells und Ableitung von qualitativen und quantitativen Aussagen zum Einfluss des verwendeten Materialmodells. Ausarbeitung von Empfehlungen für die praktische Anwendung. Dokumentation von Musternachweisen gemäß herkömmlichen Verfahren und Zusammenstellung der Nachweiskonzepte. Aktive Beteiligung an der Durchführung des o.g. Weiterbildungsseminars. Koordination der Parameteridentifikation auf Basis eines Optimierungsansatzes ausgehend vom Parametersatz aus den Voruntersuchungen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

J. Rudolph, K. Bauerbach, M. Vormwald: Numerical Investigations of Phenomena Caused by the Closure and Growth Behavior of Short Cracks Under Thermal Cyclic Loading. Conference Proceedings of the ANSYS Conference & 28. CADFEM Users' Meeting, Aachen, November 2010

T. Warmuth, K. Bauerbach, M. Vormwald, J. Rudolph: Short Crack Growth Based Procedures to Assess Fatigue Life of Components Subjected to Thermal Cyclic Loading. Proceedings of the 18th European Conference on Fracture (ECF18), Dresden, 2010

J. Rudolph; S. Bergholz; M. Vormwald; K. Bauerbach: Zur Methodik der Ermüdungsbewertung von Komponenten der nuklearen Kraftwerkstechnik.

37. Tagung des DVM-Arbeitskreises Betriebsfestigkeit, München, 2010

Zuwendungsempfänger: Materialprüfanstalt Universität Stuttgart, Otto-Graf-Institut, Pfaffenwaldring 32, 70569 Stuttgart		Förderkennzeichen: 02 NUK 009E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: Thermische Ermüdung in Kraftwerk-komponenten - Charakterisierung und Weiterentwicklung von Lebensdauermodellen; TP: Lebensdauerbewertung mit mikromechanischen Werkstoffmodellen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2009 bis 30.09.2012	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 863.100,00 EUR	Projektleiter: Dipl.-Ing. Schuler	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

Experimentelle Arbeiten

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

Theoretische Arbeiten

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Aufgrund der unklaren Werkstoffsituation – das zur Verfügung gestellte Material (X6CrNiNb18-10) stammt aus unterschiedlichen Schmelzen bzw. Chargen, wurde als Platten- und als Stangenmaterial mit jeweils unterschiedlichen Abmessungen geliefert, wurde nicht einheitlich umgeformt, sondern teils (warm-) gewalzt bzw. geschmiedet, wurde unterschiedlich wärmebehandelt – wurden zusätzliche Vorarbeiten zur Grundcharakterisierung und Verwendbarkeit des Werkstoffs sowie eine erneute Wärmebehandlung durchgeführt (siehe Zusatz zu AP9).

Sowohl bei den experimentellen (AP7, AP8, AP9) als auch bei den rechnerischen (AP10, AP11, AP12) Untersuchungen ergibt sich dadurch eine zeitliche Verschiebung der Arbeitspakete, da die Terminplanung an die Werkstoffbereitstellung und an die anschließend an der TU Darmstadt (IfW) durchzuführende Grundcharakterisierung gekoppelt ist.

AP7: Es wurden weitere numerische Analysen zur Temperatur- und Spannungsverteilung in unterschiedlichen Probenvarianten durchgeführt. Diese Untersuchungen bilden die Basis für die experimentellen Voruntersuchungen zur Entwicklung einer geeigneten Probenform und Prüfeinrichtung.

Es wurden weitere experimentelle Vorversuche zur Optimierung der Probengeometrie und der Prüfeinrichtung durchgeführt. Durch lokale induktive Erwärmung und anschließende lokale Druckluftkühlung konnten Temperaturschwingbreiten von ca. 100 K bezogen auf eine Maximaltemperatur von 300 °C gemessen werden.

Einzelkomponenten des geplanten Prüfstands (Generatoren, Spulen, etc. für Induktionserwärmung; Druckluftkomponenten; Steuerungs- und Messtechnik etc.) wurden beschafft bzw. bestellt.

AP9: Entsprechend dem Untersuchungsprogramm wurden keine Arbeiten durchgeführt.

Folgende zusätzliche Arbeiten wurden AP9 zugeordnet:

Da das zur Verfügung stehende Material aus unterschiedlichen Chargen / Schmelzen stammt, wurden an der MPA Universität Stuttgart zusätzliche Arbeiten zur Grundcharakterisierung und Verwendbarkeit des Werkstoffs sowie exemplarisch eine erneute Wärmebehandlung durchgeführt. Die Ergebnisse wurden dokumentiert und den Projektpartnern zur Verfügung gestellt. Die Eignung des zur Verfügung stehenden Probenmaterials wurde diskutiert.

Aufgrund der Untersuchungsergebnisse wurde eine erneute Wärmebehandlung (Lösungsglühung) des gesamten zur Verfügung stehenden Probenmaterials beschlossen, um eine Vergleichbarkeit der Versuchsergebnisse innerhalb des Verbundprojekts zu ermöglichen. Die nochmalige Wärmebehandlung organisiert das IfW Darmstadt.

Zusätzlich wurden verschiedene Polierverfahren (mechanisches Polieren, Plasmapolieren) hinsichtlich ihrer Eignung an der Kalottenprobe getestet.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP 7: Aufbau und Erprobung der Prüfvorrichtung.

AP8: Nach Bereitstellung des erneut wärmebehandelten Probenmaterials, siehe AP9 (zusätzlich durchgeführte Arbeiten), erfolgt die Fertigung der Proben. Vorbereitung und Durchführung thermisch-mechanischer HCF-Versuche.

AP9: Beginn der Arbeiten zur Mikrostrukturanalyse.

Festlegung des Prüfprogramms für weitere Basisuntersuchungen an dem zu verwendenden Probenmaterial.

AP10: Beginn der Berechnungen zur mikrostrukturmechanischen Simulation von Eigenspannungen.

AP11: Beginn der Untersuchungen zum Einfluss von Versetzungsstrukturen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Forschungszentrum Dresden-Rossendorf e.V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 010A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Entwicklung von CFD-Modellen für Wandsieden und Aufbau eines Bündeltests mit hochauflösender, schneller Röntgentomographie		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2009 bis 31.07.2012	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 664.900,00 EUR	Projektleiter: Dr. Krepper	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Die Ziele betreffen im Einzelnen:

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die begonnene Literaturstudie wurde systematisch fortgesetzt. Bislang wurde eine verschlagwortete und mit den Dokumenten verlinkte Literaturdatenbank aufgebaut, die bereits mehr als 1100 Einträge enthält. Anhand in der Literatur publizierter experimenteller Daten konnten die Parameterstudien des Wandsiedemodells fortgesetzt werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Aussagenunsicherheit durch den empfindlichen Einfluss der Siedekeimdichte, über die

wegen ihrer vielfältigen Abhängigkeiten wenig bekannt ist, mit der Kenntnis der Wandtemperatur ausgeglichen werden kann.

Durch ANSYS wurde inzwischen die Kopplung des Wandsiedemodells mit dem Populationsbilanzmodell hergestellt. Die Funktion konnte durch Rechnungen in Rossendorf anhand publizierter Daten nachgewiesen werden.

Es wurden Arbeiten zur Turbulenz zweiphasiger Strömungen durch Erweiterung der Analyse auf weitere publizierte Experimente fortgesetzt, und zur Verbesserung der Modellierung von Blasenkoaleszenz und Blasenfragmentierung in Blasenpopulationsmodellen durchgeführt (Krepper et al. ICMF 2010). Es erfolgte die Teilnahme am OECD/NEA Benchmark Based on NUPEC PWR Subchannel and Bundle Test (PSBT).

Das Scannerkonzept wurde verfeinert. Es wurde die Konstruktion des Scannerkopfes und des wechselbaren Zwei-Ebenen-Targets abgeschlossen. Zunächst wird ein klassisches Verbundmaterial-Target eingesetzt, das in einer zweiten Ausbaustufe durch ein durchstrahlbares ersetzt werden soll. Da hierbei allerdings verschiedene technologische Probleme nicht kurzfristig gelöst werden konnten, wird zunächst das Verbundtarget eingesetzt. Es wurden neue Detektor-Frontends entwickelt, die mit HL-Detektoren der Größe 0,83 x 0,83 mm bestückt werden, um die angestrebten 0,5 mm Ortsauflösung zu erzielen. Da das Hüllrohr des Bündels Bestandteil der Scannerhülle (Vakuumbarrriere) ist, besteht im Havariefall (z. B. Riss des Hüllrohrs) die Gefahr des Flutens für den Scanner. Deshalb wurde ein spezielles, schnell schließendes Ventilsystem entwickelt, das das Scannervolumen vom Bündel trennt. Ende 2010 wurde begonnen, die Einzelteile in die Fertigung zu geben.

Ende 2010 war die Kältemittelschleife komplettiert. Die Konstruktion des Kältemittelbündels wurde abgeschlossen, und die Fertigung wurde begonnen. Die Heizstäbe bestehen aus einer Aluminiumlegierung Titan Gr.2 mit Kupferkern, das Hüllrohr wird aus Titan Gr.2 PMMA gefertigt. Die Dauerfestigkeit von PMMA bei Kontakt mit dem Kältemittel RC318 wurde in einer Studie nachgewiesen. Zur Verifizierung der berechneten Strömungsgeometrie im Bereich des Stabbündels ist eine PIV-Untersuchung in Vorbereitung. Für das Dampf-Wasser-Experiment wurde begonnen, eine Bündelkonstruktion zu erarbeiten, und ein Anschlusskonzept an die TOPFLOW-Anlage entwickelt. Die Planungen zur Verrohrung des Röntgenlabors konnten Ende 2010 abgeschlossen werden.

Es wurde ein Bestromungskonzept zum Beheizen der Einzelstäbe im Bündel entwickelt, und in Vorversuchen am CT-System „ROFEX“ erprobt. In umfangreichen Vorversuchen wurden mit genanntem CT-System feindisperse Blasenströmungen in einer Bündelgeometrie (Mock up) gemessen, und methodische Entwicklungen zur Auswertung der Röntgentomographischen Schnittbilder betrieben

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Weiterarbeiten erfolgen nach Arbeitsplan.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Krepper, E.: „Modelling, Simulation and Experiments to Boiling in Pressurized Water Reactors in the framework of the R&D program “Energie 2020+”, Sitzung des CFD-Verbundes, 21.-22.07.2010, Jülich, Deutschland

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 010B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Turbulenz und Blasendynamik		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2009 bis 31.07.2012	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 298.715,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Fröhlich	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

2.1 Large Eddy Simulation in Rohrbündelgeometrien mit Einbauten

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

2.2 Direkte numerische Simulation turbulenter Blasenströmungen:

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im zweiten Halbjahr 2010 wurde im Projektteil 2.2 das Arbeitspaket DNS1 mit der Simulation von monodispersen sphärischen Blasen für verschiedene Blasendurchmesser abgeschlossen. Damit sind erste Analysen zur Wechselwirkung der Blasen mit der Turbulenz der Grundströmung möglich.

Die Arbeiten zu den Arbeitspaketen DNS2, DNS3 und DNS4 wurden planmäßig fortgesetzt. Im Projektteil 2.1 wurde mit den Arbeiten zu den Arbeitspaketen LES1 und LES2 begonnen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im ersten Halbjahr 2011 werden die Arbeiten in den Arbeitspaketen DNS2 und DNS3 fortgesetzt und voraussichtlich abgeschlossen. Paket DNS4 wird ebenfalls fortgesetzt und mit den Arbeiten an DNS5 wird im ersten Halbjahr 2011 begonnen. Damit liegt das Teilprojekt 2.2 zur DNS Blasen beladener Strömungen im Zeitplan.

Die Arbeitspakete LES1 und LES2 werden fortgesetzt. Ziel ist der Abschluss dieser Arbeiten mit Ablauf des ersten Halbjahrs 2011. Dazu sind noch Abstimmungen zur Geometrie der Testfälle mit dem Helmholtz Zentrum Dresden Rossendorf (HZDR) und die Durchführung der entsprechenden RANS-Rechnungen beim Projektpartner HZDR erforderlich.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Rahmen der Kooperation innerhalb des Konsortiums hat cand. ing. Michel Schümichen einen sechsmonatigen Studienaufenthalt bei ANSYS Germany, einem der Partner durchgeführt. Er hatte die Modellierung von Siedeströmungen zum Thema und resultierte in dem Bericht:

M. Schümichen, *Analyse eines CFD-Modells zum unterkühlten Blasensieden anhand verschiedener Testfälle*, interner Bericht, Professur für Strömungsmechanik, TU Dresden, 2010.

Zuwendungsempfänger: Hochschule Zittau/Görlitz, Theodor-Körner-Allee 16, 02763 Zittau		Förderkennzeichen: 02 NUK 010C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Experimentelle Untersuchung von Siedevorgängen mit optischen Verfahren und Parameterbestimmung für CFD-Rechnungen an kleinskaligen Versuchsständen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2009 bis 30.09.2012	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 298.017,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Traichel	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1.1: Der Aufbau der Versuchsanlage zur Untersuchung von Siedebblasen beim unterkühlten Sieden unter unterschiedlichen Strömungsgeschwindigkeiten ist weitestgehend abgeschlossen. Nach letzten Anpassungsarbeiten wird die Inbetriebnahme der Anlage erfolgen, wobei nach Zweck der Messaufgabe unterschiedliche beheizte Oberflächen verwendet werden können. Für die Erfassung von Oberflächentemperaturen bei Blasenentstehung und Blasensieden mittels Infrarot- Kamera wurde ein Vorversuchsstand aufgebaut in dem diese Vorgänge unter Poolboiling- Bedingungen untersucht werden konnten.
- AP1.2: In Vorversuchen wurden Messungen zur Temperaturverteilung auf einer Heizfolie bei unterschiedlichen Wärmeströmen durchgeführt. Dabei wurden die lokalen Temperaturänderungen auf beheizten Folien während des Wachstums und der Ablösung von quasistatischen und dynamischen Blasen bei unterschiedlichen Wärmeströmen erfasst. Die Experimente wurden bei Behältersieden unter starker Unterkühlung durchgeführt.
- AP1.3: Für die Auswertung der lokalen Wärmeströme bei Blasenentstehung und Ablösung wurde ein Verfahren entwickelt und angewendet, welches aus der lokalen Abkühlung der Oberflächentemperatur die Wärmestromdichteverteilung während einzelner Zeitschritte berechnet. Dabei wird für die lokale Verteilung der Wärmestrom aus der Speicherung der Folie, sowie die Wärmeleitung aufgrund von Temperaturgradienten berücksichtigt. Der Wärmestrom aufgrund elektrischer Beheizung der Folie wird dabei als stationär angenommen. Da bei geringen Temperaturgradienten das Signalrauschens der erfassten Temperaturwerte einen starken Einfluss auf die gemessene lokale Wärmestromdichte hat, wurde ein Verfahren angewendet, welches den Verlauf der ermittelten Wärmeströme glättet und damit eine plausible, örtliche Verteilung mit niedrigen Abweichungen ausgibt.
- AP1.4: Unter Einsatz der Infrarot Thermographie wurden Temperaturverteilungen elektrisch beheizten Folien grafisch erfasst und mit Hilfe von Werkzeugen aus der digitalen Bildverarbeitung die lokalen Wärmeströme ermittelt und graphisch aufbereitet. Mit der OCT ließen sich erste Strukturen im Bereich des Blasenfußes graphisch darstellen. Dazu wurde ein optisch transparente und elektrisch beheizte ITO- Beschichtung auf einer Borosilikatglasscheibe verwendet.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1.1: Inbetriebnahme und Betrieb der Versuchsanlage zur Untersuchung von unterkühltem Strömungssieden an unterschiedlichen beheizten Geometrien.
- AP1.2 Durchführung von Experimenten bei unterkühltem Sieden unter aufgeprägter Strömung an einer beheizten Metallfolien und transparenten ITO Beschichtungen.
- AP1.3 Entwicklung von Algorithmen zur Klassifizierung von Blasenparametern wie Ablösedurchmesser und Ablösefrequenz.
- AP1.4 Synchroner Erfassung von Blasenparametern mit Infrarot- und CMOS-Kamera.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Schneider, C., Hampel, R., Traichel, A.: Experimental Investigation of nucleation and nucleate boiling on heated surfaces at subcooled conditions, Kolloquium des Kompetenzzentrums OST für Kerntechnik, Dresden, 16.12.2010

Zuwendungsempfänger: Ruhr-Universität Bochum, Universitätsstr. 150, 44801 Bochum		Förderkennzeichen: 02 NUK 010D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Übertragung der CFD-Wandsiedemodelle zur Anwendung in Lumped Parameter-Codes zur Beurteilung der RDB-Außenkühlung		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2009 bis 31.07.2012	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 184.766,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Koch	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

- AP1: Verfügbarmachung, Analyse, und Bewertung der CFD-Modellierung der Reaktoraußenkühlung bzw. der Wandsiedemodelle.
- AP2: Konzept für die Modellerstellung zum Wandsieden in LP-Codes.
- AP3: Entwicklung und Implementierung eines Modells zur Reaktordruckbehälter (RDB)-Außenkühlung in einen LP-Code.
- AP4: Demonstrationsrechnungen und Plausibilitätstests.
- AP5: Validierungsrechnungen
- AP6: Erstellung des Abschlussberichts und digitale Archivierung der Rechnungen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP3: Diskussion mit den Entwicklern des Codes ATHLET-CD, der Gesellschaft für Anlagen- und Reaktorsicherheit (GRS), über die Einbindung eines Wandsiedemodells zur RDB-Außenkühlung in ATHLET-CD. Das Modell soll zunächst als eigenes Modul an das Modul AIDA (Analysis of the Interaction between Core Debris and RPV in the course of Severe Accidents) angekoppelt werden um langfristig in das Modul AIDA eingebunden zu werden.

Als Basis zur Modellerstellung wurden zusätzlich zum RPI-Wandsiedemodell Korrelationen von Versuchen zur RDB-Außenkühlung berücksichtigt.

Analyse der Schnittstellen der Module der gekoppelten Codeversion ATHLET-COCOSYS.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP3: Im Rahmen der Modellentwicklung zur RDB-Außenkühlung werden die ausgewählten Korrelationen sowie das RPI-Wandsiedemodell in Form eines Moduls an das Modul AIDA in den Code ATHLET-CD implementiert.

AP4: Demonstrationsrechnungen und Plausibilitätstests anhand von Versuchen zur RDB-Außenkühlung.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 010E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Einfluss von Turbulenz und Sekundärströmungen auf das unterkühlte Strömungssieden in reaktortypischen Konfigurationen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2009 bis 31.07.2012	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 300.836,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Sattelmayer	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Entsprechend AP4 wurde der Fluidkreislauf für die Siedeeperimente konstruiert und in Betrieb genommen. Die Anlage ist modular aufgebaut, so dass einzelne Komponenten mit geringem Aufwand ausgetauscht werden können. Kernstück der Anlage ist eine vertikal eingebaute, von unten angeströmte Siedekammer mit einer Länge von 500 mm und einem quadratischen Innenquerschnitt von 40 x 40 mm². Die Strömungsgeschwindigkeit ist stufenlos regelbar im Bereich von 0 bis ca. 3 m/s. Als Arbeitsfluid wird Dodekafluoro-2-methylpentan-3-on (Herstellerbezeichnung: 3M Novec 649) verwendet. Dieses erscheint aufgrund der günstigen physikalischen Eigenschaften (Siedepunkt 49 °C bei Raumdruck, Verdampfungsenthalpie 88 kJ/kg) sowie der guten Handhabbarkeit als sehr geeignet für die geplanten Versuche. Für die Siedekammer besteht derzeit eine Geometrie mit einer beheizten Wand, weitere Geometrien wurden konstruiert und befinden sich zum Berichtszeitpunkt in der Fertigung. In AP5 wurde die vorhandene Instrumentierung erweitert und auf den fertig gestellten Fluidkreislauf angepasst. Es wurde ein Regler zur Ansteuerung der Pumpe implementiert sowie weitere Temperaturmessstellen in Betrieb genommen. Des Weiteren wurde ein PIV-System aufgebaut und kalibriert. Mit diesem System wurden entsprechend AP6 Versuche zur Vermessung der einphasigen Strömung in der Messzelle durchgeführt. Untersucht wurden zunächst einfache Lochblechgeometrien zur Erzeugung von Turbulenzen. Zudem konnten gemäß AP7 erste Versuche zum Strömungssieden durchgeführt werden. Hierbei konnten Siederegime vom unterkühlten Sieden bis hin zum Filmsieden beobachtet werden. Mit der Analyse der Daten (AP9) wurde begonnen.

Die Weiterentwicklung der Algorithmen für die digitale Holografie (AP2 u. 3) wurde fortgesetzt, insbesondere bei der Anwendung der Holografie auf Zweiphasenströmungen konnten Fortschritte erzielt werden, wobei die Erfassung der Tiefenposition nach wie vor Optimierungsbedarf aufzeigte. Es wurde ein neuer Versuchsaufbau mit einer einfachen Heizergeometrie in Betrieb genommen, an dem holographische Messungen durchgeführt werden können. Mit diesem Versuchsstand können parallel zum Siedekreislauf Vorversuche mit einer Vielzahl an Parametern durchgeführt werden. Hierdurch wird die parallele Weiterentwicklung der digitalen Holografie vereinfacht und beschleunigt.

Da bisher noch keine vollständigen Validierungsdaten vorliegen, wurden im AP1 keine Arbeiten durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Die Dokumentation der Ergebnisse soll weitergeführt werden, anschließend soll in Absprache mit den anderen Teilprojekten geklärt werden welche Algorithmen dort verwendet werden können.
- AP2: Die Verbesserung der vorhandenen Algorithmen soll weitergeführt werden.
- AP3: Die Weiterentwicklung der Holografie soll fortgeführt werden.
- AP5: Die Instrumentierung soll weiter verbessert werden. Insbesondere soll eine Nadelsonde beschafft und in den Siedekreislauf integriert werden.
- AP6: Die Charakterisierung der Strömungsbeeinflussung durch Turbulenzerzeuger mit PIV soll fortgesetzt werden.
- AP7: Es sollen ausführliche Experimente zum Strömungssieden mit variierenden Volumen- und Wärmeströmen und Unterkühlungen sowie verschiedenen Turbulenzerzeugern und Heizergeometrien.
- AP8: Die digitale Holografie soll an den Siedekreislauf angepasst werden und zur Untersuchung der Blasendynamik eingesetzt werden.
- AP9: Die gewonnenen Daten sollen zusammengefasst und analysiert werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen		Förderkennzeichen: 02 NUK 010F
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Validierung von Unterkanal- und CFD-programmen anhand von Brennstab-Bündelversuchen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2009 bis 30.09.2012		Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010
Gesamtkosten des Vorhabens: 268.933,84 EUR		Projektleiter: Dr. Cheng

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- Unterkanal-Analyse mit dem Unterkanal-Programm MATRA wurde für die 7-Stabbündel-Geometrie durchgeführt. Sowohl einphasige als auch zweiphasige Testfälle wurden simuliert. In der aktuellen Phase des Projekts wurde zur Beschreibung des Queraustauschs zwischen benachbarten Unterkanälen ein konstanter turbulenter Mischungskoeffizient im Bereich von $\beta=0,004$ bis $\beta=0,05$ verwendet. Der anschließende Vergleich mit den Messdaten zeigte, dass der turbulente Mischungskoeffizient einen entscheidenden Einfluss auf die Temperaturverteilung in dem 7-Stabbündel hat. Ein hoher turbulenter Mischungskoeffizient von $\beta=0,02$ bis $\beta=0,05$ ist für das 7-Stabbündel besser geeignet.
- Basierend auf den Erkenntnissen aus der Unterkanal-Analyse wurde anschließend eine CFD-Simulation durchgeführt. Das Ziel ist, anhand der ermittelten detaillierten lokalen Strömungsinformation neue Modelle zur Beschreibung des Queraustauschs zu entwickeln. Die ersten Simulationen der einphasigen Strömung mit URANS zeigten, dass eine großskalige, pulsierende Querströmung in dem eng gepackten Stabbündel existiert. Die erste Simulation unter zweiphasiger Strömungsbedingung wurde unter isothermer Bedingung durchgeführt.
- Die aus der CFD-Simulation ermittelten lokalen Temperaturen wurden mit Hilfe des Matlab-Programms ausgewertet, so dass die mittleren Temperaturen der einzelnen Unterkanäle ermittelt werden konnten. Der Vergleich mit den aus MATRA ermittelten mittleren Temperaturen zeigte, dass die CFD-Simulation den turbulenten Mischungskoeffizienten unterschätzt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die geplanten Arbeiten in den nächsten sechs Monaten (Januar bis Juni 2011) sind:

- Eine systematische Untersuchung der großskaligen, pulsierenden Querströmung in Abhängigkeit von Geometrie des Stabbündels (P/D -Verhältnis) und der Strömungsbedingung (Reynolds-Zahl) wird mit Ansys CFX unter einphasiger Strömungsbedingung durchgeführt. Das Ziel ist, eine Korrelation für den turbulenten Mischungskoeffizienten unter einphasiger Strömungsbedingung zu entwickeln, welche den Beitrag der großskaligen, pulsierenden Querströmung berücksichtigt.
- Eine eingehende Einarbeitung in die zweiphasige Simulation mit Wandbeheizung wird mit Ansys CFX in dem 7-Stabbündel durchgeführt. Die wichtigsten Parameter der implementierten, empirischen Modelle für zweiphasige Strömung werden dadurch identifiziert. Zum Queraustausch unter zweiphasiger Strömungsbedingung wird das so genannte „Void-Drift“ Phänomen berücksichtigt.
- Sensibilitätsstudie der empirischen Modelle in MATRA (z. B. Modelle für Druckverlust usw.) wird durchgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: ANSYS Germany GmbH, Birkenweg 14a, 64295 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 010G
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: CFD-Modellentwicklung und Validierung für die 3-dimensionale Simulation von Siedevorgängen in Brennelementen von DWR		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2009 bis 30.09.2012	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 604.214,00 EUR	Projektleiter: Dr. Frank	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Forschungsvorhaben gliedert sich in die folgenden Arbeitspakete:

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die im Berichtszeitraum ausgeführten Arbeiten konzentrierten sich auf den AP2, wobei die AP3 und AP5 ebenfalls teilweise bearbeitet wurden.

Das RPI-Modell benutzt verschiedene Korrelationen, die von der Physik und den Bedingungen stark abhängig sind. Man muss sie vorsichtig auswählen, weil die für einen Fall geeigneten Korrelationen unter anderen Bedingungen (z. B. SWR- und DWR-Reaktorbedingungen) zu falschen Ergebnissen führen kann. Eine von diesen betrifft den Blasendurchmesser im Kern der Strömung. Die üblicherweise verwendeten Korrelationen liefern hierfür nur einen einzigen Wert für jede räumliche Position in Abhängigkeit von der lokalen Unterkühlung des Kühlmittels. Die Mehrphasenströmung wird also als lokal monodispers behandelt, was jedoch in den meisten Fällen nicht der Realität entspricht. Die Berechnung dieses Blasendurchmessers auf diese Weise beinhaltet noch weitere Gefahr der Inkonsistenz, da der Blasendurchmesser an der Wand (Blasenablösedurchmesser) im RPI-Modell durch eine andere unabhängige Korrelation berechnet wird. Das kann eine Diskontinuität in der Blasendurchmesserverteilung in der Nähe der beheizten Wand verursachen, mit möglichen negativen Auswirkungen auf die Konvergenz oder die Genauigkeit der erzielten Lösung. Um diese Probleme zu vermeiden, wurde eine Kopplung zwischen dem RPI-Wandsiedemodell und einer Populationsbilanzmethode (homogenes und inhomogenes MUSIG-Modell) in ANSYS CFX 12.1 implementiert. Das MUSIG-Modell löst eine Transportgleichung für jede betrachtete Gruppe von Blasen (Blasenklassen), die eigentlich eine Massenerhaltungsgleichung für diese Blasengrößenklasse repräsentiert. Diese Gleichungen berücksichtigen den Massenübergang zwischen den ver-

schiedenen Klassen, der auf Grund von Koaleszenz und Blasenzerfall als auch auf Grund von Kondensation und Verdampfung in einer Wasser-Dampf-Strömung existiert. Das MUSIG-Modell erlaubt zusätzlich, dass die Blasen sich mit gemeinsamer Geschwindigkeit bewegen (homogenes MUSIG), oder mit verschiedenen Geschwindigkeiten (inhomogenes MUSIG). Ab einem hinreichend breiten Blasengrößenspektrum kann die Berücksichtigung von verschiedenen Geschwindigkeitsfeldern einen bedeutenden Einfluss auf die Genauigkeit der Lösung haben. Es ist bekannt, dass sich kleine Blasen eher mit der Flüssigkeit bewegen während große Blasen in ihrer Bewegung stark vom Auftrieb und sogenannten Lift-Kräften beeinflusst sind. Die implementierte Kopplung zwischen RPI- und MUSIG-Modell erlaubt den Einsatz beider Möglichkeiten.

Der Test nach Roy (Roy, 1997) wurde für die Validierung der neu implementierten Modellkombination ausgewählt. Dieser besteht aus der siedenden Strömung eines Kältemittels in einem Ringspalt mit einer äußeren adiabatischen Wand und einer inneren beheizten Wand. Dieser Testfall ist ein recht bekannter Testfall im Bereich der Kernreaktorsicherheitsforschung, weil dieser Testfall ausführlich experimentell untersucht wurde und in der Literatur sowohl Informationen über Dampfgehalt und Blasendurchmesser als auch über die turbulente kinetische Energie zur Verfügung stehen. Somit eignet sich dieser Testfall recht gut zur Validierung von CFD-Modellen. Verschiedene Strömungsbedingungen wurden untersucht und simuliert, wobei die Übereinstimmung mit den Experimenten sehr gut war und eine deutliche Verbesserung im Vergleich mit den lokal-monodispersen Ansätzen erzielt werden konnte.

Um die Arbeit der Projektpartner zu unterstützen, wurde auch an AP3 und AP5 parallel zu den ausgeführten Arbeiten an AP2 gearbeitet. Seitens der Projektpartner wurde der Wunsch auf detaillierteren Zugriff auf weitere Modellparameter und Variablen des RPI-Modells geäußert. Aus diesen Grund und als Vorbereitung für die weiteren Arbeiten am Arbeitspunkt AP3 (beabsichtigte Erweiterung des RPI-Modelles) wurde eine Anwenderschnittstelle implementiert, womit der ANSYS CFX Benutzer Zugriff zu den Hauptvariablen des RPI-Modells erhält, selbst Modellerweiterungen prototypisch implementieren und untersuchen kann, und im Extremfall das implementierte RPI-Wandsiedemodell sogar in Gänze durch ein selbst formuliertes und implementiertes Wandsiedemodell ersetzen kann. Es wurde eine neue benutzerdefinierte Komponente in der Wandwärmestromdichteverteilung implementiert, die neue Phänomene (wie z. B. konvektiven Wärmeübergang zur Dampfphase, oder Berücksichtigung des Effektes von auf der Wand entlang gleitenden Blasen, u. a.) berücksichtigen lassen.

Das Dritte im Berichtszeitraum bearbeitete Arbeitspaket war letztendlich AP5. Es beinhaltet die Simulation eines integralen Validierungs- oder Demonstrationsfalls, der momentan experimentell am HZDR untersucht wird. Die Geometrie wurde von den Experimentatoren am HYDR entworfen und an ANSYS Germany übermittelt. Die Testfallgeometrie wurde daraufhin zuerst in ANSYS Workbench DesignModeler bearbeitet, vereinfacht und parametrisiert, um in der Folge des Projektes die verschiedenen Versuchsstandkonfigurationen für die Kühlmittel und Wasser-Wasserdampf-Versuche berechnen zu können. Die ersten Gitternetze, sowohl von der ganzen Versuchsanlage als auch vom beheizten Teil der Anlage, wurden im Berichtszeitraum mittels ANSYS ICEM/CFD erzeugt. Mit diesen ersten Gitternetzen wurden erste Simulationen ausgeführt, die den Charakter einer Voruntersuchung der zu erwartenden Strömungsverhältnisse in der Versuchsanlage haben. Bei diesen Untersuchungen wurde festgestellt, dass in der übermittelten Konfiguration recht instationäre Strömungsverhältnisse zu erwarten sind, was für die Gewinnung von vertrauenswürdigen und hochqualitativen Messergebnissen recht nachteilig wäre. Aus diesem Grund wurden diese neuen Erkenntnisse von den Experimentatoren am HZDR zum Anlass genommen, weitere die Strömung vergleichsmäßigende bauliche Maßnahmen an der Anlage noch vor den ersten Kühlmittel-Experimenten vorzunehmen.

Über den gesamten Berichtszeitraum hinweg fand mit den Projektpartnern ein regelmäßiger und intensiver Austausch von Informationen, gewonnenen Erfahrungen und neuen Erkenntnissen sowie von den neu implementierten Modellen in ANSYS CFX in Form von CFD-Solver-Prototypen statt, die insbesondere am HZDR intensiven Tests und Validierungsuntersuchungen unterzogen wurden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Nach Abschluss der Arbeiten am AP2 ist für den nächsten Berichtszeitraum geplant, die Arbeiten an den Arbeitspunkten AP3 (Erweiterung des Wandwärmestrommodells im RPI-Wandsiedemodell) und AP4 (Algebraische Modellierung der Zwischenphasengrenzfläche und symmetrische Modellierung des Phasenimpulsaustauschs) fortzusetzen.

Die bereits ausgeführten Arbeiten an AP3 werden die Einfügung von neuen Phänomenen und ihre Implementierung dabei deutlich erleichtern. Auch die Untersuchungen in AP5 in Bezug auf die am HZDR ausgeführten Siede-Experimente werden begleitet von intensivem Meinungs- und Erfahrungsaustausch fortgesetzt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

C. Lifante, Th. Frank, A.D. Burns, D. Lucas and E. Krepper: "Prediction of polydisperse steam bubble condensation in sub-cooled water using the inhomogeneous MUSIG model". CFD4NRS-3 Workshop. Washington DC, USA. 14-16 September 2010.
Th. Frank, C. Lifante, F. Reiterer: "Advances in the Simulation of Boiling Steam-Water Flow through Fuel Assembly Subchannels and Rod Bundles". ANSYS Users Conference (ACUM 2010). Aachen, Deutschland. 3.-5 November 2010.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 010H
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Experimentelle Untersuchung des Einflusses reaktorspezifischer Kühlmittelzusätze auf Siedevorgänge		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2009 bis 31.07.2012	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 449.996,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Hurtado	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die Auslegung der Versuchsanlage SECA (Study into the Effects of Coolant Additives) sowie ihre Konstruktion sind abgeschlossen. Die Fertigung hat nach abgeschlossener Entwurfsprüfung durch den TÜV begonnen. Bedingt durch eine komplette Renovierung der Versuchshalle, des Neubaus des Gerüsts und eines vollständigen Austausches der Elektrik des Versuchsfeldes, hat sich die Installation der Anlagenperipherie (Messtechnik, Wärmeabfuhr etc.) verzögert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Errichtung sowie Inbetriebnahme der SECA-Anlage werden im ersten Quartal 2011 abgeschlossen. Mit ersten verwertbaren Ergebnissen der Experimente ohne Kühlmittelzusätze ist demzufolge im nächsten Berichtszeitraum zu rechnen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 010I
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Darstellung von Siedevorgängen mittels PIV und Optischer-Kohärenz-Tomographie		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2009 bis 31.07.2012	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 271.213,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. rer. nat. Koch	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

Wissenschaftliche und technische Teilziele sind deshalb:

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

1. Auswahl und Aufbau eines optimierten OCT-Systems für das Studium der Dampfblasen
2. Anpassung der Konstruktion eines vorhandenen OCT-Messkopfes an den Versuchsstand zur Blasenenerzeugung. Aufbau des OCT-Messkopfes.

3. Auswahl und Optimierung der synchronen Bildgebung mittels Kamera.
4. Optimierung der Beleuchtung (Stroboskoplicht).
5. Optimierung und Aufbau eines OCT-Messkopfes zur parallelen Messung mit Kamera und OCT für unterschiedliche relevante Geometrien.
6. Entwicklung und Programmierung der synchronen Erfassung mittels Kamera (PIV) und OCT.
7. Durchführung der Experimente an Einzelblasen, Blasensystemen bis zum Blasenfilm.
8. Auswertung der Daten.
9. Gemeinsame Zusammenstellung der Ergebnisse.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Ergebnisse:

Stand zu Beginn des Berichtszeitraumes:

Zu Beginn des Bearbeitungsabschnittes stand ein Phantommessplatz zur Verfügung, mit dessen Hilfe unter Einsatz einer mit Indium-Zinnoxid beschichteten Glasplatte, eine gezielte Erzeugung von Dampfblasen möglich war.

Folgende Ergebnisse wurden im Bearbeitungsabschnitt erzielt:

- Realisierung einer Messkammer zur optimalen Bildgebung des Blasenfußes.
- Bestimmung der Eigenschaften der ITO-Schicht bei hohen Temperaturen.
- Optimierung / Erlernen der optimalen OCT Aufnahmeparameter.
- Es konnte zweidimensional das Wachsen einer Dampfblase dokumentiert werden.
- In Kooperation mit der FH Zittau/Görlitz wurden alle Komponenten für den Versuchsstand Deionat beschafft.
- Mit dem Aufbau des Versuchstandes Deionat wurde begonnen.

Es konnte gezeigt werden, dass es prinzipiell möglich ist die Entstehung von Dampfblasen auf heißen Oberflächen aus Richtung des Blasenfußes mittels OCT örtlich als auch zeitlich hochaufgelöst darzustellen. Unter Einbezug der OCT Doppler Methode können Strömungsverhältnisse in der Umgebung der Dampfblasen dargestellt werden. Die entwickelte Messkammer in Verbindung mit der OCT Bildgebung ermöglicht es ebenfalls Filmsieden zu erzeugen und zu beobachten.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Erhöhung der Aufnahme Frequenz des OCT-Systems auf 240 kHz
- Optimierung der Bildgebung des Blasenfußes und Übergang zu 3D und 4D Bildern.
- Vollständiger Aufbau des Versuchstandes Deionat.
- Implementierung der transparenten beheizbaren Gläser in den Strömungskanal (Versuchsstand Deionat).
- Auswertung der bereits erzeugten Bilderstapel mittels Doppler OCT.
- Verstehen der Dopplerinformation und Erstellung dreidimensionaler Strömungsprofile in der Umgebung der Dampfblasen.
- Kooperation mit der TU München um Aufnahmen mit Ultrahigh speed durchzuführen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e. V. (FhG), Hansastr. 27c, 80686 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 011A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen – Condensation Induced Water Hammer; Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2010 bis 30.06.2013	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 484.253,45 EUR	Projektleiter: Dr. Dudlik	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

- Koordination des Gesamtprojektes
- Beratung der Projektpartner bei Umbau, Betrieb und Messtechnik der Versuchsanlagen
- Konzeptionierung und Umbau des institutseigenen Versuchsstandes
- Teilnahme an den Druckstoß-Seminaren

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Leitung des AP2: Experimente zu Kondensationsschlägen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- Teilnahme und Organisation am Kick-off-meeting in Oberhausen, November 2010
- Angebotsbeschaffung für Umbau der Versuchsanlage
- Beratung der Partner TUHH und BWM bei Um- / Neubau der Versuchsanlagen, dazu: Besuch der BWM in München

4. Geplante Weiterarbeiten

- Detailplanung Anlagenumbau, dazu Treffen am 20.01.2011 in Hamburg,
- Anlagenplanungs-Meeting in Hamburg aufgrund des plötzlichen Todes von Prof. Pasche auf den 20.01.2011 verschoben
- Erstellen von Testmatrizen, Definition der experimentellen Randbedingungen für die jeweiligen Versuchsanlagen
- Diskussion der Umbauten mit Projektpartnern und dem Lenkungsausschuss am 03./04. Februar 2011

5. Berichte, Veröffentlichungen

Mitarbeit an einem Abstract zur NURETH 2011

Zuwendungsempfänger: TÜV NORD SysTec GmbH & Co KG, Große Bahnstr. 31, 22525 Hamburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 011B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen – Condensation Induced Water Hammer; Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2010 bis 30.06.2013	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 496.419,92 EUR	Projektleiter: Dr. Schaffrath	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Forschungsvorhabens ist die Untersuchung von kondensationsinduzierten Druckstößen in Rohrleitungssystemen. Neue, experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass vorhandene analytische Modelle keine abdeckenden Ergebnisse liefern und daher zu verbessern sowie zu validieren sind. Im Rahmen des Vorhabens sollen die bei kondensationsinduzierten Druckstößen auftretenden Phänomene beschreiben und anschließend modelliert werden. Die Modelle sollen validiert, in bestehende 1D sowie 3D Codes eingebunden und für den Einsatz in kerntechnischen Genehmigungs- und Aufsichtsverfahren qualifiziert werden. Darüber hinaus soll das Vorhaben einen Beitrag dazu liefern, die Sicherheit der sich im Betrieb befindlichen Kernkraftwerke entsprechend dem Atomgesetz nach dem Stand von Wissenschaft und Technik zu gewährleisten. Das Forschungsvorhaben wird im Verbund mit der TÜV Süd Industrie Service GmbH, dem Institut für Wasserbau an der Technischen Universität Hamburg-Harburg, dem E.on-Energie-Lehrstuhl für Nukleartechnik an der Technische Universität München und dem Fraunhofer-Institut für Umwelt-, Sicherheits- und Energietechnik UMSICHT sowie dem Institut für Hydromechanik und Wasserbau an der Bundeswehr Universität München durchgeführt. Für die Zusammenarbeit wurde zwischen den Partnern ein Kooperationsvertrag geschlossen, die Arbeitsteilung ist in der Projektskizze geregelt.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Forschungsvorhaben ist in 6 Arbeitspakete (AP1 - AP6) unterteilt. Zusätzlich ist die Durchführung von 2 Seminaren vorgesehen (AP-S). Jedes Arbeitspaket wird von einem sog. technischen Manager geleitet.

AP1: Modell und Datenrecherche

AP2: Experimente zu Kondensationsschlägen

AP3: Entwicklung eines Kondensationsschlagmodells

AP4: Implementierung und Validierung des Modells in DYVRO Mod. 3

AP5: Softwarequalifizierung für kerntechnische Anwendungen

AP6: Abschlussbericht

APS: Druckstoßseminare

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Nachfolgend gehen wir nur auf die AP ein, in denen im Berichtszeitraum Arbeiten durchgeführt wurden. Dies sind der AP1, der AP2 sowie der APS.

AP1: Gemäß den Vorgaben des technischen Managers des AP1 zur Aufteilung der Arbeiten wurde mit der „Modell- und Datenrecherche“ zu kondensationsinduzierten Druckstößen begonnen. Die

TÜV NORD SysTec GmbH & Co. KG hat u. a. die Veröffentlichungen von Griffith, Jackobek, Schnellhammer, Prasser beschafft und bereits partiell ausgewertet. Des Weiteren wurde mit der für die Nachrechnung der Versuche notwendigen Aufbereitung der Daten (Geometrien, Anfangs- und Randbedingungen) begonnen.

AP2: Die Parameterbereiche, in denen bei den o.g. experimentellen Untersuchungen Druckstöße aufgetreten sind, wurden identifiziert. Dies sind bislang: Neigungen des Rohres kleiner $2,4^\circ$, L/D-Verhältnisse > 24 , Drücke zwischen < 35 bar, Unterkühlungen > 20 K sowie Froude-Zahlen in der Nähe von 1.

Mit der Zusammenstellung von Geometrien, in denen in den von uns betreuten KKW Kondensationsschläge aufgetreten sind, wurde begonnen.

APS: Das 1. Seminar des Verbundes CIWA, das am 24. und 25. Februar 2011 bei der TÜV NORD SysTec GmbH & Co. KG stattfinden soll, wurde weitgehend fachlich gestaltet und ein Programmentwurf erstellt. Die Referenten wurden angefragt, es liegen zahlreiche Zusagen zur Übernahme einzelner Vorträge vor. Die TÜV NORD Akademie wurde mit der Durchführung des Seminars beauftragt. Die Einladung für das Seminar sowie die Vereinbarungen zwischen der Akademie und den Referenten wurden verschickt.

TÜV NORD SysTec GmbH & Co. KG wurde seitens des Technical Program Committee Chair (J. Riznic, Canadian Nuclear Safety Commission) angefragt ein sog. Mini-Symposium zu „Pressure surges in Nuclear Power Plants“ auf der 14th International Conference on Nuclear Reactor Thermalhydraulic (NURETH 14), die vom 25.-29. September 2011 in Toronto (Canada) stattfinden soll, zu organisieren. Hierzu wurde ein entsprechender Call for Papers vorbereitet. Für die NURETH 14 wurde von der TÜV NORD SysTec GmbH & Co. KG ein eigenes Abstract erstellt und an einem weiteren Abstract mitgearbeitet.

4. Geplante Weiterarbeiten

Nachfolgend gehen wir nur auf die AP ein, in denen im folgenden Berichtszeitraum Arbeiten durchgeführt werden sollen. Dies sind die AP1, AP2 sowie der APS.

AP1: Die Arbeiten zur „Modell- und Datenrecherche“ sollen fortgeführt werden. Auf dem Projektmeeting am 4.2.2011 ist die Vorstellung der Ergebnisse der TÜV NORD SysTec GmbH & Co. KG zu diesem AP vorgesehen. Des Weiteren erfolgt zu diesem Thema ein Vortrag auf dem 1. Druckstoßseminar der Forschungsverbundes (s. AP-S). Anschließend sollen die in AP1 recherchierten Experimente mit den derzeit bestehenden Rechenmodellen analysiert werden. Die hierbei festgestellten Anwendungsgrenzen der Modelle sowie Beschränkungen des Phänomens Kondensationsschlag auf Betriebsparameter soll in die Planung der Versuchsanlagen der Partner des Forschungsverbundes eingehen.

AP2: Basierend auf der Literaturrecherche erstellt die TÜV NORD SysTec GmbH & Co. KG zusammen mit der TÜV Süd Industrie Service GmbH eine Spezifikation von Parametern, die die Versuchsstände in Summe abdecken sollen.

AP5: Es ist die Unterstützung des TÜV Süd Industrie Service GmbH bei den vorbereitenden Arbeiten zur „Software-Qualifizierung“ vorgesehen.

APS: Das 1. Seminar des Forschungsverbundes CIWA soll am 24. und 25. Februar 2011 bei der TÜV NORD SysTec GmbH & Co. KG stattfinden. Hierzu werden die Vorträge der Referenten des TÜV NORD SysTec GmbH & Co. KG erstellt.

