

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

**PTE-N Nr. 3**

BMBF geförderte FuE zu  
„Nukleare Sicherheitsforschung“

Berichtszeitraum: 1. Januar - 30. Juni 2011

Projektträger Karlsruhe  
Wassertechnologie und Entsorgung  
PTKA-WTE

**Oktober 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](http://www.ptka.kit.edu/wte/287.php)

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

## Vorwort

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

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

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

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

Dem Bericht liegt folgendes Gliederungsprinzip zugrunde:

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



## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Verzeichnis der Fördervorhaben gemäß FuE-Themenbereichen.....</b>	<b>1</b>
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>
<b>2</b>	<b>Formalisierte Zwischenberichte .....</b>	<b>11</b>
2.1	Sicherheitsforschung für Kernreaktoren .....	11
2.2	Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung.....	53
2.3	Strahlenforschung.....	83
<b>3</b>	<b>Verzeichnis der ausführenden Forschungsstellen.....</b>	<b>185</b>



# 1 Verzeichnis der Fördervorhaben gemäß FuE-Themenbereichen

## 1.1 Sicherheitsforschung für Kernreaktoren

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

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



## 1.2 Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung

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

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













### 1.3 Strahlenforschung

<b>02 NUK 001A</b>	Verbundprojekt: DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden: Dynamik der Reparaturfaktoren an lokalisierten Schäden	<b>GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Darmstadt</b>	📖 84
<b>02 NUK 001B</b>	Verbundprojekt: DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden: Untersuchungen über Backup Mechanismen der DSB Reparatur	<b>Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen</b>	📖 86
<b>02 NUK 001C</b>	Verbundprojekt: DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden: Mechanismen an komplexen Läsionen	<b>TU Darmstadt</b>	📖 88
<b>02 NUK 002A</b>	Verbundprojekt: Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen	<b>Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), 76344 Eggenstein-Leopoldshafen</b>	📖 90
<b>02 NUK 002B</b>	Verbundprojekt: Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen	<b>Helmholtzzentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Oberschleißheim</b>	📖 92
<b>02 NUK 002C</b>	Verbundprojekt: Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen	<b>Friedrich-Schiller-Universität Jena</b>	📖 94
<b>02 NUK 002D</b>	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	<b>Leibniz Universität Hannover</b>	📖 96
<b>02 NUK 002E</b>	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	<b>Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn</b>	📖 98
<b>02 NUK 002F</b>	Verbundprojekt: Strahlung und Umwelt: Ausbreitungspfade von Radionukliden in Luft, Wasser, Boden; TP: Wechselwirkung von Uran(VI) mit Biofilmen	<b>TU Dresden</b>	📖 100

<b>02 NUK 003A</b>	Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; Teilprojekt: Telomerschädigung und genomische Instabilität bei UV-induzierten Hautcarcinogenese	<b>Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg</b>	102
<b>02 NUK 003B</b>	Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; Teilprojekt: Alterungskorrelierte Prozesse der UVA-induzierten Hautkarzinogenese	<b>Universitätsklinikum Ulm</b>	104
<b>02 NUK 003C</b>	Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; Teilprojekt: Mitochondriale Schäden	<b>Institut für Umweltmedizinische Forschung gGmbH an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	106
<b>02 NUK 003D</b>	Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; Teilprojekt: Epigenetische Veränderungen, Schadensinduktion, Prozessierung und Reparatur	<b>Elbe Kliniken Stade-Buxtehude, Stade</b>	108
<b>02 NUK 004A</b>	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	<b>Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg</b>	110
<b>02 NUK 004C</b>	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	<b>Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg</b>	112
<b>02 NUK 004D</b>	Verbundprojekt Strahlentherapie: Systematische Analyse von Strahleneffekten mit Relevanz für Krebsentstehung und Krebstherapie: Modulation von Zellantworten zur gezielten Verbesserung der Strahlenwirkung	<b>Ludwig-Maximilians-Universität München</b>	114
<b>02 NUK 005A</b>	Verbundprojekt Biodosimetrie: Ein systembiologischer Ansatz für die Strahlenbiodosimetrie und die Analyse der individuellen Strahlensensitivität	<b>Forschungszentrum Jülich GmbH</b>	116
<b>02 NUK 005B</b>	Verbundprojekt Biodosimetrie: Ein systembiologischer Ansatz für die Strahlenbiodosimetrie und die Bestimmung der individuellen Strahlenempfindlichkeit	<b>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf</b>	118
<b>02 NUK 005C</b>	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	<b>Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen</b>	120
<b>02 NUK 005D</b>	Verbundprojekt Biodosimetrie: Ein systembiologischer Ansatz zur Strahlenbiodosimetrie und der Analyse individueller Strahlenempfindlichkeit	<b>Universität Rostock</b>	122

- |                    |   |  |       |
|--------------------|---|--|-------|
| <b>02 NUK 006A</b> | Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: Modifikation der molekularen Umgebung von Radionukliden und Bildgebung der Radionuklidmarkierten Substanz - Target Interaktion im Tiermodell   | <b>Forschungszentrum Dresden-Rossendorf</b>  | 📖 124 |
| <b>02 NUK 006B</b> | Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: TP3: Zytoxizität 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 | <b>TU Dresden</b>  | 📖 126 |
| <b>02 NUK 006C</b> | Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: Einfluss von EGFR-gerichteten Radionucleotidmarkierten Substanzen auf die DNA-Reparatur nach externer Bestrahlung  | <b>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf</b>  | 📖 128 |
| <b>02 NUK 006D</b> | Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: Einfluss von EGFR-gerichteten Radionuklidmarkierten Substanzen auf die Signaltransduktion nach externer Bestrahlung  | <b>Eberhard-Karls-Universität Tübingen</b>   | 📖 130 |
| <b>02 NUK 006E</b> | Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: TP2: Numerische und praktische Dosimetrie; Dosimetrie für die interne und externe Bestrahlung von Zellkulturen und Versuchstieren  | <b>TU Dresden</b>  | 📖 132 |
| <b>02 NUK 007A</b> | Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Die Funktion von zellulären Pathways im Verlauf des Auftretens einer genetischen Instabilität von bestrahltem Gewebe   | <b>Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Oberschleißheim</b> | 📖 134 |
| <b>02 NUK 007B</b> | Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Machbarkeit einer Studie zum strahlenbedingten Risiko von Herz-/Kreislauf-erkrankungen auf Basis des KORA-Patientenkollektives   | <b>Kommunalunternehmen Klinikum Augsburg</b>   | 📖 136 |
| <b>02 NUK 007C</b> | Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Implikationen für Strahlensensitivität und Krebsrisiko   | <b>Ludwig-Maximilians-Universität München</b>  | 📖 138 |
| <b>02 NUK 007D</b> | Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Kindliches Krebsrisiko nach diagnostischen Strahlenuntersuchungen  | <b>Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz</b>  | 📖 140 |
| <b>02 NUK 007E</b> | 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                                | <b>TU München</b>  | 📖 142 |

- |                    |  |  |       |
|--------------------|--|--|-------|
| <b>02 NUK 008A</b> | Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Physikalisch-technische Optimierung und Quantifizierung von CT-Systemen   | <b>Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Oberschleißheim</b> | 📖 144 |
| <b>02 NUK 008B</b> | Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Klinische Konzepte zur Minimierung der Strahlentherapie in der CT des Thorax  | <b>Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg</b>   | 📖 146 |
| <b>02 NUK 008C</b> | Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Präklinische Evaluation innovativer CT- und MRT-Bildgebungsverfahren mit optimierter Strahlenexposition   | <b>Klinikum rechts der Isar der TU München</b>   | 📖 148 |
| <b>02 NUK 008D</b> | 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  | <b>Charité - Universitätsmedizin Berlin</b>  | 📖 150 |
| <b>02 NUK 008E</b> | Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Individuelle Dosisbestimmung und Berechnung   | <b>Carl von Ossietzky Universität Oldenburg</b>  | 📖 152 |
| <b>02 NUK 008F</b> | Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Strahlenhygienische Bewertung und Optimierung diagnostischer und therapeutischer Verfahren in der Medizin   | <b>Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg</b>   | 📖 154 |
| <b>02 NUK 008G</b> | Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen - Reduktion der durch computertomographische Untersuchungen hervorgerufenen Strahlenexposition   | <b>Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg</b>   | 📖 156 |
| <b>02 NUK 008H</b> | 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 | <b>Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Oberschleißheim</b> | 📖 158 |

<b>02 NUK 015A</b>	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt A	<b>Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT)</b>	 160
<b>02 NUK 015B</b>	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt B	<b>Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Oberschleißheim</b>	 162
<b>02 NUK 015C</b>	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt C	<b>Friedrich-Schiller- Universität Jena</b>	 164
<b>02 NUK 015D</b>	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt D	<b>Leibniz Universität Hannover</b>	 166
<b>02 NUK 015E</b>	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt E	<b>Forschungszentrum Jülich GmbH</b>	 168
<b>02 NUK 015F</b>	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt F	<b>Forschungszentrum Dresden-Rossendorf</b>	 170
<b>02 NUK 015G</b>	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt G	<b>Verein für Kernver- fahrenstechnik und Analytik Rossendorf e. V., Dresden</b>	 172
<b>02 NUK 015H</b>	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt H	<b>Universität Bremen</b>	 174
<b>02 NUK 016A</b>	Verbundprojekt ISIMEP – Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation, Mechanismen und Epidemiologie; Teilprojekt A	<b>Universitätsmedizin der Johannes Guten- berg-Universität Mainz</b>	 176
<b>02 NUK 016B</b>	Verbundprojekt ISIMEP – Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation, Mechanismen und Epidemiologie; Teilprojekt B	<b>Klinikum der Uni- versität München</b>	 178
<b>02 NUK 016C</b>	Verbundprojekt ISIMEP – Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation, Mechanismen und Epidemiologie; Teilprojekt C	<b>Universität Bremen</b>	 180
<b>02 NUK 016D</b>	Verbundprojekt ISIMEP – Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation, Mechanismen und Epidemiologie; Teilprojekt D	<b>TU Darmstadt</b>	 182





## **2 Formalisierte Zwischenberichte**

### **2.1 Sicherheitsforschung für Kernreaktoren**

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Materialprüfanstalt Universität Stuttgart, Otto-Graf-Institut, Pfaffenwaldring 32, 70569 Stuttgart		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 009A</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: Untersuchungen zur Wechselwirkung zwischen Strömung und Struktur in Leichtwasserreaktoren; TP: Strukturmechanische Modellierung für gekoppelte Strömungs-Struktur-Simulationen		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.10.2009 bis 30.09.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 1.189.390,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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 keine 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: Aufbau und Abnahme des Versuchskreislaufs in der Versuchshalle der MPA. Inbetriebnahme des Versuchskreislaufs in heißem Zustand.

P.3.1: Applikation und Erprobung der Messtechnik (Thermoelemente, Druckaufnehmer) für die Kreislaufsteuerung. Die Arbeiten sind abgeschlossen.

P.3.3: Erste Tests zur Applikation von Thermoelementen in der Wand des T-Abzweigs.

P.4.2: Weiterführung der Parameterstudien (FE Berechnungen) zum Einfluss von Temperaturfluktuationen auf die Beanspruchung zylindrischer Bauteile. FE-Modell für T-Abzweig des Versuchskreislaufs wurde erstellt.

P.4.4: Noch nicht begonnen.

P.4.5: Weitere One-Way-Berechnungen für das T-Stück des Vattenfall-Experiments. Randbedingungen: Einspeisung von 280 °C Wasser von oben über das T-Stück in das Hauptrohr mit 19 °C Wasser. Die Massenströme wurden entsprechend der Geometrie des T-Abzweig des MPA Versuchskreislaufs gewählt. Hierzu wurde eine thermische Strukturberechnung mit linear elastischem und elastisch plastischem Werkstoffverhalten durchgeführt. Durchführung einer Two-Way Fluid-Struktur-Interaktion (FSI) für den T-Abzweig des Versuchskreislaufs.

P.4.6: Noch nicht begonnen.

P.5.1: Noch nicht begonnen.

P.5.2: Noch nicht begonnen.

P.6: 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 zur Inbetriebnahme des Versuchskreislaufs in heißem Zustand.

P.3.3: Weiterführung der Arbeiten zur Applikation von Thermoelementen in der Wand des T-Abzweiges.

P.4.2: Abschließende Arbeiten zum Einfluss von Temperaturfluktuationen auf die Beanspruchung zylindrischer Bauteile.

P.4.5: Weiterführung und Auswertung der Berechnungen zur gekoppelten Simulation von Strömung und Struktur.

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Universität Stuttgart, Keplerstr. 7, 70174 Stuttgart		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 009B</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: Untersuchungen zur Wechselwirkung zwischen Strömung und Struktur in Leichtwasserreaktoren; TP: Strömungsmechanische Modellierung für gekoppelte Strömungs-Struktur-Simulationen		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.05.2009 bis 30.04.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 1.304.415,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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 (Thermofluiddynamik), 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, i. E.: Anlagenauslegung (P.1.1), Konzeption Messstrecke thermische Vermischung (P.1.2), Konzeption Messstrecke Testleck / Riss (P.1.3).
- P2: Aufbau Versuchsanlage, i. E.: 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, i. E.: 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, i. E.: 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 zu Teststrecke Thermische Vermischung, optische Module und Thermoelementmodul geklärt.
- P.2.1: Die Beschaffung von Präzisionsglasrohren für optische Module und Instrumentierung Thermoelementmodul ist in wesentlichen Teilen abgeschlossen.
- P.2.2: Einzelanfertigung von Spezialbauteilen, z. B. neu konzipierte Thermoelementverschraubung, Thermoelementdurchführungen, Kalibriermustern, Glashaltern, Teile für Entlüftungs- und Druckausgleichssystem sowie Montagehilfen für Zusammenbau der optischen Module. Diese Arbeiten sind abgeschlossen.
- P.2.3: Zusammenbau der optischen Module mit für Testzwecke ersatzweise eingebrachten Stahlrohr-Dummies (anstatt Glasrohre). Module stehen zum Einbau in den MPA-Versuchskreislauf bereit.  
Umbau Versuchsaufbau optisch zugänglicher Druckbehälter und weitere detaillierte Farbstoffuntersuchungen zur Verbesserung der wandnahen Fluoreszenzthermometrie.
- P.3.2: Weitere PIV-Testmessungen am PVC-Testkanal zur Optimierung der Strömungsmesstechnik am MPA-Versuchskreislauf.  
Erste Messungen mit neuentwickelter wandnaher Fluoreszenzthermometrie in der Mischungszone des PVC-Testkanals, statistische Auswertung der Messdaten und Vergleich mit CFD-Simulationsrechnungen.
- P.4.1: Durchführung einer LES (Large-Eddy-Simulation) mit PVC-Testkanalgeometrie und Einspeisetemperaturen 20 °C und 120 °C.
- P.4.5: Untersuchung einer nicht-simultanen Kopplung von Strömungsfeld und thermisch induziertem Spannungsfeld.  
Durchführung einer rein thermisch, simultan gekoppelten Strömungs-Struktur-Simulation.
- P.4.6: Qualitativer Vergleich der LES mit Messergebnissen vom PVC-Testkanal.
- P.5.1: Die Fluoreszenzeigenschaften von Rhodamin B wurden hinsichtlich des Einsatzes für die wandnahe Fluoreszenzthermometrie untersucht. Erstmals kam eine Thermokamera zum Einsatz, deren flächige Temperaturinformation mit denen aus der Farbstoffmessung verglichen wurde.  
Durchführung erster Messungen an einer reinen Rohrströmung.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

- P.2.2: Aufbau des Entlüftungs- und Druckausgleichsystems.
- P.3.2: Abschluss der Arbeiten zur Instrumentierung des Thermoelementmoduls und Verbesserung der Messtechnik im Bereich der Anwendung von Farbstoffen als Temperaturindikator.
- P.3.4: Installation der Strömungs- und Temperaturmesstechnik inkl. Einbau der optischen Module und des Thermoelementmoduls am MPA-Versuchskreislauf.
- P.4.1: Durchführung einer Gitterverfeinerungsstudie.  
Durchführung einer LES mit Einspeisetemperaturen 20 °C und 280 °C und verbesserter T-Stück-Geometrieabbildung.
- P.4.6: Validierung der Simulationsergebnisse mit experimentellen Daten der Anlage.
- P.5.1: Weitere PIV-Geschwindigkeitsmessungen einer reinen Rohrströmung sollen Informationen über die Genauigkeit des 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.
- Kuschewski M., Kulenovic R., Laurien E., 2011: "Neuartige Anwendung der LED-induzierten Fluoreszenzthermometrie.", 19. Fachtagung Lasermethoden in der Strömungsmesstechnik, Ilmenau.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V. (FhG), Hansastr. 27c, 80686 München		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 009C</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: Thermische Ermüdung in Kraftwerk-komponenten - Charakterisierung und Weiterentwicklung von Lebensdauermodellen; TP: Lebensdauerbewertung mit atomistischen und schädigungsmechanischen Werkstoffmodel-len		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.05.2009 bis 30.04.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 860.294,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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

Das am Fraunhofer IWM entwickelte Bond-Order-Potential (BOP) für Eisen (vgl. vorherige Berichte) wurde zu erweiterten atomistischen Simulationen von Versetzungen und deren Wechselwirkungen mit anderen Kristalldefekten (z. B. Leerstellen) angewandt (vgl. Veröffentlichung in Journal Physical Review Letters). Parallel zu diesen Simulationen wurde eine neue Methode entwickelt, die eine Parametrisierung von BOP Modellen für binäre Systeme direkt von quantenmechanischen Rechnungen ermöglicht. Diese Methode erlaubt eine direkte Bestimmung der Parameter des Bond-Order-Potentials, wurde an den Ti-C und Ti-N Systemen demonstriert und soll zur Parametrisierung von interatomaren Potentialen für weitere Eisen-Legierungen genutzt werden.

Der Versuchsaufbau zur Durchführung von thermischen Ermüdungsexperimenten wurde in Details modifiziert, um ihn für den Dauerbetrieb zu qualifizieren: Hierzu wurde die Versuchsanlage zur Schalldämpfung in einen Plexiglastkasten gesetzt, weiterhin wurde ein zusätzliches Ventil zum Stoppen des Luftstroms durch die Zweistoffdüsen während der Heizphasen eingebaut und der Aufbau wasserdicht gemacht. Der Versuchsaufbau wurde getestet, wobei die maximalen Temperaturdifferenzen an einem Dummy in Probengeometrie bei verschiedenen Einstellungen der Kühlung (z. B. Variation der Kühl- und Heizdauer, der Wassermenge) gemessen wurden. Bei einer Zyklendauer von 2s wurde im angesprühten Bereich eine maximale Temperaturdifferenz von 200 °C gemessen, bei einer kürzeren Zykluszeit von 1s betrug die Temperaturdifferenz noch 120 °C. Eine Erhöhung der Zyklendauern auf mehr als 3s erwies sich zur Erzielung von höheren Temperaturdifferenzen als nicht hilfreich, da ab einer gewissen Kühldauer keine weitere Abkühlung der Probe stattfindet. Ursache dafür ist vermutlich ein sich auf der Probe bildender Dampffilm, der ein weiteres Verdampfen von Wasser verhindert und somit den Wärmeübergang verschlechtert.

In Absprache mit den Verbundpartnern werden nach der Probenfertigung die Oberflächen der Proben plasmapoliert, um eine sehr glatte Oberfläche zu erhalten und eine Vergleichbarkeit der zu erzielenden Versuchsergebnisse zu erreichen.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

In der nächsten Projektperiode werden sich die atomistischen Simulationen auf Untersuchungen von binären Fe-Legierungen konzentrieren, wobei erste Simulationen von Mikrorissen und deren Entstehungs-Mechanismen durchgeführt werden sollen. Bei den thermischen Ermüdungsversuchen wird nach der Politur der Probenoberflächen mit dem Versuchsprogramm begonnen. Die FE-Simulation hierzu wird weiter optimiert, indem der Wärmeaustausch zwischen Probe und Umgebung im Hinblick auf eine gute Übereinstimmung der berechneten und gemessenen Temperaturen genauer modelliert wird.

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

M. Mrovec, D. Nguyen-Manh, C. Elsässer, P. Gumbsch, *Magnetic Bond-Order Potential for Iron*, Phys. Rev. Lett. **106**, 246402 (2011).

Urban, M. Reese, M. Mrovec, C. Elsässer, B. Meyer, *Parameterization of tight-binding models from density functional theory calculations*, Phys. Rev. B, submitted.

E.R. Margine, A. Kolmogorov, M. Reese, M. Mrovec, C. Elsässer, B. Meyer, R. Drautz, D.G. Pettifor, *Development orthogonal tight-binding models for Ti-C and Ti-N systems*, Phys. Rev. B, submitted.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 009D</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: TP: Numerische Simulation und experimentelle Charakterisierung des Ermüdungsrisswachstums unter thermozyklischer Beanspruchung		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.05.2009 bis 30.04.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 696.011,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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: Rissöffnen/-schließen, transientes Werkstoffverhalten, Vergleich unterschiedlicher Werkstoffmodelle. Auswertung d. Simulationsergebnisse und Beschreibung der wesentl. Ergebnisse mit Näherungsansätzen. Bewertung und Überarbeitung des Weiterbildungsseminars „TME 2010“; Vorbereitung des Seminars „TME 2011“.

#### *Forschungsstelle „Fachgebiet und Institut für Werkstoffkunde“*

Abschluss d. im letzten Jahr begonnenen RT-Ermüdungsversuche. Durchführung und Abschluss der 200 °C Ermüdungsversuche und deren Auswertung. Überführung der Versuchsergebnisse in ein Datenaustauschformat und Bereitstellung an die Projektpartner. Entwicklung einer neuen Kreuzprobenform angepasst an den vorliegenden Werkstoff. Versuchsvorbereitung der TME-Versuche (ein- und biaxial).

#### *Forschungsstelle „AREVA“*

Optimierung der Materialmodellimplementierung (Ohno&Wang). Numerische Simulation des Rissöffnungs- und Rissschließverhaltens sowie des Einflusses von verwendetem Materialmodell und Ratcheting. Bewertung des lokalen Ratchetingverhaltens. Beiträge zur methodischen Vorbereitung der Parameteridentifikation. Durchführung der Sensitivitätsanalyse zur Parameteridentifikation. Überarbeitung der Beiträge zum Seminar „TME 2011“.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

#### *Forschungsstelle „Fachgebiet Werkstoffmechanik“*

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

#### *Forschungsstelle „Fachgebiet und Institut für Werkstoffkunde“*

Durchführung des 350 °C-Ermüdungsprogramms. Erweiterte statistische Auswertung nach einer Methode nach Cantelli und Castillo. Durchführung der Oberflächenversuche bei RT, 200 °C und 350 °C, sowie Durchführung der TME-Versuche (ein- und biaxial). Klärung des Dehnrateneinflusses. Aktive Teilnahme am TME-Seminar.

#### *Forschungsstelle „AREVA“*

Ableitung von qualitativen und quantitativen Aussagen zum Einfluss des verwendeten Materialmodells einschliesslich Ratcheting. Ableitung eines ersten optimierten Parametersatzes für die Materialmodelle nach Chaboche und Ohno&Wang nach Vorliegen sämtlicher einachsiger Versuchsergebnisse. Aussagen zum Einfluss des Schädigungskriteriums. Aktive Beteiligung an der Durchführung des Seminars „TME 2011“.

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Rudolph, J.; Bergholz, S.; Willuweit, A.; Vormwald, M.; Bauerbach, K.: Methods of detailed thermal fatigue evaluation of nuclear power plant components. Proceedings of SoSDiD 2011, May 26th-27th, 2011 Darmstadt, Germany

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Materialprüfanstalt Universität Stuttgart, Otto-Graf-Institut, Pfaffenwaldring 32, 70569 Stuttgart		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 009E</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: Thermische Ermüdung in Kraftwerk-komponenten - Charakterisierung und Weiterentwicklung von Lebensdauermodellen; TP: Lebensdauerbewertung mit mikromechanischen Werkstoffmodellen		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.10.2009 bis 30.09.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 863.100,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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 – wurde das Probenmaterial nach Rücksprache mit den Projektpartnern erneut wärmebehandelt (IfW Darmstadt).

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 (LCF/HCF-Versuche) 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. 150 K bezogen auf eine Maximaltemperatur von 300 °C gemessen werden.

Einzelkomponenten des geplanten Prüfstands wurden beschafft.

Der Prüfstand wurde aufgebaut, in Betrieb genommen und erprobt.

*AP8:*

Nach Bereitstellung des erneut wärmebehandelten Probenmaterials erfolgte die Fertigung erster Proben für thermische Wechselversuche.

Die Erprobung des Prüfstands wurde gemäß AP 7 durchgeführt.

*AP9:*

Nach der erneuten Wärmebehandlung des Probenmaterials (siehe 2. Halbjahresbericht 2010) wurde eine metallografische Grundcharakterisierung des Werkstoffs (Lichtmikroskopie, TEM, Härte) durchgeführt.

*AP10 und AP11:*

Entsprechend dem Untersuchungsprogramm wurden keine Arbeiten durchgeführt.

Mit Hilfe eines elasto-plastischen Stoffgesetzes (kombinierte kinematische und isotrope Verfestigung) erfolgte eine vorläufige Materialmodellierung auf Grundlage der vom IfW Darmstadt zur Verfügung gestellten LCF-Versuchsdaten bei Raumtemperatur.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

*AP8:*

Vorbereitung und Durchführung thermisch-mechanischer HCF-Versuche.

*AP9:*

Beginn der Arbeiten zur Analyse thermisch ermüdeter Proben.

*Vorarbeiten zu AP10 und AP11:*

Erweiterte Materialmodellierung (anisotherme Belastung) auf Grundlage der vom IfW Darmstadt zur Verfügung gestellten LCF-Versuchsdaten.

*AP10:*

Beginn der Berechnungen zur mikrostrukturmechanischen Simulation von Eigenspannungen.

*AP11:*

Beginn der Untersuchungen zum Einfluss von Versetzungsstrukturen.

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e.V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 010A</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Entwicklung von CFD-Modellen für Wandsieden und Aufbau eines Bündeltests mit hochauflösender, schneller Röntgentomographie		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.08.2009 bis 31.07.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 664.900,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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 1280 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 Wand-siedemodells mit dem Populationsbilanzmodell hergestellt. Die Funktion konnte durch Rechnungen in Rossendorf anhand publizierter Daten nachgewiesen und das Modell validiert werden. Es konnte gezeigt werden, dass sich durch diese Modellerweiterung wesentliche Phänomene, wie die Blasenkoaleszenz nach ihrer Ablösung sowie die Verschiebung des radialen Dampfgehaltsprofils mit höherer Eintrittstemperatur nachbilden lassen. Es wurden die weiteren 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. Es erfolgte die Teilnahme am OECD/NEA Benchmark Based on NUPEC PWR Subchannel and Bundle Test (PSBT), wodurch wesentliche Erfahrungen für die im Rahmen des Projektes vorgesehene Analyse der Rossendorfer Experimente gewonnen wurden.

Die Fertigung der Komponenten für den Strahlerkopf verzögerte sich, vor Allem auf Grund von erheblich längeren Lieferzeiten von Halbzeugen. So war es bisher noch nicht möglich das Scannergehäuse zu komplettieren. Hinzu kamen mehrere Reklamationen/Neufertigungen von Bauteilen des Targetgehäuses. Die Anpassung der Detektorelektronik wurde abgeschlossen und deren Fertigung begonnen. Parallel dazu werden die Halbleiterkristalle auf die Frontendplatinen aufgebracht. Das geschieht durch den französischen Marktführer, was hervorragende Qualität verspricht, allerdings auch hier ein Akzeptieren langer Lieferzeiten bedingt. Es wird mit einer Verfügbarkeit aller Bauteile zur Komplettierung des CT-Systems gegen Ende des 3. Quartals 2011 gerechnet. Die Fertigung des Kältemittelbündels wurde abgeschlossen. Für die anstehenden PIV-Untersuchungen wurde ein zweites Bündel aus PMMA-Stäben gefertigt, und die Verwendung einer Flüssigkeit mit einstellbarem Brechungsindex erprobt. Damit sollte es möglich sein, die einphasige Strömung bei den PIV-Messungen auch zwischen den Stäben zu beobachten. Für die Verrohrungs- und Anschlussarbeiten des Dampf-Wasser-Experiments an die TOPFLOW-Anlage wurde die Feinplanung abgeschlossen und die Ausschreibung begonnen. Das Dampf-Wasser-Bündel ist im Planungs- und Konstruktionsstatus.

#### **4. Geplante Weiterarbeiten**

Die Weiterarbeiten erfolgen nach Arbeitsplan.

#### **5. Berichte, Veröffentlichungen**

Krepper, E., Rzehak, R.: „CFD analysis on the NUPEC PWR Subchannel and Bundle Test (PSBT)“, Second Workshop on PSBT hosted by Royal Institute of Technology (Kungliga Tekniska Högskolan, KTH) Sweden

Krepper, E.: „CFD-Modelling of subcooled boiling and applications in the nuclear Technology, Jahrestagung Kerntechnik 2011, Fachsitzung: „CFD-Simulationen zu sicherheitsrelevanten Fragestellungen“

Krepper, E., Rzehak, R.: „Coupling of a Population Balance Approach with the RPI Wall Boiling Model: Parameter Investigation & Inhomogeneous MUSIG-RPI Validation“, ANSYS/HZDR-Workshop “Multiphase Flows: Simulation, Experiment and Application”, Dresden, 8 - 10 June 2011

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 010B</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Turbulenz und Blasendynamik		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.08.2009 bis 31.07.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 309.368,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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 ersten Halbjahr 2011 wurden im Projektteil 2.2 die Arbeitspakete DNS2 und DNS3 fortgesetzt. Die Arbeiten zum Arbeitsschritt DNS4 wurden weitergeführt. Die ersten Schritte des Arbeitspunktes DNS5 wurden vorfristig begonnen.

Im Projektteil 2.1 wurde das Arbeitspaket LES1 weiter getrieben, jedoch stellte sich dies als anspruchsvoller heraus als erwartet. Parallel wurde mit dem Arbeitspaket LES3 begonnen.

### **4. Geplante Weiterarbeiten**

Im zweiten Halbjahr 2011 sollen die Arbeiten in Arbeitspaket DNS2 abgeschlossen werden. Damit sind Ergebnisse zur Wechselwirkung von Turbulenz und disperser Phase für sphärische, mono-disperse und multi-disperse Blasen zu erwarten. Die Arbeitspakete DNS3 und DNS4 werden weiter getrieben, ebenso DNS5

Im Projektteil 2.1 soll in den nächsten Wochen das Arbeitspaket LES1 abgeschlossen werden. Weiterhin soll der Teil des Arbeitspaketes LES3, in dem keine Einbauten behandelt werden, bis Jahresende abgeschlossen sein. Die Arbeiten zum Arbeitsschritt LES2 werden weitergeführt.

Zu beiden Teilen, 2.1 und 2.2, sind Veröffentlichungen geplant.

### **5. Berichte, Veröffentlichungen**

E. Séverac, J. Fröhlich, „Large eddy simulation of the flow in a closed subchannel of a fuel rod-bundle“, Beitrag zum Vortrag bei der Konferenz GACM, 31.8.-2.9.2011, Dresden, wurde akzeptiert.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Hochschule Zittau/Görlitz, Theodor-Körner-Allee 16, 02763 Zittau		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 010C</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> 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		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.10.2009 bis 30.09.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 312.830,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> Prof. Dr.-Ing. Hampel	

## 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 gewonnen Daten. Die daraus resultierenden Ergebnisse bilden die Datenbasis für das FZ Dresden (03NUK010C) bei der Modellentwicklung.

Die experimentellen Untersuchungen werden in Zusammenarbeit mit der TU Dresden- Medizinische Fakultät Carl- Gustav- Carus (03NUK010I) durchgeführt.

## 2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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



### 3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1.1: Aufbau und Inbetriebnahme der Versuchsanlage zur Untersuchung von Siedebblasen beim unterkühlten Strömungssieden wurden erfolgreich abgeschlossen. Während der Inbetriebnahme fand eine Anpassung der Regelparameter zur Herstellung stationärer Eintrittsbedingungen statt. Die Anlage ermöglicht eine minimale Eintrittsunterkühlung von bis zu 2 K bei geforderter maximaler Strömungsgeschwindigkeit von 2 m/s. In Zusammenarbeit mit MF und WKET der TUD wurden ITO-beschichtete Gläser bereitgestellt und mit unterschiedlichen Laservertiefungen zur Ermittlung eines optimalen künstlichen Siedekeims versehen.
- AP1.2: Die erste Versuchsmatrix zur Erfassung des Siedeverhaltens an einem beheizten Kapillarrohr bei Variation von Strömungsgeschwindigkeit, Eintrittsunterkühlung und Wärmestromdichte wurde weitestgehend abgearbeitet. Die kritische Wärmestromdichte wurde bisher noch nicht erreicht. Diese Untersuchungen werden erst nach Durchführung aller Versuche beim Blasensieden begonnen, da das Erreichen von CHF zur Zerstörung der beheizten Geometrie führen kann. Weiterhin wurde nach Rücksprache mit dem ISM der TUD die Temperaturverteilung der Oberflächen des Versuchskanals bei variierenden Eintrittstemperaturen und Strömungsgeschwindigkeiten erfasst, um Eingabeparameter für die Strömungssimulation bereitzustellen.
- AP1.3: Zur zuverlässigen Steuerung und Regelung wichtiger Versuchsparameter sowie zur Signalerfassung, -Verarbeitung und Auswertung wurde eine entsprechende Anwendung in LabView programmiert, welche eine übersichtliche Schnittstelle zwischen Versuchsanlage und Rechner herstellt. Weiterhin wurde mit den HZDR und dem ISM der TUD die Versuchsmatrix im Bezug auf relevante Blasenparameter abgestimmt.
- AP1.4: Zur Bestimmung signifikanter Blasenparameter wurden Algorithmen aus Methoden der digitalen Bildverarbeitung angepasst und zusammengestellt. Diese ermöglichen eine schnelle Auswertung von Videosequenzen mit hohen Bildfrequenzen (aktuell max. 500 fps) aus der videographischen Erfassung des Siedens an der ITO-Schicht mit unterschiedlichen Siedekeimen, sowie am Kapillarrohr. Die Auswertung der Siedekeime diente zur Auswahl eines optimalen, künstlichen Siedekeims für die Blasenerfassung und Auswertung mittels OCT.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1.2: Durchführung der noch offenen Experimente am Kapillarrohr sowie Beginn der Experimente an der beheizten ITO-Beschichtung zum Einsatz der OCT
- AP1.3: Entwicklung von Algorithmen zur Klassifizierung weiterer spezifischer Blasenparameter zur Erfassung der Kondensationslinie nach Ablösung, Sliding und Ableitung einer Funktion für das Zeitverhalten des Blasenzyklus.
- AP1.4: Erfassung des Verhaltens von Einzelblasen mit Videographie und OCT, sowie der Temperaturverteilung an der beheizten Oberfläche mit IR-Thermographie.

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

C. Schneider, et al.: Experimental investigation of nucleate boiling on optically transparent heated surfaces with optical coherence tomography (OCT) and infrared thermography, Proceeding of ICONE 19, Makuhari, Chiaba, Japan, May 2011

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Ruhr-Universität Bochum, Universitätsstr. 150, 44801 Bochum		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 010D</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> 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		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.08.2009 bis 31.07.2012		<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 194.241,00 EUR		<b>Projektleiter:</b> 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 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: Um die Einbindung in den Simulationscode ATHLET-CD zu ermöglichen wurde ein FORTRAN-Datensatzes zum RPI-Wandsiedemodell erstellt.  
Zur Simulation der RDB-Außenkühlung wurden Ansätzen zur Berücksichtigung des Neigungseinflusses beim Blasensieden entwickelt.
- AP4: Die mit dem erstellten Datensatz berechneten Ergebnisse wurden mit experimentellen Daten und Simulationsergebnissen aus der Literatur verglichen.

### **4. Geplante Weiterarbeiten**

- AP3: Im Rahmen der Modellentwicklung zur RDB-Außenkühlung werden die Ansätze zur Berücksichtigung der Neigung der Heizfläche beim Blasensieden weiter entwickelt und mit experimentellen Daten verglichen.
- AP4: Demonstrationsrechnungen und Plausibilitätstests anhand von Versuchen zur RDB-Außenkühlung und zum Wandsieden.

### **5. Berichte, Veröffentlichungen**

Schittek, Ulf; Koch, Marco K.: Konzept für die Modellerweiterung zum Wandsieden in LP-Codes, 1. Technischer Fachbericht zum Forschungsvorhaben BMBF 02NUK010D: Übertragung der CFD Wandsiedemodelle zur Anwendung in LP-Codes zur Beurteilung der RDB-Außenkühlung, Ruhr-Universität Bochum, Lehrstuhl Energiesysteme und Energiewirtschaft (LEE), LEE-60, Juni 2010.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 010E</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Einfluss von Turbulenz und Sekundärströmungen auf das unterkühlte Strömungssieden in reaktortypischen Konfigurationen		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.08.2009 bis 31.07.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 311.256,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> Prof. Dr.-Ing. Sattelmayer	

## 1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

## 2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Validierungsdaten: Das Vorhaben soll zur Bereitstellung von Daten zur Validierung vorhandener und innerhalb des Verbundprojektes entwickelter CFD-Modelle dienen.
- AP2: Algorithmen: Es sollen im Laufe des Projektes am Lehrstuhl für Thermodynamik vorhandene Algorithmen zur Auswertung optischer Messverfahren bereitgestellt und weiterentwickelt werden, insbesondere auch zum Einsatz in Verbindung mit digitaler Holographie.
- AP3: 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

Entspr. AP7 wurden Versuche zum Einfluss von Turbulenzen und Sekundärströmungen auf die Siedevorgänge beim Strömungssieden durchgeführt. Als Turbulenzerzeuger wurden zum Berichtszeitpunkt folgende Geometrien untersucht:

- Lochplattengeometrien mit Lochanzahl von 1 bis 67 und Lochanteilen von 0,15 bis 0,6
- Turbulenzgitter
- Dreiecksflügel zur Erzeugung von Längswirbelpaaren
- Verdrehte Bänder zur Erzeugung eines einzelnen ausgeprägten Längswirbels

Als Arbeitsfluid wurde wie in den bisherigen Versuchen Dodekafluoro-2-methylpentan-3-on (Herstellerbezeichnung: 3M Novec 649) verwendet. Die Siedeversuche wurden bei Leerrohrgeschwindigkeiten von 0,6 bis 1,2 m/s durchgeführt. Die Unterkühlung des eingesetzten Kältemittels wurde zwischen 5 K und 25 K variiert. Die Untersuchung der Strömungsparameter erfolgte in einphasiger Strömung mittels Particle Image Velocimetry (PIV).

In den Versuchen konnten Erhöhungen der kritischen Wärmestromdichten durch Einbringung von Turbulenz um bis zu 50 % im Vergleich zu den Referenzversuchen ohne Turbulenzerzeuger beobachtet werden. Des Weiteren zeigten die Versuche auch Erhöhungen der Wärmestromdichten im Bereich des Blasensiedens aufgrund des verbesserten Abtransports der Dampfblasen durch die eingebrachten Wirbel. Aufbau und Entwicklung des Siedefilms bei Erreichen der kritischen Wärmestromdichte wurden mittels Hochgeschwindigkeitsvideometrie erfasst. Hierbei konnte eine schrittweise Ausbreitung des Siedefilms über die Heizeroberfläche beobachtet werden, deren Geschwindigkeit und Anfangspunkt mit den eingesetzten Turbulenzerzeugern variierte.

Zur Erweiterung der Messtechnik (AP5) wurden Arbeiten zur Entwicklung einer Nadelsonde durchgeführt, die im folgenden Halbjahr in die Siedeanlage integriert werden soll. Mit dieser Sonde soll eine zeitaufgelöste Punktmessung des Gasgehalts ermöglicht werden. Des Weiteren wurden die Arbeiten zur digitalen Holographie weitergeführt (AP3 und 9). Hierzu wurden Siedeversuche in einer vereinfachten Geometrie durchgeführt, wobei die grundsätzliche Eignung des Verfahrens zur Erfassung von Dampfblasen gezeigt werden konnte. Allerdings stellen die beim Sieden vorhandenen Dichtegradienten nach wie vor eine Herausforderung dar. Um diese Einflüsse zu minimieren wurden in einem weiteren Aufbau Dampfblasen direkt in unterkühlte Flüssigkeit eingespeist. Hiermit konnten ähnliche Ergebnisse wie in adiabaten Versuchen mit Luftblasen in Wasser erreicht werden.

Die gewonnenen Daten aus Siedeversuchen, PIV und Holographie wurden entspr. AP9 analysiert und zusammengefasst, um den Projektpartnern zur Verfügung zu stehen.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

- AP2: Die vorhandenen Algorithmen und Auswertungsverfahren sollen weiter verbessert werden, insbesondere soll die Nadelsonde in die vorhandene Methodik integriert werden.
- AP3: Die Weiterentwicklung der Holographie soll fortgeführt werden, um die Eignung zum Einsatz am Siederversuchsstand weiter zu verbessern.
- AP5: Die Instrumentierung soll weiter verbessert werden, Schwerpunkt liegt hierbei vor allem auf der Integration der Nadelsonde in den Versuchsstand
- AP6: Die Charakterisierung der Strömungsbeeinflussung durch Turbulenzerzeuger mit PIV soll fortgesetzt werden.
- AP7: Die Siedeeperimente sollen weitergeführt werden. Hierbei sollen weitere Turbulenzerzeugergeometrien hinsichtlich des Einflusses auf den Siedevorgang untersucht werden, des Weiteren sollen zusätzliche Heizergeometrien eingesetzt werden.
- AP9: Die weiteren gewonnenen Daten sollen zusammengefasst und analysiert werden

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 010F</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Validierung von Unterkanal- und CFD-programmen anhand von Brennstab-Bündelversuchen		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.10.2009 bis 30.09.2012		<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 268.933,84 EUR		<b>Projektleiter:</b> Dr. Cheng

## 1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

## 2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

### 3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- Die eingehende Einarbeitung in die Simulation der zweiphasigen Strömung mit Ansys CFX ist erfolgreich abgeschlossen. Schwerpunkt wurde auf das Eulersche zwei Fluide Modell gelegt.
- Basierend auf das Void-Drift Modell nach Lahey wurde ein neues Modell zur Beschreibung von Void-Drift Phänomen vorgeschlagen. Ein Void-Drift-Koeffizient wurde in das Modell eingeführt. Anhand von Ergebnisse aus CFD-Simulation soll der Koeffizient bestimmt werden.
- Die Strategie zur Validierung des neuen Modells wurde ebenfalls festgelegt. Das neue Modell wird in das Unterkanalprogramm MATRA implementiert und anschließend anhand der Unterkanal-Analyse validiert. Da keine Dampfanteil- verteilung gemessen wurde, sind die Messergebnisse mit der 7-Stabbündel- Teststrecke allein für die Validierung des Modells nicht ausreichend. Daher werden die Testergebnisse aus NUPEC BFBT(BWR full size fine mesh bundle test) Benchmark herangezogen.
- Für die Validierung mit dem Unterkanalprogramm MATRA wurde ein Python Skript angefertigt, so dass die Berechnungs- und Auswertungsprozesse automatisiert werden können.
- Das geometrische Modell für die CFD Analyse wurde angefertigt. Dabei handelt es sich um zwei benachbarte Unterkanäle eines quadratisch angeordneten Stabbündels. Stabdurchmesser sowie P/D Verhältnis sind jeweils mit 9,5 mm und 1,326 mm.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

Die geplanten Arbeiten in den nächsten sechs Monaten (Juli bis Dezember 2011) sind:

- Eine systematische CFD Analyse mit dem angefertigten geometrischen Modell werden durchgeführt. Ziel ist, die Abhängigkeit des Void-Drift-Koeffizienten von relevanten Betriebsparametern zu identifizieren und zu bestimmen. Als Beispiele sollen das Druckniveau in den Unterkanälen und der Dampfanteilgradient zwischen benachbarten Unterkanälen erwähnt werden. Für zwei Druckniveaus, 70 bar (SWR) und 160 bar (DWR), werden CFX Modelle aufgebaut und simuliert. Der Dampfanteilgradient wird zwischen 5 % bis ca. 20 % variiert.
- Die NUPEC BEBT Benchmark wird mit MATRA simuliert. Schwerpunkt soll auf die unterschiedliche Wirkung der Queraustauschmodelle in MATRA gelegt werden. Ziel ist, erstens das Python Skript zur automatischen Berechnung und Auswertung zu testen und zweitens die Aussagekraft der in MATRA vorhandenen Queraustauschmodelle zu bewerten. Diese Ergebnisse dienen weiterhin als eine numerische Vergleichsbasis für das neu vorgeschlagene Void-Drift Modell.
- Das neue Modell für Void-Drift soll in MATRA implementiert werden, um die erste Validierungsberechnung vor Ende 2011 durchführen zu können.

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> ANSYS Germany GmbH, Birkenweg 14a, 64295 Darmstadt		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 010G</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> 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		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.10.2009 bis 30.09.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 604.214,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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 HZDR 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 HZDR-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 AP3, wobei die AP2, AP4 und AP5 ebenfalls in Teilaspekten bearbeitet wurden.

Um die Genauigkeit der Siedemodellierung zu erhöhen, wurde im Berichtszeitraum die Kopplung zwischen einem Populationsbilanzmodell (MUSIG) und dem Wandsiedemodell (RPI) implementiert. Diese Kopplung kann sowohl mit der homogenen als auch mit der inhomogenen Version des MUSIG-Modells kombiniert werden. Eine ausführliche Validierung für das homogene MUSIG-Modell wurde in der zweiten Hälfte des Jahres 2010 durchgeführt. Um die Arbeiten an AP2 abzuschließen, wurden die Projektpartner vom HZDR bei ihrer Validierung der inhomogenen MUSIG-Modell-Version anhand von DEBORA-Versuchen unterstützt. Die Anwendung des inhomogenen MUSIG-Modells ist in



Fällen mit einem großen Blasendurchmesserspektrum von wesentlicher Bedeutung. Es ist bekannt, dass die Auftriebskraft ab einem bestimmten kritischen Blasendurchmesser die Wirkungsrichtung wechselt. Dieser Effekt kann nur mit dem inhomogenen MUSIG-Modell simuliert werden.

Außerdem wurde intensiv an AP3 gearbeitet. Die Standard-Formulierung des RPI Wandsiedenmodells berücksichtigt drei physikalische Phänomene, d. h. konvektiven Wärmeübergang zur flüssigen Phase, transienten Wärmeübergang wegen Blasenablösung (Quenching) sowie Wärmeübergang auf Grund von Verdampfung. Diese Formulierung ist nicht mehr gültig, wenn man Anwendungen simuliert, wo die Wärmestromdichte an der beheizten Wand so groß ist, dass die Wand größtenteils von Dampf bedeckt ist. Die Flüssigkeit im inneren der Strömung ist dann von der beheizten Wand isoliert. In solchen Fällen findet ein konvektiver Wärmeübergang von der Wand zur Dampf-Phase statt. Um dieses weitere Phänomen berücksichtigen zu können (und damit einen breiteren Bereich von Anwendungen berechnen zu können), wurde eine Erweiterung des RPI Modells implementiert. Diese Erweiterung hat Auswirkungen auf eine Reihe anderer implementierter Modelle bzw. Erhaltungsgleichungen, da die Energieerhaltungsgleichung für die Dampf-Phase modifiziert werden muss. Ein erster Software-Prototyp basierend auf ANSYS CFX Vers. 14.0 wird demnächst für die Projektpartner zur Verfügung stehen.

