

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

PTE-N Nr. 13

BMBF geförderte FuE zu
„Nukleare Sicherheitsforschung“

Berichtszeitraum: 1. Januar - 30. Juni 2016

Projektträger Karlsruhe
Wassertechnologie und Entsorgung
PTKA-WTE

November 2016

PTE-Berichte

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

Die Fortschrittsberichtsreihen behandeln folgende Themenschwerpunkte:

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

Die Fortschrittsberichtsreihen sind online verfügbar:

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

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

Vorwort

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

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

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

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

Dem Bericht liegt folgendes Gliederungsprinzip zugrunde:

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

Alle bisherigen Fortschrittsberichte sind auf den Internetseiten des Projektträgers unter folgendem Link abrufbar:

<http://www.ptka.kit.edu/wte/287.php>

Inhaltsverzeichnis

1	Verzeichnis der Fördervorhaben gemäß FuE-Themenbereichen.....	1
1.1	<i>Sicherheitsforschung für Kernreaktoren</i>	<i>1</i>
1.2	<i>Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung</i>	<i>5</i>
1.3	<i>Strahlenforschung</i>	<i>7</i>
2	Formalisierte Zwischenberichte	13
2.1	Sicherheitsforschung für Kernreaktoren	13
2.2	Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung.....	67
2.3	Strahlenforschung.....	105
3	Verzeichnis der Forschungsstellen	233

1 Verzeichnis der Fördervorhaben gemäß FuE-Themenbereichen

1.1 Sicherheitsforschung für Kernreaktoren

02 NUK 022A	Verbundprojekt In-Ex: Innovative Extinktionsphotometrie zur Charakterisierung eines Mehrkomponenten-Aerosols und zur Feuchtemessung; Teilprojekt A: Qualifizierung innovativer Extinktionsphotometrie	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen	📖 14
02 NUK 022B	Verbundprojekt In-Ex: Innovative Extinktionsphotometrie zur Charakterisierung eines Mehrkomponenten-Aerosols und zur Feuchtemessung; Teilprojekt B: Extinktionsspektrometer zur Feuchtemessung in gemischtphasigen Systemen für die nukleare Sicherheitsforschung	Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e. V., München	📖 16
02 NUK 022C	Verbundprojekt In-Ex: Innovative Extinktionsphotometrie zur Charakterisierung eines Mehrkomponenten-Aerosols und zur Feuchtemessung; Teilprojekt C: Entwicklung eines effizienten Auswertalgorithmus zur Mie-Inversion	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen	📖 18
02 NUK 022D	Verbundprojekt In-Ex: Innovative Extinktionsphotometrie zur Charakterisierung eines Mehrkomponenten-Aerosols und zur Feuchtemessung; Teilprojekt D: TDLAS basiertes In-situ-Hygrometer	TU Darmstadt	📖 20
02 NUK 023A	Verbundprojekt SAVE: Sicherheitsrelevante Analyse des Verhaltens von Armaturen, Kreiselpumpen und Einlaufgeometrien unter Berücksichtigung störfallbedingter Belastungen; Teilprojekt A: Untersuchung der Wirbelbildung in Pumpenzulaufbecken und der Auswirkung von Gasmitriss auf nachfolgende Anlagenkomponenten	TU Hamburg-Harburg	📖 22
02 NUK 023B	Verbundprojekt SAVE: Sicherheitsrelevante Analyse des Verhaltens von Armaturen, Kreiselpumpen und Einlaufgeometrien unter Berücksichtigung störfallbedingter Belastungen; Teilprojekt B: Untersuchung von Zweiphasenströmungen in einer Kreiselpumpe und in Armaturen mittels tomographischer Bildgebungsverfahren	Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.	📖 24
02 NUK 023C	Verbundprojekt SAVE: Sicherheitsrelevante Analyse des Verhaltens von Armaturen, Kreiselpumpen und Einlaufgeometrien unter Berücksichtigung störfallbedingter Belastungen; Teilprojekt C: Analytische Untersuchungen der Wirbelbildung in Pumpeneinläufen	TÜV NORD SysTec GmbH & Co. KG, Hamburg	📖 26

- | | | | |
|--------------------|---|--|------|
| 02 NUK 023D | Verbundprojekt SAVE: Sicherheitsrelevante Analyse des Verhaltens von Armaturen, Kreiselpumpen und Einlaufgeometrien unter Berücksichtigung störfallbedingter Belastungen; Teilprojekt D: Experimentelle Qualifizierung von Armaturen unter Normal- und Störfallbedingungen zur Entwicklung verifizierter Methoden | KSB Aktiengesellschaft, Frankenthal (Pfalz) | 📖 28 |
| 02 NUK 027A | Verbundprojekt SINABEL: Sicherheit der Nasslager für abgebrannte Brennelemente: Experimentelle Analyse, Modellbildung und Validierung für System- und CFD-Dodes; Teilprojekt A: Experimentelle und theoretische Untersuchung der Nachwärmeabfuhr von Brennelementen in ausdampfenden Nasslagern | TU Dresden | 📖 30 |
| 02 NUK 027B | Verbundprojekt SINABEL: Sicherheit der Nasslager für abgebrannte Brennelemente: Experimentelle Analyse, Modellbildung und Validierung für System- und CFD-Dodes; Teilprojekt B: Simulation von Strömung und Wärmetransport unter den Bedingungen eines Lagerbeckens | TU Dresden | 📖 32 |
| 02 NUK 027C | Verbundprojekt SINABEL: Sicherheit der Nasslager für abgebrannte Brennelemente: Experimentelle Analyse, Modellbildung und Validierung für System- und CFD-Dodes; Teilprojekt C: Analyse und CFD-Modellentwicklung der Strömungszustände in ausdampfenden Brennelementen | Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V. | 📖 34 |
| 02 NUK 027D | Verbundprojekt SINABEL: Sicherheit der Nasslager für abgebrannte Brennelemente: Experimentelle Analyse, Modellbildung und Validierung für System- und CFD-Dodes; Teilprojekt D: Dichtegetriebene vertikale Austauschbewegungen und radiales Strahlungsverhalten | Hochschule Zittau/Görlitz | 📖 36 |
| 02 NUK 027E | Verbundprojekt SINABEL: Sicherheit der Nasslager für abgebrannte Brennelemente: Experimentelle Analyse, Modellbildung und Validierung für System- und CFD-Dodes; Teilprojekt E: Ortsaufgelöste Temperatur- und Gasphasengeschwindigkeitsmessung zur Analyse der Strömungszustände in ausdampfenden Brennelementen | TU Dresden | 📖 38 |
| 02 NUK 028A | Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt A: Analyse von Containment-Phänomenen zur Optimierung von Störfallmaßnahmen | Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen | 📖 40 |

- 02 NUK 028B** Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt B: Druckwasserreaktor-Störfallanalysen unter Verwendung des Severe-Accident-Code ATHLET-CD **Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.** 42
- 02 NUK 028C** Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt C: Analyse schwerer Störfälle in LWR zur Evaluierung und Optimierung von Severe-Accident-Maßnahmen **Universität Stuttgart** 44
- 02 NUK 028D** Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt D: Erweiterung und Validierung des COCOSYS Codes für die Analyse des passiven Containment-Kühlsystems **Karlsruher Institut für Technologie (KIT)** 46
- 02 NUK 028E** Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt E: Verbesserung des Lower Head-Modelles für Melcor und Melcor-Rechnungen zu Fukushima **Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT)** 48
- 02 NUK 028F** Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt F: Beiträge zur Codevalidierung anhand von SWR-Daten und zur Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen **Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT)** 50
- 02 NUK 028G** Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt G: Simulation des Unfalls in Fukushima-Daiichi zur Bewertung von ATHLET-CD (SUBA) **Ruhr-Universität Bochum** 52
- 02 NUK 040A** Verbundprojekt UNSCHRO: Experimentelle Untersuchungen und theoretische Beschreibung der Schädigung metallischer Rohrleitungen bei turbulenter Durchströmung im Bereich hoher Drücke und hoher Temperaturen, Teilprojekt A: Mischnähte, Ausströmen **Universität Stuttgart – Otto-Graf-Institut -** 54
- 02 NUK 040B** Verbundprojekt UNSCHRO: Experimentelle Untersuchungen und theoretische Beschreibung der Schädigung metallischer Rohrleitungen bei turbulenter Durchströmung im Bereich hoher Drücke und hoher Temperaturen, Teilprojekt B: Numerische Simulation turbulenter Strömung **Universität Stuttgart** 56

- | | | | |
|--------------------|--|---|------|
| 02 NUK 041A | Verbundprojekt PANAS: Untersuchungen zu passiven Nachzerfallswärme-Abfuhrsystemen; Teilprojekt A: Einzel- und Integralexperimente sowie theoretische Analysen zu Verdampfung, Kondensation und Zweiphasen-Natriumlaufstabilität in einem passiven Wärmetransportsystem | TU Dresden | 📖 58 |
| 02 NUK 041B | Verbundprojekt PANAS: Untersuchungen zu passiven Nachzerfallswärme-Abfuhrsystemen; Teilprojekt B: Untersuchungen zu Kondensationsprozessen im Notkondensator und numerische Simulation einer passiven Wärmeabfuhrkette | Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V. | 📖 60 |
| 02 NUK 041C | Verbundprojekt PANAS: Untersuchungen zu passiven Nachzerfallswärme-Abfuhrsystemen; Teilprojekt C: Übertragung auf industrielle Anwendungen von neuen Modellen zu Verdampfung, Kondensation und Zweiphasen-Naturumlaufstabilität in einem passiven Wärmetransportsystem | AREVA GmbH, Erlangen | 📖 62 |
| 02 NUK 041D | Verbundprojekt PANAS: Untersuchungen zu passiven Nachzerfallswärme-Abfuhrsystemen; Teilprojekt D: Statische und Dynamische Modellierung der thermischen Kopplung von Fluidphasen und Wärmeüberträgerstrukturen | TH Deggendorf | 📖 64 |












1.2 Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung

02 NUK 019F	Verbundprojekt ImmoRad: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung langlebiger Radionuklide durch die Wechselwirkung mit endlagerrelevanten Sekundärphasen; Teilprojekt F	Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn	68
02 NUK 020A	Verbundprojekt f-Kom: Untersuchungen zum grundlegenden Verständnis der selektiven Komplexierung von f-Elementen; Teilprojekt A	Sondervermögen Großforschung am Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	70
02 NUK 020D	Verbundprojekt f-Kom: Untersuchungen zum grundlegenden Verständnis der selektiven Komplexierung von f-Elementen; Teilprojekt D	Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	72
02 NUK 020E	Verbundprojekt f-Kom: Untersuchungen zum grundlegenden Verständnis der selektiven Komplexierung von f-Elementen; Teilprojekt E	Forschungszentrum Jülich GmbH	74
02 NUK 021A	Verbundprojekt Conditioning: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung langlebiger Radionuklide mittels Einbau in endlagerrelevante Keramiken; Teilprojekt A	Forschungszentrum Jülich GmbH	76
02 NUK 021B	Verbundprojekt Conditioning: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung langlebiger Radionuklide mittels Einbau in endlagerrelevante Keramiken; Teilprojekt B	Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.	78
02 NUK 021CX	Verbundprojekt Conditioning: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung langlebiger Radionuklide mittels Einbau in endlagerrelevante Keramiken; Teilprojekt C	Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.	80
02 NUK 021D	Verbundprojekt Conditioning: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung langlebiger Radionuklide mittels Einbau in endlagerrelevante Keramiken; Teilprojekt D	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen	82
02 NUK 021E	Verbundprojekt Conditioning: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung langlebiger Radionuklide mittels Einbau in endlagerrelevante Keramiken; Teilprojekt E	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen	84
02 NUK 021F	Verbundprojekt Conditioning: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung langlebiger Radionuklide mittels Einbau in endlagerrelevante Keramiken; Teilprojekt F	Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main	86

02 NUK 021G	Verbundprojekt Conditioning: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung langlebiger Radionuklide mittels Einbau in endlagerrelevante Keramiken; Teilprojekt G	Leibniz Universität Hannover	📖 88
02 NUK 039A	Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethoden, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt A	Sondervermögen Großforschung am Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	📖 90
02 NUK 039B	Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethoden, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt A	Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.	📖 92
02 NUK 039C	Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethoden, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt C	Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	📖 94
02 NUK 039D	Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethoden, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt D	Forschungszentrum Jülich GmbH	📖 96
02 NUK 039E	Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethoden, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt E	TU München	📖 98
02 NUK 044A	Verbundprojekt SIRIUS: Sekundärionisation radioaktiver Isotope zur orts aufgelösten Ultraspurenanalyse, Teilprojekt A	Leibniz Universität Hannover	📖 100
02 NUK 044B	Verbundprojekt SIRIUS: Sekundärionisation radioaktiver Isotope zur orts aufgelösten Ultraspurenanalyse, Teilprojekt B	Johannes Gutenberg-Universität Mainz	📖 102

1.3 Strahlenforschung






- | | | | |
|--------------------|--|--|-------|
| 02 NUK 017A | Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt A | GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Darmstadt | 📖 106 |
| 02 NUK 017B | Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt B | TU Darmstadt | 📖 108 |
| 02 NUK 017C | Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt C | TU Darmstadt | 📖 110 |
| 02 NUK 017D | Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt D | TU Darmstadt | 📖 112 |
| 02 NUK 017E | Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt E | TU Darmstadt | 📖 114 |
| 02 NUK 017F | Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt F | Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main | 📖 116 |
| 02 NUK 017G | Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt G | Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg | 📖 118 |

02 NUK 024A	Verbundprojekt ZiSS: Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die Strahlenüberempfindlichkeit und –resistenz beeinflussen; Teilprojekt 1	Bundesamt für Strahlenschutz, Salzgitter	 120
02 NUK 024B	Verbundprojekt ZiSS: Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die Strahlenüberempfindlichkeit und –resistenz beeinflussen; Teilprojekt 2	Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Neuherberg	 122
02 NUK 024C	Verbundprojekt ZiSS: Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die Strahlenüberempfindlichkeit und –resistenz beeinflussen; Teilprojekt 3	Klinikum der Universität München	 124
02 NUK 024D	Verbundprojekt ZiSS: Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die Strahlenüberempfindlichkeit und –resistenz beeinflussen; Teilprojekt 4	Universitätsklinikum Essen	 126
02 NUK 024E	Verbundprojekt ZiSS: Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die Strahlenüberempfindlichkeit und –resistenz beeinflussen; Teilprojekt 5	Charité - Universitätsmedizin Berlin	 128
02 NUK 025A	Verbundprojekt Pränatale Entwicklung: In-vitro-Untersuchungen zur Wirkung von dicht und dünn ionisierender Strahlung auf die pränatale Entwicklung; Teilprojekt 1	GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Darmstadt	 130
02 NUK 025BX	Verbundprojekt Pränatale Entwicklung: In-vitro-Untersuchungen zur Wirkung von dicht und dünn ionisierender Strahlung auf die pränatale Entwicklung; Teilprojekt 2	Hochschule Albstadt-Sigmaringen	 132
02 NUK 025C	Verbundprojekt Pränatale Entwicklung: In-vitro-Untersuchungen zur Wirkung von dicht und dünn ionisierender Strahlung auf die pränatale Entwicklung; Teilprojekt 3	Hochschule für angewandte Wissenschaften - Fachhochschule Aschaffenburg	 134
02 NUK 026A	Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt A	Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Neuherberg	 136
02 NUK 026B	Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt B	Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz	 138
02 NUK 026C	Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt C	Universität Ulm	 140

02 NUK 026D	Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt D	Universitätsmedizin Rostock	📖 142
02 NUK 026E	Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt E	Universität Leipzig	📖 144
02 NUK 026F	Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt F	Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München	📖 146
02 NUK 030A	Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt A	Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Neuherberg	📖 148
02 NUK 030B	Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt B	Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	📖 150
02 NUK 030C	Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt C	Friedrich-Schiller-Universität Jena	📖 152
02 NUK 030D	Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt D	Leibniz Universität Hannover	📖 154
02 NUK 030E	Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt E	TU München	📖 156
02 NUK 030F	Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt F	Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.	📖 158
02 NUK 030G	Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt G	VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V. Rossendorf e. V.	📖 160
02 NUK 030H	Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt H	Universität Bremen	📖 162
02 NUK 030I	Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt I	Hochschule Ravensburg-Weingarten	📖 164
02 NUK 031A	Verbundprojekt LET: Simulation von Hoch-LET-Effekten mittels fokussierter Niedrig-LET-Strahlung; Teilprojekt A	Universität der Bundeswehr München	📖 166
02 NUK 031B	Verbundprojekt LET: Simulation von Hoch-LET-Effekten mittels fokussierter Niedrig-LET-Strahlung; Teilprojekt B	Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München	📖 168

02 NUK 031C	Verbundprojekt LET: Simulation von Hoch-LET-Effekten mittels fokussierter Niedrig-LET-Strahlung; Teilprojekt C	Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Neuherberg	📖 170
02 NUK 031D	Verbundprojekt LET: Simulation von Hoch-LET-Effekten mittels fokussierter Niedrig-LET-Strahlung; Teilprojekt D	GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Darmstadt	📖 172
02 NUK 032	DNA-Doppelstrangbruchreparatur in Tumoren: Mechanismen und Targets	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	📖 174
02 NUK 034A	Verbundprojekt NeuroRad: Ein Ansatz zur Bewertung neurologischer Strahlenschäden, Teilprojekt A	TU Darmstadt	📖 176
02 NUK 034B	Verbundprojekt NeuroRad: Ein Ansatz zur Bewertung neurologischer Strahlenschäden, Teilprojekt B	TU Darmstadt	📖 178
02 NUK 034C	Verbundprojekt NeuroRad: Ein Ansatz zur Bewertung neurologischer Strahlenschäden, Teilprojekt C	GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Darmstadt	📖 180
02 NUK 034D	Verbundprojekt NeuroRad: Ein Ansatz zur Bewertung neurologischer Strahlenschäden, Teilprojekt D	Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg	📖 182
02 NUK 035A	Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Maker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt A	Universität des Saarlandes	📖 184
02 NUK 035B	Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Maker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt B	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	📖 186
02 NUK 035C	Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Maker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt C	TU Dresden	📖 188
02 NUK 035D	Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Maker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt D	Bundesamt für Strahlenschutz, Salzgitter	📖 190
02 NUK 035E	Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Maker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt E	Medipan GmbH, Dahlewitz	📖 192
02 NUK 036AX	Verbundprojekt KAUVIR: Kombination statt Addition – UV bis IR Strahlung in der Krebsentstehung und Alterung, Teilprojekt A	IUF - Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gGmbH	📖 194
02 NUK 036B	Verbundprojekt KAUVIR: Kombination statt Addition – UV bis IR Strahlung in der Krebsentstehung und Alterung, Teilprojekt B	Elbe Kliniken Stade-Buxtehude	📖 196

02 NUK 036C	Verbundprojekt KAUVIR: Kombination statt Addition – UV bis IR Strahlung in der Krebsentstehung und Alterung, Teilprojekt C	IUF – Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	📖 198
02 NUK 036D	Verbundprojekt KAUVIR: Kombination statt Addition – UV bis IR Strahlung in der Krebsentstehung und Alterung, Teilprojekt D	TU Darmstadt	📖 200
02 NUK 037A	Verbundprojekt VERCHROMT: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung, Teilprojekt A	GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Darmstadt	📖 202
02 NUK 037B	Verbundprojekt VERCHROMT: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung, Teilprojekt B	Universitätsklinikum Essen	📖 204
02 NUK 037C	Verbundprojekt VERCHROMT: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung, Teilprojekt C	TU Darmstadt	📖 206
02 NUK 038A	Verbundprojekt Endothelzellen: Effekte niedriger, mittlerer und hoher Strahlendosen auf primäre mikrovaskuläre Endothelzellen unterschiedlicher Normalgewebe; Teilprojekt A	Klinikum rechts der Isar der TU München	📖 208
02 NUK 038B	Verbundprojekt Endothelzellen: Effekte niedriger, mittlerer und hoher Strahlendosen auf primäre mikrovaskuläre Endothelzellen unterschiedlicher Normalgewebe; Teilprojekt B	Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Neuherberg	📖 210
02 NUK 042A	Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt A	Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz	📖 212
02 NUK 042B	Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt B	Johannes Gutenberg-Universität Mainz	📖 214
02 NUK 042C	Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt C	Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH, Bremen	📖 216
02 NUK 042D	Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt D	TU Darmstadt	📖 218
02 NUK 043A	Verbundprojekt COLLAR: Komplexe DNA-Läsionen und deren Bedeutung für die zelluläre Antwort nach Bestrahlung, Teilprojekt A	Forschungszentrum Jülich GmbH	📖 220

- 02 NUK 043B** Verbundprojekt COLLAR: Komplexe DNA-Läsionen und deren Bedeutung für die zelluläre Antwort nach Bestrahlung, Teilprojekt B **Universitätsklinikum Essen**  222
- 02 NUK 043C** Verbundprojekt COLLAR: Komplexe DNA-Läsionen und deren Bedeutung für die zelluläre Antwort nach Bestrahlung, Teilprojekt C **Universität Rostock**  224
- 02 NUK 045A** Verbundprojekt INSTRA: Integrative Langzeitstudie zur Wirkung niedriger Strahlendosen in der Maus; Teilprojekt A **Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Neuherberg**  226
- 02 NUK 045B** Verbundprojekt INSTRA: Integrative Langzeitstudie zur Wirkung niedriger Strahlendosen in der Maus; Teilprojekt B **Bundesamt für Strahlenschutz**  228
- 02 NUK 045C** Verbundprojekt INSTRA: Integrative Langzeitstudie zur Wirkung niedriger Strahlendosen in der Maus; Teilprojekt C **TU München**  230

2 Formalisierte Zwischenberichte

2.1 Sicherheitsforschung für Kernreaktoren

Zuwendungsempfänger: Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Temp- lergraben 55, 52062 Aachen		Förderkennzeichen: 02 NUK 022A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt In-Ex: Innovative Extinktionsphotometrie zur Charakterisierung eines Mehrkomponenten-Aerosols und zur Feuchtemessung; Teilprojekt A: Qualifizierung inno- vativer Extinktionsphotometrie		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2012 bis 31.12.2016		Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 826.380,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Allelein

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Gesamtziel des Verbundprojektes ist die Verbesserung der messtechnischen Charakterisierung eines Mehrkomponenten-Aerosols und der Feuchtemessung unter den anspruchsvollen Randbedingungen bei Versuchen mit Bezug zur Reaktorsicherheit. Gleichzeitig wird durch die Verbundstruktur aus Hochschulen und anderen Forschungseinrichtungen durch die qualifizierte interdisziplinäre Ausbildung von Doktoranden/innen ein signifikanter Beitrag zum Kompetenzerhalt in Form einer praxisnahen Ausbildung von Nachwuchswissenschaftlern geleistet. Die ins Auge gefasste Entwicklung innovativer Messtechnik soll dazu beitragen, die in der Reaktorsicherheitsforschung mittelfristig vorgesehenen Versuche zum radiologischen Quellterm und zu komplexen Strömungen in der 3D-Geometrie eines LWR-Sicherheitsbehälters auch in Anwesenheit einer Wasserphase mit höherem Detaillierungsgrad zu analysieren, um so die entsprechenden Modelle weiterentwickeln zu können.

Im Rahmen dieses Teilprojektes werden neben der Gesamtkoordination Versuchseinrichtungen zur Qualifizierung der im Rahmen des Verbundprojektes entwickelten Messsysteme in unterschiedlichen Maßstäben geplant, errichtet und genutzt. Mit Hilfe der Experimente werden die entsprechenden Messdaten gewonnen, die es erlauben zu beurteilen, ob die in den anderen Teilprojekten entwickelten Messsysteme die jeweiligen Zielspezifikationen erfüllen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Im Verbundprojekt bearbeitet der LRST die folgenden Arbeitspakete:

- AP1: Konzeptionierung und Koordination
- AP2: Bereitstellung von Versuchseinrichtungen
- AP3: Durchführung kleinskaliger Versuche
- AP4: Durchführung großskaliger Versuche

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Ein Projekttreffen fand am 05. April 2016 in Darmstadt statt. Das Abschlusstreffen für das Gesamtprojekt ist für den 23. November 2016 in Jülich geplant.

AP2: Im Berichtszeitraum konnte die Dokumentation für die Elektrik abgeschlossen und die notwendigen TÜV-Abnahmen durchgeführt werden. Dadurch konnte der Kleinversuchsstand in Betrieb genommen werden. Die notwendigen Dokumente für den CE-Zertifizierungsprozess wurden angefertigt.

Im Berichtszeitraum konnte abschließend geklärt werden, dass in der verbleibenden Projektlaufzeit keine für das Projekt relevanten Versuche durchgeführt werden, so dass ein Einsatz der Messgeräte in THAI nicht möglich sein wird. Die Versuche im Kleinversuchsstand (s. o.) werden daher um die Versuche, die in der THAI-Versuchsanlage geplant waren, erweitert.

Des Weiteren konnten monodisperse Aerosole mit unterschiedlichen Größen für Zinn-dioxid, Cäsiumiodid und Silber erzeugt werden. Hierzu wurden mit dem FASP und einem ELPI+® die jeweiligen Spektren für die unterschiedlichen Stoffe aufgezeichnet. Eine abschließende Bewertung der Versuche und ein Vergleich zwischen der Berechnung mit dem Inversionsalgorithmus und der konventionellen Messtechnik stehen noch aus.

AP3: Im Berichtszeitraum wurden Qualifizierungsversuche mit den optischen Feuchtesensoren in einer kleinen Testzelle des RSM im Forschungszentrum Jülich durchgeführt. Unter anderem wurde der Einfluss von Störspektren bei der Feuchtemessung untersucht. Hierzu wurden Massenkonzentrationen von bis zu 150 g/m³ erzeugt. Ein Ausfall der Messgeräte konnte nicht beobachtet werden. Dieser Test wurde für das TDLAS nochmal wiederholt, da während der ersten Versuchskampagne, der Dampferzeuger ausgefallen war und nur transient Dampf eingespeist werden konnte. Die Versuche wurden bei Umgebungsdruck und Temperaturen von rund 50 °C durchgeführt. Eine gute Übereinstimmung zwischen dem eingesetzten konventionellen Feuchtesensor und dem TDLAS konnte nachgewiesen werden. Die Auswertung mit dem Steam-FASP steht noch aus.

Darüber hinaus konnte im Berichtszeitraum der Umbau des FASP-Messkopfes abgeschlossen werden. Im Zuge dieses Umbaus wurde der bestehende Messkopf um eine Flanschhalterung ergänzt. Das System kann nun direkt über einen der Flansche im Kleinversuchsstand integriert werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im kommenden Berichtszeitraum werden die Qualifizierungsversuche für die optischen Sensoren im Kleinversuchsstand durchgeführt. Hiermit können auch Versuche unter Überdruck und Temperaturen bis 200 °C durchgeführt werden. Für die Feuchtesensoren steht jeweils eine Testwoche im Juli und im Oktober zur Verfügung.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum wurde gemeinsam mit dem RSM ein Abstract für eine Veröffentlichung auf der Konferenz FLAIR 2016 über die Versuche im April in der Darmstädter Testzelle in Jülich eingereicht. Die Kurzfassung wurde im Berichtszeitraum angenommen.

In Zusammenarbeit mit den BMWi Projekten SAAB (BMW 1501454) und THAI (BMW 1501455) wurde eine Veröffentlichung auf der Konferenz NUTHOS -11 für die Special Session eingereicht.