Die TÜV NORD SysTec GmbH & Co. KG wird den Reviewprocess des Mini-Symposium zu „Pressure surges in Nuclear Power Plants“ auf der NURETH 14 organisieren und sich hierbei aktiv einbringen. Des Weiteren wird der eigene Beitrag erstellt bzw. an dem Beitrag aus dem Forschungsverbund mitgearbeitet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: TÜV SÜD Industrie Service GmbH, Westendstr. 199, 80686 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 011C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen – Condensation Induced Water Hammer; Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2010 bis 30.06.2013	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 202.790,00 EUR	Projektleiter: Swidersky	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Im Rahmen des Verbundprojekts CIWA werden Modellentwicklungen zur Berechnung von Direkt-Kondensationsvorgängen (CIWH) sowie experimentelle Untersuchungen durchgeführt. Das Vorhabenziel ist u. A. die Bereitstellung eines experimentell validierten und wissenschaftlich fundierten Berechnungsmodells, das fluiddynamische Belastungen aus CIWH abdeckend ermittelt. Hierfür erfolgt eine qualifizierende Bewertung des Programmmoduls für die Anwendung in der kerntechnischen Überwachung und erlaubt die Entwicklung von Bewertungskriterien nach dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik. Die Zusammenarbeit erfolgt mit dem Fraunhofer UMSICHT, der technischen Universität München, der technischen Universität Hamburg-Harburg, der Bundeswehruniversität München sowie der TÜV Nord SysTec GmbH & Co. KG.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Im Rahmen des Arbeitspakets 5 des Verbundprojekts, werden von der TÜV SÜD Industrie Service GmbH derzeit verfügbare und eingesetzte Berechnungsmethoden evaluiert. Es erfolgen die konzeptionelle Planung durchzuführender Validierungsberechnungen, Versuchsnachrechnungen und die Definition von Qualifizierungsmerkmalen und programmtechnischer Schnittstellen. Abschließend wird das Programmmodul für die Anwendung in kerntechnischen Genehmigungs- und Aufsichtsverfahren qualifizierend bewertet.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Für die Modellbewertung wurden Veröffentlichungen und umfangreiche Basisreporte des Energy Power Research Institute (EPRI) recherchiert. Mit dem Review weiterer 5 wichtiger Arbeiten wurde begonnen. Der Inhalt der Arbeiten wurde zusammenfassend in einzelnen Review-Berichten zusammengefasst und hinsichtlich der Relevanz für das CIWA-Projekt bewertet. Die bisherigen analytischen und numerischen Berechnungsansätze zeigen im Vergleich zu den experimentellen Ergebnissen, dass Ort und Zeitpunkt des Dampfblasenkollapses nicht hinreichend genau berechnet werden können. Dies liegt darin begründet, dass u. A. thermodynamische Ungleichgewichtszustände – wie sie experimentell nachgewiesen sind – mit den zu Grunde liegenden Modellen nicht hinreichend beschrieben werden. In 3D-CFD-Entwicklungen liegt der Schwerpunkt auf eine adäquate Modellierung der Turbulenz, die in Grenzflächennähe auftritt. Allerdings beschränken sich die Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet häufig auf einphasige Strömungsvorgänge oder zweiphasige Strömungsvorgänge ohne Phasenwechsel. Die notwendige hohe Auflösung der Berechnungsgitter erschwert systematische und tiefgehende Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet. Die Literaturrecherche ergab ca. 45 weitere Veröffentlichungen, die wir für eine detaillierte Durchsicht bzw. Bewertung empfehlen. Für den an der Universität der Bundeswehr geplanten Versuchsstand wurde ein erstes Grobkonzept erarbeitet und diskutiert. Ein Vortrag für das erste CIWA-Druckstoßseminar wurde vorbereitet. Für die 14. NURETH Konferenz im September 2011 wurde ein Abstract zusammen mit UMSICHT und dem TÜV Nord Systec GmbH & Co KG erstellt und eingereicht. Zu anderen Arbeitspaketen wurden im Berichtszeitraum keine weitere Zuarbeiten geleistet.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Schwerpunkte im nächsten Berichtszeitraum bestehen in der Darlegung von Übereinstimmungen und Unterschieden der eingesetzten Berechnungsverfahren, analytischen und numerischen Vorabberechnungen der geplanten Versuche mit Systemcodes sowie der Auswertung der Versuche der American Society of Heating, Refrigeration and Air Conditioning Engineers (ASHRAE). Aufgrund des hohen Informationsgehalts und der ausführlichen Darstellung der geometrischen und messtechnischen Einrichtungen, empfehlen wir, parallel zu den eigenen Versuchen, diese Ergebnisse zuzüglich als Basis für Verifikationsberechnungen heranzuziehen. Die Definition von Test- und Validierungsmatrizen beginnen mit der konzeptionellen Festlegung für den Aufbau der einzelnen Versuchsstände.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Hamburg-Harburg, Schwarzenbergstr. 95, 21073 Hamburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 011D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen – Condensation Induced Water Hammer; Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2010 bis 30.06.2013	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 280.587,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Pasche	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Vorrangiges Ziel ist die Erfassung und Bewertung von schnellen Kontaktkondensationsvorgängen sowie eine Erweiterung derzeit bestehender Berechnungsmöglichkeiten. Hierfür sollen experimentelle Ergebnisse an einer Versuchsanlage gewonnenen und zur Validierung von Simulationen mit unterschiedlichen Programmcodes genutzt und die derzeitigen Grenzen in den Berechnungsmöglichkeiten aufgezeigt werden. Auf Basis theoretischer und experimenteller Arbeiten wird ein Berechnungswerkzeug entwickelt, das die Anforderungen bzgl. der Ermittlung konservativ abdeckender Ergebnisse erfüllt. Zu diesen Zwecken erfolgt eine zusätzliche Validierung mit den Ergebnissen von 2 weiteren Versuchsanlagen der Partner unter veränderten Geometrie- und Betriebsbedingungen. Die praktikable Anwendbarkeit des Modells in der Praxis stellt eine wichtige Forderung dar. Hierfür soll durch Entwicklung einer transparenten Datenschnittstelle das CIWA-Modul an externe System- und CFD-Codes gekoppelt werden können. In den o.g. Schwerpunkten werden die in dem Verbundprojekt involvierten Nachwuchswissenschaftler wechselweise eingebunden und erhalten damit einen starken Praxisbezug mit dem Ziel des Kompetenzerhalts in der Kraftwerkstechnik.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Modell- und Datenrecherche
- AP2: Experimente zu Kondensationsschlägen
- AP3: Entwicklung eines Kondensationsschlagmodells
- AP4: Implementierung und Validierung des Modells in DYVRO mod. 3
- AP5: Software-Qualifizierung für kerntechnische Anwendungen
- AP6: Abschlussbericht

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- Einrichtung der Projektwebsite
- Begonnen: AP1.1 Literaturrecherche der Autoren Bankoff und Lim von der Northwestern University (Evanston, IL, USA)
- Begonnen: AP1.2 Bewertung bestehender Modelle der Autoren Bankoff und Lim von der Northwestern University (Evanston, IL, USA)
- Begonnen: AP1.3 Auswertung und Dokumentation existierender Messdaten von Versuchen der Autoren Bankoff und Lim von der Northwestern University (Evanston, IL, USA)
- Begonnen: AP2.1 Planung des Versuchsstands an der TUHH mit Unterstützung der übrigen Projektpartner
- Begonnen: Planung des 1. Projekttreffens zur Versuchsanlagenplanung an der TUHH

4. Geplante Weiterarbeiten

- Ausrichtung des 1. Projekttreffens zur Versuchsanlagenplanung an der TUHH
- Abschluss der Arbeitspakete AP1.1 bis AP1.3 mit zusammenfassender Präsentation für die übrigen Projektpartner
- Abschluss von AP2.1 mit der Bestellung der Einzelteile des Versuchsstands
- Start von AP2.2: Erstellung der Testmatrizen für die Versuchsanlage an der TUHH
- Start von AP2.2a: Aufbau des Versuchsstandes an der TUHH
- Start von AP3.1: Identifizierung signifikanter Größen für ein Kondensationsschlagmodell

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 011E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen – Condensation Induced Water Hammer; Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2010 bis 30.06.2013	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 200.192,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Macián-Juan	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Im Rahmen des Verbundprojekts CIWA werden Modellentwicklungen zur Berechnung von Direkt-Kondensationsvorgängen (CIWH) sowie experimentelle Untersuchungen durchgeführt. Das Vorhabenziel ist u. a. die Bereitstellung eines experimentell validierten und wissenschaftlich fundierten Berechnungsmodells, das fluiddynamische Belastungen aus CIWH abdeckend ermittelt. Hierfür erfolgt eine qualifizierende Bewertung des Programmmoduls für die Anwendung in der kerntechnischen Überwachung und erlaubt die Entwicklung von Bewertungskriterien nach dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik. Die Zusammenarbeit erfolgt mit dem Fraunhofer UMSICHT, der technischen Universität München, der technischen Universität Hamburg-Harburg, der Bundeswehruniversität München sowie der TÜV Nord SysTec GmbH & Co. KG

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1:

Modell- und Literaturrecherche um Stand der Technik und relevante Parameter für die Modellierung zu erkennen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Koordination von AP1.

Verteilung von Richtlinien für die Durchführung der Literaturrecherche an die Partner. Es wurde erkannt das eine Plattform benötigt wird auf der die Projektpartner gemeinsam Informationen zur austauschen können. Den Fortschritt im AP1 wurde anhand von regelmäßigen Zusammenfassungen, welche die Projektpartner bearbeitet haben, gemessen. Dafür wurde die Plattform „Google Documents“ benutzt. Die Literaturrecherche wurde durchgeführt um das Phänomen, des aufgrund von Kondensation initiierten Druckstoß, physikalisch zu verstehen. Zusätzlich diente die Recherche zur Erkennung von relevanter Variablen für die Modellierung der Direktkontaktkondensation. Als sehr wichtige Größe wurde die Turbulenz in der Nähe der Phasengrenze erkannt.

Das open-source Computation-Fluid-Dynamics-Softwarepaket OpenFOAM wurde für die Anwendbarkeit in der Nachrechnung von Direktkontaktkondensation untersucht und es ergab sich, das OpenFOAM geeignet für das Implementieren von neuen Modellen ist. Man hat das bereits vorhandene isotherme Verfahren des „Volume-of-Fluids“ (VOF) als Basis für die Weiterentwicklung ausgewählt. Als Alternative wurde auch ANSYS CFX betrachtet, aber dieses kommerzielle Softwarepaket bietet nicht die gewünschten Möglichkeiten um neue Modelle zu implementieren wie OpenFOAM.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1 soll Februar 2011 abgeschlossen werden.

AP3 wird koordiniert.

Das Softwarepaket OpenFOAM wird mit der Energieerhaltungsgleichung erweitert.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Universität der Bundeswehr München, Werner-Heisenberg-Weg 39, 85579 Neubiberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 111F
Vorhabensbezeichnung: Kooperationsprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen – Condensation Induced Water Hammer		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2010 bis 30.06.2013	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 234.175,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Malcherek	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Phänomen Kondensationsstoß kann zu wesentlich höheren Druckspitzen führen als klassische Druckstöße, verursacht durch Schließen von Armaturen. Der Kondensationsstoß kann rechnerisch nur unzureichend nachgestellt werden, ferner ist es bisher nicht gelungen Systemcodes an Experimenten zu validieren. Im Rahmen dieses Projekts soll daher an der Universität der Bundeswehr München ein Versuchstand zu Erzeugung von Kondensationsstößen aufgebaut werden. Der Versuchsaufbau soll die Modellierung, ein Projekt der Technischen Universität München, unterstützen sowie Validierungsdatensätze bereitstellen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Stand des Wissens zu Kondensationsschlägen
- AP2: Experimente zu Kondensationsschlägen
- AP3: Entwicklung eines Kondensationsschlagmodells
- AP4: Implementierung und Validierung des Modells in DYVRO mod. 3
- AP5: Software-Qualifizierung für kerntechnische Anwendungen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Literaturrecherche zu durchgeführten Experimenten bzw. zu Parameterstudien
AP2: Entwicklung eines Grobkonzeptes für Versuchsaufbau, Bestellungen von Rohrleitungen und Verbindungsstücken durchgeführt, Konzept auf Projekttreffen vorgestellt

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Literaturrecherche ist immer begleitendes Arbeitspaket, das nie endet; Lesen von interessanten Berichten / Veröffentlichungen
AP2: Konkretisierung des Aufbaus, Detailplanung der Teilfunktionen des Versuchsaufbaus, Sicherheitsabnahme durch TÜV SÜD, Sicherheitstest von Bauteilen

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

2.2 Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung

Zuwendungsempfänger: Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen		Förderkennzeichen: 02 NUK 012A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Strukturelle Charakterisierung von Actinidenkomplexen sowie Screening neuer Partitioningliganden		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2009 bis 30.06.2012	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 175.076,00 EUR	Projektleiter: Dr. Denecke	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeitspaket A: Die Vorbereitungen zur Messung radioaktiver Proben im NMR wurden abgeschlossen. Als erste radioaktive Probe wurde der Pu(III)-PS(NMePy)₃-Komplex untersucht. Es wurden 1D- ¹H-, ¹⁹F- und ³¹P-Daten sowie 2D-Korrelationen (¹H¹³C-HSQC/-HMBC, ¹H¹⁵N-HMBC und ¹H-¹⁹F-³¹P-PGSE) aufgenommen. Die Auswertung und Interpretation der Daten sowie der Vergleich zu bereits gemessenen Lanthanid-Komplexen erfolgt zurzeit. Es wurde ein [Am(III)(C5-BPP)₃]³⁺-Komplex in Lösung hergestellt und mit EXAFS untersucht. Die Datenauswertung steht noch aus.

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit wurden in Zusammenarbeit mit Uni ER erneut L3 XANES-Messungen an U(III-VI)-Komplexen an der INE-Beamline aufgenommen. Zusätzlich wurden EXAFS-Spektren von zwei U(VI)-Verbindungen gemessen, die keine „Uranyl“-Kationstruktur aufweisen. Ihre Koordinationsstrukturen sind verschieden, obwohl die Liganden beider Komplexe nur kleine Unterschiede haben. Die Datenauswertung steht noch aus.

Arbeitspaket B: Eine größere Charge C5-BPP (ca. 1,5 g) wurde synthetisiert. Teilmengen wurden KIT-AC und FZJ zur Verfügung gestellt. Weiterhin wurden ca. 120 mg C2-BDP (2,6-Bis(6-ethyl-1,2-diazin-3-yl)pyridin) synthetisiert, wobei eine zeitaufwändige Reinigung erforderlich war.

4. Geplante Weiterarbeiten

Arbeitspaket A: Es wird ein Uran-Komplex der Uni ER mit NMR vermessen. Ziel der Untersuchungen ist die eindeutige Zuordnung der Seitenkettensignale mittels NOESY-Spektren. Zudem werden von radioaktiven sowie nichtradioaktiven BTP-Komplexen mittels NMR Diffusionsdaten bestimmt und die untersuchten Systeme vergleichend auf interatomare Abstände zum ^{15}N -markierten Nitrat-System untersucht.

Die EXAFS-Messung am $[\text{Am(III)(C5-BPP)}_3]^{3+}$ -Komplex wird ausgewertet und mit bei anderen Partnern mit anderen Methoden erzielten Ergebnissen verglichen. Eine gemeinsame Veröffentlichung (KIT-AC, Uni HD, KIT-INE) der TRLFS-, Kristallstruktur- und EXAFS-Ergebnisse des C5-BPP-Systems soll erfolgen.

Die Ergebnisse der L3 XANES-Messungen an U(III-VI)-Komplexen werden veröffentlicht. „High Resolution X-ray Emission Spectroscopy“-Messungen dieser Verbindungen an der ESRF sind geplant. Aufgrund der hohen Reaktivität der Komplexe müssen sie vor Ort synthetisiert werden. Die Durchführung ist abhängig von der Bewilligung eines Aufstockungsantrags.

Arbeitspaket B: Gleichgewichtsdaten zur Extraktion von Am(III) und Eu(III) mit C2-BDP werden bestimmt. Weiterhin soll in Zusammenarbeit mit Uni HD ein tetrazinyl-basierter Ligand synthetisiert und getestet werden.

Neue Extraktionsmittel werden, sofern verfügbar, auf ihre Extraktionseigenschaften getestet.

Arbeitspaket C: Es wird ein Flussdiagramm für einen Prozess zur Trennung von Actiniden(III) und Lanthaniden(III) mit C5-BPP erstellt. Dieses basiert auf vorhandenen Gleichgewichtsdaten und von FZ Jülich noch zu bestimmenden kinetischen Daten.

Die Gleichgewichtsdaten des C5-BPP-Systems werden gemeinsam mit FZ Jülich veröffentlicht.

5. Berichte, Veröffentlichungen

D. Girnt, P.W. Roesky, A. Geist, C.M. Ruff, P.J. Panak, M.A. Denecke, *6-(3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-2,2'-bipyridine as ligand for actinide(III)/lanthanide(III) separation*. Inorg. Chem. **2010**, *49*, 9627–9635 (KIT-AC, Uni HD, KIT-INE)

A. Geist, U. Müllich, A. Wilden, S. Gülland, G. Modolo, *C5-BPP: a new highly selective extractant for the separation of trivalent actinides from lanthanides* (eingereicht für International Solvent Extraction Conference (ISEC 2011), Santiago de Chile, Oktober 2011) (KIT-INE, FZ Jülich)

M.W. Loeble, T. Vitova, I. Fernández, P. Ona-Burgos, P. Lindqvist-Reis, J. Meyer, M. Neumaier, A. Geist, M.A. Denecke, F. Breher, *A new hydrazinoyl ligand and lanthanide coordination compounds thereof* (Manuskript in Vorbereitung) (KIT-AC, KIT-INE)

Zuwendungsempfänger: Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Kaiserstr. 12, 76131 Karlsruhe		Förderkennzeichen: 02 NUK 012B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Synthese und Charakterisierung von f-Element-Komplexen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2009 bis 30.06.2012	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.213.808,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Breher	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Die Meilensteine sind:

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Das Ziel des Vorhabens besteht darin, den leistungsfähigen Stickstoff-Donor-Extraktionsliganden BTP systematisch zu variieren. In einem ersten Schritt wurde einer der sechsgliedrigen Ringe des BTP-Liganden durch einen fünfgliedrigen Ring formal ersetzt. Die Arbeiten aus dem daraus resultierenden Ligandensystem 6-(3,5-Di-methyl-N-pyrazolyl)-2,2'-bipyridin wurden im Berichtszeitraum erfolgreich abgeschlossen. In einem weiteren Schritt konnte durch Ersatz eines der 1,2,4-Triazin-3-ylringe des BTP durch eine Pyrazolyleinheit ein weiterer neuer Ligand synthetisiert werden.

Ein dritter Ligand - 2,6-Bis(5-neopentyl-1H-pyrazol-3-yl)pyridin wurde bereits am KIT-INE erfolgreich in der Extraktion getestet. Es gelang, den Liganden einmal an Europiumnitrat zu koordinieren und die Einkristallröntgenstruktur zu bestimmen. Basierend auf diesen Arbeiten können nun die analogen Cm-Verbindungen hergestellt und EXAFS Daten ermittelt werden.

In Kooperation mit der Uni ER wurden die ersten 4f-Metallkomplexe mit dem 1,4,7-Tris(2,4-di-alkylhydroxybenzyl)-1,4,7-triazacyclononan-Liganden dargestellt.

Die Arbeiten zur Koordinationschemie der tripodalen Liganden [SP{N(CH₃)NC(H)Py}₃] (**SP**) und [HC{N(CH₃)NC(H)Py}₃] (**HC**) wurden fortgeführt. Ein struktureller Vergleich von Übergangsmetall-

komplexen der beiden tripodalen Ligandensysteme zeigt bereits deutlich Unterschiede auf. Unter anderem äußert sich die unterschiedliche Ligandentopologie in direkt vergleichbaren Komplexen in einer stark unterschiedlichen Redoxchemie.

Die XRD-, EXAFS-, XANES- und TRILFS-Ergebnisse an diversen Lanthanoidkomplexen des (**SP**) wurden mit fortgeschrittenen NMR-Methoden (^1H , ^{19}F -HOESY, Tieftemperatur- ^{19}F , PGSE, ^1H , ^{15}N -HMQC, ^1H , ^{89}Y -HMQC, ^{139}La -NMR) untermauert. Durch eine umfassende Studie mit den komplementären Methoden konnte gezeigt werden, dass sich in Abhängigkeit von der Größe des Kations in Lösung teilweise solvensseparierte Ionenpaare bilden.

Analog zu den bereits vorgestellten und charakterisierten Lanthanoidkomplexen, $[\text{Ln}(\text{SP})(\text{OTf})_3]$, wurde eine entsprechende Plutonium(III)-Verbindung synthetisiert und mit verschiedenen spektroskopischen Methoden charakterisiert. Die Struktur der Verbindung wurde sowohl in Lösung als auch im Festkörper mit Pu L3 EXAFS verifiziert. Um Informationen über die elektronischen Eigenschaften des Komplexes zu erhalten, wurde der Komplex mittels UV/Vis-Spektroskopie, P K-Kanten und S K-Kanten XANES untersucht. Um die experimentellen Befunde zu verifizieren, werden derzeit begleitende quantenchemische Rechnungen auf TDDFT- und CC2-Niveau durchgeführt. Des Weiteren wurde der Plutonium-Komplex in Lösung mittels NMR-Spektroskopie untersucht. In Analogie zu den entsprechenden Lanthanoid-Komplexen, wurden für $[\text{Pu}(\text{SP})(\text{OTf})_3]$ Spektren im typischen „diamagnetischen Bereich“ detektiert. Weitere NMR-Studien werden zeigen, inwieweit sich der Pu-Komplex vom analogen Samarium-Komplex, $[\text{Sm}(\text{SP})(\text{OTf})_3]$, unterscheidet. Letzterer wurde bereits vollständig mittels verschiedener NMR-Methoden charakterisiert und dient als nicht-radioaktive Vergleichssubstanz.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Arbeiten mit Verbindung **1** sollen fortgeführt werden. Dazu soll noch die analoge Samariumverbindung dargestellt werden. In Kooperation mit der Uni HD sollen Laserfluoreszenzspektren der entsprechenden 4f- und 5f-Metallkomplexe aufgenommen werden. Außerdem sollen EXAFS Daten ermittelt werden. Die begonnenen Ligandensynthesen sowie die Kooperation mit der Uni ER werden fortgeführt. Die Arbeiten zur f-Element-Koordinationschemie der tripodalen Liganden **2** und **3** werden fortgeführt. In diesem Zusammenhang sind auch Variationen des Substituentenmusters und der Donoratome in **2** geplant. Die Studien zum Plutonium(III)-Komplex von **2** sollen abgeschlossen und ggf. auf weitere 5f-Elemente übertragen werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

D. Girnt, et al.: *New ligand for actinide(III)/lanthanide(III) separation. Abstract of Papers*, Pacificchem 2010, Honolulu, Honolulu, HI, **2010**, INORG 833.

D. Girnt, et al.: *A new Ligand for Actinide(III)/Lanthanide(III) Separation*; XXII. Tage der Seltenen Erden - Terrae Rarae 2010, Bayreuth, 2010.

D. Girnt, et al.: *6-(3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-2,2'-bipyridine as Ligand for Actinide(III) / Lanthanide(III) Separation*; *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 9627-9635.

M. Löble, et al.: *Solution Behaviour of f-Element Coordination Compounds*; ICC39: 39th International Conference of Coordination Chemistry, Adelaide, 2010.

M. Löble, et al.: *Solution Behaviour of f-Element Coordination Compounds*; EURACT-NMR-Symposium, Karlsruhe, 2010

M. Löble, et al.: *Solution Behaviour of f-Element Coordination Compounds*; 15. Vortragstagung der Wöhler-Vereinigung 2010, Freiburg im Breisgau

M. Löble, et al.: *Solution Behaviour of f-Element Coordination Compounds*; 2nd ANKA Joint User-Meeting 2010, Karlsruhe

M. Löble, et al.: *P and S K edge XANES investigations of Lanthanide complexes consisting of a κ^6 -donor ligand with podand topology*. Reports of user experiments at ANKA 2009/2010

Zuwendungsempfänger: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Schlossplatz 4, 91054 Erlangen		Förderkennzeichen: 02 NUK 012C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Synthese, Struktur und Eigenschaften von Actinid-Komplexverbindungen mittels maßgeschneiderten Chelatliganden		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2009 bis 30.06.2012	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 226.972,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Meyer	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

a) Einsatz des Anilin-basierten *N,N*-Liganden zur Komplexierung dreiwertiger Metalle:

Die Liganden (tBu,tBuArOH)₃tacn und (tBu,tBuArNH₂)₃tacn wurden mit Indium(III)-

chlorid umgesetzt. NMR Messungen sowie Röntgenstrukturanalyse ergeben, dass im Falle des N,O-Liganden der Neutralkomplex $[(tBu,tBuArO)_3tacnInIII]$ gebildet wird. Wird hingegen der N,N-Ligand unter identischen Bedingungen mit $InIII Cl_3$ umgesetzt, kann der dreifachkationische Komplex mit drei Cl^- -Gegenionen $[(tBu,tBuArNH_2)_3tacnInIII]Cl_3$ erhalten werden. Im Gegensatz zu $[(tBu,tBuArO)_3tacnInIII]$ zeigt ein 1H -NMR-Spektrum von $[(tBu,tBuArNH_2)_3tacnInIII]Cl_3$ bei Raumtemperatur zwei scharfe Singulets für die benzyli-schen und NH_2 -Protonen, die auf ein dynamisches Verhalten bei tiefen Temperaturen hindeuten.

In orientierenden Vorversuchen mit Uran(III)-Ausgangsverbindungen konnten unterschiedliche Komplexierungseigenschaften des N,N-Liganden im Vergleich zu den N,O-Liganden beobachtet werden. Wird der Komplex $[UIII\{N(SiMe_3)_2\}_3]$ mit $(tBu,tBuArNH_2)_3tacn$ umgesetzt, so liegen beide Verbindungen auch nach 24 h Reaktionszeit unzersetzt nebeneinander vor.

b) Synthese einkerniger hochvalenter Uran-Oxo-Komplexe:

Die Umsetzung von $[\{(R,tBuArO)_3tacn\}UIII]$ mit Mesitylazid liefert die fünfwertigen Uranimidkomplexe $[\{(tBu,tBuArO)_3tacn\}UV=N-Mes]$. Werden diese in Kontakt mit CO_2 gebracht, erhält man die bisher nicht zugänglichen fünfwertigen Urankomplexe $[\{(R,tBuArO)_3tacn\}UV=O]$. Die Reaktion dieser Komplex mit $AgSbF_6$ generierte in einer Einelektronenoxidation die entsprechenden $UVI=O$ -Spezies.

Folgende Komplexe wurden synthetisiert und in der AG Denecke mittels XANES-Messungen untersucht: $[\{(R,tBuArO)_3tacn\}UIII]$, $[\{(R,tBuArO)_3tacn\}UIV-(OCotBuPh_2)]$, $[\{(R,tBuArO)_3tacn\}UIV-(OCHtBuPh_2)]$, $[\{(R,tBuArO)_3tacn\}-UV=O]$ and $[\{(R,tBuArO)_3tacn\}UV=O]SbF_6$ mit $R = tBu$ und/oder Ad .

c) Synthese Anilin-basierter N,N-Liganden:

Um die Donoreigenschaften der tacn-basierten Liganden weiter zu modifizieren, wurde die Synthese des Anilin-substituierten Liganden $(tBu,tBuArNH_2)_3tacn$ (N,N-Liganden) angestrebt. Der Einsatz des heterogenen Raney-Nickel-Katalysators, in Gegenwart eines großen Überschusses an Hydrazin in ethanolischer Lösung, lieferte den gewünschten Anilin-substituierten Liganden $(tBu,tBuArNH_2)_3tacn$ in fast quantitativer Ausbeute.

4. Geplante Weiterarbeiten

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

Auf dem Kongress Pacifichem 2010 in der Session "Organo-f-Element Compounds: From Novel Chemical Transformations to Applications in Catalysis and Materials Science" wurde folgender Vortrag von Prof. Dr. K. Meyer gehalten: *Carbon dioxide activation and functionalization chemistry at reactive uranium coordination complexes*

Zuwendungsempfänger: Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Grabengasse 1, 69117 Heidelberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 012D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Spektroskopische Untersuchungen zur Stabilität und Koordination von Aktinidkomplexen mit ausgewählten Extraktionsliganden		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2009 bis 30.06.2012		Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010
Gesamtkosten des Vorhabens: 223.090,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Panak

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Wissenschaftliche Ergebnisse zu den Arbeitszielen A und B:

Im Rahmen der Untersuchungen zur Aufklärung der Selektivität von Extraktionsliganden wurden neue Extraktionsmittel synthetisiert, die gegenüber den herkömmlichen BTPs geringfügige strukturelle Änderungen aufweisen. Eine wichtige Frage war dabei der Einfluss der Zahl der N-Atome des N-heteroaromatischen Rings auf die Komplexierungs- und Extraktionseigenschaften. Aus diesem Grund wurden die 1,2,4-Triazinringe des BTPs durch 1,2-Diazinringe ersetzt, was in Analogie zu den BTPs eine Koordination der An(III)/Ln(III) über drei N-Atome ermöglicht. Das in dieser Arbeit verwendete 2,6-Bis(6-ethyl-1,2-diazin-3-yl)pyridin (Et-BDP) wurde über eine Vierstufensynthese hergestellt. Die Untersuchungen zur Komplexierung von Et-BDP mit Cm(III) wurden mittels zeitaufgelöster Laserfluoreszenzspektroskopie (TRLFS) in H₂O:¹Propanol (1:1) durchgeführt. Während im Falle des ^mPr-BTP in H₂O:¹Propanol (1:1) ausschließlich ein 1:3 Cm(BTP)₃³⁺-Komplex gebildet wird, zeigen die Fluoreszenzspektren von Cm(III) bei zunehmender Konzentration an Et-BDP, dass bei niedrigen Liganden-

konzentrationen die Bildung eines 1:1 Cm(Et-BDP)³⁺-Komplexes mit einem Emissionsmaximum bei 601.0 nm, sowie bei höheren Ligandenkonzentrationen eines 1:2 Cm(Et-BDP)₂³⁺- und 1:3 Cm(Et-BDP)₃³⁺-Komplexes mit Emissionsmaxima bei 608.8 und 615.3 nm erfolgt. Aus der Speziesverteilung als Funktion der Ligandenkonzentration lassen sich die stufenweisen konditionalen Stabilitätskonstanten von $\log K_{01} = 2.5$, $\log K_{12} = 2.6$ und $\log K_{23} = 2.3$ erhalten. Der $\log \beta_3$ -Wert für die Bildung des 1:3 Cm(Et-BDP)₃³⁺-Komplexes beträgt somit 7.2 und ist um 7 Größenordnungen niedriger als der des 1:3 Cm(ⁿPr-BTP)₃³⁺-Komplexes ($\log \beta_3 = 14.4$). Die Ermittlung der thermodynamischen Daten der Komplexbildungsreaktion mit Et-BDP erfolgt aus der Temperaturabhängigkeit der Stabilitätskonstanten im Temperaturbereich von 10 – 60°C durch lineare Anpassung der Daten entsprechend der Van't Hoff Gleichung. Der so bestimmte Wert für die freie Enthalpie ($\Delta G(20^\circ\text{C})$) der Komplexbildungsreaktion ist ebenfalls deutlich weniger negativ als der entsprechende $\Delta G(20^\circ\text{C})$ -Wert für die Bildung des Cm(ⁿPr-BTP)₃³⁺-Komplexes.

Diese Ergebnisse zeigen, dass das Entfernen eines N-Atoms aus der Struktur der BTP einen stark negativen Effekt auf die Komplexbildungseigenschaften hat, was mit der Reduktion der Komplexbildungskonstante um mehrere Größenordnungen einhergeht. Obwohl der Stickstoff an der 4 Position nicht an der Bindung der Metallionen beteiligt ist, bestimmt er doch maßgeblich die Aromatizität des Grundgerüsts. Im nächsten Schritt soll ein 1,2,4,5 Tetrazinlingand synthetisiert werden. Komplexbildungsuntersuchungen sollen zeigen, ob eine Erhöhung der Anzahl der N-Atome in einer Verbesserung der Komplexbildungseigenschaften resultiert, oder ob die 1,2,4-Triazinringe des BTPs bereits die optimale Konfiguration der N-Atome in den Ringen darstellen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Zurzeit werden Studien an Cm(III) und Eu(III) mit einem weiteren strukturell mit dem BTP verwandten Liganden, dem sog. C₅-hemi-BTP, durchgeführt. Bei diesem Liganden wurde einer der beiden Triazinringe durch einen Pyridinring ersetzt. Zur Aufklärung des Struktur-Wirkungsprinzips soll dieser Ligand auf seine Komplexbildungs- und Extraktionseigenschaften getestet werden. Des Weiteren sollen die Untersuchungen mit den C₄- und C₅-BPP-Liganden (siehe Halbjahresbericht Juli 2010) fortgesetzt werden. In Ergänzung zu den Untersuchungen der Cm(III)-Komplexbildung mit BPPs sollen vergleichende Experimente mit Eu(III) erfolgen, um Unterschiede im Komplexbildungsverhalten der dreiwertigen Lanthaniden und Actiniden mit den Extraktionseigenschaften (Separationsfaktor von 80) dieser Ligandensysteme zu korrelieren. Da für die selektive Extraktion 2-Bromhexansäure essentiell ist, sollen weitere Komplexbildungsstudien in Anwesenheit von 2-Bromhexansäure durchgeführt werden, um deren Einfluss auf die Speziation der Ln(III)/An(III)-BPP Komplexe zu untersuchen.

Die spektroskopischen Untersuchungen der unterschiedlichen Cm(III)/Eu(III)-Ligandensysteme sollen in Kombination mit weiteren Strukturuntersuchungen durch EXAFS und NMR (KIT-INE) und Extraktionsstudien zur Feststellung ihrer Eignung als Extraktionsmittel (KIT-INE, FZ Jülich) einen wichtigen Beitrag zur molekularmechanistischen Aufklärung der Selektivitätsunterschiede der verschiedenen Extraktionsmittel leisten.

In analoger Weise werden zurzeit die Komplexbildungseigenschaften eines von der Uni ER entwickelten O-/N-Liganden ((^tBu,ⁱBuArOH)₃tacn) untersucht.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Publikation: Girnt, D., Roesky, P.W., Geist, A., Ruff, C., Panak, P.J., Denecke, M.A., 6-(3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-2,2'-bipyridine as Ligand for Actinide(III) / Lanthanide(III) Separation, *Inorg. Chem.*, 49, 9627-9635 (2010).

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

Poster: Ruff, C. M., Müllich, U., Geist, A., Panak, P. J., A novel path in partitioning: Water-soluble BTP ligands for the innovative SANEX process, 3rd EuCheMS Chemistry Congress, Nürnberg, August, 29 –September, 02, 2010.

Zuwendungsempfänger: Forschungszentrum Jülich GmbH, Wilhelm-Johnen-Str., 52428 Jülich		Förderkennzeichen: 02 NUK 012E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Stabilitätsuntersuchungen und Entwicklung von kontinuierlichen Prozessen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2009 bis 30.06.2012	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 306.302,00 EUR	Projektleiter: Dr. Modolo	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Rahmen des Arbeitspakets 2 wurden die Liganden $L^{tBu,OMe}$, $H_3L^{NO_2}$ und O_2N-L^{tBu} aus dem AK Meyer, Uni ER, hinsichtlich ihrer Extraktionsfähigkeit getestet. Der Ligand $H_3L^{NO_2}$ war nur in Nitrobenzol in ausreichender Konzentration löslich. Die Extraktionen wurden in unterschiedlichen Verdünnungsmitteln (TPH, Nitrobenzol) und unter Zusatz eines lipophilen Anions durchgeführt. Dabei wurde bei hoher Säurestärke keine Extraktion von Am(III) und Eu(III) erreicht, allerdings stiegen die Verteilungsverhältnisse zu sehr kleinen Säurestärken leicht an. Deshalb wurde auch die Extraktion in reinem Wasser und unter basischen Bedingungen untersucht. Hierbei wurden unter basischen Bedingungen mit H_3L^{Ad} in Nitrobenzol Verteilungsverhältnisse über eins erreicht.

Die im vorangegangenen Semester begonnenen Untersuchungen zum Liganden C5-BPP von KIT-INE wurden fortgesetzt. Hierbei wurde weiter nach Möglichkeiten gesucht, die Rückextraktion der Actiniden auch bei moderaten Salpetersäurekonzentrationen zu ermöglichen. Dazu wurde der Einfluss verschiedener Verdünnungsmittel und Verdünnungsmittelmischungen untersucht. Es zeigte sich hierbei, dass die Verteilungsverhältnisse sehr empfindlich auf eine Änderung der Polarität der organischen Phase reagierten. Diese lässt sich mit Mischungen aus 1-Octanol und TPH nach den gewünschten Verteilungsverhältnissen einstellen. Das Ziel, eine Rückextraktion der Actiniden bei moderaten Salpetersäurekonzentrationen zu ermöglichen, wurde damit erreicht.

Im Hinblick auf einen möglichen Prozesstest in der in Jülich installierten Zentrifugalkontaktoranlage wurde die Verteilungsdaten aller Lanthaniden (außer Pm), sowie Y, sowohl in hochverdünnter Konzentration, wie auch unter prozessrelevanten Bedingungen aufgenommen. Die Ergebnisse zeigen, dass der Ligand C5-BPP zur selektiven Extraktion von dreiwertigen Actiniden aus einer Lanthanidenlösung möglich ist.

4. Geplante Weiterarbeiten

Es werden die im Rahmen des Arbeitspakets 2 synthetisierten neuen Liganden auf ihre Fähigkeit zur selektiven Extraktion von dreiwertigen Actiniden hin untersucht. Die gefundene Abhängigkeit vom pH-Wert der Lösung, insbesondere unter basischen Bedingungen, wird weiter untersucht.

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

Im Hinblick auf eine Prozessdemonstration werden kinetische Daten zur Extraktion mit C5-BPP unter Verwendung eines einzelnen Zentrifugalkontaktors ermittelt. Mit diesen Daten ist die Entwicklung eines Flussschemas unter Verwendung der gesamten Zentrifugalkontaktor-batterie möglich.

5. Berichte, Veröffentlichungen

A. Wilden, C. Schreinemachers, M. Sypula, G. Modolo, "Direct selective extraction of actinides (III) from PUREX raffinate using a mixture of CyMe4BTBP and TODGA as 1-cycle SANEX solvent," Solvent Extr. Ion Exch., in press.

A. Wilden, M. Sypula, G. Modolo, A. Geist, "One-cycle SANEX process development studies and lab-scale demonstrations", Proc. of the 11th Information Exchange Meeting on Actinide and Fission Product Partitioning and Transmutation, San Francisco, USA (2010), (Vortrag und Proceeding).

Zuwendungsempfänger: Forschungszentrum Dresden-Rossendorf e.V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 013A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Neutroneninduzierte Spaltung und andere transmutationsrelevante Prozesse		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2009 bis 30.09.2012	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 400.790,00 EUR	Projektleiter: Dr. Junghans	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Vom 09.09.-19.09 wurde mit dem optimierten Versuchsaufbau zur inelastischen Neutronenstreuung eine erste Messung der inelastischen Neutronenstreuung am ^{23}Na mit einem metallischen Target durchgeführt. Es wurde Simulationsrechnungen mit MCNP zur Neutronenflussabschwächung und die multiple Streuung im Target entwickelt.

Außerdem wurde eine Transmissionsmessung zur Bestimmung des totalen Neutronenquerschnitts in Au abgeschlossen. Aktinidentargets (u. a. $^{235,238}\text{U}$ und $^{241,243}\text{Am}$ wurden vom CERN an das HZDR geliefert. Am Forschungsreaktor in Budapest wurde der Neutroneneinfang am ^{113}Cd untersucht. Die Analyse der Neutroneneinfangreaktion $^{77}\text{Se}(n,\gamma)$ und der Photonenstreuung $^{78}\text{Se}(\gamma,\gamma')$ wurde im Rahmen der Diplomarbeiten von Ralph Massarczyk und Georg Schramm fortgesetzt. Die Korrektur der gemessenen Photonenspektren basiert nun auf GEANT4 Simulationen des atomaren Untergrunds und einer verbesserten Simulation der inelastischen Übergänge unter Berücksichtigung der Fluktuationen der Übergangsstärken.

Prototypen schneller Vorverstärker für die Spaltkammern wurden entwickelt und mit der PTB Spaltkammer mit digitaler Datenaufnahme im Neutronenstrahl des HZDR getestet. Die im Projekt vorgesehene Experimentelektronik kann erst nach Fertigstellung des Konzepts der Spaltkammerdetektoren (geplant für die erste Jahreshälfte 2011) bestellt werden.

Der Bezug von Isotopenmaterial (^{242}Pu) durch das ITU in Karlsruhe oder vom IRMM in Geel, Belgien ist nicht möglich. Daher kann das Material nur vom Isotope Service des ORNL bezogen werden. Die entsprechende Bestellung wird im März 2011 ausgelöst werden. In Zusammenarbeit mit der CERN n_TOF Collaboration wurde Spaltkammertargets aus $^{235,236,238}\text{U}$ und $^{241,243}\text{Am}$ sowie umschlossene Quellen aus ^{237}Np , ^{240}Pu , ^{241}Am , ^{243}Am an das HZDR geliefert, die nun für zusätzliche Untersuchungen zur Verfügung stehen.

In Rossendorf fand der Internationale „Workshop on Gamma Strength and Level Density in Nuclear Physics and Nuclear Technology“ vom 30.08.-03.09. statt. Das TRAKULA Projekt sowie die Photoneutronenquelle nELBE und erste Ergebnisse zur inelastischen Streuung am ^{56}Fe wurden außerdem auf anderen internationalen Konferenzen vorgestellt:

GEDEPEON workshop, Nuclear Data Evaluation, November 29-30, 2010 Paris;

Workshop on(in)elastic neutron scattering, 6-7 December 2010, Strasbourg.

4. Geplante Weiterarbeiten

Detektorkalibration der Plastiksintillatoren bei PTB und Weiterführung der inelastischen Streumessungen.

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

R. Beyer, et al.: "Measurement of the inelastic neutron scattering cross section of ^{56}Fe "
EFNUDAT Measurements and Models of Nuclear Reactions, Paris, 25-27 May, 2010, EPJ web of conferences 8 (2010) 07007

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 013B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2009 bis 30.09.2012	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 205.400,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Zuber	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die im letzten Bericht erwähnte Nd-Aktivierung zeigt die Produktion diverser Radioisotope vor allem auch das langlebige Ce-139. Leider war die Neutronenmonitorierung mangelhaft, so dass sich aus der Messung kein genauer Wirkungsquerschnitt extrahiert werden konnte.

Ausgehend von den Erkenntnissen und Erfahrungen mit den PIPS Detektoren in der vorhandenen Alphakammer wurde die Erprobung einer alternativen Nachweismethode beschlossen. Hierfür wurden erste Pläne zum Aufbau einer Frisch-Gitterionisationskammer aus extrem sauberen Materialien erarbeitet. So kann die Targetfläche um einen Faktor 100 vergrößert werden. Erste Geräte für den späteren Aufbau wurden ausgewählt und beschafft (Vakuumpumpe und AnalogDigitalwandler). Ein Messcomputer wurde in Betrieb genommen. Erste Nd-Targets, bereitgestellt vom ebenfalls am Antrag beteiligten Institut für Kernchemie an der Gutenberg Universität Mainz, werden derzeit vermessen. Dazu können noch keine Aussagen gemacht werden, da der Untergrund der aktuellen Alphakammer über den Messeffekt liegt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Neutronenmonitorierung am DT-Generator soll für zukünftige Aktivierungen verbessert werden.

Die Planung der Frisch-Gitterionisationskammer soll abgeschlossen werden. Es muss untersucht werden, welche Bauteile den größten Einfluss auf den Untergrund der Kammer haben. In weiteren Schritten muss herausgefunden werden, welche Materialien sich am besten eignen, um kritische Bauteile herzustellen. Für die Messung im Niederniveau Messlabor Felsenkeller des VKTA, in der die bisherige Kammer betrieben wurde und auch die Frisch-Gitterionisationskammer betrieben werden wird, soll eine Charakterisierung der Höhenstrahlungskomponente durchgeführt werden, um den hiervon verursachten Untergrund zu kennen. Dies bezieht sich sowohl auf die myonische als auch auf die nukleonische Komponente. Eine weitergehende Untersuchung des Nd-Targets aus Mainz, z. B. mit Hilfe der Gammaskopie, wird durchgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Low level alpha spectroscopy, F. Krüger, Talk at 1st TRAKULA meeting, PTB Braunschweig, 2010

The COBRA double beta decay experiment, K. Zuber, Poster presented at 24th Int. Conference on Neutrino Physics and Astrophysics (Neutrino 2010), Athen

Zuwendungsempfänger: Universität zu Köln, Albertus-Magnus-Platz, 50931 Köln		Förderkennzeichen: 02 NUK 013D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Gamma-Imaging mit hochsegmentierten Germaniumdetektoren		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2009 bis 30.09.2012	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 369.131,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Reiter	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die Monte Carlo Vorstudien für den Vergleich zwischen existierenden hochsegmentierten Ge-Detektorgeometrien (hexagonal symmetrische AGATA Detektoren und true-coaxial zylindrischen Detektoren) erbrachten klar bessere Ergebnisse für die symmetrisch-zylindrische Detektorgeometrie. Nach Verhandlungen mit dem Detektorhersteller wurde ein ‚EGC78x85-seg36 N-Type High Purity Germanium Detector‘ bestellt. Die Lieferung des Detektors sollte nach Auftragsbestätigung in der Kalenderwoche 52 in 2010 stattfinden. Sie wird sich jedoch aufgrund von Problemen verzögern, die erst am fertiggestellten Detektor auftraten und noch von der Herstellerfirma beseitigt werden müssen.

Der fehlende Ge-Detektor für die Compton-Kamera beschränkte die Arbeiten an dem Projekt auf vorbereitende Arbeiten für die Messelektronik und die Infrastruktur des Ge-Detektors am IKP in Köln. Das umfasst die Vorbereitung einer Stickstoffversorgung, Hochspannungsversorgung und die Verkabelung des Detektors mit der bereits vorhandenen digitalen XIA-Elektronik, die bereits an der TU-München für die Messungen mit dem Silizium-Streifendetektor eingesetzt wird.

Besprechungen mit der TU München Gruppe und eine erste Dienstreise nach Garching fanden im Berichtszeitraum statt. Der für den Dezember 2010 geplante Transport der Si-Detektoren und der Elektronik wurde aufgrund der Verzögerung der HPGe-Lieferung auf einen späteren Zeitpunkt verlegt.

Vorarbeiten für die Charakterisierung der ortsabhängigen Signale und die Erstellung einer Datenbasis für den neuen 36-fach segmentierten HPGe-Detektors wurden von der Arbeitsgruppe abgeschlossen. Auch hier muss als nächster Schritt die Implementierung der Detektorsignale erfolgen.

Am 4.-6. Oktober 2010 fand in der PTB, Braunschweig, ein TRAKULA Meeting statt. Der Stand der Vorarbeiten und die Vorgehensweise für das Kölner Teilprojekt der Compton-Kamera wurde dabei von B. Bruyneel detailliert vorgestellt. Wichtiges Ergebnis zu diesem Zeitpunkt waren erste Rechnungen zur Charakterisierung der hochsegmentierten, zylindrischen HPGe-Detektoren. Damit wurde demonstriert, dass die gewählten Ge-Detektoren sich prinzipiell für das Projekt sehr gut eignen.

4. Geplante Weiterarbeiten

In Zusammenarbeit mit der TU München ist geplant die Si-Detektoren und die bereits vorhandene digitale Messelektronik mit dem bestellten HPGe-Detektor oder mit einem anderen HPGe-Detektor, der am IKP in Köln vorhanden ist, zu kombinieren. Damit können auch im Falle einer noch weiteren Verzögerung der Auslieferung des bestellten HPGe-Detektors der kombinierte Aufbau aus Si-Streifendetektoren und Ge-Detektor und die gesamte Messelektronik in den nächsten Monaten in Betrieb genommen werden und es können erste Messungen durchgeführt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Saarstr. 21, 55122 Mainz		Förderkennzeichen: 02 NUK 013E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Herstellung und Nutzung von Aktinidentargets		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2009 bis 30.09.2012	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 133.012,00 EUR	Projektleiter: Dr. Eberhardt	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden die Untersuchungen zur Abscheidung von Gadolinium (Gd) und Neodym (Nd) mittels Molecular Plating (MP) fortgeführt.

Zur Charakterisierung der durch MP erzeugten Schichten wurde neben der bereits erfolgreich angewandten Autoradiographie, die eine räumliche Auflösung von ca. 200 μm erlaubt, und mit der sich die Homogenität der Schicht messen lässt, noch zwei weitere Methoden angewandt: (i) Rasterelektronenmikroskopie (REM) und (ii) Atomkraftmikroskopie (Atomic Force Microscopy, AFM). Die REM-Messungen werden in Zusammenarbeit mit dem Targetlabor am Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung (GSI) durchgeführt, welches über eine solche Anlage verfügt. REM zeigt die Morphologie der Schicht mit einer Auflösung im Bereich von 10-50 μm an, wohingegen mittels AFM die Rauigkeit der Schicht gemessen werden kann. Sie liegt bei typischerweise ± 200 nm. Die AFM-Messungen werden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Physikalische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität (AG Prof. Kühnle) durchgeführt. Die Kenntnis der o. a. Parameter zur Oberflächenbeschaffenheit sind für den Erfolg der geplanten Messung zur genauen Bestimmung der Halbwertszeit (HWZ) des ^{144}Nd von elementarer Bedeutung.

Parallel zu diesen Arbeiten wurde in Zusammenarbeit mit dem Helmholtzzentrum Dresden-Rossendorf und der Physikalisch-technischen Bundesanstalt eine neue elektrochemische Zelle für großflächige (40 cm^2) Targets konstruiert und gebaut. Zum Betrieb der Zelle wurde ein Netzgerät, das von einem Steuer-PC angesprochen werden kann, und eine Ultraschallsonde zum effektiven Mischen der Lösung während der Abscheidung, angeschafft. Erste Abscheideversuche mit Nd verliefen erfolgreich.

4. Geplante Weiterarbeiten

Mit der neuen Abscheidezelle sollen zunächst weitere Vorversuche mit Nd durchgeführt und die so entstandenen großflächigen Targets mittels Autoradiographie, SEM und AFM untersucht werden. Diese Präparate lassen sich zudem für die HWZ-Messung des ^{144}Nd einsetzen. Im Anschluss daran sollen ^{238}U -Targets hergestellt und ihre Oberflächenbeschaffenheit mittels Autoradiographie und SEM untersucht werden. Leider steht das bislang verwendete AFM-Gerät für radioaktive Proben dann nicht mehr zur Verfügung. Grundlegende Untersuchungen zur Abscheidekinetik und zum –mechanismus sind mit Nd als Modellelement geplant. Morphologie und Rauigkeit der Schicht soll hier in Abhängigkeit von der Abscheidezeit untersucht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Toward large-area targets for “TRAKULA”: A. Vascon, Ch.E. Düllmann, K. Eberhardt, B. Kindler, B. Lommel, J. Runke; Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. A, eingereicht

Toward large-area targets for “TRAKULA”: A. Vascon, Ch.E. Düllmann, K. Eberhardt, J. Runke; Jahresbericht Institut für Kernchemie (2010)

Zuwendungsempfänger: Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 013F
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Ultrasensitive Nachweismethoden für Radionuklide		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2009 bis 30.09.2012		Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010
Gesamtkosten des Vorhabens: 279.546,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Krücken

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Dies Teilprojekt hat zum Ziel, unterschiedliche Nachweismethoden für die Radioisotope, die in Reaktoren erzeugt werden, bereit zu stellen und weiter zu entwickeln.