Darüber hinaus wurde im Berichtszeitraum an weiteren Validierungs-Testfällen, bzw. Brennstabündel-Simulationen gearbeitet. Dafür wurde der OECD-PSBT-Benchmark ausgewählt und ausführlich untersucht. Der PSBT-Benchmark besteht aus einem typischen zentralen Unterkanal mit 4 beheizten Rohrwänden unter DWR-Bedingungen. Gemischdichte- bzw. Dampfgehaltmessungen liegen in diesem Benchmark für ein weites Spektrum von Betriebsbedingungen vor. Verschiedene verfeinerte Gitternetze wurden erstellt und die Simulationen wurden mit dem Wandsiedemodell und verschiedenen Turbulenzmodellen ausgeführt. Fünf verschiedene Modellvarianten mit verschiedenen Randbedingungen wurden untersucht. Die Simulationen zeigen, dass der Einsatz von Reynolds-Stress-Turbulenzmodellen erforderlich ist, um die Sekundärströmungen in den Unterkanälen mit ihren potentiellen Auswirkungen auf die Dampfverteilung an der Brennstaboberfläche genau simulieren zu können. Die erste Phase des OECD-PSBT-Benchmarks wurde erfolgreich abgeschlossen, wobei die numerischen Simulationen mit Abweichungen von weniger als 10 % recht gut mit den experimentellen Ergebnissen übereinstimmten.

Über den gesamten Berichtszeitraum hinweg fand mit den Projektpartnern ein regelmäßiger und intensiver Austausch von Informationen, gewonnenen Erfahrungen und neuen Erkenntnissen sowie von neu implementierten Modellen in ANSYS CFX in Form von CFD-Solver-Prototypen statt, die insbesondere am HZDR intensiven Tests und Validierungsuntersuchungen unterzogen wurden. Da für Ende 2011 ein neues Release von ANSYS CFX geplant ist, wurden die bis heute durchgeführten Modell-Implementierungen auf den Stand von ANSYS CFX 14 (Preview 3) aktualisiert und werden so in der kommenden Version von ANSYS CFX allgemein verfügbar sein.

#### **4. Geplante Weiterarbeiten**

Für den nächsten Berichtszeitraum ist die Validierung der implementierten Erweiterungen des RPI Modells geplant. Der Testfall nach Bartolomej mit höherem Dampfgehalt wurde hierfür ausgewählt. Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeiten liegt in der Validierung der Modelle in ANSYS CFX anhand der experimentellen Daten der einphasigen und Kühlmittelversuche an der Versuchsanlage am HZDR.

#### **5. Berichte, Veröffentlichungen**

PSBT - CFD Simulation of Subcooled Boiling in Heated Subchannel Geometry using ANSYS CFX 13.0. Th. Frank, F. Reiterer, C. Lifante. 12.04.2011. PSBT-2-Workshop. KTH, Stockholm, Sweden.

Polydisperse Wall Boiling Modelling and Validation. C. Lifante, Th. Frank, F. Reiterer. 24.03.2011. CFD-Verbund für Kernreaktorsicherheit, Garching, Deutschland.

Wall boiling modeling in ANSYS CFD. State of the art, CFD model validation & applications. C. Lifante. Thermodynamik-Seminar. Technische Universität München. 06.05.2011.

Coupling of a population balance approach with the RPI wall boiling model. Part I. C. Lifante, Th. Frank, A. Burns. 09.06.2011. 9th HZDR-ANSYS Workshop Multiphase Flows. Dresden, Deutschland.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 010H</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Experimentelle Untersuchung des Einflusses reaktorspezifischer Kühlmittelzusätze auf Siedevorgänge		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.08.2009 bis 31.07.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 468.048,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> Prof. Dr.-Ing. Hurtado	

## 1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

## 2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Planung und Konstruktion der Versuchsanlage
- AP2: Errichtung und Inbetriebnahme der Versuchsanlage
- AP3: Versuche ohne Kühlmittelzusätze
- AP4: Versuche mit Kühlmittelzusätzen
- AP5: Auswertung der Versuchsdaten

### **3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse**

Die Planung und Konstruktion sowie die Fertigung und Errichtung der Versuchsanlage SECA (Study into the effects of coolant additives) ist abgeschlossen. Die Entwurfs-, Bau- und Druckprüfung der Anlage ist vom TÜV positiv abgenommen worden (Betriebsgenehmigung ab 28.04.2011). Bedingt durch eine komplette Renovierung der Versuchshalle, des Neubaus des Gerüsts und eines vollständigen Austausches der Elektrik des Versuchsfeldes zur Verbesserung der Arbeitssicherheit, hat sich die Installation der Anlagenperipherie (Messtechnik, Wärmeabfuhr etc.) verzögert, so dass mit der Inbetriebnahme erst zum Ende des Berichtszeitraumes begonnen werden konnte.

### **4. Geplante Weiterarbeiten**

Die Inbetriebnahme ist fast abgeschlossen und die Versuche ohne Kühlmittelzusätze werden in Kürze beginnen. Die Versuche mit Kühlmittelzusätzen werden voraussichtlich 3 Wochen später folgen.

### **5. Berichte, Veröffentlichungen**

R. Nakath; C. Schuster; A. Hurtado: Experimentelle Untersuchung des Einflusses reaktorspezifischer Kühlmittelzusätze auf Siedevorgänge in Druckwasserreaktoren, Jahrestagung Kerntechnik 2011, Berlin, 17.-19. Mai 2011, Tagungsbericht

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 010I</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Darstellung von Siedevorgängen mittels PIV und Optischer-Kohärenz-Tomographie		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.08.2009 bis 31.07.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 283.252,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> Prof. Dr. rer. nat. Koch	

## 1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

Wissenschaftliche und technische Teilziele sind deshalb:

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

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

## 2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

### **3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse**

Stand zu Beginn des Berichtszeitraumes:

Zu Beginn des Berichtszeitraumes stand eine Messkammer zur Verfügung, mit welcher es möglich war sowohl Blasensieden als auch Filmsieden mit Hilfe der Optischen Kohärenztomografie dreidimensional zu dokumentieren.

Im Laufe des Berichtszeitraumes wurden die Aufnahmeparameter weiter optimiert. Es wurde die optimale Konzentration von Streuzentren im Medium ermittelt. Als Streumedium wurde Intralipid eingesetzt. Bei Intralipid handelt es sich um eine Ölemulsion, welche in der Klinik für die künstliche Ernährung eingesetzt wird. Es wurde eine optimale Konzentration von 0,1 % Intralipid ermittelt. Es wurden im Weiteren gezielte Aufnahmen des Blasenfußes erstellt. Zeitlich aufgelöste zweidimensionale Bilderstapel wurden während des Blasenwachstums erfasst und für die offline Auswertung eingesetzt. Ein wichtiger Arbeitspunkt im Berichtszeitraum war die Entwicklung der Software für die Auswertung der erfassten Bilder. Es wurde eine LabVIEW basierte Software erstellt, die nicht nur eine morphologische Analyse der Blasengeometrie während des Wachstums ermöglicht, sondern dahingehend erweitert ist, dass ebenfalls die durch die Optische Kohärenztomografie bereitgestellte Phaseninformation ausgewertet werden kann. Die Phaseninformation, insbesondere die Phasendifferenz zweier zeitlich und örtlich benachbarter A-Scans, liefert Informationen über die Strömungsverhältnisse am Blasenfuß während des Wachstum, des Ablösens der Blase und dem Kollabieren von Dampfblasen. Die entwickelte Software ermöglicht es folgende Parameter zu bestimmen: Blasendurchmesser, zeitliche Veränderungen des Blasendurchmessers, Kontaktwinkel, Durchmesser des Blasenfußes, Strömungsgeschwindigkeiten im Umkreis der Dampfblase. Weiterhin können dreidimensionale Strömungsprofile erstellt werden.

### **4. Geplante Weiterarbeiten**

- Erweiterung der Messung um statistisch signifikante Aussagen zu treffen
- Etablierung der OCT-Messung am Versuchsstand Deionat (Kooperation FH Zittau/Görlitz)
- 4 dimensionale Dokumentation des Blasenwachstums am Versuchsstand Deionat

### **5. Berichte, Veröffentlichungen**

- L. Kirsten, et al.: "Optical coherence tomography for imaging of subpleural alveolar structure using a Fourier domain mode locked laser", Proceedings of SPIE 8091, 809118, (2011)
- Bachelorarbeit, Juliane Herold: "Visualisierung der Geometrie und Geschwindigkeit von Siedevorgängen auf heißen Oberflächen mittels Optischer Kohärenztomografie", (2011)
- L. Kirsten, et al.: "Effect of detuning in Fourier domain mode locked lasers on the performance of optical coherence tomography", DPG Jahrestagung, Dresden, Deutschland, (2011)

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e. V. (FhG), Hansastr. 27c, 80686 München		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 011A</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen – Condensation Induced Water Hammer; Teilprojekt A		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.07.2010 bis 30.06.2013	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 484.253,45 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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

Im Rahmen des Gesamtprojektes werden in diesem Teilprojekt wichtige experimentelle Daten erzeugt werden, die zur Validierung von neuen Modellen benötigt werden. Diese Modelle werden von den universitären Projektpartnern erstellt, mit experimentellen Daten verglichen und im Rahmen des Projektes optimiert. Die beiden im Projekt beteiligten TUEV-Organisationen qualifizieren die neuen Modelle und nutzen sie für die Berechnung kerntechnischer Aufgabenstellungen.

Darüber hinaus obliegt Fraunhofer UMSICHT die Gesamtkoordination sowie die Leitung aller experimentellen Arbeiten, die außer in Oberhausen an den Versuchsanlagen in Hamburg und München durchgeführt werden sollen. Dies schließt u. a. Beratung bei der Planung, aber auch den koordinierten Austausch wichtiger, teurer oder zeitlich knapp verfügbarer messtechnischer Geräte mit ein.

So wurde z. B. die speziell zu konstruierende Kaltwassereinspeisung bei UMSICHT entworfen und getestet, bevor an den anderen Versuchsanlagen ähnliche Geometrien eingebaut werden. Weiterhin werden einige, mit z. T. langer Lieferzeit versehene transiente Druckaufnehmer an die TUHH ausgeliehen.

Das Vermitteln neuer Erkenntnisse an dritte erfolgt u. a. durch die Teilnahme und Vortragstätigkeit an den im Projekt durchzuführenden Druckstoss-Seminaren. Weiterhin finden die Projektergebnisse Verbreitung durch regelmäßig durchgeführte, weiterbildende Veranstaltungen, z. B. beim Haus der Technik, Essen, bei dem 4 - 6 mal/Jahr Druckstoss-Seminare unter der Leitung von H. Dudlik durchgeführt werden.

## 2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Leitung des AP2: Experimente zu Kondensationsschlägen, Koordination Gesamtprojekt

Im 1. Halbjahr 2011 wurden die Arbeiten zu AP2 fortgeführt: Schwerpunkt waren die Konstruktion und Funktionsprüfung der Einspeisestelle Kaltwasser. Das Bauteil soll unterschied-

liche reale Einspeisegeometrien in (nuklearen) Anlagen simulieren. Unterschiede existieren z. B. in der geführten / ungeführten Kaltwasserstromführung, der Konstruktion der Hutze, usw.

Die unterschiedlichen Ausführungen der Kaltwassereinspeisung können wiederum Auswirkungen auf Bildung und Zerfall lokaler Dampfblasen in der Speisewasserleitung haben und stellen damit Modellparameter in den physikalischen Modellen dar.

Weiterhin wurden ein Durchlauferhitzer bestellt, der mit unaufbereitetem Wasser arbeiten kann und somit erheblich mehr Versuche möglich werden läßt als wenn man entsalztes und entgastes Wasser benutzt und dieses recycelt (Kondensat- und Speisewasseraufbereitung).

Im Rahmen der Koordination des AP2 werden Druckaufnehmer an die TUHH ausgeliehen, die Einspeisestelle wird ebenfalls nach München (BWM) ausgeliehen, TUHH baut die Einspeisung im Maßstab 1:2 nach.

### **3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse**

Im Berichtszeitraum wurden 2 Meetings, 1 Treffen des Lenkungsausschusses sowie 1 DS-Seminar in Hamburg organisiert bzw. es wurden Vorträge für diese Veranstaltungen vorbereitet und gehalten.

Nach Auswahl eines geeigneten Materials für den Durchlauferhitzer wurde dieser bestellt und ab November 2011 in die UMSICHT-Anlage eingebaut.

Die Partner TUHH und BWM wurden bei Um- / Neubau ihrer Versuchsanlagen beraten.

### **4. Geplante Weiterarbeiten**

Der Anlagenumbau wird fortgesetzt. Derzeit werden die am Institut vorhandenen transienten Druckaufnehmer geprüft und es wird nach einem geeigneten Kalibrierverfahren recherchiert. Parallel dazu sollen Testmatrizen erstellt, weitere experimentelle Randbedingungen für die jeweiligen Versuchsanlagen definiert und praktisch umgesetzt werden.

### **5. Berichte, Veröffentlichungen**

Keine.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> TÜV NORD SysTec GmbH & Co KG, Große Bahnstr. 31, 22525 Hamburg		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 011B</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen – Condensation Induced Water Hammer; Teilprojekt B		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.07.2010 bis 30.06.2013	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 496.419,92 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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 IMS der Technischen Universität Hamburg-Harburg, dem E.ON-Energie-Lehrstuhl für Nukleartechnik an der Technischen 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 dem Projektantrag 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 die „Modell- und Datenrecherche“ zu kondensationsinduzierten Druckstößen fortgeführt. Das



Augenmerk bei der Recherche und dem Vergleich von Modellen lag auf der Berechnung der Höhe des Druckstoßes. Die Bewegung der dabei aufeinander treffenden Wassersäulen wird durch deren Trägheit, Reibung an der Rohrwandung sowie die Kondensationsrate im eingeschlossenen Dampfbereich limitiert. Die Liste der Parameter mit einem Einfluss auf die Höhe der Drucksteigerung besteht nicht ausschließlich aus dem Systemdruck und der Unterkühlung der Flüssigphase, sondern auch aus Größe und Zeitpunkt der sich bildenden Wasserpfropfen sowie deren Abstand voneinander. Die TÜV NORD SysTec wertete die Modelle der Autoren Schnellhammer, Harling, Jackobek, Schulz und Disselhorst aus und verglich die Ergebnisse mit Messwerten aus der Literatur. Einen Zwischenstand der Auswertung präsentierte die TÜV NORD SysTec den Projektpartnern sowie dem Projektträger auf der Lenkungsausschusssitzung in München am 3.2.2011.

AP2: Die TÜV NORD SysTec hat zusammen mit der TÜV Süd Industrie Service eine Zusammenstellung von typischen Einspeisegeometrien in den von uns betreuten KKW erstellt.

APS: Das 1. Seminar des Verbundes CIWA wurde am 24. und 25. Februar 2011 bei der TÜV NORD SysTec abgehalten. Neben der Organisation trug die TÜV NORD SysTec mit mehreren eigenen Vorträgen zur fachlichen Gestaltung bei. Das Seminar wurde von den Teilnehmern äußerst positiv aufgenommen.

TÜV NORD SysTec organisiert ein sog. Mini-Symposium zu „Pressure Surges in Nuclear Power Plants“ auf der 14<sup>th</sup> International Conference on Nuclear Reactor Thermalhydraulic (NURETH 14), die vom 25.-29. September 2011 in Toronto (Canada) stattfindet. Ein eigens hierzu von der TÜV NORD SysTec erstellter Call for Papers hatte ein Einreichen von 12 weiteren Abstracts zu Folge. Bei dem Review der Abstracts war die TÜV NORD SysTec mit mehreren Mitarbeitern beteiligt.

#### 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, AP4 sowie der AP5.

AP1: Die Literaturrecherche zeigte, dass zwar diverse Modelle zur Berechnung der Höhe des Druckstoßes existieren. Für diese müssen jedoch umfangreiche Ausgangsbedingungen, die ebenfalls einen maßgeblichen Einfluss auf die Höhe der Druckstöße haben, vorgegeben werden. Das in diesem Forschungsvorhaben zu entwickelnde Modell soll frei von Vorgaben der Größe und Zeitpunkt der sich bildenden Wasserpfropfen, deren Abstand voneinander sowie der Kondensationsrate des eingeschlossenen Dampfes sein. Die Bildung eines Wasserpfropfens wird durch den Geschwindigkeitsunterschied zwischen den Phasen, hier kann lokale Kondensation zu erheblichen Abweichungen von der globalen Strömung führen, verursacht. Folglich sind ein geeignetes Aufwallmodell sowie ein Stoffübergangsmodell, welches auch die Kondensation der eingeschlossenen Dampfblase beschreibt, auszuwählen oder ggf. im AP3 neu zu entwickeln. Mögliche Optionen hierzu werden u.a von Schultz et al. diskutiert. (u. a. das Stabilitätskriterium von Kelvin-Helmholtz mit der Lösung von Taitel und Dukler).

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

AP4: Ein in AP3 von den universitären Partnern entwickeltes 1D-Modell zur Berechnung von Amplitude und Zeitdauer ihres Anstehens soll in DYVRO implementiert und anschließend für das kerntechnische Aufsichts- und Genehmigungsverfahren qualifiziert werden. Vorbereitend hierfür definiert die TÜV NORD SysTec die Schnittstelle sowie die Übergabeparameter.

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

#### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> TÜV SÜD Industrie Service GmbH, Westendstr. 199, 80686 München		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 011C</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen – Condensation Induced Water Hammer; Teilprojekt C		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.07.2010 bis 30.06.2013	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 202.790,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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

Zuarbeiten zu AP1.1:

Literaturrecherche von Zysk, Esselman, und Van Duyne, EPRI GENERIC LETTER 96-06 WATERHAMMER ISSUES RESOLUTION, 2002. Das geplante Review der Versuche der American Society of Heating, Refrigeration and Air Conditioning Engineers (ASHRAE) wurde durch die TÜV NORD SysTec GmbH & Co KG übernommen.

Zuarbeiten zu AP1.3:

Auswertung und Dokumentation existierender Messdaten des EPRI aus dem Jahr 2002. Beurteilung der funktionalen Zusammenhänge zwischen Unterkühlung, Systemdruck und maximaler Druckamplitude aus den Druckstoßmessungen der PMK-2-Anlage in Budapest.

Arbeiten zu AP5.1:

Zusammenfassung der wesentlichen Inhalte von Validierungsprozeduren und Anforderungen in Anlehnung an internationale Standards. Es wurden insbesondere die Punkte aus dem ECORA Projekt 2004 berücksichtigt. Zusammenstellung in Frage kommender Benchmarks und Einzeleffekt-Tests aus verfügbaren Dokumenten wie den ATHLET- und RELAP5/MOD3-Validierungsbeschreibungen. Konzept für die CIWA-Validierungsprozeduren in Form einer ersten inhaltlichen Struktur. Zusammenfassung und Dokumentation der wesentlichen Testparameter. Einteilung in vier Typen von durchführbaren Versuchsreihen (CFC, ICW, SFC, SFF). Vorschlag für eine einheitliche Codierung von Versuchsreihen und Dokumentationstiteln. Bereitstellung eines Entwurfs für die einheitliche Gestaltung des Layouts auf der CIWA-Google-Web-page.

Überarbeitung und endgültige Einreichung einer Veröffentlichung für die 14th International Topical Meeting on Nuclear Reactor Thermalhydraulics, NURETH-14, Toronto, September 25-30, 2011. Teilnahme und Vorträge auf folgenden Projekttreffen:

- Lenkungsausschuss und CIWA-Projekttreffen vom 03. bis 04.02.2011, TU München,
- Druckstoßseminar 24.-25.02.2011, TÜV NORD Akademie, Hamburg.

Zu anderen Arbeitspaketen wurden im Berichtszeitraum keine weiteren Zuarbeiten geleistet.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

Ergänzungen zu AP1.1. Review der Arbeiten von Van Duyne et al., Rooney et al., Arastu et al., Bergant et al., Strubelj et al.

Weitere Ausarbeitung des Validierungskonzepts und Abschluss von AP5.1 bis Ende 2011. Zusammenfassung und Darlegung von Übereinstimmungen und Unterschieden der eingesetzten Berechnungsverfahren. Erstellung von Einzelberichten.

Geplantes Projekttreffen Mitte November 2011 (Lenkungsausschuss),

Teilnahme an der Konferenz NURETH14 vom 25.-30.09.2011, Toronto, Kanada.

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Technische Universität Hamburg-Harburg, Schwarzenbergstr. 95, 21073 Hamburg		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 011D</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen – Condensation Induced Water Hammer; Teilprojekt D		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.07.2010 bis 30.06.2013	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 305.621,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> Prof. Dr. Schlüter	

## 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**

- Ausrichtung des 1. Projekttreffens zur Versuchsanlagenplanung an der TUHH am 20. Januar 2011
- Abschluss der Bewertung bestehender Modelle sowie Auswertung und Dokumentation existierender Messdaten von Versuchen der Autoren Bankoff und Lim von der Northwestern University (Evanston, IL, USA) mit abschließendem Bericht, welcher an den Arbeitspaketkoordinator TU München übergeben wurde. Zudem wurden Messdaten und Literaturbewertungen in ein Online-Portal zum Austausch mit den Projektpartnern eingegeben.
- Einrichtung eines ftp-Servers auf welchem jeder Projektpartner digitale Literatur ablegen kann um sie so den übrigen Projektpartnern zur Verfügung zu stellen.
- Einrichtung einer neuen Projektwebseite zur besseren Präsentation des Projekts nach Außen sowie für einen schnelleren und sicheren Zugriff von den Projektpartnern.
- In Bearbeitung: AP2.1 Planung des Versuchsstands an der TUHH. Ein Kostenplan der geplanten Anlage mit allen Einzelteilen wurde erstellt. Dieser liegt zurzeit beim BMBF vor und wird hinsichtlich einer Umwidmung von Projektgeldern geprüft.
- In Bearbeitung: Planung Simulationsvorhaben an der TUHH.
- Begonnen: Bachelor-Arbeit mit dem Thema „Numerische Strömungssimulation von isothermen Zweiphasenströmungen in Kanälen und Rohren mit OpenFOAM“.

### **4. Geplante Weiterarbeiten**

- 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.
- Vorversuche mit dem aufgebauten Versuchsstand.
- Start von AP3.1: Identifizierung signifikanter Größen für ein Kondensationsschlagmodell.

### **5. Berichte, Veröffentlichungen**

Keine.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 011E</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen – Condensation Induced Water Hammer; Teilprojekt E		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.07.2010 bis 30.06.2013	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 216.560,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> Prof. Dr.-Ing. 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 Programmoduls 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 wurde weiter koordiniert. Die Struktur der Datenbank wurde mit einer Kategorie für experimentelle Ergebnisse sowie mit Skizzen der Versuchsanlagen erweitert. Das AP1 wurde nicht abgeschlossen, sondern wird weiterbetreuet um immer die neuesten Erkenntnisse aus der Literatur aufzunehmen und so die Aktualität sicherstellen zu können.

AP3:

Die Entwicklung eines Kondensationsschlagmodells wurde begonnen. Nach einer ersten Literaturrecherche wurden Parameter identifiziert, die eine wichtige Rolle in Kondensationsschlagmodelle spielen.

### 3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

#### Koordination von AP1:

Die bereits erstellte Datenbank wurde weiterhin von den Projektpartnern durch unsere Koordination vervollständigt, dieser Prozess wird weiterhin von uns koordiniert. Zusätzlich wurde die online-Datenbank um eine Kategorie speziell für experimentelle Ergebnisse erweitert. Diese neue Kategorie soll auch Skizzen der Versuchsanlagen beinhalten damit der Zusammenhang zwischen Versuchsparameter und Ergebnisse vereinfacht wird.

#### Koordination von AP3:

Einer der ersten Parameter die als wichtig für die Nachrechnung von Direktkontakt-kondensation, mit eventuellen Druckstößen, ist der Wärmeübergangskoeffizient. Die Literaturrecherche zu AP3 ergab zwei Ansätze die auf der Oberflächenerneuerungstheorie basieren. Modelle die auf dieses Theorie basieren empfehlen sich für die Nachrechnung von Phänomenen die einen stark lokalen Charakter aufweisen wie z. B. die Direktkontaktkondensation. Für die Implementierung der Modelle des Phasenübergangs musste das quelloffene CFD-Paket OpenFOAM 1.7.1 mit der Energieerhaltungsgleichung erweitert werden, da es diese nicht in der offiziellen Standard-Version beinhaltet. Der von uns neu entwickelte Solver der den Wärmeübergangskoeffizienten anhand der Oberflächenerneuerungstheorie berechnet, wurde anschließend erfolgreich mit experimentellen Daten der LAOKOON-Anlage verglichen. Die kommerziell verfügbare CFD-Software ANSYS CFX5 wurde ebenso mit Modelle für die Berechnung des Wärmeübergangskoeffizienten basierend auf der Oberflächenerneuerungstheorie erweitert. Um die Fähigkeiten der neu implementierten Modelle weiter zu testen wurden erste Simulationen der PMK2-Anlage durchgeführt ohne aber die Möglichkeit zu haben diese mit experimentellen Daten zu vergleichen.

Es haben Gespräche mit UniBW und TÜV SÜD stattgefunden, um wichtige Messgrößen für die spätere Validierung eines Kondensationsschlagmodells zu identifizieren.

Eine Zusammenarbeit mit der TUHH wird begonnen, dabei soll unser Partner stark lokale Phänomene genau auflösen mittels LES und DNS.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

AP3 wird weiter koordiniert. Die implementierten Modelle sollen gegen experimentelle Messwerte verglichen und ausgewertet werden. Zuständige Personen wurden bereits kontaktiert.

Simulationen sollen durchgeführt werden mit getrennten Teileffekten um deren Einflüsse besser zu ermitteln sowie eventuelle Probleme vorhandener Modelle besser erkennen zu können und so das neue Kondensationsschlagmodell zu entwickeln.

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Ein Vortrag zum Thema „Direct Contact Condensation in horizontal Two-Phase Flow with OpenFOAM“ wurde im Rahmen der „Open Source CFD International Conference 2011“ akzeptiert.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Universität der Bundeswehr München, Werner-Heisenberg-Weg 39, 85579 Neubiberg		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 111F</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Kooperationsprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen – Condensation Induced Water Hammer		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.07.2010 bis 30.06.2013	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 234.175,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> Prof. Dr. Malcherek	

## 1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Phänomen Kondensationsstoß kann zu wesentlich höheren Druckspitzen führen als klassische Druckstöße, verursacht durch schnelles Schließen von Armaturen. Der Kondensationsstoß kann rechnerisch nur unzureichend modelliert werden, ferner ist es bisher nicht gelungen Systemcodes an Experimenten zu validieren.

Experimente zu Kondensationsstößen wurden z. B. an der PMK-2, ROSA, etc. durchgeführt. Die Ergebnisse wurden unzureichend protokolliert bzw. sind für die Öffentlichkeit nicht in vollem Umfang verfügbar. Im Rahmen dieses Projekts soll daher an der UniBw ein Versuchsaufbau zur Erzeugung von Kondensationsstößen aufgebaut werden. Der Versuchsaufbau soll die numerische 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: Detaillösungen für Versuchsaufbau entwickelt, Auslegung von Komponenten experimentell sowie rechnerisch, Durchführung von Vorversuchen, Materialbeschaffung, Kooperation mit TÜV SÜD für Entwurfsgenehmigung

### **4. Geplante Weiterarbeiten**

AP1: Literaturrecherche ist immer begleitendes Arbeitspaket; Lesen von interessanten Berichten / Veröffentlichungen; Bereitstellung der Literaturrecherche auf dem CIWA Server

AP2: Entwurfsabnahme durch TÜV SÜD, Beschaffung der letzten fehlenden Teile, Aufbau der CIWA Anlage, Inbetriebsetzung der CIWA Anlage, Betriebsabnahme

### **5. Berichte, Veröffentlichungen**

Condensation-Induced Water Hammer – Overview and own Experiments;  
Paper für die Nureth-14 in Toronto im September 2011



## **2.2 Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung**

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 012A</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Strukturelle Charakterisierung von Actinidenkomplexen sowie Screening neuer Partitioningliganden		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.07.2009 bis 30.06.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 194.114,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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 Arbeiten von KIT-INE im Berichtszeitraum wurden 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 prozessstabiler Extraktionsmittel für die Actiniden/Lanthanidentrennung
- AP3: Ermittlung prozessrelevanter Daten für geeignete Extraktionsmittel und Vorarbeiten zur Prozessentwicklung

### 3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

#### *Arbeitspaket 1:*

- Fortsetzung der Untersuchung des Pu(III)-PS(NMePy)<sub>3</sub>-Komplexes gemeinsam mit KIT-AC (AK Breher): Untersuchungen zur radiolytischen Komplexstabilität sowie <sup>19</sup>F-basierte Experimente zur Bestimmung der Lage des Triflat-Gegenions wurden durchgeführt. Diffusionsexperimenten zur Bestimmung des hydrodynamischen Radius des Komplexes schlossen die Studie ab. Die Auswertung und Interpretation der Daten sowie der Vergleich zu bereits gemessenen Lanthanid-Komplexen ist weitestgehend abgeschlossen. Die Ergebnisse wurden auf internationalen Konferenzen präsentiert und sollen zu einer Publikation kompiliert werden.
- NMR-Studie von Lanthanidkomplexen mit nPr-BTP (Diplomarbeit Adam). Die Datenauswertung wird derzeit durchgeführt und eine Publikation vorbereitet.
- Die Koordinationsstruktur von Am(III) komplexiert mit 2,6-Bis-(5-(2,2-dimethylpropyl)-1H-pyrazol-

3-yl) (C5-BPP) wurde mit Extended X-ray Absorption Fine Structure (EXAFS)-Spektroskopie charakterisiert. Die Synthese von C5-BPP sowie die Herstellung des Am(III)-Komplexes und dessen EXAFS-Charakterisierung wurden am KIT-INE durchgeführt. Eine genaue Analyse der Daten und ein Vergleich zur TRIFS-Daten von Uni HD wird zurzeit abgeschlossen.

- In Vorbereitung des geplanten Aufenthalts in Grenoble (CEA und ESRF) wurden U L3 XANES/EXAFS-Messungen an Komplexen des tacn-Typ-Liganden der Uni ER (AK Meyer) mit Uran in allen Oxidationsstufen (U(III) bis U(VI)) durchgeführt. Die Ergebnisse werden als mündlicher Beitrag von Dipl.-Chem. Boris Kosog auf der GDCh-Tagung in Bremen vorgestellt.

*Arbeitspaket 2:*

Es wurden mehrere neue Verbindungen bezüglich ihrer Extraktionseigenschaften von Am(III) und Eu(III) aus salpetersauren Lösungen getestet: 6-(5,6-Dipentyl-1,2,4-triazin-3-yl)-2,2'-bipyridin (C5-hemi-BTP) extrahiert Am(III) nur aus Lösungen einer Salpetersäurekonzentration  $< 0,05$  mol/L und einem Trennfaktor gegenüber Eu(III) von SFAm(III)/Eu(III) 30. Mit 2,6-Bis(6-ethyl-1,2-diazin-3-yl)pyridin (C2-BDP) konnte keine nennenswerte Extraktion von Am(III) oder Eu(III) festgestellt werden. 2,6-Bis(6-propyl-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)pyridin (nPr-tetrazin) extrahiert Am(III) nur aus Lösungen einer Salpetersäurekonzentration  $< 0,01$  mol/L und mit einem Trennfaktor gegenüber Eu(III) von SFAm(III)/Eu(III) 10.

*Arbeitspaket 3:*

Keine Arbeiten (siehe „geplante Weiterarbeiten“).

#### 4. Geplante Weiterarbeiten

*Arbeitspaket 1:* Es wird ein Uran-Komplex der **Uni ER** mit NMR vermessen. Ziel der Untersuchungen ist die eindeutige Zuordnung der Seitenketten- und tacn-Signale mittels NOESY-Spektren. Zudem wird die Studie der nPr-BTP-Systeme auf Actiniden-Komplexe ausgeweitet. Zur Erweiterung der Datenbasis sind Untersuchungen an weiteren Lanthanidsystemen geplant. Ein Vergleich der aus Extraktion und TRIFS-Studien erhaltenen Trends mit den NMR-Daten ist geplant. Besonderes Augenmerk liegt wie auch in der vergangenen Berichtsperiode auf der chemischen Verschiebung der Ligandkerne. Die untersuchten Systeme sollen zudem anhand ihrer paramagnetischen Verschiebungen vergleichend auf interatomare Abstände untersucht und die erhaltenen Daten mit EXAFS Untersuchungen verglichen werden. Zudem sind Untersuchungen zur Relaxivität von radioaktiven sowie nichtradioaktiven BTP-Komplexen geplant.

*Arbeitspaket 2:* Von **KIT-AC** bzw. **Uni HD** synthetisierte neue Extraktionsmittel werden, sobald verfügbar, auf ihre Extraktionseigenschaften getestet.

*Arbeitspaket 3:* Die bereits für diesen Berichtszeitraum geplante Erstellung eines Flussdiagramms für einen Prozess zur Trennung von Actiniden(III) und Lanthaniden(III) mit C5-BPP wird im kommenden Semester erstellt. Basierend darauf wird in **FZJ** ein Prozesstest im Labormaßstab durchgeführt. Die dafür benötigte Menge C5-BPP (ca. 2 g) wird synthetisiert.

#### 5. Berichte, Veröffentlichungen

M.A. Denecke, X-ray absorption spectroscopy in nuclear waste disposal, EXAFS Workshop, Ghent, Belgien, 12.–14. Januar 2011. (KIT-INE)

M.A. Denecke, A. Geist, P. Kaden, P.J. Panak, D. Schild, B. Schimmelpfennig, M. Steppert, T. Vitova, C. Walther, Multi-method approach towards understanding actinide/lanthanide separation in liquid-liquid extraction with n-donor ligands, ActinideXAS2011, 2.–4. März 2011 (invited). (Uni HD, KIT-INE)

M.A. Denecke, N.L. Banik, A. Geist, M. Loeble, P.J. Panak, M. Plaschke, J. Rothe, B. Schimmelpfennig, T. Vitova, Characterization of actinide/lanthanide complexes with natural and tailored organic ligands by means of X-ray spectroscopy combined with quantum chemistry methods, RERC2011, Santa Fe, USA, 19.–23. Juni 2011 (invited). (KIT-INE, Uni HD, KIT-AC)

M.A. Denecke, Synchrotron-based X-ray methods in nuclear waste disposal, Glenn T. Seaborg Center, Lawrence Berkeley National Laboratory, USA, 27. Juni 2011. (KIT-INE)

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Kaiserstr. 12, 76131 Karlsruhe		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 012B</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Synthese und Charakterisierung von f-Element-Komplexen		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.07.2009 bis 30.06.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 1.250.498,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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 für den Berichtszeitraum:

- Optimierung der Liganden anhand der bis dahin erhaltenen Extraktionsdaten

### 3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Das Ziel des Vorhabens besteht darin, den leistungsfähigen Stickstoff-Donor-Extraktionsliganden BTP systematisch zu variieren.

In diesem Zusammenhang werden einer oder beide sechsgliedrigen 1,2,4-Triazin-3-ylringe des BTP-Liganden durch einen bzw. zwei fünfgliedrige Ringe formal ersetzt. Basierend auf den Erkenntnissen, die wir im Rahmen des geförderten Projekts bereits mit dem 6-(3,5-Di-methyl-N-pyrazolyl)-2,2'-bipyridin Liganden gewonnen haben, entwickeln wir nun neue stickstoffreiche Liganden. Nach dem jetzigen Stand der Kenntnis muss ein optimaler Ligand über viele Stickstoffatome verfügen, um auch im sauren Medium an Metalle koordinieren zu können. Im aktuellen Berichtszeitraum haben wir unsere Arbeiten mit dem Ligandensystem 2,6-Bis(5-neopentyl-1H-pyrazol-3-yl)pyridin (**1**) erfolgreich abgeschlossen. Verbindung **1** wurde bereits am KIT-INE in der Extraktion getestet. Hierbei wurden vielversprechende Ergebnisse erzielt. Uns gelang es, den Liganden einmal an Samarium- und an Europiumnitrat zu koordinieren und die Einkristallröntgenstrukturen beider Verbindungen zu bestimmen. Beide Verbindungen wurden inzwischen von uns vollständig charakterisiert. Basierend auf diesen Arbeiten können nun die analogen Cm-Verbindungen hergestellt und EXAFS Daten ermittelt werden. Auf diesem Konzept aufbauend versuchen wir im Moment weitere Liganden darzustellen. Hierbei konnte noch keine Synthese für einen BTP analogen Liganden gefunden werden, im dem nur einer der beiden 1,2,4-Triazin-3-ylringe durch einen Pyrazolylring ersetzt ist.

In Kooperation mit der Uni-ER wurden die Metallkomplexe der Elemente Samarium, Europium und Lutetium mit dem 1,4,7-Tris(2,4-di-alkyl-hydroxybenzyl)-1,4,7-triazacyclononan-Liganden dargestellt und mit Hilfe der Einkristallröntgenstrukturanalyse charakterisiert. Ein Acetonitrilkomplex konnte bereits als erstes Derivat erhalten werden.

Die Arbeiten zur Koordinationschemie der tripodalen Liganden  $[SP\{N(CH_3)NC(H)Py\}_3]$  (**2**) und

[HC{N(CH<sub>3</sub>)NC(H)Py}<sub>3</sub>] (**3**) wurden fortgeführt. Wie bereits im letzten Bericht erläutert, zeigte ein struktureller Vergleich von Übergangsmetallkomplexen der beiden Ligandensysteme **2** und **3** deutliche Unterschiede auf. Die unterschiedliche Ligandentopologie äußert sich in direkt vergleichbaren Komplexen in stark unterschiedlichen Redoxpotentialen und Molekülstrukturen. Die Ergebnisse wurden in *Inorg. Chim. Acta* publiziert.

Da sich eine Variation des Substitutionsmusters an den Hydrazoneyl-Stickstoffatomen im Ligandensystem **3** als schwierig herausstellte (siehe Bericht 2010/2), wurde das Substitutionsmuster des Liganden **2** modifiziert. Die Pyridyleinheiten wurden beispielsweise erfolgreich durch 2-Furaldehyd (**4**), Pyrrol-2-Carboxyaldehyd (**5**) und 2-Thiophen-Carboxyaldehyd (**6**) substituiert. Zwar wurden erste Koordinationsversuche an **4** und **5** durchgeführt, eindeutige und durch Einkristallröntgenstrukturanalysen abgesicherte Daten liegen allerdings noch nicht vor. Eine Reaktivitätsstudie am Stammsystem **2** ergab, dass dieser Ligand besonders zur Koordination von Lanthanidkationen mittlerer Ionenradien (insbesondere Sm) geeignet ist. Die Untersuchungen erfolgten mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie an äquimolaren Mischungen aus Ligand (**2**) und zwei Ln(OTf)<sub>3</sub>-Salzen. Die Ergebnisse aus diesen Untersuchungen in Lösung spiegeln sich auch in den Molekülstrukturen der betrachteten Komplexe wider. Bei Ionenradien kleiner wie Sm sind die Metall-Stickstoff-Bindungslängen aufgrund des strukturbestimmenden Einflusses der Gegenanionen länger als bei vergleichbaren Verbindungen. Ein ähnlicher Trend lässt sich in den <sup>1</sup>H,<sup>15</sup>N gHMQC NMR-Spektren der entsprechenden diamagnetischen Verbindungen beobachten. Bemerkenswerterweise zeigt die Samarium-Verbindung [Sm(**2**)(OTf)<sub>3</sub>] die größten Differenzen im Vergleich zu den chemischen Verschiebungen des freien Liganden, was auf eine starke Metallkation-Ligand Wechselwirkung hindeutet. Die Charakterisierung der Plutonium-Verbindung [Pu(**2**)(OTf)<sub>3</sub>] wurde fortgesetzt. Im Zuge einer weiteren Messzeit am NMR-Spektrometer im Sicherheitsbereich des INE wurde an frisch präparierten Proben mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie als auch <sup>19</sup>F Tieftemperatur-NMR-Spektroskopie Analogien zum Samarium-Komplex ([Sm(**2**)(OTf)<sub>3</sub>]) festgestellt. Außerdem wurden die Diffusionsmessungen mittels einer genaueren PGSE-Pulssequenz wiederholt. Sowohl die Diffusionsmessungen als auch die <sup>1</sup>H,<sup>19</sup>F-HOESY-Messungen zeigten nicht nur, dass in Lösung ein teilweise solvens-separiertes Ionenpaar vorliegt, sondern dass der Dissoziationsgrad der Pu-Verbindung nicht dem Trend seiner isostrukturellen Lanthanidverbindungen (d. h. je kleiner der Ionenradius des Metallkations, desto dissoziiert in Lösung) folgt. Die Pu-Verbindung zeigt den größten Dissoziationsgrad (ausgehend vom Ionenradius wäre ein Verhalten zwischen der La- und der Sm-Verbindung zu erwarten gewesen). Zudem wurden XPS-Messungen an den Verbindungen **2**, [Pu(**2**)(OTf)<sub>3</sub>] und [Sm(**2**)(OTf)<sub>3</sub>] durchgeführt. In Analogie zu den bereits vorgestellten P und S K edge XANES zeigte sich, dass die elektronische Struktur des Liganden (**2**) im Zuge der Koordination an das *f*-Element ändert. Allerdings ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Koordinationsverbindungen [Pu(**2**)(OTf)<sub>3</sub>] und [Sm(**2**)(OTf)<sub>3</sub>] feststellen, da bei Komplexbildung die N1s-Orbitale der chelatisierenden N-Atome (Imin- und Pyridyl-Donoren) energetisch so weit abgesenkt werden, dass sie nicht mehr von den nicht koordinierenden N-Atomen unterschieden werden können. Quantenchemische Rechnungen an Ligand **2** und beiden Verbindungen (Turbomole, RI-DFT, def2-TZVP) bestätigen dies.

Die Ergebnisse wurden in Vorträgen auf dem „Joint ITU-INE Research Fellows’ Day“ (Karlsruhe, 9. März 2011) und auf der RERC11 (Rare Earth Research 2011) in Santa Fe, New Mexico (19.-23. Juni 2011, USA) in der Session „Actinide Chemistry and Theory“ vorgestellt.

#### 4. Geplante Weiterarbeiten

Die Arbeiten mit Verbindung **1** sind von unserer Seite abgeschlossen. Sobald die EXAFS Daten und Laserfluoreszenzspektren der Kooperationspartner KIT-INE und Uni-HD vorliegen, sollen diese publiziert werden. Die begonnenen Ligandensynthesen werden fortgeführt. Die Arbeiten bezüglich der *4f*-Element Komplexe mit dem 1,4,7-Tris(2,4-di-alkyl-hydroxybenzyl)-1,4,7-triazacyclononan-Liganden sind in einem fortgeschrittenen Stadium. Eine Publikation innerhalb der nächsten 12 Monate wird angestrebt. Weiter Ligandensynthesen sind geplant. Die Arbeiten zur *f*-Element-Koordinationschemie der tripodalen Liganden **2** und **3** sowie der Varianten **4**, **5** und **6** werden fortgeführt. In diesem Zusammenhang sind auch weitere Modifikationen der Donoratome geplant. Außerdem werden in einer weiteren Strahlzeit N K-Kanten XANES Daten der Komplexe des Liganden **2** vervollständigt, die im Moment mithilfe quantenchemischer Methoden (TDDFT+ZORA, RI-CC2 + ADC(2)) ausgewertet werden.

#### 5. Berichte, Veröffentlichungen

D. Girnt; et al.: *New ligand for actinide(III)/lanthanide(III) separation*. RERC11: 26<sup>th</sup> Rare Earth Research Conference, Santa Fe, 2011.

I. Trapp, et al.: “*Copper complexes of tripodal κ<sup>3</sup>N-donor ligands: A structural, EPR spectroscopic and electrochemical study*”, *Inorg. Chim. Acta* **2011**, im Druck (doi:10.1016/j.ica.2011.02.045).

Matthias Löble, et al.: *Samarium vs. Plutonium - Studying the solution behavior of f-element coordination compounds*, RERC11: 26<sup>th</sup> Rare Earth Research Conference, Santa Fe, 2011.

Matthias Löble, et al.: *Samarium vs. Plutonium - Studying the solution behavior of f-element coordination compounds*, 1<sup>st</sup> Joint INE/ITU Research Fellows’ Day, Karlsruhe, 2011.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Schlossplatz 4, 91054 Erlangen		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 012C</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> 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		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.07.2009 bis 30.06.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 238.378,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> Prof. Dr. Meyer	

### 1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

### 2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

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

### 3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Rahmen des BMBF-Projektes wurden bisher in der AG Meyer vornehmlich *ortho*-Alkylsubstituierte N,O-Liganden synthetisiert, deren elektronische Struktur und Löslichkeitsverhal-



ten durch unterschiedliche *para*-Substituenten beeinflusst werden sollte. Des Weiteren konnte die Synthese von **N,N**-Liganden realisiert werden. Im Anschluss daran wurden diese **N,O**- und **N,N**-Liganden zu ersten Komplexierungsversuchen niedervalenter Uranspezies verwendet.

Im Falle von speziell *ortho*-substituierten **N,O**-Liganden gelang nun die Umsetzung mit Uran(III)-Trisamid zu einem niedervalenten Uran(III)-Komplex, der im Anschluss mit Kohlendioxid zu Uran(IV)-Komplexen umgesetzt werden konnte. Durch Zugabe von Reduktionsmitteln konnte der Ausgangskomplex zurückgewonnen werden. Bei der Umsetzung von unterschiedlich *para*-substituierten **N,O**-Liganden mit elektronenziehenden Gruppen mit niedervalenten Uran(III)-Ausgangsverbindungen konnten keine definierten Produkte erhalten werden, da es zu Nebenreaktionen aufgrund des stark reduzierenden Verhaltens der Uranedukte kam. Die Umsetzung dieser *para*-substituierten **N,O**-Liganden mit vierwertigen Uranausgangskomplexen lieferte die entsprechenden Uran(IV)-Komplexe, deren Löslichkeit im Vergleich zu den standardmäßig substituierten Komplexen stark herabgesetzt war und somit eine Charakterisierung teilweise unmöglich machte. Die Komplexierung von Uran in seiner nieder- bzw. mittelvalenten Form konnte inzwischen in Gegenwart von **N,N**-Liganden erreicht werden. So stellte sich heraus, dass bei diesem Ligandensystem Hilfsbasen und eine spezielle Lösungsmittelkombination notwendig ist, um einen Umsatz von Uran(III)-Trisamid und somit die Synthese von Uran(III)-Komplexen zu erreichen. Eine vollständige Strukturlösung und -verfeinerung dieser Komplexe war bisher aufgrund von starker Fehlordnung im Kristall nicht möglich. Bei Verwendung oxygenierter Lösungsmittel wird die Aufoxidation zu Uran(IV)-Komplexen beobachtet. Wird des Weiteren der **N,N**-Ligand mit Uran(III)-Halogeniden in Gegenwart von Basen umgesetzt, wird direkt die Synthese von Uran(IV)-Halogenkomplexen erreicht. Um die Donoreigenschaften der bisher verwendeten **N,O**- bzw. **N,N**-Liganden weiter zu modifizieren, wurde die Synthese gemischtsubstituierter **N<sub>x</sub>O<sub>y</sub>**-Liganden angestrebt. Zu diesem Zwecke wurde ausgehend von unserem Standardprecursor in einer Mehrstufensequenz der gemischtsubstituierte **N<sub>x</sub>O<sub>y</sub>**-Ligand erfolgreich synthetisiert. Eine anschließende Umsetzung mit Uran(III)-Trisamid lieferte einen dinuclearen Uran(III)-Komplex, dessen Struktur eindeutig über eine Röntgenstrukturanalyse abgesichert werden konnte.

Zur Verifizierung früher Ergebnisse wurden eine Reihe unterschiedlich substituierter Uran(III–VI)-O-Spezies synthetisiert und in der AG Denecke mittels XANES-Messungen untersucht (s. Halbjahresbericht AG Denecke). Des Weiteren wurde der **N,N**-Ligand an die AG Modolo zu Testzwecken weitergegeben (s. Halbjahresbericht AG Modolo).