Zuwendungsempfänger: Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e. V., Hansastr. 27c, 80686 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 022B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt In-Ex: Innovative Extinktionsphotometrie zur Charakterisierung eines Mehrkomponenten-Aerosols und zur Feuchtemessung; Teilprojekt B: Extinktionsspektrometer zur Feuchtemessung in gemischtphasigen Systemen für die nukleare Sicherheitsforschung		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2012 bis 31.12.2016		Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 699.118,00 EUR		Projektleiter: Steiger

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Gesamtziel des Verbundprojektes ist die Verbesserung der messtechnischen Charakterisierung eines Mehrkomponenten-Aerosols und der Feuchtemessung unter den anspruchsvollen Randbedingungen bei Versuchen mit Bezug zur Reaktorsicherheit. Gleichzeitig wird durch die Verbundstruktur aus Hochschulen und anderen Forschungseinrichtungen durch die qualifizierte interdisziplinäre Ausbildung von Doktoranden/innen ein signifikanter Beitrag zum Kompetenzerhalt in Form einer praxisnahen Ausbildung von Nachwuchswissenschaftlern geleistet. Die ins Auge gefasste Entwicklung innovativer Messtechnik soll dazu beitragen, die in der Reaktorsicherheitsforschung mittelfristig vorgesehenen Versuche zum radiologischen Quellterm und zu komplexen Strömungen in der 3D-Geometrie eines LWR-Sicherheitsbehälters auch in Anwesenheit einer Wasserphase mit höherem Detaillierungsgrad zu analysieren, um so die entsprechenden Modelle weiterentwickeln zu können.

Für das IPM besteht das Projektziel zum einen in der spektralen Erweiterung des bestehenden Aerosolspektrometers (FASP) und zum anderen im Aufbau und Inbetriebnahme eines Feuchtemessgerätes mit Mehrphasenmesskopf zur Messung der relativen Feuchte auf Basis der Extinktionsphotometrie.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Umfangreicher Testbetrieb SteamFASP unter realen Bedingungen:

Das in 2014 entwickelte Feuchtemesssystem SteamFASP soll in umfangreichen Tests seine Funktion unter Beweis stellen. Die gewonnenen Daten sollen zusätzlich zur Verbesserung des Messgerätes genutzt werden. Dazu gehört die stetige Verbesserung der Kalibrierung des Gerätes und die Erhöhung der Robustheit beim Betrieb des Gerätes unter aerosolbeladenen Bedingungen sowie erhöhten Temperaturen bis 200 °C und Drücken bis 6 bar (g) Überdruck. Zur Umsetzung der Ergebnisse wurde eine Verlängerung des Projektes beantragt.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Entwicklung eines Systems zur Feuchtemessung SteamFASP:

Im ersten Halbjahr 2016 wurde weiter an der Kalibrierung des Feuchtesensors gearbeitet. Noch fehlende Teile für die Durchführung der Kalibrierungen am IPM (angepasste Heizmanschette, μ l-Dosierer) wurden beschafft. Die Kalibrierzelle wurde in Betrieb genommen und verschiedene Punkte im Parameterraum (Druck, Temperatur, Feuchte) gemessen. Es stellte sich heraus, dass es aufgrund inhomogener Temperaturverteilung zu partiellen Kondensationen kommt, welche die Kalibrierung erschweren. Im Moment wird an einer Lösung der Kalibrierung gearbeitet.

Aus den verschiedenen Möglichkeiten zur Erhöhung der Messverfügbarkeit (Spülluft, mechanischer Schutz) wurde die Variante mechanischer Schutz in Form eines Schutzzyinders ausgewählt und gefertigt. Der Test der Baugruppe ist für die zweite Testwoche vorgesehen.

Am 05.04.16 fand ein weiteres Projekttreffen in Darmstadt statt. Es wurden die Ergebnisse der Feuchtemessung vom 30.03.16 unter Aerosolbeladung ausgewertet. Weitere Schritte wie zwei Testwochen im nächsten Halbjahr und das Abschlussprojekttreffen am 23.11.16 wurden festgelegt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Feuchtemesssystem SteamFASP:

Im zweiten Halbjahr werden 2 Testwochen in Jülich durchgeführt. Testwoche 1 ist für den 11.07. - 15.07.16 angesetzt, Testwoche 2 für den Zeitraum vom 04.10. - 07.10.16. Die einzelnen Sensoren werden unterschiedlichen Drücken, Temperaturen und Feuchten ausgesetzt. Der Einfluss verschiedener Aerosole (SnO_2 , CsI , CsOH) wird untersucht. IPM möchte die Wirksamkeit des Schutzmechanismus in der zweiten Testwoche überprüfen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Temp- lergraben 55, 52062 Aachen		Förderkennzeichen: 02 NUK 022C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt In-Ex: Innovative Extinktionsphotometrie zur Charakterisierung eines Mehrkomponenten-Aerosols und zur Feuchtemessung; Teilprojekt C: Entwicklung eines ef- fizienten Auswertalgorithmus zur Mie-Inversion		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2012 bis 31.12.2016		Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 350.280,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Frank

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Gesamtziel des Verbundprojektes ist die Verbesserung der messtechnischen Charakterisierung eines Mehrkomponenten-Aerosols und der Feuchtemessung unter den anspruchsvollen Randbedingungen bei Versuchen mit Bezug zur Reaktorsicherheit. Die ins Auge gefasste Entwicklung innovativer Messtechnik soll dazu beitragen, die in der Reaktorsicherheitsforschung mittelfristig vorgesehenen Versuche zum radiologischen Quellterm und zu komplexen Strömungen in der 3D-Geometrie eines LWR-Sicherheitsbehälters auch in Anwesenheit einer Wasserphase mit höherem Detaillierungsgrad zu analysieren, um so die entsprechenden Modelle weiterentwickeln zu können.

Thema des Teilvorhabens ist die Entwicklung einer verbesserten, innovativen Messtechnik auf Basis der Extinktionsphotometrie zur Analyse nicht-sphärischer Mehrkomponenten-Aerosole. Es sollen verbesserte Algorithmen für die Bestimmung von Materialeigenschaften aus gemessenen Spektren (Mie-Inversion) entwickelt und in Software umgesetzt werden. Als wesentliche Verbesserung gegenüber dem bisherigen Stand der Technik soll die Software ohne das Zutun eines geschulten Bedieners physikalisch korrekte Spektren ausgeben. Dazu werden allgemeine Vorgehensweisen aus der Theorie inverser Probleme angewendet.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

In einem ersten Schritt soll die Stabilisierung vorhandener Inversions-Algorithmen untersucht werden. Zur Beantwortung dieser Frage gibt es allgemeine Vorgehensweisen aus der Theorie inverser Probleme, die hier angewandt werden sollen. Insbesondere sollen Schätzmethoden für Regularisierungsparameter untersucht werden. Weiterhin soll eine Erweiterung der Mie-Theorie auf andere Partikelformen untersucht werden. Das herkömmliche Verfahren der Mie-Inversion setzt sphärische Symmetrie voraus, die im vorliegenden Problem nicht für alle Aerosol-Bestandteile gegeben ist. Zuletzt sollen bekannte Störeinflüsse gesondert in Inversionsalgorithmen betrachtet werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die theoretische Untersuchung der Brechungsindizes für verrauschte Computerdaten wurde abgeschlossen und das Programm wurde auf experimentelle Messdaten erweitert. Des Weiteren wurde ein Vorwärtslauf der Mie-Theorie implementiert, um gegebene Brechungsindizes für Silber und Zinndioxid bei bekannter Partikelverteilung zu validieren (AP4.1).

Mithilfe dieser Programme wurden die Brechungsindizes mit experimentellen Daten für monodisperse Aerosole untersucht (AP4.2). Es stellte sich hierbei heraus, dass die Messergebnisse negative Extinktionen beinhalten, die eine Invertierung und somit die geplante Bestimmung der Brechungsindizes vorerst nicht ermöglichen. Der Vergleich von experimentellen und mit der Mie-Theorie simulierten Extinktionen brachte keine Übereinstimmung, da die Mie-Theorie keine negativen Extinktionen zulässt.

Zusammen mit dem LRST wurde nach möglichen Gründen für die Negativität der Extinktionen gesucht. Dies brachte die Erkenntnis, dass Messfehler, die zu negativen Extinktionen führen durch die noch nicht untersuchten Einstellungen am FASP entstehen können. Hierzu sind weitere Untersuchungen geplant.

Mit der Umsetzung wurde begonnen, indem die Invertierung der Extinktionen von Mehrkomponenten Aerosolen untersucht wurde (AP5).

4. Geplante Weiterarbeiten

Um geeignete Grundeinstellungen für das FASP zu finden werden zusammen mit dem LRST weitere Experimente durchgeführt. Hierbei wird auch die Genauigkeit des Detektors untersucht. Im Anschluss daran werden die Umsetzung und die Validierung der Brechungsindizes mit den neuen Einstellungen fortgesetzt.

Die Umsetzung wird abgeschlossen mit Validierungsmessungen diverser Aerosole.

5. Berichte, Veröffentlichungen

T. Kyrion, G. Alldredge: Robust inversion methods for aerosol spectroscopy, *Inverse Problems in Science and Engineering* (2016) DOI:10.1080/17415977.2016.1191075

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 022D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt In-Ex: Innovative Extinktionsphotometrie zur Charakterisierung eines Mehrkomponenten-Aerosols und zur Feuchtemessung; Teilprojekt D: TDLAS basiertes In-situ-Hygrometer		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2012 bis 31.12.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 504.090,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Dreizler	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Die TU Darmstadt entwickelt ein laserbasiertes Absorptionsspektrometer zur Messung von gasförmigen Wasser während Störfallsimulation in der nuklearen Sicherheitsforschung. Das Konzept nutzt die sehr hohe spektrale Auflösung kontinuierlich abstimmbarer Diodenlaser und ermöglicht damit eine außergewöhnlich hohe chemische Selektivität mit sehr geringen Querempfindlichkeiten zu anderen möglicherweise im Messvolumen vorhandenen Gasspezies. Insbesondere in Mehrphasensystemen verspricht dies auf Grund der hohen Trennschärfe zwischen gasförmigem und flüssigem Wasser eine selbstkalibrierende Absolutmessung der H₂O-g-Konzentration.

Die vorgesehenen Arbeiten zielen auf die Adaption der direkten Tunable Diode Laser Absorption Spectroscopy (direkt-TDLAS) für die absolute Quantifizierung gasförmigen Wassers in gemischtphasigen Systemen bei Koexistenz gasförmigen und flüssigen Wassers. Die Messtechnik soll einen großen Dynamikumfang besitzen und sowohl bei niedrigen als auch hohen relativen Feuchten einsetzbar sein.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Die externe Steuer- und Betriebseinheit sowie der interne Lasermesskopf werden von der TUD eigenständig entwickelt und aufgebaut. Die mechanisch-optischen Schnittstellen orientieren sich dabei an denen des von IPM betriebenen Photometers. Die Kopplung des TDL-Spektrometers erfolgt auf Basis der bereits bestehenden Erfahrungen des IPM und in Anlehnung an den aktuell in der Testphase befindenden FASP-Spektrometerkopfes.

Hiermit sollen in ersten Vergleichsmessungen an kleinskaligen Laborsystemen die unterschiedlichen technologischen Ansätze zur absoluten H₂O-g-Bestimmung (d. h. Steam-FASP und TDLAS) qualitativ und quantitativ gegenübergestellt werden. Auch konventionelle Feuchtemesssysteme werden in Einzelfällen zu Vergleichszwecken eingesetzt. Die Robustheit der einzelnen Messsignale gegenüber Transienten und Störeinflüssen soll im direkten Vergleich bestimmt werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im ersten Halbjahr 2016 wurde der Lasermesskopf in einer eigens entwickelten Temperatur- und Hochdruckzelle in den Laboren der TU Darmstadt erfolgreich bei 200 °C und 10 bar_{abs} getestet und validiert. Diese Testzelle wurde anschließend am FZJ zu einer Strömungskammer umgebaut und an den Partikelgenerator angeschlossen. In dieser Strömungskammer wurde im Rahmen einer einwöchigen Messkampagne am FZJ der Lasermesskopf auf seine Funktionsfähigkeit auch bei extrem hohen Partikelbeladungen und Feuchten getestet. Während der Versuche in der Strömungskammer wurden Partikelbeladungen von bis zu 150 g/m³ bei relativen Feuchten von bis zu 100 % r.F. erreicht. Das Sensorsystem konnte während der gesamten Messdauer von 8.5 h erfolgreich messen und die Daten mit dem Referenzfeuchtesensor (Testo 6681 mit Fühler Testo 6614) verglichen werden. Differenzen in den Werten der Absolutfeuchten erklären sich durch die unterschiedlichen Messprinzipien der beiden Sensoren und der damit verbundeneren Sensitivität gegenüber feuchten Partikelablagerungen.

Während der Messkampagne wurde bewusst ein Worst-Case-Szenarien gefahren, um die Grenzen der Sensorik (spektroskopisch, Optikspülung, Materialrobustheit, u. v. m.) zu untersuchen. Sowohl spektroskopisch als auch von Seiten der Optik-Robustheit wurden alle Vorgaben erfüllt.

4. Geplante Weiterarbeiten

In KW 28 und KW 40 in 2016 sind systematische Vergleichstests im InEx-Behälter am FZJ geplant. Die Messungen an der oben beschriebenen Testzelle dienen zur Vorbereitung auf die anstehenden Messkampagnen im InEx-Behälter.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Luigi Biondo, Björn A. Krupa, Jan Köser, Sebastian Bürkle, Andreas Dreizler, Volker Ebert, Hans-Josef Allelein und Steven Wagner: „Fiber-coupled laser-hygrometer for in situ monitoring of humidity in a highly corrosive particle loaded aerosol flow“, Präsentations-Beitrag zur „FLAIR 2016 - Field Laser Applications in Industry and Research“, Internationale Konferenz, September 12-16, 2016 - Aix-les-Bains, Frankreich.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Hamburg-Harburg, Schwarzenbergstr. 95, 21073 Hamburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 023A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SAVE: Sicherheitsrelevante Analyse des Verhaltens von Armaturen, Kreiselpumpen und Einlaufgeometrien unter Berücksichtigung störfallbedingter Belastungen; Teilprojekt A: Untersuchung der Wirbelbildung in Pumpenzulaufbecken und der Auswirkung von Gasmitriss auf nachfolgende Anlagenkomponenten		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.12.2012 bis 31.12.2016		Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 781.530,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Schlüter

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Gesamtziel des Vorhabens ist die Bereitstellung von verbesserten bzw. neuen Berechnungsgleichungen sowie von Auslegungsempfehlungen zur Vermeidung von Gasmitriss in Pumpenzuläufen. Da sich ein Gasmitriss nicht immer konstruktiv ausschließen lässt, erfolgt darüber hinaus die Beschreibung des Gasmitrisses in Pumpenzuläufen und des hieraus resultierenden Einflusses auf Kreiselpumpe und Armaturen. Dafür sollen theoretische Modelle entwickelt, experimentell an groß- und kleindimensionierten Anlagenkomponenten validiert und ggf. mit physikalisch begründeten Ansätzen (z. B. lokal unterschiedliche Turbulenzmodelle) an reale Prozesse angepasst werden. Neben technischen Zielen werden mit dem beantragten Projekt auch aktuelle gesellschaftspolitische Ziele verfolgt, da Nachwuchskräfte für den sicheren Betrieb kerntechnischer Anlagen ausgebildet werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Literaturrecherche
- AP2: Planung und Aufbau der Versuchsanlagen
- AP3: Experimentelle Versuche im TUHH-Technikum
- AP4: Experimentelle Versuche im HZDR-Labor
- AP5: Experimentelle Untersuchungen an Armaturen
- AP6: Modellbildung
- AP7: Numerische Simulation der Strömungsphänomene
- AP8: Ergebnisverwertung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

DN15-Laboranlage

- Erneuerung der Zulaufrohre

DN200-Technikumsanlage

- Einbau eines Flanschrings mit Drucksensor zwischen Kreiselpumpe und Industriearmatur

durchgeführte experimentelle Arbeiten:

- DN200: Untersuchung des Pumpenverhaltens bei Gasmitriss und Bestimmung des maximal förderbaren Volumenstroms
- DN200: PIV-Messung in der Ansaugleitung für die Einlaufwinkel 15° und 45° sowie $Fr = 0.5, 0.7, 1.0$ & 1.4

- DN200: Vermessung der Industriearmatur unter Variation von Anstellwinkel, Vordruck & Mas-sendurchsatz ($Fr = 0.5 - 2.0$); Bestimmung von Kavitation und möglichem Einfluss auf die Wirbelbildung
- DN200: PIV-Messung der Tangentialgeschwindigkeiten in Wirbelkernnähe für den Einlaufwinkel 45° und die Froude-Zahlen $Fr = 0.5, 0.7, 1.0$ & 1.4
- DN200: Ermittlung der Luftkernlängen für die Einlaufwinkel 15° & 45° für die Froude-Zahlen $Fr = 0.5, 0.7, 1.0$ & 1.4
- DN200: Weitere Ermittlung der horizontalen Geschwindigkeitsfelder im Wirbelkern sowie der Strömungsstruktur mittels PIV unter Variation der Froude-Zahl
- DN15: Ermittlung der Luftkernlängen für die Einlaufwinkel $15^\circ, 30^\circ$ & 45° sowie die Froude-Zahlen $Fr = 0.4 - 2.8$ (in 0.1-Intervallen)

numerische Arbeiten

- Die Möglichkeiten zum Einsatz eines LES-Solver von OpenFOAM zur numerischen Untersuchung der Laboranlage bzw. Technikumsanlage wurden untersucht.
- Bei den transienten Simulationen wurde weiterhin die Auswirkung von Wirbelablösungen im Außenbereich des Vorlagebehälters auf den Wirbelkern untersucht
- Die Simulation der Technikumsanlage mittels OpenFOAM wurde vorbereitet.
- Weitere Untersuchung der Auswirkung von Störungen im Außenbereich auf den Wirbelkern

4. Geplante Weiterarbeiten

Gemäß den Angaben aus dem Balkenplan des Antrags werden im nächsten Berichtszeitraum folgende Arbeiten durchgeführt:

- DN200: Variation des Ansaugorientierung
- Ergebnisabgleich der Simulationsergebnisse von TÜV Nord und TUHH sowie Fehleranalyse der Modelle und Identifizierung von kritischen Simulations-Parametern, Randbedingungen und Modellparametern
- Modellbildung an Hand der experimentellen und numerischen Ergebnisse
- Anfertigung des Abschlussberichtes

5. Berichte, Veröffentlichungen

N. Szeliga, S. Richter, D. Bezecny, M. Schlüter: „Bestimmung der tangentialen Geschwindigkeiten in freien Oberflächenwirbeln mittels Highspeed PIV-Messungen“, Bericht zur 23. Fachtagung „Lasermethoden in der Strömungsmesstechnik“ GALA e.V., 8. – 10. September 2015, Dresden, S.43-1 – 43-10

N. Szeliga, D. Bezecny, S. Richter, M. Hoffmann, M. Schlüter: „Influence of angular momentum on the formation of air-core intake vortices in cylindrical water tanks“, Vortrag auf der ICMF 2016 Florenz 23.05.-27.05.16

N. Szeliga, S. Richter, D. Bezecny, M. Hoffmann, M. Schlüter: „Determination of the Influence of Tangential Momentum on Air-Core Vortex Formation at Pump Intakes by Means of Particle Image Velocimetry“, GALA e.V., 6. – 8. September 2016, Cottbus, Vortrag und Paper im Tagungsband, Angenommen am 30.06.16

M. Schlüter, N. Szeliga, S. Richter: „BMBF-Verbundprojekt SAVE: Sicherheitsrelevante Analyse des Verhaltens von Armaturen - Kreiselpumpen und Einlaufgeometrien unter Berücksichtigung störfallbedingter Belastungen“, 8. KRAFTWERKSTECHNISCHES KOLLOQUIUM, 18. – 19. Oktober 2016, Vortrag und Paper im Tagungsband im Rahmen des SAVE-Abschlusstreffens, Angenommen am 27.06.16

Zuwendungsempfänger: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 023B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SAVE: Sicherheitsrelevante Analyse des Verhaltens von Armaturen, Kreiselpumpen und Einlaufgeometrien unter Berücksichtigung störfallbedingter Belastungen; Teilprojekt B: Untersuchung von Zweiphasenströmungen in einer Kreiselpumpe und in Armaturen mittels tomographischer Bildgebungsverfahren		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.12.2012 bis 31.12.2016		Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 513.320,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Hampel

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Gesamtziel des Vorhabens ist die Bereitstellung von verbesserten bzw. neuen Berechnungsgleichungen sowie von Auslegungsempfehlungen zur Vermeidung von Gasmitriss in Pumpenzuläufen. Da sich ein Gasmitriss nicht immer konstruktiv ausschließen lässt, erfolgt darüber hinaus die Beschreibung des Gasmitrisses in Pumpenzuläufen und des hieraus resultierenden Einflusses auf Kreiselpumpe und Armaturen. Dafür sollen theoretische Modelle entwickelt, experimentell an groß- und kleindimensionierten Anlagenkomponenten validiert und ggf. mit physikalisch begründeten Ansätzen (z. B. lokal unterschiedliche Turbulenzmodelle) an reale Prozesse angepasst werden. Neben technischen Zielen werden mit dem beantragten Projekt auch aktuelle gesellschaftspolitische Ziele verfolgt, da Nachwuchskräfte für den sicheren Betrieb kerntechnischer Anlagen ausgebildet werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Literaturrecherche
- AP2: Planung und Aufbau der Versuchsanlagen
- AP3: Experimentelle Versuche im TUHH-Technikum
- AP4: Experimentelle Versuche im HZDR-Labor
- AP5: Experimentelle Untersuchungen an Armaturen
- AP6: Modellbildung
- AP7: Numerische Simulation der Strömungsphänomene
- AP8: Ergebnisverwertung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP4: Die Aufbereitung und Auswertung der Messdaten aus den radiographischen und tomographischen Messungen an der Originalarmatur bei zweiphasiger Durchströmung wurden abgeschlossen. Es konnte das Verhalten der Zweiphasenströmung in der fast geschlossenen Armatur und die daraus resultierenden Phasenverteilungen visualisiert und charakteristische Phasenverteilungen identifiziert werden. Zudem konnten aus den Messdaten die lokalen Gasgehalte in den Messebenen quantifiziert werden und die axialen Profile der radial

gemittelten Gasphasenverteilung in der Armatur entlang der Strömungsrichtung extrahiert werden.

Im Rahmen der kostenneutralen Verlängerung sind zeitlich hochaufgelöste Messungen mit ultraschneller Röntgentomographie an einem möglichst großen, vereinfachten Impellermodell zur Klärung der transienten Strömungsverhältnisse im Laufrad geplant. Ziel ist die röntgentomographische Untersuchung eines geometrisch möglichst großen Impellermodells. Dazu erfolgten Voruntersuchungen hinsichtlich der Röntgendurchstrahlbarkeit eines solchen Impellermodells. Für diese Untersuchungen wurde ein Messphantom hergestellt, welches einen ruhenden Impeller der vollständig mit Wasser gefüllt ist nachbildet. Dabei wurde der Impeller aus PVC nachgebildet, während Acryl auf Grund seiner Schwächungseigenschaften als Phantommaterial für Wasser verwendet wurde. Die Ergebnisse zeigten, dass in einem Impellermodell mit einem Durchmesser von bis zu 135 mm die röntgentomographische Untersuchung einer Zweiphasenströmung mit hinreichender Auflösung möglich ist.

Basierend auf den Voruntersuchungen zur Röntgendurchstrahlbarkeit erfolgten im Vorfeld der Entwurf und die Auslegung eines entsprechenden Impellermodells mit zugehöriger Strömungsschleife. Die dafür benötigten Komponenten konnten jedoch erst nach Vorliegen der Bestätigung der kostenneutralen Verlängerung (Mitte Mai 2016) bestellt bzw. zur Fertigung in Auftrag gegeben werden. Aus diesem Grund gibt es derzeit zeitliche Verzögerungen hinsichtlich des Aufbaus und der Inbetriebnahme der Strömungsschleife, welche aber nach derzeitigem Stand noch ohne größere Schwierigkeiten kompensierbar sein sollten.

AP6 + AP8:

Im Berichtszeitraum erfolgte die weitere Auswertung und Analyse der Ergebnisse aus den bisher durchgeführten Untersuchungen für die Modellbildung und die Erarbeitung von Auslegungsempfehlungen sowie entsprechende Publikation der Ergebnisse.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP4: Fertigstellung und Inbetriebnahme des Versuchsaufbaus für die röntgentomographischen Untersuchungen der transienten Zweiphasenströmung in einem Impellermodell und Durchführung der geplanten Experimente.

AP6 + AP8:

Auswertung und Analyse der Ergebnisse aus den Messungen am Impellermodell, Modellbildung und Erarbeitung von Auslegungsempfehlungen sowie Publikation der Ergebnisse.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Schäfer, T.: Tomographic investigations on the effects of gas entrainment on centrifugal pumps, Vortrag (Konferenzbeitrag) und Beitrag zu Proceedings, 47th Annual Meeting on Nuclear Technology (AMNT47), 10.-12.05.2016, Hamburg, Deutschland

Neumann, M.; Schäfer, T.; Bieberle, A.; Hampel, U.: An experimental study on the gas entrainment in horizontally and vertically installed centrifugal pumps. *Journal of Fluids Engineering* 138 (09130) (2016) pp. 1-9, doi: 10.1115/1.4033029.

Bieberle, A.; Schäfer, T.; Neumann, M.; Hampel, U.: High-resolution gamma-ray tomography for two-phase flow investigations in centrifugal pumps, Vortrag (Konferenzbeitrag) und Beitrag zu Proceedings, Specialist Workshop on Advanced Instrumentation and Measurement Techniques for Nuclear Reactor Thermal Hydraulics (SWINTH-2016), 15.-17.06.2016, Livorno, Italien

Zuwendungsempfänger: TÜV NORD SysTec GmbH & Co. KG, Große Bahnstr. 31, 22525 Hamburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 023C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SAVE: Sicherheitsrelevante Analyse des Verhaltens von Armaturen, Kreiselpumpen und Einlaufgeometrien unter Berücksichtigung störfallbedingter Belastungen; Teilprojekt C: Analytische Untersuchungen der Wirbelbildung in Pumpeneinläufen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.12.2012 bis 31.12.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 443.808,00 EUR	Projektleiter: Dr. Blömeling	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Gesamtziel des Vorhabens ist die Bereitstellung von verbesserten bzw. neuen Berechnungsgleichungen sowie von Auslegungsempfehlungen zur Vermeidung von Gasmitriss in Pumpenzuläufen. Da sich ein Gasmitriss nicht immer konstruktiv ausschließen lässt, erfolgt darüber hinaus die Beschreibung des Gasmitrisses in Pumpenzuläufen und des hieraus resultierenden Einflusses auf Kreiselpumpe und Armaturen. Dafür sollen theoretische Modelle entwickelt, experimentell an groß- und kleindimensionierten Anlagenkomponenten validiert und ggf. mit physikalisch begründeten Ansätzen (z. B. lokal unterschiedliche Turbulenzmodelle) an reale Prozesse angepasst werden. Neben technischen Zielen werden mit dem beantragten Projekt auch aktuelle gesellschaftspolitische Ziele verfolgt, da Nachwuchskräfte für den sicheren Betrieb kerntechnischer Anlagen ausgebildet werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1: Literaturrecherche
 AP2: Planung und Aufbau der Versuchsanlagen
 AP3: Experimentelle Versuche im TUHH-Technikum
 AP4: Experimentelle Versuche im HZDR-Labor
 AP5: Experimentelle Untersuchungen an Armaturen
 AP6: Modellbildung
 AP7: Numerische Simulation der Strömungsphänomene
 AP8: Ergebnisverwertung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden durch die TÜV NORD SysTec die Arbeitspakete AP7 und AP8 bearbeitet.