Für ein sehr breites Anwendungsspektrum hat das Projekt die Entwicklung eines hochauflösenden, bildgebenden HPGe-Detektors in Kombination mit ortsempfindlichen Si-Halbleiterdetektoren zum Ziel. Diese ortsaufauflösende Compton-Kamera wird für die Lokalisierung von radioaktiven Substanzen eingesetzt und gleichzeitig wird das System als sensitiver Gamma-Monitor die isotopenspezifische Zusammensetzung der radioaktiven Materialien bestimmen. Für besonders langlebige Spaltfragmente wie z. B.: $^{99}\text{Tc}(0,2\text{Ma})$, $^{126}\text{Sn}(0,2\text{Ma})$, $^{129}\text{I}(16\text{Ma})$ und $^{135}\text{Cs}(2\text{Ma})$ (Halbwertszeiten in Klammern) sind wegen ihrer geringen Aktivität ganz andere Nachweismethoden erforderlich. In unserer Beschleuniger-Massenspektrometrie (AMS) Anlage mit dem gasgefüllten Magneten GAMS können sie mit hoher Sensitivität nachgewiesen werden. Die weitere Zielrichtung betrifft die schweren Nuklide der minoren Aktiden. Auch hier soll der Nachweis für die langlebigen Nuklide entwickelt werden. Nach einer spezifischen chemischen Abtrennung soll mit einem Flugzeitaufbau eine Identifizierung über die Massenzahl in der AMS Anlage erfolgen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Entwicklung des Detektorsystems
Design, Konstruktion und Aufbau der Compton-Kamera mit Ausleseelektronik;
Integration der PSA-Algorithmen und Testmessungen der Compton-Kamera ;
Erste Messungen mit Photonenstrahlen und im Untergrundlabor in Dresden;
- AP2: Simulationen verschiedener Detektorkonfigurationen
Monte Carlo Vorstudien für verschiedene hochsegmentierte Ge-Detektorgeometrien;
Entwicklung von optimierten PSA-Algorithmen;
- AP3: Nachweis langlebiger Aktiniden
Inbetriebnahme von zwei neuen Wien-Filtern; Aufbau der TOF- ΔE - E_{rest} Messung und Test des Aufbaus für diverse Aktinidenisotope;
- AP4: Nachweis langlebiger Spaltfragmente
Quantitativer ^{93}Zr oder ^{99}Tc Nachweis, optimale Isobaren-Unterdrückung.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Im Zusammenhang mit Entwicklung und Aufbau einer neuartigen Compton-Kamera haben wir in 2010 die Konzeption, Beschaffung und Implementierung der verschiedenen Hardware und Elektronik Komponenten nahezu fertig gestellt.

Für einen 1 mm dicken Silizium Detektor mit $40 \times 60 \text{ mm}^2$ aktiver Fläche wurde in unserem Labor die erforderliche Interfaceplatine, die entsprechende Analogelektronik und ein Detektorgehäuse entwickelt und produziert. In ersten Tests mit einer ^{137}Cs Elektronenquelle konnte damit eine Energieauflösung von 15keV erreicht werden.

Das digitale Auslesesystem wurde zusammen mit dem Datenaufnahme Rechner und der Analogelektronik umfangreichen Test unterzogen, die Teil der Diplomarbeit von Herrn Benedikt Weiler sind, die im Februar 2011 fertig gestellt wird. Zusammen mit dem Silizium Detektor, einem nicht segmentierten Germanium Detektor und verschiedenen radioaktiven Quellen wurden in unserem Teststand erste Compton gestreute Gamma-Quanten koinzident in beiden Detektoren nachgewiesen und deren Quellort rekonstruiert.

AP2: Basis der Detektoranordnung ist eine umfangreiche Geant4 Simulation des Gesamtsystems, die im Berichtszeitraum an unserem Institut durchgeführt wurde.

Dabei wurden verschiedene Detektor und Quellen Geometrien untersucht. Dies hat letztlich zusammen mit den anderen Randbedingungen zu der Entscheidung für die gewählte Geometrie des HPGe Detektors (siehe Zw. Ber. Uni Köln) geführt. Dieser Teil der Arbeiten wurde im Berichtszeitraum planmäßig abgeschlossen

AP3: Außer den zwei Geschwindigkeitsfiltern für den Aktiniden Flugzeitaufbau wurde auch die Flugzeitmessung neu aufgebaut. Wir verwenden nun speziell homogene 20 μm dicke C-Folien und 3-stufige Channelplate-Detektoren für eine bessere Effizienz (>90 %). In einer weiteren Strahlzeit haben wir den gesamten Aufbau getestet. Für die Zeitinformation der Channelplate-Detektoren wurden verschiedene NIM Module getestet. Es zeigte sich, dass der ORTEC Discriminator 9307 wie auch eine Eigenentwicklung der Hochschule der Bundeswehr (P. Sperr) wenigstens um einen Faktor 2 bessere Zeitauflösung (<500 ps, FWHM) liefern, als unsere Standard-Diskriminatoren. Damit ist eine eindeutige Massenbestimmung möglich.

AP4: Durch den Einsatz einer neuen Ionenquelle (Eigenbau) konnte die Massenauflösung am Injektor um einen Faktor 3 auf $M/\Delta M=380$ gesteigert werden. Um die Isobarenunterdrückung für den Nachweis langlebiger Spaltfragmente zu steigern, haben wir intensive Untersuchungen angestellt, welchen Gewinn der Einschuss von Einfach- und Mehrfach-Hydriden oder -Fluoriden bringen kann. Für die quantitative Bestimmung von ^{93}Zr Konzentrationen wurde durch Neutroneneinfang eine Eichprobe hergestellt.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1 + AP2: Lieferung des Detektorsystems nach Köln im Februar 2011. Einbau des hochsegmentierten Germaniumdetektors. Planmäßiger Start der Testmessungen mit dem Gesamtsystem Mitte 2011. Weiterentwicklung der Algorithmen zur Pulsformanalyse.

AP3 + AP4: Erforschung der Nachweisgrenze für Thorium und Uran Isotope mit dem Flugzeitaufbau. Nachweisgrenze von Spaltfragmenten, zuerst für ^{93}Zr .

5. Berichte, Veröffentlichungen

P. Ludwig: *Search for Superheavy Elements in Nature with Accelerator Mass Spectrometry*, Diplomarbeit TU München, 2010

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 014A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Partitioning II: Multifunktionelle Komplexbildner mit N, O, S-Donorfunktionen für d- und f-Elemente		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2010 bis 31.05.2013	Berichtszeitraum: 01.06.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 284.883,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Gloe	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundprojekt ist auf die Weiterentwicklung der Koordinationschemie ausgewählter Metallionen des d- und f-Blocks mittels neuer multifunktionaler supramolekularer Komplexbildnermoleküle sowie auf die Nutzung der gewonnenen Erkenntnisse im nuklearen Bereich und im Umweltschutz gerichtet. Im Mittelpunkt steht dabei die Erweiterung des Kenntnisstandes zur Komplexbildung von ausgewählten Übergangsmetallionen (Fe, Co, Ni, Cu, Zn), Aktinid- bzw. Lanthanidionen (U, Np, Am, Cm sowie Eu) mit multifunktionalen N,O,S-Donorliganden, die Charakterisierung des Transportverhaltens sowie die Strukturaufklärung relevanter Komplexe.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Die konzipierten Studien im Rahmen des Teilprojektes I des Verbundvorhabens beziehen sich auf die Synthese und Charakterisierung von neuen multifunktionalen N,O,S-Ligandensystemen und der Charakterisierung ihrer Wechselwirkungen mit Uran, Neptunium, Americium und Curium in unterschiedlichen Oxidationsstufen sowie im Vergleich mit ausgewählten 3d- und 4f-Elementen. Im Mittelpunkt stehen dabei Untersuchungen zur Komplexbildung in Lösung sowie die Gewinnung von Aussagen zu strukturellen Aspekten und zum Extraktionsverhalten. Arbeitspakete:

- Synthese sowie Reinigung unterschiedlicher Liganden vom Imin-, β -Diketon- bzw. Amidtyp
- Charakterisierung der Ligandstrukturen durch Spektroskopie und Röntgenstrukturanalyse
- Studien zur Komplexbildung relevanter Zielliganden mit ausgewählten 3d-, 4f- und 5f-Metallionen in Lösung mittels UV/Vis- und NMR-Spektroskopie sowie Potentiometrie
- Darstellung von kristallinen Metallkomplexen unter Variation der experimentellen Bedingungen sowie deren Charakterisierung durch Elementaranalyse, IR-Spektroskopie und ESI-Massenspektrometrie
- Ermittlung der charakteristischen Komplexstrukturen durch NMR-Spektroskopie sowie Röntgenkristallstrukturanalyse
- Extraktionsuntersuchungen im wässrig-organischen Zweiphasensystem
- DFT-Rechnungen zur Struktur von Liganden und entsprechenden Metallkomplexen in der Gasphase
- Ableitung von Struktur-Wirkungsbeziehungen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Es wurde eine Reihe von Bisimin-Liganden unterschiedlicher Verknüpfung sowie mit zusätzlichen Pyridin- und OH-Funktionen synthetisiert und charakterisiert. Das Komplexbildungsverhalten gegenüber Fe(II, III), Co(II), Ni(II), Cu(II) sowie U(VI) wurde UV/Vis-spektroskopisch untersucht. Typische Komplexzusammensetzungen konnten dabei mit Hilfe der Jobbschen Methode ermittelt werden. Es gelang, vier Uranylkomplexe strukturell durch Röntgenkristallstrukturanalyse zu charakterisieren. Erste Extraktionsstudien im System $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ bzw. $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3$ - H_2O -Puffer/Ligand- CHCl_3 weisen auf differenzierte Extraktionseigenschaften der betrachteten Liganden hin. Insgesamt konnte eine bevorzugte Extraktion von U(VI) gegenüber Eu(III) beobachtet werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Darstellung und Charakterisierung weiterer ausgewählter Liganden der konzipierten Grundtypen
- UV/Vis-spektroskopische Studien der Ligand-Metallion-Wechselwirkungen
- Durchführung von Kristallisationsexperimenten zur Gewinnung von Einkristallen der Liganden und relevanter Metallkomplexe
- Aufklärung der Ligand- bzw. Komplexstruktur durch Röntgeneinkristallstrukturanalyse

5. Berichte, Veröffentlichungen

H. B. Tanh Jeazet, Ke. Gloe, T. Doert, A. Heine, J. Mizera, O. N. Kataeva, M. Acker, S. Tsushima, G. Bernhard, Ka. Gloe, Multifunctional Schiff base ligands for UO_2^{2+} binding and extraction, angemeldeter Beitrag für "19th International Solvent Extraction Conference ISEC 2011", Santiago de Chile, 03.-07.10. 2011; Publikation im Tagungsband

Zuwendungsempfänger: Forschungszentrum Dresden-Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 014B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Partitioning II: Multifunktionelle Komplexbildner mit N, O, S-Donorfunktionen für d- und f-Elemente		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2010 bis 31.05.2013	Berichtszeitraum: 01.06.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 467.663,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Bernhard	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Gesamtvorhaben des Verbundprojektes dient der Weiterentwicklung der Koordinationschemie ausgewählter Metallionen des d- und f-Blocks mittels neuer supramolekularer Komplexbildnermoleküle für eine zielgerichtete Nutzung im nuklearen Bereich und im Umweltschutz. Im Mittelpunkt steht dabei die Erweiterung des Kenntnisstandes zur Aktinid- und Lanthanid-Koordinationschemie (z. B. U, Np, Am, Cm, Eu) mit neuen multifunktionellen N, O, S Donorliganden in Lösung verbunden mit der Charakterisierung auftretender Strukturen und der Beschreibung des Extraktionsverhaltens. Mittels makrozyklischer, multifunktionaler Chelatliganden (Calixarene, elementspezifisch) soll das Transportverhalten von langlebigen Radionukliden (z. B. ^{90}Sr , ^{60}Co , ^{63}Ni , ^{107}Pd , ^{151}Sm) mit dem Ziel der Immobilisierung der sich bildenden Chelatkomplexe gesteuert werden sowie das Sorptions- und Komplexierungsverhalten von radiotoxischen, kurzlebigen Radionukliden (z. B. ^{85}Sr , ^{56}Co , ^{57}Ni , ^{103}Pd , ^{153}Sm) unter naturnahen Bedingungen in potentiellen Wirts- oder Deckgesteinsformationen untersucht und beschrieben werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Teilprojekt I:

Synthese, Komplexbildung, Struktur und Trennpotential neuer multifunktionaler Komplexbildner mit N, O; S- Donorfunktionen für Aktinid- und Lanthanidionen. Das HZDR, Institut für Radiochemie (Dresden) ist beteiligt mit:

- Studien zur Komplexbildung ausgewählter Zielliganden und deren Grundstrukturen (z. B. Schiffische Basen, β -Diketone) mit U(IV;VI) in Lösung mittels TRLFS und UVVis-Spektroskopie, Bestimmung der Bildungskonstanten sowie Strukturaufklärung der sich bildenden Komplexe mittels EXAFS-Messungen
- Darstellung kristalliner Komplexe mit Uran(VI, IV) sowie Np(V) und Bestimmung der Komplexstrukturen mittels Röntgenkristallstrukturanalysen und spektroskopischer Methoden
- Studien zur Komplexbildung ausgewählter Zielliganden und deren Grundstrukturen mit Np(V), Am(III), Cm(III) bzw. Eu(III) unter Einsatz der TRLFS, der laserinduzierter Photoakustik und UV-Vis-Spektroskopie sowie Bestimmung ihrer Komplexbildungskonstanten
- DFT Rechnungen zur Struktur von Aktinidkomplexen im Lösungsmittelkäfig und in der Gasphase

Teilprojekt II:

Steuerung des Transportverhaltens von Radionukliden mittels neuer makrozyklischer, multifunktionaler Chelatliganden. Das HZDR, Institut für Radiochemie (Leipzig) ist beteiligt mit:

- Herstellung der Radionuklide im Kernreaktor oder am Zyklotron
- Quantifizierung des spezifischen Komplexierungsvermögens ausgewählter Chelatliganden gegenüber Radionukliden (binäres System)
- Herstellung / Reinigung relevanter Festphasen (z. B. Granit, Ton, synth. Polymere)
- Adsorptions- und Desorptionsuntersuchungen an potentiellen Wirts- und Deckgesteinen sowie an synthetischen Polymeren (binäre Systeme)
- Untersuchungen zum Adsorptionsverhalten der Chelatligandkomplexe mit Radionukliden (ternäres System)

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Teilprojekt I:

Es wurden erste Modellkomplexierungen von U(VI) mit ausgewählten Aromaten (verschiedene substituierte Benzoesäuren) in wässriger Lösung durchgeführt, die Bildungskonstanten bestimmt und die sich bildenden Uranylkomplexe mit Hilfe der TRLFS und der UV-Vis-Spektroskopie charakterisiert. Hier konnte im System U(VI)/ Benzoesäure zusätzlich zu einem 1:1 Komplex ein 1:2 Komplex gefunden und charakterisiert werden. Dieser Komplex fluoresziert bei -18 °C[1].

Es wurde eine Literaturrecherche zur Wechselwirkung von Aktinid-/Lanthanidionen mit Schiff-schen Basen durchgeführt. Da Schiff-sche Basen wie auch andere Grundelemente (z. B. β -Diketone) der zu untersuchenden Zielliganden nicht oder nur sehr schwer in Wasser löslich sind, wurde damit begonnen, die U(VI)-Lumineszenz in organischen Lösungsmitteln zu testen und zu untersuchen. Verwendet wurden hierbei verschiedene Alkohole, Aceton, Dioxan und Chloroform. Es zeigte sich, dass die Alkohole, wie Methanol und Ethanol, den geringsten Einfluss auf die Uranyl-Lumineszenz aufweisen, d. h. die U(VI)-Emissionen am wenigsten quenchen.

Teilprojekt II:

Es wurden umfangreiche Literaturrecherchen zur Komplexierung von Metallionen mit Calixarenen durchgeführt. Im Zusammenhang mit der Durchführung der geplanten Modellkomplexierungen wurden kommerziell erhältliche Calixarene ausgewählt und Vorbereitungen zur experimentellen Abtrennung von ^{85}Sr getroffen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Teilprojekt I:

- Durchführung von Modellkomplexierungen ausgewählter Schiff-scher Basen mit U(VI) und Bestimmung der Komplexbildungskonstanten
- Spektroskopische Charakterisierung der sich bildenden U(VI) Komplexe (TRLFS, UV-Vis, IR)

Teilprojekt II:

- Herstellung / Reinigung von Radionukliden (^{85}Sr , ^{56}Co) am Zyklotron in Leipzig
- Komplexierungsuntersuchungen von ^{85}Sr und ^{56}Co mit ausgewählten Calixarenen
- Adsorptions- / Desorptionsstudien von ^{85}Sr und ^{56}Co an Granit
- Adsorptions- / Desorptionsstudien von Radionuklid-Calixarenkomplexen an Granit

5. Berichte, Veröffentlichungen

[1] L. Frost, H. Moll and G. Bernhard, A new uranyl benzoate species characterized by different spectroscopic techniques, Radiochimica Acta, submitted (Jan 2011).

Zuwendungsempfänger: Universität Leipzig, Ritterstr. 26, 04109 Leipzig		Förderkennzeichen: 02 NUK 014C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Partitioning II: Multifunktionelle Komplexbildner mit N, O, S-Donorfunktionen für d- und f-Elemente		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2010 bis 31.05.2013	Berichtszeitraum: 01.06.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 241.333,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Kersting	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Hauptaufgabe dieses Projektes ist es, mittels makrozyklischer, multifunktionaler Chelatliganden das Transportverhalten von Radionukliden zu steuern, mit dem Ziel der Immobilisierung der sich bildenden Chelatligandkomplexe. Dazu soll das Verteilungsverhalten von Radionukliden und der Chelatkomplexe sowohl thermodynamisch, als auch kinetisch beschrieben werden. Es sind relevante georadiochemische Untersuchungen im räumlichen und zeitlichen Ausbreitungsverhalten des ternären Systems: Radionuklide / Chelatliganden / Wirtsgestein im Rahmen des Projektvorhabens durchzuführen.

Im Rahmen des Projektes sollen ionenselektive Chelatliganden teilweise neu synthetisiert werden. Diese sollen auf ihre Eignung als Komplexierungs- und Transportreagenzien für verschiedene Radionuklide im Labor untersucht werden. Zum Einsatz soll eine Klasse von Verbindungen kommen, die ionenselektive Chelatgruppen besitzen und verschiedene Gastmoleküle oder -ionen aufnehmen können. Bei den zu untersuchenden Verbindungen handelt es sich um Komplexe der zweiten Generation auf Calixaren-Basis, die sich durch ein kooperatives oder antikooperatives Bindungsverhalten auszeichnen, und deren Wirksamkeit auf allosterischen Effekten beruht. Gleichzeitig kann über gezielt eingebrachte funktionelle Gruppen Einfluss auf die Stabilität, Löslichkeitseigenschaften und Einsatzbreite der neuartigen Chelatliganden genommen werden. Für die Verwirklichung dieser Ziele müssen sowohl synthetische Arbeiten zur Darstellung der gewählten Chelatliganden und entsprechender Metallkomplexe als auch unterschiedliche Charakterisierungsmethoden durchgeführt werden. Als Ausgangsverbindungen sollen die gut untersuchten Calixarene herangezogen werden. Durch die Anzahl und die Positionierung zusätzlicher Chelatfunktionen am makrozyklischen Grundgerüst soll die Bindungselektivität und das Extraktionsverhalten eingestellt werden.

Besondere Aufmerksamkeit ist auf das geochemische Verteilungsverhalten der synthetisierten Liganden bzw. Radionuklid-Komplexe gerichtet. Da das Rückhaltevermögen von geologischen Barrieren für Radionuklide stark vom geochemischen Milieu abhängig ist und sich eine Änderung desselben auf das Sorptions-, Komplexierungs- und Kolloidbildungsverhalten der Spezies auswirkt, werden die oben genannten Untersuchungen in Abhängigkeit von den geochemischen Parametern eines natürlichen Systems durchgeführt.

Dieses Projekt wird in Zusammenarbeit mit dem Institut für Radiochemie am Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf durchgeführt. Eine enge Zusammenarbeit besteht mit der Reactive Transport Division des Helmholtz-Zentrums Dresden-Rossendorf in Leipzig.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- Darstellung und Charakterisierung der Chelatliganden
- Komplexierungsvermögen der Chelatliganden gegenüber Radionukliden
- Adsorptionsverhalten der Chelatligandkomplexe mit Radionukliden
- Festphasenfixierung von Chelatliganden
- Bestimmung von Komplexbildungskonstanten der Radionuklid-/Aktinid-Komplexe
- Bestimmung des Extraktionsverhaltens der Radionuklid-/Aktinid-Komplexe; Flüssig-Flüssigphasen-Experimente
- Dokumentation

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- umfangreiche und detaillierte Literaturrecherchen
- Synthese und Charakterisierung des Calix[4]aren-Grundkörpers
- Entwicklung von Synthesestrategien zur Darstellung von lower- bzw. upper-rim modifizierten Calix[4]arenen
- Modifizierungen am lower- und upper-rim Bereich des Calix[4]arens
- Synthese und Charakterisierung wichtiger Zwischenstufen und Vorläuferverbindungen für die Synthese von Komplexonen

4. Geplante Weiterarbeiten

- Entwicklung weiterer Synthesestrategien zur Modifizierung der Calixaren-Basiseinheit
- Einführung funktionelle Gruppen, die die Eigenschaften der Komplexe bestimmen
- umfassende strukturanalytische Untersuchungen der Ligandensysteme
- Untersuchung des Komplexierungsvermögens gegenüber ausgewählten Radionukliden

5. Berichte, Veröffentlichungen

Berthold Kersting et al.: *Complexation, Computational, Magnetic, and Structural Studies of the Maillard Reaction Product Isomaltol Including Investigation of an Uncommon π Interaction with Copper(II)*, In: *Inorganic Chemistry*, in press.

Ausgewählte Ergebnisse wurden im Rahmen des Auftaktseminars am 18. Oktober 2010 am Forschungszentrum Dresden-Rossendorf e.V. in Vorträgen vorgestellt.

Zuwendungsempfänger: Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB), Bundesallee 100, 38116 Braunschweig		Förderkennzeichen: 02 NUK 033
Vorhabensbezeichnung: TCAP-Neutronenflussstandard und Untersuchungen zur Messung inelastischer Neutronen- streuquerschnitte		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2009 bis 30.06.2013	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 135.008,00 EUR	Projektleiter: Dr. Nolte	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

TCAP Neutronenflussstandard

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

Methodische Untersuchungen zur inelastischen Neutronenstreuung

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In der zweiten Ausschreibungsrunde ist es gelungen, einen Mitarbeiter für die Postdoktorandenstelle zu gewinnen. Herr Dr. Martin Erhard hat zum 01.12.2010 seine Arbeit in der PTB aufgenommen. Nach Studium von einschlägigen Veröffentlichungen zur TCAP Methode hat er damit begonnen, einen auf das Problem zugeschnittenen Simulationscode für den Einfluss des Ionentransports (Winkel- und Energiestraggling der Deuteronen und Alphateilchen) bei der TCAP Experimenten zu entwickeln und dabei auch seine Programmierkenntnisse zu erweitern. Daneben untersucht er in Zusammenarbeit mit der Operateursmannschaft Möglichkeiten zur Messung des Profils des 150 keV Deuteronenstrahls mit dem das Experiment durchgeführt werden soll. Diese Informationen werden zur Dimensionierung des zur Neutronenerzeugung verwendeten Ti/T Targets benötigt.

Das erste Graduiertenseminar des TRAKULA Projekts fand vom 4. bis 6.11.2010 in der PTB statt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Herr Dr. Erhard wird sich in nächster Zeit in den MCNPX Code den Aufbau des Alphateilchenarms optimieren und zusammen mit einem Techniker die mechanische Konstruktion des Experiments planen. Nach Abschluss der Untersuchungen zum Deuteronenstrahlprofil sollen möglichst schnell die Ti/T Targtes bestellt werden, da der Lieferant einen Vorlauf von etwa 6 Monaten benötigt. Außerdem müssen im nächsten Berichtszeitraum ein geeigneter Oberflächensperrschichtzähler für den Alphateilchennachweis beschafft und ein kleiner Plastikszintillator zur Vermessung der Ortsverteilung assoziierten Neutronen aufgebaut werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

2.3 Strahlenforschung

Zuwendungsempfänger: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Planckstr. 1, 64291 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 001A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden; TP: Dynamik der Reparaturfaktoren an lokalisierten Schäden		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2008 bis 30.11.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 533.676,00 EUR	Projektleiter: Dr. Taucher-Scholz	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Zur Messung der Interaktion verschiedener Reparaturfaktoren an Ionenspuren wurden erste

Schritte zur zukünftigen Anwendung von FRET (Förster Resonance Energy Transfer) eingeleitet. Der FRET Messplatz zur Detektion von Fluoreszenz Polarisationsanisotropie wurde am Nikon TiE Mikroskop, welches über 405/488 und 561nm Laser und eine Yokogawa „spinning disk“ Einheit verfügt, aufgebaut. So wird in dem neuen Setup linear polarisiertes Licht zur Anregung verwendet, und die beiden Polarisationskomponenten des emittierten Lichts getrennt und in separaten Kameras aufgenommen. Das Abgleichen der Kamerabilder und weitere Kalibrierungsmessungen erfolgten bereits. Im Rahmen einer Kollaboration zur Verfügung gestellte geeignete Fluoreszenzkonstrukte (GFP-mCherry (grün/rot) sowie Cerulean/Venus (blau/gelb) Konstrukte), an denen FRET stattfinden kann, wurden präpariert und stehen für die Validierung bereit.

AP2: Mit dem Ziel den Ablauf der Reparatur an komplexen Schäden zu untersuchen, wurden Messungen zur Rekrutierung von Reparaturproteinen an Ionenschäden durchgeführt. Hierzu kamen GFP-NBS1 exprimierende Zellen zum Einsatz, in denen die Doppelstrangbruch-Reparaturfaktoren Ku80 und 53BP1 mittels siRNA knockdown herunterreguliert wurden. Keiner dieser Faktoren beeinflusste die Rekrutierungskinetik von GFP-NBS1 and Ne- oder Ni-Ionen induzierte Schäden – allerdings zeigte sich bei höherer Komplexität der DNA Schäden (nach Ni Bestrahlung) eine schnellere Akkumulation des Reparaturproteins an den Schadensstellen.

Des Weiteren wurde die kernweite H2AX Phosphorylierung nach Ionenbestrahlung charakterisiert. Die Beteiligung der Kinasen ATM und DNA-PKcs wurde in Microbeam Experimenten quantitativ anhand von Fluoreszenz-Intensitätsmessungen untersucht, mit Inhibitoren aber auch unter Einsatz von siRNA zur Herunterregulierung der Kinasen. Nur durch Doppel-Inhibition der Kinaseaktivitäten zeigte sich nach Bestrahlung mit verschiedenen Ionenspezies eine vollständige Unterdrückung des Signals auf das Niveau unbestrahlter Kontrollen. Allerdings führte auch die einzelne Inhibition von ATM oder DNA-PKcs zu einem verminderten Signal. ATR Reduzierung nach siRNA Herunterregulierung zeigte keinen Einfluss, doch die Wirkung nach siRNA war generell weniger eindeutig, vermutlich aufgrund der vorhandenen Restmengen an Protein. Die kernweite Phosphorylierung wurde in allen Phasen des Zellzyklus gefunden, wie die simultane Färbung mit CENPF als Zellzyklusmarker zeigte. Zudem wurden in Fibroblasten 1 Stunde nach Au-Ionen Bestrahlung (Zeitpunkt maximaler Phosphorylierung) und nach 24 Stunden (kernweites Signal verschwunden) Apoptosemessungen mittels Annexin durchgeführt, welche negativ ausfielen. So konnte Apoptose als Ursache für die kernweite H2AX-Phosphorylierung ausgeschlossen werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Der erfolgte FRET (Förster Resonance Energy Transfer) Aufbau zur Polarisations-Anisotropie Detektion soll mit den beschriebenen FRET-Konstrukten validiert und optimiert werden, der Einsatz in biologischen Proben ist geplant. Ausstehende Auswertungen und die Erstellung der schriftlichen Dissertationsarbeit werden im nächsten Halbjahr im Fokus stehen.

AP2: Um Hinweise zum Mechanismus der Ionen-induzierten kernweiten γ H2AX Antwort zu erhalten, soll die Aktivierung anderer Proteine auf mikroskopischer Ebene sowie in Immunblots untersucht werden. Des Weiteren soll ein möglicher Einfluss aufgrund der Prozessierung von DNA Schäden untersucht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Diplomarbeit Maren Herrlitz: Rolle der Resektion an DNA-Doppelstrangbrüchen in der Ionen-induzierten Strahlenantwort. Universität Frankfurt (November 2010)

Beiträge zur 13. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biologische Strahlenforschung GBS, Hamburg (September 2010): Abstracts

Vortrag: Meyer B. et al. Charakterisierung des pan-nukleären γ H2AX Signals nach Ionenbestrahlung S.38

Poster: Tobias, F. et al. Bindungsverhalten von NBS1 an lokalisierten DNA Schadstellen. S. 59

Poster: Averbek, N. et al. Welche Faktoren beeinflussen die Beweglichkeit von DNA Brüchen? S. 63

Zuwendungsempfänger: Universität Duisburg-Essen - Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen		Förderkennzeichen: 02 NUK 001B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden; TP: Untersuchungen über Backup Mechanismen des DSB Reparatur		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2008 bis 31.01.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 259.076,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Iliakis	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Zu 2.1: Bei den Wachstumsexperimenten und der Behandlung mit Tamoxifen der *LIG3^{2loxP/-}LIG1^{-/-}* Mutanten ergab sich, dass Mutanten denen LigI fehlt schon nach zwei Tagen absterben. Diese Experimente warfen die Frage auf, ob es eine Kooperation zwischen LigI und LigIII stattfindet, die zum Zellüberleben essentiell ist. Um dieser Frage nachzugehen wurde die im LigI Gen mutierte humane 46BR Zelllinie herangezogen. Die Ergebnisse zeigen einen größeren Wachstumsdefekt als die *LIG1^{-/-}* DT40 Zellen und einen deutlichen Defekt in der Ligation von Okazaki Fragmenten, welchen die DT40 Zellen nicht zeigen. Um die LigIII in diesen Zellen auszuschalten, wurde ein siRNA System herangezogen. Erste Experimente zeigen, dass die prozentuale Abnahme der LigIII mRNA der Transfektionseffizienz entspricht und einer Verbesserung bedarf.

Zu 2.2: In früheren DSB-Reparatur Experimenten mittels PFGE nach Röntgenbestrahlung in exponentiell wachsenden Zellen gezeigt werden, dass bei *LIG1^{-/-}/LIG4^{-/-}* Zellen die verbleibende LigIII im B-NHEJ aktiv ist und effizient DSB aus dem Genom entfernt. Des Weiteren sollte die γ -H2AX Foci-Bildung eingesetzt werden, um das Reparaturvermögen in exponentiell wachsenden Kulturen zu untersuchen. Es zeigte sich, dass es schwierig ist, die Protokolle von adhären wachsenden Zellen auf die DT40 Suspensionszellen zu übertragen. Deswegen wurde eine Reihe von Vorexperimenten durchgeführt, um die optimalen Bedingungen für die verwendeten DT40 Suspensionszellen zum Aufbringen der Zellen auf den Objektträger und in der Immunfluoreszenzfärbung zu erreichen.

Zu 2.3: Durch die gute Zusammenarbeit mit der Gruppe der GSI konnte der erarbeitete Versuchsaufbau für einen zweiten Satz von Experimenten mit hoch LET Strahlung erfolgreich angewendet, um den Einfluss von komplexen Läsionen nach Schwerionenbestrahlung auf das Überleben der Zellen mittels Koloniebildungstest zu untersuchen. Dabei werden die Zellen in Methylzellulosemedium immobilisiert und in verschließbaren Kulturflaschen bestrahlt, damit das Absinken der Suspensionszellen verhindert und somit die Dosimetrie nicht verfälscht wird. Nach Bestrahlung werden die Zellen zurück gewonnen und im Koloniebildungstest eingesetzt. Da bei den konditionellen *LIG3* Mutanten der Einsatz von Tamoxifen zum Tod der Zellen führt, konnten diese Mutanten nicht getestet werden, so dass neben den WT Zellen die Mutanten mit *LIG1^{-/-}*, *LIG4^{-/-}* und *LIG1^{-/-}/LIG4^{-/-}* Defizienz eingesetzt wurden. Die Ergebnisse zeigen, ähnlich wie nach Bestrahlung mit Neutronen, dass bei WT Zellen und *LIG1^{-/-}* Mutanten das Überleben reduziert sind. Jedoch bei den Mutanten mit *LIG4^{-/-}* und *LIG1^{-/-}/LIG4^{-/-}* zeigte sich kein Unterschied in den Überlebenskurven nach Neutronen bzw. Schwerionen im Vergleich zur Röntgenstrahlung. Daraus lässt sich schließen, dass der höhere LET von Neutronen bzw. Schwerionen keinen Einfluss auf das Überleben der Zellen hat, wenn diese ausschließlich B-NHEJ zur Reparatur der Doppelstrangbrüche einsetzen.

Zu 2.4: In Experimenten, deren Ergebnisse früher berichtet wurden, konnte ein Apoptoseinhibitor, der strahleninduzierte Apoptose bei DT40 Zellen hemmt, identifiziert werden. Dieser Inhibitor wird weiterhin routinemäßig in allen PFGE Experimenten eingesetzt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Zu 2.1. Die Zusammenarbeit zwischen LigI und LigIII im humanen System soll weiter untersucht werden. Um eine größere Homogenität zu erreichen und möglichst nur transfizierte Zellen zu untersuchen, ist geplant, die Zellen mit einem GFP exprimierenden Plasmid und der siRNA gegen LigIII gleichzeitig zu transfizieren so dass die Zellen im Cellsorter nach GFP-Expression getrennt werden können.

Zu 2.2. Die relative Bedeutung der verschiedenen DNA Ligasen auf die Reparatur von Doppelstrangbrüchen soll zusätzlich durch γ -H2AX Foci-Bildung analysiert werden. Dazu soll die optimierte Methode zum Aufbringen der Zellen auf den Objektträger und die etablierte Immunfluoreszenzfärbung für die hier verwendeten Suspensionszellen zum Einsatz kommen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 001C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden; TP: Mechanismen an komplexen Läsionen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2008 bis 01.10.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 436.680,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Löbrich	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Vorherige Arbeiten untersuchten das Zusammenspiel der Nuklease Artemis und CtIP. Dabei wurde gezeigt, dass Artemis in G2 an der Reparatur von DSBs über Homologe Rekombination (HR) beteiligt ist (1) und dass durch die Unterbindung der initialen CtIP-abhängigen Resektion der Artemis-Reparaturdefekt aufgehoben werden kann. Der Artemis-abhängige Schaden scheint somit erst nach der Anresektion durch CtIP aufzutreten und keinen primären strahleninduzierten Schaden sondern ein Reparaturintermediat darzustellen. Nach der Etablierung von phosphoryliertem RPA (pRPA) als Marker für einzelsträngige Bereiche konnte in Western Blot-Analysen weiterhin validiert werden, dass Artemis für eine ausgedehnte Resektion im Zuge der HR benötigt wird.

Da der Artemis-Reparaturdefekt auch in G1 durch CtIP-Runterregulation aufgehoben werden kann, wurde vermutet, dass auch in G1 eine initiale Resektion durch CtIP und eine ausgedehntere Resektion durch Artemis stattfindet. Daher wurde versucht, pRPA auch in G1 als Marker für einzelsträngige DNA sowohl im Western Blot als auch in der Immunfluoreszenz-Mikroskopie zu etablieren. Da dies jedoch erfolglos blieb, sollte im Anschluss hSSB1, welches ebenfalls als in allen Zellzyklusphasen nachweisbares Einzelstrang-Bindeprotein beschrieben ist, eingesetzt werden. In ersten Experimenten gelang es hierbei, hSSB1-Foci in G1-Zellen nachzuweisen, was einen weiteren Hinweis auf die Resektion strahleninduzierter DSBs in G1 liefert.

AP2: Vorherige Untersuchungen gaben Hinweise darauf, dass auch die an der Checkpoint-Regulation beteiligten Mediatorproteine MDC1 und 53BP1 in G2 eine Rolle in der Reparatur spielen (2). Messungen von Rad51- und γ H2AX-Foci in der Immunfluoreszenz-Mikroskopie deuten darauf hin, dass es sich bei dem Reparaturweg um die HR handelt, so dass sich aktuell die Frage stellt, welche Funktion diese Proteine einnehmen. Dabei deuten erste Experimente darauf hin, dass 53BP1 vermutlich nur für eine Unterklasse von Brüchen relevant ist, während MDC1 eine recht allgemeine Rolle zu spielen scheint.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Im weiteren Verlauf des Projekts soll die Eignung von hSSB1 als Marker für einzelsträngige DNA in G1 validiert werden. Dazu sollen Dosisabhängigkeiten bei der Induktion der hSSB1-Foci sowie die Kolokalisation mit weiteren an der DSB-Reparatur beteiligten Proteinen überprüft werden. Da beschrieben ist, dass hSSB1 zumindest in G2 eine Rolle bei der Reparatur von DSBs spielt, soll die genaue Funktion von hSSB1 und dessen Zusammenspiel mit anderen Reparaturfaktoren untersucht werden.

AP2: In zukünftigen Arbeiten soll die Rolle von 53BP1 und MDC1 bei der Reparatur Strahleninduzierter DSBs genauer untersucht werden. Es wird vermutet, dass beide Proteine in G2 an der Reparatur über HR beteiligt sind. Da HR in der S-Phase der Hauptreparaturweg zur Beseitigung replikations-assoziiierter DSBs darstellt, soll weiterhin die Auswirkung einer MDC1- oder 53BP1-Defizienz nach der Induktion replikations-assoziiierter DSBs untersucht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

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

Zuwendungsempfänger: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20251 Hamburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 001D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden; TP: Beiträge von Endverknüpfung und Rekombination		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2008 bis 31.01.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 263.940,00 EUR	Projektleiter: Dr. Dahm-Daphi	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Mittels siRNA wurden die Gene siRNA Artemis, ATM, Ku80, XRCC4, Rad51 wirksam herunterreguliert in humanen und Hamsterzellen. Über chromosomale Reporter konstrukte wurden die Reparaturwege Nichthomologen Endjoining NHEJ, des Single-strand annealing (SSA) und Homologe Rekombination untersucht. (AP1). Artemis hat keinen Einfluss auf das NHEJ nach enzymatisch induzierten DSB aber nach Bestrahlung zeigen Artemis- und ATM-defiziente-Zellen einen ganz ähnlichen (epistatischen) NHEJ-Defekt. Es wurde hier untersucht, ob sich ATM und Artemis in ihrer Funktion für die HR unterscheiden. Für die HR in Reporterkonstrukten werden beide Proteine benötigt. Nach Bestrahlung ist Artemis jedoch

nur für die HR in G2 nötig, ATM dagegen in S und G2. Wir konnten zeigen, dass die Bildung von Rad51-Rekombinationsfoci in der S-Phase unabhängig von ATM-vermittelter Resektion erfolgt. Mithilfe von Inhibition und kinase-inaktiver ATR konnte gezeigt werden, dass ATR essentiell für diese Rad51 Foci Bildung ist (AP2).

SSA wird generell auch in Tumorzellen selten verwendet, ca. 5 % gegenüber 95 % NHEJ. Es Mittels eines neu entwickelten Plasmids zur kombinierten Messung (NHEJ und HR) konnten wir in HeLa-Zellen zeigen dass ausschließlich (>99 %) NHEJ verwendet wird. In Hamsterzellen mit einem Defekt im XRCC4-Gen (NHEJ) wurde dagegen sehr häufig HR verwendet. Ein Konstrukt zur Messung homologer Rekombination in vitro funktionierte nicht wie geplant, und kann im Rahmen der Projektzeit nicht mehr fertiggestellt werden (AP3).

Zur in vitro Reparatur wurden Zellextrakte von bisher 14 Zelllinien hergestellt (Tumorzellen und Zellen mit definierten genetischen Defekten). Es konnten große Unterschiede in der Effizienz unter Tumorzellen gezeigt werden, die Genauigkeit war jedoch regelhaft nicht von den normalen Zellen zu unterscheiden. Es konnte erstmals gezeigt werden, dass die in-vitro Reparatur mit der Strahlenempfindlichkeit von Tumorzellen korreliert allerdings nur die Reparatur die hochkorrekt zur zirkulären Verknüpfung von Plasmiden führt nicht aber, wie in anderen Arbeiten vorgeschlagen, die gesamt Ligationseffizienz (lineare multimere).

Plasmide wurden zudem mit Röntgen und Schwerionen bestrahlt um die Reparatur von strahleninduzierten und enzymatischen Schäden zu vergleichen.

Der Defekt der SKX Tumorzelllinien konnte als ATM Defekt charakterisiert werden, der auf Überexpression der inaktivierenden mikro-RNA421 beruht. (AP4)

4. Geplante Weiterarbeiten

- Aufklärung ob Chk1 die wesentliche Kinase ist, die in AT-Zellen downstream von ATR zur Rad51 Fokusbildung nötig ist. (zu AP2)
- Veröffentlichung der Ergebnisse in 3-4 Publikationen
 - S. Köcher, T. Rieckmann, G. Rohaly, E. Dikomey, I. Dornreiter, J. Dahm-Daphi. Dissecting the requirement of ATM and Artemis for homologous recombination in S and G2 phase. 2011 in prep.
 - S. Degenhardt, W. Mansour, M. Krause, S. Kuhfittig-Kulle, M. Baumann, J. Dahm-Daphi. In vitro DSB repair reflects radiosensitivity of head & neck tumour cells but not kinetics of gH2AX foci. 2011 in prep
 - W. Mansour, S. Degenhardt, T. Rieckmann, T. Dörk-Bousett, C. Petersen, M. Baumann, K. Borgmann, E. Dikomey, J. Dahm-Daphi. MicroRNA-mediated ATM-depletion leads to a pronounced DNA repair defect and clinically manifest tumor radiosensitivity 2011, in prep

5. Berichte, Veröffentlichungen

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

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

Zuwendungsempfänger: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Oberschleißheim		Förderkennzeichen: 02 NUK 001E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden; TP: Zusammenhang mit AID induzierten Reparaturvorgängen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2008 bis 31.01.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 261.505,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Zitzelsberger	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP2.1: Die Zelllinie AID^EψVNTR^{IresGpt}#40 wurde mit einer Dosis von 2Gy bestrahlt, gefolgt von einer zweitägigen Behandlung mit MTZ-haltigem Medium (Konzentration 2mg/ml). Danach wurde das MTZ-Medium entfernt und die Zellen in normalem Medium auf einer 96 Wellplatte ausplattiert. Nach einer Woche hatten sich sechs Kolonien gebildet. Von diesen Kolonien wurde das NTR Gen sequenziert. Eine mitgeführte Kontrolle, die nicht bestrahlt, jedoch mit MTZ behandelt wurde, hat keine Kolonien gebildet. Dasselbe Experiment wurde wiederholt, wobei dieses Mal 73 Klone hochwuchsen, von de-

nen 48 für eine Sequenzierung des NTR Gens ausgewählt wurden. Auch hier hat die unbestrahlte Kontrolle keine Kolonien gebildet.

Die Bestrahlung sollte zu Mutationen im NTR-Gen geführt haben, so dass die Expression desselben unterbunden wird und die dadurch NTR-negativen Klone im MTZ-Selektionsmedium hochwachsen. Nach Sequenzierung hatte sich gezeigt, dass keiner der Klone eine Mutation im NTR-Gen aufwies. Das Überleben der Klone muss somit auf andere Ursachen zurückzuführen sein, wie z. B. die Regulation der NTR-Genexpression durch epigenetische Prozesse (Methylierung des Chromatins oder Regulation durch microRNA).

AP2.2: Das NTR Markersystem hat sich auf Grund der unter 2.1 dargestellten Ergebnisse als ungeeignet zur Untersuchung der strahleninduzierten BER erwiesen, da dessen Expression nach Bestrahlung nicht durch Mutationen reguliert wird. Eine weitere Untersuchung von Kandidatengen in den generierten knockout-Zelllinien ist ohne funktionierendes Markersystem nicht möglich. Aus diesem Grund haben wir eine alternative Strategie entwickelt, um die Beteiligung der ausgewählten Kandidatengene (PC4, HSP70, XPB) an strahleninduzierten Reparaturprozessen zu untersuchen. Die drei genannten Kandidatengene wurden bereits im Zusammenhang mit BER in der Literatur beschrieben (vgl. Publikationen). Wir haben deren RNA-Expression im DT40 Zellsystem untersucht. Dabei ergab sich eine signifikante Hochregulation der HSP70 mRNA 9h nach Bestrahlung, wohingegen PC4 und XPB nach Bestrahlung keine veränderte Expression auf RNA-Ebene zeigen.

Wir haben diese Gene nun im DT40 Zellsystem überexprimiert. Nachfolgende Bestrahlungsexperimente mit den überexprimierenden Zelllinien sollten zeigen, ob sich ein Überlebensvorteil für die Zellen ergibt (Erstellung von Überlebenskurven). Die Proteine in den überexprimierenden Zellen wurden außerdem mit einem ‚HA-Tag‘ versehen, so dass sie über eine Antikörperreaktion nachgewiesen werden können. Die cDNA wurde in geeignete Expressionsvektoren kloniert und diese in die Zelllinie AID^{R1}ψV transfiziert. Es wurden mehrere Klone ausgewählt und das Expressionsprofil wurde im Durchflusszytometer und auf RNA-Ebene untersucht. Von den neu generierten Zelllinien AID^{R1}ψV-HAPC4, AID^{R1}ψV-HAHSPA2 und AID^{R1}ψV-HAHSPA8 wurden RNA-Extrakte vor und nach Bestrahlung mit 2Gy hergestellt. Die RNA wurde in cDNA umgeschrieben, derzeit werden davon RT-PCR Analysen durchgeführt.

AP2.3: Das Projekt ist abgeschlossen. Alle Knockouts wurden an den Kooperationspartner übergeben.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP2.1: Das NTR Markersystem hat sich als nicht geeignet zum Nachweis der Prozessierung von DNA-Strahlenschäden durch BER herausgestellt. Es sind keine Weiterarbeiten geplant.

AP2.2: Von den neu generierten Zelllinien AID^{R1}ψV-HAPC4, AID^{R1}ψV-HAHSPA2 und AID^{R1}ψV-HAHSPA8 wird das RNA-Expressionsprofil vor und nach Bestrahlung weiter untersucht. Der HA-Tag bietet außerdem die Möglichkeit, eine Foci Formation der Proteine in bestrahlten Zellen darzustellen. Eine Colokalisation der Foci mit Proteinen der BER, wie z. B. PARP-1 und XRCC1 könnte dabei auf eine Beteiligung von PC4 bzw. HSP70 an der BER hinweisen.

AP2.3: Die Resultate werden vom Kooperationspartner publiziert.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Schötz et al.: Genetic and Biochemical Analysis of Base Excision Repair Complexes Participatin in Radiation-Induced ROS Damage Repair. Radiat Prot Dosimetry (2010) Nov 24.

Zuwendungsempfänger: Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen		Förderkennzeichen: 02 NUK 002A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2008 bis 30.06.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 162.484,00 EUR	Projektleiter: Dr. Knebel	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

Zusammenarbeit mit Teresa Keiser, Helmholtzzentrum München: Untersuchungen an dem von Frau Keiser neu entwickelten Cer-Modell mit den entwickelten Methoden.

Zusammenarbeit mit Weibo Li, Helmholtzzentrum München: Qualitätssicherung bei der Unsicherheitsanalyse von biokinetischen Modellen.

[ICRP67] International Commission on Radiation Protection: Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclids. Annals of the ICRP 67, 23, 1993.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

Einfluss veränderter Modellparameter auf die Modelllösungen

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

Einfluss zeitlich begrenzter Änderungen des Stoffwechsels

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

Auswirkungen variiertes Modellparameter / Transferkoeffizienten

- Quantifizierung der Unsicherheiten
- Evaluierung der Ergebnisse

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Qualitätssicherung bei der Unsicherheitsanalyse von biokinetischen Modellen

- Unsicherheitsanalyse des biokinetischen Modells für Zirkonium
Die entwickelten Methoden zur Unsicherheitsanalyse biokinetischer Modelle wurden auf das biokinetische Modell für Zirkonium [Gre08] angewendet. Parallel dazu wurden am Helmholtzzentrum München von Herrn Weibo Li ähnliche Analysen mit eigenen Methoden durchgeführt und die Ergebnisse verglichen.
Ergebnis: Zur Bestimmung der Größenordnung individueller Abweichungen wurden die biokinetischen Modelle mit in Studien [Gre08] beobachteten Zirkoniumkonzentrationen verglichen. Die Ergebnisse der beiden Unsicherheitsanalysen stimmen gut überein und lassen auf eine inter-individuelle Variation mit einem Variationskoeffizienten von ca. 20 % bei lognormalverteilten Modellparametern schließen.
Untersucht man den Einfluss von Veränderungen einzelner Modellparameter lassen sich mit beiden Methoden die relevanten Parameter identifizieren und ihr Einfluss auf Kompartimentinhalte zeitabhängig bestimmen wobei sich die graphischen Darstellungen jedoch deutlich unterscheiden.
Untersuchungen zum Einfluss der Form der inter-individuellen Parameterverteilung führen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Während eigene Monte Carlo Simulationen die Ergebnisse aus der Studie zum Plutoniummodell stützen und auf keinen großen Veränderungen der Verteilungen der Kompartimentinhalte durch verschiedenen Parameterverteilungen hinweisen, führen unterschiedliche Annahmen zur Form der Parameterverteilung bei Herrn Li zu Veränderungen der Kompartimentinhalte. Dieser Unterschied lässt sich darauf zurückführen, dass bei den Simulationen am HMGU eine feste Streuung mit einem Variationskoeffizienten von 20 % angenommen wurde, wohingegen die Streuung bei der eigenen Studie für jede Verteilungsform angepasst wurde. Aus diesem Ergebnis lässt sich folgern, dass Streuparameter für die Parameterverteilung bei biokinetischen Modellen nicht verteilungsunabhängig angegeben werden können.
- Einfluss zeitlich begrenzter Änderungen des Stoffwechsels
Die Prozesse im menschlichen Körper sind in der Regel nicht zeitkonstant. Im Allgemeinen muss davon ausgegangen werden, dass auch die Biokinetik von Radionukliden zeitlichen Schwankungen unterworfen ist. Das sich verändernde Verhalten der beobachteten Nuklide ist meist nicht bekannt.
Ergebnis: Untersucht wurde der Einfluss auf die Speicherung von Zirkonium in verschiedenen Organen / Kompartimentinhalten durch Veränderung der gesamten Stoffwechselgeschwindigkeit. Vergleicht man diese gezielte Modifizierung des Modells mit der unkorrelierten Variation, die durch inter-individuelle Unterschiede zu erwarten ist, muss festgestellt werden, dass in Streuung und Form der entstehenden Verteilungen nur minimale Unterschiede zu finden sind. Bei der individuellen Dosisabschätzung kann über die gerichtete Veränderung aber leichter eine Anpassung des biokinetischen Modells stattfinden und somit die Dosisabschätzung verbessert werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Weitere Untersuchungen zum Einfluss zeitlich begrenzter Änderungen des Stoffwechsels

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

Auswirkungen variiertes Modellparameter / Transferkoeffizienten

- Weitere Quantifizierung der Unsicherheiten
- Evaluierung der Ergebnisse

5. Berichte, Veröffentlichungen

Klein, W., Breustedt, B., Urban, M.: *Analysis of the variability of biokinetic model parameters due to inter-individual variation*, Health Phys. 2010 Oct; 99(4):577-80.