#### 4. Geplante Weiterarbeiten

Unter die geplante Fortführung des Projektes fällt vor allem der Meilenstein V 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 Forschungsarbeiten auf die Synthese von  $U^{III-VI}$ -Komplexen, ausgehend von den **N,O**-, **N,N**- bzw. **N<sub>x</sub>O<sub>y</sub>**-Liganden.

#### 5. Berichte, Veröffentlichungen

26<sup>th</sup> Rare Earth Research Conference; 19.-23. Juni 2011; Santa Fe, New Mexico, USA.  
In der Session "Actinide Chemistry and Theory" trug Karsten Meyer über "Effects of Ligand Environments on Uranium Reactivity Towards Carbon Dioxide and Other Heteroallenes" vor.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Grabengasse 1, 69117 Heidelberg		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 012D</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> 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		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.07.2009 bis 31.03.2013	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 233.046,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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) und KIT-AC (P. Roesky); 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 werden neue Extraktionsmittel synthetisiert, die gegenüber den herkömmlichen BTPs geringfügige strukturelle Änderungen aufweisen. Eine wichtige Frage ist dabei der Einfluss der Zahl der N-Atome des N-heteroaromatischen Rings auf die Komplexierungs- und Extraktionseigenschaften. In einem ersten Schritt 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. Wie im zweiten Halbjahresbericht 2010 dargestellt, weist das neu synthetisierte 2,6-Bis(6-ethyl-1,2-diazin-3-yl)Pyridin (Et-BDP) deutlich schlechtere Komplexierungseigenschaften gegenüber Cm(III) auf, was durch eine um mehrere Größenordnungen niedrigere Komplexierungskonstante im Vergleich zu BTP zum Ausdruck kommt. Im nächsten Schritt wurde ein Bis-1,2,4,5-Tetrazinylpyridinligand (2,6-bis(6-propyl-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)Pyridin) synthetisiert und auf seine Komplexierungs- und Extraktionseigenschaften getestet. Die Ergebnisse zeigen, dass die Erhöhung der Anzahl der N-Atome ebenfalls in einer Reduzierung der Komplexierungs- und Extraktionseigenschaften resultiert, wobei die Cm-Bis-tetrazinylpyridin Komplexe höhere Stabilitätskonstanten als die entsprechenden Cm-(Et-BDP)-Komplexe aufweisen. Im Gegensatz zu den BTPs und Et-BDP wurde für die Cm-Bis-tetrazinylpyridin-Komplexierung eine im Bereich von mehreren Tagen liegende sehr langsame Kinetik der Komplexierungsreaktion beobachtet. Daraus resultiert, dass die 1,2,4-Triazinringe des BTPs vermutlich die optimale Konfiguration der N-Atome in den Ringen darstellen.

Zur Aufklärung des Struktur-Wirkungsprinzips wurden in Kooperation mit KIT-AC (Röntgenstrukturanalyse) und KIT-INE (Extraktion, EXAFS) die Untersuchungen mit den C5-BPP-Liganden (siehe Halbjahresbericht Juli 2010) fortgeführt. Da im Falle dieser Ligandensysteme ein lipophiles Anion für die selektive Extraktion essentiell ist, wurden zusätzlich Komplexierungsstudien in Anwesenheit von 2-Bromhexansäure durchgeführt, um deren Einfluss auf die Speziation der Ln(III)/An(III)-BPP Komplexe zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sollen zusammen mit KIT-AC und KIT-INE in einer gemeinsamen Publikation in Kürze veröffentlicht werden (siehe unten).

Darüber hinaus wurden Komplexierungs- und Extraktionsstudien (→ KIT-INE) an Cm(III) und Eu(III) mit einem weiteren strukturell mit dem BTP verwandten Liganden, dem sog. C5-hemi-BTP, durchgeführt. Bei diesem Liganden ist einer der beiden Triazinringe durch einen Pyridinring ersetzt. Dabei wurde die Komplexierung des Liganden selbst als auch die Komplexbildung in Anwesenheit eines lipophilen Anions (2-Bromhexansäure) untersucht, welches auch im Falle dieses Ligandensystems für den Extraktionsprozess unterlässlich ist. Die Ergebnisse zeigen, dass dabei ternäre Komplexe gebildet werden, die auch im Rahmen von zweiphasigen Extraktionsexperimenten in der organischen Phase nachgewiesen wurden. Die Untersuchungen sind abgeschlossen und die Ergebnisse werden in Kürze publiziert.

Zur Untersuchung eines möglichen Einflusses der Anionen auf die Extraktions- und Komplexierungseigenschaften der BTP-Liganden wurden Speziationsuntersuchung von Cm(III) mit *n-Pr*-BTP in Anwesenheit von verschiedenen Anionen (Nitrat, Perchlorat, Fluorid, Nitrit und Cyanid) durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass Nitrat den größten Einfluss auf die Komplexbildung zeigt, und somit unter den Anionen eine besondere Stellung einnimmt. Ergänzend hierzu wurden am KIT-INE XPS-Messungen, NMR-Untersuchungen (Diplomarbeit Christian Adam) sowie quantenmechanische Berechnungen durchgeführt. Die vorliegenden Ergebnisse wurden in einer Publikation zusammengefasst, die in Kürze eingereicht werden soll.

#### 4. Geplante Weiterarbeiten

Zurzeit werden temperaturabhängige Studien von Cm(III) mit C5-BPP-Liganden durchgeführt, um thermodynamische Daten der stufenweisen Komplexierungsreaktionen zu erhalten. In Ergänzung zu den Untersuchungen der Cm(III)-Komplexierung mit BPPs sollen vergleichende Experimente mit Eu(III) erfolgen, um Unterschiede im Komplexierungsverhalten der dreiwertigen Lanthaniden und Actiniden mit den Extraktionseigenschaften dieses Ligandensystems zu korrelieren.

Des Weiteren soll zur Aufklärung des Struktur-Wirkungsprinzips ein sog. „inverser“ BTP-Ligand ((2,6-bis(3-alkyl-1,2,4-triazin-6-yl)pyridin) synthetisiert und auf seine Extraktions- und Komplexierungseigenschaften getestet werden. Dabei besteht die Möglichkeit durch Verwendung von Na<sup>15</sup>NO<sub>2</sub> den Liganden an der Position 4 der beiden Triazinringe zu markieren, was für NMR-Untersuchungen (KIT-INE) von besonderer Bedeutung wäre.

Neben strukturellen Veränderungen (Zahl und Lage der N-Atome) der BTP-Liganden sollen weitere BTP-Liganden mit zusätzlichen funktionellen Gruppen (-Cl, -OMe) in 4-Stellung am Pyridinring synthetisiert werden, die im Vergleich zu *n-Pr*-BTP eine reduzierte bzw. erhöhte Elektronendichte am Pyridinstickstoff aufweisen. Spektroskopische Untersuchungen in H<sub>2</sub>O/Alkoholgemischen sollen zeigen, ob eine Korrelation der Basizität, des Komplexierungsverhaltens sowie Extraktionsverhaltens der substituierten Liganden besteht.

Die geplanten spektroskopischen Untersuchungen der unterschiedlichen Cm(III)/Eu(III)-Ligandensysteme sollen somit 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.

#### 5. Berichte, Veröffentlichungen

##### *Publikationen:*

Ruff, C. M., et al.: A novel path in partitioning: Water-soluble BTP ligands for the innovative SANEX process, atw - Internationale Zeitschrift für Kernenergie, in print.

##### *Vorträge:*

Panak, P. J., Spectroscopic characterization of actinides, 2011 ACTINET summer school on Actinide Science and Applications, June 14th - 17th, Karlsruhe, Germany, 2011 (*invited*).

Ruff, C. M., et al.: A novel path in partitioning: Water-soluble BTP ligands for the innovative SANEX process, Jahrestagung Kerntechnik, Berlin, 17.-19. Mai 2011 (3. Platz, Sempelkamp Doktorandenpreis).

Beele, B., et al.: A TRLFS Study on the complexation of Cm(III) with 2,6-bis(6-ethyl-1,2-diazine-3-yl)pyridine (Et-BDP) and 2,6-bis(5,6-dipropyl-1,2,4-triazin-3-yl)pyridine (*nPr*-BTP), Jahrestagung Kerntechnik, Berlin, 17.-19. Mai, 2011.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Forschungszentrum Jülich GmbH, Wilhelm-Johnen-Str., 52428 Jülich		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 012E</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Stabilitätsuntersuchungen und Entwicklung von kontinuierlichen Prozessen		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.07.2009 bis 30.06.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 321.366,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> Dr. Modolo	

## 1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

## 2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

### 3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Rahmen des Arbeitspakets 2 wurden die Liganden  $H_6N_3L^{tBu}$  aus dem AK Meyer, Uni Erlangen, hinsichtlich ihrer Extraktionsfähigkeit getestet. Der Ligand  $H_6N_3L^{tBu}$  war TPH mit Zusatz von 2-Bromhexansäure löslich. In einer ersten Versuchsreihe wurde erstmals in Zusammenhang mit den Triazacyclononanliganden des AK Meyer eine nennenswerte Extraktion aus verdünnter salpetersäurehaltiger Lösung und eine erhöhte Selektivität des Liganden festgestellt. Leider konnten die gefundenen Ergebnisse nicht reproduziert werden.

In diesem Semester wurde ein Zentrifugentest zur kontinuierlichen Gegenstromextraktion in der im FZJ installierten Zentrifugalkontaktor-batterie durchgeführt. Ziel dieses sogenannten „1-cycle SANEX“-Tests war die selektive Extraktion der dreiwertigen Actinide Americium und Curium aus einer Spaltprodukt-Simulatrlösung. Diese Lösung entsprach in ihrer Zusammensetzung einer echten Spaltproduktlösung, wie sie als Abfallprodukt der Wiederaufarbeitung anfällt. Die Vorarbeiten zu diesem Test waren in enger Kooperation mit europäischen Partnern vorgenommen worden, die Entwicklung des angewendeten Flussschemas wurde am KIT-INE durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass der Test erfolgreich verlaufen ist. Es wurde ein Produkt erhalten, in dem Am und Cm quantitativ zurückgewonnen wurden, mit nur geringen Verunreinigungen an anderen Elementen, hierbei vor allem an Yttrium. Die Actinide Am und Cm konnten somit erfolgreich von den Spaltprodukten abgetrennt werden.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

Der Ligand  $H_6N_3L^{tBu}$  soll weiter getestet werden. Insbesondere sollen die Bedingungen ermittelt werden, bei denen der Ligand die erstmals beobachteten Extraktionseigenschaften zeigt und der Grund, weshalb die Ergebnisse nicht reproduzierbar waren.

Es werden weiterhin die im Rahmen des Arbeitspakets B synthetisierten neuen Liganden auf ihre Fähigkeit zur selektiven Extraktion von dreiwertigen Actiniden hin untersucht.

Die strukturellen Eigenschaften von Dithiophosphinsäurekomplexen und C5-BPP mit Eu(III) und Cm(III) sollen in enger Kooperation mit Prof. Panak (Uni-HD) mittels TRLFS näher untersucht werden. Weiterhin ist geplant die Radiolysestabilität von C5-BPP in Kooperation mit der Universität Chalmers in Göteborg, Schweden, zu untersuchen. In Kooperation mit dem Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) in Strasbourg soll die Möglichkeit untersucht werden, das gefundene C5-BPP Extraktionssystem in ionischen Flüssigkeiten anzuwenden.

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.*, **2011**, 29 (2), 190-212.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e.V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 013A</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Neutroneninduzierte Spaltung und andere transmutationsrelevante Prozesse		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.10.2009 bis 30.09.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 400.790,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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  $^{242}\text{Pu}$  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  $^{238}\text{U}$  und  $^{235}\text{U}$  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  $^{238}\text{U}$  Spaltkammern, Qualitätskontrolle dünner U-Schichten durch  $\alpha$ -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  $^{235}\text{U}$  Spaltkammer; Vergleichsmessungen der Nachweiswahrscheinlichkeit mit der  $^{235}, ^{238}\text{U}$  Spaltkammern bei PTB und nELBE, Aufbau der  $^{242}\text{Pu}$  Spaltkammer und Messung der neutroneninduzierten Spaltung, Systematik der  $\gamma$ -Stärkefunktion und Implementation in Teilchentransportsimulationen und Kernreaktions-Codes.

### 3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Das Experiment zur inelastischen Streuung am  $^{56}\text{Fe}$  und die Testmessung mit quasi-mono-energetischen Neutronen aus der DD Reaktion am Neutronengenerator der TU Dresden wurde vorbereitet (Strahlzeit im August). Die Photoneutronenquelle wurde neu eingemessen und die Position der Targetleiter (Bremsstrahlungsabsorber) wurde korrigiert.

Im März wurde ein Experiment zur Effizienzkalibrierung der Plastiksintillatoren mit mono-energetischen, schnellen Neutronen bei der PTB Braunschweig durchgeführt.

Die Analyse der Neutroneneinfangreaktion  $^{77}\text{Se}(n,\gamma)$  und der Photonenstreuung  $^{78}\text{Se}(\gamma,\gamma')$  wurde abgeschlossen. Ralph Massarczyk und Georg Schramm haben ihre Diplomarbeiten abgeschlossen. Eine Veröffentlichung zur einheitlichen Beschreibung der Dipolstärke durch Neutroneneinfang und Photonenstreuung in Phys. Rev. C ist in Vorbereitung.

Am Institut für Radiochemie wird ein Arbeitsplatz zur Handhabung dünner Aktinidentargets eingerichtet. Dazu wurde eine Handschuhbox offener radioaktiver Präparate bestellt. (Liefertermin: September 2011).

Das TRAKULA Projekt sowie die Photoneutronenquelle nELBE und erste Ergebnisse zur inelastischen Streuung am  $^{56}\text{Fe}$  wurde in einem Gruppenbericht auf der DPG Frühjahrstagung in Münster durch Evert Birgersson dargestellt. Leider hat Dr. Birgersson das HZDR verlassen, um zu AREVA, Erlangen, zu gehen. Zur Fortführung der Arbeiten wurde Herr Dipl.-Phys. Toni Kögler als Doktorand eingestellt (05.2011). Eine Aufstockung des Projekts (3 Doktorandenstellen) wurde beantragt. Die Konstruktion einer Frisch-Grid Ionisationskammer für das Teilprojekt des Verbundpartners an der TU Dresden wurde am HZDR begonnen. Eine Arbeitsbesprechung zur Herstellung der Aktinidenproben fand an der Johannes-Gutenberg Universität in Mainz statt unter Beteiligung von TUD, PTB und HZDR.

Das zweite TRAKULA Graduiertenseminar fand im Institut für Kernphysik der Universität zu Köln vom 14-16 März 2011 statt. Neben dem aktuellen Stand der Arbeiten war das Hauptthema die Kernphysik schwerer Kerne, die Vorlesungen und Vorträge sind auf [www.hzdr.de/TRAKULA](http://www.hzdr.de/TRAKULA) abrufbar.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

Weiterführung der inelastischen Streumessungen. Erstellung des Messaufbaus zur neutronen-induzierten Spaltung (Entwicklung von Spaltkammern, Beschaffung und Aufbau der Mes-selektronik) und Produktion dünner Aktinidenschichten in Zusammenarbeit mit den Projektpartnern, insbesondere der Uni Mainz.

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 013B</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.10.2009 bis 30.09.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 216.315,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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 Pläne zum Bau einer Frisch-Gitter-Ionisationskammer sind soweit fortgeschritten, dass erste Schritte unternommen wurden, diese im Detektorlabor des HZDR zu bauen. In Zusammenarbeit mit den dort arbeitenden Ingenieuren wurden spezielle Lösungen erarbeitet. Erste Materialien wurden hinsichtlich eines geringen Untergrundes untersucht.

Außerdem wurden verschiedene Targets, darunter auch Nd-Targets aus Mainz, hinsichtlich ihrer Kontamination gamma- und alphaspektrometrisch vermessen. Einige Verunreinigungen, die ihre Ursache in der Vorgeschichte der Produktionszellen haben, konnten identifiziert werden. So lassen sich diese in Zukunft vermeiden. Da nun die Kammergeometrie festgelegt ist, konnte auch die Targetgeometrie festgelegt werden.

Für den angeschafften Analog-Digital-Wandler wurde eine Auslesesoftware entwickelt, die eine einfache Behandlung verschiedenster spektroskopische Anwendungen zulässt. Dies führt auch zu einer Verbesserung der bisher benutzten PIPS-Detektor Vakuumkammern, da nun der durch elektromagnetische Einstrahlung verursachter Untergrund anhand seiner anormalen Pulsformen herausgefiltert werden kann.

### **4. Geplante Weiterarbeiten**

Für den Bau der Gitterionisationskammer müssen weitere Materialien auf Kontaminationen untersucht werden. Um den Strahlungsuntergrund der Kammer soweit wie möglich zu reduzieren, ist es wichtig den Ursprung der Ladungseinträge im aktiven Volumen des Detektors zu kennen. Dies könnte durch geeignete Pulsformanalyse erreicht werden. Algorithmen dazu sollen erarbeitet und in die Datennahmesoftware integriert werden.

Sobald weitere Targets in Mainz hergestellt sind, werden diese auf ihre Eignung für das Experiment hin untersucht.

Weiterhin steht noch die Charakterisierung des Felsenkellerlabors aus.

### **5. Berichte, Veröffentlichungen**

Status of Low Background Alpha Measurement in Dresden, F. Krüger, Talk at 2nd TRAKULA meeting, Köln 2011

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Universität zu Köln, Albertus-Magnus-Platz, 50931 Köln		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 013D</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Gamma-Imaging mit hochsegmentierten Germaniumdetektoren		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.10.2009 bis 30.09.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 383.063,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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

Die Design und Konstruktionsphase des Detektoraufbaus zur Compton-Kamera.

Bestellung: Ge-Detektor, Kryostaten, Si-Detektoren. Vorbereitung und Test von Messtand, 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**

Im März 2011 wurde der zylindrische, 36-fachsegmentierte Detektor EGC78x85-seg36 N-Type High Purity Germanium Detektor vom Hersteller Canberra an das IKP der Universität zu Köln geliefert. Mit ersten Messungen zur Überprüfung der Detektoreigenschaften wurden unverzüglich begonnen. Die digitale Messelektronik für den Aufbau wurde bereits von der Gruppe der TU München, mit der die Compton-Kamera zusammen aufgebaut wird, an das IKP gebracht. Im Rahmen einer Bachelorarbeit wurde die Messelektronik, Datenaufnahme und die Analysesoftware in Köln erfolgreich in Betrieb genommen. Darüber hinaus wurden vergleichende Messungen mit analoger Spektroskopieelektronik durchgeführt um die neuen Ergebnisse mit den Werten der Standardverfahren vergleichen zu können.

Die wichtigste Kenngröße eines HPGe-Detektors ist die Energieauflösung. Deshalb wurden die Auflösungswerte sowohl mit der analogen Standardelektronik und der neuen digitalen Elektronik für den zentralen Mittelkontakt sowie für die 36 Segmente des Detektors bestimmt. Der Vergleich zwischen den Messergebnissen des Herstellers Canberra und den beiden Messungen in Köln liegen im Rahmen der Spezifikationen. Trotzdem wurden einige Abweichungen von den Herstellerangaben gefunden, die mit in Zusammenarbeit mit der Firma Canberra weiter untersucht werden.

Parallel zu den Messungen der Energieauflösung wurden die Detektorimpulsformberechnungen für den neuen Detektor weiter vorangetrieben. Die ersten Ergebnisse sind dokumentiert und müssen mit den Resultaten der weiteren Detektorcharakterisierung verfeinert werden und am Ende mit den gemessenen Pulsen in Übereinstimmung gebracht werden. Daraus wird dann mit Hilfe einer Pulsformanalyse die Ortsabhängigkeit der Wechselwirkungen von  $\gamma$ -Quanten bestimmt.

Das zweite TRAKULA Seminar fand im Institut für Kernphysik der Universität zu Köln vom 14.-16. März 2011 statt. Dabei wurde von allen beteiligten Gruppen über den Stand der Arbeiten und die weitere Vorgehensweise berichtet. Darüberhinaus konnte eine Reihe von renommierten Wissenschaftlern gewonnen werden um zum einen eine Einführung in die physikalischen Grundlagen und Konzepte des Transmutationsprojektes zu geben. Zum anderen wurden Beiträge über die aktuellen Ergebnisse auf dem Gebiet der schweren Atomkerne von experimenteller und theoretischer Seite präsentiert.

### **4. Geplante Weiterarbeiten**

In Zusammenarbeit mit der TU München wird im nächsten Schritt ein Si-Detektoren und der neue 36-fach-segmentierte Detektor EGC78x85-seg36 N-Type High Purity Germanium Detektor mit der bereits vorhandene digitale Messelektronik betrieben. Die Charakterisierung des neuen HPGe Detektors muss mit dem Ziel abgeschlossen werden eine verlässliche Datenbank von ortsabhängigen Detektorsignalpulsen für die Pulsformanalyse zu erstellen.

### **5. Berichte, Veröffentlichungen**

Keine.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Saarstr. 21, 55122 Mainz		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 013E</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Herstellung und Nutzung von Aktinidentargets		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.10.2009 bis 30.09.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 141.419,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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  $\alpha$ -Zerfall des extrem langlebigen  $^{144}\text{Nd}$  ( $T_{1/2} = 2.3 \times 10^{15}$  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.  $40 \text{ cm}^2$  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  $^{238}\text{U}$  auf dem entsprechenden Backing mit hoher Ausbeute und homogen abgeschieden werden kann, soll  $^{235}\text{U}$  eingesetzt werden, um die Spaltkammern zu kalibrieren. Nach weiteren Tests mit  $^{239}\text{Pu}$ , sollen abschließend  $^{242}\text{Pu}$ -Targets hergestellt, in die Spaltkammern eingebaut und der neutroneninduzierte Spaltquerschnitt gemessen werden.

Zur Ausbeutebestimmung wird  $\alpha$ - bzw.  $\gamma$ -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 Neodym (Nd) und Uran (U) mittels Molecular Plating (MP) fortgeführt. In Zusammenarbeit mit den Partnern vom Helmholtzzentrum Dresden (HZD) und der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB) wurde die zur Abscheidung benützte elektrochemische Zelle noch leicht modifiziert, um die damit hergestellten Präparate problemlos in die von PTB und HZD verwendete Ionisationskammern einbauen zu können. Zur Erzeugung von Nd-Schichten mit möglichst geringer Oberflächenrauigkeit wird gegenwärtig die Eignung eines mit einer dünnen Titan (Ti)-Schicht besputterten Silicium-Wafers als Trägermaterial untersucht. Atomkraft-Mikroskopie (AFM)-Messungen an diesem Material belegen eine Rauigkeit von nur ca. 2 nm, verglichen mit 20-40 nm bei der bislang eingesetzten kommerziell erhältlichen Ti-Folie.

Mit der neuen Zelle wurden zudem erfolgreiche Versuche zur Abscheidung von  $^{238}\text{U}$  unternommen. Bei einer Stromdichte von  $0,7 \text{ mA/cm}^2$  wurden aus Isopropanol stabile U-Schichten mit einer Massenbelegung von  $100\text{-}200 \text{ }\mu\text{g/cm}^2$  erzeugt. Wie mittels Autoradiographie gezeigt werden konnte, liegt die Homogenität der Uransicht bei 80-90 % bei einer aktiven Targetfläche von ca.  $40 \text{ cm}^2$ . Parallel zu gehen die Untersuchungen der Oberflächenrauigkeit von elektrochemisch abgeschiedenen Nd-Schichten mittels AFM weiter. Dabei wurden erstmals auch AFM-Untersuchungen in Lösung durchgeführt, bislang konnten nur (trockene) Proben an Luft gemessen werden. Dazu war es erforderlich, eine spezielle (kleinere) Abscheidenzelle zu bauen, die in die AFM-Apparatur eingebracht werden kann. Derzeit wird damit untersucht, welchen Einfluss der Trocknungsprozess auf die Oberflächenbeschaffenheit der Schicht hat.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

Mit dem mit Ti besputterten Silizium als Trägermaterial (s.o.) sollen Nd-Targets hergestellt und die Rauigkeit der so hergestellten Nd-Schicht mittels AFM untersucht werden. Diese großflächigen Präparate lassen sich zudem für die HWZ-Messung des  $^{144}\text{Nd}$  einsetzen. Mit  $^{238}\text{U}$  sollen optimale Bedingungen für die spätere Abscheidung von  $^{235}\text{U}$  gefunden werden. Die Ausbeute soll direkt mittels  $\gamma$ -Spektroskopie und indirekt durch Neutronenaktivierung des Überstandes über die Reaktion  $^{238}\text{U}(n,\gamma)^{239}\text{Np}$  bestimmt werden. Die Homogenität der Schicht wird mittels Autoradiographie charakterisiert. AFM-Messungen an U-Präparaten können möglicherweise am Institut für Nukleare Entsorgung (INE) des KIT durchgeführt werden. Grundlegende Untersuchungen zur Abscheidekinetik und zum –mechanismus sind mit Nd als Modellelement geplant. Dicke und Rauigkeit der Schicht soll hier in Abhängigkeit von der Abscheidzeit, der Stromdichte, der eingesetzten Nd-Menge und der Rauigkeit des Trägermaterials untersucht werden. Neben kommerziell erhältlichen Ti-Folien und den bereits erwähnten S/Ti-Wafern soll auch chemisch geätztes Ti benutzt werden, mit einer Rauigkeit von ca. 200 nm. Diese Untersuchungen sollen in Zusammenarbeit mit dem Institut für Elektrochemie der Universität Ulm (Prof. T. Jakob) durchgeführt 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*, im Druck.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 013F</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Ultrasensitive Nachweismethoden für Radionuklide		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.10.2009 bis 30.09.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 290.226,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> Dr. Gernhäuser	

## 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 ortsauflösende Compton-Kamera wird für die Lokalisierung von radioaktiven Substanzen eingesetzt und gleichzeitig wird das System als sensitiver Gamma-Monitor die isotopenspezifische Zusammensetzung der radioaktiven Materialien bestimmen. 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- $\Delta E$ - $E_{\text{rest}}$  Messung und Test des Aufbaus für diverse Aktinidenisotope;
- AP4: Nachweis langlebiger Spaltfragmente  
Quantitativer  $^{93}\text{Zr}$  oder  $^{99}\text{Tc}$  Nachweis, optimale Isobaren-Unterdrückung.

### 3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Nach Abschluss von Entwicklung und Aufbau der neuartigen Compton-Kamera wurden im Berichtszeitraum noch zahlreiche Tests und Optimierungen speziell im Bereich Elektronik und Datenaufnahme vorgenommen. Mit einer  $^{137}\text{Cs}$  Elektronenquelle konnte danach in dem 1 mm dicken Silizium Detektor mit  $40 \times 60 \text{ mm}^2$  aktiver Fläche eine Energieauflösung von 13keV erreicht werden. Im Rahmen der Diplomarbeit von Herrn Benedikt Weiler, die im Februar 2011 fertig gestellt wurde, ist mit dem Silizium Detektor zusammen mit einem nicht segmentierten Germanium Detektor das Verhalten des Gesamtsystems mit verschiedenen radioaktiven Quellen untersucht worden. Dabei wurden Compton gestreute Gamma-Quanten koinzident in beiden Detektoren nachgewiesen und deren Quellort erfolgreich rekonstruiert. Im April 2011 konnte dann der gesamte Aufbau zu unseren Kollaborationspartnern nach Köln geliefert werden, wo gegenwärtig der hochsegmentierte Germaniumdetektor eingebaut und getestet wird.

AP2: Basis der Detektoranordnung ist eine umfangreiche Geant4 Simulation des Gesamtsystems, die an unserem Institut durchgeführt wurde. 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 planmäßig abgeschlossen. Algorithmen zur Pulsformanalyse wurden in Geschwindigkeit und Auflösung weiter verbessert und deren Zuverlässigkeit und Auflösung in umfangreichen Simulationen im Berichtszeitraum untersucht.

AP3: Die verbesserte Flugzeitstrecke wurde in einer Strahlzeit mit Uran- und Plutoniumionen in Betrieb genommen. Mit den neu beschafften Zeit-Diskriminatoren wurde eine deutlich bessere Zeitauflösung erreicht, und noch wichtiger, eine starke Reduktion der Ausläufer in der Zeitverteilung. Mit diesem Aufbau haben wir nach Superschweren Elementen gesucht mit deutlich höherer Empfindlichkeit als aufwändige Experimente über den Zerfallsnachweis.

AP4: Der Nachweis von  $^{93}\text{Zr}$  mit dem gasgefüllten Magneten erreichte bisher nicht die erwartete Empfindlichkeit wegen eines hohen Untergrunds von  $^{93}\text{Nb}$ . Ein erster Versuch wurde mit einer alternativen Methode gemacht, das Isobar  $^{93}\text{Nb}$  abzutrennen. Die Ionen wurden vor der Flugzeitmessung in einer homogenen Schicht aus Silizium-Nitrid abgebremst. Erste Ergebnisse zeigen eine gute Isobarentrennung. Es bedarf noch einer Optimierung der Absorberdicke, um gleichzeitig gute Isotopentrennung zu erreichen

### 4. Geplante Weiterarbeiten

AP1 + AP2: Test des Gesamtsystems mit hochsegmentiertem Germaniumdetektor. Anpassung der Algorithmen zur Pulsformanalyse (PSA). Echtzeit Implementierung der PSA im Datenaufnahmerechner.

AP3 + AP4: Nachweisgrenze für verschiedene Aktiniden. Optimierung der Dicke des passiven Absorbers für  $^{93}\text{Zr}$  Nachweis.

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

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

B. Weiler: *Development of a Compton Camera Using Highly Segmented Semiconductor Detectors*, Diplomarbeit TU München, 2011

T. Faestermann et al.: *Search for Primordial Heavy and Superheavy Elements*; Int. Conf. on 'Advances in Radioactive Isotope Science' Leuven, Belgium, June 2011

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 014A</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Partitioning II: Multifunktionelle Komplexbildner mit N, O, S-Donorfunktionen für d- und f-Elemente		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.06.2010 bis 31.05.2013	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 305.378,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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 multifunktionellen 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 multifunktionellen N, O, S-Ligandsystemen 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-,  $\beta$ -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

Die Arbeiten zur Synthese und Charakterisierung ausgewählter Liganden wurden mit Verbindungen vom  $\beta$ -Diketon- sowie vom Bis(pyridylamid)-Typ fortgesetzt:



- Synthese und spektroskopische Charakterisierung (mit UV/Vis, NMR, ESI-MS) relevanter Verbindungen
- Untersuchungen zu den Komplexbildungseigenschaften der synthetisierten Liganden gegenüber den 3d-, 4f- und 5f-Elementen Co(II), Ni(II), Cu(II), Ag(I) bzw. La(III), Eu(III), Gd(III) und U(VI) mit Hilfe der UV/Vis-Spektroskopie und Einsatz der Methode nach Job
- Züchtung von Einkristallen ausgewählter Komplexe
- Röntgenkristallstrukturuntersuchungen an neuen Uranyl(VI)-Komplexen
- Voruntersuchungen zur Festlegung der experimentellen Bedingungen der Flüssig-Flüssig-Extraktionsexperimente
- DFT-Modellrechnungen zur Struktur von Uranylkomplexen mit Bis(salicylidenamin)-Liganden in der Gasphase und in Methanol.

Ein wesentliches Ergebnis der Röntgenkristallstrukturuntersuchungen besteht im Nachweis, des Einflusses des Verknüpfungselements zwischen den beiden Ligandarmen der betrachteten Bis(salicylidenamin)-Liganden auf die resultierende Anordnung im Festkörper. Bei relativ starrer Verknüpfung der beiden Ligandarme konnte einmal ein diskretes 1:1-Komplexmolekül sowie zum anderen ein typisches Koordinationspolymer isoliert werden. Im Fall eines flexiblen Linkers wird demgegenüber die Bildung von homochiralen helikalen Strukturen aus der achiralen Ausgangsverbindung beobachtet. Sowohl die Bis(pyridylimin)- als auch die Bis(pyridylamid)-Liganden zeigen ausgeprägte Wechselwirkungen mit Metallionen [Co(II), Ni(II), Cu(II), Ag(I)] bzw. nach Protonierung der Pyridylfunktion auch mit Anionen (I<sup>-</sup>). Silberpotenziometrische Messungen an den Bis(pyridylamid)-Liganden belegen einen signifikanten Struktureinfluss auf die Komplexstabilität.

#### 4. Geplante Weiterarbeiten

- Darstellung und Charakterisierung weiterer ausgewählter Liganden der konzipierten Grundtypen
- Vertiefte spektroskopische Studien (UV-Vis, IR, NMR) zur Ligand-Metallion-Wechselwirkung der unterschiedlichen Ligandtypen
- Durchführung von weiteren Kristallisationsexperimenten zur Gewinnung von Einkristallen der synthetisierten Liganden und relevanter Metall- bzw. Anionenkomplexe
- Aufklärung der Ligand- bzw. Komplexstruktur durch Röntgenstrukturanalyse

#### 5. Berichte, Veröffentlichungen

H. B. Tanh Jeazet, A. Heine, J. Mizera, J. März, N. Kelly, Ke. Gloe, G. Bernhard, Ka. Gloe, „Zur Extraktion von U(VI) und Eu(III) mit multifunktionellen N-Donorliganden“, Jahrestreffen der ProcessNet-Fachausschüsse Extraktion, Fluidverfahrenstechnik, Mehrphasenströmungen und Phytoextrakte - Produkte und Prozesse, Fulda, 03.-04.03. 2011;

J. Mizera, A. Heine, T. Doert, H. B. Tanh Jeazet, Ke. Gloe, F. Li, K. Fahmy, G. Bernhard, Ka. Gloe, „Novel uranyl(VI) based homochiral helical coordination polymers from achiral ligands“, 6<sup>th</sup> International Symposium on Macrocyclic & Supramolecular Chemistry, Brighton / UK, 03.07.-07.07. 2011;

J. März, N. Kelly, Ke. Gloe, T. Doert, W. Seichter, Ka. Gloe, „Coordination behaviour of novel bis(3-pyridylamide) and bis(3-pyridylimine) ligands“, 6<sup>th</sup> International Symposium on Macrocyclic & Supramolecular Chemistry, Brighton / UK, 03.07.-07.07. 2011;

H. B. Tanh Jeazet, J. Mizera, T. Doert, A. Heine, G. Bernhard, Ka. Gloe, „Coordination chemistry of bis(2-pyridylimine) ligands with silver(I): Formation of two structurally different coordination polymers and one metallocycle controlled by linker and solvent system“, J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem., eingereicht 10.06.2011.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 014B</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Partitioning II: Multifunktionelle Komplexbildner mit N, O, S-Donorfunktionen für d- und f-Elemente		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.06.2010 bis 31.05.2013	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 467.663,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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, elementselektiv) soll das Transportverhalten von langlebigen Radionukliden (z. B.  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{63}\text{Ni}$ ,  $^{107}\text{Pd}$ ,  $^{151}\text{Sm}$ ) mit dem Ziel der Immobilisierung der sich bildenden Chelatkomplexe gesteuert werden sowie das Sorptions- und Komplexierungsverhalten von radiotoxischen, kurzlebigen Radionukliden (z. B.  $^{85}\text{Sr}$ ,  $^{56}\text{Co}$ ,  $^{57}\text{Ni}$ ,  $^{103}\text{Pd}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ) 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. Schiffsbasen,  $\beta$ -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 syn-

thetischen Polymeren (binäre Systeme)

- Untersuchungen zum Adsorptionsverhalten der Chelatligandkomplexe mit Radionukliden (ternäres System)

### 3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

#### *Teilprojekt I:*

Modellkomplexierungen von 1,3  $\beta$ -Diketonen mit U(VI) in wässriger Lösung (Beispiel: Acetylaceton) und Komplexierungen von ausgewählten Schiffischen Basen mit U(VI) (Beispiele: N-benzylidenanilin, 2-(2-Hydroxybenzylidenamino)phenol und  $\alpha$ -(4-hydroxyphenylimino)-p-kresol) in methanolischer Lösung standen im Mittelpunkt der Arbeiten in diesem Berichtszeitraum. Das wasserlösliche 1,3  $\beta$ -Diketon zeigt ein hohes Komplexierungsvermögen gegenüber U(VI) durch Bildung von Chelaten, wobei beide Carbonylfunktionen in die Komplexbildung involviert sind. Die in wässriger Lösung gebildeten Komplexe zeichnen sich durch hohe Absorptionen im UV-Bereich mit völliger Veränderung des Spektrums im Vergleich zum reinen Liganden und reinem Metall aus. Sehr gute Ergebnisse wurden mit der IR-Spektroskopie (ATR-Messtechnik) erhalten, wo neben der Chelatbildung bis zu drei verschiedene U(VI)-Komplexe (1:1, 1:2, ev. auch 1:3) in Lösung nachgewiesen werden konnten. Die Komplexe des Acetylacetons fluoreszieren nicht. Durch UV-Vis Messungen konnten Komplexierungen von U(VI) durch die ausgewählten Schiffischen Basen in 1 %iger methanolischer Lösung detektiert werden. Die gebildeten Komplexe scheinen ebenfalls nicht zu fluoreszieren.

#### *Teilprojekt II:*

Nach Auswahl kommerziell erhältlicher Calixarene wurden diese in wasserlösliche Verbindungen durch Sulfonierungen überführt und anschließend chemisch charakterisiert. Es ist gelungen aus den p-tert-butylierten Calix[4]aren, Calix[6]aren und Calix[8]aren jeweils das p-tert-sulfonierte Analogon mit 67 %, 95 % bzw. 75 % Ausbeute herzustellen. Erste UV-Vis-spektroskopische Untersuchungen von  $\text{Co}^{2+}$ -p-tert-Sulfocalixaren-Komplexen zeigten einen Komplex mit einem Absorptionsmaximum bei 450 nm.

Adsorptionsuntersuchungen in den binären Systemen Co/Granit, Sr/Granit und Calixaren/Granit zeigten, dass  $\text{Co}^{2+}$ -Ionen stärker am Granit adsorbiert werden als  $\text{Sr}^{2+}$ -Ionen. Sulfocalixarene adsorbieren bei pH=6 nicht am Granit.

Desweiterem wurden im Zusammenhang mit der Herstellung und Reinigung der Radionuklide  $^{85}\text{Sr}$  und  $^{56}\text{Co}$  am Zyklotron in Leipzig die chemischen Trennungsgänge Sr/Rb und Co/Fe optimiert.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

#### *Teilprojekt I:*

- Untersuchung des Komplexierungsverhaltens von  $\beta$ -Diketonen und Schiffischen Basen bezüglich U(VI) insbesondere mittels IR-Spektroskopie, TRLFS mit ultrakurzen Pulsen und der Photoakustik in methanolischer Lösung
- Quantitative Auswertung der erhaltenen spektroskopischen Daten und Bestimmung der entsprechenden Komplexbildungskonstanten mit Hilfe von thermodynamischen Kalkulationsprogrammen
- Durchführung erster Modellkomplexierungen von Schiffischen Basen mit Eu(III) bzw. Cm(III) und Untersuchung mittels TRLFS.

#### *Teilprojekt II:*

- Komplexierung von  $^{85}\text{Sr}$  und  $^{56}\text{Co}$  mit ausgewählten wasserlöslichen Calixarenen
- Adsorptions- / Desorptionsstudien von  $^{85}\text{Sr}$  und  $^{56}\text{Co}$  an Granit
- Adsorptions- / Desorptionsstudien von Radionuklid-Calixaren-Komplexen an Granit in Abhängigkeit vom pH-Wert.

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Universität Leipzig, Ritterstr. 26, 04109 Leipzig		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 014C</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Partitioning II: Multifunktionelle Komplexbildner mit N, O, S-Donorfunktionen für d- und f-Elemente		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.06.2010 bis 30.09.2013	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.06.2010 bis 31.12.2010	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 260.548,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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

- Entwicklung neuer Synthesestrategien zur Darstellung von *lower-* bzw. *upper-rim* modifizierten Calix[4]arenen
- Entwicklung von Synthesestrategien zur Darstellung neuer bifunktionaler *lower-rim* modifizierter Calix[4]arene in der 1,3-*alternate* Konformation
- Entwicklung von Synthesestrategien zur Darstellung neuer bifunktionaler *lower-* und *upper-rim* modifizierter Calix[4]arene in der *cone*-Konformation
- Synthese und Charakterisierung wichtiger Zwischenstufen und Vorläuferverbindungen für die Synthese von Komplexonen
- Darstellung erster Übergangsmetallkomplexe ausgewählter *d-* und *f-*Elemente als Modellverbindungen

## 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
- umfangreiche strukturanalytische Untersuchungen der Liganden und deren Modellkomplexe
- Untersuchung des Komplexierungsvermögens gegenüber ausgewählten Radionukliden
- Entwicklung von Experimenten zur Bestimmung von Komplexbildungskonstanten mittels NMR- und UV/Vis-Spektroskopie

## 5. Berichte, Veröffentlichungen

Ausgewählte Ergebnisse wurden im Rahmen des Projekttreffens am 21. Juni 2011 an der Universität Leipzig vorgestellt.

Posterpräsentation beim 6<sup>th</sup> International Symposium on Macrocyclic & Supramolecular Chemistry in Brighton, England: New upper-rim functionalised calix[4]arene – dinuclear Co, Cu, Ni-complexes of *N*-salicylidene derivative of calix[4]arene.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB), Bundesallee 100, 38116 Braunschweig		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 033</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> TCAP-Neutronenflussstandard und Untersuchungen zur Messung inelastischer Neutronen- streuquerschnitte		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.10.2009 bis 30.06.2013	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 135.008,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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,  $\gamma$ -Detektoren, Strahloptimierung)

### 3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Nach Vergleich gängiger Simulationscodes wurde das Programm MCNPX mit dem Ergänzungspaket MCUNED für die Modellierung des TCAP Experiments ausgewählt, da es im Gegensatz zu anderen Transportcodes (FLUKA, PHITS) auch leichte, niederenergetische Ionen (Deuteronen mit einer Energie von 150 keV) transportiert und deutlich anwendungs-

freundlicher als das GEANT Paket ist. Martin Erhard hat deshalb am „MCNPX Training Cours / Intermediate Workshop“ vom 27.06.-01.07.2011 an der University of Barcelona, veranstaltet durch die OECD Nuclear Energy Agency (NEA), teilgenommen um seine MCNPX Kenntnisse zu erweitern.

Zur Überprüfung der physikalische Modelle und des Ionentransports mit dem Programmpaket MCNPX werden z. Z. Vergleiche des Winkel- und Energiestraggling der Deuteronen und  $\alpha$ -Teilchen mit experimentellen Ergebnissen sowie dem SRIM Code durchgeführt. Die Optimierung des  $\alpha$ -Arms des TCAP Experiments mit dem MCNPX-Code wurden begonnen. Erste Entwürfe der Targetkammer wurden gemeinsam mit dem technischen Mitarbeiter diskutiert.

Um erste Erkenntnisse zum Strahlprofil des 150-keV-Deuteronenstrahls zu erlangen, wurden gemeinsam mit den Operateuren Experimente durchgeführt, bei denen der Strahldurchmesser mit speziellen Filmfolien ermittelt wurde. Es hat sich gezeigt, dass der Strahl mit akzeptabler Fokussierung und hinreichender Stabilität bereitgestellt werden kann.

Weitere Voruntersuchungen waren für die Auswahl der Materialien für die benötigten Ti(T)-Targets nötig. Hierbei hat sich gezeigt, dass die ‚herkömmlichen‘ hochreinen Aluminiumbackings nicht verwendet werden können, sondern durch technisch reines Al oder Dural ersetzt werden müssen. Entsprechende Modifikationen wurden bei der inzwischen erteilten Angebotsanfrage an die Herstellerfirma berücksichtigt. Die Lieferung soll noch in diesem Jahr erfolgen.

Für den in Zusammenarbeit mit der JGU Mainz und dem HZDR geplanten Aufbau von Uran- und Plutonium-Spaltionskammern wurden in der PTB Titan-Backings poliert und die erreichte Oberflächenqualität charakterisiert. Es zeigt sich, dass die verbleibende Rauhtiefe deutlich größer als die von polierten Edelstahl-Backings ist.

#### **4. Geplante Weiterarbeiten**

Als Alternative zu Verwendung eines 150 keV D<sup>+</sup>-Strahl sollen die Eigenschaften eines mit einer Terminalspannung von 300 kV beschleunigten D<sub>2</sub><sup>+</sup>-Molekülionenstrahls untersucht werden. Zum Nachweis der  $\alpha$ -Teilchen der T(d,n) $\alpha$ -Reaktion muss ein geeigneter Oberflächensperrschichtzähler gefunden und beschafft werden. Nach Entwicklung und Bau eines Prototyps (Targetkammer und  $\alpha$ -Arm) soll dessen Eigenschaften (vor allem die Wirkungsweise der Blenden) zunächst mit elastischer Streuung von Heliumionen an Gold getestet werden um eine vorzeitige Kontamination der Kammer mit Tritium zu vermeiden.

In einem nächsten Schritt soll ein kleiner Plastiksziintillator zur Vermessung der Ortsverteilung der assoziierten Neutronen aufgebaut werden.

Mit den hergestellten Titan-Backings sollen an der JGU Depositionsversuche mit Uran durchgeführt und dann der Einfluss der Oberflächenqualität auf die Eigenschaften der Spaltionskammer geprüft werden. Eventuell muss der Einsatz von Edelstahlfolien in dem von der JGU entwickelten Elektrodepositionsverfahren geprüft werde.

#### **5. Berichte, Veröffentlichungen**

Status-Bericht im Graduiertenseminar des TRAKULA-Projekts vom 14.-16.03.2011 in Köln (M. Erhard).





## **2.3 Strahlenforschung**

<b>Zuwendungsempfänger:</b> GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Planckstr. 1, 64291 Darmstadt		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 001A</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden; TP: Dynamik der Reparaturfaktoren an lokalisierten Schäden		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.02.2008 bis 30.11.2011	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 533.676,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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

AP1: 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.

AP2: 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 wurde FRET (Förster Resonance Energy Transfer) Technik mittels ergänzender Umbauten am konfokalen Fluoreszenzmikroskop etabliert. Der FRET Aufbau, der auf der Detektion der Polarisations-Anisotropie basiert, wurde mit verschiedenfarbigen Paaren von Fluoreszenzkonstrukten in lebenden Zellen validiert. Die FRET-Referenz-

konstrukte zeigten wie erwartet eine deutliche Reduktion der Polarisations-Anisotropie. In einer ersten Anwendung mit biologischer Fragestellung wurden mögliche Veränderungen der Chromatinstruktur nach Strahleneinwirkung mit Hilfe eines fluoreszenzmarkierten Histon H2B untersucht. Bisher konnten jedoch keine deutlichen Änderungen in der Polarisations-Anisotropie nachgewiesen werden, auch nicht nach ATP-Reduzierung oder TSA-Behandlung der Zellen. Vermutlich ist dieses FRET Signal schwach, und mittels Polarisations-Anisotropie schwer zu detektieren. Die Auswertungen wurden größtenteils fertig gestellt.