AP7: Die Validierungsrechnungen mit den Zweiphasen-CFD-Modellen wurden weitergeführt. Nach dem derzeitigen Stand der Arbeiten laufen die Simulationen mit den Zwei-Fluid-Ansätzen (jeweils separate Erhaltungsgleichungen für die beiden Phasen Wasser und Luft) noch nicht hinreichend stabil. Dem stehen die Simulationen mit dem homogenen Ansatz (ein Satz Erhaltungsgleichungen für ein Wasser-Luft-Gemisch) gegenüber. Letztere sind stabil und die Übereinstimmung mit den vorliegenden Messwerten für die Tangentialgeschwindigkeiten im großen Tank sind sehr gut. Es zeigen sich Unterschiede zu den einphasigen Simulationen, bei denen die Tangentialgeschwindigkeiten aufgrund des fehlenden Einflusses des Hohlwirbels deutlich höher ausfallen. Auf der anderen Seite haben sich die einphasigen Ansätze in Kombination mit dem analytischen Wirbelmodell von Burgers und Rott für die Berechnung der Luftschlauchlängen bewährt. Sowohl für einen in der Laboranlage als auch für einen im großen Tank durchgeführten Versuch konnten die Luftschlauchlängen sehr gut reproduziert werden. Für die Laboranlage wurde zudem ein kritischer Betriebszustand (Luftschlauch bis

zum Stutzen) einphasig nachgerechnet. Die Auswertung der Simulation steht jedoch noch aus. Des Weiteren wurden im Rahmen einer Master-Arbeit der Einfluss verschiedener Turbulenzmodelle (laminar, SST, SST mit Krümmungskorrektur, DES) und unterschiedliche Vernetzungsstrategien der Behältergeometrie getestet.

- AP8: Schwerpunkt der Arbeiten zum Arbeitspaket Ergebnisverwertung war die Parameterstudie zur Abhängigkeit des sogenannten Saugparameters von unterschiedlichen Systemparametern (z. B. Volumenstrom, Überdeckung und Zirkulation). Der Saugparameter ist einer der beiden systemspezifischen, freien Parameter des Burgers-Rott-Modells. Den Einfluss der Überdeckungshöhe auf diesen haben wir mit dem Wirbelmodell von Granger untersucht. Dabei wurde eine einfache Korrelation für die Abhängigkeit des Saugparameters von der Überdeckungshöhe entwickelt. Der Einfluss der Zirkulation wurde wiederum mit CFX untersucht. Dafür wurde in einem ersten Schritt eine geeignete Geometrie gesucht. Diese sollte möglichst einfach sein und mit der Tankgeometrie korrelieren. Die Wahl fiel auf einen rotationssymmetrischen Behälter mit der Stutzengeometrie des großen Tanks. Die Variation des Behälterradius zeigte, dass die Simulationsergebnisse erst ab einem Radius von ca. $7,5D$ unabhängig vom Ort der Eintrittsrandbedingungen sind. Ferner wurden untersucht, wie sich die Größe des Behälterausschnittes auf die Simulationsergebnisse auswirkt. Zu diesem Zweck wurden ein quasi 2D-Modell, ein 30° - und ein 45° -Ausschnitt getestet. Dabei wurden auch hier wieder eine blockstrukturierte und eine unstrukturierte Vernetzungsstrategie verfolgt, bei der sich die blockstrukturierte gegenüber der unstrukturierten wegen der verlässlicheren Ergebnisse durchgesetzt hat. Auf Basis der soeben beschriebenen Parameterstudie konnte auch für den Einfluss der Zirkulation auf den Saugparameter eine Korrelation aufgestellt werden. Mit Hilfe der für den Saugparameter abgeleiteten Korrelationen und dem Burgers-Rott-Modell soll letztlich eine neue Korrelation für die Berechnung der erforderlichen Mindestüberdeckung zur Vermeidung von Luftmitriss an Pumpenansaugstutzen entwickelt werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP2: Die TÜV NORD SysTec wird weiterhin die Ausarbeitung und Auswertung der Experimente unterstützen. Insbesondere die Auswertung der Messungen und der Vergleich mit den CFD-Simulationen geschieht im engen Austausch zwischen der TUHH und dem TÜV NORD.
- AP7: Die Validierungsrechnungen mit den Zweiphasen-Modellen sollen abgeschlossen werden. Zuvor sollen die Simulationen mit dem homogenen Modell mit weiteren Messdaten aus den Versuchsreihen im großen Tank verglichen werden. Insbesondere Messungen der Tangentialgeschwindigkeiten im Wirbelkerngebiet sind hierbei von Interesse. Parallel dazu wird versucht, die Simulationen mit dem Zwei-Fluid-Modell weiter zu stabilisieren. Des Weiteren steht noch die (einphasige) Simulation eines kritischen Betriebszustands im großen Tank aus. Der letzte offene Punkt des Arbeitspaketes „Numerische Simulation der Strömungsphänomene“ ist die Untersuchung des tangentialen Impulseintrages. Es soll mit Hilfe der CFD-Simulationen ein Zusammenhang zwischen tangentialem Impulseintrag und Zirkulation hergestellt werden.
- AP8: Die durchgeführte Parameterstudie (siehe unter 3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse) soll in die Entwicklung einer eigenen Korrelation zur Abschätzung der erforderlichen Mindestüberdeckung von Pumpenansaugstutzen münden. Die so entwickelte, neue Korrelation soll dann mit den bereits bekannten Korrelationen und den verfügbaren experimentellen Daten verglichen und bewertet werden. Des Weiteren ist weiterhin geplant, durch einen Vergleich der Simulationen für den großen Versuchsbehälter und die Laboranlage Maßstabeffekte zu analysieren. Darüber hinaus sollen weitere Erkenntnisse zur Ergebnisverwertung in Zusammenarbeit mit der TUHH aus den Versuchen herausgearbeitet werden (z. B. bzgl. wirbelbrechender Maßnahmen). Als Abschluss des Projektes muss im folgenden Berichtszeitraum zudem der Abschlussbericht verfasst werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Eine Übersicht über die im Teilprojekt erzielten Ergebnisse soll auf dem diesjährigen Kraftwerkstechnischen Kolloquium am 19.10.2016 in Dresden präsentiert werden.

Zuwendungsempfänger: KSB Aktiengesellschaft, Johann-Klein-Str. 9, 67227 Frankenthal (Pfalz)		Förderkennzeichen: 02 NUK 023D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SAVE: Sicherheitsrelevante Analyse des Verhaltens von Armaturen, Kreiselpumpen und Einlaufgeometrien unter Berücksichtigung störfallbedingter Belastungen; Teilprojekt D: Experimentelle Qualifizierung von Armaturen unter Normal- und Störfallbedingungen zur Entwicklung verifizierter Methoden		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.12.2012 bis 31.12.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 2.751.350,00 EUR	Projektleiter: Hamberger	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Gesamtziel des Vorhabens ist die Bereitstellung von verbesserten bzw. neuen Berechnungsgleichungen sowie von Auslegungsempfehlungen zur Vermeidung von Gasmitriss in Pumpenkreisläufen und des hieraus resultierenden Einflusses auf Kreiselpumpe und Armaturen. Dafür sollen theoretische Modelle entwickelt und experimentell an groß- und kleindimensionierten Anlagenkomponenten validiert und ggf. mit physikalisch begründeten Ansätzen (z. B. lokal unterschiedliche Turbulenzmodelle) an reale Prozesse angepasst werden. Der Projektverbund besteht aus den Projektpartnern TUHH, HZDR, TÜV NORD SysTec GmbH & Co. KG und der KSB Aktiengesellschaft.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Literaturrecherche zu Vergleichsdaten und Modellen
- AP2: Erarbeitung von Testmatrizen im Rahmen der Planung und dem Aufbau von Versuchsanlagen
- AP5: Experimentelle Untersuchung an Armaturen in verschiedenen Größenordnungen von typischen Industriearmaturen zur Untersuchung von unterschiedlichen Belastungsarten auf Schieber, Ventile und Rückschlagarmaturen
- AP8: Ergebnisverwertung

Im Rahmen des Arbeitspakets 5 werden Versuchsträger in vier verschiedenen Größenordnungen (Nennweiten) von typischen Armaturen für nukleare Kraftwerke zur Untersuchung von unterschiedlichen Belastungsarten auf Schieber, Ventile und Rückschlagarmaturen entwickelt.

Zum Nachweis der Funktionsfähigkeit von Armaturen werden folgende Belastungstests durchgeführt:

- Ermittlung der Eigenfrequenz
- Zyklustest (1000 mal öffnen und schließen)
- Rohrleitungslasten
- Rohrbruchtest
- Thermoschockverhalten

- Schmutzpartikeltest
- Seismische Belastung (statisch auf einem Rütteltest)

Aus den Ergebnissen werden Berechnungsmodelle und Auslegungsempfehlungen für Armaturen unter sicherheitstechnischen Aspekten abgeleitet.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP5: Experimentelle Untersuchungen an Armaturen:

- Alle geplanten Versuche sind durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Nachstehend sind die nächsten Schritte zusammengefasst:

- Als zusätzlicher Test wird an der Rückschlagklappe DN 150 die Simulation eines Wasserschlages durchgeführt.
- Auswertung der Ergebnisse, Ableiten von Auslegungsempfehlungen, Verfassen des Berichts.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 027A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SINABEL: Sicherheit der Nasslager für abgebrannte Brennelemente: Experimentelle Analyse, Modellbildung und Validierung für System- und CFD-Dodes; Teilprojekt A: Experimentelle und theoretische Untersuchung der Nachwärmeabfuhr von Brennelementen in ausdampfenden Nasslagern		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2013 bis 30.09.2017		Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 574.986,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Hurtado

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Projekt soll gesicherte Kenntnisse über die Wärmetransportprozesse für den Fall eines langsam ausdampfenden bzw. vollständig ausgedampften Brennelement-Lagerbeckens sowohl innerhalb der Brennstabündel von Brennelementen (BE) als auch in den Zwischenräumen zwischen den BE liefern, um damit die Entwicklung der axialen und radialen Stabtemperaturprofile als Funktion der Zeit bei unterschiedlichen Störfallszenarien berechnen zu können. Dafür soll ein Integralexperiment aufgebaut werden, welches die thermohydraulischen Vorgänge in einem repräsentativen Ausschnitt des BE-Lagerbeckens ganzheitlich umfasst. Aufbauend auf den Experimenten soll ein Lagerbecken-Modul für den Thermohydraulikcode ATHLET entwickelt werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Forschungsvorhaben gliedert sich in die folgenden Arbeitspakete:

- AP0: Systemanalyse, Literaturstudium, Festlegung von Szenarien (TUD-WKET, TUD-ISM, HZDR, HSZG)
- AP1: Auslegung, Errichtung und Inbetriebnahme der Integralversuchsanlage, Durchführung und Bewertung der Experimente (TUD-WKET, TUD-ISM, HZDR, HSZG)
- AP2: Erprobung spezieller Instrumentierungen, fluiddynamische Einzeleffektexperimente an BE-Dummy (TUD-ASP, HSZG)
- AP3: Anwendung von CFD-Codes; 3-D-Modellierung von BE im BE-LB und der Atmosphäre über den BE (TUD-ISM, HZDR)
- AP4: Anwendung von Integralcodes; Entwicklung spezieller Module für ATHLET und COCOSYS (TUD-WKET, TUD-ISM, HZDR, HSZG)

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP0: Wurde bereits erfolgreich abgeschlossen.

AP1:

- Einbau der Nadelsonden in den Außenkanal; Evaluierung der Höhe und Frequenz einer rechteckigen Speisespannung, um Korrosionseffekte an den Elektroden durch Wasserelektrolyse zu vermeiden.
- Kalibrierung der Nadelsonden, des Differenzdruckaufnehmers und der Spartransformatoren (durch Abgleich des angezeigten Stromes mit der gemessenen Spannung und der Potentiometerstellung der jeweiligen Heizgruppe) und Implementierung der Messgrößen in das Messwerterfassungsprogramm

- Durchführung von Vorversuchen, um das allgemeine Anlagenverhalten zu testen: Aufheizen der mit Wasser gefüllten Anlage bis zur Siedetemperatur; Variation der Heizleistungen
- Zweifache Isolierung der Anlagenoberflächen nach Abschluss der Vorversuche
- Aufbringen der Thermolemente auf die Isolieroberfläche zur Bestimmung der Wärmeverluste über die Anlagen- und Isolieroberflächen
- Unsicherheitsanalyse: Bewertung der auftretenden Fehler aufgrund der gewählten Messinstrumentierung: Temperaturmessung mittels Thermolementen; Füllstandermittlung durch Leitfähigkeitsmessung, Differenzdruckmessung und optische Anzeige. Die optische und die Differenzdruckmethode sind relativ ungenau (Fehler von ca. 10 %) aufgrund der großen Dichteunterschiede beim auftretenden Zweiphasengemisch innerhalb der Versuchsanlage; Leitfähigkeitssignale dienen der Kalibrierung der Differenzdruckkurve

Durchführung und Bewertung von Experimenten zum Szenario „Ausdampfen, „Wasserschloss“ und „trockenes Lagerbecken“ mit 50 mm Spaltabstand zwischen inneren Bündel und Rand-/Eckelementen und Leistungen von 20W, 50W, 70W und 100W. Beim „Ausdampfen“ wird das Wasserinventar zunächst bis zur Siedetemperatur aufgeheizt. Daraufhin können Geysir Effekte beobachtet werden. Die Frequenz der Eruptionen ist abhängig von der Stableistung. Je höher die Stableistung desto höher ist die Frequenz der Geysire (linearer Anstieg).

Beim Vergleich „Wasserschloss“ und „trockenes Lagerbecken“ fällt eine Veränderung des axialen Stabtemperaturprofils auf. Dies deutet darauf hin, dass kalte Luft beim Versuch „trockenes Lagerbecken“ zwischen den Elementen nach unten strömt, in den Fuß des Stabbündels eintreten kann und das Bündel von unten nach oben durchströmt. Durch den Luftzutritt sind die Temperaturen im unteren Bereich niedriger, die Temperaturen im oberen Bereich höher im Vergleich zum Versuch mit „Wasserschloss“. Das Maximum der Stabtemperatur ist bei beiden Konfigurationen in etwa gleich. Die Position des Maximums verschiebt sich beim „trockenen Lagerbecken“ nach oben. Die Blockade der unteren hydraulischen Verbindung kann durch den zu geringen axialen Wärmeeintrag und Verdampfung während der Versuchsdauer nicht aufgelöst werden.

- Konstruktive Planung/Vorbereitung für die Verschiebung der Rand- und Eckelemente nach innen (kleinerer werdende Distanz zwischen Brennelementkasten und Randelementen)

AP2/3: Hier erfolgt keine Beteiligung von TUD-WKET.

AP4: Weiterführung der Analyse mit ATHLET:

- Modellierung der Versuchsanlage ALADIN in vier Modellen unterschiedlichen Detailgrades
- Abbildung verschiedener Zustände beim Ausdampfen,
- Herausstellung von Schwachstellen, Problemstellungen und Lösungswegen: z. B. gesamter Wasserverlust an die Umgebung im oberen Volumen/Sammler gelöst durch die Vergrößerung des Sammlervolumens.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Fortsetzung der Durchführung und Bewertung von Experimenten zu den einzelnen Szenarien; Quantifizierung des Wärmeverlustes durch ein angepasstes Experiment; Einfluss einer differenzierten radialen Leistungsverteilung; Stationäre Füllstandabbildung; Anpassung/Verringerung der Spaltbreite.

AP4: Simulation von verschiedenen Leistungen mithilfe des erarbeiteten Modells. Validierung des ATHLET-Modells mit Messdaten bzw. Überprüfung der qualitativen Verläufe der Stabtemperaturen. Ggf. Anpassung des Modells.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Konferenzbeitrag AMNT2016 (Mai 2016): Partmann, C.; Schuster, C.; Hurtado, A.: “Experimental Studies on Decay Heat Removal from Spent Fuel in Evaporating Spent Fuel Pools”

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 027B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SINABEL: Sicherheit der Nasslager für abgebrannte Brennelemente: Experimentelle Analyse, Modellbildung und Validierung für System- und CFD-Dodes; Teilprojekt B: Simulation von Strömung und Wärmetransport unter den Bedingungen eines Lagerbeckens		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2013 bis 30.09.2017	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 348.852,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Fröhlich	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Gesamtvorhabens ist die Gewinnung gesicherter Kenntnisse über die Wärmetransportprozesse für den Fall eines teilweise bzw. vollständig ausgedampften Brennelement-Lagerbeckens (BE-LB). Mittels Experimenten und Simulation erfolgt die Prognose unterschiedlicher Störfallszenarien. Im vorliegenden Teilprojekt werden CFD-Simulationen des experimentell untersuchten Brennstabündels unter Berücksichtigung aller wesentlichen Mechanismen durchgeführt. Besonderes Augenmerk liegt auf dem Wärmetransport durch Konvektion und Leitung im Gas, der Wärmeleitung innerhalb der Brennstäbe (BS) sowie dem Strahlungsaustausch. Simulationen des Brennelement Dummys der HS Zittau-Görlitz (02NUK027D) dienen der Validierung der numerischen Methode und sind prototypisch für Brennelemente von Druckwasserreaktoren. Die gewonnenen Ergebnisse der Modellierung eines Brennelementes liefern eine Datenbasis für das HZ Dresden Rossendorf (02NUK027C), während dort durchgeführte Simulationen des Containments als Randbedingungen in die eigenen Simulationen zurückfließen. Simulationen des am WKET durchgeführten Integralexperimentes (IE) (02NUK027A) an einem für Siedewasserreaktoren typischen Brennelements dienen zur Verifizierung der dort gewonnenen Daten und als Basis für die Weiterentwicklung der Integralcodes (02NUK027A).

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- 2.1 Simulation Wärmetransport im BE-Dummy
 - BED1 Geometriemodellierung und Gittererzeugung Einzelexperiment (EE)
 - BED2 Simulation EE, Transition, Turbulenzerzeugung durch Abstandhalter
 - BED3 Variantenrechnung EE
- 2.2 Simulation Integralexperiment
 - INT1 Diskussion geometrische und thermohydraulische Auslegungsparameter
 - INT2 Geometriemodellierung und Gittererzeugung IE
 - INT3 Produktionsrechnung IE für verschiedene Betriebspunkte
 - INT4 Auswertung und physikalische Interpretation (mit WKET und HZDR)
 - INT5 Validierung des gesamten Simulationsmodells am Integralexperiment in Koop. mit WKET
 - INT6 CFD Modellierung des BE für Szenarien mit stationären Randbedingungen
 - INT7 Szenarien mit instationären Randbedingungen
- 2.3 Modulentwicklung für Integralcodes
 - MOD1 Bereitstellen Simulationsdaten EE für Modulentwicklung
 - MOD2 Bereitstellen Simulationsdaten IE für Modulentwicklung
 - MOD3 Sensitivitätsstudien nach Bedarf, Bestimmung von Modulunsicherheiten

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Anfang 2016 wurde ein neuer Mitarbeiter als Elternzeitvertretung für Frau Dr. Liersch im Teilprojekt eingestellt, um den Verzug des Vorjahres zu kompensieren. Im ersten Halbjahr 2016 wurden die bereits 2015 mit studentischer Unterstützung begonnenen Arbeiten zur Analyse des gekoppelten Wärmetransports am BE-Kopf fortgeführt. Unter Berücksichtigung der Vermischung des austretenden Wasserdampfs mit der Atmosphäre im Containment wurden Variantenrechnungen zur Entwicklung der Stabtemperaturen sowie der sich einstellenden Strömung bei verschiedenen Reynoldszahlen durchgeführt. Die Ergebnisse sind sowohl in den Arbeitspaketen für das Einzelexperiment im BE-Dummy im Teilprojekt 02NUK027D (BED2, BED3) als auch im Integralexperiment im Teilprojekt 02NUK027A (INT2-INT4) zu verwenden. Basierend auf den stationären Simulationen können damit erste Korrelationen für die thermohydraulische Berechnung in den Integralcodes abgeleitet werden (MOD1+MOD2).

Insbesondere im Zusammenhang mit der Unterstützung der Ergebnisinterpretation und dem Einsatz der Messtechnik wurden die Arbeiten zur Analyse instationärer Randbedingungen (INT7) fortgeführt. Basierend auf der Analyse vorhandener Messdaten aus dem Projekt ADELA-II (Auswertung erfolgte im TP 02NUK027C) wurden Zeitkonstanten für das Austrocknen und Wiederbenetzen der Brennstäbe durch den Geysir-Effekt beim Ausdampfen herausgearbeitet. Daraufhin wurde das Zeitverhalten verschiedener Homogenisierungsstufen der im IE verwendeten Heizpatronen bei instationärem Wärmeinput untersucht und Aussagen zur Genauigkeit und Verwendbarkeit der Modelle abgeleitet. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine noch stärkere Homogenisierung als die bisher realisierte möglich ist. Damit ergibt sich eine deutliche Reduzierung des Berechnungsaufwands mit größeren Modellen für Detailuntersuchungen insbesondere im BE-Kopfbereich.

Die Geometriemodellierung und Simulation des IE (INT2+INT3) wurden fortgeführt. Die Untersuchungen wurden auf den Übergang der BE-Unterkäle zum Kopfbereich des Experiments ausgeweitet. Dazu wurde ein numerisches Modell erstellt, das größere Bereiche der Versuchsanordnung abbildet, um komplexe Strömungsphänomene zu untersuchen. Zusammen mit TUD-WKET erfolgt ein intensiver Austausch zu den durchgeführten Messungen und Simulationsvarianten. An den geschilderten Teilaufgaben ist aktuell ein Student beteiligt.

Zusammen mit dem HZ Dresden-Rossendorf erfolgt die Analyse der Strömungszustände und Wärmeabfuhr am BE-Kopf unter Beeinflussung durch die Luftströmung im Containment (INT6). Erste Voruntersuchungen zum Eindringen der Luft aus dem oberen Bereich des BE-LB in die Unterkäle wurden durchgeführt und werden im zweiten Halbjahr fortgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im zweiten Halbjahr 2016 liegt ein Schwerpunkt auf der Untersuchung der Strömungszustände und der Wärmeabfuhr am BE-Kopf (INT6). Zusammen mit dem HZ Dresden-Rossendorf sollen Erkenntnisse zur Vermischung und zum Eindringen von kalter Luft in den BE-Kopf gewonnen und veröffentlicht werden. Damit einher geht die Modulentwicklung für Integralcodes. Die Simulationen zum IE werden fortgeführt (INT3+INT4). Anhand von experimentellen Daten aus den Versuchen bei TUD-WKET ist die Modellvalidierung geplant (INT5). Darüber hinaus sind Variantenrechnungen am EE in Abstimmung mit der HS Zittau-Görlitz geplant (BED3).

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.; Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 027C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SINABEL: Sicherheit der Nasslager für abgebrannte Brennelemente: Experimentelle Analyse, Modellbildung und Validierung für System- und CFD-Codes; Teilprojekt C: Analyse und CFD-Modellentwicklung der Strömungszustände in ausdampfenden Brennelementen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2013 bis 30.09.2017		Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 348.892,00 EUR		Projektleiter: Dr. Krepper

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Zur Berechnung der axialen und radialen Stabtemperaturprofile bei unterschiedlichen Störfallszenarien sowie zur Beurteilung der Kühleffektivität unterschiedlicher Mechanismen im Brennelement-Lagerbecken (Zirkulationsströmungen, Verdampfung, Dampfaufstieg, Kaltgas-einbruch, Strömungsinstabilitäten, Gasphasenturbulenz) werden im vorliegenden Teilprojekt CFD-Methoden mit dem Ansatz des porösen Körpers angewendet. Die notwendige Validierung der zu entwickelnden Modelle erfolgt sowohl an integralen als auch kleinskaligen Experimenten mit einem hohen Instrumentierungsgrad, die in anderen Teilprojekten des Verbunds durchgeführt werden. Der Modellansatz des porösen Körpers wird speziell mit Hilfe der Versuche an der TU-Dresden und den CFD-Simulationen für ein einzelnes Brennelement im HZDR sowie an der TUD-ISM entwickelt und parametrisiert.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Die Arbeiten beginnen mit einem ausführlichen Literaturstudium. Als Ergebnis werden konkrete Störfallszenarien herausgearbeitet und kritische Konstellationen identifiziert. Hierfür und für die Identifizierung des interessanten Parameterbereichs werden die an der TU-WKET durchgeführten ADELA-Experimente analysiert.

Die Strömung in einem Brennelement wird auf der Grundlage des Ansatzes des porösen Körpers simuliert. Hierzu werden die Größen des Modells des porösen Körpers abgeleitet, die die Strömung im Einzelbrennelement in guter Näherung wiedergeben.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird ein CFD-Modell für eine Anordnung mehrerer Brennelemente in einem Lagerbecken sowie der Raum darüber erstellt. Unter Anwendung des erarbeiteten CFD-Modells werden die ausgewählten Störfallszenarien simuliert, die von einer konkreten Beladungsstruktur und Kühlsituation ausgehen.

Schließlich werden Schnittstellen für die Modellierung mit Lumped Parameter Codes bestimmt. Die Anwendung dieser Codes für diese Aufgabe ist zwar weniger zuverlässig aber dafür weniger aufwendig und kann deshalb flexibler durchgeführt werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im ersten Halbjahr 2016 lag der Fokus der Arbeiten auf der weiteren Qualifizierung des CFD-Modells eines Lagerbeckens mit partiell freigelegten Brennelementen.

Für das zweite Quartal des Berichtszeitraumes war der Beginn der Untersuchung verschiedener Szenarien vorgesehen, unter anderem in Hinblick auf die konkrete Beckenbeladung. Hierfür wurde bereits im vorhergehenden Halbjahr eine Vorstudie durchgeführt. Diese hatte zum Ergebnis, dass die Ausbildung der großskaligen Strömungspfade in der Atmosphäre weitestgehend unbeeinflusst ist von der konkreten Beladungssituation. Der Kaltgaseinbruch erfolgt überwiegend im Lagerbeckenzentrum, wohingegen das erwärmte Gas-Dampfgemisch entlang der Lagerbeckenbewandung aufsteigt. Die Studien wurden im Berichtszeitraum unter Variation verschiedener Simulationsparameter weitergeführt, wobei die Ergebnisse in qualitativer Hinsicht weitestgehend unbeeinflusst blieben.

Die Betrachtungen zum Störfall in Fukushima auf der Basis des entwickelten Modells wurden für die angestrebte Publikation im Fachjournal „Nuclear Engineering and Design“ aufgearbeitet. Diese erfolgt gemeinsam mit dem Projektpartner TUD-ISM, welcher sich im Rahmen von geometrie-auflösenden Simulationen mit der Begebenheit im BE-Kopfbereich auseinandersetzt. Die komplementäre Betrachtung der beiden Größenskalen erlaubt eine gegenseitige Überprüfung der Ergebnisse auf Plausibilität. Die großskaligen Simulation liefern die Randbedingungen für die Einzeleffekt-Betrachtungen, welche ihrerseits Rückschlüsse auf die Qualität des gekoppelten Wärmetransports im Kopfbereich zulassen. Erste Untersuchungen zeigen, dass ein Eindringen von Kaltgas in das Innere des Brennelementes in Bereiche unterhalb der Kopfplatte nicht gegeben ist.