Klein, W., Breustedt, B., Urban, M.: *Comparison of the three most recent biokinetic models for plutonium*, Proceedings of Third European IRPA Congress 2010 June 14–18, Helsinki, Finland

Zuwendungsempfänger: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Oberschleißheim		Förderkennzeichen: 02 NUK 002B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2008 bis 31.12.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 594.787,00 EUR	Projektleiter: Dr. Tschiersch	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

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

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

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

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

API.1: Ein einfaches Modell zum Radionuklidtransport ist in das Programmpaket KANAL++ implementiert worden. Als Anfangsbedingung für die Modellierung wurde eine Karte der Anfangsaktivitäten (Shape Format mit geschlossenen Polygonen) mit IAMM und GRASS generiert. In einem vereinfachten Modell (Bosisio.kpp) wurde das Modell zum Radionuklidtransport getestet. In einem Fachgespräch mit der Fa. Tandler wurden die

Ergebnisse der Testrechnungen diskutiert und notwendige Verbesserungen und die Behebung von Softwarefehlern angeregt.

API.2: Die Zeitreihenanalyse verschiedener Radionuklide in der bodennahen Luft wurde fortgesetzt und um meteorologische Parameter erweitert. Darüber hinaus wurden im Rahmen einer Kooperation mit der PTB verschiedene Analyseszenarien diskutiert, um den Einfluss verschiedener Umweltparameter auf das Langzeitverhalten der Radionuklide zu ermitteln. Weiterhin wurden verschiedene Zeitreihen für die Nuklidkonzentration in den Depositionsproben für kommende Analysen vorbereitet.

AP2.2: Eine *A. thaliana* Mutante, at1g11890 (*sec22*), zeigt eine signifikante Reduktion in der Cs-Aufnahme (um ca. 50 %) und eine verringerte Chemotoxizität gegenüber CsCl. In Komplementations- und Überexpressionsversuchen im Modellsystem Hefe wurde eine konservierte Funktion dieses Proteins zwischen Hefe und Pflanze bestätigt. Zudem wurde mit Tracerversuchen eine mögliche Nutzung im Sinne einer Phytoremediation von Cs nahegelegt. Es wurden 3D Modellierungen von SEC22 durchgeführt und erste Interaktionsversuche zeigen Ansätze zur Klärung des zugrunde liegenden zellulären Mechanismus auf.

AP3.2: Die Probandenversuche, die im Klinikum Rechts der Isar und im Institut für Strahlenschutz des HMGU durchgeführt wurden, sind mittlerweile abgeschlossen. Die dabei gewonnenen biokinetischen Daten für Cer wurden mit bestehenden Modellvorhersagen verglichen. Eine Validierung bzw. Anpassung des biokinetischen Modells für Cer ist in Arbeit.

4. Geplante Weiterarbeiten

API.1: In der Ergebnisdarstellung von Kanal++ muss die Angabe der Einheiten für die Aktivitätskonzentration angepasst werden. Die zeitintegrierte Konzentration für jedes Nuklid muss zerfallskorrigiert berechnet werden. Zusätzlich wird die Gesamtaktivität aus mehreren Nukliden in der Abflussganglinie eines Auslaufbauwerkes dargestellt. Nach Umsetzung dieser Aufgaben ist das Modul zum Radionuklidtransport in Kanal++ lauffähig. Schließlich kann die Bewertung der Exposition für verschiedene Depositions- und Niederschlagsszenarien und ein Vergleich mit Grenzwerten für das Beispiel Bosisio.kpp durchgeführt werden.

API.2: Die Analyse der Nuklidkonzentration in der bodennahen Luft wird weitergeführt und die Analyse der Depositionsmessungen wird begonnen. Die Nuklidmessungen der PTB werden aufbereitet und die Analyse dieser Daten bzw. der Vergleich mit den Daten aus Neuherberg wird begonnen.

AP2.2: Die bereits gefundenen Hinweise auf den Einfluss des Proteins SEC22 auf die Cs Anreicherung werden in Lokalisierungs-, Interaktionsstudien, sowie mittels Einführung von Punktmutanten weiter konkretisiert. Zudem werden ausführliche Zeitkinetikexperimente mit radioaktiven Tracern durchgeführt. Das Ziel ist die Ermittlung eines Arbeitsmodells, welches für zukünftige Cs Analysen im molekularbiologischen Bereich von Bedeutung sein wird.

AP3.2: Auf Grundlage der experimentellen Daten zur Biokinetik von Cer wird das bestehende Biokinetikmodell validiert und soll gegebenenfalls angepasst bzw. neu entwickelt werden. Die gewonnenen Ergebnisse sollen in Form von Publikationen bzw. einer Dissertation veröffentlicht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

S. Sickinger, K. Leopold, U. Gerstmann, W. Schultz und J. Tschiersch: Gemeinsamkeiten und Unterschiede im Langzeitverhalten der ^7Be - und ^{137}Cs -Konzentration in bodennaher Luft. In: Neu, A.; Bayer, A.; Steinkopff, T.: Natürliche und künstliche Radionuklide in unserer Umwelt. 42. Jahrestagung des Fachverbands für Strahlenschutz, Borkum, 26.–30.09.2010, pp. 311–316 (2010)

S. Dräxl, U. Kanter, S. Heuck und A. R. Schäffner: Identifying a conserved regulator of caesium accumulation in yeast and plant – the role of SEC22, Poster at the 7th Tri-National Arabidopsis Meeting in Salzburg (September 2010)

S. Dräxl, U. Kanter, S. Heuck und A. R. Schäffner: Identification of a gene product important for caesium accumulation in *Arabidopsis thaliana* – the role of SEC22, Poster at the 9th Symposium on remediation in Jena (October 2010)

Kanter, U., Hauser, A., Michalke, B., Dräxl, S. und Schäffner A. R.: Caesium and strontium accumulation in shoots of *Arabidopsis thaliana*: genetic and physiological aspects, *Journal of Experimental Botany*, Vol. 61, No. 14, pp. 3995 – 4009 (2010)

T. Keiser, V. Höllriegel, A. Giussani, U. Oeh: Development of a measurement technique for thermal ionization mass spectrometry in the frame of a human tracer kinetic study with stable isotopes of cerium, Submitted to *Analytical and Bioanalytical Chemistry*

Zuwendungsempfänger: Friedrich-Schiller-Universität Jena, Fürstengraben 1, 07743 Jena		Förderkennzeichen: 02 NUK 002C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2008 bis 31.03.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 180.523,00 EUR	Projektleiter: Prof. Kothe	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- 2.1.: Als erste molekularbiologische Untersuchung konnte die Expression von durch Schwermetallen induzierten Genen nachgewiesen und ein potentiell, in bioinformatischen Analysen identifiziertes Metallothionein experimentell bestätigt werden. Dies erlaubt eine erhöhte Schwermetallresistenz, die für das Wachstum auf schwermetallhaltigen Böden für die Mikroorganismen essentiell ist.
- 2.2.: Hydrogeologische und geochemische Untersuchungen
Durch Bestimmung der SEE-Muster verschiedener Umweltkompartimente (Boden, Wasser, Pflanze) konnte die Verlagerung von Schwermetallen in diesem komplexen Bio-Geo-System nachvollzogen werden. Durch die Untersuchung der Fraktionierung (Änderung der Konzentrationsverhältnisse einzelner SEE untereinander) konnte zudem das Verständnis der ablaufenden Prozesse gefördert werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Genexpression unter Schwermetallstress wird weiter untersucht. Dazu können Transkriptom und Proteom von Modellorganismen der Bodensphäre herangezogen werden, für die die entsprechenden Voruntersuchungen erfolgt sind. Geochemische Barrieren sind Senken und Quellen für Schwermetalle. Daher soll ein besonderer Fokus auf ihre geochemische Charakterisierung gelegt werden und am Beispiel der SEE-Muster die relevanten Prozesse der Mobilisierung und Immobilisierung untersucht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Kothe E, Dimkpa C, Haferburg G, Schmidt A, Schmidt A, Schütze E. 2010. Streptomycete heavy metal resistance: Extracellular and intracellular mechanisms. In: Soil heavy metals (Sherameti I, Varma A, ed.). Springer, Heidelberg, pp 225-235.
- Dimkpa C, Svatoš A, Kothe E. 2010. Microbial auxins and siderophores: promoting plant growth by biofertilization and bioprotection. In: Resource Management towards sustainable agriculture and development (Behl RK, ed.). Agrobios Publishers, Jodhpur, India. In press.
- Asiimwe T, Krause K, Schlunk I, Kothe E. 2010. Ectomycorrhiza in sustainable ecosystem functioning: A closer look at the symbiotic association. In: Resource Management towards sustainable agriculture and development (Behl RK, ed.). Agrobios Publishers, Jodhpur, India. In press.
- Haferburg G, Kothe E. 2010. Metallomics: lessons for metalliferous soil remediation. Appl Microbiol Biotechnol. 87, 1271-1280
- Ohm RA, de Jong JF, Lugones LG, Aerts A, Kothe E, Stajich JE, de Vries RP, Record E, Levasseur A, Baker SE, Bartholomew KA, Coutinho PM, Erdmann S, Fowler TJ, Gathman AC, Lombard V, Henrissat B, Knabe N, Kües U, Lilly WW, Lindquist E, Lucas S, Magnuson JK, Piumi F, Raudaskoski M, Salamov A, Schmutz J, Schwarze FW, van Kuyk PA, Horton JS, Grigoriev IV, Wösten HAB. 2010. Formation of mushrooms and lignocellulose degradation encoded in the genome sequence of *Schizophyllum commune*. Nature Biotech. 28, 957-963
- Iordache V, Kothe E, Neagoe A, Gherghel F (2011) A conceptual framework for up-scaling ecological processes and application to ectomycorrhizal fungi. In: Rai M, Varma A (eds.) Diversity and Biotechnology of Ectomycorrhizae, Soil Biology 25, Springer-Verlag Heidelberg

Zuwendungsempfänger: Leibniz Universität Hannover, Welfengarten 1, 30167 Hannover		Förderkennzeichen: 02 NUK 002D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen; TP: Transport und Verfügbarkeit von Uran und langlebigen Zerfallsprodukten in Auenböden der Mulde und Elbe		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2008 bis 30.09.2011		Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010
Gesamtkosten des Vorhabens: 166.208,00 EUR		Projektleiter: Dr. Riebe

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Es sind keine weiteren Probennahmen geplant.
- AP2: Die Probenvorbereitung der Bodenproben aus den Leineauen und der Bewuchsproben wurde abgeschlossen.
- AP3: Die gamma-spektrometrischen Messungen der Bodenproben aus den Leineauen und der Bewuchsproben wurde abgeschlossen. Es sind keine weiteren Messungen geplant. Die Bodenproben aus Hannover-Letter zeigen im Vergleich zu den Proben aus Hannover-Laatzten ein etwas höheres Nuklidinventar und die Nuklidkonzentrationen zeigen sich über das Profil weniger homogen. Das Maximum der Cs-137-Konzentration liegt mit 20 bis 30

cm 10 cm tiefer, während die darüber liegenden Schichten bereits eine deutlich geringere Cäsiumkontamination aufweisen. Beim Bewuchs haben die weiteren Messungen die ersten Ergebnisse bestätigt. Die Nuklide Radium-226, dessen Töchter Blei-214 und Bismut-214, oft auch Blei-210, sowie Radium-228 und Thorium-228 als Vertreter der Thorium-Reihe können bestimmt werden. Vertreter der Uran-Actinium-Reihe konnten nicht bestimmt werden, sowie Uran, dessen Bestimmung einer radiochemischen Aufarbeitung bedarf. Der uranbergbauliche Einfluss ist auch im Bewuchs erkennbar. Bewuchsproben unbelasteter Gebiete zeigen im Vergleich geringe Nuklidkonzentrationen. Weiterhin deutet sich eine Abnahme der Nuklidkonzentrationen entlang des Verlaufes der Mulde an. Bei den untersuchten Getreidearten Weizen und Mais, aber auch beim Raps weisen die Körner bzw. die Saat geringere Aktivitäten auf als die übrige Pflanzen, bezogen auf die Trockenmasse.

- AP4: Zur Uranbestimmung im Bewuchs wurde ein geeignetes Aufschlussverfahren der Bewuchsasche entwickelt. Es handelt sich um einen Vollaufschluss mit Königswasser und Flusssäure, der mittels Mikrowellenverfahren im Überdruck erfolgt. Vorversuche haben gezeigt, dass die bei Normaldruck erreichten Temperaturen nicht zum erforderlichen Vollaufschluss führen würden. Das Verfahren wird gegenwärtig auf die Bewuchsproben angewendet. Zur chemischen Trennung werden die bei den Wasserproben eingesetzten Verfahren entsprechend angepasst.
- AP5: Auf Basis der Boden- und Wasserproben und mit Hilfe einer Monte-Carlo-Simulation und der Berechnungsgrundlage Bergbau wurde die Strahlenexposition der Bevölkerung berechnet. Für jede Testfläche wurde die Strahlenexposition durch die aktuelle Nutzung und für die ungünstigste Einwirkungsstelle bestimmt, und zwar anhand der geometrischen Mittelwerte der spezifischen Aktivitäten, anhand der 95 % Perzentile der spezifischen Aktivitäten und mit je einer Monte-Carlo-Simulation für die Zwickauer und die Vereinigte Mulde. Ein Vergleich der 95 % Perzentile der Ergebnisse der Monte-Carlo-Simulation mit den Strahlenexpositionen, die mit den 95 % Perzentilen bestimmt wurden, ergab, dass die 95 % Perzentile der Ergebnisse der Monte-Carlo-Simulation geringer sind. Grundsätzlich zeigten sich bei allen Methoden gute Übereinstimmungen untereinander und keine Übertretung des 1 mSv Richtwertes.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Abschluss der Messungen der Wasserproben hinsichtlich Blei-210 und Radium-226
- Bestimmung der Urankonzentration in den Bewuchsproben; weiterhin wird geprüft, ob die Bestimmung von Blei-210 möglich ist
- Bestimmung von Thorium in Wasser- und Bewuchsproben
- Zusammenfassung aller ermittelten Nuklidkonzentrationen und Vergleich der verschiedenen Umweltmedien (Wasser, Boden, Sediment, usw.)

5. Berichte, Veröffentlichungen

Görlich (Diplomarbeit 11/2010): „Die γ -spektrometrische Untersuchung des Bewuchses von Auenböden entlang der Zwickauer und Vereinigten Mulde“

Röbbeln (Diplomarbeit 11/2010): „Probabilistische Modellierung der Strahlenexposition durch Radionuklide“

Beiträge in den Proceedings „Natürliche und künstliche Radionuklide in unserer Umwelt, 42. Jahrestagung des Fachverbandes für Strahlenschutz e.V.“, ISBN: 978-3.8249-1389-3; „Uran im Wasser der Mulde“ S. 287 (Vortrag), „Belastung von landwirtschaftlich genutzten Auenböden der Mulde mit Uran und langlebigen Zerfallsprodukten“ S. 363 (Poster) und „Uran und langlebige Zerfallsprodukte in Sedimenten der Mulde“ S. 384 (Poster)

Zuwendungsempfänger: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Regina-Pacis-Weg 3, 53113 Bonn		Förderkennzeichen: 02 NUK 002E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen; TP: Der Einfluss radioaktiver Kontaminationen auf mikrobielle Gemeinschaften in Böden		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2008 bis 31.03.2012	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 191.748,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Vereecken	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Mineralisationsversuch 2,4-D:

Eine Clusteranalyse der 16S rDNA DGGE-Gele aus Versuch 1 (V1) hat bestätigt, dass es zu geringen Veränderungen der Mikroorganismenpopulationen gekommen ist. So liegt die Ähnlichkeit (Übereinstimmung der Banden in den entsprechenden Lanes des Gels) zwischen radioaktiv kontaminierten Böden und Kontrollböden nur zwischen 55 und 58 %. 18S rDNA Gele sind in Arbeit.

Die Ergebnisse werden in einer Publikation zusammengefasst.

Mineralisationsversuch Stroh (Versuch 2.1):

Abbau von ^{14}C -markiertem Weizenstroh in Böden kontaminiert mit unterschiedlich hohen Dosen Cs-137 und Sr-90. Ziel war es herauszufinden, ob radioaktive Bodenkontaminationen in einem relativ niedrigen Dosisbereich den Abbau dieser Markersubstanz beeinträchtigen. Die Applikationsmenge des Strohs lag bei 2 % Gewichtsprozent. Anders als in Versuch V1 wurden nur zwei unterschiedlich hohe Dosen an Radionukliden appliziert. Die Aktivität liegt bei 10 kBq bzw. 0,5 kBq je Gramm Boden. Neben dem Abbau der Markersubstanz wurde auch die Veränderung der Bakterien- und der Pilzpopulation untersucht. Hierfür wurde die DGGE-Fingerprinttechnik eingesetzt. Es wurden zwei unterschiedlich behandelte Böden untersucht. Bei beiden handelte es sich um Parabraunerde vom Standort Merzenhausen, Nähe Jülich, gesiebt auf 2 mm. Der eine Bodenansatz wurde bis zur Applikation nicht behandelt, der zweite Bodenansatz wurde sterilisiert und unmittelbar vor Befüllen der Bodenmikrokosmen mit einem Bodenaliquot nativen Bodens angeimpft. Der Mineralisationsversuch dauerte 70 Tage.

Ergebnisse: Die Mineralisationsrate wurde mittels emittiertem $^{14}\text{CO}_2$ ermittelt. Dabei wurden deutliche Unterschiede zwischen sterilisiertem und anschließend angeimpften Boden und den unbehandelten Böden sichtbar. Die unterschiedliche Höhe der radioaktiven Kontamination hatte offensichtlich keinen Einfluss auf den Strohabbau. Die Auswertungen der bakteriellen und der pilzlichen rDNA DGGE (16S rDNA und 18S rDNA DGGE) deuten auf kleine Änderungen der Mikroorganismen-Population aufgrund der eingearbeiteten Radionuklide hin. Diese Unterschiede wirken sich zwar nicht auf die Mineralisation von Stroh aus, könnten aber für andere Bodenfunktionen relevant sein. Leider liegen hierzu keine Forschungsergebnisse vor. Eine entsprechende Publikation ist in Arbeit.

Einfluss von Bodensterilisation auf den Abbau von Weizenstroh:

Aus dem Mineralisationsversuch V2.1 wurde der Einfluss der unterschiedlichen Bodenbehandlung auf die Mineralisation von Weizenstroh sehr deutlich. Autoklavierte und mit 1 % nativem Boden angeimpfte Böden zeigten einen deutlich anderen Mineralisationsverlauf als die nativen Böden. Nach einem sehr intensiven Abbau zu Beginn der Inkubation flachte die Mineralisation der nativen Böden schnell ab, und verblieb auf niedrigem Niveau. Die angeimpften Böden hingegen zeigten, nach kurzzeitigem Abflachen, noch einmal einen deutlichen Anstieg des Strohabbaus. In der Summe wurde in den angeimpften Böden mehr Stroh mineralisiert als in nativen Böden.

Um dieses Muster besser erklären zu können, und um den Einfluss von strohansässigen Mikroorganismen auf den Abbau erklären zu können, wurde ein zusätzlicher Abbaueversuch (V2.4) angesetzt. Hierbei wurde die Mineralisation von ^{14}C -markiertem Weizenstroh in Bodenmikrokosmen mit unterschiedlich behandeltem Boden untersucht. Die eingebrachten Böden wurden autoklaviert und angeimpft, oder nur autoklaviert bzw. verascht oder nativ belassen. Hiervon wurden nach Abschluss des Versuches DNA-Extraktionen und 16S und 18S rDNA-DGGE durchgeführt. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der bodenbürtige DOC eine sehr wichtige Rolle für den Abbau von Weizenstroh spielt. Des Weiteren kann aus den Ergebnissen geschlossen werden, dass die strohansässigen Mikroorganismen eine entscheidende Rolle beim Strohabbau spielen.

Einfluss der Radioaktivität auf den Aufbau von Huminstoffen:

In Versuch 2.2 und Versuch 2.3 wurden während der Mineralisation von Weizenstroh in regelmäßigen Abständen Bodenproben für eine NMR-Spektralanalyse (^{13}C -CP/ MAS-NMR) entnommen. Nach aufwändiger Probenvorbereitung konnten inzwischen fast alle Proben ausgemessen werden. Eine Interpretation der Ergebnisse steht noch aus.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Interpretation der Ergebnisse der NMR-Spektralanalysen
- Auswerten der Daten
- Publizieren der gewonnenen Ergebnisse

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 002F
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Ausbreitungspfade von Radionukliden in Luft, Wasser, Boden; TP: Wechselwirkung von Uran(VI) mit Biofilmen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2008 bis 31.05.2012	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 127.135,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Bernhard	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

Das vorgeschlagene Projekt soll durch den gezielten Einsatz junger Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie Doktoranden einen Beitrag zum Kompetenzerhalt leisten und zu einem verbesserten Verständnis zu den Ausbreitungspfaden von Radionukliden in Luft, Wasser und Boden führen. Anwendungsorientierter Hintergrund des Projektes ist es, erweiterte Kenntnisse zur Mobilisierung und Immobilisierung des Urans auf molekularer Ebene zu erhalten, um die Sanierungsstrategien für die Altlasten des ehemaligen Uranerzbergbaus hinsichtlich der entsprechenden Langzeitsicherheitsanalysen zu verbessern und um bei kerntechnisch-störfallbedingtem Eintrag von Actiniden und langlebigen Radionukliden in die Umwelt die radiologischen Auswirkungen profunder abschätzen zu können. Das Institut für Radiochemie des Forschungszentrums Dresden-Rossendorf bearbeitet das Teilprojekt Wechselwirkung von Uran(UVI) mit Biofilmen.

Kooperationspartner: 02NUK002A Forschungszentrum Karlsruhe, 02NUK002B Helmholtz Zentrum München, 02NUK002C Friedrich Schiller Universität Jena, 02NUK002D Leibnitz Universität Hannover, 02NUK002E Rheinische-Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 02NUK002F Technische Universität Dresden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

- Dokumentation: Technische Berichte, Zwischenberichte, Abschlussberichte.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Reinkulturen von *Euglena mutabilis* Schmitz (häufig beschriebene eukaryote Mikroorganismen in mikrobiellen Lebensgemeinschaft (Biofilmen) von sauren, schwermetallbelasteten Wässern) wurden zu hohen Zelldichten kultiviert. Die Wechselwirkungen solcher *Euglena mutabilis* Zellsuspensionen mit Uran wurden anschließend im pH Bereich von 2.5 bis 6.0 untersucht. Dabei wurde bestätigt, dass Zellen von *Euglena mutabilis* unter sauren pH Bedingungen 90 % einer 1×10^{-5} M Uran(VI) Lösung immobilisieren. Die Uranspeziation in den umgebenden Lösungen und an den *Euglena* Zellen wurde mittels der zeit-aufgelösten Laserfluoreszenzspektroskopie (TRLFS) untersucht. Ein Vergleich der erhaltenen TRLFS Spektren mit Uran Referenzverbindungen bzw. Uranyl(VI) Lösungen deuteten darauf hin, dass die Uranspezies, die sich in *Euglena* Zellen bzw. auf der *Euglena* Pellikel gebildet hatten mit funktionellen Gruppen von Glycin, wie beispielsweise Amine und Carboxyl Gruppen, oder Phosphat Gruppen - ähnlich ATP verwandten Substanzen - in Zusammenhang stehen. Ebenso konnte mittels TRLFS gezeigt werden, dass in der aquatischen Phase der Zellsuspension der UO_2SO_4 Komplex dominierte.

Ähnliche Experimente mit *Euglena mutabilis* Zellsuspensionen, die jedoch mit steril filtriertem Wasser aus Uran kontaminierten AMD in Kontakt gebracht wurden, zeigten geringere Immobilisierungsraten. Die gefundene Uran Speziation des bioakkumulierten Urans war jedoch identisch. Die geringeren Sorptionsraten wurden auf den Wettbewerb für frei verfügbare Sorptionbindungsplätze auf oder in den *Euglena* Zellen zurückgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass *Euglena mutabilis* Zellen oder Komponenten dieser Zellen möglicherweise in Zukunft als potentiell Trägermaterial genutzt werden können, um Uran unter sauren Bedingungen aus urankontaminierten Wässern zu extrahieren.

Euglena mutabilis wurde als ein eukaryonter Mikroorganismus von natürlichen urankontaminierten Biofilmen von der Gessenwiese (ehemalige Gessenhalde nahe Ronneburg) nachgewiesen.

Erstellung des fünften Zwischenberichtes.

4. Geplante Weiterarbeiten

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

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

Arnold T., Baumann N., Krawczyk-Bärsch E., Brockmann S., Zimmermann U., Jenk U., Weiß S. (2011): Identification of the uranium speciation in an underground AMD environment. *Geochimica et Cosmochimica Acta*, accepted.

Brockmann S., Arnold T., Bernhard G. (2011): Bioaccumulation of uranium from contaminated waters by the acidophilic protozoan *Euglena mutabilis*. submitted to *Environmental Science and Technology*.

Brockmann S., Arnold T., Bernhard G. (2011): The ability of *Euglena mutabilis* to bioaccumulate uranium at low pH conditions. Wissenschaftlich Technische Berichte HZDR-001, Annual Report 2010 Institute of Radiochemistry ...

Zuwendungsempfänger: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 003A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; TP: Telomerschädigung und genomische Instabilität bei UV-induzierten Hautcarcinogenese		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2008 bis 31.03.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 252.207,00 EUR	Projektleiter: Prof. Boukamp	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Zu 2.1: Die Wiederholung der Bestrahlungsexperimente mit normalen humanen Keratinozyten mit einer Kombination von 40 J/cm^2 UVA und 50 mJ/cm^2 UVB und Analyse der Telomerlänge nach 14 h und 24 h ergab eine reproduzierbare Telomerverkürzung. Da die normalen humanen Keratinozyten aber nur sehr schlecht auf Glas wuchsen, wurden die weiteren Experimente mit der HaCaT Zelllinie (immortale Keratinozyten) durchgeführt. Hierbei zeigten die HaCaT Zellen in 4 individuellen Experimenten eine reproduzierbare Telomerverkürzung 24 h nach UV-Bestrahlung.

In der Haut liegen 2 Zelltypen vor, die epidermalen Keratinozyten und die dermalen Fibroblasten. Um zu untersuchen, ob zwischen diesen beiden Zelltypen Unterschiede in der Strahlensensitivität bestehen, wurden auch Strahlungsexperimente mit den VH7 Fibroblasten und davon abgeleiteten, durch Telomerase-immortalisierten VH7-tert Zellen durchgeführt. Vergleichbar zu den Versuchen mit den Keratinozyten zeigte der erste Versuch mit einer kombinatorischen UVA/UVB Bestrahlung in den VH7 Zellen nach 24 h eine klare Telomerverkürzung. In den VH7-tert Zellen war dagegen keine Telomerverkürzung nachweisbar. Hier scheint die Telomerase schützend gegenüber der UV Strahlung zu wirken.

Zu 2.2: Da UV-A reaktiver Sauerstoff Spezies (ROS) induziert, sollte durch Gabe von H₂O₂ geklärt werden, ob ROS für die Telomerverkürzung verantwortlich war. Hierbei konnten wir nun die präliminären Daten durch Wiederholungsexperimente bestätigen und haben nun solide Daten, dass die Behandlung der Zellen mit H₂O₂ (2 unabhängige Experimente) zu erhöhten ROS Mengen in den Zellen und zu einer Telomerverkürzung führt, die noch die von UV Strahlung übersteigt.

Außerdem belegen die Wiederholungsexperimente mit dem PARP Inhibitor PJ34 nun ganz klar, dass die UV-bedingte Telomerverkürzung verhindert wird.

Erste Untersuchungen zur Funktionalität der Telomere – an geschädigte, dysfunktionelle Telomere sind sog. „damage Foci“ angelagert - wurden durchgeführt. Hierzu wurden die Zellen nach Bestrahlung für die Telomere hybridisiert und mit einem Antikörper gegen das Protein p53BP1 (Teil der damage foci) immungefärbt. In den UV-bestrahlten Zellen war, verglichen zur Kontrolle, eine zweifach höhere Zahl von dysfunktionellen Telomere (p53BP1 foci kolokalisiert mit Telomeren) 14 h und 24 h nach UV Bestrahlung nachweisbar.

Zu 2.3: Unser initiales Experiment zur Bestrahlung der Keratinozyten in OTKs hat gezeigt, dass es auch im Gewebeverband durch UV Bestrahlung nach 4 Tagen zur Telomerverkürzung kommt. In einem Wiederholungsversuch (Bestrahlung neuer OTKs) haben wir zwei andere Zeitpunkte für die Telomerlängenanalyse gewählt, nämlich 2h und 14 Tage nach Bestrahlung. Schnitte von diesem Experiment wurden auch für die epigenetische Regulation nach Buxtehude geschickt. Bei der Telomeranalyse wurden Schwierigkeiten deutlich. Es zeigte sich, dass die Schnittdicke stark die Telomerintensität beeinflusst. Deshalb wird derzeit an der Optimierung der Schnittherstellung und der Hybridisierung gearbeitet.

Darüber hinaus wurde deutlich, dass in den Gewebeschnitten die Kerne überlappen können und dadurch eine Auswertung der Kolokalisation von Telomeren und p53BP1 (Analyse der dysfunktionellen Telomere) sehr ungenau wird. Wir sind deshalb derzeit dabei, die Bildanalyse zur Kolokalisation im 3D Zustand zu optimieren.

4. Geplante Weiterarbeiten

Zu 2.1: Nach 24 h ist in HaCaT Zellen eine Telomerverkürzung nachweisbar (s. o.). Nach 72 h ist die Situation unklar. Da die HaCaT Zellen Telomerase-positiv sind, könnte, wie in den VH7-tert Zellen, die vorhandene Telomerase Aktivität für eine “Wiederherstellung” der Telomerlänge sorgen. Zusätzlich zu Wiederholungsexperimenten zur längerfristigen Telomerschädigung soll auch die Rolle der Telomerase nach UV Strahlung untersucht werden - relevant, da sowohl normale Keratinozyten *in situ* als auch Tumor-zellen Telomerase-positiv sind.

Zu 2.2: Wiederholungsexperimente zur Schadenssetzung –Hochregulation des p53 Tumorsuppressorgens und Anwesenheit von “Damage foci”, die mit Telomeren kolokalisieren sowie die Analyse genomischer Instabilität (Bestimmung der Anzahl von Mikronuklei, Chromatin- und Anaphasebrücken). Ebenso soll die Apoptoserate und die Zahl abnormer Nuklei in VH7 Fibroblasten nach UV Bestrahlung bestimmt werden.

Wir postulieren, dass PARP1 das Telomer-gebundene TRF2 poly-ADP ribosyliert, wodurch sich TRF2 vom Telomer löst, sich die Telomerstruktur öffnet und es so zur Telomerverkürzung kommen kann. Es sollen deshalb Telomer FISH and Immunfärbung für TRF2 durchgeführt werden, um zu ermitteln, ob nach UV-Strahlung die Menge an TRF2 am Telomer abnimmt und ob die Inhibition of PARP1 das Ablösen von TRF2 vom Telomer verhindert.

Zu 2.3: *OTKs:* Optimierung der Schnitte, Hybridisierung und Bildanalyse für die Analysen der UV-Schädigung der Keratinozyten in OTKs, sowie Optimierung der Immunfärbung zur Analyse der Damage foci – der dysfunktionellen Telomere.

Auswertung der OTK Versuche mit optimierter Image Analyse.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Universitätsklinikum Ulm, Albert-Einstein-Allee 29, 89081 Ulm		Förderkennzeichen: 02 NUK 003B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; TP: Alterungskorrelierte Prozesse der UVA-induzierten Hautkarzinogenese		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2008 bis 31.03.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 217.920,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Scharffetter-Kochanek	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Homozygot und heterozygot SOD2-defiziente und Wildtyp-Fibroblasten wurden mit der gefilterten UVA-Quelle HB404 bestrahlt und Zyklobutan-Pyrimidindimere (CPD) detektiert, um DNA-Schäden und Reparatur bei Zellen mit eingeschränkter antioxidativer Abwehr zu charakterisieren. Wildtyp-Fibroblasten zeigen einen geringen Anstieg der CPD-Läsionen nach UVA-Bestrahlung mit 60J/m^2 nach 0 und 24 Stunden. Heterozygot-SOD2-defiziente Fibroblasten zeigen ein ähnliches Verhalten. Mit einem 2-fachen Anstieg sind die CPD-Läsionen in homozygot-SOD2-defizienten Fibroblasten deutlich höher und weisen auf eine größere Empfindlichkeit nach Ausfall des antioxidativen Enzyms SOD2 ohne kompensato-

- rische Reparatur-Steigerung hin. SOD2-defiziente und Kontroll-Keratinocyten wurden erfolgreich aus der Haut der Maus-Genotypen isoliert und *in vitro* kultiviert.
- AP2: Die Epidermis-spezifisch SOD2-defizienten Mäuse auf dem haarlosen Skh-1 Hintergrund wurden für 27 Wochen 3 mal pro Woche nach Sensibilisierung mit 3 J/m² UVA bestrahlt. Die Epidermis-spezifisch SOD2-defizienten Mäuse entwickelten deutlich mehr Hauttumoren als die Vergleichstiere.
- AP3: Der „tube formation assay“ zur Messung der Angiogenese als wesentlicher Schritt in der Tumorprogression mit Endothelzellen wurde etabliert. Überstände von zwei seneszenten Fibroblastenstämmen zeigen eine deutliche Angiogenese-fördernde Wirkung. Interessanterweise konnte der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor VEGF als Mediator in den Überständen der seneszenten Fibroblasten nicht detektiert werden. Daher sind andere Faktoren oder die parakrine Wirkung von VEGF-induzierenden sezernierten Faktoren anzunehmen. Die gesteigerte Expression von Decorin, MMP-1, IL-6, IL-8 und MCP-1 in seneszenten Fibroblasten nach UVA-Bestrahlung wurde in ELISA-Assay bestätigt. In Neutralisationsstudien wurden sowohl Chemokine als auch ihre Rezeptoren neutralisiert respektive blockiert, um eine funktionale Bedeutung zu untersuchen. Die gesteigerte Expression der von seneszenten Fibroblasten vermehrt sezernierten Chemokine GCP-2 und ENA-78 wurde *in vivo* in alter im Vergleich zu junger Haut bestätigt. Überstände UVA-bestrahlter seneszenten Fibroblasten zeigen eine 2fach-erhöhte chemotaktische Aktivität für A375-Melanomzellen im Vergleich zu Überständen UVA-bestrahlter junger Fibroblasten.
- AP4: Der Cyto-Select-Cell-Transformation-Assay mit dem Vorteil der Quantifizierbarkeit in der Durchflusszytometrie und besserer Handhabung größerer Probenzahlen im Vergleich zum klassischen Softagar-Assay wurde etabliert.
- AP5: Die im Bericht 2010-1 beschriebenen Ergebnisse werden in anderen Zellstämmen untersucht.
- AP6: Das Mausmodell zur Untersuchung der *in vivo* Chemotaxis mit dem IVIS-System wurde mit größeren Mäusezahlen optimiert und hat bestätigt, dass seneszente Fibroblasten lösliche Faktoren sezernieren, die die Progression von malignen Melanomzellen *in vivo* fördern.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Wildtyp und SOD2-defiziente Keratinocyten/Fibroblasten werden mit UVA oder mit PUVA (Psoralen plus UVA) und als Kontrolle mit UVB (TL20/12) bestrahlt. In den Zellen werden Zyklobutandimer-DNA-Schäden und ihre Reparatur in Kooperation mit AG2 untersucht.
- AP2: Die fein gewebliche Analyse sowie molekulare Untersuchungen zur Qualität der Tumoren sind geplant.
- AP3: Die für die Steigerung der Chemotaxis verantwortlichen Zytokine/Chemokine werden auf kausale Rolle geprüft.
- AP4: Ausgewählte Faktoren werden im Cyto-Select-Cell-Transformation-Assay untersucht.
- AP5: Signalwege und molekulare Mechanismen der durch reaktive Sauerstoffspezies wie nach UVA-Bestrahlung induzierten Matrixmetalloproteinasen werden mit Fokus auf den JNK/AP-1 Signalweg untersucht.
- AP6: Mit dem Mausmodell zur Untersuchung der Chemotaxis werden weitere lösliche Faktoren und die angereicherten Zellkultur-Überstände seneszenten Fibroblasten *in vivo* untersucht.

5. Berichte, Veröffentlichungen

In Vorbereitung.

Zuwendungsempfänger: Institut für umweltmedizinische Forschung GmbH an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Auf'm Hennekamp 50, 40225 Düsseldorf		Förderkennzeichen: 02 NUK 003C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; TP: Mitochondriale Schäden		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2008 bis 31.03.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 217.500,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. med. Krutmann	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Nachdem nach lentiviraler Transduktion von KSS-Fibroblasten mit einem lentiviralen Expressionsvektor für eine mitochondrial adressierte Form der Telomerase Reversen Transkriptase (mtTERT) keine Phänotypreversion in organotypischen Hautkulturen beobachtet werden konnte, wurde mit Fibroblasten aus TERT-defizienten Mäusen ein Modellsystem gewählt, in dem definitiv keine endogene TERT exprimiert ist. Diese Zellen wurden analog zu den KSS-Fibroblasten mit mtTERT Lentiviren transduziert und selektioniert, um eine Population zu erhalten, in der alle Zellen mtTERT exprimieren. Organotypische Kulturen dieser Zellen zeigten eine schnellere Kontraktion als Zellen, welche keine mtTERT exprimieren, was auf eine Funk-

tion des Enzyms in diesem Prozess hinweist.

- AP2: Aus IRA-Bestrahlungsversuchen an Fibroblasten-Zellkultur mit nachfolgender Genexpressionsanalyse konnte abgeleitet werden, dass IRA-Strahlung Gene beeinflussen kann, welche ebenfalls nachgewiesenermaßen von UVA moduliert werden.
- AP3: In der Weiterführung des Substanzscreenings wurden zwei neue Komponenten auf mögliches Potential zur IRA-Protektion untersucht: Thiotaine, eine synthetische Form der natürlich vorkommenden, nicht proteinogenen Aminosäure L-Ergothionein sowie der kompatible, organische Osmolyt 2-Aminoethansulfonsäure (Taurin). Es konnte allerdings im Zuge der Untersuchungen belegt werden, dass keine signifikant schützende Wirkung dieser beiden Substanzen gegenüber IRA vorhanden ist. Erfreulicherweise deuten jedoch weitere Experimente auf eine protektive Wirkung von Extrakt aus Hopfen (*Humulus spec.*) hin, welche sich schon in außerordentlich niedrigen Dosen nachweisen ließ.
- AP4: In CSB-defizienten Zellen führte die Behandlung mit DNS-Reparaturenzymen zu keiner Revertierung des durch UVA induzierten Phänotyps. Überraschenderweise zeigte sich aber, dass dies durch Behandlung der Zellen mit dem Histon-Deacetylase (HDAC) Inhibitor Trichostatin A möglich ist.
- AP5: Aus den Arbeiten zur Optimierung der Bestrahlungsprotokolle konnten trotz einer Reihe von experimentellen Modifikationen aufgrund der Komplexität des zellulären Systems und logistischer Unwägbarkeiten noch keine konstant reproduzierbaren SOPs (standard operating procedures) abgeleitet werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Nachdem das veränderte Kontraktionsverhalten TERT-defizienter Fibroblasten nach Expression von mtTERT einen Hinweis auf eine Funktion dieses Enzyms im Kontraktionsprozess organotypischer Hautkulturen gab, sollen die experimentellen Randbedingungen nun auf KSS-Fibroblasten übertragen werden. Dazu müssen zuerst Selektionsbedingungen erarbeitet werden, um auch in diesem Zelltyp eine Population erhalten zu können, in der alle Zellen mtTERT exprimieren. Hierbei muss beachtet werden, dass eine Selektion ein mehrfaches Passagieren erfordert, was per se schon zu einer Phänotypveränderung der KSS-Zellen zu führen scheint. Nach Etablierung der Selektionsbedingungen werden entsprechende Kulturen von mtTERT transduzierten KSS-Fibroblasten angelegt und auf Kurz- und Langzeiteffekte untersucht.
- AP2: Da UVA und IRA erwiesenermaßen die Haut schädigen können und Wechselwirkungen zwischen den beiden Strahlungsarten noch nicht charakterisiert sind, werden derzeit Experimente etabliert, deren Zielsetzung es ist, die gegenseitige Beeinflussung der Genantwort durch die beiden unterschiedlichen Strahlenqualitäten zu untersuchen.
- AP3: Aufgrund der positiven Resultate aus der Behandlung mit Hopfenextrakt konzentrieren sich die aktuellen Arbeiten auf Saponine, eine vielversprechende Substanzklasse sekundärer pflanzlicher Inhaltsstoffe, welche in Vorarbeiten bereits schon schützendes Potential gegenüber UVA-induzierten Strahlungsschäden gezeigt hat.
- AP4: Die Beobachtung, dass Trichostatin A den UVA-induzierten Phänotyp in CSB-defizienten Zellen zu revertieren vermag, wirft die Frage nach der Spezifität von HDAC Inhibitoren auf, so dass weitere dieser Inhibitoren in diesem Kontext untersucht werden sollen.
- AP5: Es sollen noch offene experimentelle Detailfragen der Bestrahlungsprotokolle geklärt werden, um die gewünschten SOPs erstellen zu können.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Marionnet C, Grether-Beck S, Seité S, Marini A, Jaenicke T, Lejeune F, Bastien P, Rougier A, Bernerd F and Krutmann J: A broad-spectrum sunscreen prevents ultraviolet A radiation-induced gene expression in reconstructed skin in vitro and in human skin in vivo. *Exp Dermatol* 2011 (im Druck)

Roeck K, Meusch M, Fuchs N, Tigges J, Zipper P, Fritsche E, Krutmann J, Homey B, Reifenberger J, Fischer JW: Estradiol protects dermal hyaluronan/versican matrix during photoaging by release of EGF from keratinocytes. *J Biol Chem* 2011 (submitted)

Zuwendungsempfänger: Elbe Kliniken Stade-Buxtehude gemeinnützige Gesellschaft mit beschränkter Haftung (GmbH), Bremervörder Str. 111, 21682 Stade		Förderkennzeichen: 02 NUK 003D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; TP: Epigenetische Veränderungen, Schadensinduktion, Prozessierung und Reparatur		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2008 bis 31.03.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 215.150,24 EUR	Projektleiter: Dr. Volkmer	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeitspaket 1: Die Induktion von CPDs durch SSR in HaCaT wurde bei einer Dosis von 0 bis 100 kJ/m² gemessen. **Ergebnis:** Die Induktion folgt einer linearen Dosiseffektbeziehung. **Arbeitspaket 2:** Eine CPD Reparaturkinetik nach Bestrahlung von HaCaT mit 100 kJ/m² SSR wurde aufgenommen. **Ergebnis:** Es ergab sich eine Reparaturzeitkonstante von 20,6 h, die mit der Reparaturzeitkonstante nach einer CPD-Äquidosis mit UVB-Bestrahlung (200 J/m²) identisch ist. **Arbeitspaket 3:** Weitere Untersuchungen der Veränderungen des Histonmethylierungsmusters nach UVA-Bestrahlung (600 kJ/m²) in der p53-profizienten Keratinozytenzelllinie KH8.2.00 bis zu 168 h nach Bestrahlung. Hierfür wurde H3K27me₃, ein Marker für inaktives Chromatin, der in Kombination mit H3K4me₃ eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Stammzellen spielt, untersucht. **Ergebnisse:** Es zeigte sich, dass der Gehalt an H3K27me₃ innerhalb von 24 h nach UVA-Bestrahlung um den Faktor 2 ansteigt. Danach sinkt der Wert allmählich ab und erreicht 168 h nach Bestrahlung wieder den Kontrollwert. **Arbeitspaket 4:** Bestimmung der globalen DNA-Methylierung in chronisch UVA-bestrahlten Keratinozyten. **Ergebnisse:** Im letzten Bericht konnte eine UVA-induzierte Promotor-Hypermethylierung des Tumorsuppressorgens P16^{INK4a} gezeigt werden. Neben der Hypermethylierung von Tumorsuppressorgenen ist die globale Hypomethylierung ein weiteres wichtiges Merkmal von Krebszellen. Mit Hilfe der LINE-1 Methode wurde die globale Methylierung in den chronisch UVA-bestrahlten HaCaT Zellen (10 Wochen; 4x50 kJ/m² pro Woche) untersucht. Tatsächlich konnte ein leichter Rückgang der globalen Methylierung in den chronisch UVA-bestrahlten Zellen festgestellt werden. Neben den epigenetischen Veränderungen im Promotor des Tumorsuppressorgens P16^{INK4a} deuten auch die Ergebnisse bzgl. der globalen DNA-Methylierung auf eine erhöhte Tumorigenität chronisch UVA-bestrahlter HaCaT Zellen. **Arbeitspaket 5:** (a) Untersuchung des Einflusses der UVA-assoziierten epigenetischen Veränderungen auf die Genexpression in chronisch UVA-bestrahlten Zellen. (b) Untersuchungen epigenetischer Veränderungen bei P16^{INK4a} im Chromatin wiederholt mit 1400 kJ/m² UVA bestrahlter Zellen. **Ergebnisse:** (a) Im Einklang mit den CHIP-qPCR epigenetischen Resultaten (Bericht 2010-1), konnte hier eine Repression des P16^{INK4a} Transkriptes um etwa 60fach gezeigt werden. Unterregulierung von P16^{INK4a} im malignen Melanom und anderen Hautkrebsarten wurde schon in anderen Arbeiten gezeigt. Hier können wir zudem beweisen, dass die chronische UVA-Strahlung über epigenetische Veränderungen in der Lage ist, die P16^{INK4a} Genexpression zu unterdrücken. Unsere Ergebnisse könnten somit mögliche Zusammenhänge zwischen den epigenetischen Fehlregulationen von P16^{INK4a} durch UVA und der Hautkarzinogenese herstellen. (b) Im vorigen Bericht (2010-1) haben wir gezeigt, dass die Histon-Markierungen bei P16^{INK4a} durch eine akute UVA-Bestrahlung in Keratinozyten keine Abweichungen zeigten. Im Chromatin wiederholt mit 1400 kJ/m² UVA-bestrahlter KH8.2.00 Zellen konnte jedoch eine Erhöhung der repressiven Markierung, H3K9me₃, festgestellt werden (3,1 % in den UVA-Zellen gegenüber 1,9 % in der Kontrolle).