AP2: Um Hinweise zum Mechanismus der Ionen-induzierten kernweiten  $\gamma$ H2AX Antwort zu erhalten, wurde die Aktivierung verschiedener Signalproteine auf mikroskopischer Ebene sowie in Immunblots untersucht. Eine unterschiedliche Strahlenqualität (10 Gy Röntgen und 10 Gy Kohlenstoff Ionen) zeigte eindeutigen Einfluss auf die Aktivierung der Kinasen; DNA-PK wurde nach 10 Gy Kohlenstoff Bestrahlung deutlich stärker phosphoryliert als nach Röntgen-Bestrahlung. Des Weiteren wurde der Einfluss der Verteilung der Treffer auf die Aktivierung der kernweiten Antwort untersucht. Hier ergaben sich keine Unterschiede wenn die gleiche Anzahl an Ionen auf einen Punkt oder auf den Zellkern verteilt appliziert wurde. Bei der Simulation eines höheren LET durch Übereinanderlagerung von Treffern ist allerdings zu berücksichtigen, dass die biologische Genauigkeit des Microbeams, die anhand der direkten mikroskopischen Beobachtung der Akkumulation des Reparaturfaktors GFP-XRCC1 an Ionentreffern (siehe Punkt 5, Ref. 1) in lebenden Zellen gemessen wurde,  $0,7 \pm 0,1 \mu\text{m}$  beträgt (siehe Punkt 5, Ref. 2, 6).

Bei einer kernweiten Aktivierung von DNA-PK könnten Ionen-induzierte DNA Fragmente eine Rolle spielen, entweder direkt entstanden oder durch die Prozessierung der DSB. Einen Hinweis sollte der Einfluss der Herunterregulierung der an der Prozessierung beteiligten Nukleasen ergeben. Ein überraschendes Ergebnis im Zuge dieser Arbeiten zeigte, dass an komplexen DSB auch in der G1 Phase und unabhängig von  $\gamma$ H2AX LET-abhängige Resektion stattfindet.

#### 4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Die Darstellung aller Ergebnisse und die Erstellung der schriftlichen Dissertationsarbeit stehen in nächster Zeit im Fokus.

AP2: Zum einen soll der Einfluss der Herunterregulierung der an der Prozessierung beteiligten Nuklease CtIP auf die Entstehung des kernweiten  $\gamma$ H2AX Signals nach Mikrobeambestrahlung untersucht werden. Andererseits stellt sich die Frage inwieweit Chromatinstruktureffekte für die Aktivierung von Kinasen nach Ionenbestrahlung verantwortlich sein könnten. In der Literatur wird nämlich eine kernweite Phosphorylierung von H2AX nach hypo-osmotischer Behandlung, die Chromatinstrukturveränderungen induziert, beschrieben. Um zu untersuchen, ob ein Unterschied in der H2AX-Phosphorylierung nach Bestrahlung im Vergleich zu der nach hypo-osmotischer Behandlung besteht, soll deren Abhängigkeit von den nach Bestrahlung beteiligten Kinasen ATM und DNA-PK verglichen werden. Ansonsten steht die endgültige Auswertung und Zusammenstellung aller Ergebnisse im Vordergrund.

#### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Jakob B., Durante M.: Radiation dose detection by imaging response in biological targets. Radiation Research (2011) in press

Jakob B, Splinter J, Conrad S, Voss KO, Zink D, Durante M, Löbrich M, Taucher-Scholz G. DNA double-strand breaks in heterochromatin elicit fast repair protein recruitment, histone H2AX phosphorylation and relocation to euchromatin. Nucleic Acids Res. (2011) Apr 21. [Epub ahead of print]

Averbeck N, Durante M. Protein Acetylation within the cellular response to radiation. J. Cell Physiol. (2011) Apr 226(4):962-7.

B. Meyer, KO. Voss, B. Jakob, M. Herrlitz, G. Becker, M. Durante, G. Taucher-Scholz. Characterization of the Nuclear-wide  $\gamma$ H2AX Response after Ion Irradiation GSI Scientific Report 2010 (2011): 442

F. Tobias, R. Khan, A. L. Leifke, M. Durante, B. Jakob, G. Taucher-Scholz: Design and validation of a microscopic FRET setup to measure protein interactions. GSI Scientific Report 2010 (2011): 442

K.-O. Voss et al.: First Sub-Micron Targeting with Single Ions. GSI Scientific Report 2010 (2011): 483

Beiträge zu Tagungen: Poster: F. Tobias et al.: Design and validation of a new FRET polarization anisotropy microscope. Intl. Microscopy Conference, April 2011, Konstanz.

B. Jakob et al.: Is Heterochromatic Compaction a Barrier to the Repair of DNA Damage? Intl. Wolfsberg Meeting, Schweiz (Juni 2011). Posterpreis im Bereich DNA Reparatur.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Universität Duisburg-Essen - Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 001B</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden; TP: Untersuchungen über Backup Mechanismen des DSB Reparatur		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.02.2008 bis 31.12.2011	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 259.962,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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 (LigIII) 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-Field Gel-Elektrophorese, und falls notwendig, auch  $\gamma$ -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: Mit neu hergestellten Mutanten, die keine nukleare Ligase III mehr besitzen, konnte gezeigt werden, dass die mitochondriale Ligase III das Überleben der Zellen sicherstellt. Es wurden zusätzlich neue Mutanten hergestellt, die das Hefe Analog zu Ligase I produzieren. Dieses homolog von Ligase I, Cdc9, weist ebenfalls eine mitochondriale Form auf und führt bei einem Knockout von Ligase III in zu keinem messbaren Defekt. Daraus ist erkennbar, dass der letale Phänotyp des Ligase III knockouts ausschließlich auf ihrer Funktion in den Mitochondrien beruht.

Die Funktionsweise von Ligase III in der Replikation, die sie in Abwesenheit von Ligase I effizient übernehmen kann, bleibt weiter ungeklärt. Da andere Arbeitsgruppen eine Interaktion zwischen XRCC1, einem engen Interaktionspartner von Ligase III, und PCNA, einem bekannten Protein der Replikation, gezeigt haben, wurde in einer Immunpräzipitation mit Ligase III getestet, ob PCNA nachzuweisen ist. Allerdings konnte hier weder im Wild Typ, noch in Ligase I defizienten Zellen eine Interaktion nachgewiesen werden.

Zu 2.2: In früheren DSB-Reparatur Experimenten konnte mittels PFGE nach Röntgenbestrahlung in exponentiell wachsenden Zellen gezeigt werden, dass bei *LIG1<sup>-/-</sup>/LIG4<sup>-/-</sup>* Zellen die verbleibende Ligase III im B-NHEJ aktiv ist und effizient DSB aus dem Genom entfernt. Neue Experimente mit verschiedenen Knockout/konditionalen und Knockout-Mutanten weisen darauf hin, dass auch Ligase I eine Funktion in der DNA-Reparatur haben könnte.

In ersten Experimenten wurde die optimierte Methode zum Aufbringen der Zellen auf den Objektträger und die etablierte Immunofluoreszenzfärbung für  $\gamma$ -H2AX zum Einsatz gebracht. Dabei wurde die  $\gamma$ -H2AX Foci-Bildung und ihr Foci-Abbau untersucht. Es zeigte sich, dass sowohl DT40 Wild Typ Zellen und *LIG1<sup>-/-</sup>* defiziente, als auch die Zellen mit *LIG4<sup>-/-</sup>* und *LIG1<sup>-/-</sup>/LIG4<sup>-/-</sup>* Defizienz fast gleiche Kinetiken aufweisen. Daraus lässt sich schließen, dass Ligase III auch eine Funktion im HR Reparaturweg haben könnte.

Zu 2.3: Durch Experimente mit Schwerionen bei der Gruppe der GSI konnte, wie nach Bestrahlung mit Neutronen bei DT40 Wild Typ Zellen und *LIG1<sup>-/-</sup>* Mutanten gezeigt werden, dass das Überleben im Koloniebildungstest nach Induktion von komplexen Läsionen reduziert wird. Jedoch zeigte sich bei den Mutanten mit *LIG4<sup>-/-</sup>* und *LIG1<sup>-/-</sup>/LIG4<sup>-/-</sup>* Defizienz kein Unterschied in den Überlebenskurven nach Neutronen bzw. Schwerionen im Vergleich zur Röntgenstrahlung. Daraus schließen wir, dass der höhere LET von Neutronen bzw. Schwerionen keinen Einfluss auf das Überleben der Zellen hat, wenn diese ausschließlich Ligase III im 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. Neue Mutanten sollen hergestellt werden, die nur eine Ligase besitzen (Ligase I), welche auch mit einer mitochondrialen Form ausgestattet werden soll, um in diesem System weitere Aspekte der Reparatur untersuchen zu können. Außerdem soll ein Yeast-two-hybrid-screen durchgeführt werden, um herauszufinden, durch welche Interaktionspartner Ligase III an der Replikation teilnehmen kann.

Zu 2.2. Die Ergebnisse zur Bedeutung von Ligase 3 auf die Reparatur von Doppelstrangbrüchen mittels  $\gamma$ -H2AX Foci-Bildung und Foci-Abbau soll weiter analysiert und bisherige Ergebnisse durch Wiederholung bestätigt werden. Weiterführend soll versucht werden in *LIG1<sup>-/-</sup>/LIG4<sup>-/-</sup>* Zellen  $\gamma$ -H2AX und Rad51, ein Marker für HR Reparatur, parallel anzufärben und eine Beteiligung von Ligase III im HR Reparaturweg direkt nachzuweisen. Dafür sind Tests mit entsprechenden Antikörpern notwendig, die herausfinden, ob diese Rad51 im DT40 Zellsystem nachweisen können.

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 001C</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden; TP: Mechanismen an komplexen Läsionen		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.02.2008 bis 01.10.2011	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 443.979,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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

AP1: 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.

AP2: 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: In vorherigen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass Artemis und CtIP in G2 an der Reparatur von DSBs über Homologe Rekombination (HR) beteiligt sind (1) und dass der Artemis-abhängige Schaden erst nach der Anresection durch CtIP auftritt. Weiterhin gab es Hinweise, dass auch in G1 eine initiale Resektion durch CtIP und eine ausgedehntere Resektion durch Artemis stattfindet. Auf der Suche nach einem geeigneten Marker für Resektion in G1 gelang es in ersten Experimenten, in der Immunfluoreszenzmikroskopie Foci des Einzelstrangbindeproteins hSSB1 in G1-Zellen nachzuweisen.

Im weiteren Verlauf sollte nun die Eignung von hSSB1 als Marker für Resektion in G1 sowie die Rolle von hSSB1 in der Reparatur in G1 und G2 näher charakterisiert werden. Die Messung von hSSB1-Foci-Kinetiken ergab, dass hSSB1-Foci erst 4 h nach Bestrahlung ihr Maximum erreichen und danach sehr stark abfallen, während eine Herunterregulation von hSSB1 mittels siRNA erwartungsgemäß zum Verlust der hSSB1-Foci führte. Seltsamerweise ergaben Kollokalisationsstudien von hSSB1 mit weiteren bekannten und etablierten DNA-Doppelstrangbruch-Markern ( $\gamma$ H2AX, RPA, 53BP1, pATM), dass hSSB1 mit keinem dieser Marker an DNA-Doppelbrüchen kollokalisierte. Es bleibt daher unklar, welche Strukturen über eine Anfärbung von hSSB1 detektiert werden. Aus diesen Ergebnissen wurde geschlossen, dass hSSB1 kein geeigneter Marker für den Nachweis einzelsträngiger DNA in G1 ist.

AP2: Vorherige Untersuchungen deuteten darauf hin, dass die an der Checkpoint-Regulation beteiligten Mediatorproteine MDC1 und 53BP1 in G2 am Reparaturweg der Homologen Rekombination beteiligt sind, wobei 53BP1 vermutlich nur eine indirekte Rolle spielt, während MDC1 eine allgemeinere Rolle zuzukommen scheint. Um dies genauer zu untersuchen, wurden im aktuellen Berichtszeitraum chromosomale Untersuchungen nach Bestrahlung in der G2-Phase und nach MMS-Behandlung in der S-Phase durchgeführt. Dabei bestätigte sich, dass MDC1 und 53BP1 in G2 für die Reparatur Strahlen-induzierter DSBs über den Weg der Homologen Rekombination benötigt werden. Nach der Induktion replikations-assoziierten Brüche in der S-Phase zeigte sich dagegen überraschenderweise, dass MDC1 zwar weiterhin benötigt wird, 53BP1 jedoch nicht. Diese Ergebnisse lassen schließen, dass sich der Mechanismus der Reparatur von Strahlen-induzierten und replikations-assoziierten Brüchen unterscheidet.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

AP1 und AP2:

In der verbleibenden Zeit sollen die prägnantesten Ergebnisse beider Arbeitspakete durch Wiederholungsexperimente validiert werden und die Daten zur Publikation aufgearbeitet und zusammengefasst 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.

A. Shibata, S. Conrad, J. Birraux, V. Geuting, O. Barton, A. Ismail, A. Kakaroukas, K. Meek, G. Taucher-Scholz, M. Löbrich, P.A. Jeggo. *EMBO J*, 2011, 30(6):1079-92.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 002A</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.04.2008 bis 30.06.2011	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 162.484,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> Dr. Breustedt	

## 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.

[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.

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.

## 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

#### *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:** Es wurden abschließende Simulationen zur Unsicherheitsanalyse am biokinetischen Modell von Zirkonium durchgeführt und mit entsprechenden Simulationen von Weibo Li vom Helmholtzzentrum München verglichen. Dieser Vergleich dient der Qualitätssicherung und soll die unterschiedliche Herangehensweise und Methodik bei der Unsicherheitsanalyse mit den jeweiligen Vor- und Nachteilen herausstellen.

#### *Einfluss von Dekorporationstherapien (Ausscheidungsexpensivierung mit DTPA)*

Bei Dekorporationstherapien werden die Stoffwechselprozesse, die die Verteilung des Radionuklids im Körper bestimmen, bewusst mit Hilfe von Medikamenten manipuliert um eine Expensivierung der Ausscheidung des Radionuklids zu bewirken. Bei Plutonium wird der Komplexbildner DTPA verwendet. Plutonium wird an das DTPA-Molekül angelagert und mit ihm schneller aus dem Körper ausgeschieden.

**Ergebnis:** Im Modell wurden die Transferraten der für DTPA relevanten Kompartimente zeitlich begrenzt erhöht und die damit verbundene erhöhte Pu-Ausscheidung mit Messdaten verglichen. Werden die Transferraten geeignet angepasst, lassen sich die beobachteten Ausscheidungsverläufe gut modellieren. Ein Problem stellt hier noch die mangelnde Übertragbarkeit der Veränderungen des Modells auf verschiedene Personen dar.

#### *Quantifizierung der Unsicherheiten*

Neben den Unsicherheiten durch mangelnde Kenntnis des individuellen Stoffwechsels einzelner Personen kommen bei der Ausscheidungsanalyse durch die Probensammlung/ -aufbereitung, die chemische Abtrennung, die Herstellung des Messpräparats und die  $\alpha$ -Spektrometrie weitere Unsicherheitsquellen hinzu.

**Ergebnis:** In realen Ergebnissen ist die Gesamtunsicherheit aus Probenbearbeitung und Ermittlung der Dosis-Werte enthalten. Der Vergleich der Unsicherheiten von Probensammlung (Variationskoeffizient ca. 15 %), radiochemischen Trennungsgang (ca. 10 %) und  $\alpha$ -Spektrometrie (Unsicherheit aktivitätsabhängig) zeigt, dass diese klein sind im Verhältnis zu den Unsicherheiten, die bei der inter-individuellen sowie intra-individuellen Variation (je 60 %) des Stoffwechsels entstehen.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

Auswirkungen variiertes Modellparameter / Transferkoeffizienten  
Evaluierung der Ergebnisse

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Klein W.: Unsicherheitsanalysen für das biokinetische Modell für Zirkonium (Zr). In Jahresbericht 2010/ Institut für Strahlenforschung, KIT Scientific Publishing, 2011.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Oberschleißheim		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 002B</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.04.2008 bis 31.12.2011	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 594.787,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> Dr. Tschiersch	

## 1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

## 2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

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

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

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

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

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

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

### 3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

*AP1.1:* 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. Bei Kontamination einer begrenzten innerstädtischen Fläche durch Explosion einer „schmutzigen Bombe“ mit Cs-137 wurde abgeschätzt, dass die externe Exposition durch verunreinigtes Abwasser in einer Kläranlage zu vernachlässigen ist.

*AP1.2:* Die Zeitreihenanalyse von Radionukliden in der bodennahen Luft wurde abgeschlossen. Verschiedene meteorologische Parameter wurden getestet, inwieweit sie zur Beschreibung der Konzentrationsverläufe herangezogen werden können.

*AP2.2:* Das bisher erstmalig konnte ein Genprodukt in *A. thaliana* beschrieben werden, dessen Verlust eine Reduktion des Cs Gehaltes aufzeigt, die Cs-Chemotoxizität verringert und das sogar eine evolutionär verwandte Hefemutante in der Funktion ersetzen kann. Kinetische Analysen wurden angewandt, um die physiologischen Vorgänge als Hintergrund dieses Phänotypes zu beschreiben. Erste funktionelle Zusammenhänge konnten geklärt werden.

*AP3.2:* Die Untersuchungen zum biokinetischen Verhalten von Cer wurden mit der Abgabe der Doktorarbeit von Frau Teresa Keiser und der bestandenen Doktorprüfung an der TU München am 30. Mai 2011 abgeschlossen. Insgesamt gesehen konnte auf der Grundlage von neu gewonnen biokinetischen Daten für Cer ein neues realistischeres Biokinetikmodell für Cer entwickelt werden.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

*AP1.1:* Die Arbeiten sind inhaltlich abgeschlossen. Die Ergebnisse sollen in der Zeitschrift „Environmental Modeling and Software“ veröffentlicht werden. Ein Entwurf des Fachartikels liegt vor.

*AP1.2:* Die Analyse der Nuklidkonzentration im Niederschlag wird abgeschlossen. Ein Vergleich der Zeitreihen in der bodennahen Luft aus Neuherberg und Braunschweig wird durchgeführt. Die Messdaten werden mit meteorologischen Daten korreliert.

*AP2.2:* Gewebsspezifische Analysen sollen endgültig klären, welcher zelluläre Prozess mit dem verringerten Cs Gehalt einhergeht, oder ob es sich um einen zell-autonomen Prozess handelt. Abschließend soll die Rolle der Zellsaftvakuole bei der Entgiftung von Cs und im Falle der Mutante im Speziellen untersucht werden. Ein zelluläres Modell der Vorgänge soll erstellt werden.

*AP3.2:* Zusätzlich wird eine weitere Publikation mit dem Thema "Development of a new and more realistic biokinetic model for cerium" erstellt und bei einem Fachjournal eingereicht.

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Dräxl, S., Kanter, U. and Schäffner, A.R.: Caesium enrichment is dependent on a conserved protein of the secretory system in yeast and plants; Poster at the 22<sup>nd</sup> International Conference on Arabidopsis Research, Madison, USA (Juni 2011)

Keiser et al.: 2011. Measuring technique for thermal ionisation mass spectrometry of human tracer kinetic study with stable cerium isotopes. *Isotopes in Environmental and Health Studies* 47, 238–252

Keiser 2011, Improvement of a biokinetic model for cerium in humans by tracerkinetic studies. Dissertation TU München

Sicking, S.; Tschiersch, J.: Statistische Methoden in der Radioökologie: Zeitreihenanalyse künstlicher und natürlicher Radionuklide in Luft und Niederschlag. *Verhandlungen der DPG (VI) 46*, p. 124 (2011)

Urso, L.; Kaiser, J.C.; Angermair, G.; Gusel, C.; Tandler, R.; Modelling of the fate of radionuclides in urban sewer systems after contamination due to nuclear accidents, Contributed Talk at the International Conference on Radioecology and Environmental Radioactivity, June 2011, Hamilton (Ontario), Canada

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Friedrich-Schiller-Universität Jena, Fürstengraben 1, 07743 Jena		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 002C</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.04.2008 bis 31.03.2011	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 31.03.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 182.519,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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 Expression von durch Schwermetallen induzierten Genen wurde nachgewiesen und ein potentiell, in bioinformatischen Analysen identifiziertes Metallothionein experimentell bestätigt. Dies erlaubt eine erhöhte Schwermetallresistenz, die für das Wachstum auf schwermetallhaltigen Böden für die Mikroorganismen essentiell ist.
- 2.2.: Die Seltenen Erden wurden als Tracer für die Herkunft von SM/R etabliert. Die Muster, die durch Fraktionierung auf dem Fließweg auftritt, lassen sich nutzen, um die Prozesse zu verstehen, die an der Verteilung von Schwermetallen/Radionukliden in der Umwelt beteiligt sind. Dies geht über (Mit)Fällung, Bindung an Bodenpartikel, Mobilisierung und Demobilisierung durch Mikroorganismen bis zur Aufnahme in die Pflanze. Hierfür wurden Beprobungsstrategien entwickelt, die ein einfaches Monitoring erlauben.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

Die Arbeiten werden als Voraussetzung für künftige Arbeiten fortgesetzt.

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

- 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.
- Ding Y, Liang S, Leia J, Chen L, Kothe E, Ma A (2010) Agrobacterium tumefaciens mediated fused egfp-hph gene expression under the control of gpd promoter in Pleurotus ostreatus. Microbiological Research, published ahead of print, doi:10.1016/j.micres.2010.07.001
- Schmidt A, Hagen M, Schütze E, Schmidt A, Kothe E (2010) In silico prediction of potential metallothioneins and metallohistins in actinobacteria. J. Basic Microbiol., 50, 562–569
- Haferburg G, Kothe E (2012) Biogeosciences in Heavy Metal Contaminated Soils. In: Bio-Geo Interactions In Metal Contaminated Soils (Kothe E, Varma A, Ed.), Springer, Heidelberg. In press.
- Lorenz C, Merten D, Haferburg G, Kothe E, Büchel G (2012) Geomicrobial Manganese Redox Reactions in Metal Contaminated Soil Substrates. In: Bio-Geo Interactions In Metal Contaminated Soils (Kothe E, Varma A, Ed.), Springer, Heidelberg. In press.
- Schütze E, Kothe E (2012) Heavy Metal Resistant Streptomyces in Soil. In: Bio-Geo Interactions In Metal Contaminated Soils (Kothe E, Varma A, Ed.), Springer, Heidelberg. In press.
- Frank Schindler, Matthias Gube and Erika Kothe (2012) Bioremediation and heavy metal uptake: microbial approaches at field scale. In: Bio-Geo Interactions In Metal Contaminated Soils (Kothe E, Varma A, Ed.), Springer, Heidelberg. In press.
- Märten, Arno (2010) Analyse von Holzbohrkernen mittels LA-ICP-MS auf einem durch bergbauliche Tätigkeiten kontaminiertem Standort, Bsc-Arbeit, FSU Jena
- Greyer, Matthias (2010) Untersuchung zur Schwermetallverteilung in Bäumen auf schwermetallbelasteten und unbelasteten Standorten, Bsc-Arbeit, FSU Jena
- Frieg, Johannes (2009) Sorption und Kopräzipitation von Seltenen Erden Elementen an Aluminiumhydroxiden, Bsc-Arbeit, FSU Jena
- Kirtzel, Julia (2009) Ortsaufgelöste Analytik von Pflanzenkompartimenten, Bsc-Arbeit, FSU Jena
- Ritschel, Thomas (2009) Sorption und Kopräzipitation von Seltenen Erden Elementen an Goethit und Ferrihydrit, Bsc-Arbeit, FSU Jena
- Sporleder, Daniela (2009) Ortsaufgelöste Analytik von Pflanzenkompartimenten, Bsc-Arbeit, FSU Jena

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Leibniz Universität Hannover, Welfengarten 1, 30167 Hannover		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 002D</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> 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		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.04.2008 bis 31.12.2011	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 169.488,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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 Probenahmen geplant.

AP2: Die Probenvorbereitung wurde abgeschlossen.

AP3: Die gamma-spektrometrischen Messungen wurden abgeschlossen.

AP4: Die Bewuchsasche wird mittels des entwickelten Aufschlussverfahrens aufgeschlossen und dem angepassten radiochemischen Trennverfahren unterworfen. Blei-210 soll über das Tochternuklid Polonium-210 bestimmt werden. Die ursprünglich geplante Autodeposition von Polonium auf Silber hat sich als ungeeignet erwiesen, da hierbei zusätzlich ein Betastrahler deponiert wird. Dies würde eine zusätzliche Trennung erforderlich machen, so dass die Autodeposition weiterhin auf Nickel erfolgt. Erste Ergebnisse zeigen, dass die Uranaktivität in deutlich höheren Umfang von der Pflanzenart als vom Standort abhängt. Bisher zeigten die Grünlandproben deutlich höhere Uranaktivitäten als Ackerlandproben. Wobei Weizenstroh die bisher geringsten Uranaktivitäten aufwies. Die höchste Uranaktivität wurde in Schafskot gefunden, was auf eine geringe Absorption im Magen-Darm-Trakt hinweist und zu einer Anreicherung im Kot führt.

AP5: Die spezifischen Aktivitäten von Uran-238 im Wasser und Sediment wurden gegenüber gestellt. Erwartungsgemäß zeigen die Sedimente deutlich höhere Urangehalte als das Wasser. Die Schwankungen der Uranaktivität entlang der Mulde sind bei den Sedimentproben deutlich stärker ausgeprägt. Dies spiegelt den starken Einfluss der lokalen Sedimentationsbedingungen wieder. Generell zeigen jedoch beide Umweltmedien einen analogen Verlauf. Proben aus dem Quellgebiet der Zwickauer Mulde und entlang der uranbergbaulich unbelasteten Freiberg Mulde geben den natürlichen Untergrund wieder. Entlang der Zwickauer Mulde ist dann hinter dem früheren Uranbergbaugebiet ist ein deutlicher Anstieg der Uranaktivität gegenüber diesem natürlichen Untergrund zu beobachten. Der erhöhte Urangehalt bleibt entlang der Zwickauer Mulde erhalten und sinkt erst in Folge des Verdünnungseffektes beim Zusammenfluss mit der Freiburger Mulde deutlich ab.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

- Abschluss der Messungen der Wasserproben hinsichtlich Blei-210 und Radium-226
- Fortführung der Analyse der Bewuchsasche hinsichtlich Uran, Thorium und Blei-210 über Polonium-210
- Zusammenfassung aller ermittelten Nuklidkonzentrationen und Vergleich der verschiedenen Umweltmedien (Wasser, Boden, Sediment, usw.)

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Regina-Pacis-Weg 3, 53113 Bonn		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 002E</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> 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		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.04.2008 bis 31.03.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 191.748,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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

In einer Serie von Versuchen sollte der Einfluss radioaktiver Kontaminationen auf mikrobielle Gemeinschaften und Funktionen in Böden ermittelt werden. Folgende Versuche wurden durchgeführt:

- Mineralisation von <sup>14</sup>C-markiertem Weizenstroh in kontaminierten Böden



- Mineralisation von  $^{14}\text{C}$ -markiertem 2,4-D in kontaminierten Böden
- Entwicklung der pilzlichen Biomasse in kontaminierten Böden mittels Ergosterolbestimmung
- Veränderungen der Huminstoffzusammensetzung mittels  $^{13}\text{C}$ -CP / MAS NMR.

In allen Versuchen wurde ausserdem die Veränderung der Struktur der mikrobiellen Population mittels 16S und 18S rDNA DGGE untersucht.

Die Versuchsböden (Parabraunerde vom Standort Merzenhausen bzw. schwach pseudovergleyte saure Braunerde aus Kaldenkirchen) wurden künstlich mit  $^{137}\text{Cs}$  bzw.  $^{90}\text{Sr}$  in verschiedenen Konzentrationen kontaminiert und in Bodenmikrokosmen inkubiert. Neben einem nicht kontaminierten Kontrollansatz gab es mindestens 2 weitere Dosierungen; die Niedrigere (300 Bq/g) orientierte sich an den Kontaminationen in der 10 km-Zone um Tschernobyl, die Höhere lag bei 10 bis 15 kBq/g Boden. Alle Versuchsansätze wurden mit nativem Feldboden sowie autoklaviertem und mit 1 % nativem Boden angeimpften Boden durchgeführt. Aufgrund dieser Bodenbehandlung wurden stärkere Unterschiede in den DGGE-Auswertungen erwartet.

Versuch 1: Aus den Mineralisationskurven, die anhand des emittierten  $^{14}\text{CO}_2$  erstellt wurden, lassen sich keine Auswirkungen der Radioaktivität auf die Mineralisation erkennen. Die thermische Bodenbehandlung ist jedoch deutlich erkennbar. Der sterilisierte und angeimpfte Boden weist eine effektivere Mineralisation als der native Boden auf. Die Auswertungen der bakteriellen und der pilzlichen rDNA DGGE (16S rDNA und 18S rDNA DGGE) deuten auf minimale Änderungen der Mikroorganismen-Population aufgrund der eingearbeiteten Radionuklide hin.

Versuch 2: Neben dem deutlich erkennbaren Einfluss der Sterilisation auf die Mineralisation des 2,4-D treten hier Veränderungen auf, die sich aufgrund der Strahlung erklären lassen. Die am höchsten kontaminierten Böden weisen eine zeitliche Hemmung der 2,4-D-Mineralisation auf, nach einer Verzögerung von vier Tagen erreicht die Mineralisationsrate das gleiche Level wie die nicht kontaminierten Böden. In den 16S und 18S rDNA DGGE-Gelen lassen sich leichte Unterschiede erkennen, dennoch überwiegen die Populationsveränderungen, verursacht durch die thermische Bodenbehandlung.

Versuch 3: Die Entwicklung der pilzlichen Biomasse wurde mittels des Ergosterolgehaltes im Boden verglichen. Auch hier zeigt sich wieder deutlich ein Unterschied in den nativen und sterilisierten Böden. In den sterilisierten und angeimpften Böden bleibt der Ergosterolgehalt konstant auf einem niedrigen Niveau, wohingegen er in den nativen Böden mit einem hohen Niveau beginnt, dann aber kontinuierlich absinkt. Einflüsse radioaktiver Strahlung lassen sich nicht erkennen.

Versuch 4: Im Abstand von einem Monat wurden aus allen Mikrokosmen Bodenproben entnommen und nach einer Eisenextraktion im Kernspinresonanzspektrometer auf Veränderungen der Kohlenstoffverbindungen untersucht. Ein Einfluss der radioaktiven Kontamination konnte nicht gefunden werden, und selbst der Einfluss der Sterilisation ließ sich nicht wieder erkennen. Die parallel durchgeführte Untersuchung der Strukturveränderungen der mikrobiellen Populationen lässt allenfalls nur minimale Populationsveränderungen vermuten.

#### 4. Geplante Weiterarbeiten

- Publizieren der gewonnenen Ergebnisse
- Auslandsaufenthalt für drei Monate (01.09.- 25.11.2011) an der "Swedish University of Agricultural Sciences", Institut "Biochemistry – Environmental assessment", Schwerpunkt der Arbeiten wird die Untersuchung der Wirkung von Radionukliden auf Bodenpilze sein.

#### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Bastian Niedree, Harry Vereecken and Peter Buraue: "Effects of low-level radioactive soil contamination and sterilization on the degradation of radiolabeled wheat straw", Journal of Environmental Radioactivity, Elsevier. Eingereicht am 26.07.2011

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 002F</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Ausbreitungspfade von Radionukliden in Luft, Wasser, Boden; TP: Wechselwirkung von Uran(VI) mit Biofilmen		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.04.2008 bis 31.05.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 127.135,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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 Kompetenzverbands 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 Helmholtz-Zentrums Dresden-Rossendorf bearbeitet das Teilprojekt Wechselwirkung von Uran(UVI) mit Biofilmen.

Kooperationspartner: 02NUK002A Karlsruher Institut für Technologie (KIT), 02NUK002B Helmholtz Zentrum München, 02NUK002C Friedrich Schiller Universität Jena, 02NUK002D Leibniz 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 O<sub>2</sub> Konzentration

on, pH und Eh in den Biofilmen werden mit elektro-chemischen Mikrosensoren und opto-chemischen 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**

Es wurde im Berichtszeitraum der Antrag für eine Laufzeitverlängerung gestellt, da aufgrund der Schwangerschaft und der anschließenden Elternzeit von Frau Sina Brockmann, die die Hauptverantwortliche für das Durchführen der praktischen Arbeiten im Labor ist und die im Rahmen des Projektes ihre Doktorarbeit anfertigt, die Projektaktivität im Jahr 2011 ruhte und es deshalb keine Fortschritte im Projekt gab.

Erstellung des 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*, 75, 2200-2212.

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

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*, p. 33.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 003A</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; TP: Telomerschädigung und genomische Instabilität bei UV-induzierten Hautcarcinogenese		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.04.2008 bis 31.03.2013	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 572.506,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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 und 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:* Versuche zur Telomerlängenbestimmung nach UV Strahlung haben gezeigt, dass die üblicherweise verwendete Southern Blot Methode (Telomere Restriktion Fragment Length) nicht sensitive genug war, um kleine Variationen in der Telomerlänge zu erkennen. Deshalb wurden alle Daten an individuellen Zellen (in situ Telomerlängenmessung) erhoben. Um eine solche Auswertung statistisch relevant zu machen, mussten mehrere hundert (200-500) Zellen analysiert werden. Hierfür wurde eine „high-throughput“ Bild Preprocessing und Bildanalyse für die Quantitative-Telomer-Fluorescence in situ Hybridization (TQ-FISH) entwickelt, die es jetzt erlaubt, große Zellpopulationen zu screenen und so auch minimale Veränderungen in der Telomerlänge nach UV Bestrahlung zu detektieren. Ein Manuscript zu dieser Methodenverbesserung ist in Vorbereitung.

Da die Unterschiede z. T. sehr gering waren, mussten z. T. zahlreiche (bis zu 12) Wiederholungsexperimente durchgeführt werden. Als finale Aussage zur Rolle von UV in der Telomer Längenregulation mit dieser Methodik gibt es nun folgende mehrfach reproduzierte Ergebnisse:

- UVA Strahlung alleine ( $30\text{J}/\text{cm}^2$ ) hat nur eine sehr geringfügige Auswirkung auf die Telomerlänge. Es kommt zu einer ca. 3 %igen Abnahme.
- Eine kombinatorische Bestrahlung von UVA und UVB ( $15\text{J}/\text{cm}^2 + 50\text{mJ}/\text{cm}^2$ ) führt dagegen in allen 3 untersuchten Zelltypen – normale humane Keratinozyten, normale humane Fibroblasten und die immortalen HaCaT Zellen (Vorstufe der Hautcarcinogenese) zu einer klaren (10 % - 20 %) Telomerverkürzung. Interessanterweise ist die Signalintensität nach 14 h geringer (d. h. die Telomere kürzer) als nach 24 h. Ob dies in

der Tat nur auf Telomerverkürzung oder aber zusätzlich auch auf eine Umorganisation am Telomer (Verdichtung der DNA-Protein Struktur) zurückzuführen ist, ist derzeit noch unklar.

*Zu 2.2:* Als wichtige primäre Response auf UV Strahlung entsteht ein signifikanter Anstieg von Sauerstoffradikalen (ROS), der durch Vorbehandlung der Zellen mit Glutathion (GSH) (20 mM für 24 h) nur partiell (ca. 25 %) unterdrückt werden kann. Entsprechend führte auch die Behandlung der Zellen mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (50 µM) zu einer reproduzierbaren ca. 15 %igen Telomerverkürzung. In Kombination mit UV Strahlung (UVA und UVB) kommt es jedoch zu einem additiven Effekt (bis zu 30 % Telomerverkürzung).

Wir postulieren, dass ein wichtiger „Downstreameffektor“ das Enzym PARP1 ist, das in die Regulation des Telomer-bindenden Proteins TRF2 involviert ist. Inhibition von PARP1 durch den spezifischen Inhibitor PJ34 (0.3µM) führt zu einer signifikanten Inhibition der PAR Konzentration, dem Produkt von PARP1 an Kernproteinen in der Kontrolle aber auch nach UV Bestrahlung. Bezüglich der Telomerlänge wird der UV-bedingte Verlust reproduzierbar unterbunden – im Gegenteil, durch den Inhibitor kommt es zu einer Telomerverlängerung. Die Rolle von Telomerase bei diesem Prozess wird derzeit untersucht.

Ein wichtiger Effektor von PARP1 sollte das Telomerprotein TRF2 sein, das durch PARP1 ADP-ribosyliert wird, sich vom Telomer löst und damit zur Destabilisierung des Telomers beiträgt. Colokalisationsstudien von TRF2 mit dem Telomer geben keine klaren Hinweise für einen Verlust von TRF2 vom Telomer nach UV Bestrahlung. Interessanterweise kommt es durch den PARP Inhibitor zuerst (16 h) zu einer Zunahme und später (24 h) zu einer substantiellen Reduktion der Colokalisation, die durch UV Strahlung wieder ausgeglichen wird. Es ist nun essentiell, den Mechanismus der PARP1 Inhibition, die klinisch in der Tumorthherapie angewendet wird, zu bestimmen.

Aufgrund der Veränderung des Telomers sollte es zu dysfunktionellen Telomeren kommen, Tolomere, die mit sog. Damage Foci (p53BP1-positive Foci) kolokalisieren. Solche Damage foci erkennen auch Doppestrangbrüche in der chromosomalen DNA und es ist deshalb nicht verwunderlich, dass nach UV-Strahlung die Zahl von Damage Foci im Kern nach 16 h signifikant anstieg und nach 24 h bereits wieder deutlich reduziert ist. Gleiches gilt auch für die Kolokalisation der Damage Foci mit den Telomeren. Interessanterweise führt PARP Inhibitor alleine bereits zu einer vergleichbaren Colokalisation, was dafür spricht dass PARP1 in die normalen Telomerregulation involviert ist.

*Zu 2.3:* Im ersten OTK Versuchsansatz 40 J/ cm<sup>2</sup> UVA bzw. 40 J/ cm<sup>2</sup>UVA + 50 mJ/ cm<sup>2</sup> UVB erwies sich der Epidermisaufbau als nicht optimal. Bezüglich Telomerlängenregulation kam es nach 4 Tagen sowohl nach UVA alleine als auch nach UVA+B zu einer Telomerreduktion. Die Variation zwischen unterschiedlichen Schnittebenen war jedoch sehr groß.

Ein zweiter OTK Versuch wurde durchgeführt. In diesem Experiment war nach 14 Tagen die Morphologie des Epithels optimal – bessere Stratifizierung und Verhornung. Erste Analysen zur Telomerlänge (4 und 14 Tage nach Bestrahlung zeigen jedoch wiederum eine große Varianz und „overall“ nur eine sehr geringe Telomerverkürzung für UVA+B. UVA alleine hatte keinen Effekt. Erste Studien zur Analyse von Damage foci deuten an, dass entsprechend auch unterUVA+B die Zahl von „Damage Foci“ nach 4 und 14 erhöht war, d. h. dass eine Schädigung vorlag.

*Zu 2.4:* Dieser Teilaspekt wird erst nach der Charakterisierung der UV Strahlung auf die Keratinozyten in OTKs verfolgt werden.

#### **4. Geplante Weiterarbeiten**

*Zu 2.1:* Die Arbeiten zur Rolle von UV Strahlung auf Monolayerkulturen verschiedener Hautzellen ist abgeschlossen.

*Zu 2.2:* Weitere Studien zur Rolle von PARP1 in der Etablierung von dysfunktionellen Telomeren, d. h. weitere Versuche zur Identifizierung des Mechanismus der UV-bedingten Telomerschädigung. 3D-Untersuchungen zum Nachweis und Quantifizierung dysfunktioneller Telomere nach UV und PARP Inhibition.

*Zu 2.3:* Weitere Auswertung des zweiten OTK Bestrahlungsexperiments – Untersuchungen zu Damage Foci an den Telomeren (dysfunktionelle Telomere), Apoptoserate, abnorme Nuklei (genomische Instabilität) und Telomerlängenregulation. Da in OTKs die Zellen offensichtlich weniger sensitiv gegenüber UV Strahlung sind, sollen OTKs nun mit unterschiedlichen UV Dosen bestrahlt und ausgewertet werden. Von allen Experimenten wird auch Material für die epigenetische Regulation (Buxtehude) zur Verfügung gestellt.

#### **5. Berichte, Veröffentlichungen**

Kronic D, Berning M, and Boukamp P. Multiparametric telomere measurements in interphase nuclei of adherent cells. Manuscript in Vorbereitung

Posterbeitrag bei der Mildred Scheel Cancer Conference 13.-15.7.2011

Vortrag bei dem DKFZ-ZMBH Allianz Symposium Aging and Cancer 2011, 21.5.2011

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Universitätsklinikum Ulm, Albert-Einstein-Allee 29, 89081 Ulm		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 003B</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; TP: Alterungskorrelierte Prozesse der UVA-induzierten Hautkarzinogenese		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.04.2008 bis 31.03.2013	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 471.694,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> Prof. Dr. Scharffetter-Kochanek	

### 1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

### 2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

- AP1: Charakterisierung der Induktion und Reparatur UV-induzierter DNA-Läsionen in SOD2 defizienten Keratinozyten
- AP2: Untersuchungen zur Tumorigenese der epidermal SOD2 defizienten Maus nach chronischer UV-Bestrahlung
- AP3: Charakterisierung möglicher Tumor-fördernder Wechselwirkungen zwischen dermalen 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*
- AP7: Hat eine kombinierte UVA/IRA Bestrahlung Einfluss auf die Induktion und Reparatur UV-induzierter DNA-Läsionen in SOD2 defizienten Keratinozyten?
- AP8: Kann die gesteigerte UVA-induzierte Tumorigenese in der Epidermis-spezifisch SOD2-defizienten Maus durch antioxidative Prävention vermindert werden?
- AP9: Zeigen die in transgenen Mäusen mit gewebespezifischer SOD-Defizienz durch UVA-Strahlung induzierten Tumore genetische oder epigenetische Besonderheiten?
- AP10: Gibt es eine Wechselwirkung von UVA und IRA bei der Hauttumorigenese?

### 3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: SOD2-defiziente und Wildtyp-Keratinozyten wurden *in vitro* kultiviert und zeigen in Abhängigkeit vom Genotyp – Wildtyp, heterozygot defizient, homozygot defizient – unterschiedliches

Wachstum in der Zellkultur. Für die UV-Bestrahlung wurden murine Keratinozyten aus jeweils drei Spendertieren der drei Genotypen kultiviert.

- AP2: Die Analyse der zahlreichen und kleinen Tumoren der Epidermis-spezifisch SOD2-defizienten Mäuse auf dem haarlosen Skh-1 Hintergrund wurden fortgesetzt. Histopathologische Analysen zeigten Papillome und Plattenepithelkarzinome. Die SOD2-defizienten Mäuse entwickelten unter der UV-Bestrahlung etwa 50 % mehr Papillome und 100 % mehr Nicht-Papillome. Die summierten Tumorgrößen waren um 100 % gesteigert.
- AP3: Wie berichtet, zeigen Überstände UVA-bestrahlter seneszenten Fibroblasten eine 2fach-erhöhte chemotaktische Aktivität für A375-Melanomzellen im Vergleich zu jungen Fibroblasten. In Protein-Arrays identifizierte sezernierte Faktoren der UVA-bestrahlten Fibroblasten wurden im Migrationsassay auf kausale Rolle in vitro durch neutralisierende Antikörper untersucht. Für IL-8 und GCP-2 konnte eine kausale Rolle bestätigt werden.
- AP4: Im Transformations-Assay wurde die Kolonie-bildende Fähigkeit sezernierter Zytokine überprüft. Das in der Haut alter Probanden als stark exprimiert charakterisierte Chemokin GCP-2 wurde als stärkstes Koloniebildung-induzierendes Chemokin für primäre Melanomzelllinien wie SK Mel-2 und Hs 688(A) identifiziert.
- AP5: Die im Bericht 2010-1 beschriebenen Ergebnisse werden weiter in anderen Zellstämmen analysiert.
- AP6: Die Ergebnisse der in vivo Chemotaxis, dass seneszente Fibroblasten lösliche Faktoren sezernieren, die die Progression von malignen Melanomzellen in vivo fördern, wurden an größeren Mäusezahlen bestätigt.

#### **4. Geplante Weiterarbeiten**

- AP1: Wildtyp und SOD2-defiziente Keratinozyten werden kultiviert und mit UVA oder mit PUVA (Psoralen plus UVA) und als Kontrolle mit UVB (TL20/12) bestrahlt. Es werden CPD und ihre Reparatur mit AG2 untersucht.
- AP2: Die feingewebliche Analyse sowie molekulare Untersuchungen zur Qualität der Tumoren sind geplant, um Hinweise auf die Pathomechanismen zu erhalten.
- AP3: Die für die Steigerung der Chemotaxis verantwortlichen Zytokine/Chemokine werden auf kausale Rolle geprüft.
- AP4: Die Untersuchungen sind weitgehend abgeschlossen.
- AP5: Signalwege und molekulare Mechanismen der durch reaktive Sauerstoffspezies wie nach UVA-Bestrahlung induzierten Matrixmetalloproteinasen werden weiter mit Fokus auf spezifische Signalwege untersucht.
- AP6: In der in vivo Chemotaxis werden Faktoren mit neutralisierenden Antikörpern auf eine kausale Rolle geprüft.
- AP7: Die Bedingungen der UVA/IRA-Bestrahlung werden erarbeitet und getestet.
- AP8: Da das in vivo Bestrahlungsexperiment die Hypothese bestätigt hat, dass der Ausfall der antioxidativen SOD2 zu einer gesteigerten Tumorigenese führt, wurde die Zucht der benötigten Mäuse begonnen.
- AP9: Gewebeproben der UV-induzierten Tumore werden in Kooperation mit AG2 molekular analysiert.
- AP10: Nach Erarbeitung der genauen UVA/IRA-Kombinationsversuche werden Pilotexperimente durchgeführt.

#### **5. Berichte, Veröffentlichungen**

In Vorbereitung.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Institut für umweltmedizinische Forschung gGmbH an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Auf'm Hennekamp 50, 40225 Düsseldorf		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 003C</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; TP: Mitochondriale Schäden		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.04.2008 bis 31.03.2013	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 427.457,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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 bedeutungsvolle 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 sind 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. Der Schwerpunkt der in der ersten Antragsperiode durchgeführten Arbeiten lag auf der Identifikation von Protektionsstrategien, durch die die menschliche Haut gegen gesundheitsschädliche Wirkungen (i) der UVA Strahlung und (ii) der IRA Strahlung geschützt werden kann. Wichtig ist, dass die bisher durchgeführten Arbeiten fast ausnahmslos Studien darstellen, in denen die gesundheitsschädlichen Eigenschaften der unterschiedlichen Wellenlängenbereiche (IRA, UA, UVB) separat analysiert wurden. Da dieser Expositionsansatz, so richtig und wichtig er initial auch ist, nicht die tatsächliche Expositionssituation des Menschen widerspiegelt, sollen daher in den nächsten Jahren schwerpunktmässig (Wechsel)wirkungen kombinierter Bestrahlungsregime analysiert werden. Hierzu werden auch Tierversuche durchgeführt.

## 2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Komplementär zu den humanen organotypischen Kulturen (AG1) soll von der AG3 im Tiermodell (hairless Maus) untersucht werden, ob die UVA-induzierte Hautschädigung durch eine kombinierte Bestrahlung mit UVB oder IRA oder UVB plus IRA beeinflusst wird. Hierbei werden die gleichen Untersuchungsparameter angewendet wie für die ursprünglichen Untersuchungen an den Monolayer Kulturen, um so Vergleichbarkeit bzw. Unterschiede ermitteln zu können.
- AP2: Das Bestrahlungsprotokoll mit der größten Hautschädigung wird dann ausgesucht, um basierend auf den in der ersten Antragsperiode erarbeiteten Ergebnissen zum UVA, UVB und IRA-Schutz, eine Intervention mit einem „optimierten“ Sonnenschutz durchzuführen. Diese Untersuchungen zielen direkt darauf ab, die Schädigung zu verhindern, also Möglichkeiten der Prävention aufzuzeigen.
- AP3: Da sowohl IRA als auch UVA Strahlung ihre biologische Wirkung primär durch Mechanismen entfalten, die auf der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies beruhen, wird zudem in enger Kooperation mit der AG4 (Dermatologie Ulm) untersucht werden, ob Mäuse mit einem durch genetische Manipulation hergestellten partiellen Defekt in der antioxidativen Abwehr hinsichtlich der UVA/IRA-induzierten Hautschädigung besonders empfindlich sind. Diese Arbeiten sind nicht nur von mechanistischer und grundlagenwissenschaftlicher Bedeutung, sondern auch von unmittelbarer Relevanz für die Identifizierung von Hochrisikogruppen beim Menschen.
- AP4: Um die Relevanz unserer Ergebnisse für den Menschen zu untersuchen, werden parallel soweit mög-



lich Untersuchungen am Menschen sowie in Kooperation mit der AG1 (DKFZ Heidelberg) vergleichbare Untersuchungen an den organotypischen Hautkulturen (OTKs) durchgeführt. Hierbei wird AG3 vor allem Veränderungen der Nukleotidexzisionsreparatur untersuchen.