Die Arbeiten bezüglich dieser Fragestellungen bei TUD-ISM stehen Elternzeit-bedingt in einem dreimonatigen Verzug, was sich auch auf die Arbeiten am HZ Dresden-Rossendorf auswirkt. Die gewonnen Erkenntnisse müssen in das großskalige Modell überführt werden. Im Anschluss an die Rejustierung sind die Berechnungen erneut durchzuführen, wofür zusätzliche Zeit einzuplanen ist.

4. Geplante Weiterarbeiten

Für das nächste Halbjahr wird der Abschluss der Qualifizierung des Rechenmodells angestrebt. Ein noch zu untersuchender Aspekt ist der Strahlungswärmetransport im Kopfbereich, welcher in Zusammenarbeit mit TUD-ISM zu quantifizieren ist.

Anschließend wird das Setup auf ein generisches Reaktorgebäudemodell überführt, zur Betrachtung verschiedener Szenarien.

Darüber hinaus ist die Einreichung der Publikation zur Fallstudie Fukushima vorgesehen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Rahmen der 47. Jahrestagung Kerntechnik wurden die bisher im Rahmen des Projektes durchgeführten Arbeiten präsentiert. Im zugehörigen Tagungsband ist hierzu der folgende Konferenzbeitrag zu finden:

R. Oertel, E. Krepper, D. Lucas „CFD Simulation of Spent Fuel Pool Accidents Resulting in Partially Uncovered Fuel Assemblies“ 47th Annual Meeting on Nuclear Technology (AMNT) Hamburg, 10-12. Mai 2015

Zuwendungsempfänger: Hochschule Zittau/Görlitz, Theodor-Körner-Allee 16, 02763 Zittau		Förderkennzeichen: 02 NUK 027D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SINABEL: Sicherheit der Nasslager für abgebrannte Brennelemente: Experimentelle Analyse, Modellbildung und Validierung für System- und CFD-Dodes; Teilprojekt D: Dichtegetriebene vertikale Austauschbewegungen und radiales Strahlungsverhalten		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2013 bis 30.09.2017	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 434.394,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Kästner	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Anhand von kombinierten Experimenten und Simulationen sollen gesicherte Kenntnisse über die Wärmetransportprozesse für den Fall eines teilweise bzw. vollständig ausgedampften BE-LB (Brennelement-Lagerbecken) sowohl innerhalb der Brennstabbündel von BE (Brennelemente) als auch in den Zwischenräumen zwischen den BE geliefert werden, um damit über die Modellbildung und -anwendung die Entwicklung der axialen und radialen Stabtemperaturprofile bei unterschiedlichen Störfallszenarien prognostizieren zu können.

Der zur Verfügung stehende 16 x 16 DWR-Brennelement-Dummy stellt für die Hochschule Zittau/Görlitz (HSZG) die Basis der fluiddynamischen Untersuchungen zu den dichtegetriebenen vertikalen Austauschbewegungen von Gasen in Stabbündelgeometrien dar.

Mit Hilfe der Versuchsanlage sollen Erkenntnisse zu Einzeleffekten erworben und die Strömungsverhältnisse in einem realen Prozess, wobei Wasserdampf durch beheizte Stäbe entsteht, durch ein Modellfluid ersetzt werden. Konkret besteht das Ziel darin, Unterschiede bezüglich des vertikalen Transportverhaltens von Luft, Modellfluiden und Wasserdampf im BE-Dummy zu analysieren und die Modellierung/Simulation dieser Prozesse mit geeigneten Codes zu ermöglichen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Untersuchungsprogramm gliedert sich in 4 Arbeitspunkte.

Der Arbeitspunkt AP1 beinhaltet die Auslegung, Errichtung und Inbetriebnahme der Integralversuchsanlage sowie die Durchführung und Bewertung der Experimente.

Die Aufgaben der HSZG besitzen unterstützenden Charakter zur Errichtung der 1:1 Integralversuchsanlage an der TUD-WKET. Hierbei werden basierend auf den erworbenen Kenntnissen aus dem Arbeitspunkt AP0 die experimentellen Randbedingungen bestimmt und die Mitwirkung bei Aufstellung der Versuchsmatrix aus den kleinskaligen Experimenten an der HSZG gewährleistet.

Außerdem soll in dieser Phase die Unterstützung bei der Auswahl von spezieller Messtechnik aus den im AP0 gewonnenen Erkenntnissen gewährleistet werden. Zum Schluss sollen die Ergebnisse von Integralexperimenten zur Ableitung von Anforderungen an Einzeleffektexperimente zur Parameterbestimmung für die Modellierung von Einzelphänomenen analysiert werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurde der Versuchsstand „Dichtegetriebene Vertikale AustauschBEwegungen von Gasen (DVABEG)“ in Betrieb genommen. Die Experimente an der DVABEG mit Luft beinhalteten Untersuchungen mit folgenden Randbedingungen:

- Horizontalströmung ohne Vertikalströmung (Variation der Reynoldszahlen)
- Vertikalströmung ohne Horizontalströmung (Variation der Reynoldszahlen)
- Quervermischung der Gase mit unterschiedlichen Reynoldszahlen für die vertikale aufwärtsgerichtete Strömung aus dem BE-Dummy (Querschnitt: 230×230 mm) und der horizontalen Überströmungsluft (Querschnitt: 450×450 mm).

Experimente mit reiner Horizontalströmung ohne aufgeprägte Vertikalströmung wurden durchgeführt, um die Verteilung der horizontalen Vektoren der Geschwindigkeit über den Kanalquerschnitt und in Abhängigkeit vom Wandabstand zu bestimmen. Dafür wurde in der Mitte der Überströmkanalhöhe im Anströmbereich vor der T-förmigen Anbindung der vertikalen Austrittsöffnung des BE-Dummy ein verschiebbares Hitzedraht-Anemometer installiert. Es stellte sich heraus, dass die Austrittsöffnung aus dem vertikalen Brennelement-Dummy (BE-Dummy) die Verteilung der Strömung im horizontalen Überströmkanal ab ca. 1 m/s schon im Anströmbereich beeinflusst. Es wurde ein Absinken der horizontalen Geschwindigkeitskomponente der Horizontalströmung festgestellt. Das weist darauf hin, dass sich an der in Strömungsrichtung ersten Kante der vertikalen Austrittsöffnung Strömungswirbel ausbilden, die einerseits auf den Anströmbereich zurückwirken und bis in den BE-Kopfbereich beobachtet wurden. Dieser Effekt der Wirbelbildung konnte auch mit Temperaturmessungen im BE-Kopf bestätigt werden, wobei die überströmende Luft gegenüber der Umgebung leicht aufgeheizt war.

Bei reiner Vertikalströmung wurden insbesondere Differenzdruckmessungen über den mittleren Abstandshalter des BE-Dummy durchgeführt. Eine entsprechende Abhängigkeit des Differenzdruckes vom eingestellten Volumenstrom wurde nachgewiesen.

Mittels Strömungsmarkierung durch Nebel (Flow-Marker) in beiden Strömungspfaden wurden bei verschiedenen Randbedingungen für Horizontal- und Vertikalströmung diese Effekte visualisiert. So zeigte sich bei Experimenten mit turbulenter horizontaler Überströmung ($Re = 4000$) und laminarer vertikaler Ausströmung ($Re = 188$ bis 1000) die Ausbildung eines „Strömungskeiles“, der sich bereits vor der ersten Kante der Austrittsöffnung in der Horizontalströmung ausbildete. Der Winkel dieser keilförmigen Verlagerung der Horizontalströmung nach oben kann als Funktion der Re -Zahl dargestellt werden.

In einem zweiten Schritt wurden Differenzdruckmessungen über den mittleren Abstandshalter des BE-Dummy durchgeführt. Dabei wurde eine Vertikaldurchströmung des BE-Dummy ohne aufgeprägte Horizontalströmung realisiert. Eine entsprechende Abhängigkeit des Differenzdruckes vom eingestellten Volumenstrom wurde nachgewiesen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Inbetriebnahmeversuche mit Luft werden abgeschlossen und weiter ausgewertet. Es erfolgt die Anbindung der Modellgase-Einspeisung an die DVBEG und die Durchführung der Experimente entsprechend der Versuchsmatrix.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Arbeitstreffen am 04.03.2016 am Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf zur Vorstellung des Arbeitsstandes aller Projektpartner

Es wurden ein Vortrag auf der Jahrestagung Kerntechnik AMNT2016 vom 10. bis 12.05.2016 in Hamburg und auf der ICON24 vom 26. bis 30.06.2016 in Charlotte, NC (USA) gehalten:

Chahi, H., Kästner, W., Alt, S.: “Mathematical Modelling for the Exchange of thermal Radiation between Fuel Rods in a PWR-Fuel Assembly Storage“, AMNT2016

Chahi, H., Kästner, W., Alt, S.: “Thermal-hydraulic investigations to the flow of model gases at a PWR fuel assembly dummy and overflow of air above the top of the FA-dummy“, ICON24

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 027E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SINABEL: Sicherheit der Nasslager für abgebrannte Brennelemente: Experimentelle Analyse, Modellbildung und Validierung für System- und CFD-Dodes; Teilprojekt E: Ortsaufgelöste Temperatur- und Gasphasengeschwindigkeitsmessung zur Analyse der Strömungszustände in ausdampfenden Brennelementen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2013 bis 30.09.2017		Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 316.464,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Hampel

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Im Rahmen des Verbundprojektes sollen die Wärmetransportprozesse ausdampfender Brennelemente-Nasslager für verschiedene Störfallszenarien untersucht und modelliert werden. Dazu ist die Kenntnis der Gasphasentemperatur und -geschwindigkeit in den Zwischenräumen einzelner Brennstäbe im Brennelement von essentieller Bedeutung. Aufgrund der erschwerten mechanischen sowie optischen messtechnischen Zugänglichkeit ist die Anwendung konventioneller Messmethoden eingeschränkt. Das Ziel des Teilprojektes ist die Entwicklung eines minimalinvasiven Messsystems zur Bestimmung der ortsaufgelösten Messung der Gasphasentemperatur und -geschwindigkeit für den Einsatz in einem Integralexperiment.

Im Verbundprojekt besteht Zusammenarbeit mit folgenden Einrichtungen:

- Technische Universität Dresden, Fakultät Maschinenwesen, Institut für Energietechnik, Professur für Wasserstoff- und Kernenergietechnik
- Technische Universität Dresden, Fakultät Maschinenwesen, Institut für Strömungsmechanik
- Hochschule Zittau-Görlitz
- Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1: Analyse ADELA-Experimente für spezielle Messtechnik, Literaturstudium

AP2: Selektion/Erprobung von Messverfahren

AP3: Entwicklung und Aufbau der Instrumentierung

AP4: Erprobung und Kalibrierung spezieller Instrumentierung an eigenem Strömungsversuchsstand

AP5: Unsicherheitsanalysen

AP6: Einsatz der Strömungsmessverfahren am Integralexperiment, Datenanalysen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP4: Es wurde eine Methode zur Kalibrierung des Thermoanemometrie-Gittersensors entwickelt. Die Kalibrierung der Temperaturmessung erfolgt in einer speziellen Vorrichtung unter Einstellung der Gastemperatur sowie Kontrolle durch eine präzise Referenzmessung. Zur Kalibrierung der Geschwindigkeitsmessung wurde die im Halbjahresbericht 02/2015 vorgestellte Methode erfolgreich validiert. Dazu wurde zunächst das Strömungsfeld im Nachlauf einer Mehrlochblende mit einer traversierenden Sonde eines Einzelsensorelements vermessen und mit bekannten Strömungsprofilen verglichen. Zum anderen erfolgte die Validierung der Kalibrierkurven-Überführung mithilfe eines einzelnen Sensors in einer laminaren Strömung eines beheizten Rohres. Variiert wurden sowohl Medientemperatur als auch Medien (Luft, CO₂). Weiterhin erfolgten mit derselben Versuchsanordnung Tests mit überhitztem Dampf. Ziele waren die Untersuchungen der Medienbeständigkeit und der Funktionsfähigkeit bei Variation der Verdampfungsleistung in einem Behälter.
- AP5: Der Einfluss der unterschiedlichen Strömungsbedingungen zwischen Kalibrierung und Einsatz im Experiment wurde durch Untersuchungen an einer durch eine Querschnittsverengung beschleunigten Strömung untersucht. Dabei wurde ein Mindestabstand zwischen dem lokalen Sensorelement und dem Keramikträger bestimmt, für welchen der Einfluss unterhalb der experimentellen Nachweisgrenze liegt. Weiterhin wurden Messunsicherheiten im Bereich der Kalibrierung sowie der Messprozedur bzw. Elektronik identifiziert und quantifiziert.
- AP6: Der Einbau des Sensors in die Versuchsanlage ALADIN wurde erfolgreich getestet.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP5: Nach Abschluss der Ermittlung aller Einzel-Standardunsicherheiten wird eine Korrelation zur Berechnung einer Gesamt-Standardunsicherheit aufgestellt, mit der für die jeweiligen Versuchsbedingungen Standardunsicherheiten angegeben werden können. Die Basis hierfür bildet die GUM-Norm (Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement).
- AP6: Zunächst wird nach Abstimmung mit TUD-WKET festgelegt, für welche Experimente das Messsystem eingesetzt werden soll, um Beschädigungen durch Flashing/Geysir-Effekte zu vermeiden. Anhand dieser Versuchsmatrix werden Versuche mit Vermessung des Temperatur- und Geschwindigkeitsprofils durchgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- M. Arlit, E. Schleicher, U. Hampel: "Thermal anemometry grid sensor for flow velocity measurement in the subchannels of a fuel element mock-up during dry-out", CD-Proceedings. 47th AMNT, Hamburg, 10.-12.05.2016.
- M. Arlit, C. Partmann, E. Schleicher, C. Schuster, A. Hurtado, U. Hampel: „Instrumentation for experiments on a fuel element mock-up for the study of thermal hydraulics for loss of cooling or coolant scenarios in spent fuel pools”, CD-Proceedings. SWINTH, Livorno/Italien, 15.-17.06.2016.

Zuwendungsempfänger: Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Temp- lergraben 55, 52062 Aachen		Förderkennzeichen: 02 NUK 028A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt A: Analyse von Containment-Phänomenen zur Optimierung von Störfallmaßnahmen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2013 bis 31.08.2016		Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.034.532,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Allelein

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Durch eine adäquate Modellierung der Vorgänge im unteren Plenum eines Siedewasserreaktors bei einem schweren Unfall und der weitergehenden Modellierung der Phänomene der Gebäudekühlung im Containment eines Leichtwasserreaktors werden Bausteine bereitgestellt um den kompletten Störfallablauf von dem auslösenden Ereignis, über die Kernzerstörung, der Aerosolausbreitung im Containment bis hin zum Quellterm in die Umgebung verlässlicher simulieren zu können. Hierzu sollen vor allem die GRS-Codes ATHLET-CD und COCOSYS, die miteinander koppelbar sind, verwendet werden.

Im Rahmen dieses Teilprojektes wird der Code COCOSYS für die Analyse passiver Containment-Kühlsysteme erweitert und validiert sowie die Unsicherheit von mit COCOSYS durchgeführten Quelltermberechnungen für deutsche SWR-/KONVOI Anlagen quantifiziert. Des Weiteren soll ein Modell in ATHLET-CD für die Prozesse im unteren Plenum eines SWR bei einem schweren Störfall adaptiert und implementiert werden. Abschließend sollen Möglichkeiten für eine Rückhaltung einer Kernschmelze im Sicherheitsbehälter, aber auch weitere Accident Management Maßnahmen vergleichend betrachtet werden, um Handlungsalternativen für Notfallmaßnahmen aufzuzeigen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Koordination
- AP2: Entwicklung SWR-Modell für das untere Plenum
- AP3: Weiterentwicklung des COCOSYS-Moduls COMO (AP3.1): Modellverbesserung bzw. -erweiterung (AP3.1), Anbindung an COPOOL (AP3.2), Erhöhung der Rechenstabilität (AP3.3), Validierung von COMO (AP3.4), Anlagenrechnungen (AP3.5)
- AP4: Anwender-Support: Datensatzbereitstellung (AP4.1), Programmunterstützung (AP4.2)
- AP5: Unsicherheitsanalysen für Quelltermberechnungen: Überprüfung wichtiger Module für das Spaltprodukt- und Aktivierungsproduktverhalten (AP5.1), Anpassung und Optimierung von DWR- und SWR-Datensätzen für Untersuchungen des radiologischen Quellterms (AP5.2), Durchführung und Analyse der 'best-estimate'-Rechnungen (AP5.3)
- AP6: Auswahl und Bewertung von AM-Maßnahmen (AP6.1+6.2) Auswirkungen für die Kühlung einer Kernschmelze im Sicherheitsbehälter, Beiträge zu Entscheidungsgrundlagen und Empfehlungen für Notfallmaßnahmen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die AP2 und 4 wurden durch den Unterauftragnehmer GRS durchgeführt und sind abgeschlossen und dokumentiert. Bis auf den Anwendersupport (AP4) und fachliche Reviews zu Meilensteinberichte der Verbundpartner wurden keine weiteren Arbeiten durchgeführt.

- AP3: Mit dem neuen Gebäudekondensatormodul wurden Testläufe gerechnet, wobei zum Teil numerische Instabilitäten auftraten, die nun mithilfe des Entwicklers behoben werden sollen. Weiterhin wurde eine Nodalierungsstudie zum PANDA-Versuch PE3 durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass solange der Gebäudekondensator nicht in Betrieb ist, Drücke und Temperaturen unabhängig von der Nodalierung in guter Übereinstimmung mit dem Experiment widergegeben werden. Bei Betrieb des Kondensators wird jedoch die Wirksamkeit mit größer werdenden Zonen immer mehr überschätzt, so dass für zuverlässige Simulationen eine ausreichend kleine Zoneneinteilung vorgenommen werden muss.
- AP5: Die Arbeiten zu den DWR-Quelltermanalysen wurden fortgesetzt und die Ergebnisse im Meilensteinbericht M34 dokumentiert. Bei den SWR-Arbeiten wurden Untersuchungen zur Spaltproduktrückhaltung in Wasservorlagen mit dem COCOSYS-Modul SPARC durchgeführt. Dabei wurden Partikelgröße, Wassertemperatur und -höhe als wichtige Faktoren für die Rückhaltung von Spaltprodukten in Wasservorlagen identifiziert und hierzu eine Parameterstudie durchgeführt. Die Ergebnisse sind hierbei meist konform mit den Erwartungen. Allerdings weist das SPARC-Modul deutlichen Entwicklungsbedarf auf, da zum Teil nicht nachvollziehbare bzw. unphysikalische Ergebnisse erzielt wurden.
- AP6: Mit der Auswahl und Bewertung von AM-Maßnahmen wurde begonnen. Dabei wurden die Randbedingungen, wie z. B. die zu untersuchenden Szenarien mit den Projektpartnern festgelegt. Eine konkrete Bewertung von Gebäudekondensatoren als AM-Maßnahme ist nicht möglich, da es sich um eine passive Komponente handelt, bei der nur zwischen Einbau und Nicht-Einbau unterschieden werden kann. Folglich wird in AP6 nur analysiert werden, in wie weit der Ablauf eines Unfalls bei Existenz eines Gebäudekondensators beeinflusst werden kann und daher mit der Simulation eines Störfalls mit/ohne Gebäudekondensator begonnen.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Für das Verbundprojekt soll ein gemeinsamer Abschlussbericht in englischer Sprache verfasst werden. Gemäß der Absprache beim Projekttreffen am 22.01.2016 sollen alle Projektpartner maximal 20 Seiten (ohne Abbildungen) zu diesem Bericht beisteuern.
- AP3: Die COCOSYS-CoPool-Kopplung soll final getestet und für Anlagenrechnungen zum SWR sowie einem DWR bzw. einem WWER, falls ein geeigneter Datensatz zur Verfügung stehen sollte, angewandt werden. Die Ergebnisse sollen dabei ebenfalls noch in M43 einfließen.
- AP5: Die SPARC-Parameterstudie soll abgeschlossen und die Ergebnisse insbesondere in Hinblick auf zukünftige Verbesserungspotentiale im Abschlussbericht dokumentiert werden.
- AP6: Die Simulation eines Störfalls mit und ohne Gebäudekondensator soll abgeschlossen und in M43 dokumentiert werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 028B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt B: Druckwasserreaktor-Störfallanalysen unter Verwendung des Severe-Accident-Code ATHLET-CD		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2013 bis 31.08.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 203.674,00 EUR	Projektleiter: Dr. Kliem	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Im Rahmen des Teilprojekts werden sowohl die physikalischen Modelle und die Datenbasis des Störfallcodes ATHLET-CD an Hand der Ergebnisse von Störfallanalysen bewertet als auch das Verhalten der Reaktoranlage im Verlauf von schweren Störfällen analysiert. Zusätzlich werden die Wirksamkeit von Notfallmaßnahmen in der Früh- und Spätphase vor einem RDB-Versagen sowie die hierfür heranzuziehenden Einleitungskriterien für einen generischen deutschen Druckwasserreaktor untersucht und analysiert. Ein wichtiges Ziel ist die Ermittlung der maximalen Zeitspanne, die für Maßnahmen und Entscheidungen des Personals zur Verfügung steht, um die Störfallfolgen abzumildern. Dabei werden verschiedene Möglichkeiten für Gegenmaßnahmen vor einem RDB-Versagen analysiert.

Das Projekt wird im gemeinsamen Vorhaben mit der Gesellschaft für Anlagen- und Reaktorsicherheit (GRS) gGmbH, der Universität Stuttgart - Institut für Kernenergetik und Energiesysteme (IKE), des Karlsruher Institut für Technologie mit den Instituten für Fusionstechnologie und Reaktortechnik (KIT-IFRT), Kern- und Energietechnik (KIT-IKET), Neutronenphysik und Reaktortechnik (KIT-INR), der Ruhr-Universität Bochum - Lehrstuhl Energiesysteme und Energiewirtschaft (RUB-LEE) und der RWTH Aachen - Lehrstuhl für Reaktorsicherheit und -technik (RWTH-LRST) durchgeführt und ist über einen Kooperationsvertrag mit den weiteren Teilvorhaben des Projektverbundes 02NUK028 verbunden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Im Rahmen des Verbundprojekts beteiligt sich HZDR an den Arbeitspaketen 3.2, 4.1 und 4.2.

Entsprechend dem Arbeitsplan für das Teilprojekt B sind die Arbeiten wie folgt unterteilt:

- TPB-API: Durchführung von Störfallanalysen
- TPB-AP2: Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen für DWR.

Das Untersuchungsprogramm beinhaltet die Auswahl geeigneter Störfallsequenzen und Notfallmaßnahmen, die Durchführung von Störfallanalysen für ausgewählte Szenarien, die Bewertung der Modellbasis bis zur Kernzerstörungsphase auf Basis der Ergebnisse sowie eine Bewertung und Optimierung von Notfallmaßnahmen bezüglich ihrer Wirksamkeit.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

(TPB-AP1): Die ATHLET-CD-Analysen wurden im Meilensteinbericht M35 zusammengestellt. Dabei wurden insgesamt sechs Störfallszenarien bis zum Versagen des Reaktordruckbehälters (RDB) betrachtet: drei Störfallszenarien mit kleinem Leck (SBLOCA), ein Szenario mit mittlerem Leck (MBLOCA, gerechnet durch IKE), ein Station-Blackout-Szenario (SBO) und ein SBO-Szenario mit primärseitiger Druckentlastung (PDE). Der gemeinsam mit KIT-IKET für ein SBLOCA-Szenario durchgeführte Code-zu-Code-Vergleich, MELCOR vs. ATHLET-CD, wurde ausgewertet und dokumentiert. Der Vergleich zeigte eine gute Übereinstimmung in wesentlichen Kernzerstörungsparametern, wie Beginn der Kernaufheizung oder der generierten Wasserstoffmasse. Unterschiede wurden für die kritischen Ausströmraten nach Lecköffnung sowie für die Prozesse in der Spätphase des Störfalls identifiziert. Insbesondere unterscheidet sich die Modellierung der Prozesse der Materialverlagerung vom Kern in das untere Plenum (UP). Im MELCOR-Modell ist das Versagen der Kerngitterplatte über ein Temperaturkriterium implementiert, wohingegen im ATHLET-CD-Modell nach Erreichen einer vom Benutzer vorzugebenden Schmelzmasse eine kontinuierliche Verlagerung des geschmolzenen Materials einsetzt, jedoch das Versagen der Kerngitterplatte mit der derzeitigen Programmversion nicht modelliert werden kann.

(TPB-AP2): Für das SBO-Szenario wurden die Wirksamkeit der PDE sowie die Einspeisung mittels mobiler Pumpen unter Variation der PDE-Einleitkriterien sowie der Startkriterien, des Einspeisepunktes und der Förderhöhe der Pumpe untersucht. Es wurden dabei u. a. die Karenzzeiten bis zur Kernschmelze, die zeitliche Verzögerung bis zum Versagenszeitpunkt des RDB, die Menge an produziertem Wasserstoff sowie die Aktivität der freigesetzten Spaltprodukte ermittelt. Durch Verwendung einer Pumpe mit realistischer Kennlinie (16.5 bar Nominaldruck, ähnlich marktüblicher Feuerlöschpumpen) und Einspeisung in den kalten Strang konnte das Fortschreiten der Kernschmelze für die untersuchten Startkriterien (Kernausttrittstemperatur 400÷2300 °C bzw. Schmelzmasse 1÷100 t) gestoppt werden. Erfolgte die Einspeisung jedoch nach Verlagerung in das untere Plenum, war die Zerstörung des RDB unvermeidbar. Dabei stellte das oben beschriebene Kriterium zur Verlagerung in das UP einen wesentlichen Unsicherheitsfaktor dar. Für SBLOCA-Szenarien erfolgten ähnliche Analysen mit Einspeisung durch mobile Pumpen. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass eine späte Einspeisung der kaltseitigen Druckspeicher den Beginn oder das Fortschreiten der Kernschmelze signifikant verzögern kann. Die erzielten Ergebnisse werden derzeit im Meilensteinbericht M-B2 zusammengestellt und fließen ebenfalls in den Meilensteinbericht M43 ein.

Die Ergebnisse der in 2015 durchgeführten Unsicherheits- und Sensitivitätsanalyse wurden in einer Publikation (derzeit im Review) zusammengestellt. Erfahrungen aus den für das Vorhaben durchgeführten Simulationsrechnungen und die dabei auftretenden Probleme wurden in einem Aktivitätsbericht für den Codeentwickler GRS dargelegt. Im Vorhaben erzielte Ergebnisse wurden darüber hinaus publiziert.

4. Geplante Weiterarbeiten

In den nächsten 6 Monaten sind folgende Arbeiten geplant:

- Kommentierung und Fertigstellung des Meilensteinberichtes M43 (unter Leitung von IKE)
- Erstellung des Abschlussberichtes

5. Berichte, Veröffentlichungen

M. Jobst, P. Wilhelm, Y. Kozmenkov, S. Kliem, A. Trometer, M. Buck, F. Kretschmar, and P. Dietrich, Meilensteinbericht M35, 2016 (projektinterner Bericht).

Y. Kozmenkov, M. Jobst, S. Kliem, F. Schäfer, and P. Wilhelm, "Statistical Analysis of the Early Phase of SBO Accident for PWR (in process of review)," Nucl. Eng. Des., xxxx.

S. Kliem, A. Hoffmann, M. Jobst, Y. Kozmenkov, F. Schäfer, and P. Wilhelm, "Activity report on the use of GRS codes in the year 2015," 2016.

P. Wilhelm, M. Jobst, F. Schäfer, and S. Kliem, "Severe accident research activities at Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR)," Kerntechnik, vol. 81, no. 2, pp. 134–137, 2016.