4. Geplante Weiterarbeiten

Arbeitspaket 1: Arbeitspaket 1 ist abgeschlossen. **Arbeitspaket 2:** Arbeitspaket 2 ist abgeschlossen. **Arbeitspaket 3:** Da sich gezeigt hat, dass die Untersuchung UVA-induzierter epigenetischer Veränderungen auf globaler Ebene ein grobes, und auf Grund vielfältiger, ineinandergreifender Prozesse ein oft schwer zu interpretierendes Bild gibt, werden die Arbeiten in Arbeitspaket 3 beendet. Der Schwerpunkt der weiteren Arbeiten verlagert sich auf die Arbeitspakete 4 und 5, die sehr vielversprechende Ergebnisse liefern. **Arbeitspaket 4:** Bisulfidsequenzierung des P16 Promotors und Bestimmung der globalen Methylierung in wiederholt mit 1400 kJ/m² UVA bestrahlten KH8.2.00 Zellen. **Arbeitspaket 5:** Die Bedeutung (z. B. Einfluss auf die Genexpression oder Schadenantwort) der erhöhten H3K9me₃ bei P16^{INK4a}.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 004A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Strahlentherapie: Systematische Analyse von Strahleneffekten mit Relevanz für Krebsentstehung und Krebs therapie: Von der molekularen Radio-Onkologie der Zelle bis zur Patientenbestrahlung mit Schweren Ionen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2008 bis 31.01.2012		Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.440.620,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Dr. Huber

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

1. Strahlentherapie: Molekulares Monitoring und Radiologisches Monitoring
 - 1.1 Klinische Strahlentherapie und Molekulares Monitoring
 - 1.2 Radiologisches In vivo Monitoring
2. Radiotherapie: Resistenzmechanismen von Tumoren gegenüber Strahlentherapie, Apoptose, Angiogenese und Fibrose
 - 2.1 Apoptose
 - 2.1.1 Strahleninduzierte Apoptose und Tumorzellen
 - 2.1.2 Die Rolle der Endothelzellapoptose bei der Strahlentherapie von Tumoren
 - 2.2 Strahlentherapie und die Rolle von Angiogenese
 - 2.3 Strahlentherapie und Normalgewebseffekte
 - 2.3.1 TGF-beta und PDGF Signalinhibition bei strahlenbedingten Lungenfibrosen
3. Schwerionenforschung: präklinische und klinische Forschung
 - 3.1 Schwerionen als Tumorthapeutikum
 - 3.2 Komplikationen und Nebenwirkungen der Schwerionenstrahlung
4. Klinische Radioonkologie: Kombination Molekulares und Funktionelles Imaging für die IMRT/IGRT/ Adaptive Bestrahlungsplanung:
 - 4.1 Medizinische Physik und Klinische Translation
 - 4.1.1 Bildgestützte Strahlentherapie
 - 4.1.2 Schwerionendetektoren in der Strahlentherapie
 - 4.2 Biologische Verbesserungen der Strahlentherapie

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- 1.1 Das Transkriptom unterschiedlicher Gewebearten wurde semantisch analysiert. Dadurch gelang die Identifikation von Genen mit bestimmten tumorbiologischen Funktionen.
- 1.2 Die bereits angelaufene Patientenstudie zur Eignung des Galaxy-System für die Lagerungskorrektur wurde auf weitere Tumorlokalisationen (Gehirn, Kopf/Hals, Brust, Thorax, Abdomen, Becken) ausgeweitet.
- 2.1 Die vergleichenden Tumor- und Normalgewebsuntersuchungen bei unterschiedlich Dosen und Strahlungsqualitäten wurden fortgeführt. Dabei wurden Tumor-Wachstum und Histologie untersucht
- 2.2 Die zeitliche Dynamik in der transkriptomalen Signatur nach Bestrahlung unter Einbeziehung bereits identifizierter Gene mit pro- bzw. anti-angiogener Funktion wurde untersucht.
- 2.3 Analysen des Zusammenhangs zwischen Signalinhibitoren und RNA Expression beim Prozess der Fibrosebildung nach Strahlentherapie.
- 3.1 Blut- und Gewebeuntersuchung von bestrahlten Tumorpatienten wurden fortgeführt und mit der biostatistischen und systembiologischen Analyse der in vivo Maus- und Ratten-Daten korreliert. Dies erlaubt Rückschlüsse auf die unterschiedlichen biologischen Wirkungen von Photonen- und Schwerionenstrahlen auf der molekularen Ebene.
- 3.2 Quantitativer Vergleich der biologischen Wirksamkeit von Schwerionen vs. Photonen bezüglich definierter biologischer Endpunkte (Proliferation, klonogenes Überleben) anhand der auf transkriptomaler Ebene gewonnenen Erkenntnisse.
- 4.1.1 Rekrutierung von Patienten für eine klinische Studie zur Lageänderung sowie Therapie-begleitende Vermessung. Es wurden geeignete Software-Werkezeuge entwickelt und ihre Funktionsfähigkeit überprüft.
- 4.1.2 Einbindung von OCR-Software zur Erfassung der Korrekturdaten aus Screenshots, da das Galaxy-System im Falle retrospektiver Re-Evaluierungen keine elektronische Speicherung der Korrekturdaten erlaubt.
- 4.3 Experimentelle Überprüfungen der modellierten Jaffe-Theorie zur direkten und schnellen Bestimmung der Strahlqualität mit Hilfe von flüssigkeitsgefüllten Ionisationskammern.

4. Geplante Weiterarbeiten

- 1.1. Analyse der Expressionsmuster von genetischen Netzwerken nach multimodaler Behandlung von Tumoren in Kombination mit Strahlentherapie.
- 1.2 Auswertung der Patientenstudie zum Vergleich der optisch und radiologisch bestimmten Lagekorrekturen
- 2.1 Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen strahleninduzierter Apoptose und der Permeabilität und Fenestration von Endothelzellen.
- 2.2. Weitergehende Blut- und Gewebeuntersuchung von Schwerionen-Tumorpatienten zur pro- und anti-angiogenen Wirkung der Radiotherapie.
- 2.3. Experimente zur anti-angiogenen Wirkung und vaskulären Normalisierung nach Behandlung mit TGF-beta Inhibitoren in vivo und in vitro
- 3.1 Weiterführungen der Blut- und Gewebeuntersuchung von Schwerionen-Tumorpatienten. Biostatistische und systembiologische Analyse der in vivo Maus- und Ratten-Daten mit dem Ziel, die unterschiedliche Wirkung von Photonen- und Schwerionenstrahlen auf der molekularen Ebene bezüglich definierter biologischer Funktionen genauer zu verstehen.
- 3.2 Quantitativer Vergleich der biologischen Wirksamkeit von Schwerionen vs. Photonen in Bezug auf unerwünschte Nebenwirkungen der Strahlentherapie (u. a. Fibrose) anhand der transkriptomalen Expression.
- 4.1.1 Abwägung des aus der Studie erstellten Oberflächenmodells gegenüber der CT-basierten Oberflächenkontur zur Setup-Korrektur in der Strahlentherapie.
- 4.1.2 Vergleichende Untersuchungen der initialen Rekombination nach der 3 Spannungsmethode und der 2 Dosisraten Methode für Protonen- und Ionenstrahlung in flüssigkeitsgefüllten Ionisationskammern.
- 4.3 Experimente zur Erhöhung der Radiosensitivität von Tumoren durch kombinatorische Behandlung mit small-molecule inhibitors.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Zwicker F, Roeder F, Hauswald H, Thieke C, Timke C, Schlegel W, Debus J, Münter MW, Huber PE. Reirradiation with intensity-modulated radiotherapy in recurrent head and neck cancer. *Head Neck*. 2011 Jan 31. doi: 10.1002/hed.21663. [Epub ahead of print]

Jensen AD, Münter MW, Bischoff HG, Haselmann R, Haberkorn U, Huber PE, Thomas M, Debus J, Herfarth KK. Combined treatment of nonsmall cell lung cancer NSCLC stage III with intensity-modulated RT radiotherapy and cetuximab: The NEAR trial. *Cancer*. 2011 Jan 24. doi: 10.1002/cncr.25888. [Epub ahead of print]

Zuwendungsempfänger: Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Grabengasse 1, 69117 Heidelberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 004C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Strahlentherapie: Systematische Analyse von Strahleneffekten mit Relevanz für Krebsentstehung und Krebstherapie: Von der molekularen Radio-Onkologie der Zelle bis zur Patientenbestrahlung mit Schweren Ionen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2008 bis 31.07.2011		Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010
Gesamtkosten des Vorhabens: 641.106,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Dr. Debus

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In Kollaboration mit Teilprojekt A konnten wir im Bereich des molekularen Monitorings von Patienten mittels Transkriptom Analyse des peripheren Gesamtblutes einen weiteren Erfolg verzeichnen. Die Methodik der RNA-Isolation aus peripherem Blut konnte durch direkte Lyse der zellulären Bestandteile des Blutes und Konservierung des gesamten genetischen Materials maßgeblich verbessert werden. Die etablierte Methode erlaubt zusätzlich die Analyse von mRNA und miRNA aus dem nicht-zellulären Kompartiment des Blutes (im Vergleich zu unserem bisherigen Ansatz, siehe Zabel-du Bois et al. 2010 Berichtszeitraum 01.01-30.06.2011). Diese Untersuchungen konnten hypoxie- und inflammationsbedingten Veränderungen der Signaltransduktion mittels genomweiter Blut-Transkriptions-Analyse aufzeigen. Die Daten weisen auf ein direktes genregulatorisches Netzwerk zwischen diesen beiden (patho-) physiologischen Prozessen hin. Die Daten zeigen, dass Ischämie-Reperfusion eine balancierte Antwort des Körpers induziert, mit zum Teil gewebsschutzlichen sowie entzündungsfördernden Effekten. Die systemische Inflammation kann deshalb als direkte Folge der Regulation von wichtigen Hypoxie-assoziierten Transkriptionsfaktoren verstanden werden. Diese Arbeit führte zur Identifikation einiger neuer blutbasierter Marker der Gewebeischämie, sowie der ischämisch bedingten Gewebsschutz und inflammatorischen Reaktion. Die funktionelle Untersuchung und prospektive Validierung dieser Marker wird in Rahmen weiterer Experimente eruiert werden. Die bisherigen Untersuchungen wurden erfolgreich publiziert (Liangos et al. 2010). Die neue Bluttranskriptom-Analyseplattform wurde auch in eine Reihe von multimodalen Strahlentherapie Studien, die wir in diesem Berichtszeitraum initiieren konnten integriert. Dazu gehören vor allem die Kombination von EGFR-Inhibition und Strahlentherapie, COSMIC- und REACH-Studien (Habl et al u. Jensen et al. 2010) aber auch die Anwendung von Schwerionentherapie im Vergleich zu konventioneller Radiotherapie (Combs et al. 2010). Des Weiteren konnten in Kollaboration mit der AG-Haberkorn neue Peptidbasierte-Biomarker für die molekulare Bildgebung bzw. Endoradiotherapie des Tumor-Ischämie-Areals identifiziert werden (Askoxylakis et al. 2010).

4. Geplante Weiterarbeiten

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

Liangos O et al. Whole blood transcriptomics in cardiac surgery identifies a gene regulatory network connecting ischemia reperfusion with systemic inflammation. *PLoS One*. 2010 Oct 27;5(10):e13658.
 Jensen AD et al. Combined treatment of malignant salivary gland tumours with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and carbon ions: COSMIC. *BMC Cancer*. 2010 Oct 11;10:546.
 Habl G et al. Treatment of locally advanced carcinomas of head and neck with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in combination with cetuximab and chemotherapy: the REACH protocol. *BMC Cancer*. 2010 Nov 26;10:651.
 Combs SE et al. Randomised phase I/II study to evaluate carbon ion radiotherapy versus fractionated stereotactic radiotherapy in patients with recurrent or progressive gliomas: the CINDERELLA trial. *BMC Cancer*. 2010 Oct 6;10:533.
 Askoxylakis V et al. A new peptide ligand for targeting human carbonic anhydrase IX, identified through the phage display technology. *PLoS One*. 2010 Dec 31;5(12):e15962.

Zuwendungsempfänger: Ludwig-Maximilians-Universität München, Geschwister-Scholl-Platz 1, 80539 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 004D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Strahlentherapie: Systematische Analyse von Strahleneffekten mit Relevanz für Krebsentstehung und Krebstherapie: Modulation von Zelltodantworten zur gezielten Verbesserung der Strahlenwirkung		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2009 bis 31.10.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 109.776,00 EUR	Projektleiter: Prof. Belka	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Etablierung des HCT-116 kolorektalen Zellsystems, in dem verschiedene pro-apoptische Faktoren sowie Regulatoren für den Zellzyklus durch Knockout genetisch entfernt oder deaktiviert wurden (HCT-116 WT, bax^{-/-}, p53^{-/-}, p21^{-/-}, puma^{-/-}, 14-3-3sigma^{-/-}).
- AP2: Charakterisierung der Zelllinien sowie Detektierung pro-apoptischer Faktoren auf Proteinebene mittels Western Blot Analysen.
- AP3: Behandlung der oben genannten Tumorzelllinien mit verschiedenen Aurora Kinase Inhibitoren und Röntgen-Bestrahlung (RT).
Mikroskopische Bestimmung der dosis- bzw. konzentrationsabhängigen Apoptoserate nach RT allein, Aurora Kinase Inhibitor allein bzw. bei der Kombination von beiden Stimuli.
Nachweis bestimmter pro-apoptischer Proteine mittels Western Blot Analysen.
- AP4: Behandlung der oben genannten Tumorzelllinien mit verschiedenen Hsp90 Inhibitoren und Röntgen-Bestrahlung (RT).
Mikroskopische Bestimmung der dosis- bzw. konzentrationsabhängigen Apoptoseinduktion nach RT allein, Hsp90 Inhibitor allein und der Kombination von beiden Stimuli.
Nachweis bestimmter pro-apoptischer Proteine mittels Western Blot Analysen.
- AP5: Etablierung weiterer molekularbiologischer Methoden. So sollen mittels Immunfluoreszenz-Färbung Proteine nachgewiesen werden, die als Folge der Hsp90-Inhibition eine veränderte Expression oder Lokalisation in den behandelten Tumorzellen aufweisen. Zur Bestimmung möglicher Einflüsse auf die Zellzyklusverteilung wird mittels Durchflusszytometrie der DNA-Gehalt bestimmt. Des Weiteren soll das klonogene Überleben mittels Koloniebildung charakterisiert werden. Hierbei lässt die Bildung einer räumlich unabhängigen Kolonie (mindestens 50 Zellen) auf eine überlebende und nachhaltig proliferierende maligne Zelle schließen. Dieser Endpunkt gilt allgemein als der valideste in vitro-Endpunkt zur Abschätzung der anti-tumoralen Wirkung.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Die Arbeiten zu AP1 sind erfolgreich abgeschlossen worden.
- AP2: Es wurden Gesamtzellextrakte von unbehandelten Zellen hergestellt. Die Bedingungen für quantitative Western-Blot Analysen wurden optimiert und eine Reihe von Antikörpern eingesetzt, die spezifisch für verschiedene pro-apoptotische und pro-survival-Proteine sind. Die Arbeiten zu AP2 sind erfolgreich abgeschlossen.
- AP3: Mehrere Tumorzelllinien wurden mit unterschiedlichen Konzentrationen eines Aurora Kinase Inhibitors behandelt und ggf. an einer Röntgenquelle mit einer Dosis von 5 Gy bestrahlt. Nach 24, 48 bzw. 72 h wurden sie im Hinblick auf veränderte Zellmorphologien mikroskopisch untersucht. Dabei wurden die Zellen mit Hoechst 33342 und Propidium Iodid gefärbt, um zwischen vitalen, apoptotischen und nekrotischen Zellen zu unterscheiden. Es zeigte sich, dass sich die verschiedenen Knockout-Varianten in ihrer Sensitivität gegenüber der Behandlung sehr unterscheiden.
Nach 72 h Inkubation mit dem Aurora Kinase Inhibitor wurden Gesamtzellextrakte hergestellt und verschiedene Proteine im Hinblick auf die Expression pro-apoptotischer Proteine mittels Western Blots untersucht.
- AP4: Mehrere Tumorzelllinien wurden mit unterschiedlichen Konzentrationen eines Hsp90 Inhibitors behandelt und ggf. an einer Röntgenquelle mit einer Dosis von 5 Gy bestrahlt. Die Auswertung erfolgte wie unter AP3 beschrieben.
Dabei konnte gezeigt werden, dass durch eine zusätzliche Inhibierung von Hsp90 die Wirkung der Bestrahlung verstärkt werden kann und die Tumorzellen vermehrt in Apoptose absterben. Verschiedene pro- und antiapoptotische Proteine wurden daraufhin auf eine erhöhte bzw. verminderte Expression überprüft. Dabei konnten mehrere Proteine identifiziert werden, die an der Auslösung und im Ablauf des intrinsischen Apoptosesignalwegs beteiligt sind. Die Rolle der Aurorakinasen A und B nach Hsp90 Inhibition soll in weiterführenden Experimenten analysiert werden.
- AP5: Für weitere Analysen wurde die Methode der Immunfluoreszenz etabliert. Dabei werden bestimmte Proteine in den Tumorzellen mit fluoreszenzmarkierten Antikörpern detektiert und angefärbt, so dass sich diese anschließend fluoreszenzmikroskopisch lokalisieren lassen.
Des Weiteren wurde das klonogene Überleben nach Bestrahlung (1, 3, 5 Gy) im Vergleich zu einer kombinierten Therapie aus Vor-Inkubation mit einem Hsp90-Inhibitor und nachfolgender Bestrahlung untersucht. Auch hierbei konnte gezeigt werden, dass eine vorherige Behandlung mit einem Hsp90-Inhibitor zu einer Radiosensibilisierung der kolorektalen Tumorzellen führt. Diese Ergebnisse sind vielversprechend, denn die Methodik wird als der valide in vitro Endpunkt zur Abschätzung der anti-tumoralen Wirkung angesehen.
Um einen möglichen Einfluss der Hsp90 Inhibitoren auf die Zellzyklusverteilung der zu untersuchenden Zelllinien feststellen zu können, wird der DNA-Gehalt der Zellen nach spezifischer Färbung mittels Durchflusszytometrie bestimmt. Die Etablierung und der standardisierte Einsatz dieser Methode sollen in den kommenden Monaten erfolgen.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Hierzu sind die Arbeiten abgeschlossen.
- AP2: Im nächsten Berichtszeitraum sollen die Arbeiten fortgeführt werden.
- AP3: Weiterarbeiten mit den Aurora Kinase Inhibitoren sind vorläufig nicht geplant. Der Fokus soll in der nächsten Zeit auf den Hsp90 Inhibitoren liegen, da die bisher gewonnen Daten mit dieser Substanzklasse sehr vielversprechend erscheinen.
- AP4: Durch Vergleich der verschiedenen Knockout Zellen sollen die Zelltod-Signalwege analysiert werden und noch weitere in der Zellzyklusregulation beteiligte Proteine untersucht werden, darunter das Tumorsuppressorprotein p53 und die Aurorakinasen A und B.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Ausgewählte Daten wurden auf der DEGRO Jahrestagung Anfang Juni 2010 in Magdeburg vorgestellt sowie auf der GBS-Tagung Anfang September 2010 in Hamburg.

Zuwendungsempfänger: Forschungszentrum Jülich GmbH, Wilhelm-Johnen-Str., 52428 Jülich		Förderkennzeichen: 02 NUK 005A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Biodosimetrie: Ein systembiologischer Ansatz für die Strahlenbiodosimetrie und die Analyse der individuellen Strahlensensitivität		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.05.2008 bis 30.04.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 359.968,00 EUR	Projektleiter: Dr. Kriehuber	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

- einer Strahlenexposition, insbesondere nach Exposition mit Auger-Elektronen, identifiziert werden.
- 2.3 Können Auger-Elektronen-Emitter über geeignete Carriermoleküle gezielt an die DNA angelagert und hierüber eine Schädigung der target-Sequenz induziert werden und inwieweit führt die Schädigung von funktional verschiedenen Bereichen des Chromatins zu unterschiedlichen Genexpressionsänderungen? Die gezielte Exposition von Chromatinstrukturen mit Auger-Elektronen-Emittern soll anhand von mit ^{125}I -markierten DNA-Triplex-bildenden Oligonukleotiden (*triplex forming oligonucleotide*; TFO), aber auch mittels DNA-inkorporiertem ^{125}I -UdR, durchgeführt werden. In SCL-II Zellen und in den p16ink4a stabil-transfizierten Zelllinien SCL-II 53.1 und 53.4 sowie in immortalisierten Lymphozyten sollen nach Transfektion mit spezifischen TFOs sowie mit ^{125}I -UdR die zelluläre Schädigung, die chromosomale Schädigung und die Expressionsänderungen spezifischer Gene untersucht werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- 2.1 Die Proteinexpressionen dreier ausgewählter Indikatorgene (TNSF4, FDXR, PHLDA3) wurden bei zwei Spendern des Donorkollektivs für Kontrollen sowie 4 Strahlendosen zu 3 Zeitpunkten nach Bestrahlung mittels Western/Immuno-Blot Analyse quantifiziert. Da nur für eines der überprüften Gene eine strahlenassoziierte Expressionsänderung auf Proteinebene dargestellt werden konnte, weisen die durchgeführten Proteinexpressionsanalysen bislang darauf hin, dass die durch Bestrahlung veränderten Genexpressionen nicht auf Proteinebene abgebildet werden und die Proteinexpressionen nicht unmittelbar mit den Genexpressionen korrelieren.
- 2.2 Anhand von Apoptoseinduktion und Mikrokernbildung sowie der Ausbildung von γ -H2AX-Foci wurden die Iso-Effektdosen für die drei Strahlenqualitäten erfolgreich ermittelt und die entsprechenden RNA-Isolate für die Genexpressionsanalysen in der notwendigen Quantität und Qualität gewonnen. Im Rahmen der notwendigen Dosimetrie für den Auger-Elektronen-Emitter ^{123}I -UdR wurde der zelluläre „uptake“ sowie die DNA-Inkorporationsrate abschließend bestimmt sowie 3-D-Zellvermessungen in Jurkat-Zellen durchgeführt, die eine Abschätzung des mittleren Zellkernvolumens als Grundlage für die Dosimetrie von Auger-Elektronen-Emittern erlaubt.
- 2.3 Die Markierungssynthese zur Darstellung der ^{125}I CdR-markierten Triplex-forming-Oligonucleotides (TFOs) wurde erfolgreich optimiert, so dass die Ausbeute der Markierungsreaktion um $\sim 50\%$ gesteigert werden konnte, was eine Effizienzsteigerung der nachfolgenden Zelltransfektion um den Faktor 2 – 3 ermöglicht. ^{125}I CdR-TFO-transfizierte humane Krebszellen wurden hinsichtlich ihres Zellzyklus charakterisiert. Zum Nachweis chromosomaler Schädigung durch ^{125}I CdR-TFO wurden erste Analysen von Metaphasechromosomenpräparationen mittels FISH durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

- 2.1 Proteinexpressionsanalysen der Indikatorgene FDXR, PHLDA und TNFSF4 mittels Durchflusszytometrie. Durchführung von Genexpressionsanalysen mittels qRT-PCR in humanen PLBs nach Inkubation mit klastogen-wirkenden Substanzen zur Untersuchung der Strahlenspezifität der identifizierten sieben Indikatorgene.
- 2.2 Durchführung von Genexpressionsanalysen mittels DNA-Microarrays sowie Analyse der Expressionsdaten hinsichtlich ihrer Eigenschaft, eine Diskriminierung der drei verschiedenen Strahlenqualitäten zu erlauben. Überprüfung der Genexpressionsdaten von Kandidatengenem mittels quantitativer RT-PCR.
- 2.3 Untersuchungen zur DNA-Strangbruchhäufigkeit und Strangbruchverteilung in isolierten target-Sequenzen unter Einsatz von spezifischen und unspezifischen ^{125}I CdR-markierten TFOs *in vitro*. Untersuchung der Doppelstrangbruchfrequenz in ^{125}I CdR transfizierten Zellen im Vergleich mit sham-transfizierten Kontrollen über Quantifizierung mittels 53BP1-Foci; Durchführung von FISH-Analysen zur Charakterisierung von Translokationen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20251 Hamburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 005B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Biodosimetrie: Systembiologische Analyse der Strahlenbiodosimetrie und Bestimmung der individuellen Strahlenempfindlichkeit		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.05.2008 bis 30.04.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 211.328,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. rer. nat. Dikomey	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Paket 1: Keine für den zu berichtenden Zeitraum.

Paket 2: Keine für den zu berichtenden Zeitraum.

Paket 3: Keine für den zu berichtenden Zeitraum.

Paket 4: Der im Bericht von September 2009 bis Februar 2010 untersuchte SNP C-509T im TGF β -Promotor wurde in zwei weiteren Probenkollektiven untersucht um final seinen Einfluss auf die individuelle Strahlenempfindlichkeit zu prüfen. Zusätzlich zu dem bereits untersuchten kleinen Fibroblastenkollektiv (n=15) genotypisierten wir den SNP in 77 Mamma-Ca Patientinnen und 115 gesunden männlichen Zwillingen. Auch in diesen beiden (größeren) Kollektiven zeigte der SNP keinen Einfluss auf die zelluläre Strahlenempfindlichkeit, bestimmt durch den Parameter der Chromosomenaberrationen pro Zelle.

Auch eine erwartete Korrelation des Promotor-SNPs mit der TGF β -Genexpression zeigte sich weder in dem Zwillingskollektiv noch in den Fibroblasten.

Paket 5: In einem initialen Experiment konnten wir für drei Fibroblastenlinien zeigen, dass die im letzten Bericht geplante Erweiterung der Reparaturzeit nach Bestrahlung von 14 h auf 48 h und 72 h Stunden einen Einfluss auf die Auftrennung der Zelllinien nach ihrer individuellen Strahlenempfindlichkeit hat.

Das Ergebnis deutet darauf hin, dass die Auftrennung der unterschiedlichen Strahlenempfindlichkeiten nach 48 h besser ist als nach 24 h. Ungeklärt ist allerdings, warum sich dieser Effekt nach 72 h umzukehren scheint.

4. Geplante Weiterarbeiten

Paket 1: Keine für den nachfolgenden Berichtszeitraum

Paket 2: Keine für den nachfolgenden Berichtszeitraum

Paket 3: Keine für den nachfolgenden Berichtszeitraum

Paket 4: Keine für den nachfolgenden Berichtszeitraum

Paket 5: Da das bisherige Ergebnis im 72 h-Wert Fragen aufwirft, wollen wir das Experiment um weitere Fibroblastenlinien erweitern. Diese müssen isoliert und die individuelle Strahlenempfindlichkeit bestimmt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen		Förderkennzeichen: 02 NUK 005C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Biodosimetrie: Ein systembiologischer Ansatz für die Strahlenbiodosimetrie und die Analyse der individuellen Strahlensensitivität; TP: ATM/ATR Signaltransduktionswege und Strahlenempfindlichkeit in Normal- und Tumor-Zellen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.05.2008 bis 30.04.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 658.470,36 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Iliakis	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Die gesetzten Ziele in der beantragten Version des Projektes sind:

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

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Ziel 1: Der Einfluss von β -araA auf die Bildung von Rad51-Foci nach Bestrahlung wurde mit unterschiedlichen fluoreszenzmikroskopischen Methoden in Abhängigkeit vom Zellzyklus untersucht. Dabei zeigte sich, dass steigende Konzentrationen von β -araA zu einer Reduktion von Rad51-Foci in der S- und G2-Phase führen. Experimente zur Untersuchung der Wirkung von β -araA auf HRR und NHEJ mit extrachromosomalen Rekombinationssubstraten (Plasmiden) wurden begonnen.

Ziel 2: Es wurden Kontrollexperimente durchgeführt, um das System auf den möglichen Verlust von geschädigten Zellen hin zu überprüfen, und die möglichen Ursachen herauszufinden. Dafür wurde die Zellzahl nach der Transfektion des I-SceI exprimierenden Plasmids in der Kontroll-Zelllinie A549 und in Klonen mit unterschiedlicher Anzahl von Integrationsstellen sofort nach der Transfektion und an mehreren späteren Zeitpunkten bestimmt. Weiterhin wurden Wachstumskurven mit transfizierten Zellen durchgeführt. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass keine Plasmid Toxizität vorliegt.

Ziel 3: Die Gliomlinien (Bo17, U87, A7, M059K, M059J) wurden bezüglich der Apoptose Ausprägung mit und ohne Bestrahlung charakterisiert. Es ergaben sich deutliche Unterschiede in der Apoptose Ausprägung 72 h nach Bestrahlung mit 20 Gy zwischen den Zelllinien (M059J>A7>Bo17>U87>M059K). Die Apoptoserate korreliert mit der klonogenen Überlebensfraktion (nach 2 Gy;SF2) der untersuchten Linien.

Ziel 4: In den Gliomlinien (U373, Bo17, U87, A7, M059K) wurde der Einfluss der ATM Inhibition auf die DSB-Reparatur mittels 53BP1 Foci untersucht. Zunächst wurde die Dosisabhängigkeit der initialen (0,5Gy/0,5 h) und der residualen (10Gy/24 h) 53BP1 Foci von dem ATM-Inhibitor (0-50 μ M) untersucht (n=3). ATM-Inhibition führt zu einer Hemmung der initialen und zu einer Anreicherung der residualen Focibildung. U87 und M059K zeigten dabei initial wie residual die niedrigsten Focizahlen. Die ATM Wirkung ist bei den Linien ebenfalls unterschiedlich ausgeprägt, mit dem stärksten Effekt wiederum bei A7 und U373. Anschließend wurde der Effekt einer Dosisfraktionierung der Bestrahlungsdosis auf die residualen Foci mit und ohne ATM-Inhibition untersucht. Die Linien verhalten sich sehr unterschiedlich bezüglich Restschäden nach fraktionierter Bestrahlung. Während es bei A7 und Bo17 eher zu einer Abnahme der Restschäden kommt, hat die Fraktionierung keinen signifikanten Einfluss auf den Restschaden in U87 und M059K. Inhibition von ATM führt zu einem synergistischen Anstieg des Restschadens nach Fraktionierung in Bo17, M059K und A7. In U87 ist ein additiver Effekt zu beobachten. Zusätzlich wurde der Einfluss von ATM-Inhibition auf den strahleninduzierten G2/M Block nach Einheit und fraktionierter Bestrahlung untersucht. ATM-Inhibition führt in allen untersuchten Linien zu einem Anstieg des G2/M Blocks, wobei der ATM-Effekt unterschiedlich ausgeprägt ist (A7>Bo17>M059K>U87).

4. Geplante Weiterarbeiten

Ziel 1: Die Experimente mit extrachromosomalen Rekombinationssubstraten in Zelllinien werden fortgeführt. Der strahlensensibilisierende Effekt von Nucleosidanalogen soll im Koloniebildungsassay mit synchronisierten Zellpopulationen und mit HR Mutanten untersucht werden. Schließlich soll der Effekt von Nucleosidanalogen auf die Induktion von Chromosomenaberrationen in bestrahlten humanen Lymphozyten bestimmt werden. Da verschiedene der vorangegangenen Untersuchungen mehr Zeit in Anspruch genommen haben als erwartet, ist absehbar, dass nicht alle der aufgeführten Weiterarbeiten im vorgegebenen Bewilligungszeitraum zum Abschluss gebracht werden können.

Ziel 2: Weitere Experimente sollen durchgeführt werden, um zu untersuchen, ob der beobachtete Verlust an Zellen auf die durch I-SceI induzierten komplexen Läsionen zurückzuführen ist, oder ob dieser Beobachtung eine andere Ursache zugrunde liegt. Geplant sind Live Cell Imaging Experimente mit EGFP gekoppelten 53BP1 um einerseits die Induktion von DSBs durch I-SceI nachzuweisen und andererseits zu beobachten, wie sich die transfizierten Zellen in einem Zeitraum von 48h verhalten. Weiterhin werden PCR mit genomischer DNA von transfizierten Zellen durchgeführt mit Primern, welche die I-SceI Restriktionsschnittstellen flankieren. Die erhaltene Sequenz soll Aufschluss darüber geben, auf welche Weise die Zelle die nah beieinander liegenden DSBs repariert. Aufgrund der notwendig gewordenen Kontrollexperimente verzögert sich der vorgesehene Zeitplan. Zur weiteren Absicherung der Ziele des Projektes werden auch alternative Modellsysteme mit ähnlichen Grundeigenschaften und Möglichkeiten getestet.

Ziel 3: In der Abschlussphase werden Fibroblasten in die Untersuchungen mit involviert.

Ziel 4: Einfluss der ATM-abhängigen Signalkaskade und der Chromatinstruktur auf die Reparatur wird weiter untersucht. In Kooperation mit Jülich werden Genexpressionsstudien nach Modulation der Chromatinstruktur durchgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Universität Rostock, Universitätsplatz 1, 18055 Rostock		Förderkennzeichen: 02 NUK 005D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Biodosimetrie: Ein systembiologischer Ansatz für die Strahlenbiodosimetrie und der Analyse individueller Strahlenempfindlichkeit		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.05.2008 bis 30.04.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 162.186,00 EUR	Projektleiter: Prof. Wolkenhauer	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Ergebnisse des letzten Berichtszeitraums:

Im 1. Halbjahr 2010 ist es uns gelungen, ein kleine Untermenge an Genen zu identifizieren, mit dessen Expressionsmustern die Strahlungsdosis (0 Gy, 0.5 Gy, 1 Gy, 2 Gy und 4 Gy) mit einer hohen Vorhersagegenauigkeit (96 %) bestimmt werden kann. Zur Identifikation dieser potentiellen Biomarker wurde der von uns im Laufe dieses Projektes entwickelte Workflow verwendet, der sowohl bioinformatische als auch statistische Methoden vereint (siehe Be-

richterstattung 2. Halbjahr 2009 und 1. Halbjahr 2010). In Zusammenarbeit mit Prof. Kriehuber wurden unsere Ergebnisse experimentell an unabhängigen Stichproben validiert. Die Ergebnisse wurden in einem Manuskript festgehalten, um dessen Publikation wir uns augenblicklich bemühen.

Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse dieses Berichtszeitraums:

In diesem Berichtszeitraum haben wir uns auf die Analyse von Genexpressionsdaten im Niedrigdosisbereich konzentriert (Bestrahlung von Blutproben mit 0.02 Gy, 0.1 Gy und 0 Gy). Das übergeordnete Ziel ist auch hier, ein möglichst kleines Gen-Set zu identifizieren, mit dem eine akkurate Vorhersage der Strahlungsdosis möglich ist. Da in diesem Bereich noch nicht viele Studien publiziert wurden, interessieren uns jedoch auch Gemeinsamkeiten und Unterschiede auf transkriptioneller Ebene im Vergleich zu den zuvor bearbeiteten Daten (siehe Berichterstattung 1./2. Halbjahr 2009 und 1. Halbjahr 2010). In Zuge dessen identifizierten wir zunächst Gene, die bereits nach einer Bestrahlung im Niedrigdosisbereich dosisabhängige und/oder zeitabhängige Expressionsänderungen aufweisen.

Eine funktionale Analyse der mehr als 100 Gene mit einer signifikanten dosisabhängigen Expressionsänderung zeigte, dass auch im Niedrigdosisbereich bereits Zellzyklus und Apoptosis-regulierende Gene in der Zelle aktiviert werden, wenn auch in einem geringeren Ausmaß als bei höheren Strahlungsdosen. Im Gegensatz zu der Untersuchung der höheren Strahlungsdosen konnte für den Niedrigdosisbereich keine Aktivierung von typischen Signalwegen wie die des p53-pathways nachgewiesen werden.

Des Weiteren arbeiteten wir an der Identifikation potentieller Biomarker für den Niedrigdosisbereich. Es zeigte sich, dass mit dem zuvor identifizierten Gen-Set eine Vorhersage für den Niedrigdosisbereich nicht möglich ist, da diese Gene erst nach einer Bestrahlung mit höheren Dosen verstärkt transkribiert werden. Eine Identifikation von einem neuen auf den Niedrigdosisbereich abgestimmten Gen-Set mit dem zuvor entwickelten Workflow führte zunächst zu relativ geringen Vorhersagegenauigkeiten (60 % - 70 %). Dies liegt an der Tatsache, dass die Änderungen in der Genexpression zwischen zwei niedrigen Strahlungsdosen wesentlich geringer sind als bei höheren Strahlungsdosen, was eine Klassifikation deutlich erschwert. Nach einer methodischen Anpassung unseres Workflows an diese Gegebenheit ist es uns gelungen, ein Gen-Set zu extrahieren, dass nach momentanen Berechnungen die Dosis mit einer 95 %igen Genauigkeit korrekt vorhersagt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Nach der experimentellen Validierung der Ergebnisse durch unsere Projektpartner, möchten wir ein Genregulationsnetzwerk erstellen, das die Interaktionen der regulierten Gene nach Bestrahlung widerspiegelt. Um ein möglichst realistisches Netzwerk erstellen zu können, werden wir auf unterschiedliche biologische Daten zurückgreifen, die in verschiedenen frei verfügbaren Datenbanken abrufbar sind (Proteom- und Genomdaten sowie Gene-Ontology). Ein erster Schritt wird die Identifikation von strahlungsabhängigen Transkriptionsfaktoren und deren Zielgene sein.

5. Berichte, Veröffentlichungen

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

Zuwendungsempfänger: Forschungszentrum Dresden-Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 006A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: Modifikation der molekularen Umgebung von Radionukliden und Bildgebung der Radionuklidmarkierten Substanz - Target Interaktion im Tiermodell		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2008 bis 30.06.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 861.506,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Steinbach	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- zu 2.1 Die routinemäßige Herstellung für die *in vivo*- bzw. *in vitro*-Experimente benötigten [⁹⁰Y]Y-DTPA-Cetuximab-Konjugate für die Arbeiten von TP3 bis TP6 wurde mit reproduzierbarer hoher Qualität (98 %ige radiochemische Reinheit; spezifische Aktivität von 1,2 GBq/mg) erfolgreich fortgeführt.
Untersuchungen mit lyophilisiertem Konjugat haben gezeigt, dass die Lyophilisierung eine gute Möglichkeit darstellt DTPA-Cetuximab-Konjugat langfristig zu konservieren.
- zu 2.2 Die bisher durchgeführten Zellaufnahmestudien mit radioaktiv-markierten Cetuximab-Konjugaten konnten nicht reproduzierbar durchgeführt werden.
- zu 2.3 Erarbeitung und Genehmigung (13.1.2010) des Tierversuchsvorhabens „Radionuklid-Antikörper zur Bildgebung und internen Bestrahlung in Kombination mit externer Strahlentherapie zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle“ (Leiter des Versuchsvorhabens R. Bergmann; Aktz.: 24-9168.11-4/2010-1) Verweis auf den Zwischenbericht von 02NUK006B (TP7). Diese Arbeiten

- werden in Zusammenarbeit mit PD Dr. med. Zips und Frau Koi im FZD durchgeführt.
- zu 2.4 Verweis auf den Zwischenbericht von 02NUK006D. Diese Arbeiten werden von Herrn Prof. Dr. Rodemann und Mohammad Saki aus Tübingen in Zusammenarbeit am FZD durchgeführt.
- zu 2.5 Die verschiedenen mit [^{64}Cu]Cu markierten Cetuximab-Derivate wurden mit PET an tumortragenden Tieren eingesetzt um die Bioverteilung und Biokinetik der Substanzen bildgebend darzustellen. Praktisch zeigten alle Derivate eine hohe Tumoranreicherung, aber auch Aktivitätsakkumulationen in Nieren und Leber. Deshalb wurden doppelt markierte (NIR-Fluoreszenz und ^{64}Cu) Cetuximab-Derivate hergestellt, um die Metabolisierung des Antikörpers zu untersuchen. Die Arbeiten zur Bindungsaffinität, Metabolisierung und der molekularen Bildgebung werden fortgesetzt.
- zu 2.6 Die Auswertung der Ergebnisse hat in Form von Dissertationen begonnen. In unserem Teilprojekt hat der Doktorand Martin Zenker mit seiner schriftlichen Arbeit begonnen.

4. Geplante Weiterarbeiten

- zu 2.1 Auf Anfrage der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Kunz-Schughart und in Rücksprache mit den anderen beteiligten Projektpartnern hat sich TP1 bereit erklärt, ein isotopes [^{90}Y]Y-DTPA-Antikörper-Konjugat für Kontrollexperimente herzustellen, zu charakterisieren und den Projektpartnern zur Verfügung zu stellen.
- zu 2.2 Im Rahmen einer Diplomarbeit werden die Versuchsprotokolle zu den Zellaufnahmestudien überarbeitet und es wird nicht mehr mit lebenden Zellen, sondern mit Zellmembranen gearbeitet, um komplexe Phänomene wie die eventuelle Internalisierung der Konjugate zu unterbinden und somit besser kontrollierbare Versuchsbedingungen zu schaffen.
- zu 2.3 Die entsprechenden Tierversuche werden unter Verwendung tumortragender Mäuse in Zusammenarbeit mit TP7 fortgeführt.
- zu 2.4 Verweis auf den Zwischenbericht von 02NUK006D.
- zu 2.5 Bildgebung zur Substanzevaluierung: Charakterisierung der organspezifischen- und Tumoraufnahme sowie der Elimination radiomarkierter Cetuximab-Konjugate mit weiteren PET-Radionukliden (^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{86}Y).
- zu 2.6 Die Dissertation wird im Laufe dieses Jahres abgeschlossen sein. Darüber hinaus werden die ausgewerteten Ergebnisse in Fachzeitschriften publiziert.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Preparation and characterization of ^{90}Y - and ^{177}Lu -labeled cetuximab for therapeutic applications in vitro and in vivo
 Zenker, M.; Bergmann, R.; Walther, M.; Heldt, J.-M.; Pietzsch, J.; Pietzsch, H.-J.; Steinbach, J.
 Poster: International Symposium on Technetium and other Radiometals in Chemistry and Medicine, 08.-11.09.2010, Bressanone, Italy
 Abstract in referierter Zeitschrift: Nuclear Medicine and Biology 37(2010)6, 723
 Preparation of DOTA-dendron Cetuximab bioconjugates for radioimmunotherapy using ^{90}Y , ^{177}Lu and ^{67}Cu
 Heldt, J.-M.; Zenker, M.; Pietzsch, H.-J.; Bergmann, R.; Steinbach, J.
 Poster: International Symposium on Technetium and other Radiometals in Chemistry and Medicine, 08.-11.09.2010, Bressanone, Italy
 Abstract in referierter Zeitschrift: Nuclear Medicine and Biology 37(2010)6, 696-697
 Induction of DNA-double Strand Breaks via ^{90}Y -DTPA-Cetuximab in Human Squamous Cell Carcinoma Cell Lines to establish EGFR directed Therapy for Tumour Inactivation
 J. Saker, M. Zenker, J.- M. Heldt, M. Baumann, J. Steinbach, U. Kasten-Pisula, E. Dikomey
 Poster: 13. Jahrestagung der Gesellschaft für Biologische Strahlenforschung, 1. – 2. September 2010, Hamburg
 Dual-labeled Cetuximab-based imaging agent for NIR Fluorescence and PET
 Ralf Bergmann, Martin Zenker, Martin Walther, Hans-Juergen Pietzsch, Frank Hofheinz, Joerg van den Hoff, Jens Pietzsch, Jörg Steinbach
 Proceedings of the 2010 World Molecular Imaging Congress S823, Presentation Number 0944A Poster
 Session 2c: In Vivo Studies & Development/Novel Use of Imaging Probes

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 006B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: TP3: Zytotoxizität nach kombinierter interner und externer Bestrahlung in vitro; TP7: Kombinierte interne und externe Bestrahlung von Tumoren - PhD Programm; TP8: Wirkung einer internen oder kombinierten internen und externen Bestrahlungsart auf Normalgewebe		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2008 bis 30.06.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 840.261,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Baumann	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

TP3 gliedert sich in 5 Arbeitspakete:

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

TP7 gliedert sich in 4 Arbeitspakete:

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

TP8 wird in 6 Arbeitspakete aufgeteilt:

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

TP3 (B): Die Penetrationsstudie zur Ermittlung der zeit- und konzentrationsabhängigen Verteilung von C225 im Sphäroid wurde für ein Plattenepithelkarzinom-Zellmodell abgeschlossen ebenso wie die Dosis-Wirkungskurven für C225 in Kombination mit externer Bestrahlung. Die C225-abhängige Veränderung der EGFR-Expression in 2D und 3D Kultursystemen wurde verifiziert. Die Untersuchungen wurden auf ein zweites Sphäroidmodell ausgeweitet. Die Voruntersuchungen an einem Matrixprotein-basierten 2D-Kultursystem für Kombinationsexperimente wurden abgeschlossen (s. Bericht 2010-1). Die Signaltransduktionstudie mit/ohne C225-Gabe unter 2D und 3D-Matrix Wachstumsbedingungen wurde auf das Sphäroidkulturmodell ausgeweitet; wesentliche Unter-

schiede zwischen 2D und 3D Kultursystemen konnten bestätigt werden. (C): Die Untersuchungen zur Bindungskinetik von ^{90}Y -C225 im 2D Kultursystem wurden an einem Zellmodell abgeschlossen. Anhand von Konkurrenzexperimenten konnte verifiziert werden, dass die Bindungskinetik des ausgesuchten C225-Radionuklidkonjugates keinen Affinitätsverlust im Zell-basierten Assay im Vergleich zu C225 aufweist. Die Evaluationen des Zellüberlebens nach C225- oder ^{90}Y -C225-Gabe mit/ohne externe Bestrahlung an klassischen und Matrix-basierten 2D-Kultursystemen wurden weitergeführt. (D): In Tumorzellsphäroiden wurden Aufnahmekinetiken für ^{90}Y -C225 erstellt. Die Darstellung der Wirkung von C225 in Kombination mit externer Bestrahlung unter Bestimmung der Endpunkte „Volume growth delay“ und „Spheroid control dose“ (SCD50) wurde für diese Zelllinie abgeschlossen. Die Untersuchungen an einem zweiten Sphäroid-Zellmodells wurden begonnen. Erste Experimente zum Einsatz von ^{90}Y -C225 (s. Bericht 2010-1) im 3D-Modell zeigen, dass weiterführend vergleichende Untersuchungen mit einem ^{90}Y -Kontrollantikörper angeraten sind. Gleiches gilt für die Matrix-basierten 2D-Zellkultursysteme.

TP7 (A): Für *in-vivo* Untersuchungen kamen humane Tumorenograftmodelle (FaDu, A431) in Nacktmäusen zum Einsatz. (B): Es erfolgte der Nachweis von C225 durch Immunfluoreszenz und Western Blot in Gewebe nach Injektion einer C225-Konzentration (13 μg /Maus), die für eine kombinierte Behandlung relevant ist. (C): Die Experimente zur kombinierten Behandlung von externer (26 Gy, 38 Gy) und anschließender interner Bestrahlung durch ^{90}Y -C225 (2,8 MBq/Maus) in FaDu Tumoren wurden weitergeführt. Die vorläufigen Ergebnisse zeigen, dass die Kombination von externer (26 Gy) und interner Bestrahlung die lokale Tumorkontrolle signifikant zur alleinigen externen Bestrahlung verbessert. Da mit 38 Gy alle extern bestrahlten Tumoren unabhängig von der C225-Applikation kontrolliert sind, werden zusätzlich für die Kombination externe Dosen von 20 Gy und 32 Gy mitgeführt.

TP8: (A) Das Projekt wurde vorbereitet; das Arbeitspaket ist abgeschlossen. (B) Alle relevanten Methoden wurden etabliert. Untersuchungen zur Verteilung von C225 im Tier ergaben eine unspezifische, nicht Rezeptor-assoziierte, lang-anhaltende Akkumulation in zahlreichen Geweben der Maus. Diese ist unabhängig von den Zellen des Immunsystems. (C) Die Untersuchungen an der Mundschleimhaut unter Bestrahlung wurden weitergeführt. In Immunfluoreszenz-Studien wurde ebenfalls eine unspezifische, Immunzell-unabhängige Anreicherung gefunden. Um die Wirkung einer spezifischen Anreicherung in Plattenepithelien zu testen, wurde ein Modell *in-vitro* rekonstituierter Epidermis etabliert. Allerdings wurde festgestellt, dass in diesem organotypischen Modell trotz vielfältiger Modifikation der Kulturbedingungen die Expression von EGFR innerhalb von wenigen Tagen nach Induktion der Differenzierung unter die immunhistochemische Nachweisgrenze sinkt. Damit ist auch dieses Modell für längerfristige Untersuchungen mit Cetuximab nicht geeignet. (D) Die Asservierung von Material nach Applikation des markierten Antikörpers für weitergehende Untersuchungen findet statt. (E) Die Auswertung der Daten erfolgt fortlaufend.

4. Geplante Weiterarbeiten

TP3: Zügiger Abschluss des Arbeitspaketes (C) und Fortführung der Arbeitspakete (D) und (E). Im Fokus steht v. a. die weiterführende Analyse und Verifizierung zytotoxischer Effekte des Radionuklid-konjugierten C225-Antikörperkonjugates im Vergleich zu unkonjugiertem C225 mit und ohne externe Bestrahlung in Matrix-basierten 2D-Assays und im Sphäroidkultursystem auf Basis der technologischen Plattform aus TP3 (A) und (B). Der Einsatz eines ^{90}Y -Kontrollantikörpers wird geprüft.

TP7: Fortsetzung Arbeitspakete (B)-(D) mit Schwerpunkt Dosisereffekt der kombinierten Behandlung, Beginn mit einer weiteren Tumorlinie *in-vivo* und Untersuchung des Einflusses tumorpathophysiologischer Parameter (z. B. Perfusion).

TP8: Fortsetzung Arbeitspakete (B)-(E). Die Optimierung eines *in-vitro* organotypischen Kokultursystems (Vollhautmodell) für humane Zellen – und damit als Modell für ein Normalgewebe mit spezifischer C225-Bindung – zur Ergänzung der Arbeitspakete (B)-(E) steht im weiteren Verlauf im Vordergrund. Daneben wird der Effekt des Dosisertrags im *in vivo* Mausmodell durch die unspezifische Anreicherung von radiomarkiertem Cetuximab – welche auch beim Patienten angenommen werden muss – bestimmt. Es erfolgt der Abschluss des Vorhabens (F) zum geplanten Zeitpunkt. Weiterführende Projekte werden geplant. Die Verfügbarkeit bzw. Optionen für die Generierung einer gentechnisch veränderten Maus, welche den humanen EGFR exprimiert, wird geprüft.

5. Berichte, Veröffentlichungen

M. Ingarciola, C. Dittfeld, L. Koi, D. Zips, M. Baumann, L.A. Kunz-Schughart. Cetuximab penetration and EGFR expression in tumour spheroids: prerequisite for testing a new radiotherapeutic approach. EJC Supplements Vol. 8, Issue 5 Page 214 (Abstract EACR 21, Oslo)

Zuwendungsempfänger: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20251 Hamburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 006C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: Einfluss von EGFR-gerichteten Radionucleotid-markierten Substanzen auf die DNA-Reparatur nach externer Bestrahlung		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2008 bis 30.09.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 119.530,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. rer. nat. Dikomey	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

(Aufgrund eines 3monatigen Auslandsaufenthaltes von Herrn Saker von Juni bis August 2010 [welcher über den DAAD finanziert wurde] beziehen sich die hier dargestellten Ergebnisse auf den verkürzten Zeitraum von September bis Dezember 2010.)

zu A) Charakterisierung geeigneter Zelllinien: siehe Zwischenbericht 2010 I.

zu B) Etablierung des Einsatzes Radionuklid-markierter Substanzen in der Zellkultur: siehe Zwischenbericht 2010 I.

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

Die Experimente zur Erzeugung von DSBs wurden in Abhängigkeit von der Zeit (0, 1, 2, 3 h Inkubation mit Y90-DTPA-Cetuximab, bei 4 °C) mit hoch (UTSCC14) und niedrig (UTSCC15) EGFR exprimierenden Zellen wiederholt. Die ersten Ergebnisse konnten bestätigt werden: eine Inkubation der Zellen mit Y90-DTPA-Cetuximab bei 4 °C (um störende Reparaturprozesse zu verhindern) führt zu einem linearen/zeitabhängigen Anstieg erzeugter DSBs, nachgewiesen in Form von γ H2AX Foci. Das Niveau dieses Anstiegs ist abhängig von der zellulären EGFR Expression, d. h. in UTSCC14 deutlich höher als in UTSCC15 Zellen.