AP5: Da die bisher durchgeführten Arbeiten zeigen, dass Hautstammzellen ein präferentielles Target für UVA, aber auch für IRA Strahlung sind, soll gemeinsam mit der AG2 (Elbekliniken Buxtehude) erstmals die Kombinationswirkung von UVA plus IRA auf diese Zellpopulation analysiert werden.

### 3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Die zur Durchführung der Tierversuche erforderlichen Tierversuchsanträge wurden ausgearbeitet und bei der Bezirksregierung zur Genehmigung vorgelegt. Mit einer Bewilligung und dem Beginn der tierexperimentellen Arbeiten ist nach der Sommerpause im September/Oktober 2011 zu rechnen. Die benötigten Mäuse wurden in das IUF Tierhaus aufgenommen und mit der Zucht begonnen.

AP2: Um zu prüfen, ob ein konventioneller Sonnenschutz mit UV Filtern in der Tat, wie aufgrund der in der 1. Förderperiode erhobenen Befunde, wirkungslos gegenüber IRA ist, wurden Vorbereitungen zu einer kontrollierten humanen in-vivo Studie getroffen, um die Wirksamkeit eines regulären Sonnenschutzmittels und eines identischen Sonnenschutzmittels, das jedoch zusätzlich IRA-protektiv wirkende Antioxidantien enthält, vergleichend zu untersuchen. Hierfür wurde der entsprechende Ethikkommissionsantrag ausgearbeitet und zur Bewilligung eingereicht.

AP3: Im Einklang mit der Ursprungshypothese konnte gezeigt werden, dass neben den bisher untersuchten Antioxidantien auch ausgewählte Antioxidantien mit präferentieller Wirkung auf Mitochondrien in-vitro sehr gut gegen IRA-induzierte Schäden humanen Hautzellen zu schützen vermögen. Diese Ergebnisse unterstützen die Sinnhaftigkeit der unter AP3 vorgesehenen Arbeiten, die jedoch erst nach Abschluss der unter AP1 geplanten Arbeiten begonnen werden können.

AP4: Um die humane Relevanz zu untersuchen, wurde eine 2. Humanstudie vorbereitet, um in einem kontrollierten Studiendesign (randomisiert, Plazebo-kontrolliert, doppelt blind) zu untersuchen, ob der bisher in-vitro beobachtete Schutzeffekt bestimmter Antioxidantien gegen IRA-induzierte Hautschädigung auch unter kontrollierten Bedingungen in menschlicher Haut in vivo nachweisbar ist. Der entsprechende Ethikantrag wird ebenfalls aktuell begutachtet.

AP5: Diese Arbeiten können erst durchgeführt werden, wenn die Arbeiten unter AP1 abgeschlossen wurden.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Nach Bewilligung des Tierversuchsantrages soll umgehend mit der Durchführung der Tierversuche begonnen werden.

AP2: Nach Bewilligung des Ethikantrages soll umgehend mit der Durchführung der klinischen Studie begonnen werden.

AP3: Diese Arbeiten können erst nach Abschluss der unter AP1 beschriebenen Arbeiten begonnen werden.

AP4: Nach Bewilligung des Ethikantrages soll umgehend mit der Durchführung der klinischen Untersuchungen begonnen werden.

AP5: Diese Arbeiten können erst nach Abschluss der unter AP1 beschriebenen Arbeiten begonnen werden.

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Elbe Kliniken Stade-Buxtehude gemeinnützige Gesellschaft mit beschränkter Haftung (GmbH), Bremervörder Str. 111, 21682 Stade		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 003D</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; TP: Epigenetische Veränderungen, Schadensinduktion, Prozessierung und Reparatur		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.04.2008 bis 31.03.2013	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 463.374,24 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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 4:** (a) Bisulfitequenzierung des P16<sup>INK4a</sup> Promotors in den chronisch UVA-bestrahlten HaCaT Zellen (10 Wochen; 4x50 kJ/m<sup>2</sup> pro Woche). (b) Bestimmung der Promotor-Methylierung in wiederholt mit 1400 kJ/m<sup>2</sup> UVA-bestrahlten KH8.2.00 Zellen. **Ergebnisse:** (a) Im Bericht 2010-1 konnte eine UVA-induzierte Promotor-Hypermethylierung an bestimmten „CpG-Islands“ des Tumorsuppressorgens P16<sup>INK4a</sup> in den chronisch UVA-bestrahlten HaCaT Zellen gezeigt werden. Das Ergebnis wurde nun mit Bisulfitequenzierung überprüft. Für die Bisulfitequenzierung (qualitative Bestimmung des Methylierungsstatus) wurde der P16<sup>INK4a</sup> Promotorbereich per PCR amplifiziert und die Amplifikate wurden anschließend mit Bisulfit behandelt und sequenziert. Die Promotor-Hypermethylierung konnte durch Bisulfitequenzierung bestätigt werden. Durch die Bisulfitequenzierung konnte darüber hinaus ein Überblick über den „gesamten“ Methylierungsstatus des P16<sup>INK4a</sup> Promotorbereichs gewonnen werden, da die PCR-Amplifikate 28 „CpG-Islands“ umfassten. Während weniger als die Hälfte der „CpG-Islands“ (~10) in den Kontrollzellen methyliert sind, sind es doppelt so viele „CpG-Islands“ (~20) in den chronisch UVA-bestrahlten HaCaT Zellen. (b) Für weiterführende Untersuchungen wurde eine weitere humane Keratinozytenzelllinie (KH8.2.00) eingeschlossen und die P16<sup>INK4a</sup> Promotor-Methylierung in wiederholt mit 1400 kJ/m<sup>2</sup> UVA-bestrahlten Zellen untersucht. Interessanterweise konnte hier auch eine Hypermethylierung am P16<sup>INK4a</sup> Promotor festgestellt werden (~7 % Methylierung in wiederholt UVA-bestrahlten KH8.2.00 Zellen gegenüber ~0,3 % in der Kontrolle).

**Arbeitspaket 5:** (a) Untersuchung der Bedeutung (z. B. Einfluss auf die Genexpression) der erhöhten H3K9me3 bei P16<sup>INK4a</sup> in wiederholt mit 1400 kJ/m<sup>2</sup> UVA bestrahlten KH8.2.00 Zellen. (b) Untersuchungen epigenetischer Veränderungen bei weiteren Genen im Chromatin wiederholt mit UVA bestrahlter KH8.2.00 Zellen. **Ergebnisse:** (a) Im letzten Bericht hatten wir eine Erhöhung der repressiven Markierung, H3K9me3, (3,1 % in den UVA-bestrahlten Zellen gegenüber 1,9 % in der Kontrolle) und eine Hypermethylierung am P16<sup>INK4a</sup> Promotor (siehe oben, Arbeitspaket 4b) in wiederholt mit 1400 kJ/m<sup>2</sup> UVA-bestrahlten KH8.2.00 Zellen gezeigt. Unsere Transkriptionsanalyse ergab nun, dass diese epigenetischen Veränderungen an P16<sup>INK4a</sup> einen negativen Einfluss auf Genexpression von P16<sup>INK4a</sup> haben und zu einer Reduktion des P16<sup>INK4a</sup> Transkripts um das 6-fache führt. Dies ist im Einklang mit den epigenetischen und transkriptionellen Resultaten der chronisch UVA-bestrahlten HaCaT Zellen. Da Herunterregulierung von P16<sup>INK4a</sup> oft im malignen Melanom und SCC vorkommt, weisen unsere Ergebnisse hier mit den beiden Zelllinien (HaCaT und KH8.2.00) auf mögliche Zusammenhänge zwischen einer epigenetischen Fehlregulation von P16<sup>INK4a</sup> durch UVA und der Hautkarzinogenese hin. (b) Um zu untersuchen, ob UVA-Strahlung epigenetische Veränderung bei weiteren Genen, welche bei der Zellzyklusregulation (z. B. P14<sup>ARF</sup>), Karzinogenese (Hic1), oder epigenetischen Regulation (HDAC1) involviert sind, hervorrufen kann, haben wir unsere ChIP-qPCR Untersuchung zunächst auf P14<sup>ARF</sup>, Hic1 und HDAC1 erweitert. Es wurde keine Veränderung bei der Histonmarkierung H3K27me3 (repressive Markierung) festgestellt. Leichte (nicht signifikante) Abweichungen (~25 %) bei H3K4me3 (permissive Markierung) an Hic1 und bei H3K9me3 (Markierung des Heterochromatins) an P14<sup>ARF</sup> konnten jedoch beobachtet werden. Ob diese Abweichungen zu einer veränderten Transkription der Gene führen und somit eine Bedeutung für die Hautkarzinogenese haben könnten, wird zurzeit mittels Transkriptionsanalyse untersucht.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

- AP4: Umfangreiche Bestimmung des DNA-Methylierungsstatus (Gen-spezifisch und global-genomweit) in rekultivierten Tumorzellen (Hauttumoren, die in Nacktmäusen durch chronisch UVA-bestrahlten HaCaT Zellen induziert sind).
- AP5: Vergleichende Untersuchungen der Markierungen unterschiedlicher Histonmarker in rekultivierten Tumorzellen.

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 004A</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> 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		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.08.2008 bis 31.01.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 1.440.620,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> Prof. Dr. Dr. Huber	

### 1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Vorhaben hat translationale Ziele. Grundlagen-wissenschaftliche Erkenntnisse über die physikalische, biologische und medizinische Wirkung verschiedener Strahlenarten (Photonen, Protonen und Schwerionen) sollen besonders im Hinblick auf ihre klinischen Auswirkungen in der Strahlentherapie und beim Strahlenschutz untersucht werden. Mittels medizinphysikalischer Methoden (Dosimetrie, Bestrahlungsgenauigkeit) wird untersucht, wie Bestrahlungsfelder zeitlich und örtlich an die morphologischen, molekularen und funktionellen Gegebenheiten von Tumoren (Angiogenese, Apoptose und Fibrose) und des Normalgewebes besser angepasst werden können (Adaptive-, Bildgeführte Strahlentherapie auf der Basis von funktionellem Imaging). Molekularbiologische Parameter werden mit radiologischen Daten korreliert, um die lokale Strahlenempfindlichkeit zu definieren. Gesamtziel dieser Untersuchungen ist die Optimierung der Strahlentherapie von Tumorpatienten bei gleichzeitiger Reduktion von Strahlennebenwirkungen.

### 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 Durch transkriptomale Analyse gelang die Identifikation von Genen mit bestimmten tumorbiologischen Funktionen (z. B. BMP Signaling bei strahleninduzierten Lungenfibrose durch TGF-beta Inhibitoren zu nennen).  
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) und auf jetzt 120 Patienten ausgeweitet. Dabei wird die Patientenoberfläche mit einem Linienlaser abgetastet und ein 3D-Oberflächenmodell erstellt, was für die Setup-Korrektur verwendet wird. Die Genauigkeit der Lagerungskorrektur nimmt in der Reihenfolge Gehirn, Kopf/Hals Brust/Thorax und Oberbauch/Becken ab, während der Vergleich mit MV-ConeBeam Unterschied zwischen 3 und 9 mm aufweist.

2.1 Vergleichende Tumor- und Normalgewebsuntersuchungen bei unterschiedlich Dosen und Strahlungsqualitäts-

ten wurden mittels Tumor-Wachstum und Histologie am Modell des Prostatakarzinoms und Spinalmark der Ratte durchgeführt.

2.2 Die transkriptomale Signatur nach Bestrahlung unter Einbeziehung bereits identifizierter Gene mit pro- bzw. anti-angiogener Funktion wurde im Kontext von Inhibitoren von CTGF und TGF-beta Signalen beim Glioblastom untersucht.

2.3 Analysen des Zusammenhangs zwischen Signalinhibitoren und RNA Expression beim Prozess der Lungenfibrose in der Maus von TGF-beta, CTGF und PDGF- Inhibition.

3.1 Blut- und Gewebeuntersuchung von bestrahlten Tumorpatienten (Pankreaskarzinom, Rektumkarzinom) wurden mit biostatistischen Analysen von Tierexperimenten korreliert, z. B. wurde ein IL6 vermittelter Escape Mechanismus einer Kombination von Cetuximab und Strahlentherapie gefunden.

3.2 Quantitativer Vergleich der biologischen Wirksamkeit von Schwerionen vs. Photonen bezüglich definierter biologischer Endpunkte. Insbesondere wurden auch spezielle hochauflösende Mikroskope zur DSB Lokalisation eingesetzt.

4.1.1 Entwicklung und Prüfung von Software zur Lagekorrektur an Patienten, u. a. bei Prostatakarzinompatienten mittels implantierter Markersysteme.

4.1.2 Bei der Bestrahlung von flüssigkeitsgefüllten Ionisationskammern im Kohlenstoff und Protonenstrahl wurde eine hohe Volumenrekombination festgestellt, wofür Korrekturansätze mittels numerischer Näherungsmethoden entwickelt wurden. Experimente im Antiprotonenstrahl am CERN zeigten ebenfalls initiale Rekombination und erhöhte Volumenrekombination. Zwei bekannte Methoden zur Bestimmung der Volumenrekombination wurden verglichen, dabei wurden Inkonsistenzen festgestellt.

#### 4. Geplante Weiterarbeiten

1.1 Analyse der Expressionsmuster von genetischen Netzwerken nach multimodaler Behandlung von Tumoren in Kombination mit Strahlentherapie; 1.2 Patientenstudie zum Vergleich der optisch und radiologisch bestimmten Lagekorrekturen

2.1 Untersuchungen zur strahleninduzierter Apoptose, Permeabilität, Fenestration von EC; 2.2 Blut- und Gewebeuntersuchung von C12 Tumorpatienten zu angiogenen RT Effekte; 2.3 Angiogenese nach TGF-beta Inhibitoren +/- RT in vivo und in vitro

3.1 Blut- und Gewebeuntersuchung von C12-Tumorpatienten mit dem Ziel, die unterschiedliche Wirkung von Photonen- und Schwerionenstrahlen zu verstehen; 3.2 Quantitativer Vergleich der biologischen Wirksamkeit von Schwerionen vs. Photonen in Bezug auf DSB/Apoptose Induktion mittels hochauflösender Mikroskopie

4.1.1 Bildgeführte Strahlentherapie an Lungenkarzinompatienten mit implantierten Markern; 4.1.2 Publikationen zur initialen Rekombination im fortgeschrittenen Revisionsprozess; 4.2 Kombinationsbehandlung +/-RT mit Inhibitoren z. B. im orthotopen Glioblastommodell

#### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Dinkel et al.: Respiratory-Induced Prostate Motion: Characterization and Quantification in Dynamic MRI. Strahlenther Onkol 2011.

Frese et al.: Application of constant vs. variable relative biological effectiveness in treatment planning of intensity-modulated proton therapy. IJ ROBP 79:80-8, 2011

Giske et al.: Local Setup Errors in Image-Guided Radiotherapy for Head and Neck Cancer Patients Immobilized With a Custom-Made Device. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Jun 1;80(2):582-9.

Jensen et al.: A Clinical Concept for Interfractional Adaptive Radiation Therapy in the Treatment of Head and Neck Cancer. IJ ROBP. 2011

Klenke et al.: Celecoxib enhances radiation response of secondary bone tumors of a human non-small cell lung cancer via antiangiogenesis in vivo. Strahlenther Onkol 187:45-51, 2011.

Peschke et al.: Relative biological effectiveness of carbon ions for local tumor control of a radioresistant prostate carcinoma in the rat. Int J Radiat Oncol Biol Phys 79:239-46, 2011.

Roeder et al.: Intensity modulated or fractionated stereotactic reirradiation in patients with recurrent nasopharyngeal cancer. Radiat Oncol. 2011 Mar 1;6:22.

Timke et al.: Randomized controlled phase I/II study to investigate immune stimulatory effects by low dose radiotherapy in primarily operable pancreatic cancer. BMC Cancer 2011.

Zhang et al.: Trimodal Glioblastoma Treatment Consisting of Concurrent Radiotherapy, Temozolomide, and the Novel TGF- $\beta$  Receptor I Kinase Inhibitor LY21097611. Neoplasia 13:537-49, 2011.

Zwicker et al.: A specific inhibitor of protein kinase CK2 delays gamma-H2Ax foci removal and reduces clonogenic survival of irradiated mammalian cells. Radiat Oncol 2011 Feb 10;6(1):15

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Grabengasse 1, 69117 Heidelberg		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 004C</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> 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		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.08.2008 bis 31.03.2012		<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 655.913,60 EUR		<b>Projektleiter:</b> 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 Endothelizellapoptose 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 Tumortherapeutikum
  - 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 haben wir ein Knochenmetastasen Modell für metastasierende nicht kleinzellige Bronchialkarzinome (NSCL, A549 Adenokarzinom) entwickelt. Hierzu wurden zuerst die Tumore subkutan gezüchtet und später auf die ausgehöhlte Schädelkalotte transplantiert. Durch Platzierung des Tumors zwischen der ausgehöhlten Schädelkalotte und transparentem Glas (eingebettet in Knochenzement) wurde ein sogenanntes „Schädel Fenster“ hergestellt, welches die longitudinale Beobachtung der Tumorpathophysiologie sowie Untersuchung verschiedener Parameter wie Tumorwachstum, Invasivität, Leukozyteninfiltration, Angiogenese (Gefäßwachstum und perfusion) mittels Intravitalmikroskopie, erlaubt. Hier konnten wir zum ersten Mal die antiangiogene Wirkung der Strahlentherapie auf NSCL Knochenmetastasen nachweisen. Ferner konnten wir zeigen, dass die selektive Hemmung des Zyklusoxigenase-2 Isoenzym (COX-2) die antiangiogene und tumorinhibitorische Wirkung signifikant verstärkt (Klenke et al. 2011). Da COX-2 Inhibitoren, wie das hier benutzte Celecoxib, bereits für den klinischen Gebrauch zugelassen sind, stellen unsere präklinischen Daten eine vielversprechende Hypothese für die kombinierte Therapie von COX-2 Inhibitoren und Strahlentherapie bei der Behandlung von Knochenmetastasen dar. In diesem Zusammenhang konnten wir mittels genomischen Hochdurchsatz-Untersuchungen ein vielversprechendes neues Gen auf Chromosome 14 (ORF138) entdecken, „NoVel tumour Metastasis-promoting gene“, *NVM-1*. Die Regulation des *NVM-1* Transkript korrelierte mit der Tumor Metastasierung in einer ganzen Reihe von humanen Tumoren und seine Expression konnte mit erhöhter Invasivität/Metastasierung und Modulation von verschiedenen Metastase-assoziierten Genen auch funktionell korreliert werden (Thiele et al. 2011). Die Entdeckung von *NVM-1* stellt somit eine interessante neue Zielstruktur für die Hemmung der Tumormetastasierung dar. Im Bereich der biologischen Radiodosimetrie wurde mittels Messung von DNA Doppelstrangbrüchen in zirkulierenden Leukozyten (im peripheren Blut) ein biologischer Surrogatmarker gefunden, der sehr gut mit unterschiedlichen Bestrahlungsvolumina von Prostata-Karzinom-Patienten korrelierte (Zwicker et al. 2011). Diese Methode könnte zur Feststellung der effektiven Strahlendosis bei akzidentieller Exposition mit ionisierenden Strahlen weiterentwickelt werden und zum Einsatz kommen. Schließlich konnten Arbeiten auf der Ebene von Epithel-Zell-Zell Interaktionen und dem sogenannten „Bystander Effekt“ durchgeführt und publiziert werden. Hierbei fand unsere Arbeitsgruppe, dass zwischen Epithelzellen, insbesondere unter Stressbedingungen, ein ungeahnt hohes Maß an direktem Austausch von zytosolischem Material, sogar größeren Zellorganellen wie Mitochondrien, stattfindet (Domhan et al. 2011). Diese neu entdeckte Art der Zell-Zell Kommunikation findet zumindest teilweise über direkte Verbindungen zwischen zwei oder mehreren Zellen mittels Ausbildung von brückenartigen zellmembranspannenden Tunneln statt. Diese unterscheiden sich bezüglich Größe und Kinetik des Austausches erheblich mit kürzlich von anderen Arbeitsgruppen entdeckten sogenannten „Tunneling-Nano-Tubes“. Diese Entdeckung hat große Implikationen für ein besseres Verständnis des „Bystander Effekts“ welcher bisher über klassische Rezeptor-Liganden Kommunikation und Signaltransduktion zwischen Zellen untersucht wurde.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

Die sehr erfolgreiche Umsetzung der vorgesehenen Arbeiten und das Erreichen von definierten Meilensteinen werden fortgesetzt. Im Verlängerungszeitraum wird der erfolgreiche Abschluss von Arbeiten mit Schwerionenbestrahlung im Mittelpunkt unseres Vorhabens stehen.

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Klenke et al.: Celecoxib enhances radiation response of secondary bone tumors of a human non-small cell lung cancer via antiangiogenesis in vivo. *Strahlenther Onkol.* 2011 Jan;187(1):45-51.

Thiele et al.: Discovery of a novel tumour metastasis-promoting gene, *NVM-1*. *J Pathol.* 2011 Apr 21.

Zwicker et al. Biological in-vivo measurement of dose distribution in patients' lymphocytes by gamma-H2AX immunofluorescence staining: 3D conformal- vs. step-and-shoot IMRT of the prostate gland. *Radiat Oncol.* 2011 Jun 7;6:62.

Domhan et al.: Intercellular Communication by Exchange of Cytoplasmic Material via Tunneling Nano-Tube Like Structures in Primary Human Renal Epithelial Cells. *PLoS One.* 2011;6(6):e21283. Epub 2011 Jun 27.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Ludwig-Maximilians-Universität München, Geschwister-Scholl-Platz 1, 80539 München		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 004D</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Strahlentherapie: Systematische Analyse von Strahleneffekten mit Relevanz für Krebsentstehung und Krebstherapie: Modulation von Zelltodantworten zur gezielten Verbesserung der Strahlenwirkung		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.03.2009 bis 31.10.2011	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 113.209,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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: *Zellkultur*: Etablierung des HCT-116 kolorektalen Zellsystems, in dem verschiedene pro-apoptotische Faktoren sowie Regulatoren für den Zellzyklus durch Knockout genetisch entfernt oder deaktiviert wurden (HCT-116 WT, bax<sup>-/-</sup>, p53<sup>-/-</sup>, p21<sup>-/-</sup>, puma<sup>-/-</sup>, 14-3-3sigma<sup>-/-</sup>).
- AP2: *Charakterisierung der Tumorzelllinien auf Proteinebene*: Charakterisierung der Zelllinien sowie Detektierung pro-apoptotischer Faktoren auf Proteinebene mittels Western Blot Analysen.
- AP3: *Apoptoseinduktion durch Aurora Kinase Inhibitoren +/- ionisierende Strahlung*: 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-apoptotischer Proteine mittels Western-Plot Analysen.
- AP4: *Apoptoseinduktion durch Hsp90-Inhibitoren +/- ionisierende Strahlung*: 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-apoptotischer Proteine mittels Western Blot Analysen.
- AP5: *Etablierung und Nutzung weiterer molekularbiologischer Methoden*: Dazu sollen mittels Immunfluoreszenz-Färbung Proteine nachgewiesen werden, die als Folge der Hsp90-Inhibition eine veränderte Expression 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 eine valide *in vitro*-Untersuchung zur Abschätzung der Wirkung der kombinierten Interventionen.



### 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-Überlebens-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 Zellmorphologie 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.
- AP5: *Nachweis der Cytochrom C Freisetzung mittels Immunfluoreszenz*  
 Um in apoptotischen Zellen eine Freisetzung von Cytochrom C aus Mitochondrien zu detektieren, wurde die Methode der Immunfluoreszenz etabliert. Dabei werden Cytochrom C Protein mit fluoreszenzmarkierten Antikörpern markiert, so dass sich das anschließend fluoreszenzmikroskopisch lokalisieren lässt. Hierzu wurde ein FITC-gekoppelter Antikörper gegen Cytochrom C in Kombination mit einer DAPI- und MitoTracker-Färbung verwendet. Diese Dreifachfärbung ermöglichte eine intrazelluläre Lokalisation von Cytochrom C, das durch Inkubation mit dem Hsp90-Inhibitor aus Mitochondrien ins Zytoplasma freigesetzt wird und anschließend den apoptotischen Zelltod initiiert.
- Klonogenes Überleben*  
 Des Weiteren wurde das klonogene Überleben nach Bestrahlung (1, 3, 5 Gy) im Vergleich zu einer kombinierten Therapie aus Preinkubation 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 eine valide in vitro Untersuchung zur Abschätzung der Wirkung der kombinierten Interventionen.
- Durchflusszytometrie zur Bestimmung sub-diploider Kernpopulationen*  
 Um einen möglichen Einfluss der Hsp90 Inhibitoren auf die Zellzyklusverteilung der zu untersuchenden Zelllinien festzustellen, wurden die Zellkerne mit Propidiumiodid gefärbt. Mittels Durchflusszytometrie wurde über den DNA-Gehalt der Anteil apoptotischer Kerne als sub-diploide Kernpopulation bestimmt (sub-G1). Dazu wurde der Hsp90-Inhibitor in unterschiedlichen Konzentrationen (0, 30, 50, 100, 200, 300 nM) mit aufsteigenden Strahlendosen (0, 1, 3, 5 Gy) kombiniert. Zusätzlich wurde einen zeitlichen Verlauf der Apoptoseinduktion erstellt (0, 12, 24, 36, 48 h). Hierbei zeigte sich mit steigender Konzentration und Inkubationsdauer des Hsp90-Inhibitors eine signifikante Zunahme der sub-diploiden Kernpopulation. Zusätzliche Bestrahlung nach 24h Inkubation mit Inhibitoren verstärkte diesen Effekt, so dass eine radiosensibilisierende Wirkung erzielt werden konnte.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Hierzu sind die Arbeiten abgeschlossen.
- AP2: Hierzu sind die Arbeiten abgeschlossen.
- AP3: Eine Weiterarbeit mit den Aurora Kinase Inhibitoren ist 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: Zusätzlich zu den bisher identifizierten Proteinen, die an der Apoptoseinduktion nach Hsp90-Inhibition beteiligt sind, soll in weiterführenden Arbeiten die Aktivität der Caspasen analysiert werden.

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Forschungszentrum Jülich GmbH, Wilhelm-Johnen-Str., 52428 Jülich		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 005A</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Biodosimetrie: Ein systembiologischer Ansatz für die Strahlenbiodosimetrie und die Analyse der individuellen Strahlensensitivität		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.05.2008 bis 31.12.2011	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 359.968,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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  $\gamma$ -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  $^{125}\text{I}$ -markierten DNA-Triplex-bildenden Oligonukleotiden (*triplex forming oligonucleotide*; TFO), aber auch mittels DNA-inkorporiertem  $^{125}\text{I}$ -UdR, durchgeführt werden. In SCL-II Zellen sollen nach Transfektion mit spezifischen TFOs sowie mit  $^{125}\text{I}$ -UdR die zelluläre Schädigung, die chromosomale Schädigung und die Expressionsänderungen spezifischer Gene untersucht werden.

### 3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- 2.1 Die strahlenspezifischen Genexpressionsänderungen von sechs ausgewählten Indikatorgenen wurden bei drei Spendern des Donorkollektivs nach Behandlung von Lymphozyten mit DNA-schädigenden Substanzen untersucht. Dazu wurden humane periphere Blutlymphozyten mit den DNA-schädigenden Substanzen Paracetamol (25 und 200  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) und Mitomycin C (0,1 und 0,4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) inkubiert und die RNA 6, 24 und 48 h nach Inkubationsbeginn isoliert. Zur Untersuchung der Genexpressionsänderungen wurden qRT-PCRs durchgeführt, wobei für fünf Indikatorgene nur 48 h nach Inkubation mit 0,4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  Mitomycin C ein nur gering ausgeprägter Genexpressionsanstieg detektiert wurde. Dies deutet daraufhin, dass die Indikatorgene eine hohe Strahlenspezifität aufweisen, da erst eine extrem hohe Konzentration an DNA-schädigender Substanz einen vergleichbaren Genexpressionsanstieg bewirkt.
- 2.2 Die durchgeführten Genexpressionsuntersuchungen nach Exposition mit den drei Strahlenqualitäten Alpha-Strahlung,  $\gamma$ -Strahlung und AEE führten zu folgenden Ergebnissen: Es konnte 6 h nach Alpha-Bestrahlung keine signifikante Änderung der Genexpression festgestellt werden; 24 h nach Alpha-Bestrahlung konnten > 500 signifikant veränderte Gene identifiziert werden. Nach  $^{125}\text{I}$ UdR-Exposition (AEE) zeigten ca. 300 Gene eine hoch signifikant veränderte Genexpression. Es konnte keinerlei signifikante Änderung der Genexpression 6 h nach  $\gamma$ -Bestrahlung festgestellt werden. Die signifikant veränderten Gene sind u. a. an folgenden biologischen Prozessen beteiligt: Chromatinorganisation, Apoptose, DNA-Reparatur, Immunsystementwicklung/ Leukozytendifferenzierung und Immunantwort.
- 2.3 Untersuchungen der Genexpression ausgesuchter Gene in SCL-II Zellen nach Einbringung spezifischer  $^{125}\text{I}$ CdR-markierter TFOs erbrachten signifikante Genexpressionsänderungen in den jeweiligen Zielgenen. Untersuchungen zur Doppelstrangbruchfrequenz und zur Koloniebildungsfähigkeit nach Einbringen eines multi-binding-site TFO (~ 7000 Bindestellen im Genom) in einer Tumorzelllinie zeigten eine Zunahme der Doppelstrangbruchfrequenz und eine starke Abnahme der Koloniebildungsfähigkeit gegenüber der Kontrolle.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

- 2.1 Proteinexpressionsanalysen der Indikatorgene SPATA18 und VWCE mit neu erhältlichen Antikörpern mittels Western-Blots und Durchflusszytometrie. Signalweganalysen der nach Bestrahlung signifikant veränderten Gene und Zuordnung dieser Gene zu biologischen Prozessen. Überprüfen der Dosisvorhersagekraft des identifizierten Gensets anhand von individuellen Blutspendern, die nicht zur ursprünglichen Kohorte zählen.
- 2.2 Durchführung von DNA-Microarray-Experimenten 24 h nach 10 Gy  $\gamma$ -Bestrahlung. Datenanalyse und Identifizierung von Genlisten, die die Diskriminierung der drei verschiedenen Strahlenqualitäten erlauben. Die Genexpressionsdaten von Kandidatengenomen sollen mittels quantitativer RT-PCR sowohl 6 h als auch 24 h nach Bestrahlung überprüft werden.
- 2.3 Weitere Untersuchungen zur Doppelstrangbruchfrequenz und Koloniebildungsfähigkeit in  $^{125}\text{I}$ CdR-transfizierten Zellen im Vergleich zu sham-transfizierten Kontrollen mittels 53BP1-Foci-Assay und Colony-Forming-Assay. Durchführung von FISH-Analysen zur Charakterisierung von Translokationen.

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Es ist noch nicht zur Veröffentlichung von Publikationen in peer-reviewed journals gekommen.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinstr. 52, 20251 Hamburg		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 005B</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Biodosimetrie: Systembiologische Analyse der Strahlenbiodosimetrie und Bestimmung der individuellen Strahlenempfindlichkeit		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.05.2008 bis 30.04.2011	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.04.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 213.535,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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

- AP1: Bestimmung von SNPs welche eine Aussage über die zelluläre Strahlenempfindlichkeit und das Risikos von Spätnebenwirkungen (Fibrose) nach Strahlentherapie von Mamma-CA-Patientinnen dienen können.
- AP2: Bestimmung von SNPs welche eine Aussage über die zelluläre Strahlenempfindlichkeit und das Risikos von Akutnebenwirkungen (Erythem) nach Strahlentherapie von Mamma-CA-Patientinnen dienen können.
- AP3: Bestimmung der Assoziation von spezifischen SNP-Mustern und den dazugehörigen Genexpressionsprofilen.
- AP4: Bestimmung des Einflusses von SNPs auf die Induktion und die Reparatur von Doppelstrangbrüchen.
- AP5: Bestimmung des Einflusses von SNPs auf die Expression und die Aktivität spezifischer DSB-Reparaturproteine.

### 3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Da dieser Zwischenbericht auch gleichzeitig den Abschluss des Projektes darstellt, soll neben aktuellen Ergebnissen auch eine Übersicht über den Verlauf des Projektes gegeben werden sowie den erzielten Ergebnissen und Publikationen.

- AP1: In dem ersten Projekt versuchten wir SNPs zu charakterisieren, über die sich der Schweregrad der Spätnebenwirkung Fibrose in Mamma-Ca Patientinnen charakterisieren lässt. Die dabei untersuchten SNPs ATM (G1853A), GSTP1 (A105G), TGFB1 (C-509T), XPD (G751T) und XRCC1 (G399A) zeigten, obwohl in der Literatur diesbezüglich diskutiert, für sich alleine genommen im Gesamtprobenkollektiv keinen signifikanten Einfluss. Erst wenn man die Risiken jedes SNPs zu einem Risk-Score aufaddiert, summieren sich auch die einzelnen Effekte und man erhält einen signifikanten Marker der individuellen Strahlenempfindlichkeit. Dies deutet darauf hin, dass einzelne SNPs einen nur untergeordneten Effekt haben und erst ihre Summierung einen Effekt generiert, der groß genug ist, um aus dem biologischen Bias hervorzustechen.

AP2: In AP2 galt es, SNPs zu charakterisieren, über die sich der Schweregrad der Akutnebenwirkung Erythem in Mamma-Ca Patientinnen charakterisieren lässt. Die dabei untersuchten SNPs ATM (G1853A), GSTP1 (A105G), TGFB1 (C-509T), XPD (G751T) und XRCC1 (G399A) zeigten, konform mit dem Ergebnis aus Projekt 1, ebenfalls einzeln genommen keinen signifikanten Einfluss. Erst bei der Aufgliederung der Patienten nach Brustvolumen ( $<750 \text{ cm}^3$  und  $\geq 750 \text{ cm}^3$ ) zeigt der TGFB1-SNP einen signifikanten Effekt.

Dies bestätigt zum einen die These des untergeordneten Effekts von einzelnen SNPs aus Projekt 1 und zeigt zum anderen, dass Confounding Factors diese Effekte noch überlagern können.

AP3: Es sollte die Frage geklärt werden, ob der SNP TGFB1 (C-509T), der schon Bestandteil der ersten beiden Projekte ist, einen Einfluss auf die zelluläre Strahlenempfindlichkeit hat. Dafür verwendeten wir drei Kollektive: 124 Mamma-Ca Patientinnen, 60 eineiige Zwillingspaare und 18 Fibroblastenzelllinien. In ihnen untersuchten wir den Einfluss des SNPs auf die Genexpression (Zwillinge und Fibroblasten), die Proteinexpression (Fibroblasten) und die zelluläre Strahlenempfindlichkeit (Zwillinge, Fibroblasten, Mamma-Ca Patientinnen).

Mit dieser Arbeit konnten wir erstmals zusammenhängend den Einfluss des TGFB1-SNPs untersuchen und den fehlenden Einfluss auf die zelluläre Strahlenempfindlichkeit und die Zwischenstufen Gen- und Proteinexpression aufzeigen

AP4: Wir untersuchten den summierten Einfluss von SNPs im Bereich der Schadensinduktion (ROS), DNA-Reparatur und dem generellen Signalling auf die klinischen Endpunkte Fibrose und Erythem sowie der zellulären Strahlenempfindlichkeit in Mamma-Ca Patientinnen. Dafür erweiterten wir das SNP-Kollektiv aus Projekt 1 und 2 auf 15 relevante SNPs, ordneten sie den drei Bereichen zu und generierten jeweils einen Risk-Score wie schon in Projekt 1 beschrieben. Dabei konnten wir zeigen, dass SNPs aus dem Bereich der DNA-Reparatur und dem Signalling signifikant die schwere der Akutnebenwirkung Erythem und die individuelle Strahlenempfindlichkeit beschreiben können. Für die Fibrose konnten wir mit unserem SNP-Kollektiv keinen prädiktiven Risk-Score generieren. Zusätzlich scheinen SNPs im Bereich der Schadensinduktion ebenfalls eine untergeordnete Rolle zu spielen.

AP5: Keine für den angegebenen Berichtszeitraum

#### 4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Keine für den nachfolgenden Berichtszeitraum.

AP2: Keine für den nachfolgenden Berichtszeitraum.

AP3: Keine für den nachfolgenden Berichtszeitraum.

AP4: Keine für den nachfolgenden Berichtszeitraum.

AP5: Bestimmung relevanter Proteine in der 2D-Gelelektrophorese und anschließende Validierung in 17 Fibroblastenzelllinien. Im zweiten Schritt sollen dann für diese Proteine relevante SNPs bestimmt und in einem größeren Probenkollektiv überprüft werden.

#### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Zschenker, O.; et al.: Association of single nucleotide polymorphisms in *ATM*, *GSTP1*, *SOD2*, *TGFB1*.

Raabe, A.; et al.: Association of single nucleotide polymorphisms in the genes *ATM*, *GSTP1*, *SOD2*, *TGFB1*, *XPD* and *XRCC1* with risk of severe erythema after breast conserving radiotherapy.

Reuther, S.; et al.: No effect of transforming growth factor b1 mpromotor polymorphism C-509T on *TGFB1* gene expression, protein secretion, or cellular radiosensitivity.

Reuther, S.; et al.: Prediction of early and late tissue effects after breast conserving radiotherapy using SNP based risk scores.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 005C</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> 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		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.05.2008 bis 30.04.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 818.910,36 EUR	<b>Projektleiter:</b> Prof. Dr. Iliakis	

### 1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

**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 Nucleosidanaloge wie  $\beta$ -araA,  $\beta$ -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 Tumorzelllinien wird im Klonogenitätstest untersucht. Zusätzlich werden Fibroblasten und Lymphozyten aus Patienten mit Kopf-Hals- und Lungentumoren mit und ohne Spätfolgen 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:** Experimente zur Untersuchung der Doppelstrangbruchreparatur in kultivierten Tumorzellen mit Hilfe von linearisierten Plasmiden wurden fortgeführt. Auch bei Verwendung extrachromosomaler Reparatursubstrate

deuteten die Daten auf eine Hemmung der HRR durch  $\beta$ -araA hin, während das NHEJ weitestgehend unbeeinflusst blieb. Experimente zum Zellüberleben mit elutrierten A549 Zellen zeigten, dass  $\beta$ -araA auf S- und G2-Phase Zellen eine deutlich stärkere zytotoxische Wirkung ausübt. Der Replikationsinhibitor Hydroxyharnstoff (HU) zeigte in Bestrahlungsexperimenten auch Sensibilisierung die aber deutlich schwächer ausfiel als nach Behandlung mit  $\beta$ -araA. Behandlung mit dem Polymerase  $\alpha$  Inhibitor Aphidicholin führte zu keiner Sensibilisierung.

**Ziel 2:** Bisherige Überlebensexperimente haben gezeigt, dass die Induktion von Doppelstrangbrüchen (DSBs) durch I-SceI in A549 Klonen mit neun Integrationsstellen in inkompatibler Orientierung zu einem Absterben der Zellen führt. PCR Experimente wurden durchgeführt mit Primern welche die beiden I-SceI Restriktionsschnittstellen flankieren um anhand der erhaltenen Sequenz zu analysieren, wie Reparaturmechanismen solche komplexen DSBs reparieren. Anhand von Sequenzvergleichen konnten wir feststellen, dass einige Rekombinationsstellen größere Deletionen aufwiesen, welche sich über die I-SceI Restriktionsstellen upstream und downstream erstreckten, was auf fehlerhafte Reparatur hinweist. Live Cell Imaging Experimente mit EGFP gekoppeltem 53BP1 transfizierten Zellen zeigten eine Erhöhung der EGFP-53BP1 Foci in I-SceI transfizierten Zellen, was auf die DSB-Induktion durch I-SceI hindeutet. Viele der I-SceI transfizierten Zellen wiesen in diesem Zeitraum Apoptose auf, was auf den p53 positiven Status von A549 zurückzuführen sein könnte.

**Ziel 3:** Von den 29 selbst etablierten primären Fibroblasten aus Patienten mit Kopf-Hals Tumoren mit unterschiedlichem Grad an Fibrose wurden 18 bezüglich klonogenes Überleben nach Bestrahlung mit 7,5 Gy LD (0,0125 Gy/min, low dose rate), und 14 auch nach 3,5 Gy HD (1,8 Gy/min, high dose rate) charakterisiert. Die mittleren Überlebensdaten variierten von 1,0 % bis 4,2 % 7,5 Gy LD und 7,1 % bis 29 % nach 3,5 Gy HD. In 15 Fibroblasten wurde der residuelle Anteil an DNA Doppelstrangbrüchen 24 h nach Bestrahlung mit einer hohen Einzeldosis von 120 Gy ermittelt. Der Anteil residueller DSB mit Werten zwischen 10,1 % bis 32,8 % in der Gelelektrophorese ergab keine Korrelation mit dem Überleben nach 7,5 Gy LD oder 3,5 Gy HD.

**Ziel 4:** Der Einfluss der ATM-abhängigen Signalkaskade auf die Reparatur nach Einzeit- und fraktionierter Bestrahlung von primären Fibroblasten wurde untersucht. Hierzu wurden von den primären Fibroblasten 3 mit unterschiedlicher Überlebensfraktion und unterschiedlichem Anteil an residuellen DSB für weitere Analysen zur Bestimmung der  $\gamma$ H2AX Foci ausgewählt. Die mittlere Anzahl initialer Foci 30 min nach Bestrahlung mit 1 Gy war nicht signifikant unterschiedlich. Behandlung der Zellen mit ATM Inhibitor (20  $\mu$ M) 1 h vor Bestrahlung führte zu einer signifikanten Reduktion der initialen und zu einer Steigerung der residuellen Foci. Fraktionierte Bestrahlung mit 2 Gy in Abständen von 24 h führte in allen Fällen zu einer Steigerung der residuellen  $\gamma$ H2AX Foci, als Maß für die Akkumulation von DNA Doppelstrangbrüchen. Der relative Anstieg der Anzahl  $\gamma$ H2AX Foci, nach Dosen von 2x2 Gy, 3x2 Gy und 4x2 Gy im Vergleich zu 1x2 Gy, als Maß für die Fraktionierungsempfindlichkeit, war jedoch bei den Fibroblasten deutlich unterschiedlich ausgeprägt.

Bezüglich des Einflusses der Chromatinstruktur auf die Induktion und Reparatur von DSB wurden weitere Chromatin-Immünpräzipitationsanalysen zur unterschiedlichen Lokalisation und Persistenz von DSB im Hetero- versus Euchromatin durchgeführt. Die Daten zeigen einen 2 fach gesteigerten Anteil von  $\gamma$ H2AX im Euchromatin 1 h nach Bestrahlung und eine doppelt so starke Persistenz von  $\gamma$ H2AX im Heterochromatin 24 h nach Bestrahlung.

#### 4. Geplante Weiterarbeiten

**Ziel 1:** Die Experimente mit linearisierten Plasmiden in Zelllinien werden zu Ende geführt. Der strahlensensibilisierende Effekt von Nucleosidanalogen soll im Koloniebildungsassay mit HR Mutanten untersucht werden. Auch der Effekt von Nucleosidanalogen auf Backup-NHEJ soll untersucht werden. Schließlich soll der Effekt von Nucleosidanalogen auf die Induktion von Chromosomenaberrationen in bestrahlten humanen Lymphozyten bestimmt werden.

**Ziel 2:** Das Modellsystem soll auf p53 defiziente Zellen ausgeweitet werden um zellspezifische Effekte auszuschließen und Apoptose zu reduzieren. Auch der Beitrag verschiedener Reparaturwege auf die Reparatur von definierten DSB soll anhand von genetischen Modellen untersucht werden. Dafür wurde die CHO Zelllinie CHO10B4 ausgewählt und drei weitere Mutanten, XRS6, XR-C1-3 und irs1 SF, defizient in Ku80, DNA-PKcs und XRCC3, um mit diesen Modellsystemen den Beitrag von NHEJ und HR auf die Reparatur von Enzym induzierten komplexen DNA Schäden zu untersuchen.

**Ziel 3:** Es werden weitere Fibroblasten in die Untersuchungen bezüglich Reparaturfähigkeit und Fraktionierungssensitivität sowie ATM Abhängigkeit aufgenommen.

**Ziel 4:** Einfluss der ATM-abhängigen Signalkaskade und der Chromatinstruktur auf die Reparatur wird weiter untersucht. Insbesondere werden Kolonieüberlebensdaten generiert. In Kooperation mit Jülich werden die Resultate der Chipanalysen weiter detailliert ausgewertet und validiert. Der Einfluss der Checkpointkinasen Chk1 und Chk2 auf die Reparatur und Strahlenempfindlichkeit von Gliomlinien wird untersucht.

#### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Universität Rostock, Universitätsplatz 1, 18055 Rostock		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 005D</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Biodosimetrie: Ein systembiologischer Ansatz für die Strahlenbiodosimetrie und der Analyse individueller Strahlenempfindlichkeit		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.05.2008 bis 31.10.2011	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 180.254,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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 Dr. Kriehuber (Forschungszentrum Jülich) analysieren wir die erstellten Microarray-Daten von Blutproben vor und nach der Behandlung mit ionisierender Strahlung in Hinblick auf das Vorhabensziel des Verbundprojektes.

### 2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

### 3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Ergebnisse des letzten Berichtszeitraums:

Im 2. Halbjahr 2010 haben wir begonnen, die experimentellen Daten des Niedrigdosisbereiches auszuwerten. Die Auswertung umfasste eine statistische Analyse zur Identifikation signifikant regulierter Gene als auch eine funktionelle Analyse zur Identifikation von induzierten Signalwegen und zellulären Funktionen. Zudem haben wir begonnen, die Vorhersagemöglichkeiten von niedrigen Strahlungsdosen, 0.02 Gy, 0.1 Gy, zu evaluieren (siehe Berichterstattung 1. Halbjahr 2010). Alle drei Arbeitspunkte mit Schwerpunkt auf dem zuletzt aufgeführten wurden in dem aktuellen Berichtszeitraum weitergeführt und in einem Manuskript für eine Publikation zusammengefasst.

Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse dieses Berichtszeitraums:

Eine statistische Analyse der Microarray-Daten im Niedrigdosisbereich (0.02 Gy und 0.1 Gy) ergab ei-



ne signifikante Regulation von 144 Genen 48 h nach Bestrahlung. Als signifikant wurden Gene mit einem FDR korrigierten p-Wert  $< 0.5$  bezeichnet. 44 dieser Gene zeigten eine verminderte Expression, die restlichen 100 zeigten eine erhöhte Expression nach Bestrahlung. 24 h Stunden nach Bestrahlung konnten wir mit oben genannten Kriterien keine Signifikanzen identifizieren. Dieses Ergebnis stellt einen Unterschied zu den Ergebnissen dar, die wir im mittleren und hohen Dosisbereich erzielten. Zwar war auch im mittleren und hohen Dosisbereich ein zeitabhängiger Expressionsverlauf zu erkennen (steigende Anzahl an Signifikanzen mit späterem Zeitpunkt nach Bestrahlung), allerdings waren beispielsweise im mittleren Dosisbereich (0.5 Gy - 1 Gy) schon 6h nach Bestrahlung 160 Gene signifikant reguliert (Bonferroni korrigierter p-Wert  $< 0.05$ ). Das Ergebnis zeigt, dass die Expressionsänderungen nach Bestrahlung mit 0.02 Gy und 0.1 Gy wesentlich geringer ausfallen. Zudem zeigte ein Vergleich mit den zuvor untersuchten Strahlungsdosen, dass nur insgesamt 33 Gene in allen drei Dosisbereichen (gering, mittel, hoch) gleichermaßen signifikant reguliert waren. 105 Gene zeigten eine Änderung im Niedrigdosisbereich aber nicht in den anderen Strahlungsbereichen.

Bezüglich der Identifikation einer Gensignatur für die Vorhersage von geringen Strahlungsdosen haben wir in diesem Berichtszeitraum unsere Vorhersagemethode an den Niedrigdosisbereich angepasst. Hierzu gehören Anpassungen an die Kreuzvalidierung, an die Identifikation signifikanter Gene und an die Selektion der Gene mit hohen Expressionsänderungen nach Bestrahlung. Unsere modifizierte Methode konnte 9 potentielle Biomarker identifizieren, mit denen eine akkurate Vorhersage von 0 Gy, 0.02 Gy und 0.1 Gy bestrahlten Proben ermöglicht wird. Die Gensignatur enthält kaum Überschneidungen mit der bereits erstellten Gensignatur für den hohen und mittleren Dosisbereich (16 Gene). Die Funktion von den neu selektierten Genen im Bereich der zellulären Strahlungsantwort ist bisher zum Großteil unbekannt und könnte ein Ansatzpunkt für weitere Forschungen bieten.

#### **4. Geplante Weiterarbeiten**

Um unsere Ergebnisse im Niedrigdosisbereich zu untermauern, müssen diese experimentell validiert werden. Zudem ist eine rechnerbasierte, externe Validierung unserer Methode als auch unserer Gensignatur auf Datensätzen anderer Arbeitsgruppen oder Plattformen empfehlenswert.

Wie bereits im letzten Bericht angedeutet, werden wir uns in Zukunft genauer mit den Interaktionen der von uns identifizierten Gene nach Bestrahlung beschäftigen. Hierfür ist es sinnvoll, einen systembiologischen Ansatz zu wählen, mit dem das Verhalten großer Netzwerke (beispielsweise von Apoptose-Netzwerken) auch ohne quantitative Daten untersucht werden kann. Ein Ansatz der dieses bietet, ist die sogenannte qualitative Modellierung, zu denen auch die logischen Ansätze, wie die boolesche Modellierung, zählen. Im Zuge dessen würden wir die zellulären Mechanismen der Strahlungsantwort, die beispielsweise zu einer zeit- und dosisabhängigen Expressionsantwort führen, qualitativ untersuchen. Interessant hierbei wird die Identifikation kritischer Subnetzwerke, Key Regulatoren und Prozesse, die möglicherweise die biologische Basis für das durch Strahlung induzierte Krebsrisiko darstellen. Ein Analyse der zellulären Mechanismen induziert durch geringe Strahlungsdosen im Vergleich zu mittleren oder hohe Strahlungsdosen ist hier von besonderem Interesse, da bisher nicht geklärt ist inwieweit die Strahlungsdosis das Krebsrisiko beeinflusst.

#### **5. Berichte, Veröffentlichungen**

Gene expression analysis in Jurkat cells after exposure to I-123-iododeoxyuridine,  $\gamma$ -rays and  $\alpha$ -particles, Marcus Unverricht-Yeboah, Sonja Boldt, Ulrich Giesen, Ekkehard Pomplun, O.Wolkenhauer, Ralf Kriehuber, 14<sup>th</sup> International Congress of Radiation Research, Warschau  
 Identification of radiation-specific gene expression changes in human PBL after ex vivo irradiation suitable for biodosimetric applications, Katja Knops, Sonja Boldt, Olaf Wolkenhauer, Ralf Kriehuber, 14<sup>th</sup> International Congress of Radiation Research, Warschau

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 006A</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: Modifikation der molekularen Umgebung von Radionukliden und Bildgebung der Radionuklidmarkierten Substanz - Target Interaktion im Tiermodell		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.07.2008 bis 31.12.2011	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 861.506,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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 Kombinationstherapie entwickelt werden.

### 2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

### 3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- 2.1 Die routinemäßige Herstellung für die *in vivo*- bzw. *in vitro*-Experimente benötigten [<sup>90</sup>Y]Y-CHX-A''-DTPA-Cetuximab-Konjugate für die Arbeiten von TP 3 bis TP 7 wurde mit reproduzierbarer hoher Qualität (98 %ige radiochemische Reinheit; spezifische Aktivität von 1,2 GBq/mg) erfolgreich fortgeführt. Das Markierungsprotokoll wurde weiterentwickelt, so dass nun bei Bedarf Konjugate mit spezifischen Aktivitäten von 8-9 GBq/mg (für <sup>90</sup>Y) zur Verfügung stehen. Es war notwendig, als Negativkontrolle für die Experimente einiger TP ein CHX-A''-DTPA-IgG1 Konjugat (isotyper Antikörper) herzustellen. Es konnte ein Konjugat hergestellt werden, welches ca. ein CHX-A''-DTPA pro Antikörper aufwies, welches daher mit der routinemäßig genutzten Charge nicht als Referenz eingesetzt werden konnte. Es konnte gezeigt werden, dass das Konjugat *in vitro* (Membranbindungsassay), sowie das radiomarkierte Konjugat *in vivo*

- (PET) nicht an EGFR bindet, was die EGFR-Spezifität des o.g. [<sup>90</sup>Y]Y-CHX-A''-DTPA-Cetuximab-Konjugats bestätigt. Zur Etablierung des Membranbindungsassays (s. zu 2.2.) wurde als Referenzverbindung ein Cetuximab-NOTA Konjugat hergestellt, isoliert, charakterisiert, mit <sup>64</sup>Cu radiomarkiert und erfolgreich eingesetzt.
- 2.2 Im Rahmen einer Diplomarbeit (Anita Jacob) wurde erfolgreich ein Membranbindungsassay, mit dem die Affinität der Konjugate nun routinemäßig getestet werden kann, etabliert. Für die routinemäßig genutzte Charge des Cetuximab-Konjugats ergab sich ein K<sub>i</sub> von 0,3 nM, welcher mit nativem Cetuximab quasi übereinstimmt.
  - 2.3 Weiterführung der Langzeitstudie/Tierversuchsvorhaben „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) (Zusammenarbeit mit Prof. M. Baumann, PD Dr. med. Zips und Frau Koi, Klinik für Strahlentherapie, TU Dresden). Diese Studie wird im HZDR durchgeführt.  
Mittlerweile kann als wichtigstes Ergebnis der Arbeiten in den TP des Gesamtvorhabens festgestellt werden, dass die Kombination von [<sup>90</sup>Y]Y-CHX-A''-DTPA-Cetuximab und externer Röntgenbestrahlung zu einer deutlichen Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle führt. Ganz offenbar bewirkt die Kombination von externer mit interner Bestrahlung eine höhere Gewebetoxizität als nur externe Bestrahlung gleicher Dosis.
  - 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.
  - 2.5 Die mit den PET-Radionukliden (<sup>64</sup>Cu, <sup>86</sup>Y) markierten Cetuximab-Derivate wurden mit PET an tumortragenden Tieren untersucht, um die Bioverteilung und -kinetik der Substanzen bildgebend darzustellen. Die untersuchten Derivate zeigten ganz ähnliche Verteilungsmuster. Ein Vergleich mit einem dem [<sup>86</sup>Y]Y-CHX-A''-DTPA-Cetuximab strukturell ähnlichen aber nicht an EGFR bindenden IgG1-Antikörper ergab eine weitgehend ähnliche Verteilung im Organismus, mit dem Unterschied, dass die Anreicherung im Tumor wie im Muskel praktisch gleich war, was ein Beweis für die spezifische Bindung des [<sup>86/90</sup>Y]Y-CHX-A''-DTPA-Cetuximab ist.
  - 2.6 Die Auswertung der Ergebnisse wurde in Form der Dissertation von Martin Zenker und Publikationen fortgeführt.

#### 4. Geplante Weiterarbeiten

- 2.1 Der Forschungs- und Entwicklungsaspekt dieses Arbeitspakets ist abgeschlossen. Die routinemäßige Herstellung von radiomarkiertem Cetuximab für die Teilprojekte wird bis zum Projektende fortgeführt.
- 2.2 Mit dem Abschluss der o.g. Diplomarbeit wird dieses Arbeitspaket auch abgeschlossen sein.
- 2.3 Untersuchungen mit einer zweiten Tumorentität werden fortgeführt, um die Therapieeffektivität auch für andere Tumorentitäten zu zeigen.
- 2.4 Die Dissertation wird voraussichtlich im Laufe dieses Jahres abgeschlossen sein. Darüber hinaus werden die ausgewerteten Ergebnisse in Fachzeitschriften publiziert.

#### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Vorträge (Konferenzbeiträge):

Molecular imaging of radio- and NIR-labeled EGFR-antibody in tumor bearing mice, Bergmann, R.; Zenker, M.; Pietzsch, J.; Walther, M.; Heldt, J.-M.; Pietzsch, H.-J.; Steinbach, J.

Erste Ergebnisse zur Untersuchung des Uptakes von Y-90-Cetuximab in vitro an FaDu-Monolayer-Zellen, Runge, R.; Ingargiola, M.; Foerster, C.; Freudenberg, R.; Wunderlich, G.; Heldt, J.-M.; Zenker, M.; Steinbach, J.; Cordes, N.; Kunz-Schughart, L.; Kotzerke, J.

Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Nuklearmedizin 2011, 13.-16.04.2011, Bregenz, Österreich

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 006B</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> 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		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.07.2008 bis 31.12.2011	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 854.372,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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 ( $^{90}\text{Y}$ -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, Asservation 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): Bestätigende Ergebnisse zur Penetrationskinetik und Verteilung von C225 in 3D Kultur konnten in einem zweiten Plattenepithelkarzinom-Sphäroidmodell erhoben werden. Der Einsatz von 2D Kultursystemen mit Extrazellulärmatrix-Beschichtung wurde implementiert und zeigte keinen Einfluss von C225 bzw. EGFR-Hemmung auf die Zelladhäsion. (C/D) Anhand kompetitiver radioaktiver Bindungsassays wurde final bewiesen, dass weder in 2D noch in 3D Kultur ein Verlust der zellulären Bindungsaffinität von C225 durch Chelator und Radionuklid auftritt. Die Aufnahmekinetik von [ $^{90}\text{Y}$ ]Y-CHX-A''-DTPA-C225 im Sphäroid entsprach dem unmarkierten therapeutischen Antikörper. In Langzeitnachinkubation von 3D Kulturen mit [ $^{90}\text{Y}$ ]Y-CHX-A''-

DTPA-C225 konnte die vollständige Bindung der Radioaktivität im Sphäroid bewiesen werden. Eine EGFR freie 3D Kulturkontrolle zeigte keine vergleichbare Bindung von [<sup>90</sup>Y]Y-CHX-A''-DTPA-C225. Erstmals konnten wir an einem 2D Assay zeigen, dass das klonogene Überleben nach externer Bestrahlung und [<sup>90</sup>Y]Y-CHX-A''-DTPA-C225 Exposition eindeutig mit die EGFR Expression korreliert. Finale Untersuchungen an 2D und 3D Kulturen zur Komplettierung der Daten und Erkenntnisse unter der genannten Einschränkung sind angelaufen. (E): Datensammlung und -analytik wurden fortgeführt; wesentliche Ergebnisse wurden auf nationalen und internationalen Kongressen/Symposien vorgestellt.

TP7 (A): Für in vivo Untersuchungen kamen humane Tumorxenograftmodelle (FaDu, A431, UT-SCC5) in Nacktmäusen zum Einsatz. (B): Der Nachweis von C225 erfolgte ex vivo durch Immunfluoreszenz-Färbungen und Western Blot-Analysen 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 (14 Gy, 20 Gy, 26 Gy, 32 Gy und 38 Gy) und anschließender interner Bestrahlung durch [<sup>90</sup>Y]Y-CHX-A''-DTPA-C225 (2,8 MBq/Maus) in FaDu Tumoren wurden abgeschlossen. Die vorläufigen Ergebnisse (Tiere zum Teil noch in Nachbeobachtung) zeigen, dass die Kombination von externer und interner Bestrahlung die lokale Tumorkontrolle signifikant zur alleinigen externen Bestrahlung verbessert. Um festzustellen, ob die Ergebnisse abhängig von der Rezeptorexpression sind, wurden die Kombinationsexperimente mit einem zweiten Tumormodell (UT-SCC5) mit niedriger EGFR-Expression begonnen.

TP8: (A) Das Arbeitspaket ist abgeschlossen. (B) Auf Basis der im Rahmen des Arbeitspaketes etablierten Methoden wurde die bereits beschriebene unspezifische, nicht Rezeptor-assoziierte, lang anhaltende Akkumulation des therapeutischen Antikörpers in verschiedensten Geweben der Maus und deren Unabhängigkeit vom Immunsystems verifiziert. (C) Die Untersuchungen an der Mundschleimhaut unter Bestrahlung wurden weitgehend abgeschlossen. Um die Wirkung einer spezifischen Anreicherung in Plattenepithelien zu testen, wurde versucht, das organotypische Modell in-vitro rekonstituierter humaner Epidermis weiterzuentwickeln. Trotz vielfältiger Modifikationen zeigte sich das Modell nach wie vor nicht für weiterführende Studien mit Cetuximab geeignet. (D) Die Asservierung von Material nach Applikation von [<sup>90</sup>Y]Y-CHX-A''-DTPA-C225 für weitergehende Untersuchungen (unspezifische Toxizität) ist abgeschlossen. (E) Die Auswertung der Daten erfolgt wie bisher fortlaufend.

#### 4. Geplante Weiterarbeiten

TP3: Abschluss der Arbeitspakete (C/D) und Komplettierung des Arbeitspaketes (E) Zytotoxische Effekte des Radionuklid-konjugierten C225-Antikörperkonjugates im Vergleich zu unkonjugiertem C225 mit und ohne externe Bestrahlung im Matrix-basierten 2D-Assay und in Sphäroidkultur sind zu verifizieren.

TP7: Fortsetzung Arbeitspakete (B)-(D) mit Schwerpunkt Dosisseffekt der kombinierten Behandlung, Weiterführung der Kombinationsexperimente mit zweiter Tumormodell (UT-SCC5) in vivo und Auswertung der Tumorstadiumsverzögerung an einem weiteren Tumormodell mit hoher EGFR-Expression. Fortsetzung der Untersuchung des Einflusses tumorpathophysiologischer Parameter (z. B. Perfusion) nach Bestrahlung.

TP8: Fortsetzung Arbeitspakete (B)-(E). Es wird der Effekt des Dosisetrags im in vivo Mausmodell durch die unspezifische Anreicherung von radiomarkiertem Cetuximab – welche auch beim Patienten angenommen werden muss – bestimmt. Alle entsprechenden Organe und Gewebe sind asserviert. Es erfolgt der Abschluss des Vorhabens (F) zum Zeitpunkt des Projektendes. Die Verfügbarkeit bzw. Optionen zur Generierung einer gentechnisch veränderten Maus mit Expression des humanen EGFR werden weiter geprüft.

#### 5. Berichte, Veröffentlichungen

I. Eke, et al.: The radiosensitizing effect of Cetuximab is attenuated by activation of JNK2 signaling. 16th International AEK Cancer Congress from 16th-18th, Düsseldorf, March, 2011. Vortrag

I. Eke, et al.: Feuer und Eis oder JNK2 und Cetuximab: Strahlenempfindlichkeit und Signaling in 3D versus 2D Plattenepithelkarzinomzellkulturen. 17. Deutscher Kongress für Radioonkologie, Strahlenbiologie und Medizinische Physik (DEGRO), Wiesbaden, Juni, 2011. Vortrag.

L. Koi, et al.: Kombinierte interne und externe Bestrahlung von Tumoren: erste Ergebnisse in FaDu Tumoren. Exp. Strahlenther. Klin. Strahlenbiol. 20, 2011, 105-109 (ISSN 1432-864X). Ausführlicher Abstrakt, Vortrag

M. Ingargiola, et al.: Zellbasierte Testung der Bindungsaffinität von Cetuximab-Konjugaten zur Radionuklidmarkierung. Strahlenther Onkol 2011; 187:95 (Abstrakt DEGRO 17;Wiesbaden) Postertalk- POSTERPREIS

M. Ingargiola, et al.: Prerequisites for testing a new Cetuximab-based radiotherapeutic approach in multicellular tumor spheroids Abstrakt, Exp.Strahlenther. Klin. Strahlenbiol. 20,2011,123(ISSN 1432-864X). POSTERPREIS

L. Schneider, et al.: Cetuximab-mediated radiosensitization is diminished by activation of JNK2 via EGFR-JIP-4 interaction. 12. Internationales Wolfsberg Meeting on Radiation Molecular Biology, Ermatingen, Schweiz, Juni, 2011. Proceedings of the 12th Wolfsberg Meeting on Molecular Radiation Biology/Oncology, 2011, Poster

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20251 Hamburg		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 006C</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: Einfluss von EGFR-gerichteten Radionucleotid-markierten Substanzen auf die DNA-Reparatur nach externer Bestrahlung		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.07.2008 bis 30.09.2011	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 122.434,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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

- A) Charakterisierung geeigneter Zelllinien: siehe Zwischenbericht 2010 I
- B) Etablierung des Einsatzes Radionuklid-markierter Substanzen in der Zellkultur: siehe Zwischenbericht 2010 I
- C) Einfluss Radionuklid-markierter Substanzen auf die Erzeugung und Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen (DSBs): siehe Zwischenbericht 2010 II

- Zur weiteren Kontrolle wurde untersucht, ob der an den Antikörper Cetuximab gekoppelte Chelator DTPA die Bindung des Antikörpers an die Zellen beeinträchtigt und dadurch die Anzahl detektierbarer Doppelstrangbrüche (DSBs) verändert. Hierzu wurden UTSCC14 Zellen entweder mit Cetuximab allein oder mit dem Chelator gebundenen DTPA-Cetuximab vorinkubiert, mit 0.3Gy Röntgenstrahlung bestrahlt und die dadurch erzeugten DSBs 15 min später mit Hilfe der  $\gamma$ H2AX Foci Technik ermittelt. Es wurde kein Unterschied in der Anzahl an  $\gamma$ H2AX Foci zwischen bestrahlten, zusätzlich Cetuximab oder DTPA-Cetuximab behandelten Zellen festgestellt.
- Um einen Anhaltspunkt über die durch 90Y-DTPA-Cetuximab applizierte Dosis zu erlangen, wurden niedrig, mittel und hoch EGFR exprimierende Zellen (UTSCC15, FaDuDD, UTSCC14) einerseits mit 1Gy Röntgenstrahlung sowie andererseits mit 90Y-DTPA-Cetuximab (3 h bei 4 °C) bestrahlt und die dadurch erzeugten DSBs in Form von  $\gamma$ H2AX Foci bestimmt. Während die Anzahl an DSBs nach Röntgenbestrahlung wie erwartet in allen drei getesteten Zelllinien konstant war (ca. 36 Foci / Zelle), wurde nach 90Y-DTPA-Cetuximab Inkubation eine zunehmende DNA-Schädigung mit ansteigender EGFR Menge beobachtet. Die in den 3 Zelllinien verabreichte Dosis entsprach danach (ermittelt durch den Vergleich mit 1Gy) in UTSCC15 19mGy, in FaDuDD 94mGy und in UTSCC14 382mGy. Die Membran-assoziierte EGFR Menge bestimmt demnach eindeutig die über 90Y-DTPA-Cetuximab applizierbare Strahlendosis.
- Wie bereits zuvor in ersten Experimenten mit verschiedenen HNSCC Zelllinien gezeigt, ist die Anzahl durch 90Y-DTPA-Cetuximab erzeugter (initialer) DSBs klar abhängig von der Membran-assoziierten EGFR-Menge. Aufgrund der sehr großen Relevanz dieser Daten wurden diese Experimente nochmals mit den Zell-

linien UTSCC15, SAS, Cal33, FaDuDD, SAT und UTSCC14 wiederholt. Die Ergebnisse wurden bestätigt und dadurch abgesichert.

- Im Gegensatz zu den Experimenten zum Nachweis durch 90Y-DTPA-Cetuximab erzeugter DSB, die zur Unterdrückung potentieller Reparaturprozesse bei 4 °C durchgeführt werden mussten, ist eine Inkubation bei 37 °C natürlich von größerer klinischer Relevanz. Unter diesen Bedingungen kommt es einerseits zur 90Y-DTPA-Cetuximab-abhängigen DSB-Erzeugung, es können aber auch Reparaturprozesse ablaufen, die die Anzahl detektierbarer DSB deutlich verringern könnten. Erste Hinweise, dass die Anzahl durch 90Y-DTPA-Cetuximab erzeugter DSBs auch nach 48h Inkubation bei 37 °C von der Membran-assoziierten EGFR-Menge abhängt, konnten für einige wenige Zelllinien bereits in den Vorarbeiten gezeigt werden (siehe 2010 II). Diese Untersuchungen wurden nun auf die Zelllinien UTSCC15, SAS, Cal33, FaDuDD, SAT und UTSCC14 ausgedehnt und die Anzahl der nach 24 h, bzw. 48 h bei 37 °C nach 90Y-DTPA-Cetuximab Behandlung akkumulierten DSBs in Form von  $\gamma$ H2AX Foci bestimmt. Generell ist die im Vergleich zu 24h nach 48h ermittelte Anzahl an DSBs etwas geringer, was wahrscheinlich vor allem mit der Zerfallszeit des Yttriums zusammenhängt. Als sehr wichtiges Ergebnis kann hier gezeigt werden, dass auch nach längeren Inkubationszeiten bei 37 °C die Anzahl detektierbarer DSBs bei den verschiedenen Zelllinien sehr heterogen ist und zu allen Zeitpunkten sowohl mit der Anzahl initial erzeugter DSBs als auch der Membran-assoziierten EGFR-Menge der jeweiligen Zelllinien korreliert.
- Der Vergleich der 24h nach Röntgenbestrahlung mit 3Gy oder nach einer 24 h Inkubation mit 90Y-DTPA-Cetuximab detektierbaren Anzahl an DSBs (37 °C) zeigt, dass die untersuchten Zelllinien sehr wohl unterschiedliche DSB-Reparaturkapazität zeigen, da die Anzahl der DSBs nach 3Gy (bei identischer Anzahl erzeugter Schäden) mit zunehmender EGFR-Menge aufgrund stattfindender Reparatur abnimmt. Im Gegensatz dazu nimmt die Anzahl an DSBs nach 90Y-DTPA-Cetuximab trotz dieser Reparaturunterschiede eindeutig in Abhängigkeit der EGFR-Menge zu. Diese Daten zeigen, dass die durch 90Y-DTPA-Cetuximab bei 37 °C akkumulierten DSBs eindeutig von der ständig ablaufenden EGFR-abhängigen Schadensinduktion dominiert werden und Reparaturprozesse von untergeordneter Rolle sind.
- Die zentrale Frage dieses Projektes ist, ob sich die durch 90Y-DTPA-Cetuximab akkumulierten DSBs auch tatsächlich in Form eines reduzierten Zellüberlebens auswirken. Erste positive Hinweise darauf konnten in den Vorarbeiten gezeigt werden (siehe 2010 II). Diese Frage wurde jetzt weiter detailliert untersucht. Hierzu wurden die Zelllinien UTSCC15, Cal33, SAS, FaDuDD, SAT und UTSCC14 mit 90Y-DTPA-Cetuximab (oder als Kontrolle mit DTPA-Cetuximab) behandelt und für weitere 48 h bei 37 °C gehalten. Anschließend wurden diese Zellen für einen Koloniebildungstest vereinzelt ausgesät und die Anzahl überlebender Klone nach 14 Tagen Wachstumszeit ermittelt. Die verschiedenen Zelllinien zeigten danach deutliche Unterschiede in der Anzahl überlebender Zellen. Die auf DTPA-Cetuximab korrigierte Überlebensrate korreliert dabei eindeutig mit der nach 24 h und auch 48 h ermittelten Anzahl durch 90Y-DTPA-Cetuximab akkumulierten DSBs sowie auch eindeutig mit der Membran-assoziierten EGFR-Menge der jeweiligen Zelllinien.
- Mit diesen Daten kann somit eindeutig gezeigt werden, dass der hier neu zu etablierende radioimmunologische Ansatz mit 90Y-DTPA-Cetuximab zur EGFR-abhängigen Erzeugung von DNA-DSBs und darüber zu einer entsprechenden Inaktivierung von Tumorzellen geeignet ist. Damit konnte das große Potential dieser Strategie für eine gesteigerte Heilungschance EGFR überexprimierender Tumore wie auch die mögliche Schonung des EGFR gering exprimierenden Normalgewebes auf Zellkulturebene klar bewiesen werden. Damit konnte die Grundlage für weiterführende Experimente sowie möglicherweise einen klinischen Einsatz geschaffen werden.

#### 4. Geplante Weiterarbeiten

Aufgrund der geringen verbleibenden Projektzeit (Ablauf ist Ende August 2011) und damit einhergehend nicht ausreichender Termine (in der Isotopenzone Dresden-Rossendorf), um die ursprünglich zusätzlich geplante Fragestellung zur Kombinationswirkung zwischen <sup>90</sup>Y-DTPA-Cetuximab plus externer Röntgenbestrahlung ausreichend und detailliert untersuchen zu können, muss auf die Klärung dieses Aspektes im Rahmen dieser ersten Förderperiode leider verzichtet werden.

Die schriftliche Dissertation wurde von Herrn Saker bereits verfasst und abgegeben.

Die weiteren Arbeiten werden sich daher auf das Schreiben einer entsprechenden Publikation (geplant im *International Journal of Nuclear Medicine*) konzentrieren.

#### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Kasten-Pisula / Saker et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 80 (2011), 1181-1188.

Saker J., Dissertation, dem Fachbereich eingereicht.

Saker et al. 2011, *Int. J. Nuc. Med.*, momentan in Vorbereitung.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Geschwister-Scholl-Platz 1, 72074 Tübingen		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 006D</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: Einfluss von EGFR-gerichteten Radionuklid-markierten Substanzen auf die Signaltransduktion nach externer Bestrahlung		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.07.2008 bis 30.06.2011	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 116.376,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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 <sup>90</sup>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 1/2011 bis 9/2011 durchgeführten Arbeiten befassten sich weiterhin mit der weiterführenden Analyse des Bindungs- bzw. Retentionsverhaltens sowie der Internalisierung und der zytotoxischen Wirkung von DTPA-konjugiertem sowie <sup>90</sup>Y-DTPA-konjugiertem C225 hinsichtlich Proliferationsverhalten und klonogenem Überleben von UT5- und SAS-Zellen mit und ohne externe Bestrahlung. Aufgrund der Tatsache, dass für die klinische Applikation von Radionuklid-markiertem Cetuximab Luthetium-Nuklide im Vergleich zu Yttrium-Nukliden eine geringere Toxizität aufweisen, wurden in der jetzigen Berichtsperiode erste Untersuchungen zur Wirkungsweise von Luthetium-markiertem Cetuximab durchgeführt.

#### 3.1 Klonogenes Überleben von Kopf-Hals-Tumorzellen und normalen humanen Hautfibroblasten nach Behandlung mit DTPA-konjugiertem C225 ohne und mit externer Bestrahlung

Wie im Bericht für den Zeitraum 7-12/2010 bereits erwähnt, zeigen Kopf-Hals-Tumorzellen der Zelllinie UT5 und SAS bei Versuchen zur Strahlen-Dosis-Wirkung nach externer Radiatio ein differenzielles Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit dem Antikörper C225 und dessen DTPA-konjugierten Derivats (DTPA-C225). Während bei UT5-Zellen eine deutliche Radiosensitivierung sowohl durch Kontroll-C225 als auch durch DTPA-C225 zu beobachten ist, zeigen SAS-Zellen unter den gleichen experimentellen Bedingungen keine Veränderung ihrer intrinsischen Radiosensitivität.

Um zu überprüfen, inwiefern normale Fibroblasten durch C225 bzw. DTPA-C225 in ihrer Reaktion auf externe Bestrahlung beeinflusst werden, wurden in der Berichtsperiode Versuchen zur Strahlendosis-Wirkungsbeziehung des menschlichen Hautfibroblasten-Zellstamms HSF7 durchgeführt. Die intrinsische Radiosensitivität ist von HSF7-Fibroblasten gegenüber den Tumorzelllinien UT5 und SAS deutlich stärker ausgeprägt. Allerdings ist durch die Behandlung mit C225 bzw. DTPA-C225 keine Veränderung des klonogenen Überlebens gegenüber unbehandelten und nur bestrahlten Kontrollfibroblasten des Zellstamms HSF7 zu beobachten.

Die Untersuchungen an dem Fibroblasten-Zellstamm HSF7 unterstützen somit die im vorigen Berichtszeitraum schon dokumentierte Insensitivität von normalen menschlichen Fibroblasten gegenüber C225 und konjugiertem DTPA-C225 im Kontext einer externen Bestrahlung.

Zur Überprüfung inwiefern Yttrium-markiertes Cetuximab in Kombination mit externer Bestrahlung zu einer erhöhten Radiotoxizität der untersuchten Tumorzellen im Sinne des klonogenen Überlebens führt, wurden UT5- und SAS-Tumorzellen einer externen Bestrahlung im Dosisbereich 0, 2 und 4 Gy ausgesetzt mit und ohne Vorbehandlung mit DTPA-C225 bzw. <sup>90</sup>Y-DTPA-C225 (1 MBq). Im Tumorzellsystem zeigt UT5 bei Behandlung mit <sup>90</sup>Y-DTPA-C225 eine stärkere Radiotoxizität



bzgl. des klonogenen Überlebens als die Behandlung mit unmarkiertem DTPA-C225. Interessanterweise ist allerdings im Tumorzellsystem SAS keine signifikante Erhöhung der Radiotoxizität durch die vor der externen Bestrahlung applizierte  $^{90}\text{Y}$ -DTPA-C225-Behandlung zu beobachten. Weshalb die Behandlung mit dem beta-Emitter  $^{90}\text{Y}$ -DTPA-C225 trotz des bereits früheren Uptake von  $^{90}\text{Y}$ -DTPA-C225 in SAS-Zellen im Vergleich zu unmarkiertem DTPA-C225 nicht zu einer Erhöhung der Radiotoxizität führt, ist noch abzuklären.

### **3.2 Vergleich der Wirkung von C225 und DTPA-C225 auf das Phosphorylierungsprofil relevanter EGFR-abhängiger Signalkaskaden in Kopf-Hals-Tumorzellen mit und ohne Radiatio**

Die ionisierende externe Bestrahlung (4 Gy) bewirkt eine Aktivierung der EGFR-abhängigen Signalkomponenten Akt einerseits und ERK1/2 andererseits. Diese Signalkomponenten sind – wie früher beschrieben – in die strahleninduzierte und EGFR-abhängige Signaltransduktion eingebunden, wobei es zu einer Phosphorylierung von Akt an dem Serin-Rest 473 (S473) über den EGFR-PI3K-Weg und zu einer Phosphorylierung von ERK1/2 an dem Threonin-Rest 202 (T202) und dem Tyrosin-Rest 204 (Y204) kommt. Allerdings ist die Aktivierung bzw. Phosphorylierung von Akt und ERK1/2 nach Strahlenexposition der beiden Tumorzelllinien UT5 und SAS differenziell ausgeprägt. Während UT5-Zellen bzgl. der Phosphorylierung von Akt eine um den Faktor 1,4 gesteigerte Strahleninduktion zeigen (6 min nach Bestrahlung), ist die Phosphorylierung von ERK1/2 bereits 3 min nach Bestrahlung um den Faktor 2,5 gesteigert und fällt nach 6 min auf eine ca. 1,8-fache Erhöhung zurück. In dem System der SAS-Tumorzellen zeigt weder die Phosphorylierung von Akt noch von ERK eine nennenswerte Steigerung, wobei die Phosphorylierung von ERK etwas über dem Kontrollniveau liegt (Faktor 1,1). In beiden Zellsystemen führt allerdings sowohl die Behandlung mit nicht konjugiertem C225 bzw. DTPA-konjugiertem C225 zu einer leichten Inhibition der Akt-Phosphorylierung. Worauf allerdings in dem Zellsystem SAS die gesteigerte Phosphorylierung von ERK1/2 nach Behandlung mit C225 bzw. DTPA-C225 zurückzuführen ist, kann momentan nicht beantwortet werden und muss in weiteren Versuchen abgeklärt werden.

### **3.3 Bindungsverhalten und Internalisierung des $^{90}\text{Y}$ -DTPA-C225**

Wie bereits im Berichtszeitraum 6-12/2010 dargestellt, kann durch die Vorbehandlung mit C225 im Konzentrationsbereich zwischen 0,01 und 0,05 nM eine Reduktion des Bindungsverhaltens sowohl in UT5- als auch in SAS-Zellen beobachtet werden. Prinzipiell ist jedoch ein deutlicher Unterschied im Bindungsverhalten der beiden Zelllinien zu beobachten, wobei UT5-Zellen etwa 50 % des Bindungsverhaltens von SAS-Zellen aufweisen.

Um auszuschließen, dass unspezifische Bindungseffekt von  $^{90}\text{Y}$ -DTPA-C225 die Daten der Bindungsstudie an UT5- und SAS-Zellen beeinflussen können, wurde in einem Kontrolleexperiment wurde das Bindungsverhalten von  $^{90}\text{Y}$ -DTPA-C225 (1 MBq) an CHO-Zellen, die nahezu keine Expression des EGFR aufweisen, durchgeführt. Die CHO-Zellen zeigen im Vergleich zu UT5- und SAS-Zellen nur eine äußerst marginale Expression des EGFR (Western-Blot-Abbildung). Dies führt dazu, dass die Bindungskinetik des  $^{90}\text{Y}$ -DTPA-C225 an CHO-Zellen in etwa dem gleichen Kinetikmuster wie bei UT5- und SAS-Zellen beobachtet folgt, jedoch eine auf 0,08 % (verglichen mit UT5 = 100 %) und auf 0,06 % (verglichen mit SAS = 100 %) reduziert ist.

### **3.4 Retentionsverhalten bzgl. $^{90}\text{Y}$ -DTPA-C225 von SAS- und UT5-Zellen**

Das Retentionsverhalten von SAS- und UT5-Zellen wurde in Ergänzung zu den Bindungsstudien über einen Zeitraum von 24 h untersucht. Hierzu wurde die Retentionskinetik durch Bestimmung des zellständigen einerseits und in das Medium abgegebene  $^{90}\text{Y}$ -DTPA-C225 ermittelt. Das Retentionsverhalten von SAS-Zellen gegenüber UT5-Zellen ist leicht gesteigert. Gegenwärtig ist nicht zu entscheiden, inwiefern dies mit Unterschieden in der Bindungsaffinität zum Zelltyp-spezifischen EGFR-Molekül verursacht ist.

### **3.5 Radiotoxizität von $^{177}\text{Lu}$ -DTPA-C225 auf die Tumorzelllinie SAS**

Vor dem Hintergrund einer zu erwartenden geringeren in vivo Normalgewebstoxizität von Luthetium-markiertem Cetuximab wurden in dem Berichtszeitraum erste Untersuchungen bzgl. der Radiotoxizität von  $^{177}\text{Lu}$ -DTPA-C225 (2 MBq) auf Kopf-Hals-Tumorzelllinie SAS im Vergleich zu nicht markiertem C225 durchgeführt. SAS-Zellen zeigen im Gegensatz zur Behandlung mit nicht markiertem C225 durch Luthetium-markiertes C225 eine signifikant stärkere Radiotoxizität gegenüber einer externen Bestrahlung durch reduzierte klonogene Aktivität im Dosisbereich 0-4 Gy. Ein im gleichen Experiment durchgeführter Vergleich der radiotoxischen Wirkung von  $^{177}\text{Lu}$ -DTPA-C225 und  $^{90}\text{Y}$ -DTPA-C225 konnte bislang noch nicht durchgeführt werden. Diese Untersuchungen sind aber weiterführend geplant, um zu überprüfen, inwiefern die Vermutung zutrifft, die sich aus einem Vergleich der Dosis-Wirkungskurven ergibt, dass  $^{177}\text{Lu}$ -DTPA-C225 eine stärkere radiotoxische Wirkung in Kombination mit externer Radiatio ausübt als  $^{90}\text{Y}$ -DTPA-C225.

## **4. Geplante Weiterarbeiten**

Weiterführende Arbeiten haben zum Ziel, die Radiotoxizität von Luthetium-markierten und Yttrium-markiertem Cetuximab hinsichtlich des Proliferationsverhaltens und des klonogenen Überlebens sowie der molekularbiologischen Effekte für das zelluläre Überleben wichtigen EGFR-Signalwege PI3K-Akt und MAPK mit und ohne externe Bestrahlung detaillierter zu analysieren. Dies ist notwendig, um aufgrund von gesicherten in vitro-Daten eine Aussage darüber machen zu können, inwiefern durch Luthetium-markiertes Cetuximab bei einer vergleichbaren Radiotoxizität auf Tumorzellen eine geringere oder gar keine Effektivität auf normale Hautfibroblasten erwartet werden kann.

## **5. Berichte, Veröffentlichungen**

Die im Rahmen dieses Berichtszeitraums erhobenen Befunde sind Teil einer im Jahr 2011 einzureichenden Publikation (Saki et al.  *$^{90}\text{Y}$ -labelled-C225: Specificity and effect in combination with external beam radiation. 2011 to be submitted*)

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 006E</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: TP2: Numerische und praktische Dosimetrie; Dosimetrie für die interne und externe Bestrahlung von Zellkulturen und Versuchstieren		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.07.2008 bis 30.06.2011	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 280.850,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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: Für den Projektpartner im TP1 wurden weitere Radionuklide im Hinblick auf ihr Schädigungspotential untersucht. Dabei wurden alle signifikanten Zerfallsemissionen incl. der Betaspektren zusammengefasst und die Dosisdeposition und Reichweite der Betastrahlung in Wasser berechnet. Mit Hilfe des Dose Point Kernels lässt sich die Dosis in einfachen Modellen abschätzen. Zusätzlich zu den bisher betrachteten Radionukliden erfolgte diese Analyse für  $^{177}\text{Lu}$  und  $^{64}\text{Cu}$ .
- 2.2: Miniaturisierte Fasersonden wurden hergestellt. Empfindlichkeitstests und Kalibriermessungen konnten an umschlossenen  $^{90}\text{Sr}$ - und  $^{85}\text{Kr}$ -Quellen im Haus und an offenen  $^{90}\text{Y}$ - und  $^{177}\text{Lu}$ -Lösungen beim Projektpartner am HZDR durchgeführt werden. An der Hochdosisbestrahlungsstrecke im Haus wurden ausführlich Testbestrahlungen der MiniBeO-Detektoren vorgenommen. Dabei konnte u. a. nachgewiesen werden, dass die Exposition im Zellmedium keine Auswirkung auf das Ansprechvermögen hat, wie von Partnern vermutet.
- 2.3 Ein Verfahren zur individuellen dreidimensionalen Dosisberechnung in Versuchstieren wurde entwickelt. Damit können für vom Projektpartner am HZDR bereitgestellte experimentelle Daten aus dem Kleintier-CT und Kleintier-PET Dosisabschätzungen durchgeführt werden.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

Alle Ergebnisse werden zusammengefasst, ein Endbericht wird erstellt.  
Ausgesuchte Methoden und Ergebnisse werden in referierten Fachzeitschriften veröffentlicht.

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Oberschleißheim		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 007A</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Die Funktion von zellulären Pathways im Verlauf des Auftretens einer genetischen Instabilität von bestrahltem Gewebe		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.01.2009 bis 31.12.2011	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 307.406,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> Prof. Atkinson	

### 1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In Teilprojekt A sollen die zellulären Mechanismen und das karzinogene Potential von strahleninduziertem Verlust 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 02NUK007E (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 227Th-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 Verlaufe der früheren Arbeiten erzielten Befunde einer beschleunigten Telomer-Erosion und damit zusammen hängender Chromosomaler Instabilität nach gamma-Bestrahlung in Rb1-defizienten Osteoblasten-Zellen konnte bestätigt werden, indem dieser genetisch präexistierende Defekt durch Transfektion mit einem humanen CMV-Rb1 Expressionskonstrukt (auf Basis eines Lentiviralen Vektors) korrigiert wurde. Es konnte dabei gezeigt werden, dass durch die damit erreichte Korrektur des Rb1-Gen-Defektes auch die beschleunigte Telomer-Erosion aufgehalten werden kann.

Es wurde untersucht, wie sich der Rb1-Gen-Defekt bzw. seine Korrektur durch transgene Rb1-Expression auf bestimmte Chromatin-Modifikationen auswirkt. Es konnte gezeigt werden, dass eine spezielle Histon-Variante (H4K20Tri-M) tatsächlich durch Rb1 reguliert ist. Diese Histon-Variante ist bereits in der Literatur als eine wichtige Komponente der Telomer-Struktur beschrieben worden.

Die chromosomale Instabilität in den Rb1-defizienten Osteoblasten zeigte sich bereits im vorigen Berichtszeitraum als eine hohe Rate von Anaphase-Brücken nach gamma-Bestrahlung der Osteoblasten. Durch FISH-Hybridisierung mit einer Telomer-spezifischen Fluoreszenz-markierten PNA-Sonde konnte jetzt gezeigt werden, dass diese aberranten Chromosomen tatsächlich erodierte Telomere enthalten.

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 wurden neue Methoden entwickelt, um die Abhängigkeit des Krebsrisikos von verschiedenen Mechanismen wie z. B. Initiation, Promotion oder Transformation in Abhängigkeit von der individuellen Suszeptibilität auch bei wenigen Krebsfällen zu untersuchen, und die Daten wurden mit diesen Methoden analysiert. Die Unterschiede in den Mechanismen machen sich im Hazard vor allem bei höherem Alter bemerkbar. Verhältnisse der Parameter zwischen Wildtyp- und Knockout Mäusen konnten für die verschiedenen Mechanismen bestimmt werden; aufgrund der Statistik alleine (ohne in-vitro Untersuchungen) lassen sich die jeweiligen Mechanismen jedoch nicht signifikant identifizieren.

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. Aufgrund einer Verschärfung der Datenschutzrichtlinien in Schweden mussten die Zugänge zu den Schwedischen Multigenerationen- und Krebsregister für die schwedische Hämangioma Kohorte neu beantragt und bewilligt werden, was zu einer Verzögerung geführt hat. Die Auslieferung der Daten soll nun aber sehr bald erfolgen mit einem Follow-up bis 2009.

#### **4. Geplante Weiterarbeiten**

TP1: Es soll im kommenden Berichtszeitraum untersucht werden, ob und wenn ja, durch welchen Mechanismus sich eine Bestrahlung der Rb1-defizienten Osteoblasten hinsichtlich zusätzlicher Telomer-Schädigung auswirkt. Insbesondere wollen wir untersuchen, ob der Prozess der malignen Transformation, der der erhöhten Knochentumor-Rate in Rb1+/- Mäusen nach Bestrahlung zugrunde liegt, sich in-vitro modellieren lässt. Bisher haben wir in zwei Fällen zufällig eine spontane maligne Transformation der Rb1-defizienten Osteoblasten beobachten können. Wir wollen testen, ob diese spontan in-vitro transformierten Zellen tatsächlich Tumoren nach Injektion in einer Maus entwickeln.

TP2: Auf Basis der realen Rb1 und P16 Mausdaten werden zurzeit Simulationsstudien erstellt. Mit diesen soll herausgefunden werden, welche Kohortengrößen notwendig sind - abhängig vom Verhältnis der entsprechenden Mortalitätsraten - um Mechanismen identifizieren zu können, die jeweils für die verschiedenen Knockout-Mäuse relevant sind. Die entwickelten Methoden und Abschätzungen sind auch für andere Kohortenstudien von Bedeutung. Eine gemeinsame Veröffentlichung mit TP1 ist geplant. Die schwedische Hämangioma Kohorte soll nach Erhalt der Daten mit den neuen Modellen der Genomischen Instabilität analysiert werden, um Aussagen zum individuellen/familiären Strahlenrisiko und den Auswirkungen einer potentiellen Genomischen Instabilität zu erhalten.

#### **5. Berichte, Veröffentlichungen**

Gonzalez-Vasconcellos I, Domke T, Kuosaitė V, Esposito I, Sanli-Bonazzi B, Nathrath M, Atkinson MJ, Rosemann M.: Differential effects of genes of the Rb1 signalling pathway on osteosarcoma incidence and latency in alpha-particle irradiated mice. *Radiat Environ Biophys.* 2011 Mar;50(1):135-41.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Kommunalunternehmen Klinikum Augsburg, Stenglinstr. 2, 86156 Augsburg		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 007B</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Machbarkeit einer Studie zum strahlenbedingten Risiko von Herz-/Kreislaufkrankungen auf Basis des KORA-Patientenkollektives		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.01.2009 bis 31.03.2012		<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 94.342,00 EUR		<b>Projektleiter:</b> Dipl.-Phys. 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 abgeschlossen. Die Bearbeitung für eine statistische Auswertung wurde begonnen.
- AP2: Auf Grund der Altersvorgabe durch das Bezugskollektivs (< 65 Jahre) dauerte die Datenerhebung der Herzinfarktpatienten länger als geplant, konnte aber Anfang Juni abgeschlossen werden. Die Digitalisierung und Bearbeitung zur statistischen Auswertung erfolgt.  
Anmerkung zu AP1 und AP2: Die Anzahl der Probanden und Kontrollen wurden auf Grund der Schwierigkeiten in AP2 von je 250 auf 200 herabgesetzt (wie ursprünglich in Vorhabensbeschreibung angegeben).
- AP3: Das Dosimetriemodell zur Herzdosis bei CT Untersuchungen ist in der Überarbeitungsphase und soll in der nächsten Zeit veröffentlicht werden.
- AP4: Die Einarbeitung in das Statistikprogramm SAS läuft, Hilfe von einem Statistiker ist angefordert.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

AP1, AP2, AP4:

Mit Hilfe von dem Statistikprogramm SAS und mit der Unterstützung von Statistikern aus dem Bereich der Epidemiologie des Helmholtzzentrums München soll die Auswertung der ermittelten Daten erfolgen und voraussichtlich bis September 2011 abgeschlossen sein

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 für das Herz kurz bevor steht und eine weitere angestrebt wird (s. o.).

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Ludwig-Maximilians-Universität München, Geschwister-Scholl-Platz 1, 80539 München		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 007C</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Implikationen für Strahlensensitivität und Krebsrisiko		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.01.2009 bis 31.12.2011	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 1.146.751,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> Prof. Wichmann	

### 1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

### 2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

### 3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Die Ergebnisse der genomweite Assoziationsanalyse und der darauf folgenden Replikationsstudie wurden ausgewertet.
- AP2: Um die zellulären Prozesse aufzuklären, an der die durch 2D-DIGE-Technik und MALDI-MS identifizierten Proteine beteiligt sind, wird eine Pathway-Analyse durchgeführt. Validierung



von drei Kandidatenproteinen aus der 2D-Proteinanalyse mittels Westernblot in je einer der im Screening identifizierten sensitiven und einer resistenten LUCY-Linie sowie 3 Kontrolllinien ist abgeschlossen.