Zuwendungsempfänger: Universität Stuttgart, Keplerstr. 7, 70174 Stuttgart		Förderkennzeichen: 02 NUK 028C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt C: Analyse schwerer Störfälle in LWR zur Evaluierung und Optimierung von Severe-Accident-Maßnahmen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2013 bis 31.08.2016		Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 300.276,00 EUR		Projektleiter: Dr. Buck

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Gesamtziel des Verbundvorhabens ist es, vor dem Hintergrund der Ereignisse in Fukushima zum einen die Modellierung von Siedewasserreaktorkomponenten sowie der Gebäudekühlung weitergehend zu ertüchtigen, um somit die Leistungsfähigkeit von Schwerstörfallcodes weiter zu erhöhen und zum anderen, Notfallmaßnahmen anhand von Reaktorrechnungen zu bewerten und zu optimieren. Ziel des Teilvorhabens ist es, Störfallmaßnahmen zu untersuchen, die dazu beitragen können, das Fortschreiten schwerer Unfälle mit Kernschmelzen aufzuhalten oder zumindest deren Folgen abzumildern. Hierzu werden systematische Untersuchungen zum Unfallablauf mit dem Störfallcode ATHLET-CD sowie mit spezialisierten Rechenmodellen des Zuwendungsempfängers durchgeführt. Repräsentativ für die in Deutschland noch betriebenen Reaktoren (DWR-KONVOI und SWR) sollen anhand generischer Szenarien charakteristische Eckpunkte im Ablauf und Möglichkeiten der Kühlung und Rückhaltung durch Einspeisung von Wasser in den Kern sowie durch Kühlung von Kernschmelze im Sicherheitsbehälter durch Flutung der Reaktorgrube (bei SWR) herausgearbeitet werden. Hierdurch soll eine Grundlage für die Verbesserung von Accident-Management-Maßnahmen geschaffen werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Simulation postulierter Störfälle/Unfälle in deutschen Anlagen: Erstellung von ATHLET-CD-Eingabedatensätzen für DWR (1.1) und SWR (1.2), Definition zu untersuchender Störfallsequenzen (1.3), Rechnungen zu ausgewählten Störfallszenarien ohne AM-Eingriffe (1.4), Beitrag zur Bewertung der Modellierungsbasis (1.5).
- AP2: Zusammenstellung geeigneter Störfallmaßnahmen: Recherche (2.1), Selektion (2.2)
- AP3: Möglichkeiten der Kühlung eines geschädigten Kerns durch Einspeisung in den RDB: Abbildung/Modellierung zu untersuchender Szenarien und AM-Maßnahmen (3.1), Untersuchung zu Kühlung und Rückhaltung im Kern für DWR und SWR (3.2), Untersuchung zu Kühlung und Rückhaltung im unteren Plenum (3.3).
- AP4: Möglichkeiten der Kühlung und Rückhaltung von Kernschmelze im Sicherheitsbehälter.
- AP5: Entscheidungsgrundlagen und Empfehlungen für Notfallmaßnahmen: Auswertung von Störfallanalysen (5.1), Bewertung der Maßnahmen (5.2), Ausarbeitung von Empfehlungen (5.3).
- AP6: Dokumentation und Berichte

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP5.1: Die Auswertung der Ergebnisse der Störfallanalysen aus AP1, AP3 und AP4 wurde abgeschlossen. Auf der Grundlage der Ergebnisse der Simulationen wurden die Erfolgsaussichten der untersuchten AM-Eingriffe bewertet. Generell sind diese vielschichtig und müssen differenziert betrachtet werden. Für die Maßnahme der Wassereinspeisung in einen geschädigten Kern ergeben sich jedoch gute Chancen der Kühlung und Rückhaltung, wenn diese ausreichend früh erfolgt, d.h. vor der Bildung ausgedehnter Blockaden und vor dem massiven Schmelzen der keramischen Materialien. Danach kann die Wassereinspeisung ein Versagen des RDB möglicherweise nicht mehr verhindern, jedoch wird zusätzlich Zeit gewonnen und die in den Sicherheitsbehälter ausgetragene Schmelzmasse reduziert. Die hieraus angeleiteten Entscheidungsgrundlagen und Empfehlungen für Notfallmaßnahmen zielen deshalb auf eine (möglichst frühe) Wassereinspeisung auch bei bereits geschädigtem Kern.
- AP6.2: Auf der Grundlage der Rechnungen mit ATHLET-CD und den dort erhaltenen Ergebnissen wurde ein zusammenfassender Beitrag zum gemeinsamen Projektbericht „Ergebnisse Störfalluntersuchungen“ (M35) erstellt und an den Projektpartner HZDR übermittelt, der für Gesamtbericht verantwortlich zeichnet.
- AP6.3: Mit der Erstellung des gemeinsamen Projektberichts "Entscheidungsgrundlagen und Empfehlungen für Notfallmaßnahmen“ (M43) unter Federführung des IKE wurde begonnen. Die Struktur und die erwarteten Inhalte wurden mit den zum Bericht beitragenden Projektpartnern HZDR, KIT-INR und RWTH abgestimmt.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP6.3: Der gemeinsame Projektbericht "Entscheidungsgrundlagen und Empfehlungen für Notfallmaßnahmen“ (M43) ist fertigzustellen.
- AP6.4: Der Abschlussbericht zum Teilprojekt ist zu erstellen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Kaiserstr. 12, 76131 Karlsruhe		Förderkennzeichen: 02 NUK 028D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt D: Erweiterung und Validierung des COCOSYS Codes für die Analyse des passiven Containment-Kühlsystems		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2013 bis 31.05.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 31.05.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 236.964,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Cheng	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Die Hauptzielsetzung dieses Teilvorhabens ist die Erweiterung des COCOSYS-Programms durch Berücksichtigung von Wärmeübertragungsprozessen außerhalb des Containments. Die Vorgehensweise lässt sich wie folgt darstellen:

- Weiterentwicklung geeigneter Modelle, welche die Wärmeübertragungsprozesse außerhalb des Containments beschreiben. Insbesondere werden die Wärmeübertragungsvorgänge von Naturkonvektion von Luft, Wärmestrahlung und Verdampfung des Wasserfilms berücksichtigt.
- Erweiterung des COCOSYS-Programms durch Implementierung neu entwickelter Modelle.
- Validierung und Anwendung des erweiterten COCOSYS Programms anhand der in AP2 bereitgestellten Daten sowie vorhandener experimenteller Daten aus der Literatur und den internationalen Projektpartnern.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Passive Containment-Kühlsysteme (PCCS) werden sowohl in DWR als auch in SWR verwendet. Das Programm COCOSYS, das von der GRS entwickelt wird, deckt ein weites Spektrum von Vorgängen im Containment ab und findet breite Anwendungen.

Die jetzige Version des COCOSYS-Programms beschränkt sich im Wesentlichen auf Vorgänge innerhalb des Containments. Die Hauptzielsetzung dieses Teilvorhabens ist die Erweiterung des COCOSYS-Programms durch Berücksichtigung von Wärmeübertragungsprozessen außerhalb des Containments, z. B. Naturkonvektion von Luft, Wärmestrahlung und Verdampfung des Wasserfilms, die für einige fortgeschrittene Druckwasserreaktoren eine entscheidende Rolle spielen, um Nachwärme aus dem Containment abzuführen. Weiterhin soll auch die Modellierung sog. Kondensatoren erweitert und die Möglichkeit, mit solchen Systemen mögliche Unfallabläufe positiv zu beeinflussen, untersucht werden.

Das AP besteht aus folgenden Arbeitsschritten:

- Systematische Analyse des Wasserfilmverhaltens unter Berücksichtigung unterschiedlicher Bedingungen, wie Wärmezufuhr, Luftströmung und geometrische Orientierung. Diese

Aufgabe wird mit Hilfe von Literaturrecherche und internationaler Zusammenarbeit – bspw. im Rahmen einer Zusammenarbeit zwischen KIT-IFRT und der Shanghai Jiao Tong Universität (SJTU) bzgl. der Versuchsanlage WABREC (Water Behavior in REctangle Channel) – durchgeführt.

- Entwicklung und Validierung eines neuen Modells zur Simulation des Wasserfilmverhaltens. Die Vorgänge oder Parameter die im neuen Modell berücksichtigt werden, sind Wasserfilmdicke, Abbruch des Films und Struktur des Filmrinnensals. Als Randbedingung wird auch die Schubspannung an der äußeren Oberfläche des Films herangezogen.
- Realisierung eines numerischen Verfahrens zur Simulation kombinierender Wärmeübertragungsprozesse außerhalb des Containments wie Luft-Naturkonvektion, Wärmestrahlung und Wasserfilmverdampfung, -Implementierung des numerischen Verfahrens in das COCOSYS Programm.
- Validierung und Anwendung des erweiterten COCOSYS Programms anhand der in AP2 neu bereitgestellten sowie vorhandener, experimenteller Daten des europäischen generischen Sicherheitsbehälters sowie des PCCS von AP1000.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden folgende Arbeiten durchgeführt:

- Dokumentation der Implementierung des Modells und der Modifikation des COCOSYS Programms
- Fertigstellung des Abschlussberichts

4. Geplante Weiterarbeiten

Keine.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Abschlussbericht des Projektes.

Zuwendungsempfänger: Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen		Förderkennzeichen: 02 NUK 028E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt E: Verbesserung des Lower Head-Modelles für Melcor und Melcor-Rechnungen zu Fukushima		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2013 bis 31.08.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 368.530,00 EUR	Projektleiter: Dr. Miassoedov	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In MELCOR 1.8.6 soll das sehr einfache Modell zum Verhalten einer Kernschmelze im unteren Plenum durch realistischere Modelle ersetzt werden. Dies geschieht im Rahmen einer Promotion am KIT-IKET. Dies ist Teil der Ertüchtigung des MELCOR-Codes mit dem Ziel, zusammen mit anderen Projekt-Partnern die Notfallmaßnahmen während ausgewählter Störfallszenarien für deutsche noch ca. 10 Jahre zum Betrieb vorgesehene Anlagentypen zu bewerten und zu optimieren.

Weiterhin soll auf der Grundlage der von der Ruhr-Universität Bochum zusammengetragenen Anlage-Daten ein MELCOR-Datensatz des KKW Fukushima erstellt werden, mit dem dann der FUKUSHIMA-Unfall simuliert wird. Die erhaltenen Ergebnisse der Simulation liefern einen Beitrag zur Einschätzung des bisherigen Verständnisses des Unfall-Ablaufes. Der Datensatz wird über das Projekt-Ende hinaus genutzt, um neue Erkenntnisse zu diesem Unfall zu verarbeiten, indem z. B. bei Bedarf das Anlagen-Modell erweitert wird oder die bereits gerechneten Szenarien modifiziert werden. Die Erkenntnisse sollen dann in die Sicherheitsbewertung der deutschen noch in Betrieb befindlichen Kernkraftwerke einfließen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1: Verbesserung des Lower Head-Modells für den Störfall-Code MELCOR:

In diesem AP werden neue Modelle für das Verhalten einer Kernschmelze im unteren Plenum des Reaktordruckbehälters über eine Schnittstelle an MELCOR gekoppelt. Diese Modelle werden mit durchgeführten Experimenten validiert.

AP2: Simulation des Unfalls in Fukushima mit MELCOR:

In diesem AP wird im ersten Projekt-Jahr zum Unfall in Fukushima eine Datenbasis durch RUB erstellt. Mit diesen Daten erstellt KIT/IKET einen MELCOR-Datensatz der Anlage und führt Rechnungen durch mit dem Ziel, ein tieferes Verständnis über die Phänomene während des Unfallablaufes zu erlangen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Die Dissertation wurde fertiggestellt. Am 27.06.2016 wurde die Arbeit erfolgreich am KIT verteidigt.

Der Milestone-Bericht M24 wurde in 02/16 fertiggestellt.

AP2: Arbeiten des KIT-IKET wurden bereits in 12/15 abgeschlossen.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Erstellung des Abschlussberichtes für TP-E
- Lieferung des Beitrages zu Gesamt-Abschlussbericht

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen		Förderkennzeichen: 02 NUK 028F
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt F: Beiträge zur Codevalidierung anhand von SWR-Daten und zur Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2013 bis 31.08.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 395.320,00 EUR	Projektleiter: Dr. Sanchez Espinoza	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Für die Simulation eines schweren Störfalls in einem Siedewasserreaktor soll die Validierungsbasis des Programms ATHLET-CD erweitert werden. Durch die Nachrechnung einzelner für Siedewasserreaktoren relevanter CORA und QUENCH Experimente werden insbesondere Strukturtemperaturen, Hüllrohroxidation, Wasserstofffreisetzung und Materialverlagerung untersucht. Mit Hilfe der Ergebnisse sollen entsprechende Programmverbesserungen vorgenommen werden. Durch Rechnungen für eine gesamte Anlage sollen Störfallmaßnahmen heraus gearbeitet werden, die im Falle eines schweren Unfalls mit Kernschmelze dazu beitragen können, das Fortschreiten des Unfalls aufzuhalten oder, falls dies nicht möglich ist, zumindest die Freisetzung von Radioaktivität außerhalb der Anlage abzumildern.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1: Qualifizierung von ATHLET-CD für Siedewasserreaktoren

In diesem Arbeitspaket werden ausgewählte CORA-Versuche für Siedewasserreaktoren mit dem Programmsystem ATHLET-CD zu Validierungszwecken nachgerechnet. Hierfür ist es notwendig, die experimentellen Daten aufzubereiten und sich mit der Durchführung der Experimente zwecks der Modellbildung auseinanderzusetzen (AP1.1).

Darauf aufbauend sind die ausgewählten CORA-Experimente auf geeigneter Weise in ATHLET-CD zu repräsentieren (Inputdeck-Erstellung) und die geeigneten Modelle zur Beschreibung der physikalischen Phänomene auszuwählen (AP1.2).

Danach werden die ATHLET-CD Simulationen der SWR CORA-Experimente durchgeführt und systematisch ausgewertet, wobei der Vergleich der aufbereiteten Messdaten mit den gerechneten Daten ein wesentliches Element der Codevalidierung darstellt (AP1.3). Dabei werden Defizite in einzelnen Modellen identifiziert und Verbesserungen ausgearbeitet. *Dieses Arbeitspaket wurde abgeschlossen.*

AP2: Möglichkeiten der Kühlung eines geschädigten Kerns durch Einspeisung in den Reaktordruckbehälter

Ausgehend von einem ATHLET-Modell eines Siedewasserreaktors werden Modellanpassungen zur Nachbildung des Kerns mit ATHLET-CD-Komponenten anstatt von ATHLET-Komponenten vorgenommen. Der Inputdatensatz ist für die Analyse des Kernverhaltens, wenn ein freigelegter und aufgeheizter Kern mit kaltem Wasser wieder geflutet wird (Phänomene wie beim Kühlmittelverluststörfall) so zu erweitern, dass die Reaktorschutzaktionen zur Aktivierung der Sicherheitssysteme und die Sicherheitssysteme selbst im Datensatz berücksichtigt werden (AP2.1). Störfallsequenzen, die zu Kernschadenzuständen führen, wenn keine Wiederinbetriebnahme oder Reparatur eines Sicherheitssystems bzw. keine Störfallmanagement-Maßnahmen eingeleitet werden, sind mit ATHLET-CD zu simulieren. Dabei ist die Aufmerksamkeit auf die Untersuchung der Kühlbarkeit des teilgeschädigten Kerns durch die Kaltwasser-Einspeisung in den RDB zu richten und deren Konsequenzen für die Integrität des Reaktordruckbehälters und des Sicherheitsbehälters systematisch und umfassend zu diskutieren (AP2.2). *Dieses Arbeitspaket wurde abgeschlossen.*

AP3: Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen

In diesem Arbeitspaket werden zuerst in enger Abstimmung mit dem Projektpartner (IKE Stuttgart) die für Siedewasserreaktoren geeigneten Störfallmaßnahmen ausgearbeitet und zusammengestellt (AP3.1), welche im AP2.2 bei den ATHLET-CD Simulationen zu berücksichtigen sind. Aufbauend auf den Erkenntnisgewinn durch die zahlreichen ATHLET-CD-Simulationen ausgewählter SWR-Störfallsequenzen werden zusammen mit den anderen Partnern Entscheidungshilfen und Empfehlungen für optimale Notfallmaßnahmen ausgearbeitet (AP3.2). *Ausgearbeitete Vorschläge wurden an die Partner mit Projektlaufzeitverlängerung weiter gegeben.*

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Abschließende Erstellung der notwendigen Berichte.

4. Geplante Weiterarbeiten

Abschließende Erstellung der notwendigen Berichte

5. Berichte, Veröffentlichungen

V. Di Marcello, U. Imke, V. Sanchez, Validation and application of the system code ATHLET-CD for BWR severe accident analyses. Eingereicht bei "Nuclear Engineering and Design"

KIT/INR Beiträge zum Meilensteinbericht M43 „ Entscheidungsgrundlagen und Empfehlungen für Notfallmaßnahmen (INR Beitrag zu BWR-Analysen)

Zuwendungsempfänger: Ruhr-Universität Bochum, Universitätsstr. 150, 44801 Bochum		Förderkennzeichen: 02 NUK 028G
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt G: Simulation des Unfalls in Fukushima-Daiichi zur Bewertung von ATHLET-CD (SUBA)		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2013 bis 29.02.2016		Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 29.02.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 321.384,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Koch

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Verbundvorhabens ist die weitergehende Modellierung der deutschen Codes ATHLET-CD und COCOSYS zur Simulation des kompletten Störfallablaufs von dem auslösenden Ereignis, über die Kernzerstörung, die Aerosolausbreitung im Containment bis hin zum Quellterm in die Umgebung. Validierungsrechnungen zu relevanten Experimenten sowie Gegenüberstellungen zu Simulationsergebnissen anderer Severe Accident Codes werden durchgeführt. Mithilfe der weiterentwickelten Störfallanalysecodes sollen die Notfallmaßnahmen während ausgewählter Störfallszenarien für deutsche Anlagen bewertet und optimiert werden. Die im Teilprojekt G (SUBA) geplanten Arbeiten unterstützen das Gesamtziel des Verbundprojekts, in dem gezielt Beiträge zur Erweiterung der Modellbasis des Codes ATHLET-CD hinsichtlich der Schmelzeverlagerung entwickelt werden sowie durch die Anwendung des Codes zur Simulation des Unfalls in Fukushima-Daiichi. Dazu wird zunächst eine Zusammenstellung und Harmonisierung der verfügbaren Analysen zu dem Unfallablauf als Grundlage zur Datensatzerstellung erarbeitet. Anhand der Analyse der Simulationsergebnisse wird die Fähigkeit des Codes zur Abbildung der Kernzerstörung überprüft und bewertet.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Die von RUB durchgeführten Arbeiten im Rahmen des Teilprojekts G liefern Beiträge zum AP3.1 des Verbundprojekts WASA-BOSS und sind unterteilt in:

- AP1: Harmonisierung der Datenlage zu den Unfallabläufen in Fukushima-Daiichi.
- AP2: Datensatzerstellung und Plausibilitätsrechnungen.
- AP3: Analyse der Fukushima-Simulation.
- AP4: Bewertung der SWR-Modellbasis für Anlagenrechnungen und Weiterentwicklung der Spätphasenmodellierung.
- AP5: Erstellung des Abschlussberichts.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP3: Die Simulationsergebnisse zum Verhalten der Schmelze im unteren Plenum sowie der Aufheizung und dem Versagen der Einbauten, wie den Steuerstabführungsrohren, wurden analysiert.

Ausgewählte Simulationsergebnisse der Version ATHLET-CD 3.0B bzgl. einer Sensitivitätsanalyse der HPCI-Einspeisung, wurden in einem Beitrag zur Tagung „Annual Meeting on Nuclear Technology“ veröffentlicht, in welchem der Einfluss der Einspeisedauer auf ein mögliches RDB-Versagen bewertet und im internationalen Teilnehmerkreis diskutiert wurde. Die Arbeiten in diesem Arbeitspaket wurden damit abgeschlossen und werden im Abschlussbericht dokumentiert.

AP5: Die Arbeiten zur Dokumentation der Arbeitsergebnisse wurden abgeschlossen. Der Abschlussbericht wird nach einem internen Review verteilt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Das Projekt ist beendet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bratfisch, C.; Hoffmann, M.; Koch, M.K.: Analyzing different HPCI operation modes simulated with ATHLET-CD regarding possible core degradation phenomena in Fukushima-Daiichi Unit 3, Proc. of the 47th Annual Meeting of Nuclear Technology, Hamburg, Mai 2016.

Bratfisch C., Hoffmann M.; Koch M. K.: Simulation des Unfalls in Fukushima-Daiichi zur Bewertung von ATHLET-CD -Abschlussbericht-, Abschlussbericht zum Verbundvorhaben WASA-BOSS (BMBF 02NUK028G), LEE-97, Februar 2016.

Zuwendungsempfänger: Universität Stuttgart – Otto-Graf-Institut – Materialprüfanstalt, Pfaffenring 32, 70569 Stuttgart		Förderkennzeichen: 02 NUK 040A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt UNSCHRO: Experimentelle Untersuchungen und theoretische Beschreibung der Schädigung metallischer Rohrleitungen bei turbulenter Durchströmung im Bereich hoher Drücke und hoher Temperaturen, Teilprojekt A: Mischnähte, Ausströmen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2014 bis 30.09.2017	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 541.890,00 EUR	Projektleiter: Schuler	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Gesamtziel des Vorhabens ist die Verbesserung des Verständnisses und der Grundlagen zur quantitativen Beschreibung der Wechselwirkungsvorgänge zwischen dem Wandwerkstoff druckbeaufschlagter Komponenten und der turbulenten Durchströmung bei hohen Drücken bis zu 75 bar. Zum einen soll die thermische Wechselbelastung einer Rohrumfangsschweißnaht (Mischschweißnaht) untersucht werden, welche sich stromab einer Einspeisestelle warm/kalt (T-Abzweig) befindet. Zum anderen soll kontrolliert eine Leckstelle (wanddurchdringender Fehler/Leck definierter Größe in Rohrbauteil) eingebracht werden, deren Verhalten unter dem Einfluss des Innendruckes, der Temperaturverteilung und der turbulenten Strömung untersucht wird. Das Vorhaben baut direkt auf dem Vorhaben 02NUK009A auf und nutzt den im Rahmen dieses Vorhabens aufgebauten Versuchskreislauf. In diesem Zusammenhang werden vom Institut für Kernenergetik (IKE) Universität Stuttgart und der Materialprüfanstalt (MPA) Universität Stuttgart experimentelle und numerische Untersuchungen von LWR-spezifischen Rohrleitungselementen durchgeführt. Ziel ist die gekoppelte dreidimensionale Simulation und experimentelle Validierung der Vorgänge bei im Rohrleistungssystem auftretenden Rohrumfangsschweißnähten und rissartigen Lecks. Zur Charakterisierung des mechanischen Verhalten von Mischweißnähten werden Laborproben im Ermüdungsversuch an Luft und bei Bedingungen des LWR-Mediums geprüft sowie Rohrstücke mit Rohrumfangsschweißnaht unter realen Bedingungen (75 bar, 280 °C) im Versuchskreislauf untersucht. Experimentelle Untersuchungen zum Ausströmverhalten aus rissartigen Lecks sollen den bisherigen Kenntnisstand verfügbarer Berechnungsmodelle prüfen und erweitern. Das IKE-Teilprojekt (02NUK040B) umfasst die messtechnische Erfassung der Strömungsvorgänge im Versuchskreislauf sowie die strömungsmechanische Modellierung (Thermofluidodynamik) mit entsprechenden Simulationsrechnungen. Das MPA-Teilprojekt (02NUK040B) beinhaltet den Umbau der bestehenden FSI-Versuchsanlage entsprechend den Vorhabenszielen, die Durchführung von Ermüdungsversuchen an Laborproben sowie die Durchführung von Ermüdungsversuchen an geschweißten Rohrmodulen bzw. Ausströmversuchen an Leckmodulen. Strukturmechanische Berechnungen werden eingesetzt um Werkstoffmodelle anhand von Ermüdungsversuchen mit Laborproben aufzubauen um das mechanische Verhalten der Mischschweißnaht- bzw. Leckmodule numerisch abzubilden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1: Untersuchungen an einer Mischschweißnaht, im Einzelnen: Werkstoffcharakterisierung (AP1.1), Strömungstechnische Untersuchungen (AP1.2), Versuchskreislauf und Versuchsdurchführung (AP1.2.1), Durchführung der Messungen (AP1.2.2), Auswertung der Messergebnisse (AP1.2.3), Gekoppelte Simulation (AP1.3)

- AP2: Ausströmverhalten aus einem Leck, im Einzelnen: Teststrecke und Versuchsdurchführung (AP.2.1), Messung der Leckströmung (AP2.2), Gekoppelte numerische Simulation (AP2.3), Bewertung der Messergebnisse (AP2.4)
- AP3: Berichtswesen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1.1: Laborproben aus dem Bereich der Mischschweißverbindung wurden gefertigt. Das Prüfprogramm wurde planmäßig fortgesetzt.
- AP1.2: Umbaumaßnahmen an der Kreislaufführung zur Durchführung der Bauteilversuche mit Mischschweißnaht wurden durchgeführt. Die Mischschweißmodule wurden gefertigt und mit Thermoelementen instrumentiert.
- AP1.2.1: Bauteilversuche an den Mischschweißnahtmodulen sind abgeschlossen. Die Auswertung der Ergebnisse läuft.
- AP1.2.2: siehe IKE.
- AP1.2.3: Auswertung begonnen.
- AP1.3: Strukturmechanische- und Strömungssimulationsmodelle zur gekoppelten Simulation wurden aufgebaut und erste Berechnungen durchgeführt
- AP2.1: Das Leckmodul wurde in den Kreislauf eingepasst. Erforderliche Umbaumaßnahmen am FSI-Kreislauf zur Durchführung der Leckageversuche wurden durchgeführt. Der Kondensator zur Kondensation des ausgetretenen Dampfmassenstroms am Leckmodul ist in der Fertigung. Da AP1.2.2 nicht abgeschlossen ist, wurden die Umbaumaßnahmen teilweise rückgängig gemacht. Der Versuchsstand befindet sich zum aktuellen Zeitpunkt wieder in dem zur Durchführung von AP1.2.2 erforderlichen Zustand. Der Endgültige Umbau erfolgt sobald die Vermessung der Strömung abgeschlossen ist. Proben mit künstlichen Spalten sowie Bohrungen liegen vor. Proben mit natürlichen Rissen sind in der Fertigung. Leckagemessungen an der MPA werden momentan an einem Kleinversuchsstand durchgeführt.
- AP2.2: siehe IKE.
- AP2.3: siehe IKE.
- AP2.4: noch nicht begonnen.
- AP3: noch nicht begonnen.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1.1: Fortsetzung der Ermüdungsversuche gemäß Prüfplan.
- AP1.2: Vermessung der Strömung.
- AP2.1: Fertigung der Leckblenden mit natürlichen Rissen sowie weitere definierte Spalte für Leckageversuche. Durchführung weiterer Leckagemessungen. Fertigung einer Leckblende zur Erfassung von Druck und Temperatur im Spalt. Durchführung von Leckagemessungen am FSI-Kreislauf.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Universität Stuttgart, Keplerstr.7, 70174 Stuttgart		Förderkennzeichen: 02 NUK 040B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt UNSCHRO: Experimentelle Untersuchungen und theoretische Beschreibung der Schädigung metallischer Rohrleitungen bei turbulenter Durchströmung im Bereich hoher Drücke und hoher Temperaturen, Teilprojekt B: Numerische Simulation turbulenter Strömung		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2014 bis 30.09.2017	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 840.216,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Laurien	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundprojekt erfolgt in Zusammenarbeit mit der Materialprüfanstalt Stuttgart. Es werden Untersuchungen an einer Rohrrundschweißnaht (ausgeführt als Mischschweißnaht) unter thermisch fluktuierender Beanspruchung stromab einer Vermischungsstelle (T-Abzweig) durchgeführt.