Die Abhängigkeit der Y90-DTPA-Cetuximab-vermittelten DSB-Erzeugung von der EGFR-Menge wurde durch den Vergleich mehrerer unterschiedlich EGFR exprimierender Zelllinien (UTSCC15, FaDuDD, SAS, Cal33, SAT, UTSCC14) genauer untersucht. Die Zelllinien wurden hierzu für 3 h bei 4 °C mit Y90-DTPA-Cetuximab inkubiert und der DSB Nachweis nach einer 20minütigen Schadenserkennungsphase bei 37 °C durchgeführt. Die Ergebnisse bestätigen, dass die DSB-Erzeugung abhängig vom membranständigen EGFR-Level ist (= Bindungsstellen für den Antikörper), dass diese Abhängigkeit allerdings nicht strikt linear verläuft.

Wie zunächst nicht geplant (und dementsprechend auch nicht im Zwischenbericht 2010 I aufgeführt) sollte untersucht werden, ob/wie sich die durch Y90-DTPA-Cetuximab erzeugten DSBs auf die zelluläre Überlebensfähigkeit auswirken. Es kann gezeigt werden, dass bereits der unmarkierte Antikörper DTPA-Cetuximab allein eine Proliferationsverzögerung bewirkt.

Zur Untersuchung der Bedeutung des Isotops und damit der dadurch erzeugten DSBs, wurden UTSCC14 und FaDuDD Zellen nach dem Standardinkubationsschema für 5 min mit Y90-DTPA-Cetuximab (30 nM) inkubiert. Nach Entfernung des ungebundenen Antikörpers wurde den Zellen eine Wachstumsphase von 48 h bei 37 °C gewährt (während der DSBs erzeugt werden, aber aufgrund der Temperatur von 37 °C auch repariert werden). Die nachweisbaren DNA-Schäden entsprechen dementsprechend der Summe erzeugter und reparierter DSBs. Nach diesen 48 h wurden die Zellen vereinzelt und verdünnt ausgesät. Die nach 14 tägiger Wachstumsphase nachgewiesenen Zellkolonien spiegeln den Anteil überlebender / reproduktionsfähiger Zellen wider. Das Überleben von FaDuDD Zellen (mittlerer EGFR Level) wurde danach (im Vergleich zu dem unmarkierten Antikörper) um ca. 40 %, das der UTSCC14 Zellen (hoher EGFR Level) sogar um 90 % durch die Y90-DTPA-Cetuximab Inkubation reduziert. Dieses wichtige Ergebnis zeigt, dass die zuvor detektierten Y90-DTPA-Cetuximab-induzierten DSBs zu einem Absterben der Zellen führen und dass das Ausmaß des Zellsterbens vom EGFR Level abhängt (also vom Angebot der für den Antikörper vorhandenen Bindungsstellen und der dadurch applizierten Dosis). Da alle eingesetzten Zelllinien im p53 Gen mutiert sind, ist ein Absterben der Zellen über Apoptose oder Zellzyklusarrest eher unwahrscheinlich und der durch DSBs und daraus hervorgehenden letalen Chromosomenaberrationen ausgelöste mitotische Zelltod am ehesten wahrscheinlich.

Da wie oben bereits dargestellt eine Inkubation bei 37 °C die Summe erzeugter und reparierter DSBs widerspiegelt, dies aber der tatsächlichen Situation einer potentiellen klinischen Anwendung entspricht, wurde die Kinetik der nach Y90-DTPA-Cetuximab Inkubation nachweisbaren DSBs auch bei 37 °C bestimmt. Dies wurde bisher für drei Zelllinien mit unterschiedlicher EGFR Expression (UTSCC15, FaDuDD, UTSCC14) für bis zu 48h durchgeführt. In allen drei Zelllinien nimmt die Anzahl detektierbarer DSBs innerhalb der ersten 3 h schnell ab und geht nach ca. 3-6 h in ein Plateau über. Sowohl die Anzahl der nach 30 min nachweisbaren DSBs, als auch die Höhe des Endniveaus scheint dabei von der EGFR Menge abzuhängen. Stark EGFR exprimierende Zellen (UTSCC14) zeigen einen deutlich erhöhten Anfangswert und auch ein deutlich höheres Endniveau der DSBs als entsprechend Zellen mit nur mittlerer (FaDuDD) oder schwacher (UTSCC15) EGFR Expression. Dieses wichtige Ergebnis bestätigt, dass der Level des zellulären, insbesondere des membrangebundenen EGFR die Höhe der internen Bestrahlung und damit das Ausmaß der dadurch induzierten DNA-Schädigung bestimmt. Dies wiederum beeinflusst das Zellüberleben nach Y90-DTPA-Cetuximab Inkubation.

4. Geplante Weiterarbeiten

Wiederholung und Ausweitung der Experimente bzgl. des Effektes von Y90-DTPA-Cetuximab auf das Zellüberleben, d. h.:

- Einsatz mehrerer Zelllinien mit unterschiedlicher EGFR Expression
- Inkubation mit Y90-DTPA-Cetuximab für 48h bei 37°C
- Nachweis der überlebensfähigen Kolonien

Wiederholung der Bestimmung der Reparaturkinetik von Y90-DTPA-Cetuximab induzierten DSBs, um zu verifizieren, ob die Reparatur dieser Schäden verlangsamt ist (veränderte Bruchstrukturen / Schadenserkenkung) oder dies eher ein Ausdruck der stetigen Erzeugung weiterer DSBs ist (durch das gebundene Radionuklid).

Wiederholung und Ausweitung der Experimente zum Nachweis residueller DSBs:

- Vergleich mehrerer Zelllinien mit unterschiedlicher EGFR Expression
- Inkubation mit Y90-DTPA-Cetuximab für 48h bei 37°C
- Detektion von γH2AX Foci

Effekt einer Kombination aus Radionuklid-induzierter Bestrahlung plus externer Bestrahlung auf die Erzeugung / Reparatur von Doppelstrangbrüchen

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bisherige Zwischenberichte.

Vortrag GBS 2009 in Essen (J. Saker).

Vortrag GBS 2010 in Hamburg (J. Saker).

Zuwendungsempfänger: Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Geschwister-Scholl-Platz 1, 72074 Tübingen		Förderkennzeichen: 02 NUK 006D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: Einfluss von EGFR-gerichteten Radionuklid-markierten Substanzen auf die Signaltransduktion nach externer Bestrahlung		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2008 bis 30.06.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 112.698,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Rodemann	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

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

Bindungsverhalten und Internalisierung des ^{90}Y -C225

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

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

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

4. Geplante Weiterarbeiten

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

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

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 006E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: TP2: Numerische und praktische Dosimetrie; Dosimetrie für die interne und externe Bestrahlung von Zellkulturen und Versuchstieren		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2008 bis 30.06.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 276.622,00 EUR	Projektleiter: Dr. rer. nat. habil. Henninger	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- 2.1: Der Arbeitsgruppe Tumorpathophysiologie am Kompetenzzentrum OncoRay Dresden wurden berechnete Dosiswerte für Modelle von Zellsphäroiden in der Kulturumgebung bereitgestellt.
Die Arbeiten bezüglich der varianzreduzierenden Methoden wurden intensiviert, erste Varianten in AMOS implementiert und die Ergebnisse überprüft. Dabei wurde die Implementierung der Gewichtsfenstertechnik, orts- und energieabhängig, abgeschlossen. Ausführliche Analysen zu Programmlaufzeit und Varianzschätzung wurden vorgenommen. Unter anderem ergibt sich, dass mit Hilfe dieser varianzreduzierenden Methode eine Rechenzeitverkürzung von bis zu 30 % erreicht werden kann.
- 2.2: Intensive Kalibriermessungen mit dem Mini-BeO-Detektorsystem wurden für 6-, 12-, 24- und das 96-Well-Plate durchgeführt. Das im vorangegangenen Berichtszeitraum erarbeitete Messprotokoll erwies sich geeignet als Standard. Bei weiteren die Zelleversuche begleitenden Messungen mit den Hamburger Projektpartnern ergaben sich jedoch Probleme mit der Reproduzierbarkeit der Detektorantwort bei häufiger Wiederverwendung und hoher Strahlenexposition der Detektoren.
Als Ansatz zur Überwachung der Experimentierbedingungen wurde das von der TU

Dresden entwickelte und erprobte Dosimetriesystem WissDos eingesetzt. Bei ausreichend hohen Elektronenenergien, wie bei 90Y gegeben, und bei ausreichend großen Dosen ist damit eine genaue Kontrolle der relativen Expositionen für diese Messaufgabe möglich. Erste Messungen zeigen stabile Resultate.

Für Bestrahlungen mit geringen Elektronenenergien und für die Nutzung der BeO-Detektoren mit Fasersonden ist eine weitere Miniaturisierung notwendig. Hierzu wurde im Berichtszeitraum ein Verfahren entwickelt, mit dessen Hilfe Prototypen für ultradünne und besonders kleine Detektoren in der Arbeitsgruppe hergestellt wurden.

Im Dezember wurde mit Erhalt der Neugenehmigung nach StrlSchV ein Sperrbereich eingerichtet und die Hochdosis Bestrahlungsstrecke dort in Betrieb genommen. Zwei Quellen wurden installiert. Die ^{137}Cs -Quelle liefert in 1 m Entfernung eine Dosisleistung von 10 mGy/h, die ^{60}Co -Quelle 16 mGy/h. Das Strahlungsfeld hat in diesem Abstand einen Durchmesser von ca. 25 cm. Damit stehen in der Arbeitsgruppe Kalibrierbedingungen zur Verfügung, bei denen die Photonendosen von mehreren Gray, wie sie bei radiobiologischen Versuchen appliziert werden, in akzeptablen Zeiten erreicht werden können. Die hohe Dosisleistung an der Bestrahlungsstrecke eröffnet für die Messung mit den Faseroptischen Sonden die Möglichkeit, die Kalibrierung in den Hochdosisleistungsbereich zu erweitern.

- 2.3: Eine Voraussetzung für die dreidimensionale Dosisberechnung in Versuchstieren ist die Einbindung von Tomogrammen für die spezifische Anatomie und Aktivitätsverteilung in den Versuchstieren in den Transportalgorithmus. Dazu wurden im Bearbeitungszeitraum die Methoden für die Nutzung hochaufgelöster dreidimensionaler Datensätze im ECAT7-Format implementiert. Somit ist die Grundlage geschaffen die vom Projektpartner dem PET-Zentrum des Helmholtzzentrums Dresden-Rossendorf bereitgestellten experimentellen Daten aus dem Kleintier-CT und Kleintier-PET für die Dosisberechnung in allen Organen der Versuchstiere zu nutzen.

4. Geplante Weiterarbeiten

- 2.1: Die bisherigen Arbeiten werden vervollständigt und anschließend abgeschlossen.
- 2.2: Eine Verbesserung des Arbeitsablaufs bei der Verwendung der Mini-BeO-Detektoren bei gemeinsamen Zellexperimenten ist notwendig. Insbesondere die Positionierung in Randlage, die Beibehaltung dieser Positionierung während der Exposition und das Ausschließen eines Lichteinfalles nach Beginn der Bestrahlung sind anspruchsvolle Aufgaben. Das Handling der bestückten Well-Plates muss mit den Projektpartnern noch weiter diskutiert werden.
- Nach der Herstellung der reduzierten MiniBeO-Detektoren können diese nun dosimetrische charakterisiert werden.
- 2.3: Die Arbeiten zum manuellen Verlinken der Daten verschiedene Tomogrammquellen sind aktuell in Bearbeitung. Damit werden z. B. die anatomischen Daten des CTs mit der Aktivitätsverteilung aus dem PET korrekt übereinander gelegt und Abweichungen in der Positionierung, die experimentell bedingt sind, korrigiert.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Oberschleißheim		Förderkennzeichen: 02 NUK 007A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Die Funktion von zellulären Pathways im Verlauf des Auftretens einer genetischen Instabilität von bestrahltem Gewebe		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2009 bis 31.12.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 307.406,00 EUR	Projektleiter: Prof. Atkinson	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

TP2: Modelle für die Abhängigkeit strahleninduzierter genomischer Instabilität von Dosis, Zeit nach Exposition und Alter sollen entwickelt werden. Die Modelle der genomischen Instabilität sollen in Modelle der Krebsentstehung integriert werden. Mit diesen Modellen sollen aussagekräftige epidemiologische Datensätze (z. B. Schwedische Hämangioma Kohorte) untersucht und Konsequenzen für das Strahlenrisiko abgeschätzt werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

TP1: Die im vorherigen Berichtszeitraum gemachten Beobachtungen eines beschleunigten Telomer-Verlustes und daraus resultierender verstärkter chromosomaler Instabilität (Anaphase-Brücken und Mikrokerne nach Bestrahlung) wurde in einem zweiten experimentellen in-vitro System bestätigt. Da-

zu wurde die Rb1-Gen Expression von wt Osteoblasten mittels einer spezifischen siRNA Transfektion um 90 % vermindert.

Für einen formalen Beweis, dass das Rb1-Gen tumorsuppressive Eigenschaften hat, wurde ein lentivirales Expressionssystem entwickelt, mit dessen Hilfe in den nächsten Monaten der zelluläre Phänotyp der telomeren und chromosomalen Instabilität wieder rückgängig gemacht werden sollte („Rescue-Versuch“).

Für eine Sammlung von Osteosarkomen aus heterozygoten Rb1-knockout Mäusen nach 227-Thorium Inkorporation wurden somatische Allel-Verluste der verbleibenden Gen-Kopie mittels Real-Time qPCR bestimmt. Es wurden in mehr als 80 % der Tumoren tatsächlich Verluste des wt Rb1-Alleles bestätigt. Beide Ergebnisse zusammengenommen belegen die Gültigkeit unserer Hypothese, dass eine Keimbahn-Haploinsuffizienz des Rb1 Genes bzw. seines Proteins zu einer verstärkten Ausprägung von genomischer bzw. chromosomaler Instabilität nach Bestrahlung führt, ein anschließender weiterer Allel-Verlust in den strahleninduzierten Tumoren dann den Grad deren Malignität bestimmt.

TP2: In Zusammenarbeit mit TP1 soll die Wirkung des Retinoblastomgens Rb1 für die genomische Stabilität mit Krebsentstehungsmodellen untersucht werden. Mausmodelle mit einer gezielten Keimbahnveränderung der Gene Rb1 bzw. P16 wiesen ein unterschiedliches Verhalten bzgl. Krebsrisiko und Latenzzeiten auf. Diese Daten wurden von TP1 zur Verfügung gestellt. Es wurde ein Programm auf diese Daten angepasst und verschiedene Modelle implementiert, so dass die Mausdaten nun mit verschiedenen Modellen der Krebsentstehung untersucht werden können.

Für die schwedische Hämangioma Kohorte sollen neue Daten zur Verfügung gestellt werden, die zusätzliche Informationen zu den Krebsfällen der Mütter und Schwestern enthalten, woraus sich Abschätzungen zum familiären Brustkrebsrisiko und zur individuellen Strahlensensitivität gewinnen lassen. Diese Informationen wurden bei den Schwedischen Multigenerationen- und Krebsregister beantragt. Die Auslieferung der Daten hat sich verzögert und liegt noch nicht vor, soll aber in Kürze verfügbar sein; dafür soll der Follow-up nun bis 2009 aktualisiert werden. In der Zwischenzeit wurden mathematische Lösungen von neuen Mehr-Stufen Modellen mit Genomischer Instabilität entwickelt und in die Analyseprogramme eingebaut.

4. Geplante Weiterarbeiten

TP1: Mit Hilfe des lentiviralen Rb1 Expressionssystems soll durch ein Rescue-Versuch in den Rb1-defizienten Osteoblasten bestätigt werden, dass die Re-Expression zu einer Wiedererlangung der Telomer- und Chromosomen-Stabilität nach Strahlenexposition führt.

In einer Reihe von humanen Osteosarkomen soll durch Quantifizierung der strahleninduzierten DNA Schäden (gH2AX) und der Chromosomen-Aberrationen (Anaphase-Brücken, Mikrokerne) und Vergleich mit der Rb1, P16, P21 und P53 Proteinexpression untersucht werden, ob eine persistierende Genom-Instabilität auch noch die Malignität humaner Osteosarkome und deren Ansprechen auf eine mögliche Strahlentherapie beeinflusst.

TP2: Die Rb1 und P16 Mausdaten sollen mit Modellen der Krebsentstehung analysiert werden um herauszufinden, ob und in welchem Ausmaß sich eine mögliche Genomische Instabilität bemerkbar machen könnte. Die schwedische Hämangioma Kohorte soll nach Erhalt der Daten mit den neuen Modellen analysiert werden. Das Ziel ist es, sowohl Aussagen zum individuellen/familiären Strahlenrisiko zu gewinnen, als auch die Bedeutung einer potentiellen Genomischen Instabilität auf das Strahlenrisiko zu untersuchen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Smida J, Baumhoer D, Rosemann M, Walch A, Bielack S, Poremba C, Remberger K, Korsching E, Scheurlen W, Dierkes C, Burdach S, Jundt G, Atkinson MJ, Nathrath M.: Genomic alterations and allelic imbalances are strong prognostic predictors in osteosarcoma. Clin Cancer Res. 2010 Aug 15; 16(16):4256-67

Zuwendungsempfänger: Kommunalunternehmen Klinikum Augsburg, Stenglinstr. 2, 86156 Augsburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 007B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Machbarkeit einer Studie zum strahlenbedingten Risiko von Herz-/Kreislaufkrankungen auf Basis des KORA-Patientenkollektives		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2009 bis 31.03.2012	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 91.079,00 EUR	Projektleiter: Kopp	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

In internen Treffen findet ein reger Austausch mit den weiteren Verbundprojekten statt und die Zusammenarbeit wird, wo möglich, intensiviert.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1: Datenerhebung und (Zwischen-)Validierung Kontrolle

AP2: Datenerhebung und (Zwischen-)Validierung Patienten

AP3: Dosimetrie

AP4: statistische Auswertung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Die Datenerhebung des Bezugskollektivs (250 Kontrollprobanden) wurde im Zeitraum Juli bis Oktober 2010 durchgeführt, die Digitalisierung der Daten mittels Access-Programm ist im Gange.

AP2: Auf Grund der Altersvorgabe durch das Bezugskollektivs (< 65 Jahre) dauert die Datenerhebung der Herzinfarktpatienten noch an (bisher 120 Patienten), die Digitalisierung erfolgt parallel.

AP3: Das Dosimetriemodell zur Herzdosis bei CT Untersuchungen ist in der Korrekturphase und soll in der nächsten Zeit veröffentlicht werden.

AP4: Einarbeitung in das Statistikprogramm SAS läuft.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1, AP2, AP4:

Die Befragung soll bis Frühjahr 2011 abgeschlossen sein. Mit Hilfe von Statistikprogrammen und mit der Unterstützung von Statistikern aus dem Bereich der Epidemiologie des Helmholtzzentrums München soll die Auswertung der ermittelten Daten erfolgen.

AP3:

Die Veröffentlichung des Dosimetriemodells zu CTs soll abgeschlossen werden, eine weitere für die Herzdosimetrie bei konventionellen Röntgenuntersuchungen ist in Arbeit.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bisher nur interne Berichte und Präsentationen bei den Treffen der Verbundpartner, wobei eine Veröffentlichung des Dosimetriemodells fürs Herz kurz bevor steht und eine weitere angestrebt wird (s. o.).

Zuwendungsempfänger: Ludwig-Maximilians-Universität München, Geschwister-Scholl-Platz 1, 80539 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 007C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Implikationen für Strahlensensitivität und Krebsrisiko		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2009 bis 31.12.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.109.411,00 EUR	Projektleiter: Prof. Wichmann	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Auswertung der genomweite Assoziationsanalyse (504 LUCY Patienten und 485 Kontrollen) und der deutschen Lungenkrebs-Replikationsstudie (2342 Fälle und 2862 Kontrollen).
- AP2: In der 2D-Proteinelektrophorese je einer sensitiven und einer resistenten LUCY-Linie sowie 3 Kontrolllinien zeigten ca. 2-5 % der Proteine veränderte Expression nach Bestrahlung mit

1Gy, ca. 10 % nach Bestrahlung mit 10Gy. Die MALDI-MS Analysen der veränderten Proteinspots sind abgeschlossen. Array-Analyse der miRNA-Expression in den 5 Linien in Kooperation mit TP 2b.

- AP3: In 2 Lucy-Linien (sensitiv + resistent) und 2 Kontrollen (AT Patient und Kontrolle) wurden strahlenregulierte miRNAs 4 h und 24 h nach Behandlung identifiziert. Expression von ATM und NBS wurde in den untersuchten LUCY Linien durch Western Blot analysiert, ebenso wie die von EBNA1. EBNA1 Expression korrelierte nicht mit Strahlenempfindlichkeit.
- AP4: 2 LUCY-Zelllinien (sensitiv und resistent) und 2 Kontrollen (AT-Patient und AT-Bruder) wurden durch quantitative Western-Blots auf Veränderung von 6 verschiedenen post-translationalen Histonmodifikationen nach Bestrahlung gescreent. Hierbei wurden individuelle Unterschiede zwischen den Linien festgestellt. Die Analyse des p16 Methylierungsstatus wurde begonnen.
- AP5: Die Etablierung neuer epithelialer Karzinom- und Normalzelllinien aus Gewebeproben der Wales Cancer Bank wurde begonnen. Die mit FANCA transfizierten Zelllinien wurden weiter funktionell untersucht. Die zytogenetische Charakterisierung der neuen Zelllinien aus Proben des Klinikums rechts der Isar liegt vor.
- AP6: 42 SNPs (Lungenkrebs-SNPs aus internationalen Studien sowie Kandidaten-SNPs bezüglich Doppelstrangbruch-Reparatur) wurden in 706 Proben der Indoor Radon-Studie und alters- und geschlechtsgematchten KORA-Kontrollen genotypisiert.
- AP7: Im Rahmen der Wismutkohorte zeigten die Risikofaktoren Radon, Quarzfeinstaub und Arsen auch nach Adjustierung einen statistisch signifikanten Risikoanstieg. Weitere Abhängigkeiten wurden in ersten Modellen geprüft. Von 280 nichterkrankten ehemaligen strahlenexponierten Wismutbeschäftigten wurden Blutproben gesammelt. Von 81 an Lungenkrebs erkrankten ehemaligen Wismut-beschäftigten liegen DNA-Material und Expositionsdaten vor.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Gegenüberstellung der Ergebnisse mit internationalen Veröffentlichungen (ILCCO)
- AP2: Validierung der Kandidaten-Proteine aus 2D-GE mittels Westernblots und der Expression von Kandidaten-miRNAs mittels quantitativer RT-PCR .
- AP3: miRNA-Analyse in weitere LUCy-Linien und Korrelation mit Strahlenempfindlichkeit; Korrelation der miRNA-Daten mit Proteom-Daten aus AP2; Untersuchung der Expression von 36 apoptose-relevanten Proteinen durch Proteom Profiler Array
- AP4: Quantitative Analyse der ausgewählten Histonmodifikation in 4 weiteren LUCY-Zelllinien. Abschluss der DNA-Methylierungsanalyse.
- AP5: Fortführung der zytogenetischen Charakterisierungen der neuen Linien; Abschluss der funktionellen Analysen nach FANCA Überexpression, Fertigstellung der BAC Arrays.
- AP6: Auswertung der Genotypisierungsdaten.
- AP7: Entwicklung verfeinerter statistischer Modelle zur Untersuchung von Kombinationseffekten. Fortführung der Sammlung der Bioproben und genomweite Assoziationsstudien

5. Berichte, Veröffentlichungen

Guertler A et al., The WST survival assay – an easy and reliable method to screen radiation sensitive individuals, *Radiation Protection Dosimetry* 2010; doi: 10.1093/rpd/ncq515

Truong T et al. International Lung Cancer Consortium: Replication of susceptibility loci on chromosome 15q25, 5p15 and 6p21. *J Natl Cancer Inst* 102(13):959-71 (2010)

Bauer V et al. Establishment and molecular characterization of a cell culture model of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), *Genes* 1:388-412 (2010)

Zuwendungsempfänger: Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz		Förderkennzeichen: 02 NUK 007D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Kindliches Krebsrisiko nach diagnostischen Strahlenuntersuchungen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2009 bis 31.12.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 252.449,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Blettner	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

TP3a:

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

TP3b:

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

Bezug zu anderen Vorhaben:

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

TP3b: Für den Berichtszeitraum:

- Beginn der Erhebung der Dosisdaten (PACS) in allen Kliniken
- Imputation der Patientenparameter, wo benötigt
- Recherche der Referenzwerte oder Protokolle für fehlende Dosiswerte

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

TP3b:

Wie angekündigt wurde die Dosisparametererfassungssoftware erstmalig eingesetzt und 2 Testphasen unterzogen. Ca. 95 % des Datenbestandes der Mainzer Radiologie sind somit erfasst worden. Die noch nötigen Änderungen an der Software sind im Januar durchgeführt worden, und die Erhebung wird demnächst in Mainz und anschließend anderen Kliniken fortgesetzt.

Die Daten aus dem Universitätsklinikum Mannheim sind soweit erhoben worden und die fehlenden Patienteninformationen aus den klinischen Informationssystemen noch erhoben worden. Eine intensive Sichtung der Daten ist für Februar vorgesehen.

Eine Auswertung der gängigen CT-Protokolle führte zu unerwartet schlechten Ergebnissen. Die Protokolle zu vielzählig und die Inhalte zu unspezifisch, um darauf aufbauend eine Dosisrekonstruktionsstrategie für Untersuchungen mit fehlenden Dosiswerten entwickeln zu können. Alternativ wird nun versucht, jene Parameter mit dem größten Einfluss zu bestimmen, um auf deren Grundlage individuelle Dosen schätzen zu können.

4. Geplante Weiterarbeiten

TP3a:

Dieses Teilprojekt ist abgeschlossen.

TP3b:

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

Explizit soll die Dosiserhebung in Mainz beendet werden. In Mannheim soll die Kohorten- und Dosiserhebung erfolgen. Trier und Freiburg sind dabei, eingeschlossen zu werden. Die ersten Subkohorten sollen mit dem Kinderkrebsregister abgeglichen werden. Risikogruppenklassifikationen sollen erstellt werden und die Software zur Erfassung ersten Test unterzogen werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum entstand eine aktuell im Druck befindliche aber noch nicht referenzierbare Publikation: „Computed tomography in children – multicenter cohort study design for the evaluation of cancer risk“; L. Krille, A. Jahnen, P. Mildenerger, K. Schneider, G. Weisser, H. Zeeb, M. Blettner; European Journal of Epidemiology.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 007E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Einfluss von Rb1 Gen-Variationen auf die Ausbildung akuter Nebenwirkungen und auf das Auftreten bösartiger Strahlenspätchäden nach den bei einer konventionellen Strahlentherapie angewendeten Gamma-Dosen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2009 bis 30.06.2012	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 401.619,00 EUR	Projektleiter: Prof. Atkinson	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Im Rahmen des geplanten Forschungsverbundes sollen epidemiologische, in vivo-, und in vitro Untersuchungen durchgeführt werden, um die Bedeutung der strahleninduzierten genomischen Instabilität bei der individuellen Ausprägung von Strahlenschäden zu untersuchen. Gene und Genvarianten sollen identifiziert werden, die ein erhöhtes individuelles Risiko für die Ausbildung strahleninduzierter Akut- und Spätchäden vermitteln.

Im Teilprojekt E sollen die Auswirkungen der genomischen Instabilität in klinischen Modellen analysiert werden. In Teilprojekt 1 (Federführend Atkinson) wird die Auswirkung von Retinoblastom-Mutationen bei Tumor- und Normalgewebe nach therapeutisch relevanten Strahlendosen erforscht.

In Teilprojekt 2 (federführend Multhoff) soll die Stressantwort von Normalgeweben (Endothelzellen) und Tumorzellen auf niedrig dosierte Bestrahlung (subletale Bestrahlung) untersucht werden. Als Parameter der Stressantwort soll die Expression von Hsp70, nicht-klassischen MHC Molekülen (MICA/MICB, HLA-E) sowie Molekülen der Zelladhäsion (z. B. ICAM-1) und Survivin in den Zellen, auf der Zelloberfläche und im extrazellulären Milieu analysiert werden. Es hat sich gezeigt, dass die Expression von Hsp70 und HLA-E auf Endothelzellen nach Bestrahlung gesteigert ist. In der Zukunft sollen immunologische Konsequenzen dieser veränderten Expressionsmuster näher untersucht werden.

Nach Abschluss der in vitro Untersuchungen sollen ausgewählte Parameter der Stressantwort auf eine subletale Bestrahlung in einem C57/BL6 Mausmodell untersucht werden. Darüber hinaus ist geplant, Blut- und Serumproben von Tumorpatienten vor und nach Bestrahlung zu asservieren, um die in vivo Relevanz der in vitro Untersuchungen zu überprüfen. Teilprojekt 1 und 2 sind mit dem Arbeitspaket 02NUK007A direkt verknüpft.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

TP1:

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

TP2:

- Bestrahlung (0 Gy, 2 Gy) von Tumorzelllinien und Endothelzellen
- Western Blot Analysen der Zellen (Hsp70, Survivin)
- Durchflusszytometrische Analysen der Zellen (Hsp70, Survivin, MICA/MICB, HLA-E, ULBP1-3)
- Analysen der Zellkulturüberstände vor und nach Bestrahlung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

TP1:

An einer größeren Sammlung von Osteosarkom-Proben aus deutschen Kliniken wurde die genomweite Analyse von DNA-Kopienzahl-Änderungen und Allel-Verschiebungen abgeschlossen und publiziert (Clinical Cancer Research, 2010). Diese dient nun als Referenz für die Untersuchung einer definierten Sammlung von Knochentumoren, die als Spätfolge einer vorhergehenden Strahlentherapie aufgetreten waren. Im Vergleich zu den Beobachtungen bei spontanen Osteosarkomen zeigten die strahlenassoziierten Fälle in mehr als 80 % genetische Merkmale, die ein schlechtes therapeutisches Ansprechen und ungünstige Prognose vermuten lassen. Die Unterschiede zwischen den spontanen und den strahlenassoziierten Osteosarkomen war aber in erster Linie quantitativer Art: der Typ und die Struktur der genetischen Veränderungen war in beiden Kollektiven vergleichbar, woraus sich ableiten lässt, dass Strahlung keine grundsätzlich anderen Mechanismen der Krebsentstehung induziert als sie auch bei spontanen Tumoren auftreten. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden als Manuskript bei „Mutation Research“ zur Publikation eingereicht.

Es wurden weiterhin Zelllinien von humanen Osteosarkomen in-vitro bestrahlt und die Signal-Kaskade vom primären DNA-Schaden (gH2AX-Foci), bis zur P53-Stabilisierung, P21-Induktion und Rb1-Phosphorylierung bestimmt. Es hat sich gezeigt, dass dieser klassische Signalweg die Strahlensensitivität der Osteosarkom-Sammlung nur unvollständig beschreiben kann und es vermutlich alternative bzw. redundante Mechanismen der Strahlenantwort gibt.

Die Untersuchungen an primären Zellen aus Patienten-Normalgewebe haben sich auf Grund logistischer Schwierigkeiten (Restriktivere Handhabung der Arbeit mit Human-Material auf Grund neuer Biostoff-Verordnung, Ethik-Antrag) verzögert. Durch eine zusätzlich vereinbarte Kooperation mit der Klinik für Strahlenonkologie der LMU München soll diese Verzögerung im kommenden Berichtszeitraum aufgeholt werden.

TP2:

Es wurde eine Technik entwickelt um aus frisch gewonnenen Sarkom-Tumorbiopsien (Chondrosarkom, Osteosarkom, Ewing's Sarkom) vitale Einzelzellsuspensionen herzustellen, die dann sofort hinsichtlich ihrer Hsp70 Membranexpression durchflusszytometrisch analysiert wurden. Von der restlichen Zellsuspension wurde versucht Zellkulturen anzulegen. Allerdings stellte sich die Kultivierung des Primärmaterials speziell bei Sarkomproben als schwierig dar, da zumeist Fibroblasten in der Zellkultur angewachsen sind. Darüber hinaus beinhaltet die Kultivierung der Zellsuspension das Risiko einer Selektion auf bestimmte Tumorzellsubpopulationen. Deshalb sind bislang, die Daten der aus den frischen Biopsien gewonnen Untersuchungen am relevantesten. Derzeit werden die vorhandenen Tumorzelllinien hinsichtlich ihrer tumorspezifischen genetischen Marker analysiert und erneut einer durchflusszytometrischen Untersuchung unterzogen, um Unterscheide die möglicherweise durch die Kultivierung der Zellen entstanden sind zu identifizieren.

4. Geplante Weiterarbeiten

TP1:

Für das klonogene Überleben bestrahlter Osteosarkom-Zellen und Lymphozyten aus Strahlentherapie-Patienten soll ein semi-automatischer Limiting-Dilution-Assay für Fluoreszenz gefärbte Zellen in 96-well Platten etabliert werden. Damit sollen die begonnenen Messungen der Strahlenempfindlichkeit von Patienten und Tumoren grundlegend beschleunigt und objektiviert werden.

An den Patienten-Lymphozyten aus den beiden Münchener Strahlen-Kliniken sollen Stress-Granula sowie Änderungen in der Expression von mikro-RNAs bestimmt werden.

An den Osteosarkom-Zelllinien soll mittels Limiting-Dilution Assay ihr klonogenes Überleben nach Bestrahlung bestimmt werden. Die bisher durchgeführten Messungen der Protein-Expression von P53, P16, P21 und Rb1 sollen durch Bestimmung von möglichen Änderungen der mikro-RNA Level und von epigenetischen Histon-Änderungen unterlegt werden. Damit soll die Hypothese geprüft werden, dass sich stress-induzierte Änderungen der Protein-Expression nur zum Teil auf die Gen-Regulation zurückführen lassen, sondern auch epigenetisch kontrolliert werden.

TP2:

An den Maus und humanen Osteosarkomzelllinien soll die Hsp70 Membrane-expression vor und nach Bestrahlung bestimmt werden. Darüber hinaus wird der Hsp70 Protein und Antikörpergehalt im Serum von tumortragenden Mäusen vor und nach in vivo Bestrahlung bestimmt werden. Dazu wurde ein Enzyme Linked Immuno Absorbent Assay etabliert und validiert.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Oberschleißheim		Förderkennzeichen: 02 NUK 008A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Physikalisch-technische Optimierung und Quantifizierung von CT-Systemen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2009 bis 31.12.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 231.229,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. rer. nat. Hoeschen	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Die globalen Zielsetzungen dieses Projektes sind:

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- Entwicklung von physikalischen Verfahren, mit deren Hilfe in der alltäglichen Praxis zum Einsatz kommende CT-Scanner evaluiert und quantitativ verglichen werden sollen.
- Test unseres neu entwickelten Verfahrens an CT-Scannern in einem Münchner Klinikum. Dabei streben wir auch den Vergleich mit bisher zum Einsatz kommenden Evaluierungsmethoden an.
- Ein alternatives Verfahren wurde in Zusammenarbeit mit der US-amerikanischen Food and Drug Administration weiterentwickelt, um mit mathematisch verbesserten Methoden CT Scanner zu charakterisieren.
- Monte-Carlo Simulationen von neuartigen CT-Geräten, die in unserer Abteilung entwickelt wurden.
- Charakterisierung von neuartigen CT-Geräten mit Hilfe der von uns (weiter-) entwickelten Evaluierungsmethoden (s. oben).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- Charakterisierung des von unserer AG entwickelten, neuartigen CT-Gerätes (Watch-Scanner)
- Monte-Carlo Simulationen bzgl. des neuen CT-Gerätes (Watch-Scanner)
- Charakterisierung von Rauschen und des Signal-zu-Rauschverhältnisses in der CT mit Hilfe des „task-based Ansatzes“
- Weitere Messungen bzgl. der inhärenten, charakteristischen Filterung eines CT-Scanners
- Initiierung einer Kooperation mit einer Forschergruppe von der Universitätsklinik Lausanne bzgl. der Beurteilung rekonstruierter dreidimensionaler Bilddaten mit Hilfe Mathematischer Modellierung
- Vorbereitung eines Vortrages über unseren Verbund und über die Ergebnisse, die wir erzielt haben, August 2010
- Vorbereitung und Durchführung des Verbundtreffens in München, November 2010
- Charakterisierung von CT-Geräten mit Hilfe neuartiger Auswerteverfahren (Task-based approach); Zusammenarbeit mit FDA (Food and Drug Administration, USA).

4. Geplante Weiterarbeiten

- Überarbeitung des wissenschaftlichen Artikels bzgl. der Charakterisierung von konventionellen CT-Geräten
- Fertigstellung einer Publikation bzgl. der durchgeführten Monte-Carlo Simulationen neuartiger CT-Systeme

5. Berichte, Veröffentlichungen

Mehrere in Vorbereitung, im Berichtszeitraum keine erschienen.

Zuwendungsempfänger: Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Grabengasse 1, 69117 Heidelberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 008B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Klinische Konzepte zur Minimierung der Strahlentherapie in der CT des Thorax		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2009 bis 31.12.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 201.824,88 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Kauczor	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

Die medizinisch-radiologischen Projekte des Forschungsvorhabens werden eng mit den physikalischen Forschungsvorhaben des Teilprojekts 02NUK008G in sehr enger Abstimmung durchgeführt.
Bezug zu / Zusammenarbeit mit weiteren Vorhaben: keine.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Abgeschlossen.
- AP2: Projekttreffen „Herbst“, 19.11.2010, München: Vorstellung aktueller Stand/Ergebnisse des Forschungs-

vorhabens; Abstimmung weitere(s) Vorgehen/teilprojektübergreifende Zusammenarbeit.

- AP3: Die Auswertung zur Charakterisierung pulmonaler Rundherde auf Niedrigdosis CT Aufnahmen der Lunge im Vergleich zur Standarddosis wurde abgeschlossen, Paper erstellt und eingereicht. Ansonsten ist dieser Punkt abgeschlossen.
- AP4: In Kooperation mit 02NUK008G wurde die Beschaffung eines anthropomorphen Lungenphantoms auf den Weg gebracht. Phantommessungen (geometrisch/anthropomorph) von Standard- & Low-dose Thorax-CT wurden an den zur Verfügung stehenden CT-Scannern (Siemens Somatom Definition, Philips Brilliance „iCT“) durchgeführt und Bildrauschen, Niedrigkontrast, Auflösung in Korrelation zu Dosis-messgrößen ausgewertet. In Kooperation mit 02NUK008G wurden Studien zur Dosisreduktion iterativer CT-Bildrekonstruktion (Philips „iDose“) für die CT des Herzens und des Thorax im Tierversuch und in Verlaufsuntersuchungen bei Patienten durchgeführt.
- AP5: Es wurde eine Folgestudie zur Dosisbelastung in Korrelation mit Bildrauschen, Kontrast-zu-Rauschen und Signal-zu-Rauschen bei der Dual-Energy CT der Leber im Vergleich zum Standardprotokoll mit 120 kV Röhrenspannung und einem dosisreduzierten Scanprotokoll mit 80 kV (Kooperation mit 02NUK008G) durchgeführt. Es wurde eine Single-Energy Nativ-CT mit einer Dual-Energy KM-verstärkten CT Cholangiographie verglichen. Aus dem Dual-Energy-Datensatz wurde das Jod entfernt und ein virtueller Nativ-Scan gerechnet. Der virtuelle Nativ-Scan zeigte ein nicht signifikant schlechteres Signal-zu-Rauschen, aber ein signifikant geringeres Kontrast-zu-Rauschen bei ebenfalls signifikant niedrigerer Strahlenbelastung: 3,6 mSv gegenüber 5,1 mSv (-30 %). Zusätzlich wurden Arbeiten zum Einsatz der Kontrastmittelgestützten Dual-Energy-CT zur Perfusions-Untersuchung des Pankreas unternommen.
- AP6/7: Für die CT des Herzens wurden Protokolle mit prospektivem und retrospektivem EKG mit und ohne Dosismodulation verglichen. Die Bildqualität zeigte keine signifikanten Unterschiede für eine Herzfrequenz bis 75/Minute. Mittels Dosismodulation konnte die Strahlenbelastung um 30 % auf 9,2 mSv, mittels prospektiver Triggerung um 75 % auf 3,1 mSv gesenkt werden.
- Kooperation mit 02NUK008G: Phantomstudie mit anthropomorphem Phantom aus Wirbelkörpern zur Optimierung des Kontrast-zu-Rauschverhältnisses bei möglichst geringer Dosis für die Darstellung von Spinalarterien. Dabei wurden im Vergleich zum Standardprotokoll mit 120kVp Röhrenspannung systematisch die Parameter Röhrenspannung (80, 100, 120, 135 kVp), Röhrenstrom-Zeit-Produkt (60-330 mAs) und Kontrastmittelkonzentration variiert. Vorbereitung einer Publikation zu diesem Thema.
- In Kooperation mit 02NUK008G und er Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Mainz: Tierexperimentelle Studie (10 Schweine, 7 Dosisstufen, 3 Rekonstruktionsvarianten) zur 4D-Thorax-CT für Standarddosis-CT mit gefilterter Rückprojektion versus iterativ rekonstruierter Niedrigdosis-CT.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP2: Teilnahme Projekttreffen „Frühjahr“, vorgesehen 01.06.2011 auf „92. Deutschen Röntgenkongress“, Hamburg & Teilnahme Diplomaden-/Doktorandentreffen, geplant 31.05./01.06.2011, Hamburg
- AP3: Publikation der aktuellen Auswertung.
- AP4: Auswertung in Bezug auf Bildrauschen und erreichbare Auflösung in Korrelation zu Dosis-messgrößen. Nachfolgend Durchführung der Messungen der Strahlenexposition von Standard- und dosisreduzierten Protokollen für Thorax-CT mittels geometrischer Phantome zur Bestimmung von Dosisindizes (CTDI) und Dosislängenprodukten (DLP) an zwei weiteren CT-Scannern anderer Hersteller, gleiche Methodik (Kooperation mit 02NUK008G).
- AP5: Untersuchungen zur dosis-sparenden CT der Gewebedurchblutung (Perfusion) mittels Dual-Energy CT am Beispiel des Pankreas.
- AP6/7: Kooperation mit 02NUK008G: Phantommessungen mit geometrischen und anthropomorphen Phantomen (Lungenphantom) mit Standard- und dosisreduzierten Protokollen für Thorax-CT zur Auswertung in Bezug auf Bildrauschen, Niedrigkontrastverhalten und erreichbare Auflösung in Korrelation zu den vorher bestimmten Dosis-messgrößen. Hier Untersuchungen zur den Möglichkeiten der iterativen Bildrekonstruktion zur noch weitergehenden Dosisreduktion bei der CT des Thorax und des Herzens.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Sommer CM; Schwarzwaelder CB, Stiller W, Schindera ST, Stampfl U, Bellemann N, Holzschuh M, Schmidt J, Weitz J, Grenacher L, Kauczor HU, Radeleff BA. Iodine removal in intravenous dual energy CT-cholangiography: is virtual non-enhanced imaging effective to replace true non-enhanced imaging. Eur J Radiol accepted

Hosch W, Heye T, Schulz F, Lehrke S, Schlieter M, Giannitsis E, Kauczor HU, Katus HA, Korosoglou G. Image quality and radiation dose in 256-slice cardiac CT: comparison of prospective vs. retrospective image acquisition protocols. Eur J Radiol in press

Zuwendungsempfänger: Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 008C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Präklinische Evaluation innovativer CT- und MRT-Bildgebungsverfahren mit optimierter Strahlenexposition		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2009 bis 31.12.2011		Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010
Gesamtkosten des Vorhabens: 526.166,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Rummeny

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Zum Arbeitspaket 1 wurden folgende Arbeiten durchgeführt:

- Implementation des OPED-Verfahrens mit sequentiellen Rohdaten des Siemens Somatom Sensation 64 und des Siemens Definition. (1a)
- Analyse der Resortierungsansätze für Spiral-CT Daten. (1a)

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

Zum Arbeitspaket 2 wurden folgende Arbeiten durchgeführt:

- BFS-Antrag zur Untersuchung der Myocardperfusion mittels CT ist bewilligt. (2a)
- Präklinische Evaluation der Myocardperfusion mittels CT ist am Schweinemodel durchgeführt, ausgewertet und in Vorbereitung zur Publikation. (2b)
- Erste klinische Untersuchungen der Myocardperfusion mittels CT am Patienten. (2a)

Zum Arbeitspaket 3 wurden folgende Arbeiten durchgeführt:

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

Zum Arbeitspaket 4 wurden folgende Arbeiten durchgeführt:

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

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

4. Geplante Weiterarbeiten

Zu Arbeitspaket 1:

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

Zu Arbeitspaket 2:

- Weiterführung der klinischen Studie.
- Vorbereitung weiterer BFS-Anträge für Leberperfusion.
- Etablierung und Entwicklung von Perfusions-Auswerteverfahren.

Zu Arbeitspaket 3:

- Komplettierung der Automatisierung.
- Vervollständigung der Dosiskalkulation.
- Entwicklung von Standardauswertungen.

Zu Arbeitspaket 4:

- Weiterführung der Ausbildung.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Initial Evaluation of Clinical Myocardperfusion via a 256-Slice MDCT, D. Münzel, P.B. Noël, A. Fingerle, A. Schneider, E.J. Rummeny, A. Huber; Under Review with Investigative Radiology 2011.

Initial Performance Characterization of a Clinical Noise Suppressing Reconstruction Algorithm for MDCT. P.B. Noël, A. Fingerle, B. Renger, L. Goshen, D.K. Müller, E.J. Rummeny, M. Dobritz; Under Review with European Radiology 2011

Charakterisierung eines Rauschunterdrückenden Rekonstruktions-Algorithmus. P.B. Noël, A. Fingerle, B. Renger, D.K. Müller, E.J. Rummeny, M. Dobritz; DGMP Tagung in Freiburg 2010

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

A Clinical Comparison Study of a novel Statistical Iterative - and Filtered Backprojection Reconstruction. P.B. Noël, A. Fingerle, B. Renger, L. Goshen, D.K. Müller, E.J. Rummeny, M. Dobritz. SPIE Medical Imaging 2011

Comparing image quality and radiation dose between new generation MDCT and CBCT systems. O. Sultan, M. Dobritz, B. Renger, E.J. Rummeny, P.B. Noël; SPIE Medical Imaging 2011

Zuwendungsempfänger: Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 14195 Berlin		Förderkennzeichen: 02 NUK 008D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Reduktion der Strahlenexposition von Patienten auf dem Gebiet der CT-Angiographie, der Abdomen-CT und der Dual Source CT		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2009 bis 31.12.2012	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 467.028,00 EUR	Projektleiter: Dr. Meyer	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Gesamtvorhaben umfasst an der Charité:

- Zunächst wird die Thermolumineszendsosimetrie in der Radiologie zur Messung der Strahlenexposition am Alderson-Phantom und am Patienten etabliert.
- Anschließend wird ein bisher nicht auf dem Markt verfügbares anthropomorphes Gefäßphantoms für den Einsatz im Alderson-Phantom gebaut. Mit Hilfe dieses Phantoms werden die bisher verfügbaren Untersuchungsprotokolle zunächst experimentell in Hinblick auf die Bildqualität und die Strahlenexposition optimiert. Anschließend erfolgt die klinische Überprüfung in einer Patientenpilotstudie.
- In Zusammenarbeit mit dem Helmholtz-Zentrum werden die Rohdaten der CT-Untersuchungen mit dem am Helmholtz-Zentrum entwickelten neuen Bildrekonstruktionsalgorithmen am Phantom und in einer Patientenpilotstudie in Hinblick auf die Dosisreduktion untersucht und weiterentwickelt. Ziel ist es eine Dosisreduktion von etwa 50 % zu erreichen. Die so gewonnen Bilder werden im Hinblick auf die Genauigkeit der Stenosequantifizierung mit dem Goldstandard (bisheriges Standarduntersuchungsprotokoll) verglichen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden die Gefäßphantome weiter optimiert, im Alderson Phantom für eine Standardgröße unter Variation der Strahlenexposition gemessen und ausgewertet. Es zeigt sich, dass die Strahlenexposition im Vergleich zu ablierten Abdomen-CT-Protokollen um etwa 10-30 % gesenkt werden kann. Weiterhin konnte in einer umfangreichen retrospektiven Patientenstudie gezeigt werden, dass die CT-Angiographie der Becken- und Beingefäße eine zuverlässige Bildgebungsmodalität mit einem weiten Indikationsspektrum darstellt. Die Publikation der Daten wird zurzeit vorbereitet.

Der OPED-Algorithmus wurde seitens der Verbundpartner am Helmholtzzentrum (02NUK008A) und am Klinikum rechts der Isar (02NUK008C) weiterentwickelt und die ersten Messungen an Phantomdaten aus der Charité werden zurzeit ausgewertet.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im nächsten Berichtszeitraum ist die Übertragung auf das zurzeit in Anschaffung befindliche antropomorphe Gesamtkörperphantom sowie auf verschiedene Körperfettmassen des Alderson Phantoms vorgesehen.