- AP3: In einer ATM defizienten lymphoblastoiden Zelllinie und in einer dazugehörigen Kontrollzelllinie wurden miRNA regulierte Prozesse in der Strahlenantwort identifiziert (Ingenuity Pathway Analysis). Dabei wurde die strahleninduzierte Apoptose als wichtiger miRNA regulierter Prozess identifiziert. Strahlenregulierte miRNAs wurden in weiteren LUCY Zelllinien mit unterschiedlicher Strahlenempfindlichkeit identifiziert.
- AP4: 4 weitere LUCY-Zelllinien (3x strahlensensitiv, 1x unauffällig) wurden mittels quantitativen Western-Blot auf die Veränderung von 6 verschiedenen post-translationalen Histonmodifikationen nach Bestrahlung gescreent. Auch hier konnten individuelle Unterschiede, aber kein Zusammenhang mit der Strahlensensitivität festgestellt werden. Die Analyse des p16 Methylierungsstatus von 4 Zelllinien wurde weiter geführt.
- AP5: Die Etablierung neuer epithelialer Zelllinien aus Gewebenproben der Wales Cancer Bank wurde weiter geführt. Die mit FANCA transfizierten Zelllinien wurden weiter zytogenetisch und funktionell untersucht. Die mit FANCA transfizierte Kopf-Hals-Karzinom Zelllinie wurde kloniert und es wurde RNA der einzelnen Subklone für den Nachweis der FANCA Expression isoliert.
- AP6: Zurzeit erfolgt die statistische Auswertung der Kandidatengene.
- AP7: Bei Untersuchung des Lungenkrebsrisikos in Abhängigkeit von Quarzfeinstaub konnte ein appr. linearer Zusammenhang gezeigt werden. Analysen bei denen alle bekannten Silikotiker ausgeschlossen wurden, ergaben ein geringeres ERR pro kumulativer Silikabelastung, jedoch sind darunter wenig Hochexponierte. Das Lungenkrebsrisiko ist bzgl. Radon und Quarzfeinstaub abhängig von Zeit seit Exposition, erreichtem Alter und Expositionsrate. Die Interaktion zwischen Radon und Quarzfeinstaub spricht für einen eher multiplikativen Zusammenhang. Arsen wird als eher geringer Confounder mit ins Modell aufgenommen. Die Zahl der gesammelten Blutproben sowie die SNP Daten aus Whole Genome Arrays hat sich weiter erhöht.

#### 4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Weiterarbeit im Rahmen internationaler Kooperationen (ILCCO, TRICL).
- AP2: Validierung der Kandidaten-Proteine aus 2D-GE mittels Westernblots in sechs weiteren LuCY-Zelllinien.
- AP3: Analyse der Proteomdaten auf mögliche Targetproteine von deregulierten miRNAs und Analyse potentieller miRNA-Targetprotein-Beziehungen. Untersuchung der Expression verschiedener Apoptose-relevanter Proteine. Analyse strahlenregulierter miRNAs in weiteren LUCY Linien.
- AP4: Auswertung der Daten zur DNA-Methylierungsanalyse und Zusammenstellung der Daten.
- AP5: Mittels Immunhistochemie soll der epitheliale Ursprung der neuen Zelllinien überprüft werden (Cytokeratin-Expression). 40 neu generierte FANCA-überexprimierende Klone und 12 Vektor-kontrollen werden identifiziert und funktionell untersucht. Der „Pathway-spezifische“ BAC-Array soll für die Untersuchung des FA/BRCA-Signalweges in Kopf-Hals-Tumoren fertig gestellt werden.
- AP6: Fertigstellung der Auswertung und ggf. Publikation.
- AP7: Die Zeit- und Expositionsrateneffekte bezüglich Quarzfeinstaub werden geprüft, die Sammlung der Bioproben von gesunden strahlenexponierten Wismutbeschäftigten wird fortgeführt. Genom-wide Association Analysen zur Ermittlung von genetischen Polymorphismen werden durchgeführt.

#### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Truong et al.: International Lung Cancer Consortium: Coordinated association study of 10 potential lung cancer susceptibility variants. *Carcinogenesis* 31(4):625-33

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 007D</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Kindliches Krebsrisiko nach diagnostischen Strahlenuntersuchungen		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.01.2009 bis 31.12.2011	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 260.684,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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. Die Pilotierung ergab, dass die Power für die zunächst geplante Studie extrem niedrig ist, und das Teilprojekt in dieser Form nicht durchführbar ist. Teilprojekt 3a wurde bereits beendet.

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:

- Abschluss der Erhebung der Patientendaten
- Matching beider Datenbanken
- Entwicklung einer Kriterienliste zur Markierung von den mit Endpunkten assoziierten Untersuchungen
- Nacherfassung – wenn möglich – in Substickprobe und Erfassung möglicher genetischer Komorbiditäten auf Grundlage der Ergebnisse von TP3a

### **3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse**

TP3b:

Die Patientendaten konnte wie geplant in den Pilotkliniken erfasst werden. Aus den unterschiedlichen Datenstrukturen vor Ort entstanden 2 unterschiedliche Datenerfassungsstrategien, die zukünftige Erhebungen im Rahmen der Hauptstudie ermöglichen werden. Die Untersuchungsdaten konnten erfolgreich mit den Patientendaten verbunden werden. Die Dosismetriedaten konnten problemlos mit den Untersuchungsdaten verbunden werden. Die Kriterienliste zur Markierung von den mit Endpunkten assoziierten Untersuchungen wurde in Kooperation mit der Universität Bremen erstellt. Über die Zielvorgabe hinaus wird versucht eine softwaregestützte Lösung für die Hauptstudie zu entwickeln. Die Umsetzung hängt von der parallel gestellten Mittelumwidmung ab. Die Nacherfassung wurde auf Grund der unzureichenden Ergebnisse aus TP3a nicht umgesetzt.

### **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.

Die letzten Schritte im TP3B dienen der Entwicklung und Verfeinerung der Methodik für die bereits begonnene Hauptstudie. Explizit wird am Matching mit dem Kinderkrebsregister gearbeitet. Die Klassifizierung der Untersuchungen soll semiautomatisch funktionieren, wofür Software entwickelt werden muss. Die Dosisdatenerhebung muss abgeschlossen werden und Dosisvalidierungsstudien durchgeführt werden.

### **5. Berichte, Veröffentlichungen**

Im Berichtszeitraum entstand eine noch nicht veröffentlichte Publikation.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 007E</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> 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		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.01.2009 bis 30.06.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 425.076,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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:

Die an humanen Osteosarkom-Zelllinien durchgeführten Untersuchungen zur Gen-Expression nach Bestrahlung (gH2AX, P53, P21, Rb1) wurde erweitert auf Untersuchungen der miRNA Expression in diesen Zelllinien (Ma-

nuskript eingereicht bei J.Pathol.). Dabei zeigte sich, dass im Vergleich zu normalen Osteoblasten und MSC eine Reihe von miRNAs dereguliert sind, die auf Grund ihrer Funktion in der Apoptose- und Zellzyklus-Regulation auch die Strahlenantwort der betreffenden Zellen beeinflussen könnten. Osteosarkom-Proben von 90 pädiatrischen Patienten wurden für eine Reihe von Rb1 Nukleotid-Varianten und zwei Mikro-Deletionen im Rb1 Promoter getestet. Gegenwärtig erfolgt der Vergleich mit den Genotypen bei einer großen Kohorte gesunder Probanden.

Es wurde von 8 Strahlentherapie-Patienten periphere Blut-Lymphozyten und Plasma untersucht. Es wurden keine strahleninduzierten Stress-Granuli nachgewiesen, höchst wahrscheinlich wegen der geringen Menge von Zytoplasma in den Lymphozyten. Dafür konnte das Spektrum von miRNA nicht nur an den Lymphozyten, sondern auch im Blutplasma bestimmt werden. Die Expressions-Spektren der miRNAs unterschieden sich signifikant zwischen beiden Proben.

Der geplante semi-automatische Assay für die Messung des klonalen Zellüberlebens von bestrahlten Osteoblasten mittels limited-dilution Methode wurde entwickelt und wird gegenwärtig für die Charakterisierung der murinen Zelllinien eingesetzt.

TP2:

Anhand von frischen Tumorbiopsieproben konnte gezeigt werden, dass Hsp70 überwiegend auf Tumorbiopsien nicht aber auf Normalgeweben von Mäusen nachgewiesen werden konnte. Um ein Tumormaging in der Maus durchführen zu können wurde ein Hsp70 Fab Fragment etabliert. Im Gegensatz zum Vollängen Antikörper ist das Hsp70 Fab Fragment weniger immunogen und besitzt eine bessere Biodistribution. Die Bindungseigenschaften des Hsp70 Fab Fragments an Maustumorzellen und Mausnormalgewebe in vitro und in Tumormausmodellen wurden 2011 in der Zeitschrift *Radiotherapy Oncology* publiziert (siehe Publikationsliste).

#### 4. Geplante Weiterarbeiten

TP1:

In Zusammenarbeit mit TP2 wird in murinen Osteosarkom-Zelllinien, deren unterschiedliches Ansprechen auf Gamma-Strahlung bereits früher charakterisiert wurde, die Expression von sezerniertem HSP70 nach Strahlenexposition bestimmt. Diese Zelllinien wurden mit near-IR Fluoreszenz-Proteinen stabil markiert und werden in Kürze in einem Mausmodell für strahlentherapeutische Versuche eingesetzt. Es ist vorgesehen, das Ansprechen der Tumoren in-vivo mit der Expression von mHSP70 und der NK-Zell-Antwort zu korrelieren

TP2:

An Maus und humanen Osteosarkomzelllinien wurde die Hsp70 Membraneexpression vor und nach Bestrahlung bestimmt. Es zeigte sich nach subletaler Bestrahlung ein Anstieg in der Hsp70 Membranexpression. Zu klären ist noch, ob diese gesteigerte Hsp70 Membranexpression über längere Zeiträume auf den Zellen vorhanden bleibt. Darüber hinaus wurde der Hsp70 Protein und Antikörpergehalt im Serum von tumortragenden Mäusen vor und nach in vivo Bestrahlung bestimmt. Es zeigte sich, dass tumortragende Mäuse einen höheren Hsp70 Gehalt im Serum aufwiesen als gesunde Kontrolltiere. Dieser Befund soll nun an humanen Patienten mit Sarkomen überprüft werden. Zur Messung der Hsp70 Serumgehalte wurde ein Enzyme Linked Immuno Absorbent Assay (ELISA) etabliert und validiert.

#### 5. Berichte, Veröffentlichungen

C. Rügenapp, et al.: Secondary radiation-induced bone tumors demonstrate a high degree of genetic instability predictive of a poor prognosis, accepted for *Current Genomics*.

D. Baumhoer, et al.: miRNA profiling with correlation to gene expression revealed the oncogenic miR-17-92 cluster to be upregulated in osteosarcoma, submitted to *Journal of Pathology*.

Multhoff G, et al.: Distinguishing integral and receptor-bound Hsp70 on the cell surface by Hsp70 specific antibodies. *Cell Stress Chaperones*. 16(3): 251-255, 2010 (3.1)

Zlobinskaya O, et al.: Induction and repair of DNA double strand breaks assessed by gamma H2AX foci after irradiation with pulsed or continuous proton beams. *Rad Res*, 2011 submitted

Chaachouay H, et al.: Autophagy contributes to resistance of tumor cells to ionizing radiation. *Radiother Oncol*. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.06.002, 2011 (4.4)

Stangl S, et al.: Detection of irradiation-induced, membrane Hsp70 in mouse tumors using Hsp70 Fab fragment. *Radiother Oncol*. DOI:10.1016/j.radonc.2011.05.051, 2011 (4.4)

Schildkopf P, et al.: Radiation combined with hyperthermia induces Hsp70-dependent maturation of DCs and release of pro-inflammatory cytokines by DCs and macrophages. *Radiother Oncol*, DOI:10.1016/j.radonc.05.056, 2011 (4.4).

Gehrmann M, et al.: A novel expression and purification system for the production of enzymatic and biologically active human granzyme B. *J Immunol Method*. DOI:10.1016/J.jim.2011.06.007 2011. (1.0)

Schilling D, et al.: Basal HIF-1 alpha levels are not predictive for radiosensitivity in human cancer cell lines. *Strahlenther Oncol* 28 07 2011 (3.6)

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Oberschleißheim		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 008A</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Physikalisch-technische Optimierung und Quantifizierung von CT-Systemen		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.01.2009 bis 31.12.2011	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 231.229,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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**

- Fortsetzung der Charakterisierung des von unserer AG entwickelten, neuartigen CT-Gerätes (Watch-Scanner)
- Fortsetzung des Monte-Carlo Simulationen bzgl. des neuen CT-Gerätes (Watch-Scanner)
- Weitere Messungen bzgl. der inhärenten, charakteristischen Filterung eines CT-Scanners
- Mitarbeit an einem Antrag an die IEC MT30 zur Überarbeitung des Standards zur Qualitätsbestimmung von CT-Bildern
- Überarbeitung des Bildraum-basierten Ansatzes zur Qualitätsbestimmung von CT-Bildern in Zusammenarbeit mit der FDA
- Anwendung des überarbeiteten bildraum-basierten Ansatzes auf ein klinisches CT-System
- Abgeschlossene Promotion Claudia Brunner

### **4. Geplante Weiterarbeiten**

- Fertigstellung eines wissenschaftlichen Artikels über die Charakterisierung neuartiger CT-Systeme
- Fertigstellung eines wissenschaftlichen Artikels über die Anwendung des Bildraum-basierten Ansatzes auf ein Labor-CT-System
- Erstellung einer Publikation über die Anwendung des Bildraum-basierten Ansatzes auf ein klinisches CT-System
- Erstellung des Abschlussberichts

### **5. Berichte, Veröffentlichungen**

C.C. Brunner, B. Renger, C. Hoeschen and I.S. Kyprianou: Investigation of a method to estimate the MTF and NPS of CT towards creating an international standard. Proc. SPIE, 7961:79613C, 2011.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Grabengasse 1, 69117 Heidelberg		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 008B</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Klinische Konzepte zur Minimierung der Strahlentherapie in der CT des Thorax		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.01.2009 bis 31.12.2011	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 208.492,38 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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 „Frühjahr“ (Kauczor), 01.06.2011, Hamburg: Vorstellung aktueller Stand/Ergebnisse des



- Forschungsvorhabens; 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 wurden weitere Studien zur Dosisreduktion mittels iterativer CT-Bildrekonstruktion (Philips „iDose“) für die CT des Herzens und des Thorax im Tierversuch und in Verlaufsuntersuchungen bei Patienten durchgeführt. Es wurde ein Schema zur standardisierten Auswertung entwickelt und ein erstes Manuskript erstellt. In Kooperation mit 02NUK008G wurde das mathematische Modell der Filtergeometrie für elliptische Scanobjekte um die Gantrywinkelabhängigkeit erweitert.
- 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 wurde eine Arbeit zum Einsatz der Dual-Energy-CT-Cholangiographie publiziert.
- AP6/7: Für die CT des Herzens wurden Protokolle mit prospektiver und retrospektiver 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 120 kVp Röhrenspannung systematisch die Parameter Röhrenspannung (80, 100, 120, 135kVp), Röhrenstrom-Zeit-Produkt (60-330 mAs) und Kontrastmittelkonzentration variiert. Vorbereitung einer Publikation zu diesem Thema.

#### 4. Geplante Weiterarbeiten

- AP3: Publikation der aktuellen Auswertung.
- AP4: Auswertung in Bezug auf Bildrauschen und erreichbare Auflösung in Korrelation zu Dosismessgrößen. Nachfolgend Durchführung der Messungen der Strahlenexposition von Standard- und dosisreduzierten Protokollen für Thorax-CT mittels geometrischer Phantome zur Bestimmung von Dosisindizes (CTDI) und Dosislängenprodukten (DLP) an zwei weiteren CT-Scannern anderer Hersteller, gleiche Methodik (Kooperation mit 02NUK008G).
- AP5: Untersuchungen zur dosissparenden CT der Gewebedurchblutung (Perfusion) mittels Dual-Energy CT am Beispiel des Pankreas.
- AP6/7: Kooperation mit 02NUK008G und Anästhesie Universitätsklinikum Mainz/AHK Wien: Auswertung der Bild- & Dosisdaten der tierexperimentellen Studie (10 Schweine, 7 Dosisstufen, 3 Rekonstruktionsvarianten) zur Thorax-CT für Standarddosis-CT mit gefilterter Rückprojektion versus iterativ rekonstruierter Niedrigdosis-CT.

#### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Hosch W, Stiller W, Mueller D, Gitsioudis G, Welzel J, Dadrach M, Buss SJ, Giannitsis E, Kauczor HU, Katus HA, Korosoglou G. Reduction of radiation exposure and improvement of image quality with BMI-adapted prospective cardiac computed tomography and iterative reconstruction. *Eur J Radiol.* 2011 angenommen.

Sommer CM, Schwarzwaldler 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.* 2011 February 23. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.01.087. Epub ahead of print.

Sommer CM, Schwarzwaldler CB, Stiller W, Schindera ST, Heye T, Stampfl U, Bellemann N, Holzschuh M, Schmidt J, Weitz J, Grenacher L, Kauczor HU, Radeleff BA. Dual-energy CT-cholangiography in potential donors for living-related liver transplantation: Improved biliary visualization by intravenous morphine co-medication. *Eur J Radiol.* 2011 Jun 20. [Epub ahead of print]

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 008C</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Präklinische Evaluation innovativer CT- und MRT-Bildgebungsverfahren mit optimierter Strahlenexposition		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.01.2009 bis 31.12.2011		<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 551.903,00 EUR		<b>Projektleiter:</b> 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)
- Abgeschlossen die Implementation von Standard- Rekonstruktionsverfahrens auf GPU. (1b)
- Abgeschlossen ist der Dosisvergleich CT zwischen 3D-Angiographie mittels TLD-Dosimetrie (Publikation in Vorbereitung). (1d)
- Arbeiten an Kalibrationsverfahren zur 3D-Angiographie um eigene Rekonstruktionsverfahren etablieren zu können. (1c)
- Beginn des systematischen Bildqualitätsvergleichs OPED-FBP anhand von Qualitätssicherungsphantomen (Catphan 600) und des Angiographiephantoms der Berliner Arbeitsgruppe.

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 Publikation ist bei AJR eingereicht. (2b)
- Erste klinische Untersuchungen der Myocardperfusion mittels CT am Patienten (n=15; Stand Juli 2011). (2a)
- Arbeiten zur Verbesserung der Myocardperfusion mittels eigens dafür entwickelten Software ist abgeschlossen (Publikation in Vorbereitung). (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.

#### 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.
- Mit Hinblick auf Standardisierung Vergleich zwischen Perfusions und CTA.

Zu Arbeitspaket 3:

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

Zu Arbeitspaket 4:

- Weiterführung der Ausbildung.

#### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Manuskripte akzeptiert oder im Begutachtungsprozess:

Initial Evaluation of Clinical Myocardperfusion via a 256-Slice MDCT, Daniella Münzel, Peter B. Noël, Alexander Fingerle, Armin Schneider, Ernst J. Rummeny, Armin Huber, Under Review with AJR 2011.

Initial Performance Characterization of a Clinical Noise Suppressing Reconstruction Algorithm for MDCT. Peter B. Noël, Alexander Fingerle, Bernhard Renger, Lirian Goshen, Dirk K. Müller, Ernst J. Rummeny and Martin Dobritz. Accepted AJR 2011.

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

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

Alternative Bildrekonstruktionsverfahren aus Sicht des MPE. Peter B. Noël; Vortrag auf dem 15. Fortbildungsseminar der Arbeitsgemeinschaft Physik und Technik in der DRG am 01.-02.06.2011 in Kassel.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 14195 Berlin		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 008D</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> 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		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.01.2009 bis 31.12.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 499.910,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> Dr. Meyer	

## 1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

## 2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Gesamtvorhaben umfasst an der Charité:

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

### **3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse**

Im Berichtszeitraum wurden die Gefäßphantome fertig entwickelt und die Phantommessungen für den simulierten schlanken Patienten beendet. Es zeigt sich, dass je nach klinischer Fragestellung eine Reduktion der Strahlenexposition ohne Einschränkung der diagnostischen Aussagekraft um bis zu 50 % im Vergleich zu Standarduntersuchungsprotokollen möglich ist. Die Ergebnisse wurden bereits auf dem Amerikanischen Röntgenkongress und dem Deutschen Röntgenkongress vorgestellt (s. Pkt. 5.).

Die Messungen im simulierten mäßig adipösen Patienten wurden fertig gestellt und befinden sich in der Auswertung.

Die ersten Ergebnisse der Auswertung des OPED-Algorithmus zeigen, dass eine weitere Dosisreduktion möglich zu sein scheint. Hier erfolgt weiterhin eine enge Zusammenarbeit mit dem Verbundpartner am Helmholtzzentrum (02NUK008A) und am Klinikum rechts der Isar (02NUK008C).

### **4. Geplante Weiterarbeiten**

Zum Ende des aktuellen Berichtszeitraumes konnte ein Ganzkörperphantom beschafft werden. An diesem können nun die Gefäßphantommessungen an der unteren Extremität fortgeführt werden, um hier die bisher verwendeten Untersuchungsprotokolle zu optimieren. Hierzu ist es notwendig, die für das Alderson-Phantom entwickelte Dosimetrie mittels Thermolumineszenzdetektoren auf das Ganzkörperphantom zu übertragen.

Weiterhin sind die Fortführung der Phantommessungen mit dem OPED-Algorithmus, sowie die Fertigstellung der Veröffentlichung der Patientenstudie zur diagnostischen Qualität der Becken-Bein-CT-Angiographie geplant.

### **5. Berichte, Veröffentlichungen**

Werncke, T; Schegerer, A; Lorenz, M; Wacker, F; Meyer, BC: Strahlenexposition in der CT-Angiographie: Beurteilung des Potentials der Dosisreduktion an einem Gefäßphantom. Fortschr Röntgenstr 2011; 183: VO321\_3

Exposition in CT Angiography: Assessment of Potential Dose Reduction in a Vessel Phantom; Vascular and Interventional Radiology. Am J Roentgenol 2011; 196:A62-64

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Ammerländer Heerstr. 114-118, 26129 Oldenburg		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 008E</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Individuelle Dosisbestimmung und Berechnung		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.01.2009 bis 31.07.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 330.932,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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

*Simulation eines Siemens Sensation 64 CT-Scanners mit Hilfe von Monte Carlo Methoden*

Unter Nutzung des Programms GMctdospp der Fachhochschule Gießen-Friedberg erfolgten Monte Carlo Simulationen eines Siemens Sensation 64 Computertomographen. Speziell wurde der CTDI (computed tomography dose index) sowohl in einem standardisiertem Kopf-, als auch in einem Körperphantom aus PMMA berechnet. Die so ermittelten Daten wurden experimentell mittels einer kalibrierten Ionisationskammer verifiziert und zeigen sehr gute Übereinstimmungen. Des Weiteren bilden sie die Grundlage für weitere Berechnungen von Dosisprofilen und -verteilungen.

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

Für die Dosimetrie von kV-Röntgenstrahlen ist die Energieabhängigkeit der verwendeten Dosimeter sehr wichtig. Daher wurden verschiedene Ionisationskammern und Arrays in verschiedenen Strahlenqualitäten, sowohl in Luft wie auch in wasseräquivalentem Medium (RW3), an einem Therapiesimulator untersucht. Die Energieabhängigkeit wurde dabei bezogen auf einen Halbleiterdetektor, für den die entsprechenden Kalibrierdaten vorlagen. Die Strahlenqualität wurde experimentell durch Ermittlung der ersten Halbwertsdicke in Aluminium bestimmt. Die so gewonnenen Daten konnten für erste Messungen von Dosisverteilungen und -profilen in einem CT-Scanner genutzt werden. Diese Ergebnisse wurden durch Thermolumineszenzmessungen ergänzt.

*Konzeption eines neuen Phantoms für die Dosimetrie von CT-Geräten*

Um weitere Dosisverteilungen zu ermitteln, wurde ein neuartiges Phantom, bestehend aus PMMA-Schichten, konzeptioniert und begonnen herzustellen. Der modulare Aufbau des Phantoms ermöglicht flexible Anpassung an die jeweilige Messsituation. Es können verschiedene Dosimeter genutzt werden und ein Einsatz in Bildqualitätsuntersuchungen ist ebenfalls möglich.

#### **4. Geplante Weiterarbeiten**

Die gemessenen Dosisprofile sollen mit Monte Carlo Methoden zur Dosisbestimmung verglichen werden. Des Weiteren sollen Organdosen mit Thermolumineszdosimetern im CIRS Phantom gemessen und mit Monte Carlo Berechnungen auf Voxelmolelln verifiziert werden. Außerdem sollen Tiefendosiskurven direkt im CT ermittelt werden. Ebenso stehen noch der Vergleich mit Filmdosimetrie und die Etablierung und experimentelle Evaluierung der Dosimetrie mittels Gels aus.

#### **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

Lüllau T, Poppe B, von Boetticher H. A program for the modification of human voxel models and radiological DICOM studies, accepted for RSNA 2011

Liebmann M, Lüllau T, Uhlig C H, Poppe B, von Boetticher H. Entwicklung eines Multi-Detektor Phantoms für die Dosimetrie im CT, angenommen für die 3 Ländertagung der ÖGMP, DGMP und SGSMP

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Grabengasse 1, 69117 Heidelberg		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 008F</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Strahlenhygienische Bewertung und Optimierung diagnostischer und therapeutischer Verfahren in der Medizin		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.01.2009 bis 31.12.2011	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 700.892,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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 abgeschlossen. Nach Auswertung der KIS/RIS-Einträge handelt es sich um ein Kollektiv von ca. 3000 Patienten, für die die dosisrelevanten Untersuchungsparameter für alle durchgeführten radiologischen und nuklearmedizinischen Untersuchungen aktuell aus den Patientenakten extrahiert wurden. Momentan findet eine Bereinigung der Datenbank statt.
- 1.2 Parallel werden gerade die letzten repräsentativen Organdosiswerte für Koronarangiographie-Untersuchungen ermittelt.  
Die fortgeführten Referenzmessungen wurden auf fluorhaltige Liposomen ausgeweitet, welche am



Karlsruher Institut für Technologie (KIT) synthetisiert wurden. Bei den Fluorverbindungen handelte es sich unter anderem um semifluorierte Alkane, mit deren exklusivem Hersteller (Novaliq, Heidelberg) eine Kooperation eingegangen werden konnte.

Es wurde ein kernspinkompatibler Versuchsaufbau angefertigt, mit dessen Hilfe Proben kontrolliert begast und überwacht werden können. Messungen dazu werden aktuell durchgeführt.

- 2.3 Zur Entwicklung liposomaler Drug Delivery Systeme aus Polyaminen für tumorspezifisches Targeting und gleichzeitige Hyperthermie bzw. Bestrahlung wurde ein Protokoll zur Herstellung von nanoskaligen Liposomen aus Phosphatidylcholin aus Ei und Polyamintransporter oder/und Gold-Nanopartikeln in einem Größenbereich von 150 – 220 nm etabliert. Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) und Cryo-Elektronenmikroskopie dienen zum Nachweis des Einbaus der Nanopartikel in die Liposomen, wobei deren exakte Identifizierung in Zukunft zusätzlich mit Hilfe der hochauflösenden Fluoreszenzmikroskopie nochmals genauer untersucht werden soll.

#### 4. Geplante Weiterarbeiten

Im kommenden Halbjahr sind folgende Arbeiten vorgesehen:

*Teilprojekt 1:* Nach Bereinigung der Datenbank erfolgt eine Datenbewertung hinsichtlich der strahlenhygienischen Fragestellungen d. h. der kumulativen Organodosismerte und des kumulativen Strahlenrisikos. Der planmäßige Beginn wird ca. September 2011 sein.

*Teilprojekt 2:* Geplant sind Referenzmessungen in Abhängigkeit verschiedener Sauerstoffkonzentrationen, die für die spätere in-vivo Quantifizierung unerlässlich sind. Nach Erkenntnissen beim ISMRM 2011 wurde die Entwicklung und Erfassung von Bildgebungstechniken mit fluorhaltigen Chemotherapeutika modifiziert. An ihre Stelle treten jetzt fluorhaltige Nanopartikel, deren Herstellung parallel zu den Goldnanopartikeln erfolgt. Eine Quantifizierung der Aufnahme der Nanopartikel bzw. in Liposomen inkorporierter Nanopartikel in endosomale/lysosomale Komponenten von Hela-Zellen ist mit Hilfe der TEM, Einbettung und Fluoreszenzmikroskopie vorgesehen.

#### 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. <i>Med Phys</i> 2009; 36: 2923-2933  |
| Brix 2010a    | Brix G, Veit R, Häusler U. Strahlenhygiene in der medizinischen Röntgenbildgebung: Expositionsbestimmung und Strahlenschutzmaßnahmen. <i>Radiologe</i> , 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. <i>Eur Radiology</i> , 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. <i>Eur J Nucl Med Mol Imag.</i> 2010, 37: S31-S51   |
| Brix 2010d    | Brix G, Lechel U, Petersheim M, Krissak R, Fink C. Dynamic Contrast-Enhanced CT Studies. <i>Invest Radiol</i> , 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. <i>AJR Am J Roentgenol.</i> 2011 May; 196(5):W550-7 |
| Roeloffs 2010 | Roeloffs V, Wetterling F, Kirsch S, Tsagogiorgas C, Schad L. Entwicklung einer doppelresonanten <sup>1</sup> H/ <sup>19</sup> F-Spule zur Stoffmengen-Quantifizierung mittels Magnetresonanzspektroskopie bei 9.4T. German chapter of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine             |

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Grabengasse 1, 69117 Heidelberg		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 008G</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen - Reduktion der durch computertomographische Untersuchungen hervorgerufenen Strahlenexposition		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.07.2009 bis 31.08.2012	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 77.781,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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).

### 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 Phantomexperimente 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: Diplomaden-/Doktorandentreffen (Veloza) und Projekttreffen „Frühjahr“ (Stiller), 01.06.2011, Hamburg: Vorstellung aktueller Stand/Ergebnisse des Forschungsvorhabens; Abstimmung weitere(s) Vorgehen/teilprojektübergreifende Zusammenarbeit.
- AP3: Regelmäßige Aktualisierung der Literaturrecherche; Teilnahme an wissenschaftlichen Konferenzen: ECR 2011, 03.-07.03.2011, Wien (Vortrag Veloza); 92. Deutscher Röntgenkongreß, 01.-04.06.2011, Hamburg (Vortrag Stiller, Vortrag Veloza).
- AP5: Erweiterung d. math. Modells d. Filtergeometrie für elliptische Scanobjekte um Gantrywinkelabhängigkeit.
- AP6/7: Koop. 02NUK008B: Auswertung & Publikation der Studie zum Dosisreduktionspotential iterativer CT-Bildrekonstruktion (Philips „iDose“) für die CT Koronarangiographie (vgl. 5. s. u.).
- AP8: Simulation des Einflusses objektformspezifischer Filtergeometrien auf Röntgentransmission bei Gantrywinkeln von a.p. bis lateral; Nachweis der Signalhomogenisierung (Dosishomogenisierung!).
- AP10: Vgl. „zu 6./7.“.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

- AP3: Weitere Beobachtung aktueller Stand wissenschaftlicher Forschung; Konferenzteilnahmen/-beiträge.
- AP4: Aufsetzen neu beschaffter Workstation, Aufsetzen MC-Simulationsumgebung & Datenanalysesoftware.
- AP7: Koop. 02NUK008B: Auswertung der Bild- & Dosisdaten der Studie zum Dosisreduktionspotential iterativer CT-Bildrekonstruktion (Philips „iDose“) für die Thorax-CT beim Patienten-Follow-up (vgl. 3. „zu 6./7.“, s.o.).
- AP8: Erweiterung CT-Computersimulation um Auslese deponierter Energie, inkl. Art d. phys. WW, Streuordnung, etc..
- AP9: Koop. 02NUK008B & Anästhesie Universitätsklinikum Mainz/AHK Wien: Auswertung der Bild- & Dosisdaten der tierexperimentellen Studie (10 Schweine, 7 Dosisstufen, 3 Rekonstruktionsvarianten) zur Thorax-CT f. Standarddosis-CT mit gefilterter Rückprojektion vs. iterativ rekonstruierter Niedrigdosis-CT.
- AP10: Korrelation v. Bildqualitäts- & Dosisparametern f. die Studienauswertung, vgl. „zu 7.“ & „zu 9.“ (s. o.).

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

#### Veröffentlichungen:

Stiller W, Schwarzwaelder CB, Sommer CM, Veloza S, Radeleff BA, Kauczor HU. Dual-energy, Standard and Low-kVp Contrast-enhanced CT-Cholangiography: A Comparative Analysis of Image Quality and Radiation Exposure. Eur J Radiol. 2011 April 1. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.03.030. Epub ahead of print.

Hosch W, Stiller W, Mueller D, Gitsioudis G, Welzel J, Dadrach M, Buss SJ, Giannitsis E, Kauczor HU, Katus HA, Korosoglou G. Reduction of radiation exposure and improvement of image quality with BMI-adapted prospective cardiac computed tomography and iterative reconstruction. Eur J Radiol. 2011 angenommen.

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. 2011 February 23. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.01.087. Epub ahead of print.

#### Konferenzbeiträge:

Veloza S, Kauczor HU, Stiller W. Performance of static MDCT beam-shaping filtration for elliptical subject geometries in dependence of projection angle. Deutscher Röntgenkongreß 2011, RöFo 2011; 183:S258.

Stiller W, Veloza S, Kauczor HU. Charakterisierung des Strahlformfilters eines MDCT-Systems: Vergleich Monte-Carlo simulierter Transmissionsspektren eines Filtergeometriemodells mit gemessenen Röntgenspektren. Deutscher Röntgenkongreß 2011, RöFo 2011; 183:S257.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Oberschleißheim		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 008H</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> 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		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.01.2009 bis 31.12.2011	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 116.661,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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, Tumoreale 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 *Magn Reson Mater Phys Biol Med* eingereicht, die zurzeit begutachtet wird. Das Verfahren ist auch auf die DCE-MRI in anderen Organen wie z. B. der Leber untersucht worden. Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden in NSS / MIC IEEE Konferenz vorgestellt werden und wurden mit einem 2011 IEEE NSS / MIC / RTSD Trainee Stipendium ausgezeichnet. Weiterhin wurde ein neues Ähnlichkeitsmaß entwickelt und in verschiedenen Clusterverfahren verwendet. Ferner wurde eine Methode zum Vergleich von Clustering-Ergebnissen entwickelt. Die neue Ähnlichkeit Masse sind auch mit 3 anderen weit verbreiteten Ähnlichkeitsmaße verglichen und ihre Ergebnisse ausgewertet worden. Unser neu entwickeltes Ähnlichkeitsmaß zeigt eine bessere Leistung und Ergebnisse als andere Methoden.

#### 4. Geplante Weiterarbeiten

- Verfeinerung der Heterogenitätsanalyse
- Evaluation der Ergebnisse der Heterogenitätsanalyse durch histologische Schnitte
- Weitere Publikationen der Ergebnisse in SPIE Medical Imaging conference 2012, MMVR 2012 und *Journal of magnetic resonance imaging*

#### 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)

Mohajer M, Englmeier KH, Schmid V. J.: *A comparison of Gap statistic definitions with and without logarithm function*. Technical Reports, Nr. 96, Department of Statistics, LMU, Munich (2010)

Mohajer M, Engels N, Noel P, Englmeier KH: *A new similarity measure for comparison of DCE-MRI time curves in breast tumors for therapy monitoring*. Conference: ESMRMB 2011, Leipzig, Germany (2011)

Mohajer M, Schmid V. J., Braren R., Noel P, Englmeier KH: *How Heterogeneous is the Liver? a Cluster Analyse of DCE-MRI Time Series*, Conference: NSS/MIC 2011 IEEE, Spain (2011)

Mohajer M, Engels N, Noel P, Schmid V. J., Englmeier KH: *A new similarity measure for different DCE MRI time curves*, Journal: *Magn Reson Mater Phys Biol Med*, 2011, submitted

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 015A</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt A		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.09.2010 bis 31.08.2013	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 159.922,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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 (s. 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

- Validierung des entwickelten Algorithmus zur Messung von anthropometrischen Parametern (Längen und Umfänge) an Voxelmodellen.  
*Ergebnis:* Die Validierung an physischen Phantomen mit hochaufgelösten Voxelmodellen zeigt eine geringe Unsicherheit bei der Bestimmung beliebiger Parameter. Dennoch birgt die Methode durchaus höhere Unsicherheiten, wenn Deformationen der Körperoberfläche abhängig von der Lage der im Voxelmodell abgebildeten Person (stehend, sitzend, liegend) vorhanden sind. Diese konnten nicht quantifiziert werden.
- Durchführung einer Studie auf Basis von Referenzphantomen nach ICRP-89 zur Quantifizierung der Variation bei der numerischen Zähleffizienzkalibrierung in Bezug auf Position und Form von einzelnen Organen.  
*Ergebnis:* Die Studie wurde an drei Referenzphantomen durchgeführt. Signifikante Unterschiede sind in den Zähleffizienzen insbesondere für niedrige Photonenenergien (<100 keV) zu sehen. Die gemessenen anthropometrischen Parameter zeigen dabei nur relativ geringe Unterschiede. Ein Großteil der Unterschiede ist aber vor allem auf die sehr unterschiedlichen Körperoberflächen und Positionen und Formen von Lunge und Leber zurückzuführen, welche nur schwer mit den Referenzpositionen bei der Zähleffizienzkalibrierung abgedeckt werden konnten.
- Kontakt zur St. Vincentius-Klinik in Karlsruhe wurde aufgebaut und beispielhafte medizinische Datensätze des Thorax und des oberen Abdomens akquiriert. Eine studentische Arbeit zur Analyse verschiedener Segmentierungsmethoden wurde durchgeführt. Zudem wurden grundlegende Algorithmen implementiert, die die Verarbeitung von Oberflächenmodellen der segmentierten Organe und eine Abstraktion mit komplexen, geometrischen Deskriptoren erlauben.  
*Ergebnis:* Es wurde gezeigt, dass die gewählte Methode umsetzbar ist und einen guten Kompromiss zwischen Effizienz und Genauigkeit liefert.  
Erste Gespräche wurden mit dem Projektpartner HMGU geführt und ein gemeinsamer Anwendungsfall für die zukünftige Zusammenarbeit festgelegt.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

- Die Aussagekraft der durchgeführten Vergleichsstudie soll verbessert werden, indem weitere Referenzphantome akquiriert und darin einbezogen werden.
- Um beliebige, plausible Formen von Lunge und Leber erzeugen zu können, werden weitere Organmodelle erstellt und analysiert, um entsprechende statistische Formmodelle generieren zu können.
- Die Zusammenarbeit mit dem Institut für Biomedizinische Technik (IBT) am KIT zum Austausch über Verformungsmethoden an Körpermodellen zur Integration der erstellten Organmodelle wird fortgesetzt.
- Die Zusammenarbeit mit dem Engineering Mathematics and Computing Lab (EMCL) am KIT zur Analyse verschiedener Depositionsszenarien in den menschlichen Atemwegen abhängig von Partikelgröße und Strömungseigenschaften wird fortgesetzt.

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Pölz S., Walz D., Eberhardt JS.: Virtuelle Körperumfangberechnung an Voxelmodellen. In *Jahresbericht 2010 / Institut für Strahlenforschung*, KIT Scientific Publishing, 2011.

Pölz S.: Development of Anthropomorphic Models for in vivo Monitoring. In *Jahresbericht 2010 / Institut für Strahlenforschung*, KIT Scientific Publishing, 2011.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Oberschleißheim		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 015B</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt B		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.09.2010 bis 31.08.2013	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 1.937.835,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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

Das Untersuchungsprogramm ist in neun Arbeitspakete (AP) gegliedert. In AP 3.4 werden die experimentellen Ergebnisse der übrigen AP hinsichtlich der Dosisabschätzung modelliert. Im Einzelnen haben die AP folgende Themen:

- AP1.1: Modellierung des Verbleibs von Radionukliden in städtischer Umgebung und der resultierenden Exposition (Kaiser)
- AP1.3: Radioökologie bei Schnee (Tschiersch)
- AP2.3: Mechanismen der Blattaufnahme von Radionukliden in Pflanzengewebe (Kanter)
- AP3.1: verbesserte Abschätzung der internen Dosis nach Inkorporation natürlicher Radionuklide aus Böden mit Hilfe von Modellstudien mit Heilerde (Höllriegl, Oeh)
- AP3.3: Pobandenspezifische Kalibrierung des HMGU Teilkörperzählers (Rühm)
- AP3.4: Biokinetische Modellierung und interne Dosisabschätzung auf der Basis experimenteller Messdaten (Li, Oeh)
- AP4.1: Aufnahme und Ausscheidung von Ra-226+, Pb-210++, Ra228+ und Th-228+ an NORM/TENORM-Arbeitsplätzen (Shinonaga)
- AP4.2: Entwicklung von aktiven Detektoren zur Bestimmung individueller Radon- und Thoronexpositionen (Rühm)
- AP4.3: Innenraumexposition durch Thoron (Tschiersch)

### 3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

*AP1.1:* Ein Post-doc wurde für die Modellierung der Exposition in städtischer Umgebung gefunden und zum 1.08.2011 eingestellt.



*AP1.3:* Vorbereitende Arbeiten an der Umweltforschungsstation Schneefernerhaus (Zugspitze) wurden durchgeführt. Eine Wissenschaftlerin (Post-doc) zur Leitung dieses APs wurde zum 1.08.2011 eingestellt.

*AP2.3:* Mit den zentralen wissenschaftlichen Einrichtungen (Expositionskammern, Gewächshäuser, Radioanalytisches Labor) wurde die Versuchsplanung abgesprochen.

*AP3.1:* Der zur Durchführung der Arbeiten benötigte Ethikantrag für die Probandenstudien (Heilerde) wurde von der TUM bewilligt. Ein Doktorand wurde am 18.01.2011 für das Projekt eingestellt. Bisher wurden 5 Probandenuntersuchungen (in vivo) und erste Inkubationen mit Heilerde in synthetischem Magen- und Darmsaft durchgeführt (in vitro).

*AP3.3:* Die vier Germaniumzähler des HMGU Teilkörperzählers wurden in Betrieb genommen und hinsichtlich Energie und Nachweiswahrscheinlichkeit kalibriert. Nach Rücksprache mit den Herstellerfirmen wurden die Geometrien der Detektoren in die Simulationsprogramme GEANT4 und MCNPX implementiert. Es wurden erste Simulationen mit einer <sup>241</sup>Am-Punktquelle durchgeführt. Es ergab sich eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse, die mit beiden Programmen erzielt wurden. Zudem stimmten die gerechneten Ergebnisse mit gemessenen im Rahmen der Unsicherheiten überein.

*AP3.4:* Ab 01.01.2011 konnte ein wissenschaftlicher Mitarbeiter in diesem Arbeitspaket eingesetzt werden. Die biokinetischen Modelle für Thorongas und dessen Folgeprodukte bei Erwachsenen wurden entwickelt und fertig gestellt (mit AP 4.3). Das ICRP-Modell für Uran, wurde bei der Zusammenarbeit mit AP 3.1 eingesetzt. Modellvorhersagen von Uran im Blut und Urin nach Ingestion von Heilerde wurden berechnet. Eine Qualitätssicherung der modellierten Daten ist bei AP 3.1 und AP 3.4 durchgeführt worden.

*AP4.1:* Eine Doktorandin zur Bearbeitung des Vorhabens konnte zum 1.03.2011 eingestellt werden. Inzwischen konnten bereits mehrere Methoden zu chemischer Trennung der einzelnen Nuklide (Ra-226, 228, Pb-210, Po-210, and Th-228) mittels Ionenaustauscher-harzen bestimmt werden. Darüber hinaus wurde die chemische Ausbeute der Trennungen mit radiometrischen und ICPMS Messungen ermittelt. Für Po-210 konnte eine Methode mit Alpha-Spektrometrie festgelegt werden. Für die weitere Versuchsplanung ist ein Probandenprofil bestimmt und ein Aushang für die Suche nach Probanden erstellt.

*AP4.2:* Zum 1.06.2011 wurde ein Doktorand zu dem Thema „Entwicklung aktiver Detektoren zur Bestimmung individueller Radon- und Thoronexpositionen“ eingestellt. Er hat bereits ein Simulationsprogramm zur Entwicklung elektronischer Schaltungen installiert, sich in das Programm eingearbeitet und erste Testmessungen durchgeführt.

*AP4.3:* Zeitlich integrierende Folgeproduktmessmethoden wurden getestet. Ein Gerät wird hinsichtlich ihres Einsatzes in deutschen Wohnungen optimiert. Ein Kooperationsvertrag mit einem indischen Institut wurde abgeschlossen, was einen Vergleich mit dort entwickelten Detektoren ermöglichen wird.

#### **4. Geplante Weiterarbeiten**

Beim Kick-off-Meeting des Verbunds am 15. März 2011 in Karlsruhe wurden die Zusammenarbeiten der einzelnen Arbeitspakete des Vorhabens mit den Verbundpartnern konkretisiert und Absprachen getroffen. Die Arbeitspakete werden entsprechend des jeweiligen Balkenplans für das 2011 abgearbeitet werden.

#### **5. Berichte, Veröffentlichungen**

Dieter, A., Shinonaga, T.: „Entwicklung von analytischen Methoden für Nahrungsmittel und Trinkwasser“, Seminarvortrag am 19. Juli 2011 im Helmholtz Zentrum München.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Friedrich-Schiller-Universität Jena, Fürstengraben 1, 07743 Jena		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 015C</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt C		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.09.2010 bis 31.08.2013	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 324.816,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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

Die im Versuch gebildeten biogeochemischen Barrieren wurden mineralogisch charakterisiert, die mikrobiologische Charakterisierung läuft. An 17 Probenpunkten wurden je 4 Pflanzen- und je 1 Bodenprobe aus den Tiefen 0-10 cm und 10-20 cm untersucht, um für die Vegetationsperiode 2012 eine Langzeitbeobachtung ausgewählter Standorte durchzuführen.

Es wird erwartet dass sich der Schwermetall- und Radionuklidgehalt in den Kompartimenten der Pflanze (Wurzel, Stängel, Blatt und Spross) über die Vegetationsperiode hinweg verändert. Pilzfruchtkörper wurden eingehend untersucht und die entsprechenden Schwermetallkonzentrationen auch in verschiedenen Kompartimenten der Fruchtkörper analysiert. Die Transkriptom- und Proteomanalysen auf unterschiedliche Stressoren wurden ausgewertet.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

- Modellierung des Transfers von SM/R in biogeochemischen Barrieren
- Modellierung des Transfers in Pflanzen
- Versuche mit ausgewählten Pilzen auf stabilen/strahlenden Isotopen (Cs, Ni)
- Auswertung des Einflusses von Siderophoren in Mikrokosmen
- Charakterisierung von Genen des SM/R-Stresses bei Pilzen
- Molekularbiologische Antwort des Pilzes auf Stressoren

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

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.