Des Weiteren sollen rissartige Lecköffnungen in die Rohrwand kontrolliert eingebracht und Leckströmungen sowie deren Umgebung bei unterschiedlichen Temperaturen, Drücken und Strömungsbedingungen vermessen werden. Die Untersuchungen finden im modular aufgebauten Rohrleitungsversuchsstand (FSI-Kreislauf, FSI: Fluid-Struktur-Interaktion) bei realitätsnahen thermohydraulischen Versuchsbedingungen ($p_{\max} = 75 \text{ bar}$, $T_{\max} = 280 \text{ °C}$) statt. Messungen der turbulenten Strömungsgrößen und der Temperaturverteilung innerhalb der Rohrwand werden mit Thermoelementen durchgeführt. Die Entwicklung und der Test weiterer, fortgeschrittener Strömungs-Messtechnik und von Visualisierungsmethoden erfolgt im IKE anhand vereinfachter, isothermer Experimente. Die ein- und zweiphasige Strömungs-Struktur-Wechselwirkung wird außerdem mit zeitabhängig gekoppelten numerischen CFD-Simulationen unter Zuhilfenahme der Large-Eddy-Simulation untersucht sowie mit den erhaltenen experimentellen Ergebnissen verglichen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Untersuchungen Mischschweißnaht
- AP1.2: Strömungstechnische Untersuchungen
- AP1.3: Gekoppelte numerische Simulation
- AP2: Untersuchungen zum Ausströmverhalten aus einem Leck
- AP2.2: Messung der Leckströmung
- AP2.3: Gekoppelte numerische Simulation
- AP2.4: Bewertung der Messergebnisse
- AP3: Berichtswesen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1.1: Siehe MPA-Bericht (Projekt (02NUK040A)); AP1.2.1: Siehe MPA-Bericht (Projekt (02NUK040A)).
- AP1.2.2: Zur strömungstechnischen Vermessung der thermischen Vermischung an einer Mischschweißnaht wurden vier Schweißnahtmodule für die experimentellen Untersuchungen an der FSI-Versuchsanlage hergestellt. Ein Schweißnahtmodul wurde mit 40 Mikro-Thermoelementen zur Aufnahme der Temperaturen des Fluids im rohrrandnahen Strömungsbereich instrumentiert. Die Messstellen befinden sich in fünf Querschnittsebenen des Schweißnahtmoduls. In jeder Querschnittsebene sind die Mikro-Thermoelemente jeweils um 45° versetzt am Rohrumfang angeordnet. Für die Untersuchungen ist das Schweißnahtmodul stromabwärts des Shock-Moduls der FSI-Versuchsanlage eingebaut.
- AP1.2.3: Die Untersuchungen wurden mit periodischer Einspeisung des kalten Fluids über das Shock-Modul durchgeführt. Die Temperaturmesswerte am Schweißnahtmodul wurden mit 100 Hz erfasst und aus den

erhaltenen Messdaten mittlere Temperaturen und effektive Temperaturschwankungen (RMS-Werte) für jede Messstelle bestimmt. Anhand von Frequenzanalysen (Fourier-Transformation) der Temperaturmessdaten konnten für einige Messstelle in den Frequenzspektren entsprechende Frequenzmaxima, die für thermische Ermüdungsvorgänge relevant sind, gefunden werden.

- AP1.3: Für die numerischen Strömungssimulationen wurde eine Gitternetzgenerierung für das Strömungsfeld der FSI-Versuchsanlagengeometrie durchgeführt. Die Gitternetzgeometrie umfasst das Strömungsgebiet 8D stromauf und 10D stromab des T-Stücks unter Berücksichtigung der Schweißnahtwurzel.
- AP2.1: Siehe MPA-Bericht (Projekt (02NUK040A).
- AP2.2: Die Teilebeschaffung und der mechanische/elektrische Aufbau des Leakage-Flow-(LF)-Versuchsstands, der bei reduzierten Bedingungen ($T_{max} = 170 \text{ °C}$, $p_{max} = 10 \text{ bar}$) im Vergleich zur FSI-Versuchsanlage arbeitet, wurden abgeschlossen. Der Versuchsstand wurde mit Messtechnik versehen und ein Programm zur Steuerung und Überwachung des Versuchsstands sowie Erfassung von Messwerten erstellt. Die Messwerte werden mit einer Frequenz von 5 Hz erfasst. Es werden Druck, Temperatur und Füllstand im Kessel sowie Druck und Temperatur in der Messstrecke und der Massenstrom in Zulauf und Rücklauf der Messstrecke registriert. Es wurden Rissblenden mit unterschiedlichen Rissweiten und -längen mit Hilfe des Elektronenstrahlschweißverfahrens gefertigt, die sowohl an der FSI-Versuchsanlage als auch am LF-Versuchsstand eingesetzt werden können. Der Versuchsstand wurde erfolgreich in Betrieb genommen. Erste Messungen im einphasigen Strömungsbereich zur Bestimmung des Strömungswiderstands wurden durchgeführt.
- AP2.3: Parallel zu den experimentellen Arbeiten wurde ein numerisches Modell zur zweidimensionalen Simulation des Leckausströmverhaltens erstellt und die Vernetzung durchgeführt. Erste Rechnungen wurden durchgeführt. Für die dreidimensionale Simulation der Leckströmung wurde der Strömungsbereich des LF-Versuchsstands nachgebildet und vernetzt.
- AP2.4: Noch nicht begonnen.
- AP3: Noch nicht begonnen.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1.1: Siehe MPA-Bericht (Projekt 02NUK040A); AP1.2.1: Siehe MPA-Bericht (Projekt 02NUK040A).
- AP1.2.2: Im nächsten Arbeitsschritt werden an der FSI-Versuchsanlage experimentelle Untersuchungen stromabwärts des T-Stücks mit Fluideinspeisung über den DN40 Nebenstrang durchgeführt. Hierfür wird das Thermoelement (TC)-Modul mit eingebauter IKE-Modellschweißnaht eingesetzt. Nach den Versuchsreihen mit dem TC-Modul erfolgen optische Strömungsuntersuchungen. Zur Bestimmung der Strömungsgeschwindigkeitsprofile wird das PIV (Particle-Image-Velocimetry)-Messverfahren verwendet. Zur Ermittlung der orts- und zeitaufgelösten Verteilung der Fluidtemperaturen in rohrrandnahen Strömungsbereichen werden Messungen unter Verwendung des LED induzierten Nahwand-Fluoreszenz-Verfahrens durchgeführt.
- AP1.2.3: Beginn der Auswertung durchgeführter Messkampagnen für Vergleiche mit numerischen Simulationen.
- AP1.3: Mit dem vorhandenen Gitternetz werden numerische Strömungssimulationsrechnungen durchgeführt. Die Simulationsergebnisse werden mit den Messdaten aus den experimentellen Untersuchungen überprüft.
- AP2.1: Siehe MPA-Bericht (Projekt 02NUK040A).
- AP2.2: Es werden weitere Versuche im einphasigen Strömungsbereich mit variablen Leckgeometrien durchgeführt. Im Anschluss wird das Leckausströmverhalten im zweiphasigen Bereich untersucht. Hierzu werden neben den oben genannten Messverfahren auch optische Verfahren (High-Speed-Kamera, Thermografie) zum Einsatz gebracht. Des Weiteren wird mit den Versuchen bei realen Kraftwerksbedingungen ($T_{max} = 280 \text{ °C}$, $p_{max} = 80 \text{ bar}$) an der FSI-Versuchsanlage begonnen. Hierzu wird ein Leckmodul in die FSI-Anlage integriert.
- AP2.3: Die 2D-Simulationen des Ausströmverhaltens durch Risse werden mit verfeinerten Netzen durchgeführt und weitere physikalische Effekte (z. B. Phasenübergang, Kavitation) berücksichtigt. 3D-Simulationen des LF-Versuchsstands werden aufgesetzt. Zur Simulation des Leckverhaltens an der FSI-Versuchsanlage wird das Geometriemodell erstellt und vernetzt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Mi Zhou, Rudi Kulenovic, Eckart Laurien, Experimental Investigation on Different Static Mixers for the IKE/MPA Fluid-Structure- Interaction Facility, AMNT 2016, Hamburg, May 10-12, 2016.
- Stefan Schmid, Rudi Kulenovic, Eckart Laurien, Development of an Experimental Set-up for Investigations of Pipe Leakage Flow, AMNT 2016, Hamburg, May 10-12, 2016.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 041A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PANAS: Untersuchungen zu passiven Nachzerfallswärme-Abfuhrsystemen; Teilprojekt A: Einzel- und Integraleexperimente sowie theoretische Analysen zu Verdampfung, Kondensation und Zweiphasen-Natriumlaufstabilität in einem passiven Wärmetransportsystem		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2015 bis 31.12.2018		Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.009.512,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Hurtado

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Vorhabens ist es, gesicherte Kenntnisse über das Verhalten und die Wärmetransportprozesse von passiven Systemen zu erhalten. Für experimentelle Untersuchungen ist an der TUD die Versuchsanlage GENEVA errichtet worden. Sie bildet ein passives Nachzerfallswärmeabfuhrsystem ab. An der Anlage werden die Wärmeübertragungsprozesse Kondensation an und Verdampfung in leicht geneigten Rohren messtechnisch vertieft untersucht. Anhand der erzielten Ergebnisse werden die im Systemcode ATHLET vorhandenen Modelle für passive Systeme validiert und gegebenenfalls ertüchtigt. Des Weiteren sind Integraleexperimente zur Untersuchung der Zweiphasenstabilität vorgesehen. Unter Anwendung dieser erhaltenen Daten erfolgt die umfassende Bewertung der Stabilität des zweiphasigen Naturumlaufs mit der RAM/ROM-Methodik der nichtlinearen Stabilitätsanalyse.

Die GRS (Gesellschaft für Anlagen- und Reaktorsicherheit gGmbH) ist als Unterauftragnehmer für die TU-Dresden tätig. Sie wirkt als wichtiger Schlüssel zur Weiterentwicklung des Systemcodes ATHLET.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Forschungsvorhaben gliedert sich in die folgenden Arbeitspakete:

- AP1: Systemanalyse, Literaturstudium, Festlegung von Szenarien (TUD-WKET, THD, HZDR, AREVA)
- AP2: Erarbeitung der messtechnischen Verfahren, Instrumentierung der Versuchsanlagen und Erprobungsphase (TUD-WKET, HZDR, AREVA)
- AP3: Durchführung von Experimenten, Datenauswertung und –aufbereitung für die Modellentwicklung und Stabilitätsanalyse (TUD-WKET, THD, HZDR, AREVA)
- AP4: Modellentwicklung für CFD- und Integralcodes, Weiterentwicklung RAM/ROM, Validierung der Modelle und Methoden (TUD-WKET, HZDR, AREVA)
- AP5: Gesamtanalyse des passiven Wärmeabfuhrsystems durch Einsatz der neuen Modelle und Methoden (TUD-WKET, HZDR)

Seitens der GRS wurden Arbeitspakete wie folgt definiert:

- AP1.1: Recherche (bis 12/2015)
- AP1.2: Modellentwicklung und Validierung (10/2016 bis 06/2018)
- AP2: Technischer Support (01/2017 bis 12/2018)

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Die Einarbeitung in die Thematik passiver Wärmetransportsysteme und die Erarbeitungen von Kenntnissen zur Zweiphasenströmung und Kondensation bei geneigten Röhren sowie von Kenntnissen zur Stabilität von Naturumlaufsystemen wurde abgeschlossen. Die Analyse der bisherigen GENEVA-Experimente ist erfolgt, und ein Versuchsplan wurde erarbeitet und zur Diskussion gestellt.
- AP2: Das erarbeitete Instrumentierungskonzept liegt den Projektpartnern vor. Das optische Messsystem zur Ausmessung der Kondensattropfengröße/Kondensatfilmdicke, ein Mess- und Steuerrechner und die Thermoelemente wurden geliefert. Das optische Messsystem wurde kalt erprobt. Die beim HZDR in Auftrag gegebenen VOID-Sonden sind noch in der Fertigungsphase. Die Beschaffung des Geräts zur Kondensatmassebestimmung ist in Vorbereitung. Die Versuchsanlage befindet sich im Umbau.
- AP3: Noch nicht begonnen (geplanter Zeitraum: 09/2016 bis 05/2018)
- AP4: Die Weiterentwicklung der RAM-ROM-Methode für Naturumlaufsysteme ist in Bearbeitung. Die Modellerstellung wird anhand der Proper Orthogonal Decomposition erarbeitet und ist noch nicht abgeschlossen.
- AP5: Noch nicht begonnen (geplanter Zeitraum: 10/2017 bis 12/2018)
- GRS: Die Recherche ist abgeschlossen. Die Erkenntnisse fließen in die Entwicklung eines Programms zur Charakterisierung der Strömung anhand einer Strömungskarte nach TANDON/HAJAL ein. Die Ergebnisse der Recherche sind im Meilensteinbericht M1D enthalten (GRS_HJ01_2016).

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Finalisierung des Versuchsplanes
- AP2: Instrumentierung der Versuchsanlage und Erprobungsphase
Weiterführung der Beschaffung der Messtechnik
Umbau der GENEVA für die erweiterte Instrumentierung
Einbau und Erprobung der erweiterten Messtechnik
- AP3: Durchführung von Experimenten und Auswertung der Daten
Durchführung von Experimenten zum Wärmeübergang am Verdampferrohr (Einzelrohr)
- AP4: Modellentwicklung und Weiterentwicklung RAM/ROM
Weiterentwicklung der RAM/ROM-Methode für Naturumlaufsysteme
- GRS:
- Prüfung der Nutzung von GENEVA-Versuchsdaten zur ATHLET Validierung bzgl. Tropfenkondensation auf der Gebäudekondensator-Außenseite
 - Diskussion des Versuchsplanes
 - Kopplung der Wärmeübergangsmodelle von THOME und KONWAR zur ATHLET-Weiterentwicklung des Kondensationswärmeübergangs

5. Berichte, Veröffentlichungen

- “Investigation of the condensation process on inclined tubes as part of passive heat transfer systems”, F. Viereckl, C. Schuster, A. Hurtado; Conference paper: AMNT, Hamburg, 2016
- “Analysis of natural-circulation systems with nonlinear instabilities perspective on application of bifurcation analysis”, R. Manthey, C. Schuster, C. Lange, A. Hurtado; Conference paper: AMNT, Hamburg, 2016

Zuwendungsempfänger: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 041B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PANAS: Untersuchungen zu passiven Nachzerfallswärme-Abfuhrsystemen; Teilprojekt B: Untersuchungen zu Kondensationsprozessen im Notkondensator und numerische Simulation einer passiven Wärmeabfuhrkette		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2015 bis 31.12.2018		Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 787.100,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Hampel

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Mit Hilfe der bei den beiden Experimenten im HZDR und an der TUD-WKET generierten Experimentaldaten sollen neue Verdampfungs- und Kondensationsmodelle für CFD- und Integralcodes entwickelt werden, die das reale thermohydraulische Verhalten von passiven Wärmeabfuhrsystemen möglichst allgemein wiedergeben können. Dieses thermohydraulische Verhalten umfasst sowohl den Wärmetransport und die Wärmeübertragung auf die Wärmesenke als auch die sich dabei einstellende Naturumlaufströmung, welche integral betrachtet stabilitätsgefährdet ist.

Ziel ist die Entwicklung von Modellen mit den wesentlichen physikalischen Eigenschaften, die sich ohne zu großen numerischen Aufwand insbesondere für technische Geometrien zielgenau auf industrielle Probleme anwenden lassen, die aber auch in numerischen Codes implementiert werden können.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Systemanalyse, Literaturstudium, Festlegung von Szenarien (TUD-WKET, THD, **HZDR**, AREVA)
- AP2: Erarbeitung der messtechnischen Verfahren, Instrumentierung der Versuchsanlagen und Erprobungsphase (TUD-WKET, **HZDR**, AREVA)
- AP3: Durchführung von Experimenten, Datenauswertung und –aufbereitung für die Modellentwicklung und Stabilitätsanalyse (TUD-WKET, THD, **HZDR**, AREVA)
- AP4: Modellentwicklung für CFD- und Integralcodes, Weiterentwicklung RAM/ROM, Validierung der Modelle und Methoden (TUD-WKET, **HZDR**, AREVA)
- AP5: Gesamtanalyse des passiven Wärmeabfuhrsystems durch Einsatz der neuen Modelle und Methoden (TUD-WKET, **HZDR**)

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Eine umfangreiche Literaturstudie wurde durchgeführt. Die Studie umfasste die Gebiete Wärme- und Stoffübertragung bei Mehrphasenströmungen, Kondensationsmodelle, bisherige CFD-Simulationen der Kondensation in horizontalen Rohren usw. Darüber hinaus erfolgte die Einarbeitung in die im HZDR entwickelten Konzepte. Das erste betrifft das inhomogene „Multiple bubble size group“ (MUSIG) Modell, das für die Simulation kleiner und mittlerer Gasgehalte vorgeschlagen wurde. Das zweite ist das „Algebraic Interphase Area Density“ (AIAD) Konzept, das für die Identifizierung lokaler Morphologien und die entsprechende Umschaltung vorgeschlagen und das erfolgreich für die CFD-Simulation horizontaler Zweiphasenströmungen angewendet wurde. Das dritte ist der „General Two Phase Flow“ (GENTOP) Ansatz, der eine Kombination aus MUSIG und AIAD darstellt. Das AIAD und das GENTOP-Modell werden aktuell für adiabatische Anwendungen validiert. Eine wichtige Aufgabe des aktuellen Projektes stellt daher die Implementierung von Wärme- und Stofftransport in diese Modelle.
- AP2: Für Bereitstellung von experimentellen Daten zur Kondensatfilmentwicklung im geneigten Rohr (Notkondensator als weiterer Teil des passiven Wärmeabfuhrkonzepts) wurden sowohl der thermohydraulische Versuchsstand COSMEA als auch die zum Einsatz kommenden Messsysteme weiter entwickelt. Für

den *Betrieb der Versuchsanlage* wird aktuell noch immer der benötigte Dampfkessel verbessert. Die Instrumentierung der Anlage wurde erfolgreich erweitert. Vier zusätzliche Temperaturmessstellen am Kühlwasseraustritt und zwei zusätzlichen Temperaturmessstellen am Austritt des Kondensats (Gerinneströmung) werden die Prozesskontrolle verbessern und eine genauere Energiebilanzierung ermöglichen. Das *Datenaufnahmekonzept der konventionellen Röntgen-CT* wurde weiter entwickelt und zusätzliche Hardware-Konfiguration und Sensorzusatzinstallationen umgesetzt. Diese Arbeiten werden voraussichtlich bis Ende Juli 2016 andauern. Die Inbetriebnahme der konventionellen Röntgen-CT ist für Mitte Juli geplant. Leichte Modifikationen werden sicherlich noch nötig sein. Das Konzept für einen Mehrebenen-detektor für den Betrieb der *ultraschnellen Röntgentomographie* wurde entwickelt und mit Hilfe der CFD-Gruppe eine für das Messsystem geeignete Rohrgeometrie entwickelt, bei der ein Minimum an Einfluss der Filmentwicklung am Innenrand des mit Sattldampf betriebenen geneigten Rohres zu erwarten ist. Das Datenmanagement für externe Zugriffe (vor allem der Projektpartner, aber auch für zukünftige Validierungen) wurde weiterentwickelt.

- AP3: Für die Auswertung der in AP2 gewonnenen Messdaten wurden/werden Algorithmen auf Basis von Mehr-Kern CPUs und GPUs erstellt, sodass eine *zeitnahe qualitative Einschätzung der Messdatengüte* vorgenommen und so die zusätzlich gewonnene Messzeit für weitere Messpunkte genutzt werden kann.
- AP4: Der Plan für die *durchzuführenden Simulationen* wurde durch die Definition von 3 Schwerpunkten präzisiert. Der erste Schritt stellt die *Untersuchung der Kondensation in horizontalen Rohren* bei ausschließlicher Berücksichtigung der direkten Kontaktkondensation. Hierbei wurden die Phänomene der Wandkondensation vernachlässigt. An der Wand in Eintrittsnähe wurde ein Flüssigkeitsfilm betrachtet. In diesem Fall wird der Phasenübergang durch den Wärmestrom von der Flüssigkeit zur auf Sättigungstemperatur befindlichen Grenzschicht bestimmt. Der zweite Schritt ist die *Einbeziehung der Kondensation an der Wand*. Dieser Fall ist realistischer, da am Eintritt reiner Dampf vorliegt. Nach kurzer Zeit wird durch Wandkondensation eine Flüssigkeitsschicht erzeugt. Die direkte Kontaktkondensation findet zwischen der flüssigen Grenzschicht und dem Dampf statt. In den ersten beiden Schritten kann das AIAD-Konzept zur Identifizierung der Morphologien verwendet werden. Nur jeweils eine kontinuierliche Phase für Flüssigkeit und Dampf werden modelliert. Es wird keine disperse Phase berücksichtigt. Der dritte und letzte Schritt der Simulationsstrategie stellt die *Modellierung unterschiedlicher Morphologien* dar. Hierfür wird das GENTOP-Konzept angewendet. Dieses ist das umfangreichste Konzept und enthält drei Phasen: Kontinuierliche Flüssigkeit, kontinuierliches Gas sowie poly-disperses Gas.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP2: Die Wiederinbetriebnahme der konventionellen Röntgentomographie hat aktuell oberste Priorität und soll Ende Juli 2016 abgeschlossen sein, so dass im 4. Quartal 2016 Filmdicken- und Wärmestrommessungen am geneigten Rohr durchgeführt werden können. In den kommenden 3 Monaten werden die Teststrecke (geneigtes Rohr) und der Dampfkessel wieder in Betrieb genommen.
- AP4: Mit der Umsetzung des ersten Simulationsschrittes wurde begonnen. Es konnten qualitativ gute Ergebnisse zur Beschreibung der direkten Kontaktkondensation erreicht werden. Hierbei wurde ein relativ einfaches Modell für die Identifizierung der Grenzfläche benutzt. Weiterhin ist das AIAD-Konzept bereits implementiert und Inhalt der aktuellen Arbeiten. Diese betreffen des Weiteren die Formulierung der Randbedingungen an einer nicht-adiabatischen Wand. Die Simulation des Wärmestroms von der Wand in das Fluid erfordert spezielle Behandlung, da die Stabilität und Konvergenz der Lösung empfindlich beeinflusst wird. Mit dem zweiten Schritt der Simulationsstrategie wurde begonnen. Auf dem letzten PANAS-Meeting wurde beschlossen, eine Publikation des Literaturüberblicks anzufertigen. Die Gliederung wurde festgelegt. Die Beiträge aller vier Doktoranden wurden festgelegt. Die Fertigstellung wird in naher Zukunft erwartet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: AREVA GmbH, Paul-Gossen-Str. 100, 91052 Erlangen		Förderkennzeichen: 02 NUK 041C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PANAS: Untersuchungen zu passiven Nachzerfallswärme-Abfuhrsystemen; Teilprojekt C: Übertragung auf industrielle Anwendungen von neuen Modellen zu Verdampfung, Kondensation und Zweiphasen-Naturumlaufstabilität in einem passiven Wärmetransportsystem		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2015 bis 31.12.2018		Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 320.606,00 EUR		Projektleiter: Dr. Walther

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Im Rahmen dieses Verbundprojektes werden die thermohydraulischen Besonderheiten der Energieübertragung und Stabilität der bei passiven Wärmeabfuhrsystemen auftretenden Kondensations- und Verdampfungsvorgänge mit experimentellen und theoretischen Methoden untersucht. Der Schwerpunkt liegt auf der Verbesserung von System- und CFD-Codes mit aus Integral- und Einzelexperimenten gewonnenen Daten.

Ziel ist die Entwicklung von Modellen mit den wesentlichen physikalischen Eigenschaften, die sich ohne zu großen numerischen Aufwand zielgenau auf industrielle Probleme und Maßstäbe anwenden lassen, die aber auch in numerischen Rechenprogrammen implementiert werden können.

AREVA unterstützt die Verbundpartner bei der Festlegung durchzuführender Szenarien und bei der Abstimmung der Versuchsdurchführung und des Instrumentierungskonzeptes und stellt experimentelle Daten des INKA Teststandes zur Verfügung. Darüber hinaus ist die Zusammenarbeit bei der Nutzung experimenteller Daten als Grundlage für die verbesserte Modellierung und bei der Implementierung dieser entwickelten Modelle vorgesehen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Die AREVA GmbH bringt Ihre Erfahrungen bei der Festlegung von Versuchsszenarien, der Erarbeitung messtechnischer Verfahren und bei der Instrumentierung der Versuchsanlagen ein. Sie wirkt bei der Planung der notwendigen Teststandmodifikationen mit und stellt ferner Daten von INKA-Experimenten bereit. AREVA wirkt bei der Entwicklung neuer Integralmodelle für den Wärmetransport an geneigten Rohren mit und skaliert diese auf die industrielle Anwendbarkeit in einem kommerziellen CFD-Code. Diese werden an experimentellen Daten validiert und kommen in einer Integralcode-Simulation des Notkühlsystems zum Einsatz.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In dieser ersten Projektphase ist die Abstimmung zwischen den Verbundpartnern ein wichtiger Bestandteil.

AREVA bringt die aus der Entwicklung passiver Systeme und den durchgeführten Experimenten gewonnenen Erfahrungen sowie das Know-how in Bezug auf Störfallszenarien für Kernkraftwerke ein, und steht hier in engem Kontakt mit den Verbundpartnern.

Hinsichtlich der Abstimmung und Unterstützung bei der Erarbeitung des Instrumentierungskonzepts hat AREVA den Projektpartnern den INKA-Instrumentierungsbericht zur Verfügung gestellt.

AREVA steht mit der TU Dresden in Kontakt und beantwortet konkrete technische Fragen zur Messtechnik hinsichtlich der verschiedenen möglichen Messgrößen. Hierzu hat AREVA Messdaten zu einem konkreten INKA Versuch zur Verfügung gestellt.

4. Geplante Weiterarbeiten

AREVA wird weiterhin bei der Festlegung von Szenarien, der Erarbeitung der messtechnischen Verfahren, der notwendigen Teststandmodifikationen und des Instrumentierungskonzeptes mitarbeiten, um eine entsprechende spätere Validierung zu gewährleisten. AREVA steht hier in erster Linie den Verbundpartnern unterstützend zur Verfügung und wird bei der im Juli geplanten Telefonkonferenz der Verbundpartner teilnehmen.

Sofern weitere experimentelle Daten des INKA-Teststandes gewünscht sind, wird AREVA diese, sofern möglich, den Projektpartnern zur Verfügung stellen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Hochschule Deggendorf, Edlmairstr. 6+8, 94469 Deggendorf		Förderkennzeichen: 02 NUK 041D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PANAS: Untersuchungen zu passiven Nachzerfallswärme-Abfuhrsystemen; Teilprojekt D: Statische und Dynamische Modellierung der thermischen Kopplung von Fluidphasen und Wärmeüberträgerstrukturen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2015 bis 31.12.2018		Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 308.568,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Leyer

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Passive Wärmeabfuhrsysteme sind Teil des Sicherheitssystems vieler Anlagen der Generation III, finden sich aber auch schon in Generation II Reaktoren. Ihr Vorteil ist die Unabhängigkeit von externen Energiequellen bzw. von I&C-Systemen. Demnach können diese Systeme auch bei Station-Black-Out Szenarien den Reaktor kühlen und damit die Barrieren zum Sicheren Einschluss von radioaktivem Material gewährleisten. Allerdings zeigen Störfälle wie in der Anlage Fukushima Daiichi wie wichtig eine sorgfältige Auslegung passiver Systeme ist.