Weiterhin ist die Auswertung der ersten Phantommessungen mit dem OPED-Algorithmus und nach entsprechender Weiterentwicklung der Software am Klinikum Rechts der Isar die Übertragung auf Phantommessungen am CT-Gerät der hiesigen Klinik vorgesehen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Ammerländer Heerstr. 114-118, 26129 Oldenburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 008E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Individuelle Dosisbestimmung und Berechnung		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2009 bis 31.07.2012		Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010
Gesamtkosten des Vorhabens: 314.803,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Poppe

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

1.1 Modifikation von Voxelmodellen des Menschen für Monte Carlo Simulationen zur Parametrisierung von individuellen Einflüssen auf Organdosen beim CT

Das entwickelte Programm zur Modifikation der Voxelmodelle der ICRP-Referenzmensch nach Eingaben des Nutzers mit Hilfe eines Bestrahlungsplanungssystems aus der Strahlentherapie (Oncentra MasterPlan) wurde um weitere Funktionen erweitert und mit einer GUI ausgestattet. Die Verknüpfung mit einem strahlentherapeutischen Bestrahlungsplanungssystem bietet zusätzlich die Möglichkeit übliche Algorithmen zur Fusion von Bilddaten (Mutual Information) zu verwenden, um die Voxelmodelle mit realen CT-Daten von Patienten zu matchen. Dadurch können einzelne individuelle Eigenschaften auf die Voxelmodelle übertragen werden.

An den modifizierten Voxelmolelln wurden durch Monte Carlo Simulationen mit dem Programm GMctdospp der Fachhochschule Gießen-Friedberg systematische Untersuchungen zum Einfluss des Umfangs des Patienten durchgeführt. Die Ergebnisse können dazu genutzt werden, die Berechnung von Organdosen auf Basis von Konversionsfaktoren, die an verschiedenen Voxelmolelln unterschiedlicher Größe bestimmt wurden, weiter an individuelle Unterschiede in der Patientengröße anzupassen.

1.2 Evaluation der Verwendbarkeit verschiedener Dosimeter aus der Strahlentherapie zur relativen/absoluten Dosimetrie von kV-Röntgenstrahlen

Verschiedene Messkammern und 2-dimensionale Arrays, die in der Strahlentherapie für dosimetrische Messungen verwendet werden, sollen auf ihre Tauglichkeit zur relativen bzw. absoluten Dosimetrie von kV-Röntgenstrahlen untersucht werden. Dazu wurden verschiedene Tiefendosiskurven in wasseräquivalentem Material (RW3) an einem Therapiesimulator für verschieden Messkammern aufgenommen. Die Ergebnisse deuten darauf hin (in Übereinstimmung mit Ergebnissen aus der Literatur), dass die Messkammern geeignet für den Einsatz bei 120 kV-Röntgenstrahlen sind. Für eine abschließende Bewertung sind aber noch umfangreichere Messungen nötig.

4. Geplante Weiterarbeiten

Verschiedene Messkammern, Arrays, Gele und Filme die in der Strahlentherapie für dosimetrische Messungen verwendet werden, sollen weiter auf ihre Tauglichkeit zur relativen bzw. absoluten Dosimetrie von kV-Röntgenstrahlen untersucht werden. Dazu sollen weitere Tiefendosiskurven für verschiedene Strahlenqualitäten aufgenommen werden. Außerdem soll evaluiert werden, inwieweit sich die untersuchten Kammern für Messungen von Dosisprofilen am CT eignen. Zum Vergleich ist zusätzlich geplant Dosisprofile bei verschiedenen Geräteparametern mittels TLDs und Filmdosimetrie zu messen und mit Messungen des CTDI zu vergleichen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Originalarbeiten:

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

Tagungsbeiträge:

Lüllau T, von Boetticher H, Lammers M, Poppe B. Einfluss des Umfangs des Patienten auf Organdosen in der Computertomographie. N. Hodapp, J. Hennig, M. Mix: Medizinische Physik 2010, S. 300-302

Lüllau T, von Boetticher H, Lammers M, Poppe B. Ein Programm zur Modifikation von Voxelmolelln des Menschen. Hodapp, J. Hennig, M. Mix: Medizinische Physik 2010, S. 482-483

Lüllau T, von Boetticher H, Lammers M, Poppe B. Exposition des Organs Lebers beim Thorax-CT – Auswirkungen einer individuellen Dosimetrie in der Computertomographie. N. Hodapp, J. Hennig, M. Mix: Medizinische Physik 2010, S. 484-486

Zuwendungsempfänger: Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Grabengasse 1, 69117 Heidelberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 008F
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Strahlenhygienische Bewertung und Optimierung diagnostischer und therapeutischer Verfahren in der Medizin		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2009 bis 31.12.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 671.961,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. med. Wenz	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Teilprojekt 1: Strahlenexposition von KHK-Patienten

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

Teilprojekt 2: Funktionelle und pharmakologische Bildgebung für die Bestrahlungsplanung

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- 1.1 Die Erhebung von Daten zur Strahlenexposition von KHK-Patienten wurde fortgeführt. Nach Auswertung der KIS/RIS-Einträge handelt es sich um ein Kollektiv mit mehr als 3000 Patienten, für die die dosisrelevanten Untersuchungsparameter für alle durchgeführten radiologischen und nuklearmedizinischen Untersuchungen aktuell aus den Patientenakten extrahiert werden.
- 1.2 Parallel wurde weiter daran gearbeitet, repräsentative Organdosiswerte für Koronarangiographie-Untersuchungen zu ermitteln.
- 2.1 Die im Vorjahr begonnene Bestimmung von gerätespezifischen Messparametern wurde in einer umfangreichen Messreihe fortgeführt deren Ergebnis eine vollständige Kommissionierung des PET-CT

System Biograph mCT von Siemens gem. NEMA-NU 2-2007 darstellt. Hierbei wurden Recovery-Faktoren für Zylinder unterschiedlicher Durchmesser in einem eigenentwickelten Phantom für die im o.g. Protokoll empfohlene Rekonstruktionsmethode sowie darüber hinaus für die auflösungsverbesserten Techniken OSEM und TrueX durchgeführt.

- 2.2 Die beiden Ende 2009 eingestellten Doktoranden haben nach der einführenden Literaturvorbereitung eine mehrmonatige Fortführung der praktischen Einarbeitung in die Bedienung des Hochfeld-MR-Tomographen erhalten. Eine erste Vorstellung ihres erstellten Arbeitsprogramms erfolgte im Mai 2010 auf dem KVSF-Projekttag im Rahmen des Röntgenkongresses. Weiterhin gelang die erfolgreiche Beschaffung eines maßgefertigten Hochfeld-Fluor-Resonators für die geplanten ¹⁹F-MR-Messungen. Es folgten erste Referenzmessungen an Reinsubstanzen sowie präliminäre Untersuchungen von vielversprechenden Fluorverbindungen, insb. fluorierten Lipid-Komplexen.
- 2.3 Im Rahmen dieses Teilprojekts erfolgten umfangreiche Untersuchungen zur Aufnahme von Au-Nanopartikeln in Hela-Zellen sowie zur Aufnahme dieser Partikel in Kombination mit Liposomen. Hierbei wurden Zellschnitte sowohl mit Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) als auch mit Cryo-Elektronenmikroskopie (Cryo-EM) analysiert. Die letztgenannten Untersuchungen zeigten mögliche Herausforderungen beim Einbau der Nanopartikel in die Liposomen. Weiterhin wurden Arbeiten zur Synthese von neuen Transportermolekülen durchgeführt. Hierbei konnten insb. zwei neue Gadolinium-basierte Transporter als potentielles MR-Kontrastmittel synthetisiert werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im kommenden Halbjahr sind folgende Arbeiten vorgesehen:

Teilprojekt 1: Nach erfolgreichem Abschluss der beiden vorangehenden Arbeitsschritte (Punkt 2) soll die Datenbewertung hinsichtlich der strahlenhygienischen Fragestellungen d. h. der kumulativen Organdosiswerte und des kumulativen Strahlenrisikos durchgeführt werden, planmäßiger Beginn ca. März 2011.

Teilprojekt 2: Im Bereich der ¹⁹F-MRT sind weitere Referenzmessungen geplant sowie die Konstruktion von Messphantomen und einer in-vivo-Spule. Parallel dazu findet die Untersuchung der Liposomen und weiterer fluorhaltiger Verbindungen statt. Bei den biochemischen Arbeiten liegt der Fokus zunächst auf dem Einbau der Gold-Nanopartikel in die Liposomhüllen und dessen Nachweis. Gleichzeitig wird an der Synthese eines Trithiol-Bausteins zur Funktionalisierung von Peptidtransportern gearbeitet. Weiterhin werden zeitnah präklinische Untersuchungen der Strahlenwirkung bei mit lipidfunktionalen Au-Nanopartikeln beladenen Zellen angestrebt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Brix 2009 Brix G, Zwick S, Kiessling F, Griebel J. Pharmacokinetic analysis of tissue microcirculation using nested models: Multimodel inference and parameter identifiability. *Med Phys* 2009; 36: 2923-2933
- Brix 2010a Brix G, Veit R, Häusler U. Strahlenhygiene in der medizinischen Röntgenbildgebung: Expositionsbestimmung und Strahlenschutzmaßnahmen. *Radiologe*, im Druck
- Brix 2010b Brix G, Zwick S, Griebel J, Fink C, Kiessling F. Estimation of tissue perfusion by dynamic contrast-enhanced imaging: Simulation-based evaluation of the steepest-slope method. *Eur Radiology*, DOI: 10.1007/s00330-010-1787-6.
- Brix 2010c Brix G, Griebel J, Kiessling F, Wenz F. Tracerkinetic modeling of angiogenesis based on dynamic contrast-enhanced CT and MRI measurements. *Eur J Nucl Med Mol Imag.* 2010, 37: S31-S51
- Brix 2010d Brix G, Lechel U, Petersheim M, Krissak R, Fink C. Dynamic Contrast-Enhanced CT Studies. *Invest Radiol*, 2011, 46:S64-S70
- Fink 2010 Fink C, Krissak R, Lechel U, Graf T, Schmidt B, Brix G, Takx RAP, Abro JA, Schoenberg SO, Schoepf UJ. Radiation exposure at coronary CT angiography: Second generation dual-source CT versus 64-section single source and first generation dual-source CT. *AJR*, in review
- Gärtner 2010 Gärtner FC, Souvatzoglou M, Brix, Beer AJ. Imaging of hypoxia using PET and MRI. *Curr Pharm Biotechnol*. Submitted.

Zuwendungsempfänger: Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Grabengasse 1, 69117 Heidelberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 008G
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen - Reduktion der durch computertomographische Untersuchungen hervorgerufenen Strahlenexposition		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2009 bis 31.08.2012	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 72.876,00 EUR	Projektleiter: Dr. Stiller	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

02NUK008B: Die physikalischen Projekte des Forschungsvorhabens werden mit den medizinisch-radiologischen Forschungsvorhaben des Teilprojekts 02NUK008B in sehr enger Abstimmung durchgeführt.

02NUK008A: Zusammenarbeit mit der am Projekt "Biomedizinische Bildgebung" als Partner beteiligten Forschergruppe des Instituts für Strahlenschutz am Helmholtz Zentrum München zur Bestimmung der charakteristischen Filterkurven von konventionellen CT-Systemen (Vermessung der gefilterten Röntgenspektren/der Strahlenformfilter mittels Compton-Spektrometer) – in Vorbereitung.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Einstellung von wissenschaftlichem Personal (Doktorand/in) auf die im Rahmen des Forschungsvorhabens über 3 Jahre finanzierte Doktorandenstelle.
- AP2: Teilnahme an und Vorträge im Rahmen von Projekttreffen des Verbundprojekts: "Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen".
- AP3: Bestimmung des aktuellen Stands wissenschaftlicher Forschung auf dem Gebiet der Computersimulation der CT, speziell im Hinblick auf CT-Dosisverteilungen, sowie auf dem Gebiet der Dosimetrie und dosimetrischer Messvorrichtungen in Hinblick auf die CT.
- AP4: Planung der Monte-Carlo Computersimulation zur Bestimmung von Dosisverteilungen von CT-Untersuchungen; Aufsetzen einer Simulationsumgebung für die Monte-Carlo Simulation und eines Softwarepaketes zur Datenanalyse.
- AP5: Messung der Strahlenexposition von Standardprotokollen für Thorax- und Abdomen-CT mittels geometrischer Phantome, Bestimmung von Dosisindizes und Dosislängenprodukten an allen zur Verfügung stehenden klinischen CT Scannern.
- AP6: Messung der Strahlenexposition von Standardprotokollen für Thorax- und Abdomen-CT mittels anthropomorpher Phantome (z. B. Alderson RANDO) und Thermolumineszenzdosimetern (TLD) an allen zur Verfügung stehenden klinischen CT Scannern; nachfolgend Erstellung dreidimensionaler Dosiskarten.
- AP7: Messung der Strahlenexposition für dosisreduzierte sowie 3D dosismodulierte CT an allen zur Verfügung stehenden klinischen CT Scannern in Abhängigkeit von deren technisch gegebenen Möglichkeiten, nachfolgend Erstellung dreidimensionaler Dosiskarten.

- AP8: Monte-Carlo Simulationen von Dosisverteilungen von Thorax- und Abdomen-CT und dosisreduzierter CT in virtuellen Geometrien; Validierung und Vergleich von Simulations- und Phantommessergebnissen.
- AP9: Test der Ergebnisse der Phantommessungen und der Computersimulationen in vivo durch Messung der Strahlenexposition von Standard-, dosisreduzierten sowie 3D dosismodulierten Protokollen für Thorax- und Abdomen-CT im Tierexperiment.
- AP10: Korrelation der Ergebnisse von Phantom-, Simulations- und Tierexperimenten mit den Aufnahmeparametern (Scanparameter) sowie eine Analyse des Gesamtergebnisses im Hinblick auf eine weitere Reduktion der Strahlenexposition in der CT, z. B. durch Protokollanpassungen, technische Veränderungen, etc.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP2: Projekttreffen „Herbst“, 19.11.2010, München: Vorstellung aktueller Stand/Ergebnisse des Forschungsvorhabens; Abstimmung weitere(s) Vorgehen/teilprojektübergreifende Zusammenarbeit.
- AP3: Regelmäßige Aktualisierung der Literaturrecherche; Teilnahme an wissenschaftlichen Konferenzen (BMT 2010, 05.-08.10.2010, Rostock (Vortrag, Veloza); RSNA, 28.11.-03.12.2010, Chicago, USA (2 Vorträge, Stiller); 3rd JSPFI/5th IWPFI, 28.-30.01.2011, Awaji Island, Japan (Poster, Stiller)).
- AP5: Phantommessungen (geometrisch/anthropomorph) v. Standard- & dosisreduzierter Thorax-CT an den zur Verfügung stehenden CT-Scannern (Siemens Somatom Definition „Flash“, Philips Brilliance „iCT“): Auswertung v. Bildrauschen, Niedrigkontrast, Auflösung, Korrelation zu Dosismessgrößen. Erweiterung d. math. Modells d. Filtergeometrie auf elliptische Scanobjekte. Berechnung f. unterschiedliche Halbachsenlängen; Simulation des Einflusses auf Röntgentransmission a.p. & lateral; Aufzeigen des Dosisersparungspotentials von objektformspezifischen Filtergeometrien.
- AP6/7: Koop. 02NUK008B: Studien zum Dosisreduktionspotential iterativer CT-Bildrekonstruktion (Philips „iDose“) für die CT Koronarangiographie und die Thorax-CT beim Patienten-Follow-up.
- AP9: Koop. 02NUK008B & Anästhesie Universitätsklinikum Mainz: Tierexperimentelle Studie (10 Schweine, 7 Dosisstufen, 3 Rekonstruktionsvarianten) zur Thorax-CT f. Standarddosis-CT mit gefilterter Rückprojektion vs. iterativ rekonstruierter Niedrigdosis-CT.
- AP10: Vgl. „zu 6./7.“ & „zu 9.“.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP2: Teilnahme Projekttreffen „Frühjahr“, vorgesehen 01.06.2011 auf „92. Deutschen Röntgenkongress“, Hamburg & Teilnahme Diplomaden-/Doktorandentreffen, geplant 31.05./01.06.2011, Hamburg.
- AP3: Weitere Beobachtung aktueller Stand der wissenschaftlichen Forschung; Konferenzteilnahmen/-beiträge.
- AP5: Messungen/Auswertung der Strahlenexposition v. Standard- und dosisreduzierter Thorax-CT mittels geometrischer Phantome an 2 weiteren CT-Scannern anderer Hersteller (gleiche Methodik).
- AP6: Kalibration der TLD auf CT-Röntgenenergien & -Strahlgeometrien, Überprüfung der Genauigkeit.
- AP7/9: Auswertung der Bild- & Dosisdaten aus 3. („zu 6./7.“ & „zu 9.“, s. o.), Korrelation v. Bildqualitäts- & Dosisparametern; Koop. 02NUK008B: Dosismessungen zur Abschätzung d. Haut-/Brustdosis in-vivo (Schweinmodell).
- AP8: Erweiterung CT-Computersimulation um Auslese deponierter Energie, inkl. Art d. phys. WW, Streuordnung, etc.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Konferenzbeiträge:

Stiller W, Pahn G, Veloza LS, Ley S, Ley-Zaporozhan J, Kauczor HU. Standard and Low-kVp CT of the Lungs Using Different State-of-the-art Multidetector-row CT Systems: A Comparative Analysis of Image Quality and Radiation Dose. 3rd JSPFI/5th IWPFI 2011.

Stiller W, Veloza LS, Kauczor HU. Characterization of the Beam-shaping Filter of an MDCT System: Spectral Measurements and Comparison with a Geant4 Monte Carlo Simulation Model. RSNA 2010.

Schwarzwaelder CB, Sommer CM, Veloza LS, Kauczor HU, Radeleff BA, Stiller W. Contrast-Enhanced CT of the Liver: Image Noise, Contrast-to-Noise-Ratio, Signal-to-Noise-Ratio and Radiation Dose of Dual-Energy, Standard and Low-kVp CT. RSNA 2010.

Klauss M, Stiller W, Fritz F, Werner J, Kauczor HU, Grenacher L. Perfusion Analysis of Pancreatic Carcinoma with Dual Source CT. RSNA 2010.

Veloza LS, Kauczor HU, Stiller W. Monte Carlo Modeling of a Computed Tomography Bowtie Filter Using Measurements of Unattenuated X-ray Spectra: Comparison of Measurements with Geant4 Simulation. BMT 2010 – 44. Jahrestagung DGBMT im VDE.

Zuwendungsempfänger: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Oberschleißheim		Förderkennzeichen: 02 NUK 008H
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Entwicklung von Verfahren der tracerkinetischen Analyse der MR-Daten zur Absolutquantifizierung des Blutflusses, der vaskulären Permeabilität und der relativen Verteilungsvolumina		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2009 bis 31.12.2011	Berichtszeitraum: 01.07.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 116.661,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Englmeier	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Digitale Bildverarbeitung dynamischer Kernspinmammographie-Bildsequenzen

In den letzten Jahren bekam die dynamische Kernspinmammographie einen wichtigen Stellenwert in der Diagnostik und Charakterisierung raumfordernder Prozesse der weiblichen Brust als ergänzendes Verfahren zur morphologischen Bildgebung. Zeitliche Änderungen des Signal-Intensitätsverlaufs nach Gabe eines paramagnetischen Kontrastmittels reflektieren die zugrunde liegende Änderung der Kontrastmittelkonzentration. Sie liefern daher Informationen über die Mikrozirkulation und Mikrovaskulatur. Im Fall des Mammkarzinoms kann diese Information genutzt werden zur Verbesserung der Diagnostik und des Therapie-Managements.

Aufgabe der digitalen Bildverarbeitung ist es dabei, Tumorareale zu klassifizieren, die sich durch ein ähnliches Anreicherungsverhalten auszeichnen. Diese Cluster ähnlicher Kurven können dann einer pharmakokinetischen Analyse für eine genauere Charakterisierung der Tumorzirkulation unterzogen werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Clusteranalyse von dynamischen Kernspinmammographie-Bildsequenzen

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

Im Berichtszeitraum wurde das Clusterverfahren dahingehend erweitert, dass das Verfahren in zwei Schritten durchgeführt wird. Jeder Schritt verwendet ein unterschiedliches Ähnlichkeitsmaß, woraus eine bessere Gruppierung der Signalkurven resultiert. Weiterhin wurde in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Radiologie des Klinikums rechts der Isar ein Antrag an die Ethikkommission gestellt. Ziel des Antrags ist es, eine Heterogenitätsanalyse bei den dynamischen MR-Bildern durchzuführen und mit histologischen Schnitten des Tumors zu vergleichen. Nur so kann eine Evaluation des neuen Verfahrens durchgeführt werden und die Heterogenitätsanalyse validiert werden. Im Berichtszeitraum wurde weiterhin eine Publikation in *BioMed Central* eingereicht, die zurzeit begutachtet wird.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Verfeinerung der Heterogenitätsanalyse
- Evaluation der Ergebnisse der Heterogenitätsanalyse durch histologische Schnitte
- Publikation der Ergebnisse in BioMed Central und Einreichung eines Beitrags beim RSNA 2011

5. Berichte, Veröffentlichungen

Mohajer M., Brix G., Englmeier K.H.:

A Novel and Fast Method for Cluster Analysis of DCE-MR Image Series for Segmentation of Breast Tumors.

Conference: Medical Imaging 2010: Biomedical Applications in Molecular, Structural, and Functional Imaging, San Diego, California, USA; Proc. SPIE, **7626**; 76260R; Eds: Robert C. Molthen, John B. Weaver (2010)

Zuwendungsempfänger: Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen		Förderkennzeichen: 02 NUK 015A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2010 bis 31.08.2013	Berichtszeitraum: 01.09.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 159.922,00 EUR	Projektleiter: Dr. Breustedt	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Im Arbeitspaket 3.2 „Zähleffizienzkalibrierung von in vivo Messsystemen mit probandenadaptierten anthropomorphen Modellen“ sollen bereits existierende, segmentierte Voxelm Modelle des menschlichen Körpers an die Körperproportionen eines Individuums angepasst werden. Voxelm Modelle werden grundsätzlich bei der Kalibrierung von Ganz- bzw. Teilkörpermesssystemen eingesetzt, um die Zähleffizienz für das jeweilige System numerisch zu ermitteln. Ziel hier ist letztendlich eine verbesserte Wirkungsgradkalibrierung für Teilkörperzähler und eine damit verbundene optimierte Dosisabschätzung für den individuell exponierten Probanden.

Eine Zusammenarbeit mit Partnern des Helmholtz Zentrum München (siehe Arbeitspaket 3.3) wird bei der Bearbeitung der genannten Aspekte erfolgen. Eine darüber hinausgehende nationale und internationale Vernetzung wird durch die Teilnahme an Workshops (z. B. EURADOS) und Konferenzen angestrebt.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Arbeitspaket 3.2 ist in vier Teilschritte unterteilt:

- Ermittlung von Zähleffizienz-sensitiven, anthropometrischen Parametern (z. B. Gewicht, Größe, Brustwandstärke, Lungenvolumen) an Probanden und deren routinetaugliche Erfassung.
- Entwicklung und Anwendung von Techniken zur Erstellung von individuellen Voxelm Modellen anhand der ermittelten anthropometrischen Parameter und Prüfung des Einsatzes von alternativen Repräsentationstechniken (z. B. Polygonnetze, implizite Oberflächen) für Körpermodelle.
- Entwicklung und Anwendung von Algorithmen zur Bestimmung der anthropometrischen Parameter an den erstellten Voxelm Modellen.
- Erstellung einer routinetauglichen Datenbank mit auf anthropometrischen Parametern basierenden Zähleffizienzen bei niederenergetischen Photonenstrahlern (z. B. Am-241, U-235) für in vivo Messsysteme.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- Es wurde eine Literaturrecherche zu aktuell berücksichtigten anthropometrischen Parametern durchgeführt. Gleichzeitig wurden Arbeiten zur Analyse von grundsätzlichen Eigenschaften von bei der Inkorporationsüberwachung wichtigen Organen (Lunge und Leber) auf ihre Messbarkeit und ihren Einfluss auf die Zählsensitivität im Teilkörperzähler begonnen.

Ergebnis: Angepasste Modelle können durch die Spezialisierung von allgemeinen Referenzmodellen und die Generalisierung von individuellen Voxelmodellen erzeugt werden. Dabei wird bisher hauptsächlich versucht den Modellen populationsspezifische Organmassen und einfache Körperdimensionen zu geben. Eine experimentelle oder virtuelle Bestimmung von anthropometrischen Parametern am Probanden wird in der bisherigen Forschungslandschaft weitgehend vernachlässigt. [ICRP02]

- Es wurden eine Literaturrecherche zu aktuell eingesetzten Modellierungsparadigmen und anschließend ein entsprechender Vergleich untereinander durchgeführt.

Ergebnis: *Stilisierte Modellierung* ist eine gute Technik zur Erstellung von Referenzmodellen, insbesondere wenn keine anatomischen Bilddaten verfügbar sind.

Voxelmodellierung hingegen definiert den zurzeit höchsten Standard bzgl. anatomischer Realitätstreue. Das Erstellen großer Bibliotheken von Voxelmodellen erscheint durch die zeitaufwändige Segmentierung jedoch kaum machbar. [ICRP09]

Hybride Modellierung basierend auf Spline- und Polygonnetzen führt Flexibilität und algorithmische Reproduzierbarkeit in der Modellindividualisierung ein. Dies geschieht jedoch ohne Rücksicht auf anatomische Korrektheit, insbesondere werden Organformen weitgehend vernachlässigt. Statistische Formmodelle basierend auf impliziten Oberflächen sollen zukünftig die Erstellung von anatomisch und statistisch gerechtfertigten Organmodellen ermöglichen.

- Es wurde ein Algorithmus zur Bestimmung des Körperumfangs an beliebigen Körperhöhen erstellt.

Ergebnis: Zur Implementierung wurde die Software *Voxel2MCNP* zur Erstellung und Verwaltung von Simulationsdaten für Strahlentransportsimulationen mit MCNP weiterentwickelt. Die Validierung des Algorithmus an einem realen Phantom ist in Bearbeitung.

[ICRP02] ICRP, 2002. Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection Reference Values. ICRP Publication 89. *Annals of the ICRP*, 32(3-4).

[ICRP09] ICRP, 2009. Adult Reference Computational Phantoms. ICRP Publication 110. *Annals of the ICRP*, 39(2).

4. Geplante Weiterarbeiten

- Durchführung einer Studie auf Basis von Voxelmodellen zur Quantifizierung der grundsätzlichen Variation in Bezug auf anatomische Abweichungen, Betrachtung von bekannt und möglicherweise Zähleffizienz-sensitiven Parametern.
- Durchführung einer Studie auf Basis von Referenzmodellen (nach ICRP 89) zur Quantifizierung der Variation in Bezug auf Position und Form von einzelnen Organen.
- Machbarkeitsanalyse zur statistischen Modellierung von Organmodellen mit impliziten Oberflächen und deren Integration in einem Körpermodell.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Oberschleißheim		Förderkennzeichen: 02 NUK 015B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2010 bis 31.08.2013	Berichtszeitraum: 01.09.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.748.709,68 EUR	Projektleiter: Dr. Tschiersch	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Zum Erhalt und Weiterentwicklung der Kompetenz in der Strahlenforschung sollen im Rahmen des Verbundprojekts Strahlung und Umwelt II in neun Arbeitspaketen Nachwuchs-kräfte ausgebildet und neue Erkenntnisse auf folgenden Gebieten erarbeitet werden: Ausbreitung von Radionukliden in Luft, Wasser und Boden, Transport von Radionukliden in Pflanzen, Validierung biokinetischer Stoffwechselmodelle und Strahlenbelastung durch natürliche Radionuklide. Intensive interne und Zusammenarbeiten mit den Verbundpartnern Universität Bremen, Leibniz Universität Hannover, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Karlsruher Institut für Technologie und VKTA Rossendorf ist bereits in den Programmen der jeweiligen Arbeitspakete festgelegt.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Arbeitspaket 1.1 (Kaiser: Modellierung des Verbleibs von Radionukliden in städtischer Umgebung und der resultierenden Exposition):

Es soll eine Methode zur automatischen Abschätzung von Umgebungsfaktoren entwickelt werden, die hochauflösendes Kartenmaterial der Landnutzung und Satellitenbilder von bewohnten Gebieten integriert.

Arbeitspaket 1.3 (Tschiersch: Radioökologie bei Schnee):

Sowohl die Deposition von Radionukliden mit und auf Schnee als auch der Schmelzprozess mit seiner Aufteilung in Schmelzwasser und Residuum sollen untersucht werden.

Arbeitspaket 2.3 (Kanter: Mechanismen der Blattaufnahme von Radionukliden in Pflanzengewebe):

Es sollen verschiedene Eintrittspfade und Aufnahmemechanismen von Radionukliden ins Blattgewebe experimentell untersucht werden, mit dem Ziel Relevanz und Abhängigkeit von verschiedenen Parametern zu quantifizieren.

Arbeitspaket 3.1 (Höllriegl, Oeh: Verbesserte Abschätzung der internen Dosis nach Inkorporation natürlicher Radionuklide aus Böden mit Hilfe von Modellstudien mit Heilerde):

Es soll eine Methode zur verbesserten Abschätzung der internen Dosis nach Inkorporation natürlicher Radionuklide aus Böden entwickelt werden. Dazu werden Modellstudien mit Heilerde (in vitro & in vivo) und mit synthetischem Magen-Darmsaft (in vitro) einbezogen.

Arbeitspaket 3.3 (Rühm: Probanden-spezifische Kalibrierung des HMGU Teilkörperzählers):

Es soll ein Verfahren entwickelt werden, das es erlaubt, den HMGU Teilkörperzähler (der insbesondere knochensuchende Radionuklide registriert, die Photonen mit niedrigen Energien emittieren) unter Einbeziehung probanden-spezifischer Merkmale zu kalibrieren.

Arbeitspaket 3.4 (Li, Oeh: Biokinetische Modellierung und interne Dosisabschätzung auf der Basis experimenteller Messdaten):

Die biokinetische Modellierung des APs stellt eine Schnittstelle zwischen den einzelnen experimentellen Expositionsstudien des Verbundprojekts zur Bewertung der potentiellen gesundheitlichen Auswirkung dar.

Arbeitspaket 4.1 (Shinonaga: Aufnahme und Ausscheidung von Ra-226+, Pb-210++, Ra228+ und Th-228+ an NORM/TENORM-Arbeitsplätzen):

Beruflich bedingte Inkorporation an Geothermiearbeitsplätzen soll durch die Messung natürlich vorkommende Radionukliden in Aufnahme (Nahrungsmittel, Trinkwasser, beruflich bedingte Ingestion) als auch in Ausscheidungen (Urin, Stuhl) detailliert untersucht und durch Vergleich mit nicht beruflich exponierten Probanden bewertet werden.

Arbeitspaket 4.2 (Rühm: Entwicklung von aktiven Detektoren zur Bestimmung individueller Radon- und Thoronexpositionen):

Das am HMGU entwickelte Radon-Exposimeter soll weiterentwickelt werden, um die Nachweisgrenze durch den Einbau größerer Detektoren zu verbessern. Darüber hinaus soll das bestehende Gerät weiterentwickelt werden, um den Nachweis von Thoron zu ermöglichen.

Arbeitspaket 4.3 (Tschiersch: Innenraumexposition durch Thoron):

Zeitlich integrierende Verfahren zur Folgeproduktmessung sollen optimiert und im Vergleich mit zeitlich auflösenden Labormessgeräten getestet werden. Sie sollen zur Bestimmung der Innenraumexposition typisierter Wohnungen eingesetzt werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die bewilligten Stellen wurden ausgeschrieben und eingegangene Bewerbungen gesichtet. Ein Doktorand konnte bereits zum 1.12.2010 eingestellt werden (AP3.3). Beschaffungen von Gegenständen und Investitionen wurden in die Wege geleitet. Ein zur Durchführung der Arbeiten nötiger Ethikantrag für die Probandenstudien (Heilerde) wurde vorbereitet und bei der TUM eingereicht (AP3.1).

4. Geplante Weiterarbeiten

Beim Kick-off-Meeting am 15. März 2011 in Karlsruhe werden die Zusammenarbeiten der einzelnen Arbeitspakete des Vorhabens mit den Verbundpartnern konkretisiert und Absprachen getroffen. Informationen über das europäische STAR Netzwerk im Bereich Radioökologie sollen ausgetauscht werden. Beim Technical Meeting von EMRAS II (Environmental Modelling for Radiation Safety) bei der IAEA in Wien im Januar 2011 sollen die geplanten Arbeiten international in den Erfahrungsaustausch eingebracht werden.

Die Arbeitspakete werden entsprechend des jeweiligen Balkenplans für das 2011 abgearbeitet werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Friedrich-Schiller-Universität Jena, Fürstengraben 1, 07743 Jena		Förderkennzeichen: 02 NUK 015C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2010 bis 31.08.2013	Berichtszeitraum: 01.09.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 298.900,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Kothe	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel der Arbeiten ist die Darstellung der Prozesse, die SM/R über den Wasserpfad aus dem kontaminierten Substrat bis in Pflanzen und die Nahrungskette bringen. Dazu werden Modelle herangezogen, die eine Quantifizierung von SM/R erlauben. Pflanzen des Testgebiets von Standorten mit jungen geochemischen Barrieren in Oberflächennähe werden chemisch charakterisiert um den Einfluss der räumlichen Verteilung auf den Transport von SM/R in die Pflanze zu untersuchen.

Da Schwermetalle und radioaktive Elemente auch die Diversität und Rate der Mykorrhizierung beeinflussen könnten, wird die Adaptation und Konkurrenzfähigkeit ausgewählter Pilze auf SM/R-belastetem Substrat untersucht. Labor- und Topfversuche unter Zusatz von Cd, Pb und Ni sowie Cs und Sr mit Kiefern- und Fichtenkeimlingen werden genutzt, um die Pilze auf ihren Effekt zur Steigerung des pflanzlichen Wachstums zu testen. Zusammenarbeiten mit den Forschungszentren Dresden-Rossendorf und Jülich sowie dem Helmholtzzentrum München sind geplant.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- Modellierung und Quantifizierung des Transfers von SM/R in Pflanzen
- Adaptation ausgewählter Pilze an Substrate mit Cs, Pb, Ni, Cs und Sr
- ICP-MS Kartierung von Pilzen von belasteten Standorten
- Einfluss von Siderophoren in Mikrokosmen
- Genexpressionsmuster unter SM/R-Stress bei Pilzen
- Identifizierung von Resistenzgenen in Modellorganismen
- $^{58}\text{Ni}/^{63}\text{Ni}$ -Isotopie zur Unterscheidung von Schwermetall- von Isotopentoxizität
- Molekularbiologische Antwort des Pilzes auf Stressoren

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Es wurde zunächst die ICP-MS eingesetzt, um die Konzentrationen von SM/R in Pilzen und Pflanzen zu ermitteln. Die biogeochemischen Barrieren im Testfeld wurden in einem spezifischen Versuchsaufbau nachgestellt um die Bildung und Bildungsrate dieser Barrieren quantifizieren zu können.

An Modellorganismen wurden die molekularbiologische Antwort in Form von Transkriptom-

und Proteomanalysen auf unterschiedliche Stressoren wie Sickerwasser, Ausgangsgestein oder Fungizide untersucht.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Modellierung des Transfers von SM/R in biogeochemischen Barrieren
- Modellierung des Transfers in Pflanzen
- Adaptation ausgewählter Pilze an Substrate mit Cs, Pb, Ni, Cs und Sr
- Chemische Kartierung weiterer Isolate von belasteten Standorten
- Einfluss von Siderophoren in Mikrokosmen
- Weiterführung der Untersuchung von Genexpressionsmustern unter SM/R-Stress bei Pilzen
- Identifizierung von Resistenzgenen in Modellorganismen
- $^{58}\text{Ni}/^{63}\text{Ni}$ zur Unterscheidung von Schwermetall- von Isotopentoxizität
- Molekularbiologische Antwort des Pilzes auf Stressoren

5. Berichte, Veröffentlichungen

Schmidt A, Haferburg G, Schmidt A, Lischke U, Merten D, Gherghel G, Büchel G, Kothe E. 2009. Heavy metal resistance to the extreme: *Streptomyces* strains from a former uranium mining area. *Chem. Erde – Geochem.* 29 S2, 35-44.

Kothe E, Dimkpa C, Haferburg G, Schmidt A, Schmidt A, Schütze E. 2010. *Streptomyces* heavy metal resistance: Extracellular and intracellular mechanisms. In: *Soil heavy metals* (Sherameti I, Varma A, eds.). Springer, Heidelberg, pp 225-235.

Dimkpa C, Svatoš A, Kothe E. 2010. Microbial auxins and siderophores: promoting plant growth by biofertilization and bioprotection. In: *Resource Management towards sustainable agriculture and development* (Behl RK, ed.). Agrobios Publishers, Jodhpur, India. In press.

Asimwe T, Krause K, Schlunk I, Kothe E. 2010. Ectomycorrhiza in sustainable ecosystem functioning: A closer look at the symbiotic association. In: *Resource Management towards sustainable agriculture and development* (Behl RK, ed.). Agrobios Publishers, Jodhpur, India. In press.

Haferburg G, Kothe E. 2010. Metallomics: lessons for metalliferous soil remediation. *Appl Microbiol Biotechnol.* 87, 1271-1280

Ohm RA, de Jong JF, Lugones LG, Aerts A, Kothe E, Stajich JE, de Vries RP, Record E, Levasseur A, Baker SE, Bartholomew KA, Coutinho PM, Erdmann S, Fowler TJ, Gathman AC, Lombard V, Henrissat B, Knabe N, Kües U, Lilly WW, Lindquist E, Lucas S, Magnuson JK, Piumi F, Raudaskoski M, Salamov A, Schmutz J, Schwarze FW, van Kuyk PA, Horton JS, Grigoriev IV, Wösten HAB. 2010. Formation of mushrooms and lignocellulose degradation encoded in the genome sequence of *Schizophyllum commune*. *Nature Biotech.* 28, 957-963

Iordache V, Kothe E, Neagoe A, Gherghel F (2011) A conceptual framework for up-scaling ecological processes and application to ectomycorrhizal fungi. In: Rai M, Varma A (eds.) *Diversity and Biotechnology of Ectomycorrhizae*, *Soil Biology* 25, Springer-Verlag Heidelberg

Schmidt A, Hagen M, Schütze E, Schmidt A, Kothe E (2010) In silico prediction of potential metallothioneins and metallothionein-like proteins in actinobacteria. *J. Basic Microbiol.*, 50, 562–569

Greyer M (2010) Untersuchung zur Schwermetallverteilung in Bäumen auf schwermetallbelasteten und unbelasteten Standorten. Bachelorarbeit FSU Jena

Märten A (2010) Analyse von Holzbohrkernen mittels LA-ICP-MS auf einem durch bergbauliche Tätigkeiten kontaminiertem Standort. Bachelorarbeit FSU Jena

Zuwendungsempfänger: Leibniz Universität Hannover, Welfengarten 1, 30167 Hannover		Förderkennzeichen: 02 NUK 015D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2010 bis 31.08.2013	Berichtszeitraum: 01.09.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 394.464,00 EUR	Projektleiter: Dr. Riebe	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Im Rahmen des Verbundprojektes „Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen“ wird im vorliegenden Arbeitspaket eine bundesweite Bilanzierung der vorhandenen Iod-Inventare in der Pedosphäre (Bodenproben) sowie eine Erfassung der atmosphärischen Einträge (Luftfilter, Niederschläge) von Iod-129 und I-127 angestrebt. Dabei werden Depositionsraten, Depositionsdichten und der Transport mit Oberflächenwasser untersucht werden. Basierend auf dem Förderkonzept "Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt" des BMBF bietet es die Möglichkeit zur Ausbildung qualifizierten Nachwuchses in der Radioökologie und eröffnet aufgrund der Relevanz für die Beurteilung von radioaktiven Altlasten und auch im Hinblick auf Fragen der Langzeitauswirkungen von Endlagern radioaktiver Abfälle Zukunftsperspektiven für Nachwuchswissenschaftler.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Organisation der Probenahme (Boden, Gewässer, trockene Deposition)
- AP2: Entnahme von Bodenproben (unterschiedliche Bodentypen und Nutzung)
- AP3: Entnahme von Gewässerproben (Niederschläge bzw. Proben von Fließgewässern)
- AP4: Erfassung der trockenen Deposition mittels Luftfiltern an repräsentativen Stellen
- AP5: Vorbereitung der Proben für die Analyse
- AP6: AMS / ICP-MS-Messungen zur Bestimmung der I-129 und I-127 Gehalte
- AP7: Auswertung der Messergebnisse

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Für die Wasser- und Luftproben wurde die Planung der Probenahmestandorte vorgenommen. Vereinbarungen über die Entnahme von Proben aus Fließgewässern wurde mit der Bundesanstalt für Gewässerkunde (BfG) getroffen, für das Sammeln von Niederschlagsproben konnte der Deutsche Wetterdienst (DWD) gewonnen werden. Die Erfassung der trockenen Deposition erfolgt über Luftfilter in Absprache mit dem DWD, der Physikalisch Technischen Bundesanstalt (PTB) und dem Bundesamt für Strahlenschutz (BfS).
- AP2: Die Probenahme kann je nach Zustand der betreffenden Böden ab April beginnen. Mögliche Probenahmestandorte wurden vorläufig festgelegt, Einzelheiten müssen jedoch noch geklärt werden.
- AP3: Die Entnahme von Gewässerproben aus Bundeswasserstraßen (Donau, Elbe, Rhein, Ems, Weser, Oder) ist Anfang Januar begonnen worden, die Erfassung von Niederschlagsproben soll im Februar oder März beginnen.
- AP4: Die Probenahme für die trockenen Depositionen (Luftfilter) wird am Standort Braunschweig (PTB) im Februar beginnen, für die Standorte Offenbach und Potsdam (beide DWD), sowie Freiburg (BfS) im Februar oder März.
- AP5: Für die Aufbereitung der Luftfilter findet zurzeit die Prüfung verschiedener Methoden für die betreffenden Filtermaterialien statt.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Endgültige Festlegung der Probenahmestandorte für die Bodenproben
- Beginn der Entnahme von Bodenproben
- Abholung und Aufbereitung der ersten Fließgewässer- und Niederschlagsproben für die Analyse
- Vorbereitung der Luftfilter für die Analyse

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Forschungszentrum Jülich GmbH, Leo-Brandt-Straße, 52428 Jülich		Förderkennzeichen: 02 NUK 015E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2010 bis 31.08.2013	Berichtszeitraum: 01.09.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 140.493,20 EUR	Projektleiter: Dr. Pütz	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Es wird das Verhalten der Radionuklide (z. B. Cs-134, Cs-137 oder Sr-90, Sr-85) in Bodensystemen desselben Typs mit unterschiedlicher Bodenbewirtschaftung untersucht. Eine bodenschonende Minimierung der Bodenbearbeitung wird dazu beitragen, dass Bodenverlust durch Erosion reduziert wird. Eine solche Bodenbearbeitung in Kombination mit der Anwendung von Mulch verändert die Eigenschaften der organischen Substanz des Bodens sowie die Verfügbarkeit von Nährstoffen/Radionukliden. Darüber hinaus sind extreme Wetterbedingungen auf Grund des Klimawandels zu erwarten. Extreme Feuchtwechsel werden die natürlichen Kohlenstoff- und Nährstoffkreisläufe verändern und sich so in noch unbekannter Weise auf die Mobilisierung von Radionukliden in der Bodenmatrix auswirken.

Eine Vernetzung mit dem Arbeitspaket *Microbial Processes of Sequestration and Mobilization in Soil* (Prof. Kothe, Jena) ist vorgesehen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

In diesem Arbeitspaket wird das Verhalten ausgewählter Radionuklide in verschiedenen Bodenbewirtschaftungssystemen im Hinblick auf Zugänglichkeit, Transport und Pflanzenaufnahme beleuchtet.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Der Zuwendungsbescheid wurde am 23.09.2010 zugestellt. Es ist bisher nicht gelungen, einen geeigneten Kandidaten für diese Dissertation zu finden. Bisher haben wir versucht, einen Kandidaten im Rahmen der Lehrtätigkeit an den umliegenden Universitäten (Bonn, Aachen) zu finden, dies war nicht erfolgreich. Die Stelle wird nun in entsprechenden Fachzeitschriften ausgeschrieben.

4. Geplante Weiterarbeiten

Zur weiteren Vorbereitung der Freilandlysimeterexperimente werden wir die Entscheidung über Testböden fällen und die Bodenmonolithen mit unterschiedlichen Bodenbewirtschaftungssystem entnehmen und in die Lysimeteranlage der Forschungszentrum Jülich GmbH überführen und dort installieren.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Forschungszentrum Dresden-Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 015F
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt F		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2010 bis 31.08.2013	Berichtszeitraum: 01.09.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 351.591,00 EUR	Projektleiter: Dr. Arnold	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Der vorgeschlagene Kompetenzverbund „Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen“ hat zum Ziel das Wissen und die Kompetenz auf dem Gebiet der Radioökologie zu erhöhen. Dazu ist multidisziplinäre Zusammenarbeit zu organisieren, um die verschiedenen Aspekte von der Ausbreitung in Luft, Wasser und Boden, des Transfers an Grenzflächen in biologisches Material und in die Nahrungskette und bis hin zur Biokinetik der Radionuklide im Menschen zu einem Gesamtbild zusammenzufügen. Es ist beabsichtigt, die in der ersten Förderrunde begonnene Kooperation zwischen Einrichtungen der Helmholtzgemeinschaft und Universitäten fortzusetzen und durch verstärkte Vernetzung zu intensivieren.

Neben der Organisation exzellenter Wissenschaft im Verbund hat das Vorhaben zum Ziel, Doktoranden und Nachwuchswissenschaftlern an die Gebiete der Radioökologie und Strahlenforschung heranzuführen und für sie ein herausforderndes Tätigkeitsfeld zu öffnen. Der naturwissenschaftliche Nachwuchs soll eine gründliche Ausbildung in den Disziplinen erhalten, die wesentlich für das interdisziplinäre Feld der Radioökologie sind. Das Vorhaben soll in vernetzten Einzelprojekten offene Fragen der Radioökologie bearbeiten, um das Wissen in der Strahlenforschung auszubauen und die Kompetenz in diesem Gebiet durch gezielte Ausbildung von wissenschaftlichem Nachwuchs zu erhalten. Das Vorhaben ist thematisch in vier Teilprojekte gegliedert, wobei das hier vorliegende im Teilprojekt zwei „Mikrobiologische Prozesse an der Schnittstelle Pflanzen - Boden und der Transport von Radionukliden in Pflanzen und in die Nahrungskette“ angesiedelt ist. Das Institut für Radiochemie des Helmholtz-Zentrums Dresden-Rossendorf bearbeitet innerhalb des Teilprojekts 2 das Arbeitspaket „Einfluss von Biofilmen auf das Migrationsverhalten von Uran, Americium und Europium in der Umwelt“. Die Projektarbeiten erfordern den sensitiven Umgang mit α -strahlenden Radionukliden in Strahlenschutzkontrollbereichen. Die internationale Wettbewerbsfähigkeit wird durch die Verbindung von mikrobiologischen und radiochemischen Arbeitsmethoden realisiert.

Beziehung zu anderen Vorhaben: Innerhalb der Kooperationspartner (Förderkennzeichen 02NUK015), Helmholtz Zentrum München, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Friedrich-Schiller-Universität Jena, Leibniz Universität Hannover, Forschungszentrum Jülich GmbH, Verein für Kernverfahrenstechnik und Analytik Rossendorf e.V., Universität Bremen

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- Bestimmung der anorganischen und organischen Zusammensetzung der Lösungen in und um Biofilme.
- EPS Analytik: Bestimmung des Einflusses der EPS auf die Immobilisierung von Actiniden in Biofilmen.
- Mikrobielle Diversität: Ermittlung der mikrobiellen Diversität in den Biofilmproben.
- Bestimmung geochemischer Parameter (pH, E_h , gelöste O_2 Konz.) und Gradienten innerhalb der Biofilme.
- Speziationsrechnungen: Ermittlung der theoretischen Speziation innerhalb und außerhalb der Biofilme.
- CLSM: Visualisierung struktureller Biofilmkomponenten
- Elektronenmikroskopie: Wechselwirkungen zwischen EPS Komponenten und Actiniden.
- Dokumentation: Technische Berichte, Zwischenberichte, Abschlussberichte

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Der Projektbeginn erfolgte am 1.12.2010 und fiel zusammen mit der jährlichen Kontrollbereichsbetriebsruhe des radiochemischen Kontrollbereiches. Aus diesem Grund konnte im Labor noch nicht mit den Laborarbeiten begonnen werden und die deshalb durchgeführten Arbeiten konzentrierten sich überwiegend auf Literaturstudium und Projektorganisation.

Erstellung des ersten Zwischenberichtes.

4. Geplante Weiterarbeiten

Zu Beginn des Projektes stehen Arbeiten zur Bestimmung der mikrobiellen Diversität in natürlichen urankontaminierten Biofilmen sowie die Bestimmung der anorganischen und organischen Zusammensetzung der "bulk solution" in denen die Biofilme wachsen im Vordergrund.

Ebenso werden Arbeiten zum dem Anfärben struktureller Biofilmkomponenten (inkl. EPS) begonnen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Verein für Kernverfahrenstechnik und Analytik Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 128, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 015G
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt G		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2010 bis 31.08.2013	Berichtszeitraum: 01.09.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 247.200,00 EUR	Projektleiter: Dr. Hampe	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Forschungsthema hat das Ziel die Ausscheidung von Ra-226+, Pb-210++, Ra-228+ und Th-228+ aus dem menschlichen Körper an NORM/TENORM-Arbeitsplätzen detailliert zu untersuchen.

In den Arbeitsfeldern der Geothermie und Erdöl/Erdgasförderung können in den Anlagen Ablagerungen der natürlichen Radionuklide Ra-226+, Pb-210++, Ra-228+ und Th-228+ anfallen (NORM), die bei Reinigungs-, Umbau- und Reparaturarbeiten zu Inkorporationen und damit zu beruflich bedingten Strahlenexpositionen führen können.