Ding Y, Liang S, Leia J, Chen L, Kothe E, Ma A (2010) Agrobacterium tumefaciens mediated fused egfp-hph gene expression under the control of gpd promoter in Pleurotus ostreatus. Microbiological Research, published ahead of print, doi:10.1016/j.micres.2010.07.001

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

Haferburg G, Kothe E (2012) Biogeosciences in Heavy Metal Contaminated Soils. In: Bio-Geo Interactions In Metal Contaminated Soils (Kothe E, Varma A, Ed.), Springer, Heidelberg

Lorenz C, Merten D, Haferburg G, Kothe E, Büchel G (2012) Geomicrobial Manganese Redox Reactions in Metal Contaminated Soil Substrates. In: Bio-Geo Interactions In Metal Contaminated Soils (Kothe E, Varma A, Ed.), Springer, Heidelberg

Schütze E, Kothe E (2012) Heavy Metal Resistant Streptomycetes in Soil. In: Bio-Geo Interactions In Metal Contaminated Soils (Kothe E, Varma A, Ed.), Springer, Heidelberg

Frank Schindler, Matthias Gube and Erika Kothe (2012) Bioremediation and heavy metal uptake: microbial approaches at field scale. In: Bio-Geo Interactions In Metal Contaminated Soils (Kothe E, Varma A, Ed.), Springer, Heidelberg

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Leibniz Universität Hannover, Welfengarten 1, 30167 Hannover		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 015D</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt D		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.09.2010 bis 31.08.2013	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 430.874,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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

- AP2: Für die Entnahme der ersten Bodenproben wurden die Stationen des Deutschen Wetterdienstes ausgewählt, die auch Niederschlagsproben für dieses Projekt mit erfassen. Die Proben wurden mit drei Bohrern unterschiedlichen Durchmessers aus 5 verschiedenen Tiefen (0–5, 5–10, 10–20, 20–30 und 30–50 cm) entnommen.
- AP3: Seit März 2011 werden an 10 Stationen des Deutschen Wetterdienstes (DWD) Niederschlagsproben für die Untersuchung der I-129- und I-127-Gehalte erfasst. Dazu werden 5 % des routinemäßig gesammelten Niederschlags für diesen Zweck abgetrennt und ge-

sondert gesammelt. Zusätzlich wurden zwei Niederschlagssammler auf dem Institutsge-  
lände in Herrenhausen in Betrieb genommen (Wiese/Kronentraufe), die zusätzlich die  
Unterschiede in der Iod-Deposition auf freien Flächen und in Baumbeständen erfassen  
sollen.

Weiterhin werden von der Bundesanstalt für Gewässerkunde (BfG) an 15 Stationen der  
Bundeswasserstraßen, die außerhalb des Tide-Einflussbereiches liegen, seit Januar 2011  
Wasserproben für die Iodanalyse entnommen.

AP4: Die trockene Deposition von I-129 und I-127 wird im Rahmen dieses Projektes an 4  
verschiedenen Standorten untersucht. Es handelt sich um die vier in Deutschland vor-  
handenen Messpunkte des ‚sparse network‘ der EU zur Überwachung der Umweltradio-  
aktivität: Braunschweig (Physikalisch Technische Bundesanstalt - PTB / ‚north‘), Berlin  
(DWD / ‚east‘), Offenbach (DWD / ‚central‘), Freiburg/Schauinsland (Bundesanstalt für  
Strahlenschutz / ‚south‘). Dazu werden Aerosolfilter (PE-Filter von der PTB, Glasfaser-  
filter von den anderen drei Stationen) zu wöchentlichen bzw. monatlichen Proben zu-  
sammengefasst.

AP5: Nach dem Homogenisieren und Sieben der Proben auf eine Korngröße  $< 2$  mm wird der  
so vorbehandelte Boden in einem Quarzrohr unter Sauerstoffüberschuss verbrannt. Das  
nun gasförmige Iod lässt sich anschließend in einer basischen Lösung zu Iodid reduzie-  
ren. Diese Lösung kann direkt für die ICP-MS Messung verwendet werden. Um die  
Probe am AMS messen zu können, wird das Iod als Silberiodid gefällt, mit Silberpulver  
gemischt und in einen Probenträger aus Titan gepresst.

Die Glasfaserfilter, die als Vorfilter in Iodsammlern das partikulär gebundene Iod erfassen,  
werden nach derselben Methode vorbereitet wie die Bodenproben. Bei den Filtern  
aus Polyethylen muss das Iod über eine Extraktion mit Chloroform gewonnen werden.  
Die ICP-MS Probe kann wiederum der wässrigen Lösung entnommen werden, während  
das restliche Iod für die AMS-Messung in Silberiodid überführt wird.

Die Wasserproben werden für die Messung am ICP-MS lediglich filtriert, für die AMS-  
Messung wird das Iod zunächst zu Iodid reduziert und dann über einen Ionenaustau-  
scher geleitet, anschließend eluiert und als Silberiodid gefällt.

AP6: Die AMS-Messung erfolgt an der ETH Zürich/Hönggerberg. Die erste Probenserie be-  
findet sich bereits dort, ist jedoch noch nicht gemessen. Die Messungen am ICP-MS  
werden am Institut für Anorganische Chemie der Leibniz Universität Hannover durch-  
geführt.

AP7: Es liegen noch keine Messergebnisse zur Auswertung vor.

#### **4. Geplante Weiterarbeiten**

- Die Entnahme weiterer Bodenproben ist für Oktober/November geplant. Geeignete Flä-  
chen müssen noch ausgewählt werden.
- Die Sammlung der Niederschlags-, Gewässer- und Filterproben wird wie bisher fortge-  
setzt.
- Die vorliegenden Proben werden für die Analyse vorbereitet.
- Die Messungen der ersten Proben am ICP-MS und AMS erfolgt im Juli, weitere Messun-  
gen sind für den Spätherbst geplant.

#### **5. Berichte, Veröffentlichungen**

Keine.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Forschungszentrum Jülich GmbH, Leo-Brandt-Straße, 52428 Jülich		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 015E</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt E		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.09.2010 bis 31.08.2013	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 140.493,20 EUR	<b>Projektleiter:</b> Dr. Burauel	

## 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**

Im Berichtszeitraum erfolgte die Auswahl eines geeigneten Kandidaten für die Bearbeitung des Themas. Nachdem ein Kandidat nach ursprünglicher Zusage final doch abgesagt hat, sind wir nun in der Lage Herrn Khalid Mehmood, der seinen Studienabschluss von der Universität in Leipzig erhalten hat, anzustellen. Er wird mit seiner Dissertation am 1. September dieses Jahr beginnen.

### **4. Geplante Weiterarbeiten**

Zur weiteren Vorbereitung der Freilandlysimeterexperimente ist die Entscheidung über die Testböden getroffen worden und die Lysimeter sind bereits in die Lysimeteranlage überführt worden. Als Bewirtschaftungsvariante werden die Lysimeter mit Biochar/organischen Gärresten aus Biomassekonversionsanlagen in praxisüblicher Aufwandmenge versehen. Dies bewirkt einen unterschiedlichen Gehalt an organischem Kohlenstoff verbunden mit einer Auswirkung auf das Verhalten von Radionukliden im Boden.

### **5. Berichte, Veröffentlichungen**

Keine.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 015F</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt F		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.09.2010 bis 31.08.2013	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 351.591,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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  $\alpha$ -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

Die Uranspeziation in sauren Sicker- und Bodenwässern von der Gessenwiese (pH 3.2 – 4.0) bei Ronneburg/Sachsen wurde mittels der zeitaufgelösten Laser-induzierten Fluoreszenzspektroskopie (TRLFS) aufgeklärt. Aus dem mono-exponentiellen Lumineszenz-Abfall und den detektierten charakteristischen Emissionsbanden bei 477.5, 491.8, 513.0, 537.2, 562.3, und 590.7 nm konnte auf die Gegenwart eines dominierenden Uranyl(VI) Spezies geschlossen werden. Durch den Vergleich mit Uranyl(VI) Referenzverbindungen konnte das  $\text{UO}_2\text{SO}_4(\text{aq})$  als das dominierende Uranyl Spezies in den sauren Sicker- und Bodenwässern identifiziert werden.

Biofilme in den Stollen der Urangrube Königstein in Sachsen/Deutschland wachsen entweder als „acid streamers“ in den Entwässerungskanälen oder an den Stollendecken als tropfsteinartige Lebensgemeinschaften. Diese Biofilme setzen sich zusammen aus Bakterien, Archaeen und eukaryonten Mikroorganismen, wobei die letztgenannte Gruppe oftmals nicht bestimmt wird. Die eukaryonte Diversität dieser Biofilme wurde mit Hilfe von molekularbiologischen Methoden (18S rDNA PCR, Klonierung und Sequenzierung) sowie lichtmikroskopischen Methoden untersucht. In den Biofilmen aus Königstein konnten neun eukaryonte Gruppen nachgewiesen werden. Diese setzen sich zusammen aus: Ciliaten, Flagellaten, Amöben, Heterolobosea, Fungi, Apicomplexa, Stramenopiles, Rotifers und Arthropoda. Zusätzlich konnten eine große Anzahl nicht kultivierbarer Eukaryonten nachgewiesen werden. Als dominante eukaryonte Spezies in dem untertage Milieu in Königstein wurden *Vahlkampfia* species, *Bodo* species, und *Oxytricha* species identifiziert, wobei Flagellaten, wie z. B. *Bodo saltans*, Stramenopiles, z. B. *Diplophrys archeri* und Rotifers zum ersten Mal in einem Uran kontaminierten „acid mine drainage“ (AMD) Milieu, der Uranmine Königstein, nachgewiesen wurden. Die Arbeit zeigte, dass nicht nur Bakterien und Archaeen eine wichtige Rolle als stoffwechselaktive Mikroorganismen in radioaktiv belasteten Milieus spielen, sondern auch eukaryonte Spezies. All diese Mikroorganismen beeinflussen den Kohlenstoff Kreislauf und können Metall-Immobilierungsprozesse signifikant beeinflussen.

Am konfokalen Laser Scanning Mikroskop (CLSM) wurde ein Fluoreszenzlebensdauer-Mikroskopie (FLIM) System getestet um kurze Fluoreszenzen von längeren Metall-Lumineszenzen zu separieren. Die Tests verliefen bisher noch nicht erfolgreich, da bei dem getesteten System die vorhandene Laser-Energie nicht ausreichend war, um Uran zur Lumineszenz anzuregen. Aus diesem Grund werden Verbesserungen an diesem System angestrebt. Die Bemühungen zur Separierung von Metall Lumineszenz Beiträgen von denen der organischen Fluoreszenzen am CLSM werden fortgesetzt.

Aufgrund der fortschreitenden Flutung der Grube Königstein mussten wir unsere Biofilm-Probenahmestandorte untertage aufgeben und übertage das durch die Grube fließende Wasser zur Analyse nutzen. Dieses weist genau wie untertage erhöhte Urankonzentrationen auf. Für den neuen Probestandort musste jedoch ein Konzept für Aufwuchsträger entwickelt werden, damit sich Biofilme anheften können. Die technische Umsetzung eines solchen neuen Aufwuchsträgersystems wurde in den letzten Monaten realisiert und die ersten Biofilmaufwuchsträger konnten übertage in Königstein, d. h. im urankontaminierten Milieu, ausgebracht werden.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

Arbeiten zur Bestimmung der mikrobiellen Diversität in natürlichen urankontaminierten Biofilmen, die Visualisierung der Biofilmstruktur sowie Arbeiten zur Bestimmung der anorganischen und organischen Zusammensetzung der Lösungen in und um Biofilme stehen im Fokus der geplanten Weiterarbeiten. Ebenso beginnen die Untersuchungen zum Einfluss der EPS auf die Immobilisierung von Actiniden in Biofilmen und es soll mit präparativen Arbeiten für elektronenmikroskopische Aufnahmen begonnen werden. Darüber hinaus sollen weitere externe Laserquellen in das CLSM eingekoppelt werden, mit denen Untersuchungen zur Eu Verteilung in Biofilmen möglich sein sollten. Ebenso werden die Arbeiten zum Auswählen eines passenden Systems zur Trennung kurzer von langen Fluoreszenzen verstärkt werden.

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Baumann N., Arnold T., Lonschinski M. (2011) TRLFS study on the speciation of uranium in seepage water and pore water of heavy metal contaminated soil. Accepted in Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry.

Zirnstein I., Arnold T., Krawczyk-Bärsch E., Jenk U., Bernhard G., Röske I. (2011) Eukaryotic life in biofilms formed in a uranium mine. To be submitted to Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS).

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Verein für Kernverfahrenstechnik und Analytik Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 128, 01328 Dresden		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 015G</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt G		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.09.2010 bis 31.08.2013	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 247.200,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{228}\text{Ra}$ ,  $^{210}\text{Pb}$  und  $^{210}\text{Po}$  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  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{228}\text{Ra}$ ,  $^{210}\text{Pb}$  und  $^{210}\text{Po}$  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: Die Literaturrecherche hat für  $^{226}\text{Ra}/^{228}\text{Ra}$ ,  $^{210}\text{Pb}/^{210}\text{Po}$  in der Auswahl einer bzw. zweier Methoden resultiert.
- AP2: Aufgrund der begrenzten Probenmenge (Urin, Stuhl) besteht die Idee, eine Methode zu entwickeln, die die sequentielle Abtrennung von  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{228}\text{Ra}$ ,  $^{210}\text{Pb}$ ,  $^{210}\text{Po}$  und  $^{228}\text{Th}$  aus demselben Probenaliquot ermöglicht.  
 $^{210}\text{Pb}/^{210}\text{Po}$ : Während die Trennung mit Pb-Resin (Triskem) aus Modelllösungen mit guten Ausbeuten für Po (82-85 %) und sehr guten Ausbeuten für Pb (92-100 %) realisiert werden konnte, erhielt man bei der Übertragung auf reale Proben (Urin) für Po und Pb Ausbeuten von nur 50 % bzw. 85 %.  
 Nach einigen Optimierungen (Fließgeschwindigkeit, Vorsäule) ist die Trennung aus Modelllösungen auch mit Sr-Resin (Triskem) mit guten Ausbeuten (75 % Po, 88-95 % Pb) möglich.  
 $^{228}\text{Th}$ : Erste Versuche zur Kombination der Th-Trennung mit der Pb/Po-Trennung ergeben bei Verwendung von Sr-Resin eine nahezu vollständige Th-Separation vom Pb. Für die Verbesserung der alphaspektrometrischen Messung von Th sind Detektoren mit größerer Fläche sowie die Elektrolyse des Th auf Edelstahl zur Herstellung des Messpräparates getestet worden.  
 $^{226}\text{Ra}/^{228}\text{Ra}$ : Für die alphaspektrometrische Messung von Radium ist die elektrolytische Abscheidung auf Edelstahl auf 88-97 % optimiert wurden. Der Zusatz einer Pt-Verbindung in fester Form wirkt sich ausbeutesteigernd aus.
- AP4/5: In einer Projektbesprechung mit den Mitarbeitern des ISS, HMZ – Dr. T. Shinonaga und A. Dieter – Mitte Juli ist ein Probenahmekonzept hinsichtlich Probandenzahl (min. 10 je Gruppe), Dauer der Probenahmekampagne (7 Tage), Nahrungsmittelbeprobung (Lieferung gleicher Nahrungsmittel an alle Probanden), Beprobung der Ausscheidung (24-h-Proben) und Transfer der Proben in die jeweiligen Labore (per Post und Abholung bei Probanden) festgelegt worden.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Die Literaturrecherche wird fortgesetzt, um weitere Informationen in die Methodenfindung einfließen zu lassen.
- AP3: Für  $^{210}\text{Pb}$  wird eine Methode zur LSC-Messung bezüglich Messeffizienz, Quenchparameter und Blindwertinfluss kalibriert.  
 Die für  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{228}\text{Ra}$  ausgewählte Methode wird an Modelllösungen getestet und nach entsprechender Optimierungen auf reale Proben (Urin, Stuhl) übertragen.  
 Die Einzelmethoden für die zu bestimmenden Nuklide werden zu einem sequentiellen Verfahren zusammengeführt.
- AP4: Es soll Informationsmaterial (Flyer) zur Werbung von Probanden sowie Formulare zur Protokollierung von Verzehrmenen (Nahrungsmittel) und Ausscheidungen zur Vorbereitung der Probenahmekampagne im 1. Hj. 2012 erstellt (Endfassung) werden.

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Das Forschungsvorhaben wurde auf der 76. Sitzung des Arbeitskreises Inkorporationsüberwachung des Fachverbandes Strahlenschutz im April 2011 vorgestellt.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Universität Bremen, Bibliothekstr. 1, 28359 Bremen		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 015H</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt H		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.09.2010 bis 31.08.2013	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 113.639,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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 <sup>131</sup>I im Fließgewässer erstellt werden. Daten für <sup>137</sup>Cs und <sup>7</sup>Be 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**

- Literaturrecherche
- Teilnahme an einer Schulung für Kanalberechnungssoftware.
- Projekttreffen mit Frau Urso (KVSF1, AP1.1) in München.
- Vorgespräche mit Krankenhaus.
- Planung Probenahme mit dem städtischen Kanalnetzbetreiber.
- Bereitstellung von Testdaten für das städtische Kanalsystem.
- Teilnahme an der “International Conference on Radioecology and Environmental Radioactivity” in Ontario, Kanada: Kontakte zu Forschern für Teilprojekte A und B geknüpft.

### **4. Geplante Weiterarbeiten**

- Datenbereitstellung des Krankenhauses.
- Durchführung der Probenkampagne im Kanalnetz.
- Vergleich der Messwerte mit berechneten Werten in Kanal++.

### **5. Berichte, Veröffentlichungen**

Es sind Beiträge zu Vorarbeiten zu diesem Projekt auf folgenden Tagungen/Konferenzen präsentiert worden:

Vortrag auf der „42. Jahrestagung des Fachverbandes für Strahlenschutz 2010“ auf Borkum.

Poster auf der “International Symposium on Isotopes in Hydrology, Marine ecosystems and Climate Change Studies, IAEA“, 27. März bis 1. April 2011 in Monaco.

Vortrag auf der “International Conference on Radioecology and Environmental Radioactivity”, 19. bis 24. Juni 2011 in Ontario, Kanada.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 016A</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt ISIMEP - Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation, Mechanismen und Epidemiologie; Teilprojekt A		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.09.2010 bis 31.08.2013	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 1.851.937,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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 prädiaktivem 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 Malignomerkrankungen 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: Mittels FITC-Annexin V/Propidiumjodid-Färbung und Koloniebildungassay wurde die Strahlensensitivität von Gliblastom- und Testis-Zelllinien untersucht. Ein Real-Time-PCR DNA-Reparaturarray wurde für das gewählte Zellsystem etabliert.
- TP2: Die gammaH2AX Färbung wurde für die klinische Routineanwendung weiterentwickelt. An freiwilligen Probanden wurden Dosis-Wirkungs-Beziehungen an in vitro bestrahlten Lymphozyten untersucht. Ferner wurden Zeitkinetiken der DNA Reparatur nach in vitro Bestrahlung gewonnen.
- TP3: Die Kalibrierung von Glukose wurde erfolgreich erstellt. Das Treffen zur statistischen Beratung hat stattgefunden und ergeben, dass ca. 30 Biopsien pro Gruppe ausreichen. Die Biopsie-Logistik konnte soweit vorangetrieben werden, dass mit den Beteiligten vom Darmzentrum gesprochen wurde und ein gemeinsamer Ethikantrag eingereicht worden ist. Die im Rahmen des Projektes gekauften Geräte wurden geliefert, installiert und es erfolgte eine Einarbeitung der Mitarbeiter.
- TP5: Der IGF-1R und der Insulin-Rezeptor Isoformen A und B wurden sowohl mittels real-time light cycler PCR relative und absolut quantifiziert als auch die Gene amplifiziert und sequenziert. Des Weiteren wurden Klonierungsvektoren hergestellt und erste Transfektionen und Arbeiten zur Radiomarkierung von Peptiden mit Radionukliden (Ac-225, Y-90, Ga-68) durchgeführt.
- TP6: Der Aufbau des Rekrutierungszentrums Bremen ist abgeschlossen. Neun Kliniken konnten von der Teilnahme überzeugt werden. Mit einer Klinik wird noch verhandelt. Mit der Datenerhebung konnte wegen langer Verwaltungswege in den teilnehmenden Kliniken noch nicht wie geplant begonnen werden.
- TP7: Das KIKME Studienprotokoll und der KIKME Kooperationsvertrag ist in Bearbeitung. Zu den Daten und Zelllinien der Pilot-Studie GenKIK haben mehrere Arbeitstreffen stattgefunden. Die 48 Fibroblastenkulturen von Probanden mit Primärmalignomen und Sekundärmalignomen sowie einer Krebsfreien Kontrolle der GenKIK Studie sind mittlerweile für die biologischen Analysen in TP4 und TP7 von Mainz nach Darmstadt übergeben worden.
- TP8: Das 2. und 3. Kooperationstreffen wurden erfolgreich durchgeführt und der 1. wissenschaftliche Zwischen- und Jahresbericht eingereicht. Die zentrale Finanzverwaltung wurde umstrukturiert, die Umsetzung der Projektpauschale geplant und der 1. Workshop zur Strahlenepidemiologie organisiert.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

- TP1: Untersuchung der Expression von DNA-Reparaturgenen in Gliblastom- und Testis-Zelllinien mittels Real-time DNA-Reparaturarray und gezielte Untersuchung der Protein-Expression der Gene, die Änderungen im Real-time DNA-Reparaturarray aufwiesen.
- TP2: Weitere Rekrutierung von Patienten mit verschiedenen Zielvolumina.
- TP3: Durchführung der metabolischen Messungen und immunhistologischen Färbungen anhand der Biopsien.
- TP5: Charakterisierung der stabil transfizierten Zelllinien in vitro, radiochemische Markierung von IGF-I und Insulin und Rezeptorbindungsstudien an Zelllinien und Geweben.
- TP6: Fortführung der Rekrutierung von Kliniken, RIS-Datenerhebung in den Kliniken und Beginn der PACS-Datenerhebung.
- TP7: Fertigstellung des KIKME Studienprotokolls und des KIKME Kooperationsvertrages sowie Beginn der Rekrutierung.
- TP8: Erstellung des 2. Zwischenberichtes, Planung und Durchführung des 4. Kooperationstreffens, Durchführung des 1. Symposiums und des 1. Workshops zur Strahlenepidemiologie.

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Klinikum der Universität München, Lindwurmstr. 2a, 80337 München		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 016B</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt ISIMEP - Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation, Mechanismen und Epidemiologie; Teilprojekt B		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.09.2010 bis 31.08.2013	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 285.788,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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

- Die Patientendatenbank des DvHK wurde ausgebaut. Insgesamt wurden bisher die Bilddatensätze von rund 2.700 (im Berichtszeitraum: ca. 2.000) CT-Untersuchungen von Kindern und Jugendlichen bis zum 14. Lebensjahr von den Standorten München-Großhadern und München-Innenstadt vom Bilddatenserver auf lokale Datenträger überführt und eine erste Analyse der zugehörigen DICOM-Daten vorgenommen.
- Die zur Durchführung einer risikogewebe-basierten Strahlendosimetrie definierten anatomischen Landmarken (Augenlinse, Schilddrüse, Mamma, Leber) wurden im Gesamtdatenbestand der CT-exponierten Neugeborenen am DvHK fallbezogen identifiziert. Mit einer Volumetrie der Risikoorgane wurde begonnen.
- Weiter wurde die Logistik zur semiautomatisierten Erfassung der CT-Expositionsdaten anhand der im RIS-PACS-System dokumentierten Daten ausgebaut und ein Algorithmus zur Extraktion der DICOM-Bilddaten aus den RIS-PACS-Bilddatensätzen sowie zur Rekonstruktion von Strahlendosen unter Nutzung der DICOM-Daten unter besonderer Berücksichtigung der Risikoorgane entwickelt.
- Für die Altersgruppe der Neugeborenen wurde exemplarisch eine Rekonstruktion der bei ca. 180 CT-Untersuchungen applizierten Organ- und Effektivdosen durchgeführt.
- Zur Dosisrekonstruktion bei Spiral- und HR-CT-Untersuchungen konnte aufgrund der bereits genannten privaten Vorarbeiten ein erster Satz von Konversionsfaktoren für sämtliche Altersgruppen (0, 1, 5, 10, 15 und 30 Jahre; im Berichtszeitraum: 10 und 15 Jahre) mit einer Ortsauflösung von 1 mm und einer Winkelauflösung von 1° unter formaler Berücksichtigung beliebiger Formfilter fertig gestellt werden. Die Eigenschaften der neuen Konversionsfaktoren wurden auf den Fachtagungen der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR 2010 Graz) und der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG 2011 Hamburg) auf nationaler und auf dem Internationalen Kongress für Pädiatrische Radiologie (IPR 2011 London) auf internationaler Ebene bekannt gemacht.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

- Fortführung der Datenerfassung an den Standorten München-Großhadern und München-Innenstadt.
- Einbeziehung der Datenbasis des Deutschen Herzzentrums München.
- Weiterentwicklung des rechnergestützten Dosisrekonstruktionsalgorithmus.
- Validierung der rekonstruierten Organ- und Effektivdosen.
- Ermittlung weiterer Sätze neuer Konversionsfaktoren für weitere Scannergeometrien
- Ermittlung von Formfilter-Kenndaten.

### 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. Pediatr Radiol 2011; 41: S. 61

Seidenbusch M., Schneider K.: Neue Konversionsfaktoren für die Dosisrekonstruktion in der pädiatrischen Computertomographie. Fortschr Röntgenstr 2011; 183

Schneider K., Becker H.C., Stahl R., Seidenbusch M.: Kumulative Strahlenbelastung Neugeborener in der Radiologie durch konventionelle und computertomographische Diagnostik. Fortschr Röntgenstr 2011; 183

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Universität Bremen, Bibliothekstr. 1, 28359 Bremen		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 016C</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt ISIMEP - Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation, Mechanismen und Epidemiologie; Teilprojekt C		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.09.2010 bis 31.08.2013	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 123.625,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> Prof. Dr. Zeeb	

### 1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Epidemiologische Kohorten-Studie, die untersucht, in welchem Umfang Kinder durch den stetig zunehmenden, diagnostischen Einsatz der Computertomographie von malignen Spätschäden betroffen sein könnten (Studienzentrum Nord, Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin, Prof. Dr. med. Hajo Zeeb).

### 2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Kohorten-Studie KiCT:

Epidemiologische Kohortenstudie unter Computertomographie (CT)-exponierten Kindern – Studienzentrum Nord (Prof. Dr. med. Hajo Zeeb, Steffen Müller)

### **3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse**

Im Rahmen von vier Kontaktierungsphasen konnten bislang vier Kliniken als Kooperationspartner für die Studie gewonnen werden (UK S-H, Lübeck; Medizinische Hochschule Hannover; Universitätsmedizin Göttingen; Klinikum Bremen-Mitte). Eine weitere Klinik (Universitätsklinikum Münster) befindet sich zum Zeitpunkt der Berichtsverfassung in der Kontaktierungs- bzw. Evaluierungsphase, um eine mögliche Studienteilnahme zu ermitteln.

An allen vier teilnehmenden Klinikstandorten fanden im Mai 2011 Kooperationstreffen statt, bei denen der Studienablauf sowie die Erhebungsprozeduren mit den beteiligten Radiologie-Mitarbeitern vor Ort durchgesprochen wurden. Kooperationsvereinbarungen wurden zur Begutachtung in den jeweiligen Rechtsabteilungen vorgelegt sowie anonymisierte Testdatensätze aus dem Radiologie-Informationssystem (RIS) ausgetauscht, um die Datenerhebung vor Ort zu koordinieren.

Insgesamt wurden vier Kooperationstreffen abgehalten, in denen die beteiligten Mitarbeiter eine äußerst positive Einstellung zur Studie signalisiert haben. Abläufe und Prozeduren der Studie wurden detailliert durchgesprochen und Fragen zur Durchführung vor Ort diskutiert und erläutert. Im Anschluss haben bislang drei Kliniken erste Testdatensätze geliefert, die zur Optimierung der nachfolgenden Erhebung vor Ort dienen. Eine Klinik (Klinikum Bremen-Mitte) muss in diesem Zusammenhang noch die Datenabfrage optimieren und Testdatensätze übermitteln. Weitere Anpassungen der Datenstruktur wurden abgestimmt und für die anschließende Datenerhebung vorbereitet.

Die Kooperationsvereinbarungen werden derzeit von den zuständigen Rechtsabteilungen an allen vier Standorten geprüft.

### **4. Geplante Weiterarbeiten**

Nach Abschluss der rechtlichen Überprüfung erfolgt die Unterzeichnung der Kooperationsvereinbarungen mit den teilnehmenden Kliniken. Daran anschließend startet die Datenerhebung vor Ort und im Abschluss erfolgt die Initiierung des zweiten Datenerhebungsschrittes im PACS der Radiologien.

Die Rekrutierung der letzten Klinik (im Idealfall Universitätsklinikum Münster) zur Studienteilnahme wird vorangetrieben. Sobald eine positive Studienteilnahme evaluiert wurde, werden entsprechende Vorarbeiten zur Vorbereitung der Datenerhebung eingeleitet.

### **5. Berichte, Veröffentlichungen**

In Zusammenarbeit mit dem Projektpartner aus Mainz (IMBEI) wurde ein Abstract über das Studiendesign der vorliegenden Studie bei der diesjährigen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) und der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) (GMDS/DGEpi 2011) eingereicht. Die Annahme des Beitrags steht noch aus.

<b>Zuwendungsempfänger:</b> Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		<b>Förderkennzeichen:</b> <b>02 NUK 016D</b>
<b>Vorhabensbezeichnung:</b> Verbundprojekt ISIMEP - Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation, Mechanismen und Epidemiologie; Teilprojekt D		
<b>Zuordnung zum FuE-Programm:</b> Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> 01.09.2010 bis 31.08.2013	<b>Berichtszeitraum:</b> 01.01.2011 bis 30.06.2011	
<b>Gesamtkosten des Vorhabens:</b> 523.606,00 EUR	<b>Projektleiter:</b> 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

*AP1 (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.

*AP2 (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  $\gamma$ 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

*AP1 (TP4):* Im aktuellen Berichtszeitraum wurden weitere mechanistische Untersuchungen zur Eignung des G2/M-Checkpoints als Endpunkt für die Identifizierung genetischer Prädispositionen durchgeführt. Dazu wurden Chromosomenstudien nach Bestrahlung in der G2-Phase durchgeführt und die Anzahl an chromosomalen Brüchen vor und nach der Anaphase bestimmt.

Des Weiteren wurde mit der Optimierung von Methoden fortgefahren, die es ermöglichen sollen, die Sensitivität des G2/M-Checkpoint möglichst präzise und für eine große Anzahl von Zelllinien zu messen. Dazu wurde der mitotische Index (MI) verschiedener WT-Zelllinien, Zelllinien mit einer BRCA1- oder BRCA2-Heterozygotie sowie einer Artemis-defizienten Zelllinie (die bekanntermaßen nach Bestrahlung einen verlängerten G2-Arrest aufweist) über einen Zeitraum von 10 h mittels Immunfluoreszenz-Mikroskopie gemessen und das Verfahren in mehreren Experimenten auf die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse getestet.

*AP2 (TP7):* Die begonnene Optimierung der Kultivierungsbedingungen auf das spontane  $\gamma$ H2AX-Fociniveau in G1-Phase arretierten primären Fibroblastenzelllinien zur Messung des DSB-Schadensniveaus nach niedrigen Dosen wurde unter Einbeziehung weiterer Zelllinien fortgesetzt. Anhand einer Zelllinie mit geringem Grundniveau an spontanen  $\gamma$ H2AX-Foci und einer Zelllinie mit hohem spontanem  $\gamma$ H2AX-Fociniveau wurde der Einfluss zweier weiterer Kultivierungsparameter (Reduzierung des Sauerstoffgehalts in der Kultivierungsatmosphäre und Reduzierung von Wachstumsfaktoren im Kulturmedium) auf das spontane  $\gamma$ H2AX-Fociniveau untersucht. Es ist bekannt, dass oxidativer Stress durch den Sauerstoffgehalt in der Kultivierungsatmosphäre Einfluss auf das Zellwachstum von Fibroblasten nimmt und u. a. zur Aktivierung Stress-abhängiger Signalkaskaden führen kann. Die Bereitstellung von Wachstumsfaktoren im Kultivierungsmedium ist eine Voraussetzung, um Zellen in Kultur zur Proliferation anzuregen. Der Entzug dieser Faktoren führt in vielen Zellsystemen zu einer Arretierung in G0. Erste Strategien für eine Computer-basierte automatische Focauswertung wurden parallel zur manuellen Erhebung der Focizahlen getestet.

#### **Ergebnisse:**

*AP1 (TP4):* Die Untersuchung des Levels an chromosomalen Brüchen vor und nach der Anaphase bestätigte den bisher auf  $\gamma$ H2AX-Foci-Ebene gefundenen Anstieg an Brüchen im Zuge der Zellteilung. Dadurch wurde bestätigt, dass die Sensitivität des G2/M-Checkpoint in der Tat einen Einfluss auf die chromosomale Stabilität hat und ein wichtiger Endpunkt bei der Identifizierung genetischer Prädispositionen ist.

Die Untersuchung der Kinetiken des MI verschiedener Zelllinien ergab, dass nach einer Bestrahlung mit 1 Gy der G2/M-Checkpoint – konsistent zu früheren Ergebnissen – im Zeitraum von 4 bis 8 h nach Bestrahlung wieder aufgehoben wird. Dabei musste jedoch festgestellt werden, dass mit dieser Methode die Schwankungen zwischen einzelnen Experimenten vermutlich zu groß sind, um kleine Unterschiede im Checkpoint-Verhalten zwischen einzelnen Zelllinien zuverlässig detektieren zu können. Diese Schwankungen werden vermutlich zum einen durch das unterschiedliche Proliferationsverhalten der Zelllinien hervorgerufen als auch durch noch nicht vollständig optimierte Arbeitsabläufe während des Experiments.

*AP2 (TP7):* Die Kultivierung in einer erniedrigten Sauerstoffatmosphäre bzw. bei reduzierter Bereitstellung von Wachstumsfaktoren führte in keiner der beiden Zelllinie (hohes vs. niedriges  $\gamma$ H2AX-Grundniveau) zu einem Effekt auf Ebene des spontanen  $\gamma$ H2AX-Fociniveaus. Unter Einbeziehung der Erkenntnisse aus dem vorangegangenen Berichtszeitraum konnte die Etablierungsphase für die Kultivierung und die Färbung von Zellen zur Untersuchung von ionisierender Strahlung im Niedrigdosenbereich abgeschlossen werden. Die manuelle Auswertung von Messreihen nach verschiedenen Dosen im Niedrigdosenbereich erfolgte in unterschiedlichen Zelllinien verblindet und parallel durch zwei Personen. Die erhobenen Daten konnten konstant reproduziert werden und dienen als Standard für die Etablierung einer Computer-basierten automatischen Focauswertung. Erste Ansätze hierfür verlaufen vielversprechend.

### 4. Geplante Weiterarbeiten

*AP1 (TP4):* Im weiteren Verlauf des Projekts soll die Methode zur Messung der G2/M-Checkpoint-Aktivität weiter verbessert werden. Dabei sollen sowohl die Kultivierungsbedingungen der Zellkulturen als auch vor allem der experimentelle Ablauf optimiert werden.

*AP2 (TP7):* Als Voraussetzung für den zu bewältigenden Probendurchlauf soll, nach Etablierung der grundlegenden Protokolle für die Niedrigdosisstudien, der Schwerpunkt im anstehenden Halbjahr auf der Etablierung der Computer-basierten automatischen Focauswertung liegen. Parallel soll das Protokoll zur Erhebung von Reparatur-Kinetiken nach hohen Dosen in der G1- und der G2-Phase im Hinblick auf einen hohen Probendurchfluss abgestimmt werden.

### 5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.



### 3 Verzeichnis der ausführenden Forschungsstellen

	<b>ANSYS Germany GmbH, Birkenweg 14a, 64295 Darmstadt</b>	
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	34
	<b>Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Ammerländer Heerstr. 114-118, 26129 Oldenburg</b>	
02 NUK 008E	Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Individuelle Dosisbestimmung und Berechnung	152
	<b>Charité - Universitätsmedizin Berlin, Hindenburgdamm 30, 14195 Berlin</b>	
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	150
	<b>Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg</b>	
02 NUK 003A	Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; TP: Telomerschädigung und genomische Instabilität bei UV-induzierten Hautcarcinogenese	102
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	110
	<b>Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Geschwister-Scholl-Platz 1, 72074 Tübingen</b>	
02 NUK 006D	Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: Einfluss von EGFR-gerichteten Radionuklid-markierten Substanzen auf die Signaltransduktion nach externer Bestrahlung	130
	<b>Elbe Kliniken Stade-Buxtehude gGmbH, Bremervörder Str. 111, 21682 Stade</b>	
02 NUK 003D	Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; TP: Epigenetische Veränderungen, Schadensinduktion, Prozessierung und Reparatur	108
	<b>Forschungszentrum Jülich GmbH, Wilhelm-Johnen-Straße, 52428 Jülich</b>	
02 NUK 005A	Verbundprojekt Biodosimetrie: Ein systembiologischer Ansatz für die Strahlenbiodosimetrie und die Analyse der individuellen Strahlensensitivität	116
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 📖 168

**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 📖 94
- 02 NUK 015C Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt C 📖 164


**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 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 📖 124
- 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 014B Verbundprojekt Partitioning II: Multifunktionelle Komplexbildner mit N, O, S-Donorfunktionen für d- und f-Elemente 📖 76




- 02 NUK 015F Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt F  170


**Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Oberschleißheim**

- 02 NUK 002B Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen  92
- 02 NUK 007A Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Die Funktion von zellulären Pathways im Verlauf des Auftretens einer genetischen Instabilität von bestrahltem Gewebe  134
- 02 NUK 008A Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Physikalisch-technische Optimierung und Quantifizierung von CT-Systemen  144
- 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  158
- 02 NUK 015B Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt B  162


**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  106


**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  178

<b>Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München</b>	
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 <span style="float: right;">📖 148</span>
<b>Kommunalunternehmen Klinikum Augsburg, Stenglinstr. 2, 86156 Augsburg</b>	
02 NUK 007B	Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Machbarkeit einer Studie zum strahlenbedingten Risiko von Herz-/Kreislaufkrankungen auf Basis des KORA-Patientenkollektives <span style="float: right;">📖 136</span>
<b>Leibniz Universität Hannover, Welfengarten 1, 30167 Hannover</b>	
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 <span style="float: right;">📖 96</span>
02 NUK 015D	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt D <span style="float: right;">📖 166</span>
<b>Ludwig-Maximilians-Universität München, Geschwister-Scholl-Platz 1, 80539 München</b>	
02 NUK 004D	Verbundprojekt Strahlentherapie: Systematische Analyse von Strahleneffekten mit Relevanz für Krebsentstehung und Krebstherapie: Modulation von Zelltodantworten zur gezielten Verbesserung der Strahlenwirkung <span style="float: right;">📖 114</span>
02 NUK 007C	Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Implikationen für Strahlensensitivität und Krebsrisiko <span style="float: right;">📖 138</span>
<b>Materialprüfanstalt Universität Stuttgart, Otto-Graf-Institut, Pfaffenwaldring 32, 70569 Stuttgart</b>	
02 NUK 009A	Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: Untersuchungen zur Wechselwirkung zwischen Strömung und Struktur in Leichtwasserreaktoren; TP: Strukturmechanische Modellierung für gekoppelte Strömungs-Struktur-Simulationen <span style="float: right;">📖 12</span>
02 NUK 009E	Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: Thermische Ermüdung in Kraftwerkkomponenten - Charakterisierung und Weiterentwicklung von Lebensdauermodellen; TP: Lebensdauerbewertung mit mikromechanischen Werkstoffmodellen <span style="float: right;">📖 20</span>
<b>Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB), Bundesallee 100, 38116 Braunschweig</b>	
02 NUK 033	TCAP-Neutronenfluenzstandard und Untersuchungen zur Messung inelastischer Neutronenstreuquerschnitte <span style="float: right;">📖 80</span>

<b>Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Regina-Pacis-Weg 3, 53113 Bonn</b>
---

- |                    |   |    |
|--------------------|---|----|
| <b>02 NUK 002E</b> | 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 | 98 |
|--------------------|---|----|

<b>Ruhr-Universität Bochum, Universitätsstr. 150, 44801 Bochum</b>
--

- |                    |  |    |
|--------------------|--|----|
| <b>02 NUK 010D</b> | 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 |
|--------------------|--|----|

<b>Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Grabengasse 1, 69117 Heidelberg</b>
---

- |                    |  |     |
|--------------------|--|-----|
| <b>02 NUK 004C</b> | 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  | 112 |
| <b>02 NUK 008B</b> | Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Klinische Konzepte zur Minimierung der Strahlentherapie in der CT des Thorax  | 146 |
| <b>02 NUK 008F</b> | Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen; TP: Strahlenhygienische Bewertung und Optimierung diagnostischer und therapeutischer Verfahren in der Medizin                                       | 154 |
| <b>02 NUK 008G</b> | Verbundprojekt Innovative Verfahren der biomedizinischen Bildgebung zur Optimierung von medizinischen Strahlenanwendungen - Reduktion der durch computertomographische Untersuchungen hervorgerufenen Strahlenexposition   | 156 |
| <b>02 NUK 012D</b> | 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  |

<b>Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen</b>
---

- |                    |   |     |
|--------------------|---|-----|
| <b>02 NUK 002A</b> | Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen  | 90  |
| <b>02 NUK 010F</b> | Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Validierung von Unterkanal- und CFD-programmen anhand von Brennstab-Bündelversuchen  | 32  |
| <b>02 NUK 012A</b> | Verbundprojekt Grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung und Optimierung von Prozessen zur Abtrennung langlebiger Radionuklide (Partitioning); TP: Strukturelle Charakterisierung von Actinidenkomplexen sowie Screening neuer Partitioningliganden | 54  |
| <b>02 NUK 015A</b> | Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt A  | 160 |

<b>Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt</b>
--

- |                    |  |       |
|--------------------|--|-------|
| <b>02 NUK 001C</b> | Verbundprojekt DNA-Strahlenschäden: Wechselwirkung verschiedener Reparaturwege bei der Prozessierung von DNA Strahlenschäden; TP: Mechanismen an komplexen Läsionen            | 📖 88  |
| <b>02 NUK 009D</b> | Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: TP: Numerische Simulation und experimentelle Charakterisierung des Ermüdungsrisswachstums unter thermozyklischer Beanspruchung | 📖 18  |
| <b>02 NUK 016D</b> | Verbundprojekt ISIMEP – Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation, Mechanismen und Epidemiologie; Teilprojekt D   | 📖 182 |

<b>Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden</b>
--

- |                    |   |       |
|--------------------|---|-------|
| <b>02 NUK 002F</b> | Verbundprojekt Strahlung und Umwelt: Ausbreitungspfade von Radionukliden in Luft, Wasser, Boden; TP: Wechselwirkung von Uran(VI) mit Biofilmen  | 📖 100 |
| <b>02 NUK 006B</b> | 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 | 📖 126 |
| <b>02 NUK 006E</b> | Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: TP2: Numerische und praktische Dosimetrie; Dosimetrie für die interne und externe Bestrahlung von Zellkulturen und Versuchstieren  | 📖 132 |
| <b>02 NUK 010B</b> | Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Turbulenz und Blasendynamik  | 📖 24  |
| <b>02 NUK 010H</b> | Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Experimentelle Untersuchung des Einflusses reaktorspezifischer Kühlmittelzusätze auf Siedevorgänge   | 📖 36  |
| <b>02 NUK 010I</b> | Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Darstellung von Siedevorgängen mittels PIV und Optischer-Kohärenz-Tomographie  | 📖 38  |
| <b>02 NUK 013B</b> | Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden   | 📖 66  |
| <b>02 NUK 014A</b> | Verbundprojekt Partitioning II: Multifunktionelle Komplexbildner mit N, O, S-Donorfunktionen für d- und f-Elemente  | 📖 74  |

<b>Technische Universität Hamburg-Harburg, Schwarzenbergstr. 95, 21073 Hamburg</b>
--

- |                    |   |      |
|--------------------|---|------|
| <b>02 NUK 011D</b> | Verbundprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen - Condensation Induced Water Hammer; Teilprojekt D | 📖 46 |
|--------------------|---|------|

<b>Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München</b>		
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	142
02 NUK 010E	Verbundprojekt Modellierung, Simulation und Experimente zu Siedevorgängen in Druckwasserreaktoren; TP: Einfluss von Turbulenz und Sekundärströmungen auf das unterkühlte Strömungssieden in reaktortypischen Konfigurationen	30
02 NUK 013F	Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Ultrasensitive Nachweismethoden für Radionuklide	72
02 NUK 011E	Verbundprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen - Condensation Induced Water Hammer; Teilprojekt E	48
<b>TÜV SÜD Industrie Service GmbH, Westendstr. 199, 80686 München</b>		
02 NUK 011C	Verbundprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen - Condensation Induced Water Hammer; Teilprojekt C	44
<b>TÜV NORD SysTec GmbH &amp; Co. KG, Große Bahnstr. 31, 22525 Hamburg</b>		
02 NUK 011B	Verbundprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen - Condensation Induced Water Hammer; Teilprojekt B	42
<b>Universität Bremen, Bibliothekstr. 1, 28359 Bremen</b>		
02 NUK 015H	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt H	174
02 NUK 016C	Verbundprojekt ISIMEP – Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation, Mechanismen und Epidemiologie; Teilprojekt C	180
<b>Universität der Bundeswehr München, Werner-Heisenberg-Weg 39, 85579 Neubiberg</b>		
02 NUK 111F	Kooperationsprojekt CIWA: Untersuchungen zu Kondensationsschlägen in Rohrleitungssystemen - Condensation Induced Water Hammer	50
<b>Universität Duisburg-Essen - Universitätsklinikum, Hufelandstr. 55, 45147 Essen</b>		
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	120

	<b>Universität Leipzig, Ritterstr. 26, 04109 Leipzig</b>	
02 NUK 014C	Verbundprojekt Partitioning II: Multifunktionelle Komplexbildner mit N, O, S-Donorfunktionen für d- und f-Elemente	78
	<b>Universität Rostock, Universitätsplatz 1, 18055 Rostock</b>	
02 NUK 005D	Verbundprojekt Biodosimetrie: Ein systembiologischer Ansatz für die Strahlenbiodosimetrie und der Analyse individueller Strahlenempfindlichkeit	122
	<b>Universität Stuttgart, Keplerstr. 7, 70174 Stuttgart</b>	
02 NUK 009B	Verbundprojekt Thermische Wechselbeanspruchung: Untersuchungen zur Wechselwirkung zwischen Strömung und Struktur in Leichtwasserreaktoren; TP: Strömungsmechanische Modellierung für gekoppelte Strömungs-Struktur-Simulationen	14
	<b>Universität zu Köln, Albertus-Magnus-Platz, 50931 Köln</b>	
02 NUK 013D	Verbundprojekt Transmutationsrelevante kernphysikalische Untersuchungen mit Einsatz moderner technologischer und numerischer Methoden; TP: Gamma-Imaging mit hochsegmentierten Germaniumdetektoren	68
	<b>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20251 Hamburg</b>	
02 NUK 005B	Verbundprojekt Biodosimetrie: Systembiologische Analyse der Strahlenbiodosimetrie und Bestimmung der individuellen Strahlenempfindlichkeit	118
02 NUK 006C	Verbundprojekt Schädigungspotential von Radionukliden: Einfluss von EGFR-gerichteten Radionucleotid-markierten Substanzen auf die DNA-Reparatur nach externer Bestrahlung	128
	<b>Universitätsklinikum Ulm, Albert-Einstein-Allee 29, 89081 Ulm</b>	
02 NUK 003B	Verbundprojekt UV-Strahlenschäden: Bedeutung von UVA für Hautkrebs und Hautalterung; TP: Alterungskorrelierte Prozesse der UVA-induzierten Hautkarzinogenese	104
	<b>Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz</b>	
02 NUK 007D	Verbundprojekt Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität: Kindliches Krebsrisiko nach diagnostischen Strahlenuntersuchungen	140
02 NUK 016A	Verbundprojekt ISIMEP – Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation, Mechanismen und Epidemiologie; Teilprojekt A	176
	<b>Verein für Kernverfahrenstechnik und Analytik Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 128, 01328 Dresden</b>	
02 NUK 015G	Verbundprojekt Strahlung und Umwelt II: Radionuklide in der Umwelt, ihr Transport in Nahrungsketten zum und im Menschen, Teilprojekt G	172