Ziel des PANAS Vorhabens ist die Beschaffung der physikalischen Grundlagen für passive Nachzerfalls-Wärmeabfuhrsysteme, um diese in numerisch berechenbare Korrelationen zu übersetzen, die dann in thermohydraulische Codes eingearbeitet werden können. Ein zentraler Punkt ist die Beschreibung des Wärmeeintrags, da passive Wärmeabfuhrsysteme durch den Dichteunterschied, der durch die Erwärmung bzw. Abkühlung des Kühlmediums hervorgerufen wird angetrieben werden. Die Modellierung des Wärmeeintrags ins passive System bzw. der Wärmeaustausch zwischen den Phasen des Kühlmediums im stationären bzw. transienten Betrieb ist die zentrale Fragestellung des Teilprojektes PANAS D. Damit ist das Teilprojekt direkt mit den experimentellen Vorhaben im Rahmen des Verbundprojektes verknüpft.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Im Rahmen des PANAS Teilprojektes D behandelt die Modellierung der statischen und transienten Wärmeübertragungsvorgänge einer Zweiphasen-Wasser-Dampf-Strömung sowie die Wärmeüberträger-Strukturen.

Ausgehend von den in der Literatur verfügbaren Modellen und auf Basis kinetischer Modelle werden die Messergebnisse, die an den Testständen GENEVA der Technischen Universität Dresden und des Teststandes zur Wärmedurchgangsmessung in geneigten Rohren des Helmholtz-Zentrums Dresden-Rossendorf analysiert und optimierte Wärmeübergangsmodelle erarbeitet.

Daran anschließend wird die Implementierbarkeit dieser Modelle in gängige Fluidodynamische Codes geprüft.

Die Arbeiten sind in 5 Arbeitspakete unterteilt:

AP1: Literaturstudium zu Zweiphaseninstabilitäten und dynamischen thermischen Kopplungen

AP2: Theoretische Ableitung von Zeitkonstanten aus kinetischen Theorien

AP3: Auswertung der Messergebnisse im Hinblick auf Zweiphasenströmungs-Instabilitäten und transienten Zeitkonstanten. Abgrenzung der Gültigkeitsbereiche thermisch statischer und thermisch dynamischer Kopplungen

AP4: Entwicklung von Modellen zur Beschreibung dynamischer thermischer Kopplungen
 AP5: Beurteilung der Implementierbarkeit von zeitabhängigen Wärmeübergangs-Mechanismen in bestehende Programm-Strukturen

Zum jetzigen Zeitpunkt sollte das AP1 (Literaturstudie) abgeschlossen sein und die Arbeiten des AP2 (Zeitkonstante) begonnen worden sein.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Nach Abschluss des Rekrutierungsverfahrens wurde der Mitarbeiter am 15.02.2016 die Arbeit am Teilprojekt begonnen. Um den Projektablauf aufzuholen, fanden am 29.02.2016 und 01.03.2016 Abstimmungsgespräche zwischen dem fachlichen Betreuer und dem Doktoranden mit der TUD (Technischen Universität Dresden) und HZDR (Forschungszentrum Dresden- Rossendorf) statt, um das PANAS Versuchsprogramm am GENEVA und COSMEA Teststände festzulegen und die Schnittstellen zwischen der THD und der TUD sowie dem HZDR zu definieren. Die TUD und das HZDR werden die Teststände um die Instrumentierung erweitern. Konventionelle RCT (2016) und ultraschnelle RCT (2018) werden am COSMEA installiert werden, um Versuche zum transienten Wärmeübergangverhalten durchzuführen, insbesondere um den Dampfgehalt und das Wasservolumen im Rohr zu messen. Erste Versuche von GENEVA sind für Juli 2016 und weitere Abstimmungsgespräche über die Experimentiermatrix sind am 30.06.2016 geplant. Als Erstes wurden die in der Literatur bekannten Wärmeübertragungsmodelle von dem Mitarbeiter zusammengestellt, beispielsweise das Modell zum Blasensieden von J. C. Chen oder die Chato Korrelation für laminare Kondensation in horizontalen Rohren. Dieses Arbeitspaket ist zu ungefähr drei Vierteln abgeschlossen, es werden weitere Modelle zusammengetragen (s. Pkt. 4). Der Workshop der PANAS-Doktoranden und das 2. PANAS-Arbeitstreffen wurden am 18.04.2016 durchgeführt. Die Modelle wurden im Rahmen der Statusberichte der Projektpartner vorgestellt und in der Diskussion die Schnittstellen zwischen den Teilprojekten abgestimmt. Zum künftigen Austausch der Projektgruppen sollte ein monatliches Skype-Meeting stattfinden, außerdem wird eine Cloud für den Literaturaustausch eingerichtet. Des Weiteren wurde eine Publikationsstrategie ermittelt für die gesamte Doktorandenzeit. Außerdem wurde sich der Programmierstil aus ATHLET angeeignet. Vom 29.05.2016 bis 02.06.2016 hat der Kandidat an einem ATHELT Einführungskurs teilgenommen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Es werden die Wärmeübertragungsmodelle in der bekannten Literatur weiter zusammengestellt, was in ungefähr einem Monat abgeschlossen wird. Eine Overviewpaper-Veröffentlichung wird durch den Doktoranden im Projekt geplant, wobei der erste Entwurf Ende September eingereicht werden soll. Nach Abstimmungsgesprächen mit der TUD und dem HZDR werden die Versuchsplanung und Instrumentierung der Teststände auf die Randbedingungen des Teilprojektes D angepasst. In Kooperation zwischen der THD und der TUD wird eine stationäre und transiente Versuchsmatrix erstellt. Die ersten Versuche für GENEVA bestehen aus der Veränderung der Leistung und der FRA (Fall Rohr Austritt) Temperatur im stationären Zustand. Die gesammelten Modelle werden von dem Kandidaten implementiert und mit den Versuchsdaten verglichen. Bei Bedarf werden die Wärmeübertragungsmodelle unter Absprache mit dem HZDR erweitert, so dass sie die Versuchsergebnisse widerspiegeln. Die ersten Versuche für COSMEA werden im September geplant.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Eine Veröffentlichung (Overviewpaper für verschiedene Wärmeübertragungsmodelle) wird verfasst. Der erste Entwurf wird im September eingereicht.

2.2 Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung

Zuwendungsempfänger: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Regina-Pacis-Weg 3, 53113 Bonn		Förderkennzeichen: 02 NUK 019F
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ImmoRad: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung langlebiger Radionuklide durch die Wechselwirkung mit endlagerrelevanten Sekundärphasen; Teilprojekt F		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2013 bis 30.09.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 284.148,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Geisler-Wierwille	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In Ergänzung und Erweiterung zu den bisherigen und geplanten Arbeiten des Verbundprojekts, soll das Korrosionsverhalten von Borosilikatgläsern, dem Standardmaterial für die Immobilisierung von hochradioaktiven Abfällen, in wässrigen Lösungen untersucht werden. Es soll experimentell die Hypothese getestet werden, ob – entgegen derzeit etablierter Modelle – Borosilikatgläser in wässrigen Lösungen kongruent aufgelöst werden und nach Sättigung der Lösung mit amorpher Kieselerde diese an einer nach innen wandernden Grenzfläche aus der Lösung ausfällt (gekoppelter Lösungs-Fällungsprozess). Hierbei wird das Glas schrittweise durch Kieselerde verdrängt. Unbekannt ist in wieweit die zuvor im Glas eingebetteten Radionuklide in die Kieselerde-Sekundärphase eingebaut werden. Abhängig von physiko-chemischen Bedingungen und Glaszusammensetzung können weitere Korrosionsprodukte (Phyllosilikate, Zeolithe, Karbonate) an der Oberfläche oder innerhalb der Kieselerde präzipitieren, die ebenfalls Radionuklide binden können. Ferner sollen diese Ergebnisse mit Befunden an korrodierten archäologischen Gläsern abgeglichen werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- (A) Synthese und chemische/strukturelle Charakterisierung von Borosilikatgläsern.
- (B) Batchexperimente mit synthetisierten Gläsern und archäologischen U-Gläsern unterschiedlicher Zusammensetzung (Kompositionelle Serie) und Untersuchung/Analyse der experimentellen Produkte. Das Verhalten von U bei der Korrosion der U-führenden Gläser ist hier von besonderer Bedeutung.
- (C) Batchexperimente mit repräsentativen Gläsern zur Bestimmung der Korrosionskinetik (Kinetische Serie) und Untersuchung/Analyse der experimentellen Produkte.
- (D) Isotopentracerexperimente mit repräsentativen Gläsern und Untersuchung der Verteilung der Tracer in den Korrosionszonen.
- (E) Durchflusseexperimente mit verschiedenen Lösungen (pH-Wert, Salinität, Si- Konzentration) und Analyse der experimentellen Lösung zur Bestimmung der Vorwärtsauflösungsrate.
- (F) Untersuchung der Korrosionserscheinungen und Nachweis von ^{226}Ra an Glasabdeckungen von Instrumenten aus einem aus der Ostsee geborgenen Militärflugzeug des Typs Ju88.
- (G) Entwicklung eines neuen mathematischen Modells zur Modellierung der Glaskorrosion auf der Basis eines gekoppelten Lösungs-Fällungsprozesses.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- (A) Synthese abgeschlossen.
- (B) (1) Initiale Auflösung frischer Glasoberflächen und (2) Oberflächencharakterisierung reagierter Glaswürfel mittels AFM: (1) Oberflächenrestrukturierung innerhalb weniger Minuten und (2) Partikelbildung von vermutlich amorpher Kieselsäure auf den reagierten Oberflächen.
- (C) Abgeschlossen (B).
- (D) Detaillierte NanoSIMS-Messungen an in Multiisotopentracer-Lösungen ($^2\text{H}/^1\text{H}$, $^{11}\text{B}/^{10}\text{B}$, $^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$, $^{30}\text{Si}/^{28}\text{Si}$, $^{44}\text{Ca}/^{40}\text{Ca}$) alterierten Gläsern zeigen komplexe Wechselwirkung zwischen Glas und verwendeter Lösung mit einer teilweisen Entkopplung verschiedener Isotopentracer. Die komplexen Daten werden derzeit analysiert.
- (E) Erste Experimente mit NaCl-Lösungen abgeschlossen. Ergebnisse zeigen eine Abhängigkeit der Vorwärtsauflösungsrate von der NaCl-Konzentration und der Durchflussgeschwindigkeit aufgrund von Kieselerdepräzipitation auf den Glasoberflächen.
- (F) Keine weiteren Ergebnisse bisher.
- (G) Erste Finite-Differenzen-Modellierung in Kombination mit PHREEQC-Berechnungen zeigen, dass die Lösung im Kontakt mit einer Glasoberfläche für typische Vorwärtsauflösungsraten und typischen Diffusionsgeschwindigkeiten von $\text{Si}(\text{OH})_4$ immer an amorpher Kieselerde gesättigt ist.

4. Geplante Weiterarbeiten

- (A) Abgeschlossen.
- (B) Analyse und Auswertung (TEM, ICP-OES, EMP, SAXS, Raman).
- (C) Analyse und Auswertung (ICP-OES).
- (D) Analyse und Auswertung (NanoSIMS, FIB/TEM, Raman).
- (E) Weiterführung zu späterem Zeitpunkt.
- (F) Weiterführung zu späterem Zeitpunkt.
- (G) In Weiterentwicklung.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Geisler, T., Lenting, C. and Dohmen, L. (2015): Silicate Glass Corrosion Mechanism revisited. EGU Meeting 2015, Vienna.

Lenting, C., Dohmen, L., Gref, E., and Geisler, T. (2015): The formation of silica corrosion zones in silicate glasses in silica undersaturated solution. Goldschmidt Abstracts, 1823

Geisler T., Nagel T., Kilburn M., Janssen A., Icenhower J., Fonseca R.O.C., Grange M. and Nemchin A.A. (2015): The mechanism of borosilicate glass corrosion revisited. *Geochim. Cosmochim. Acta*, 158, 112-129.

Zuwendungsempfänger: Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen		Förderkennzeichen: 02 NUK 020A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt f-Kom: Untersuchungen zum grundlegenden Verständnis der selektiven Komplexierung von f-Elementen; Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2012 bis 30.06.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 550.191,00 EUR	Projektleiter: Dr. Geist	

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. Dazu werden systematische synthetische Ansätze verfolgt und innovative spektroskopische und röntgenographische Techniken eingesetzt, um Informationen über die Metall-Ligand-Bindungsverhältnisse zu erhalten. Thermodynamische und kinetische Daten sowie vergleichende Studien der Actiniden- und Lanthaniden-Komplexe ermöglichen es, die Triebkräfte der Selektivität effizienter komplexbildender Liganden zu verstehen. Diese Information kann gezielt angewendet werden, um verbesserte Extraktionsmittel zu entwickeln. In Arbeiten zur Konditionierung für die Endlagerung wird untersucht, inwieweit die von den Trennprozessen generierten Actinidenprodukte für eine Weiterverarbeitung geeignet sind. Diese Information wird zur Synthese maßgeschneiderter Extraktionsmittel und zur Entwicklung optimierter Prozessbedingungen verwendet. Im Rahmen dieser Arbeiten wird Kompetenz auf dem Gebiet der Actiniden- und Radiochemie sowie der sicheren Nuklearen Entsorgung geschaffen und erhalten.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- APA: Synthese und Charakterisierung neuer Extraktionsliganden für die Actiniden/Lanthanidentrennung – „Synthese und Screening-Tests“
 APB: Aufklärung der Selektivität ausgewählter Extraktionsmittel zwischen dreiwertigen Actinid- und Lanthanidionen durch Synthese und Charakterisierung von Metallkomplexen mit den neuen Liganden und ausgedehnte spektroskopische Untersuchungen in Lösung – „Synthese und Spektroskopische Untersuchungen“
 APC: Studien in Hinblick auf eine Einbindung in Konditionierungsprozesse – „Prozessstudien“
 APD: „Nachwuchsförderung“

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP-A:

Im vergangenen Berichtszeitraum wurden Arbeiten zur Synthese zweier neuer Liganden begonnen. Quantenchemische Untersuchungen von M. Trumm legen nahe, dass in den Seitenringen monoalkylierte BTP-Derivate abhängig vom Ort der Substitution deutliche Unterschiede im Verhältnis der Polarisierbarkeiten der Pyridin- und Triazinstickstoffe zeigen sollten. Dieses unterschiedliche Verhältnis sollte wiederum zu deutlichen Unterschieden im Ausmaß der zu beobachtenden chemischen Verschiebung der ¹⁵N-Kerne führen. Im Rahmen eines Vertiefungspraktikums (Carsten Trefzger, Uni Karlsruhe) konnten erste Vorstufen erfolgreich und in vielversprechender Ausbeute hergestellt werden. Bisher konnte allerdings die Kondensation der BTP-Vorläufermoleküle, und damit der Ringschluss der Triazinringe, noch nicht erreicht werden.

Ein weiterer nach quantenchemischen Berechnungen vielversprechender Ligand zur Koordination von Actinidionen ist 8,8'-Oxybis(3,4-dipropylcinnolin). Dieses symmetrische Molekül sollte durch die Ullmann-

Ethersynthese zweier Cinnolinderivate (8-Hydroxy-3,4-dipropycinnolin und 8-Brom-3,4-dipropylcinnolin) zugänglich sein. In ersten Versuchen konnten die Edukte in einer zweistufigen Reaktion hergestellt werden, die finale Ullmann-Ethersynthese gelang noch nicht. Insbesondere für den ersten Reaktionsschritt, der aus einer Diazotierung und radikalischen Alkylsubstitution am Stickstoff in einer Ein-Topf-Reaktion besteht, besteht bezüglich der Ausbeute auch noch erheblicher Optimierungsbedarf.

AP-B:

Im vergangenen Berichtszeitraum konnte das bereits im Sommer 2015 gelieferte NMR-Thermometer installiert werden. Dazu war ein insgesamt dreitägiger Serviceaufenthalt durch die Firma Bruker nötig. Für die Installation des NMR-Thermometers war eine aufwendige Aktualisierung der Spektrometer-Hardware erforderlich, unter anderem wurde ein neuer digitaler Lock-Verstärker und -Transmitter sowie eine komplett neue Temperaturregulierung eingebaut. Auch die Spannungsversorgung der NMR-Konsole musste erweitert werden, was den Einbau zweier neuer Netzteile erforderte. Durch die Hardware-Aktualisierung ist das NMR-Spektrometer nun wieder auf dem derzeitigen Stand der Technik für NMR-Geräte mit Raumtemperatur-Probenköpfen. Zusätzlich ermöglicht das NMR-Thermometer für Lösungsmittel mit mindestens zwei Deuteriumsignalen (beispielsweise Methanol) eine dauerhafte Überwachung der Temperatur über den (temperaturabhängigen) Abstand der Signale. Die Temperaturmessung innerhalb der Probe und die Temperaturregulierung erfolgt so schneller und erheblich präziser als dies bisher bei Verwendung externer Messfühler im Temperiergasstrom der Fall war.

Die von Viktoria Rohde während ihrer Diplomarbeit hergestellten *i*PrBTP-Komplexe wurden nach etwa einem Jahr nochmals mittels NMR-Spektroskopie untersucht. Dabei zeigte sich, dass die *i*PrBTP-Komplexe gegenüber den isomeren *n*PrBTP-Komplexen eine deutlich höhere Hydrolysestabilität aufweisen, da keine nennenswerte Zersetzung der Ligandenmoleküle oder der Komplexe beobachtet werden konnte. Untermauert wurden diese Ergebnisse durch ESI-MS-Messungen, die in der Abteilung für Massenspektrometrie am Organisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg durchgeführt wurden. Es zeigt sich insgesamt, dass der Unterschied zwischen den ¹⁵N-Verschiebungen der *n*PrBTP- und der *i*PrBTP-Komplexe nur sehr gering ist (sehr wenige ppm) und keinesfalls ausreicht, um die Unterschiede in den Komplexbildungskonstanten, insbesondere mit Eu(III), zu erklären. Vielmehr spielen hier minimale strukturelle Unterschiede, ausgelöst durch die sterisch anspruchsvolleren *i*Pr-Seitenketten, sowohl bei der Komplexbildung als auch bei der Struktur der umgebenden Hydrathülle eine wichtige Rolle. Dies wird auch durch quantenchemische Untersuchungen (M. Trumm) nahegelegt. Diese neuen Ergebnisse wurden zusammen mit Ergebnissen aus V. Rohdes Diplomarbeit bei der ATALANTE 2016-Konferenz in Montpellier (F) als Poster präsentiert und als Artikel in den Conference Proceedings (*Procedia Chemistry*) veröffentlicht (accepted manuscript).

Christian Adam verteidigte im Januar seine Dissertation. Die im Rahmen der Promotion erzielten wesentlichen Ergebnisse zur NMR-Spektroskopie an Lanthaniden- und Am-Komplexen konnte er ebenfalls während der ATALANTE 2016 in Form eines Vortrags vorstellen. Eine kritische Betrachtung von möglichen Strategien zur Trennung von Fermi- und Pseudo-Kontaktstift in Form eines Zeitschriftenartikels ist derzeit in Vorbereitung.

Im Berichtszeitraum wurden Proben der ¹⁵N-markierten Liganden *i*PrBTP, *n*PrBTP und C5-BPP an Kollegen des Institutes für Transurane (JRC-ITU) übergeben, um dort die ²³⁹Pu(III)- und ²³⁸U(III)-Komplexe zu synthetisieren. Eine Messung der Komplexe im Berichtszeitraum war leider nicht mehr möglich.

AP-C: ---.

AP-D: ---.

4. Geplante Weiterarbeiten

Erstellung des Abschlussberichtes.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Peer-review Artikel:

Adam, C., Rohde, V., Müllich, U., Kaden, P., Geist, A., Panak, P.J., Geckeis, H.: Comparative NMR study of *n*PrBTP and *i*PrBTP. *Procedia Chemistry* 2016 (accepted).

Vorträge:

Adam, C., Kaden, P., Beele, B., Geist, A., Müllich, U., Panak, P.J.: Evaluation of covalence in An(III) and Ln(III) complexes by NMR spectroscopy. ATALANTE 2016 (Nuclear Chemistry for Sustainable Fuel Cycles), Montpellier (F), 5.-10. Juni 2016.

Poster:

Adam, C., Rohde, V., Müllich, U., Kaden, P., Geist, A., Panak, P.J., Geckeis, H.: Comparative NMR study of *n*PrBTP and *i*PrBTP. ATALANTE 2016 (Nuclear Chemistry for Sustainable Fuel Cycles), Montpellier (F), 5.-10. Juni 2016.

Trumm, M., Schimmelpfennig, B., Towards the origin of effective An(III)/Ln(III) separation. ATALANTE 2016 (Nuclear Chemistry for Sustainable Fuel Cycles), Montpellier (F), 5.-10. Juni 2016.

Zuwendungsempfänger: Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Grabengasse 1, 69117 Heidelberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 020D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt f-Kom: Untersuchungen zum grundlegenden Verständnis der selektiven Komplexierung von f-Elementen; Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2012 bis 30.06.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 353.376,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Panak	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Im Rahmen dieses Verbundprojekts werden grundlegende Untersuchungen zur selektiven Komplexierung von Lanthaniden/Actiniden durchgeführt, mit dem Ziel, ein fundamentales Verständnis hinsichtlich der Abtrennung von langlebigen Radionukliden aus nuklearen Abfällen zu erlangen. Die Aufklärung von Komplexierungs- und Extraktionsmechanismen auf molekularer Basis soll dabei 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. Aufgrund des fundamentalen Charakters dieser Untersuchungen werden darüber hinaus 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, dem KIT-AC, dem Forschungszentrum Jülich und der Universität Erlangen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

WP1: Synthese und Charakterisierung neuer Extraktionsliganden für die Actiniden/Lanthanidentrennung – „Synthese und Screening-Tests“

WP2: Aufklärung der Selektivität ausgewählter Extraktionsmittel zwischen dreiwertigen Actinid- und Lanthanidionen durch Synthese und Charakterisierung von Metallkomplexen mit den neuen Liganden und ausgedehnte spektroskopische Untersuchungen in Lösung – „Synthese und Spektroskopische Untersuchungen“

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Wissenschaftliche Ergebnisse zu den Arbeitszielen WP1 und WP2:

Die experimentellen Untersuchungen zur Komplexierung von Cm(III) und Eu(III) mit dem im Arbeitskreis von Prof. Dr. P. W. Roesky (KIT-AC) entwickelten Liganden 4,4'-Di-tert-butyl-6-(1H-tetrazol-5-yl)-2,2'-bipyridin (HN₄⁺Bubipy) wurden abgeschlossen.

Darüber hinaus wurden in Ergänzung zu den spektroskopischen und thermodynamischen Untersuchungen weitere quantenchemische Rechnungen durchgeführt. Durch die Berechnung der Grundzustandsenergien für alle möglichen Stickstoffpositionen, die zur Protonierung zur Verfügung stehen, konnte nachgewiesen werden, dass die Protonierung des Liganden an der N-1 Position im Tetrazolylring erfolgt, was in exzellenter Übereinstimmung mit den Daten der Röntgenstrukturanalyse steht. Anhand der absorptionspektroskopischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass es sich im un-

tersuchten pH-Bereich (pH 1.5-3.8) um eine Monoprotonierung des Liganden handelt. Jedoch erlauben diese Ergebnisse keine Aussage darüber, ob es sich bei den einzelnen Spezies um den deprotonierten, einfach oder zweifach protonierten Liganden handelt. Durch Berechnung der Absorptionsspektren der verschiedenen Spezies auf DFT-Niveau unter Verwendung des B3-LYP-Funktional und der def-TZVP-Basis sollte diese Fragestellung geklärt werden. Die Ergebnisse zeigen, dass das berechnete Spektrum für eine Protonierung an der N-1 Position sehr gut mit den experimentellen Spektren übereinstimmt, während die berechneten Spektren für eine zweifache Protonierung einen elektronischen Übergang bei $\lambda > 350$ nm aufweisen, welcher experimentell nicht beobachtet wird. Dieses Ergebnis zeigt, dass keine zweifache Protonierung des Liganden erfolgt und der Ligand somit in deprotonierter bzw. einfach protonierter Form (am N-1) vorliegt.

Weitere quantenchemische Rechnungen zur Bestimmung von Bindungsenergien und Gleichgewichtskonstanten verschiedener Komplexbildungsreaktionen zeigen keine signifikanten Unterschiede in den Bindungsenergien für die Ln(III)- und An(III)-Komplexe. Dies bestätigt in sehr guter Übereinstimmung zu den spektroskopischen Ergebnissen für Cm(III) und Eu(III) (siehe Halbjahresbericht Jan 2016; 02NUK020D), dass die Einführung von zwei zusätzlichen tert-Butylgruppen mit einem vollständigen Verlust der Selektivität für An(III) gegenüber Ln(III), die das ursprüngliche Precursormolekül 6-(1H-tetrazol-5-yl)-2,2'-bipyridin (HN₄bipy) ($SF_{\text{Cm(III)/Eu(III)}} = 500$) aufweist, einhergeht. Der Vergleich dieser beiden Liganden liefert somit wertvolle Informationen über die Struktur-Wirkungsbeziehung von N-Donorliganden, was von großer Bedeutung für eine zukünftige Ligandenentwicklung sowie Prozessoptimierung ist.

Die hier beschriebenen quantenchemischen Rechnungen wurden mithilfe der im Rahmen dieses Verbundprojekts finanzierten Rechnerinfrastruktur am INE durchgeführt. Dadurch war es möglich neue Methoden der Quantenmechanik und Molekulardynamik einzusetzen. Insbesondere die Implementierung von sogenannten Alchemietechniken in den MD Code erlaubte es erstmalig Komplexbildungsreaktionen von Actiniden mit komplexen organischen Liganden sowie deren Thermodynamik zu untersuchen und mit experimentellen Daten zu vergleichen.

Die Untersuchungen zur Komplexbildung von Cm(III) mit TEDGA, Me-TEDGA und Me₂-TEDGA in Kooperation mit dem FZ Jülich wurden weitergeführt und abgeschlossen. Die mit Hilfe der TRLFS durchgeführten Speziationsuntersuchungen zeigen, dass für Cm(III) die Komplexspezies $[\text{Cm}(\text{X-TEDGA})_n]^{3-n}$ mit $n = 1 - 3$ und $\text{X} = \text{H}, \text{Me}, \text{Me}_2$ gebildet werden. Der Nachweis der verschiedenen Komplexspezies erfolgte anhand von Steigungsanalysen. Die Ermittlung der Stabilitätskonstanten zeigt für alle Komplexspezies eine Abnahme der Stabilitätskonstanten mit zunehmender Methylierung des Liganden ($\log \beta_1: 3.3 \rightarrow 3.0$, $\log \beta_2: 6.3 \rightarrow 4.7$, $\log \beta_3: 8.3 \rightarrow 6.1$). Darüber hinaus wurden spektroskopische Untersuchungen im Zweiphasensystem nach Extraktion von Cm(III) mit DMDOHEMA/TPH durchgeführt. Dabei konnte gezeigt werden, dass das Cm(III) in der wässrigen Phase ausschließlich als 1:3 TEDGA, Me-TEDGA oder Me₂-TEDGA Komplex vorliegt, während sich in der organischen Phase gemischte Komplexe mit den DGAs und DMDOHEMA bilden. Diese Ergebnisse sollen in Kürze in einer gemeinsamen Publikation mit dem FZ Jülich veröffentlicht werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Anfertigung des fachlichen Schlussberichts.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Maiwald, M., Wagner, A. T., Skerencak-Frech, A., Trumm, M., Geist, A., Roesky, P. W., Panak, P. J.: 4,4'-Di-tert-butyl-6-(1H-tetrazol-5-yl)-2,2'-bipyridine: Modification of a Highly Selective N-Donor Ligand for the Separation of trivalent Actinides from Lanthanides in the SANEX-Process, to be submitted.