An einer Probandengruppe aus den betreffenden Arbeitsfeldern und einer Referenzgruppe nicht exponierter Personen werden nach einem festen Probenahmeprogramm die Ausscheidungsraten für diese Radionuklide untersucht.

Zur Durchführung des Untersuchungsprogramms werden radioanalytische Methoden zur Bestimmung von Ra-226+, Pb-210++, Ra-228+ und Th-228+ in biologischen Materialien (Urin, Stuhl) hinsichtlich der zu erreichenden Nachweisgrenzen ausgewählt und für den Routinebetrieb optimiert.

Das Forschungsvorhaben ist Bestandteil des Arbeitspaketes (AP) 4.1 im Verbundprojekt „Strahlung und Umwelt II“ und wird gemeinsam mit dem Institut für Strahlenschutz (ISS) des HZM bearbeitet, wobei das ISS die Aufnahme der Nuklide mit der Nahrung und dem Wasser untersucht. Weitere Zusammenarbeit innerhalb dieses Verbundprojektes bestehen zu AP 3.1 und AP 3.4.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Forschungsvorhaben umfasst folgende Teilaufgaben:

- AP1: Um aktuelle und für den Routinebetrieb geeignete Methoden zur Bestimmung von ^{226}Ra , ^{228}Ra , ^{210}Pb und ^{210}Po in Urin und Stuhl zu entwickeln und/oder zu optimieren, ist eine intensive Literaturrecherche durchzuführen.
- AP2: Für die übersichtliche Gestaltung des Probenahmeprogramms ist eine Datenbank für die Verwaltung von Proben und Ergebnissen sowie Fragebögen und Begleitprotokolle für die Probenahme zu entwerfen.
- AP3: Aufbauend auf der Literaturrecherche erfolgt die Entwicklung/Optimierung von radiochemischen Anreicherungs-, Trenn- und Reinigungsverfahren für ^{226}Ra , ^{228}Ra , ^{210}Pb und ^{210}Po aus Urin und Stuhl.
- AP4: Mögliche Probanden aus den Bereichen „Geothermie“ oder „Erdgas/Erdölindustrie“ und eine Referenzgruppe werden für die Teilnahme geworben.
- AP5: Die Probenahme von Urin und Stuhl erfolgt angepasst an die jeweiligen Arbeiten in den unter 4) genannten Bereichen in mehreren Kampagnen.
- AP6: Die Analyse der entsprechenden Radionuklide in Urin und Stuhl erfolgt nach den neu entwickelten/angepassten Methoden. Die Ergebnisse werden in der Datenbank (Punkt 2) verwaltet.
- AP7: Die Ergebnisse werden in einem Abschlussbericht gegenübergestellt sowie die Auswertung und Schlussfolgerungen zusammengefasst.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Für die Analyse von ^{228}Th in Urin und Stuhl liegt eine Methode vor. Daher konzentrierte sich die Literaturrecherche auf die Methodensammlung für ^{226}Ra , ^{228}Ra , ^{210}Pb und ^{210}Po . Für ^{226}Ra und ^{228}Ra konnte umfangreiches Material gesammelt werden, dessen Sichtung zur Auswahl geeigneter Methoden noch nicht abgeschlossen ist.
- AP2: Eine Datenbank ist auf Basis von ACCESS skizziert worden. Ein Begleitprotokoll und Hinweise für eine Probenahmekampagne bei Reinigungsarbeiten an Wärmetauschern einer Geothermieranlage ist erstellt (siehe Punkt 4/5).
- AP3: Aufbauend auf dem umfangreichen Literaturmaterial ist mit der Methodenentwicklung zur Bestimmung von ^{226}Ra und ^{228}Ra in Urin begonnen worden. Erste Versuche sind hinsichtlich einer guten bis sehr guten chemischen Ausbeute vielversprechend.
- AP4/5: Im Oktober 2010 waren in der Geothermieranlage Landau Reinigungsarbeiten im Wärmetauscher geplant. Nach Rücksprache mit der ausführenden Firma erklärten sich die Ausführenden zur Probenabgabe über mehrere Tage bereit. Aber nach Inspektion des Wärmetauschers wurde eine Reinigung für nicht nötig befunden, woraufhin auch die Probenahmekampagne ausfiel. In einem Treffen im Dezember 2010 zwischen Dr. Shinonaga (ISS) und Dr. Hampe/Dr. Köhler (VKTA) ist der Stand der zur Verfügung stehenden Methoden für ^{226}Ra , ^{228}Ra , ^{210}Pb und ^{210}Po , die Planung und die Koordination der Probenahmekampagnen (Länge, Personenzahl, etc.) und die Vernetzung mit AP3.4 (Dosisabschätzung, Modeling) besprochen worden.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Die Literaturrecherche wird hinsichtlich der Methodenfindung zur Bestimmung von ^{210}Pb und ^{210}Po fortgesetzt.
- AP3: Bei den Optimierungsarbeiten für ^{226}Ra und ^{228}Ra ist die Verbesserung der Nachweisgrenzen ein weiterer wichtiger Punkt. Die Entwicklung einer Methode zur gemeinsamen Bestimmung von ^{210}Pb und ^{210}Po aus einer Probe wird parallel zur Literaturrecherche begonnen.
- AP4: Um Testpersonen mit möglicher beruflicher Exposition zu untersuchen, werden andere Tätigkeiten in einer Geothermieranlage ins Auge gefasst, die regelmäßig durchgeführt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Universität Bremen, Bibliothekstr. 1, 28359 Bremen		Förderkennzeichen: 02 NUK 015H
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt H		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2010 bis 31.08.2013	Berichtszeitraum: 01.09.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 104.387,00 EUR	Projektleiter: Dr. Fischer	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Projekts ist die Erfassung und Modellierung des Transports nuklearmedizinisch angewandter Radioisotope im städtischen Abwassersystem und im daraus beaufschlagten Fließgewässer in hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung. Vorgesehenes Untersuchungsgebiet ist die Stadt Bremen mit dem Fluss Weser. Die Ergebnisse sind für die Prognose der Radionuklidausbreitung nach einem Eintrag im städtischen Bereich und möglicherweise auch für Emissionen aus kerntechnischen Anlagen anwendbar. Innerhalb des Teilprojektes A sind Kooperationen mit den anderen Arbeitspaketen, insbesondere zu AP1.1 (städtisches Kanalsystem) und AP1.2 (Verhalten von Iod in Wasser und Sediment) vorgesehen.

Das Projekt ist ein Folgevorhaben von universitätsinternen Forschungsprojekten.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Teilprojekt A (Abwasser)

Zu- und Ablauf der größten städtischen Kläranlage sollen in einer mehrwöchigen Kampagne kontinuierlich beprobt und Zeitreihen der Radionuklidkonzentrationen gammaspektroskopisch ermittelt werden. Gleichzeitig soll der Eintrag der Isotope anhand von mittleren Untersuchungszahlen (Diagnostik) bzw. individuellen, anonymisierten Patientendaten (Therapie) erhoben werden. Hieraus soll ein einfaches räumliches und zeitliches Modell des Abwasserpfades und der Kläranlage erstellt werden.

Teilprojekt B (Fließgewässer)

In einer zweiten Kampagne sollen Sedimentproben aus der Weser entnommen (Längs- und Querprofile) und auf medizinische und weitere Isotope untersucht werden. Aus den ermittelten Konzentrationen und den aus Teil A gewonnenen Eintragungswerten soll ein Ausbreitungs- und Depositionsmodell für ¹³¹I im Fließgewässer erstellt werden. Daten für ¹³⁷Cs und ⁷Be werden nach eigenen Voruntersuchungen hierbei hilfreich für die Ermittlung der Verdünnung im Tidenbereich der Weser sein.

Teilprojekt C

Die in Teil A und B erstellten Modelle sollen anhand eines Vergleichs der hydrologischen Daten mit denen anderer Lokalitäten verallgemeinert und so eine überregionale Gültigkeit angestrebt werden. Eine Validierung kann ansatzweise anhand der in IMIS erhobenen Daten zur Umweltradioaktivität (zu denen das Labor beiträgt und auf die es bundesweiten Zugriff hat) erfolgen. Weiterhin soll ein Vergleich der Ergebnisse mit denen aus derzeit angewandten hydrologischen Ausbreitungsmodellen wie RODOS/RIVTOX erfolgen. Im Fall einer erfolgreichen Implementierung des Abwassermodells aus AP1.1 kann dieses numerische Modell zusätzlich verwendet und anhand der erhobenen Daten validiert werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum vom 1.September bis 31.Dezember 2010 wurden noch keine Arbeiten durchgeführt, da die Doktorandenstelle erst ab 1.Januar 2011 besetzt werden konnte.

4. Geplante Weiterarbeiten

Folgende Arbeiten für den nächsten Berichtszeitraum geplant:

Zu Teilprojekt A, Abwasser:

- Literaturrecherche
- Planung und Bereitstellung von Daten des städtischen Kanalsystems, der städtischen Kläranlage und des Krankenhauses.
- Planung und Durchführung der Probennahme in der Kläranlage und gegebenenfalls im Kanalsystem

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz		Förderkennzeichen: 02 NUK 016A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ISIMEP - Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation, Mechanismen und Epidemiologie; Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2010 bis 31.08.2013	Berichtszeitraum: 01.09.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.703.322,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Blettner	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Kenntnisse über die Prozesse der malignen Transformation von Geweben sind maßgebend für die Festsetzung von Dosisgrenzwerten im Strahlenschutz. Hoher Forschungsbedarf besteht zu den Mechanismen der Prozessierung von Strahlenschäden im Niedrigdosisbereich, zur individuellen Suszeptibilität gegenüber ionisierender Strahlung sowie zu individuellen Faktoren, die die Strahlenempfindlichkeit von Tumor- und Normalgeweben beeinflussen können. Das übergeordnete Ziel des ISIMEP - Forschungsverbundes ist die Untersuchung der Rolle der individuellen Strahlensensibilität bei der Entstehung maligner Tumoren. Für eine individuell erhöhte Strahlensensibilität werden in Bezug auf die Kanzerogenese intrinsische genetische Faktoren maßgeblich verantwortlich gemacht, die die zellulären Schutz- und Reparaturmechanismen und damit die genomische Stabilität beeinflussen. Damit könnte eine Kenntnis von Faktoren der individuellen Strahlenempfindlichkeit auch zu einer Individualisierung des Strahlenschutzes führen. Zu den offenen Forschungsfragen in diesem Zusammenhang gehören insbesondere die Regulation der Reparaturprozesse und der Zellzyklus-Kontrolle bei Exposition im Niedrigdosisbereich (diesem Thema widmen sich die Teilprojekte (TP) 1, 5 und 7). Weiterhin fehlen belastbare Aussagen zu Dosis-Wirkungs-Beziehungen zwischen der Strahlenexposition, sensiblen in vitro Markern und Langzeitschäden (TP2) sowie zu metabolischen Markern mit prädikativem Potential (TP3). Eine epidemiologische Kohorten-Studie untersucht, in welchem Umfang Kinder durch den stetig zunehmenden, diagnostischen Einsatz der Computertomographie von malignen Spätschäden betroffen sein könnten (TP6). Im Dachprojekt werden im Rahmen eines Fall-Kontroll-Ansatzes bei Probanden mit Sekundärmalignomen die vorher etablierten, biologischen Verfahren getestet (TP7).

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- TP1: Untersuchung der molekularen Strahlenresponse: Expression von DNA-Reparaturgenen und DNA-schadensabhängiges Signaling im Bezug zur intrinsischen Strahlensensitivität (Univ.-Prof. Dr. Bernd Kaina)
- TP2: Biologische Dosimetrie nach Radiotherapie mit unterschiedlichen Dosen und Zielvolumina (Univ.-Prof. Dr. Heinz Schmidberger)
- TP3: Metabolische Marker der Strahlenresistenz und Bezug zu gentoxischen Endpunkten (Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Müller-Klieser)
- TP5: Untersuchungen zur Rolle des IGF-I Rezeptors bei der intrinsischen Strahlensensitivität (Univ.-Prof. Dr. Mathias Schreckenberger, Univ.-Prof. Dr. Matthias M. Weber)
- TP6: Kohorten-Studie KiCT: Epidemiologische Kohortenstudie unter Computertomographie (CT)-exponierten Kindern (Univ.-Prof. Dr. Maria Blettner, Lucian Krille)
- TP7: Fall-Kontroll-Studie KIKME: Identifizierung genetischer Prädispositionen der spontanen und strahleninduzierten Karzinogenese bei Malignomerkkrankungen im Kindesalter (Univ.-Prof. Dr. Heinz Schmidberger, Dr. Manuela Marron)
- TP8: Gesamtkoordination, sowie Aus- und Weiterbildung in der Strahlenforschung (Dr. Manuela Marron)

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- TP1: Untersuchung des induzierten Zelltodes (Apoptose- und Nekroseraten) in 4 Glioblastomzelllinien und 3 Testistumorzelllinien mittels dem FITC-Annexin V/Propidiumjodid Assay.
- TP2: Etablierung des Assays zu gamma-H2AX-Foci in Lymphozyten vor und nach einer in vitro Bestrahlung (Lymphozyten von gesunden Spendern). Ausschreibung einer Post-Doc Stelle. Ausschreibung einer MTA Stelle.
Etablierung einer Methode zur Messung des Herzzeitvolumens bei den Probanden.
- TP3: Herstellung und Schneiden von ATP- und Laktat-Standards für die Metabolitmessungen (Biolumineszenz), Ansetzen und Austesten der Kits für die Messungen, Erstellen von Kalibrierungskurven.
- TP5: Vorbereitende Arbeiten zur Transfektion und Klonierung.
- TP6: Der Erhebungsbeginn (Klinkauswahl, Anschreibenvorbereitung, Adressrecherche, Voten von Datenschutzbeauftragtem und Ethikkommission) wurde wie geplant durchgeführt und die Homogenisierung zwischen den beiden Studienzentren Mainz und Bremen vorangetrieben.
- TP7: Studiendesign und Fallzahlplanung, sowie Abgleich mit dem Deutschen Kinderkrebsregisters zur Prüfung der potentiellen Verfügbarkeit von Patienten.
- TP8: Durchführung des 1. Kooperationstreffens, Abschluss des Kooperationsvertrages und des Mainzer Finanzvertrages.

Ergebnisse:

- TP1: Die Wiederholung der Experimente und die Analyse der Daten zur Bestätigung der Reproduzierbarkeit der experimentellen Ergebnisse läuft noch.
- TP2: Noch keine Ergebnisse vorliegend. Bislang wurden lediglich Vorarbeiten durchgeführt.
- TP3: Erfolgreiche Erstellung der Kalibrierungskurven für ATP und Laktat, Installation eines neuen Stickstoff-Dewars für die Lagerung der Biopsien.
- TP5: Etablierung der Methode zur relativen Quantifizierung von IGF-1R und InsR-A und B. Komplette Amplifizierung und Sequenzierung des IGF-1R, InsR-A und B Gens.
- TP6: Das Vorhaben wurde wie geplant genehmigt und einschussfähige Kliniken identifiziert.
- TP7: Im Deutschen Kinderkrebsregister stehen aus den letzten 30 Jahren die folgenden Patientenkollektive für die Fall-Kontroll-Studie zur Verfügung: 729 ehemal. Patienten mit Sekundärmalignomen; davon noch am Leben 392; davon Adressen vorliegend, volljährig und noch nicht in der Pilotstudie kontaktiert 108.
- TP8: Das 1. Kooperationstreffen, der Kooperationsvertrag und der Finanzvertrag wurden erfolgreich abgeschlossen.

4. Geplante Weiterarbeiten

- TP1: Untersuchung der Apoptose/Nekroseraten in der p53 wt Glioblastomzelllinie U87MG. Untersuchung der Expression der DDR-Proteine pATM, pATR, pChK1, pChK2 und der Initiator- und Exekutor-Caspasen 9,8,3,7.
- TP2: Rekrutierung von Patienten mit verschiedenen Zielvolumina.
- TP3: Kalibrierungen für Glukose und Pyruvat erstellen, Organisation der Biopsie-Logistik, Einweisung der Chirurgen für die Biopsie-Entnahme. Treffen zur statistischen Beratung für die Korrelationsanalysen.
- TP5: Herstellung der Klonierungsvektoren. Transfektion der Zelllinie und deren Charakterisierung.
- TP6: Weiterer Aufbau des Studienzentrum Bremen, Kooperationsaufbau mit Kliniken, die nun angeschrieben werden müssen, Beginn der Datenerhebung aus RIS und PACS.
- TP7: Erstellen des Studienprotokolls. Bereitstellung einer Genetischen Beratung zur Motivations-Steigerung der Probanden. Etablierung einer Entnahme und Kultivierung von Fibroblasten an heimatnahen Orten der Probanden, die mit Hilfe des Deutschen Kinderkrebsregisters identifiziert werden sollen.
- TP8: Einrichtung der ISIMEP Webpage, Planung und Durchführung des 2. und 3. Kooperationstreffens, Planung von Bildungsmaßnahmen (Symposium und Workshop) für Herbst 2011.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Abstrakt und Vortrag über die Kohorten-Studie KiCT (TP6), über die Fall-Kontroll-Studie KIKME (TP7) und über den ISIMEP Verbund (TP8) innerhalb des „International Workshop on Radiation Epidemiology and Radiobiology“, 29.-30.11.2010, Nagasaki (Japan)

Zuwendungsempfänger: Klinikum der Universität München, Lindwurmstr. 2a, 80337 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 016B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ISIMEP - Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation, Mechanismen und Epidemiologie; Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2010 bis 31.08.2013	Berichtszeitraum: 01.09.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 262.764,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Schneider	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Zur strahlenepidemiologischen Bewertung der Strahlenempfindlichkeit von Kindern wurde am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik eine bundesweite Kohortenstudie zur Strahlenexposition von Kindern in der Computertomographie geplant. In der Abteilung Radiologie im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Klinikum der Universität München, soll eine Datenbasis zur Erfassung der kumulativen Strahlenbelastung von Kindern erstellt sowie eine Methodik zur rechnergestützten Dosisrekonstruktion entwickelt werden. Da die etablierten Dosisrekonstruktionsverfahren bei Kindern aus der Erwachsenenradiologie abgeleitet wurden und damit auf Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder nicht anwendbar sind, ist die Entwicklung einer neuen Methodik zur Dosisrekonstruktion in der pädiatrischen Computertomographie unter besonderer Berücksichtigung strahlenempfindlicher Risikoorgane von essentieller Bedeutung. Da hier insbesondere das Konversionsfaktoren-Konzept Anwendung findet und die Expositionsbedingungen bei der pädiatrischen Computertomographie mit modernen CT-Scannern bei der Ermittlung der bisher publizierten Konversionsfaktoren nicht adäquat berücksichtigt wurden, sollen anhand von Monte-Carlo-Simulationen neue Konversionsfaktoren bestimmt und in den risikoorganassoziierten Dosisrekonstruktionsalgorithmus implementiert werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Entwicklung einer Patientendatenbank zur Erfassung der kumulativen Strahlenexposition pädiatrischer Patienten
- AP2: Entwicklung eines Dosisrekonstruktionsalgorithmus zur Rekonstruktion der bei der pädiatrischen Computertomographie vor allem in strahlenempfindlichen Risikoorganen applizierten Strahlendosen
- AP3: Ermittlung neuer Konversionsfaktoren unter Berücksichtigung der in der pädiatrischen Computertomographie verwendeten Scantechniken

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- Zur Rekonstruktion individueller kumulativer Strahlendosen pädiatrischer Patienten wurde ein Datenbanksystem mit Eingabemaske zur Erfassung klinischer und radiologischer Daten entwickelt. Da im Rahmen des Projektes ein neuartiger Ansatz in der CT-Dosimetrie verfolgt werden soll, wurden anatomische Landmarken definiert, anhand derer die Strahlenexposition vor allem besonders strahlenempfindlicher Organe und Gewebe in optimierter Weise quantifiziert werden soll.
- Weiter wurde eine Logistik zur semiautomatisierten Erfassung der CT-Expositionsdaten anhand der im RIS-PACS-System dokumentierten Daten entwickelt.
- Da die bisher publizierten Konversionsfaktoren zur Rekonstruktion von Organ- und Effektivdosen im Rahmen computertomographischer Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen den Expositionsbedingungen unter den derzeit eingesetzten CT-Scannern und Scanprotokollen vor allem vor dem Hintergrund der hochauflösenden Computertomographie (HR-CT) nicht mehr genügen, wurde mit der Monte-Carlo-Simulation neuer Dosis-Konversionsfaktoren für die pädiatrische CT begonnen.

Ergebnisse:

- Unter Auswertung der CT-Schnittbilder wurden bereits etwa 500 CT-Untersuchungen von den Standorten München-Großhadern und München-Innenstadt unter detaillierter Erfassung der Expositionsmodalitäten sowie der klinischen und radiologischen Befunde in Datenbankformat überführt.
- Ergebnisse der Dosisrekonstruktion stehen noch aus.
- Zur Dosisrekonstruktion bei Spiral- und HR-CT-Untersuchungen konnte aufgrund privater Vorarbeiten zum Projekt bereits ein erster Satz neuer Konversionsfaktoren für Neugeborene, 1-Jährige, 5-Jährige und Erwachsene unter formaler Berücksichtigung von Formfiltern fertig gestellt werden. Die Eigenschaften der neuen Konversionsfaktoren wurden bereits auf der Fachtagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR 2010 Graz) vorgestellt und werden auf der Fachtagung der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG 2011 Hamburg) bzw. dem Internationalen Kongress für Pädiatrische Radiologie (IPR 2011 London) auf nationaler bzw. internationaler Ebene bekanntgemacht werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Fortführung der Datenerfassung an den Standorten München-Großhadern und München-Innenstadt sowie Einbeziehung der Datenbasis des Deutschen Herzzentrums München.
- Weiterentwicklung des rechnergestützten Dosisrekonstruktionsalgorithmus.
- Ermittlung weiterer Sätze neuer Konversionsfaktoren sowie ggf. Entwicklung einer Software zur öffentlichen Bereitstellung der ermittelten Faktoren.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Seidenbusch M, Schneider K. Neue Konversionsfaktoren für die Dosisrekonstruktion in der Computertomografie. Fortschr Röntgenstr 2010; 182

Seidenbusch M, Schneider K. New conversion coefficients for reconstruction of radiation doses applied during paediatric computertomographic (CT) examinations. (Vortrag angenommen, IPR London, 2011)

Seidenbusch M, Schneider K. Neue Konversionsfaktoren für die Dosisrekonstruktion in der pädiatrischen Computertomographie. (Vortrag angenommen, DRG Hamburg, 2011)

Schneider K, Becker HC, Stahl R, Seidenbusch M. Kumulative Strahlenbelastung Neugeborener in der Radiologie durch konventionelle und computertomographische Diagnostik. (Vortrag angenommen, DRG Hamburg, 2011)

Zuwendungsempfänger: Universität Bremen, Bibliothekstr. 1, 28359 Bremen		Förderkennzeichen: 02 NUK 016C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ISIMEP - Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation, Mechanismen und Epidemiologie; Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2010 bis 31.08.2013	Berichtszeitraum: 01.09.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 114.819,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Zeeb	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

TP6: Epidemiologische Kohortenstudie unter Computertomographie (CT)-exponierten Kindern (Studienzentrum Nord, Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin, Prof. Dr. med. Hajo Zeeb).

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Aufbau des Studienzentrums Nord: Identifikation und Rekrutierung potentieller Kooperationspartner in der nordwestdeutschen Rekrutierungsregion.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Homogenisierung der studienzentren-übergreifenden Dokumente; Durchführung von drei Kontaktierungsphasen potentieller Kooperationspartner und Evaluierung einer Studienteilnahme mit Hilfe der Radiologie-Mitarbeiter.

Ergebnisse:

Im Zuge der Kontaktierungsphasen konnten bislang 3 Kliniken als geeignete Studienteilnehmer identifiziert werden; Vorarbeiten zum Abschluss der Kooperationsvereinbarungen wurden eingeleitet.

4. Geplante Weiterarbeiten

Vorbereitung der Kooperationsformalitäten für die qualifizierenden Kliniken (Kooperationsvereinbarung, Ethikanträge); Koordinierung der anschließenden Datenerhebung in den Radiologien vor Ort

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 016D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ISIMEP - Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation, Mechanismen und Epidemiologie; Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2010 bis 31.08.2013	Berichtszeitraum: 01.09.2010 bis 31.12.2010	
Gesamtkosten des Vorhabens: 489.084,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Löbrich	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Kenntnisse über die Prozesse der malignen Transformation von Geweben sind maßgebend für die Festsetzung von Dosisgrenzwerten im Strahlenschutz. Hoher Forschungsbedarf besteht zu den Mechanismen der Prozessierung von Strahlenschäden im Niedrigdosisbereich, zur individuellen Suszeptibilität gegenüber ionisierender Strahlung sowie zu individuellen Faktoren, die die Strahlenempfindlichkeit von Tumor- und Normalgeweben beeinflussen können. Das übergeordnete Ziel des ISIMEP – Forschungsverbundes (an den Standorten Mainz, Darmstadt, Bremen und München) ist die Untersuchung der Rolle der individuellen Strahlensensibilität bei der Entstehung maligner Tumoren. Für eine individuell erhöhte Strahlensensibilität werden in Bezug auf die Kanzerogenese intrinsische genetische Faktoren maßgeblich verantwortlich gemacht, die die zellulären Schutz- und Reparaturmechanismen und damit die genomische Stabilität beeinflussen. Damit könnte eine Kenntnis von Faktoren der individuellen Strahlenempfindlichkeit auch zu einer Individualisierung des Strahlenschutzes führen. Der Forschungsschwerpunkt der TU Darmstadt (TP4 und TP7) liegt auf der Identifizierung und Charakterisierung von genetischen Prädispositionen, welche für eine spontane oder strahleninduzierte Karzinogenese bedeutend sind. Hierzu werden Zelllinien von Probanden mit Sekundärmalignomen, welche im Rahmen eines Fall-Kontroll-Ansatzes rekrutiert wurden und werden, mittels vorher etablierter, biologischer Verfahren untersucht. Zu den offenen Forschungsfragen in diesem Zusammenhang gehören insbesondere die Regulation der Reparaturprozesse und der Zellzyklus-Kontrolle bei Exposition in hohen und niedrigen Dosisbereichen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Arbeitspaket 1 (TP4): Es soll untersucht werden, inwieweit die Checkpoint-Sensitivität in der normalen Bevölkerung variiert und wie sich genetisch, im Hinblick auf eine Krebsentstehung vorbelastete Personen davon abheben. Dafür sollen Methoden etabliert werden, die es ermöglichen, genetische Prädispositionen anhand der individuellen Checkpoint-Sensitivitäten zu erkennen. Hierfür sollen zunächst geeignete Verfahren zur Messung der Checkpoint-Sensitivitäten größerer Kohorten etabliert werden. Anhand der optimierten Messverfahren sollen im Anschluss Zelllinien gesunder Probanden, Zelllinien von Probanden mit bekannter genetischer Prädisposition und Zelllinien von Probanden mit einem Primär- bzw. Sekundärmalignom verglichen werden.

Arbeitspaket 2 (TP7): Anhand des DNA-Doppelstrangbruch (DSB)-Reparaturverhaltens sollen genetische Prädispositionen der Karzinogenese identifiziert werden. Dazu sind DSB-Reparaturstudien nach Röntgenbestrahlung im hohen und niedrigen Dosisbereich (1 Gy, 100 mGy, 10 mGy) geplant. In einem vorherigen Schritt soll eine bereits etablierte, auf γ H2AX-Focimessung basierende Methode für die Anforderungen des vorliegenden Projektes optimiert werden. Dies ist erforderlich, da (i) voraussichtlich relative kleine Effekte zwischen zwei Populationen zu erwarten sind und deshalb die Notwendigkeit besteht, größere Kohorten zu untersuchen und (ii) die Messung der DSB-Reparatur nach niedrigen Dosen durch die geringe DSB-Induktion ein hohes Standardisierungsniveau der Methode verlangt. Mittels der optimierten Messverfahren sollen verschiedene Gruppen (gesunde, bekannte genetische Prädisposition, Probanden mit einem Primärmalignom, Probanden mit Sekundärmalignomen) verglichen werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeitspaket 1 (TP4): Im aktuellen Berichtszeitraum sollte der Frage nachgegangen werden, welche Konsequenzen eine potentielle G2/M-Checkpoint-Insensitivität, d. h. das Eintreten von Zellen aus der G2-Phase in die Mitose mit unreparierten DSBs, auf die Entwicklung des Schadenslevels während der Mitose hat. Dazu wurden humane Osteosarkom-Zellen in der späten S- und G2-Phase bestrahlt, zu verschiedenen Zeiten nach Aufhebung des G2/M-Checkpoints fixiert und für die Immunfluoreszenz-Mikroskopie gefärbt. Um die DSBs mikroskopisch zu detektieren, wurden Antikörper gegen die phosphorylierte Form des Histons H2AX (γ H2AX) verwendet. H2AX wird bei Auftreten eines DSBs im Megabasenpaar-Bereich um den Bruch phosphoryliert, was den mikroskopischen Nachweis einzelner DSBs in Form sog. Foci auf Einzelzellebene erlaubt. Im Anschluss wurde die γ H2AX-Foci in den verschiedenen Phasen der Mitose quantifiziert.

Arbeitspaket 2 (TP7): Während des Berichtszeitraums wurde anhand zweier primärer Fibroblastenzelllinien (C2886 und HSF1) die Immunfärbung gegen den DSB-Marker γ H2AX für die Untersuchung von ionisierender Strahlung im Niedrigdosenbereich optimiert. Hierbei wurden verschiedene Fixierungsprotokolle und Antikörper ausgetestet. Weiterhin wurden geeignete Kultivierungsbedingungen ausgetestet, da eine effiziente Messung von DSBs nach niedrigen Dosen ein geringes Grundniveau an spontanen γ H2AX-Foci erfordert. Es ist bekannt, dass das spontane Foci-Niveau in ruhenden Zellen, durch Kontaktinhibition in der G1- bzw. G0-Phase arretierten Zellen am niedrigsten ist. Um geeignete Bedingungen zu finden, wurden verschiedene Konfluenzzeiträume (2, 4 und 6 Wochen) untersucht. Es wurde ebenfalls das Kultivierungsalter (Passage) berücksichtigt.

Ergebnisse:

Arbeitspaket 1 (TP4): Die durchgeführten Experimente bestätigten vorherige Arbeiten, dass Zellen nach Bestrahlung den G2/M-Checkpoint erst aktivieren, ihn aber noch vor Abschluss der DSB-Reparatur wieder aufheben. Dies führt dazu, dass Zellen mit unreparierten DSBs in die Mitose eintreten. Die Quantifizierung der γ H2AX-Foci in den verschiedenen Phasen der Mitose ergab, dass sowohl bei bestrahlten als auch bei unbestrahlten Zellen zu Beginn der Mitose (Prophase und Metaphase) noch ein leichter Abfall der Foci-Zahlen gegenüber G2-Zellen zu verzeichnen ist, was vermutlich auf die andauernde DSB-Reparatur zurückzuführen ist. In der darauffolgenden Anaphase steigen die Foci-Zahlen dagegen sprunghaft an, wobei dieser Effekt bei bestrahlten Zellen stärker ausgeprägt ist als bei unbestrahlten. Während der Anaphase werden die Chromatiden getrennt und zu den Zellpolen gezogen. Diese Ergebnisse deuten somit darauf hin, dass eine Trennung der Chromatiden in Gegenwart unreparierter DSBs zu einer Erhöhung des DSB-Levels im Zuge der Mitose führt. Die Insensitivität des G2/M-Checkpoints scheint somit einen Beitrag zur Entstehung einer chromosomalen Instabilität zu leisten, wodurch die Sensitivität des G2/M-Checkpoints in der Tat als ein geeigneter Endpunkt für die Identifizierung genetischer Prädispositionen dienen könnte.

Arbeitspaket 2 (TP7): Optimale Immunfärberegebnisse gegen γ H2AX nach niedrigen Dosen wurden durch eine Fixierung der Zellen mit Paraformaldehyd in Kombination mit einer Permeabilisierung durch Triton X-100 erzielt. Eine zunehmende Konfluenz (vier oder sechs Wochen) führte in der Zelllinie C2886 zu einer Erhöhung des spontanen Foci-Niveaus im Vergleich zu einem Kultivierungszeitraum von zwei Wochen in Konfluenz. Nach vier und sechs Wochen wurden ebenfalls höhere Induktionswerte und ein erhöhtes residuales Foci-Niveau (24 h nach Bestrahlung) beobachtet. Diese drei Parameter wurden in der Zelllinie HSF1 durch zunehmende Konfluenz nicht beeinflusst. Eine Zunahme der Konfluenz durch eine Kultivierungszeit über zwei Wochen hinaus führt demnach nicht zu einer Verbesserung der Versuchsbedingungen. In einzelnen Zelllinien können lange Kultivierungszeiträume sogar grundlegende Parameter negativ beeinflussen und eine Vergleichbarkeit zwischen einzelnen Zelllinien behindern. Der Einfluss des Kultivierungsalters wurde in der Zelllinie C2886 untersucht. Das spontane Foci-Niveau von frisch in Kultur genommenen Zellen lag hierbei signifikant niedriger im Vergleich zu Zellen, welche länger kultiviert wurden. Relativ frisch kultivierte Zellen, welche ca. 14 Tage lang kontaktinhibiert wurden, scheinen für die geplanten Untersuchungen am besten geeignet zu sein.

4. Geplante Weiterarbeiten

Arbeitspaket 1 (TP4): Im weiteren Verlauf des Projekts sollen weiterführende mechanistische Untersuchungen zur Entwicklung des Bruchlevels während der Mitose durchgeführt werden. Des Weiteren soll die Methode zur Messung der Empfindlichkeit des G1/S- und des G2/M-Checkpoints optimiert werden.

Arbeitspaket 2 (TP7): Nach Optimierung der Färbeprotokolle sollen die Niedrigdosisstudien unter Einbeziehung weiterer gesunder primärer Fibroblastenzelllinien und Zelllinien mit bekannten genetischen Prädispositionen (heterozygote BRCA1- und BRCA2-Mutanten) fortgeführt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Abstrakt und Vortrag über beide Arbeitspakete innerhalb des „International Workshop on Radiation Epidemiology and Radiobiology“, 29.-30.11.2010, Nagasaki (Japan)

3 Verzeichnis der ausführenden Forschungsstellen

02 NUK 010G	ANSYS Germany GmbH, Birkenweg 14a, 64295 Darmstadt Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: CFD-Modellentwicklung und Validierung für die 3-dimensionale Simulation von Siedevorgängen in Brennelementen von DWR	34
02 NUK 008E	Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Ammerländer Heerstr. 114-118, 26129 Oldenburg Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Individuelle Dosisbestimmung und Berechnung	156
02 NUK 008D	Charité - Universitätsmedizin Berlin, Hindenburgdamm 30, 14195 Berlin Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Reduktion der Strahlenexposition von Patienten auf dem Gebiet der CT-Angiographie, der Abdomen-CT und der Dual Source CT	154
02 NUK 003A	Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; TP: Telomerschädigung und genomische Instabilität bei UV-induzierten Hautcarcinogenese	106
02 NUK 004A	Verbundprojekt Strahlentherapie: Systematische Analyse von Strahleneffekten mit Relevanz für Krebsentstehung und Krebstherapie: Von der molekularen Radio-Onkologie der Zelle bis zur Patientenbestrahlung mit Schweren Ionen	114
02 NUK 006D	Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Geschwister-Scholl-Platz 1, 72074 Tübingen Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: Einfluss von EGFR-gerichteten Radionuklid-markierten Substanzen auf die Signaltransduktion nach externer Bestrahlung	134
02 NUK 003D	Elbe Kliniken Stade-Buxtehude gGmbH, Bremervörder Str. 111, 21682 Stade Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; TP: Epigenetische Veränderungen, Schadensinduktion, Prozessierung und Reparatur	112

Forschungszentrum Dresden-Rossendorf e.V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden
--

- | | | |
|-------------|---|-------|
| 02 NUK 006A | Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: Modifikation der molekularen Umgebung von Radionukliden und Bildgebung der Radionuklidmarkierten Substanz - Target Interaktion im Tiermodell | 📖 128 |
| 02 NUK 010A | Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Entwicklung von CFD-Modellen für Wandsieden und Aufbau eines Bündeltests mit hochauflösender, schneller Röntgentomographie | 📖 22 |
| 02 NUK 013A | Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Neutroneninduzierte Spaltung und andere transmutationsrelevante Prozesse | 📖 64 |
| 02 NUK 015F | Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt F | 📖 174 |
| 02 NUK 014B | Verbundprojekt Partitioning II: Multifunktionelle Komplexbildner mit N, O, S-Donorfunktionen für d- und f-Elemente | 📖 76 |

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

- | | | |
|-------------|---|-------|
| 02 NUK 005A | Verbundprojekt Biodosimetrie: Ein systembiologischer Ansatz für die Strahlenbiodosimetrie und die Analyse der individuellen Strahlensensitivität | 📖 120 |
| 02 NUK 012E | Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Stabilitätsuntersuchungen und Entwicklung von kontinuierlichen Prozessen | 📖 62 |
| 02 NUK 015E | Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt E | 📖 172 |

Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung angewandter Forschung e.V. (FhG), Hansastr. 27c, 80686 München

- | | | |
|-------------|---|------|
| 02 NUK 009C | Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: Thermische Ermüdung in Kraftwerkkomponenten - Charakterisierung und Weiterentwicklung von Lebensdauermodellen; TP: Lebensdauerbewertung mit atomistischen und schädigungsmechanischen Werkstoffmodellen | 📖 16 |
| 02 NUK 011A | Verbundprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen - Condensation Induced Water Hammer; Teilprojekt A | 📖 40 |

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Schlossplatz 4, 91054 Erlangen
--

- | | | |
|-------------|--|------|
| 02 NUK 012C | Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Synthese, Struktur und Eigenschaften von Actinid-Komplexverbindungen mittels maßgeschneiderten Chelatliganden | 📖 58 |
|-------------|--|------|












Friedrich-Schiller-Universität Jena, Fürstengraben 1, 07743 Jena		
02 NUK 002C	Verbundprojekt: Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen	📖 98
02 NUK 015C	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt C	📖 168
GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Planckstr. 1, 64291 Darmstadt		
02 NUK 001A	Verbundprojekt DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden; TP: Dynamik der Reparaturfaktoren an lokalisierten Schäden	📖 84
Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Oberschleißheim		
02 NUK 001E	Verbundprojekt DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden; TP: Zusammenhang mit AID induzierten Reparaturvorgängen	📖 92
02 NUK 002B	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen	📖 96
02 NUK 007A	Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Die Funktion von zellulären Pathways im Verlauf des Auftretens einer genetischen Instabilität von bestrahltem Gewebe	📖 138
02 NUK 008A	Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Physikalisch-technische Optimierung und Quantifizierung von CT-Systemen	📖 148
02 NUK 008H	Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Entwicklung von Verfahren der tracerkinetischen Analyse der MR-Daten zur Absolutquantifizierung des Blutflusses, der vaskulären Permeabilität und der relativen Verteilungsvolumina	📖 162
02 NUK 015B	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt B	📖 166
Hochschule Zittau/Görlitz, Theodor-Körner-Allee 16, 02763 Zittau		
02 NUK 010C	Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Experimentelle Untersuchung von Siedevorgängen mit optischen Verfahren und Parameterbestimmung für CFD-Rechnungen an kleinskaligen Versuchsständen	📖 26
Institut für umweltmedizinische Forschung gGmbH an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Auf'm Hennekamp 50, 40225 Düsseldorf		
02 NUK 003C	Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; TP: Mitochondriale Schäden	📖 110
Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstr. 21, 55122 Mainz		
02 NUK 013E	Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Herstellung und Nutzung von Aktinidentargets	📖 70

- | | |
|---|---|
| Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Kaiserstr. 12, 76131 Karlsruhe | |
| 02 NUK 012B | Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Synthese und Charakterisierung von f-Element-Komplexen 📖 56 |
| Klinikum der Universität München, Lindwurmstr. 2a, 80333 München | |
| 02 NUK 016B | Verbundprojekt ISIMEP – Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation, Mechanismen und Epidemiologie; Teilprojekt B 📖 182 |
| Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München | |
| 02 NUK 008C | Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Präklinische Evaluation innovativer CT- und MRT-Bildgebungsverfahren mit optimierter Strahlenexposition 📖 152 |
| Kommunalunternehmen Klinikum Augsburg, Stenglinstr. 2, 86156 Augsburg | |
| 02 NUK 007B | Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Machbarkeit einer Studie zum strahlenbedingten Risiko von Herz-/Kreislaufkrankungen auf Basis des KORA-Patientenkollektives 📖 140 |
| Leibniz Universität Hannover, Welfengarten 1, 30167 Hannover | |
| 02 NUK 002D | Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen; TP: Transport und Verfügbarkeit von Uran und langlebigen Zerfallsprodukten in Auenböden der Mulde und Elbe 📖 100 |
| 02 NUK 015D | Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt D 📖 170 |
| Ludwig-Maximilians-Universität München, Geschwister-Scholl-Platz 1, 80539 München | |
| 02 NUK 004D | Verbundprojekt Strahlentherapie: Systematische Analyse von Strahleneffekten mit Relevanz für Krebsentstehung und Krebstherapie: Modulation von Zellantworten zur gezielten Verbesserung der Strahlenwirkung 📖 118 |
| 02 NUK 007C | Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Implikationen für Strahlensensitivität und Krebsrisiko 📖 142 |
| Materialprüfanstalt Universität Stuttgart, Otto-Graf-Institut, Pfaffenwaldring 32, 70569 Stuttgart | |
| 02 NUK 009A | Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: Untersuchungen zur Wechselwirkung zwischen Strömung und Struktur in Leichtwasserreaktoren; TP: Strukturmechanische Modellierung für gekoppelte Strömungs-Struktur-Simulationen 📖 12 |
| 02 NUK 009E | Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: Thermische Ermüdung in Kraftwerkkomponenten - Charakterisierung und Weiterentwicklung von Lebensdauermodellen; TP: Lebensdauerbewertung mit mikromechanischen Werkstoffmodellen 📖 20 |


	Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB), Bundesallee 100, 38116 Braunschweig	
02 NUK 033	TCAP-Neutronenflussstandard und Untersuchungen zur Messung inelastischer Neutronenstreuquerschnitte	80
	Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Regina-Pacis-Weg 3, 53113 Bonn	
02 NUK 002E	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen; TP: Der Einfluss radioaktiver Kontaminationen auf mikrobielle Gemeinschaften in Böden	102
	Ruhr-Universität Bochum, Universitätsstr. 150, 44801 Bochum	
02 NUK 010D	Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Übertragung der CFD-Wandsiedemodelle zur Anwendung in Lumped Parameter-Codes zur Beurteilung der RDB-Außenkühlung	28
	Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Grabengasse 1, 69117 Heidelberg	
02 NUK 004C	Verbundprojekt Strahlentherapie: Systematische Analyse von Strahleneffekten mit Relevanz für Krebsentstehung und Krebstherapie: Von der molekularen Radio-Onkologie der Zelle bis zur Patientenbestrahlung mit Schweren Ionen	116
02 NUK 008B	Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Klinische Konzepte zur Minimierung der Strahlentherapie in der CT des Thorax	150
02 NUK 008F	Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Strahlenhygienische Bewertung und Optimierung diagnostischer und therapeutischer Verfahren in der Medizin	158
02 NUK 008G	Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen - Reduktion der durch computertomographische Untersuchungen hervorgerufenen Strahlenexposition	160
02 NUK 012D	Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Spektroskopische Untersuchungen zur Stabilität und Koordination von Aktinidkomplexen mit ausgewählten Extraktionsliganden	60
	Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen	
02 NUK 002A	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen	94
02 NUK 010F	Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Validierung von Unterkanal- und CFD-programmen anhand von Brennstab-Bündelversuchen	32

02 NUK 012A	Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Strukturelle Charakterisierung von Actinidenkomplexen sowie Screening neuer Partitioningliganden	54
02 NUK 015A	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt A	164
Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		
02 NUK 001C	Verbundprojekt DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden; TP: Mechanismen an komplexen Läsionen	88
02 NUK 009D	Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: TP: Numerische Simulation und experimentelle Charakterisierung des Ermüdungsrisswachstums unter thermozyklischer Beanspruchung	18
02 NUK 016D	Verbundprojekt ISIMEP – Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation, Mechanismen und Epidemiologie; Teilprojekt D	186
Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		
02 NUK 002F	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Ausbreitungspfade von Radionukliden in Luft, Wasser, Boden; TP: Wechselwirkung von Uran(VI) mit Biofilmen	104
02 NUK 006B	Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: TP3: Zytotoxizität nach kombinierter interner und externer Bestrahlung in vitro; TP7: Kombinierte interne und externe Bestrahlung von Tumoren - PhD Programm; TP8: Wirkung einer internen oder kombinierten internen und externen Bestrahlungsart auf Normalgewebe	130
02 NUK 006E	Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: TP2: Numerische und praktische Dosimetrie; Dosimetrie für die interne und externe Bestrahlung von Zellkulturen und Versuchstieren	136
02 NUK 010B	Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Turbulenz und Blasendynamik	24
02 NUK 010H	Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Experimentelle Untersuchung des Einflusses reaktorspezifischer Kühlmittelzusätze auf Siedevorgänge	36
02 NUK 010I	Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Darstellung von Siedevorgängen mittels PIV und Optischer-Kohärenz-Tomographie	38
02 NUK 013B	Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden	66
02 NUK 014A	Verbundprojekt Partitioning II: Multifunktionelle Komplexbildner mit N, O, S-Donorfunktionen für d- und f-Elemente	74

Technische Universität Hamburg-Harburg, Schwarzenbergstr. 95, 21073 Hamburg	
02 NUK 011D	Verbundprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen - Condensation Induced Water Hammer; Teilprojekt D 📖 46
Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München	
02 NUK 007E	Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Einfluss von Rb1 Gen-Variationen auf die Ausbildung akuter Nebenwirkungen und auf das Auftreten bösartiger Strahlenspätchäden nach den bei einer konventionellen Strahlentherapie angewendeten Gamma-Dosen 📖 146
02 NUK 010E	Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Einfluss von Turbulenz und Sekundärströmungen auf das unterkühlte Strömungssieden in reaktor-typischen Konfigurationen 📖 30
02 NUK 013F	Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Ultrasensitive Nachweismethoden für Radionuklide 📖 72
02 NUK 011E	Verbundprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen - Condensation Induced Water Hammer; Teilprojekt E 📖 48
TÜV SÜD Industrie Service GmbH, Westendstr. 199, 80686 München	
02 NUK 011C	Verbundprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen - Condensation Induced Water Hammer; Teilprojekt C 📖 44
TÜV NORD SysTec GmbH & Co. KG, Große Bahnstr. 31, 22525 Hamburg	
02 NUK 011B	Verbundprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen - Condensation Induced Water Hammer; Teilprojekt B 📖 42
Universität Bremen, Bibliothekstr. 1, 28359 Bremen	
02 NUK 015H	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt H 📖 178
02 NUK 016C	Verbundprojekt ISIMEP – Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation, Mechanismen und Epidemiologie; Teilprojekt C 📖 184
Universität der Bundeswehr München, Werner-Heisenberg-Weg 39, 85579 Neubiberg	
02 NUK 111F	Kooperationsprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen - Condensation Induced Water Hammer 📖 50
Universität Duisburg-Essen - Universitätsklinikum, Hufelandstr. 55, 45147 Essen	
02 NUK 001B	Verbundprojekt DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden; TP: Untersuchungen über Backup Mechanismen des DSB Reparatur 📖 86

- 02 NUK 005C Verbundprojekt Biodosimetrie: Ein systembiologischer Ansatz für die Strahlenbiodosimetrie und die Analyse der individuellen Strahlensensitivität; TP: ATM/ATR Signaltransduktionswege und Strahlenempfindlichkeit in Normal- und Tumor-Zellen  124
- Universität Leipzig, Ritterstr. 26, 04109 Leipzig**
- 02 NUK 014C Verbundprojekt Partitioning II: Multifunktionelle Komplexbildner mit N, O, S-Donorfunktionen für d- und f-Elemente  78
- Universität Rostock, Universitätsplatz 1, 18055 Rostock**
- 02 NUK 005D Verbundprojekt Biodosimetrie: Ein systembiologischer Ansatz für die Strahlenbiodosimetrie und der Analyse individueller Strahlenempfindlichkeit  126
- Universität Stuttgart, Keplerstr. 7, 70174 Stuttgart**
- 02 NUK 009B Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: Untersuchungen zur Wechselwirkung zwischen Strömung und Struktur in Leichtwasserreaktoren; TP: Strömungsmechanische Modellierung für gekoppelte Strömungs-Struktur-Simulationen  14
- Universität zu Köln, Albertus-Magnus-Platz, 50931 Köln**
- 02 NUK 013D Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Gamma-Imaging mit hochsegmentierten Germaniumdetektoren  68
- Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20251 Hamburg**
- 02 NUK 001D Verbundprojekt DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden; TP: Beiträge von Endverknüpfung und Rekombination  90
- 02 NUK 005B Verbundprojekt Biodosimetrie: Systembiologische Analyse der Strahlenbiodosimetrie und Bestimmung der individuellen Strahlenempfindlichkeit  122
- 02 NUK 006C Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: Einfluss von EGFR-gerichteten Radionucleotid-markierten Substanzen auf die DNA-Reparatur nach externer Bestrahlung  132
- Universitätsklinikum Ulm, Albert-Einstein-Allee 29, 89081 Ulm**
- 02 NUK 003B Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; TP: Alterungskorrelierte Prozesse der UVA-induzierten Hautkarzinogenese  108
- Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz**
- 02 NUK 007D Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Kindliches Krebsrisiko nach diagnostischen Strahlenuntersuchungen  144
- 02 NUK 016A Verbundprojekt ISIMEP – Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation, Mechanismen und Epidemiologie; Teilprojekt A  180

**Verein für Kernverfahrenstechnik und Analytik Rossendorf e. V., Bautzner
Landstr. 128, 01328 Dresden**

02 NUK 015G Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt G  176