Zuwendungsempfänger: Forschungszentrum Jülich GmbH, Wilhelm-Johnen-Str., 52428 Jülich		Förderkennzeichen: 02 NUK 020E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt f-Kom: Untersuchungen zum grundlegenden Verständnis der selektiven Komplexierung von f-Elementen; Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2012 bis 30.06.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 529.746,00 EUR	Projektleiter: Dr. Modolo	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Ziel des beantragten Projekts „Untersuchungen zum grundlegenden Verständnis der selektiven Komplexierung von f-Elementen (f-Kom)“ ist es, ein fundamentales Verständnis hinsichtlich der Abtrennung von langlebigen Radionukliden aus nuklearem Abfall zu erlangen. Das beantragte Projekt beinhaltet eine starke Komponente der Aus- und Weiterbildung junger Wissenschaftler in Forschungsthemen zur nuklearen Entsorgung sowie ihre Vernetzung in der europäischen Forschungslandschaft. Dies wird entscheidend zu einem sicheren Umgang mit radioaktiven Abfällen und zum Erhalt der hierzu notwendigen Kompetenz beitragen. Um dieses Ziel zu erreichen, werden die beteiligten Verbundpartner (die Universitäten Heidelberg (Uni HD) und Erlangen (Uni ER), das Karlsruher Institut für Technologie (KIT-INE, KIT-CS) sowie das Institut für Energie- und Klimaforschung am Forschungszentrum Jülich (FZJ-IEK-6)) ihre Expertise und Aktivitäten in Synthese, Spektroskopie, Technologie und Theorie bündeln, um zu einem tieferen Verständnis der auf Flüssig-Flüssig-Extraktion basierten Abtrennprozesse für Actiniden auf molekularer Größenskala zu gelangen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Synthese und Charakterisierung neuer Extraktionsliganden für die Actiniden/Lanthanidentrennung – „Synthese und Screening-Tests“
- AP2: Aufklärung der Selektivität ausgewählter Extraktionsmittel zwischen dreiwertigen Actinid- und Lanthanidionen durch Synthese und Charakterisierung von Metallkomplexen mit den neuen Liganden und ausgedehnte spektroskopische Untersuchungen in Lösung – „Synthese und Spektroskopische Untersuchungen“
- AP3: Studien in Hinblick auf eine Einbindung in Konditionierungsprozesse „Prozessstudien“
- AP4: Besondere Förderung talentierter Nachwuchswissenschaftler – „Nachwuchsförderung“

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP2/4: Frau Larissa Klaub hat ihre Masterarbeit erfolgreich beendet. Darin untersuchte sie verschiedene Kombinationen aus wasserlöslichen Komplexbildnern aus der Klasse der Diglycolamide und lipophilen Extraktionsmitteln zur selektiven Abtrennung von Am(III) aus PUREX Raffinaten. Insbesondere mit TEDGA und dessen methylierten Derivaten konnten hierbei vielversprechende Ergebnisse erzielt werden. In Kooperation mit KIT-INE wurde spektroskopische Untersuchungen an Curium-Komplexen mittels TRLFS durchgeführt und die konditionalen Komplexbildungskonstanten mit den methylierten TEDGA – Derivaten ermittelt. Dabei zeigte sich, dass die konditionalen Komplexbildungskonstanten mit zunehmendem sterischen Anspruch des Liganden sanken, somit also die Komplexe schwächer wurden.

In zweiphasigen TRLFS Experimenten konnten gemischte Curium-Komplexe unter Beteiligung von wasserlöslichen Diglycolamiden und lipophilen Extraktionsmitteln in der organischen Phase beobachtet werden, während in der wässrigen Phase ausschließlich Curium-Komplexe mit den wasserlöslichen Diglycolamiden beobachtet wurden. Solche gemischten Komplexe waren zuvor in der Literatur postuliert worden, der Nachweis war aber bisher nicht gelungen. Dieser eindeutige spektroskopische Nachweis von gemischten Komplexen stellt eine wichtige neue Erkenntnis dar.

Zudem hat Frau Klaub mit der gefundenen Kombination aus wasserlöslichem Komplexbildner und lipophilem Extraktionsmittel einen Vorschlag für einen mehrstufigen Trennprozess entwickelt. Erste Versuche zur Anwendbarkeit waren sehr vielversprechend.

AP2/3: An der INE beamline von KIT-ANKA wurden weitere EXAFS Messungen an Americium-Komplexen mit lipophilen Diglycolamiden durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Messungen werden mit Ergebnissen aus theoretischen Modellen verglichen.

Wesentliche Ergebnisse aus dem Projekt wurden auf der Sustainable Nuclear Energy Conference (SNEC2016) in Nottingham und der ATALANTE2016 Konferenz in Montpellier präsentiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die in diesem Projekt gefundenen Erkenntnisse sollen in einem Nachfolgeprojekt vertieft und weiterentwickelt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

L. Klaub, Masterarbeit, RWTH Aachen, 2016.

A. Wilden et al., SNEC2016, Nottingham, UK, 12-14 April 2016, 2 Vorträge und 2 Poster.

A. Wilden et al., ATALANTE2016, Montpellier, France, 5-10 June 2016, Vortrag und Poster.

Zuwendungsempfänger: Forschungszentrum Jülich GmbH, Wilhelm-Johnen-Str., 52428 Jülich		Förderkennzeichen: 02 NUK 021A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Conditioning: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung langlebiger Radionuklide mittels Einbau in endlagerrelevante Keramiken; Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2012 bis 30.06.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 919.706,00 EUR	Projektleiter: Dr. Neumeier	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Ziel des Projektes ist es, einen Beitrag zur Aufrechterhaltung und Weiterentwicklung des Kenntnisstandes auf dem Gebiet der Entsorgung radioaktiver Abfälle zu leisten. Die Forschungsaktivitäten der Forschungszentren Jülich, Institut für Energie- und Klimaforschung (FZJ-IEK6), Karlsruhe, Institut für Nukleare Entsorgung (KIT-INE), dem Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Institut für Ressourcenökologie (HZDR-IRO) und den Universitäten Aachen, Institut für Kristallografie (RWTH-IFK), Institut für Gesteinshüttenkunde (RWTH-GHI), Hannover, Institut für Radioökologie und Strahlenschutz (LUH-IRS), Frankfurt, Institut für Geowissenschaften (GUF-IFG) und der Brenk Systemplanung GmbH (BS) sollen im Rahmen des Verbundprojektes „Conditioning“ gebündelt werden, um ein Verständnis des Langzeitverhaltens von Radionukliden in keramischen Endlagerungsmatrizes unter endlagerrelevanten Bedingungen abzuleiten. Dies soll durch die Entwicklung thermodynamischer Modelle auf der Basis von experimentellen Daten und atomistischen Modellrechnungen erreicht werden. Eine Quantifizierung der chemischen Prozesse und insbesondere die Extrapolation auf endlagerrelevante Zeiträume und Szenarien sind nur mit Hilfe belastbarer thermodynamischer Modelle möglich.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Synthese der Immobilisierungsmatrizes
- AP2: Strukturelle Charakterisierung
- AP3: Strahlenschäden
- AP4: Thermodynamik und physikalische Eigenschaften
- AP5: Korrosionsbeständigkeit unter Endlagerbedingungen
- AP6: Abschlussbericht, Publikationen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Die Arbeiten zu AP1 sind abgeschlossen.
 AP2: Anhand von XAS-Messungen an Pu-haltigen Phosphaten konnte der strukturelle Einbau des Plutoniums in der Oxidationsstufe +III in die Monazitstruktur nachgewiesen werden. Die Analyse der EXAFS-Daten weist auf Clusterbildung von einigen wenigen Pu-Atomen hin.
 AP3: Die Arbeiten zu AP3 sind abgeschlossen.
 AP4: Die Arbeiten zu AP4 sind abgeschlossen.
 AP5: Die Arbeiten zu AP5 sind abgeschlossen.
 AP6: s. Kap. 5

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1-AP5: Es sind keine weiteren Aktivitäten zu den AP1-5 innerhalb dieses Projektes geplant.
 AP6: Die Ergebnisse werden gemeinsam mit den Projektpartnern zur Veröffentlichung eingereicht und mit der Erstellung des Abschlussberichtes wurde bereits begonnen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Die Ergebnisse wurden in mehreren Artikeln veröffentlicht oder sind zur Veröffentlichung eingereicht. Des Weiteren wurden die Ergebnisse auf nationalen und internationalen Konferenzen (Goldschmidt, Atalante, COSIRES (Computer Simulation of Radiation Effects in Solids)) vorgestellt.

Zeitschriftenbeiträge:

Kowalski & Li, *J. Eur. Cer. Soc.*, 36 (2016) 2093-96

Kowalski et al.: Feasible and reliable ab initio approach to computation of materials for nuclear waste management in K. Shimamura et al. (eds.) *Additive manufacturing and strategic technologies in advanced ceramics*, *Ceram. Trans.*, 258 (2016)

Li et al.: Atomistic simulations of ceramic materials relevant for nuclear waste management: cases of monazite and pyrochlore in T. Pfeifer et al. (eds.) *Ceramics for energy conversion, storage, and distribution systems*, *Ceram. Trans.*, 255 (2016)

Beridze et al.: *Prog. Nucl. Energy*, accepted

Neumeier et al.: *Prog. Nucl. Energy*, (2016), doi: 10.1016/j.pnucene.2016.07.011

Arinicheva et al.: Eu^{3+} and Cm^{3+} time-resolved laser fluorescence spectroscopy for studies on materials relevant for nuclear waste management in C Degueldre et al. (eds.) *The analysis of nuclear materials and their environments*, (2016) submitted

Huittinen et al.: *J. Coll. Interf. Sci.*, submitted

Neumeier et al.: *J. Chem. Thermodyn.*, submitted

Abschlussbericht:

Mit der Erstellung des Abschlussberichtes ist bereits begonnen worden. Der erste Entwurf des Unterauftragnehmers Brenk Systemplanung GmbH, Aachen ist bereits beim Projektleiter des FZJ-IEK-6 (Dr. S. Neumeier) vorgelegt worden.

Zuwendungsempfänger: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 021B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Conditioning: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung langlebiger Radionuklide mittels Einbau in endlagerrelevante Keramiken; Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2012 bis 30.06.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 394.874,00 EUR	Projektleiter: Dr. Scheinost	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Im vorliegenden Verbundprojekt wird ein auf atomarer Skala basierendes Prozessverständnis der strukturellen Stabilität strahlenresistenter Keramiken (Phosphate mit Monazitstruktur und Zirconate mit Pyrochlorstruktur) erlangt, um so Retentionsmechanismen auf langen Zeitskalen zu verstehen und einen Beitrag zur sicheren Endlagerung hochradioaktiven Abfalls zu leisten.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP2: Strukturelle Charakterisierung

An der IRE-eigenen ROBL-Beamline werden alle röntgenabsorptionsspektroskopischen Strukturuntersuchungen (XANES und EXAFS) durchgeführt. Der Vorteil dieser Methoden ist ihre Elementselektivität. Dadurch kann sowohl die Oxidationsstufe als auch die Nahordnung ausgewählter Elemente selektiv beprobt werden. XANES und EXAFS werden daher im Rahmen des Verbundprojektes eingesetzt, (1) den Einbau von Actiniden in Keramiken, (2) den Effekt von Strahlenschäden (AP3) auf die Struktur, (3) im Rahmen der Auflösungsexperimente (AP5) Leaching-, Resorptions- und Repräzipitationsprozesse zu untersuchen.

Das ROBL-Team wird dafür seine mehr als 10-jährige Expertise bei Probenvorbereitung, beim Probentransport einschließlich aller dafür notwendigen Genehmigungen und bei der Messung zur Verfügung stellen. Proben mit einer Aktivität bis zu 185 MBq können gemessen werden. Dies ist ausreichend selbst für reines $^{241}\text{Am}_2\text{Zr}_2\text{O}_7$, das verwendet wurde, um interne Strahlenschäden bis zu 10^{19} α -decayevents/g bzw. 0.80 dpa zu untersuchen. Die EXAFS-Auswertung wird nicht nur mit Standardmethoden (FEFF/shellfitting) durchgeführt, sondern auch mit einer Reihe neuester Methoden (Monte-Carlo, Landweber Iteration, ITFA).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Bearbeitung des Programmpaketes AP2 (Strukturelle Charakterisierung mit XAS):

- XAFS-Messungen im Monazit-Solid-Solution-System $\text{La}_{1-x}\text{Gd}_x\text{PO}_4$ mit 50 ppm Cm (24.-26.02.2016). Die wegen der hohen ^{248}Cm -Dosisleistung und daher sehr geringen Konzentration äußerst anspruchsvollen Messungen an der Cm L_{III} -Kante zeigen eine Kontraktion der Cm-O-Bindungslänge von 2.46 Å beim reinen La-Monazit hin zu 2.42 Å bei der reinen Gd-Monazit-Substitution. Die 50/50 Mischphase zeigt eine signifikant höhere statische Unordnung der Cm-O-Koordinationschale.
- XAFS-Messungen im Monazit-Solid-Solution-System $\text{La}_{1-x}\text{Pu}_x\text{PO}_4$ (12.-16.05.2016). Die XAFS-Messungen an der Pu L_{III} -Kante zeigen, dass die Pu-Nahordnung selbst für den niedrigsten x-Wert von 0.01 dem des reinen Pu-Monazit-Endmembers sehr ähnlich ist (Pu-O-Abstand von 2.47 – 2.48 Å), während der La-O-Abstand des reinen La-Monazits 2.53 Å beträgt. Die weiteren Atomabstände bis 4.4 Å deuten auf eine Clusterung von Pu in der La-Monazit-Struktur hin.

4. Geplante Weiterarbeiten

Bearbeitung des Programmpaketes AP2 (Strukturelle Charakterisierung mit XAS):

- Einreichen von 3 Publikationen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

N. Huittinen, A. C. Scheinost, A. Wilden, Y. Arinicheva: Cm^{3+} incorporation in $\text{La}_{1-x}\text{Gd}_x\text{PO}_4$ monazites: a TRLS and XAFS study; NINTH INTERNATIONAL CONFERENCE ON NUCLEAR AND RADIOCHEMISTRY, August 29 - September 2, 2016 Helsinki, Finland

Zuwendungsempfänger: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 021CX
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Conditioning: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung langlebiger Radionuklide mittels Einbau in endlagerrelevante Keramiken; Teilprojekt CX		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2014 bis 30.06.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 322.755,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Stumpf	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Ziel des Projektes ist es, einen Beitrag zur Aufrechterhaltung und Weiterentwicklung des Kenntnisstandes auf dem Gebiet der Entsorgung radioaktiver Abfälle zu leisten. Es sollen neue Möglichkeiten aufgezeigt werden, die die sichere Entsorgung radioaktiver Abfälle verbessern und ein hohes Sicherheitsniveau auf diesem Gebiet gewährleisten können. Darüber hinaus wird ein Kompetenzverbund entstehen, der in der Lage sein wird, internationale Entwicklungen zu innovativen Entsorgungsstrategien mit dem Schwerpunkt auf „Conditioning“ beurteilen und bewerten zu können.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Innerhalb des Gesamtprojekts sind folgende Arbeitspakete vorgesehen:

- AP1: Synthese der Immobilisierungsmatrices
- AP2: Strukturelle Charakterisierung
- AP3: Strahlenschäden
- AP4: Thermodynamik und physikalische Eigenschaften
- AP5: Korrosionsbeständigkeit unter Endlagerbedingungen
- AP6: Abschlussbericht, Publikationen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Das Conditioning-Projekt wurde am HZDR im Rahmen einer Masterarbeit mit dem Thema „Site-selektive Fluoreszenzspektroskopieuntersuchungen an LnPO_4 -Keramiken für endlagerrelevante Zwecke“ fortgeführt. Ziel der Arbeit war unter anderem die weiterführende Untersuchung der am Forschungszentrum Jülich hergestellten Xenotimproben. LnPO_4 :Eu-Proben ($\text{Ln} = \text{Tb}, \text{Lu}, \text{La}_{0.3}\text{Lu}_{0.7}; \text{Y}, \text{Gd}_{1-x}\text{Lu}_x; x = 0.3; 0.5; 0.7$) wurden nach einer Lagerzeit von einem Jahr mittels site-selektiver Europium-TRLFS und PXRD charakterisiert. Gleichzeitig sollte der Einfluss einer zweiten Sinterung bei $1250\text{ }^\circ\text{C}$ für 15 Stunden ebenfalls mittels Eu-TRLFS und PXRD charakterisiert werden. Für das TbPO_4 wurde neben der Bildung der erwarteten Mineralphasen Monazit und Xenotim, eine weitere bisher wenig charakterisierte hexagonale wasserfreie Phase identifiziert, welche auch nach der Sinterung einen hohen Phasenanteil besaß. PXRD-Messungen der LuPO_4 - und YPO_4 -Keramiken bestätigt für beide die Xenotim-Struktur als einzige Mineralphase. Das Spektrum der Europium-TRLFS vor der Sinterung zeigt den teilweisen Einbau von Eu in die Xenotim-Struktur. Nach der Sinterung kommt es zur Entmischung des Europiums als kubisches Eu_2O_3 und einer bisher unbekannt Phase. Die $\text{La}_{0.3}\text{Lu}_{0.7}\text{PO}_4$ -Keramik bestätigt die erwartete Mischkristallbildung aus Monazit und Xenotim, sowohl im Diffraktogramm als auch im Fluoreszenzspektrum. Für die Mischkristallreihe $\text{Gd}_{1-x}\text{Lu}_x\text{PO}_4$ lassen sich unterschiedliche Ergebnisse erhalten. Für $x = 0.3$ und 0.5 zeigt sich im Diffraktogramm lediglich Xenotim als Mineralphase, sowohl vor als auch nach der Sinterung. Im Fluoreszenzspektrum ist neben dem Xenotim eine weitere nicht bekannte Phase erkennbar. Nach der Sinterung kommt es zum Ausbau des Europiums aus der Xenotim-Struktur in Form von kubischen Eu_2O_3 . Für $x = 0.7$ tritt neben dem Xenotim ebenfalls eine Anhydritähnliche-Phase auf, welche in der Literatur nicht genau charakterisiert ist. Gleichzeitig ist nach der Sinterung auch hier eine unbekannt Phase erkennbar.

Die Ergebnisse der Masterarbeit zeigen deutlich, dass die Xenotimphasen weniger als Immobilisierungsmatrices geeignet sind als die Monazitphasen. Die dreiwertigen Fremdionen sind nur teilweise im Xenotimkristallgitter eingebaut geworden und das Sinteringverfahren zeigt einen Einfluss auf dem Verhalten des Fremdions.

4. Geplante Weiterarbeiten

Projektende zum 30.06.2016.

5. Berichte, Veröffentlichungen

N. Huittinen, Y. Arinicheva, M. Schmidt, S. Neumeier, T. Stumpf: Using Eu^{3+} as an atomic probe to investigate the local environment in LaPO_4 - GdPO_4 monazite end-members, Angenommen in J. Colloid Interface Sci.

N. Huittinen, Y. Arinicheva, P. M. Kowalski, V. L. Vinograd, S. Neumeier, D. Bosbach: Structural incorporation of Eu^{3+} in $\text{La}_{1-x}\text{Gd}_x\text{PO}_4$ monazite solid solutions: A combined spectroscopic and computational study, Eingereicht

Masterarbeit: H. Lösch: Site-selektive Fluoreszenzspektroskopie Untersuchungen an LnPO_4 -Keramiken für endlagerrelevante Zwecke, In Bearbeitung, Abgabetermin 1.10.2016.

Zuwendungsempfänger: Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Temp- lergraben 55, 52062 Aachen		Förderkennzeichen: 02 NUK 021D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Conditioning: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung langle- biger Radionuklide mittels Einbau in endlagerrelevante Keramiken; Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2012 bis 31.03.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 31.03.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 336.612,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Telle	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundprojekt dient der Aufrechterhaltung und Weiterentwicklung des Kenntnisstandes auf dem Gebiet der Entsorgung radioaktiver Abfälle. Ziele sind dabei sowohl die Erweiterung des derzeitigen Wissenstandes als auch der Kompetenzerhalt sowie die Nachwuchsförderung. Durch das Bündeln und Vernetzen der Expertisen und Forschungsaktivitäten der Verbundpartner sollen neue Möglichkeiten zur Verbesserung der sicheren Entsorgung radioaktiver Abfälle aufgezeigt werden. Die zu erwartenden wissenschaftlichen Ergebnisse werden den grundlegenden Kenntnisstand auf dem Gebiet „Immobilisierung von Actiniden in keramischen Materialien“ deutlich erweitern und zur Bewertung innovativer Entsorgungsstrategien mit dem Schwerpunkt auf „Conditioning“ beitragen.

Ziel der Arbeiten ist es, das Verhalten der Radionuklide während und nach der Immobilisierung in keramischen Materialien grundlegend und systematisch zu untersuchen. Das Teilprojekt des RWTH-GHI behandelt dabei die Thermodynamik und physikalischen Eigenschaften von nicht radioaktiven Surrogaten der Actiniden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Folgende Arbeitspakete werden von RWTH-GHI im Rahmen des Verbundprojektes durchgeführt:

AP4: Thermodynamik und physikalische Eigenschaften

- 4.1: Druckloser Sinterprozess
- 4.2: Sintern mit Dotierungsstoffen
- 4.3: Optimierte Temperatur-Zeit-Zyklen
- 4.4: Erstellung von Sinterkarten
- 4.5: Rate-controlled sintering
- 4.6: Gefügecharakterisierung
- 4.7: Aggregatsynthese
- 4.8: Mechanische Prüfung
- 4.9: Stäbe für Einkristallzucht

AP6: Abschlussbericht, Publikationen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Am FZJ-IEK6 wurden für die Materialsysteme LaPO_4 , CePO_4 und PrPO_4 je ca. 10 g-Pulverchargen synthetisiert und an das GHI geliefert. Die Pulver wurden zur Herstellung stäbchenförmiger Proben für E-Modul-Messungen sowie Biegebruchfestigkeit verwendet. Die Formgebung der Stäbchen erfolgte über eine Vorverdichtung über die Uniaxialpresse sowie eine Nachverdichtung mittels kaltisostatischer Presse, da somit wesentlich stabilere Proben mit höherer Gründichten erzielt werden konnten. Während des Sinterns kam es durch eingebrachte Spannungen beim Pressen der Probekörper zu einer leichten Deformierung der Stäbchen. Diese konnten jedoch aufgrund der geringen Pulvermengen anschließend nicht planparallel geschliffen werden und wurden in ihrer ursprünglichen Form für die folgenden Untersuchungen verwendet.

Die E-Modul Messungen wurde mithilfe der Resonanz-Frequenz-Dämpfungsanalyse an je 5 Proben der drei Materialsysteme durchgeführt bzw. wiederholt. Für CePO_4 -Proben mit ~94 % TD wurde ein Mittelwert von 90 GPa ermittelt. Die wiederholten Messungen der PrPO_4 -Proben mit ~95 % TD ergaben durchschnittlich 110 GPa. Die ermittelten E-Module liegen unterhalb der Literaturwerte, die sich für LaPO_4 etwa um 150 GPa bewegen. Bei den LaPO_4 -Proben konnte trotz einer mittleren Dichte von ~93 % TD kein ausreichendes Messsignal empfangen werden. Die E-Modul Messungen an diesem Materialsystem werden wiederholt.

Da die Bestimmung des E-Moduls über die RFDA zerstörungsfrei verläuft, wurde an den gleichen stäbchenförmigen Proben die Biegebruchfestigkeit über den 4-Punkt-Biegebruchversuch ermittelt. Auch hier konnten für die vorliegenden LaPO_4 -Probekörper keine Festigkeitswerte gemessen werden, da die Proben bereits bei einer Last von wenigen Newton zerbrachen. Die bestimmten Bruchfestigkeiten der CePO_4 - und PrPO_4 -Proben mit ~108 MPa (CePO_4) und ~106 MPa (PrPO_4) zeigen eine gute Übereinstimmung mit Literaturangaben.

Die aufgeführten Ergebnisse für die mechanischen Eigenschaften der Werkstoffe können an dieser Stelle nur als Vorversuche betrachtet werden, da eine Werkstoffcharakterisierung nach DIN-Norm eine Probenanzahl von mind. 10, eine statistische Bewertung ein Anzahl von mind. 30 Proben erfordert.

Ferner wurden die Versuche zum ratenkontrollierten Sintern weiter verfolgt. Da die ersten Diagramme unterschiedliche Verhalten in Bezug auf die Verdichtung der Proben im letzten Sinterabschnitt aufzeigten, wurden bei den folgenden Versuchen für die ersten beiden Abschnitte höhere Dichtewerte eingegeben, um diese noch rascher zu durchlaufen und Triebkräfte für den letzten Abschnitt aufzusparen. Bei einer CePO_4 -Probe konnte gemäß der Geräteangaben bei einer geforderten Dichte von 99 % eine tatsächliche Dichte von 98 % TD erreicht werden. Die Untersuchung der Mikrostruktur befindet sich noch in der Durchführung und wird im Abschlussbericht erläutert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Erstellung des Abschlussberichtes.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Temp- lergraben 55, 52062 Aachen		Förderkennzeichen: 02 NUK 021E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Conditioning: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung langle- biger Radionuklide mittels Einbau in endlagerrelevante Keramiken; Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2012 bis 31.03.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 31.03.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 223.380,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Roth	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Projektes ist die Weiterentwicklung des Kenntnisstandes auf dem Gebiet der Entsorgung radioaktiver Abfälle. So sollen neue Möglichkeiten für die Verbesserung der sicheren Entsorgung radioaktiver Abfälle aufgezeigt werden.

Durch Kooperation der Forschungszentren Jülich, Karlsruhe und Dresden sowie der Arbeitsgruppen der Universitäten Aachen, Hannover und Frankfurt sollen neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Immobilisierung von Actiniden in keramischen Materialien gewonnen werden. Hierzu zählen Untersuchungen an synthetischen Phosphaten mit Monazitstruktur und Zirkonaten mit Pyrochlorstruktur hinsichtlich der Mechanismen der reversiblen Phasentransformation kristallin ↔ amorph sowie der chemischen und thermodynamischen Stabilität der Phasen.

Am Institut für Kristallographie der RWTH Aachen sollen im Rahmen des Projektes vordergründig Einkristalle der Lanthanoidmonazite hergestellt und untersucht werden. Dies erfolgt in Kooperation vor allem mit dem Forschungszentrum Jülich (Teilprojekt A), dem RWTH-GHI (Teilprojekt D) sowie der Goethe-Universität Frankfurt am Main (Teilprojekt F).

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Synthese der Immobilisierungsmatrices
- AP2: Strukturelle Charakterisierung
- AP3: Strahlenschäden
- AP4: Thermodynamik und physikalische Eigenschaften
- AP5: Korrosionsbeständigkeit unter Endlagerbedingungen
- AP6: Abschlussbericht, Publikationen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die letzten Ramanmessungen in Kooperation mit Frankfurt (Teilprojekt F) an Proben der Mischreihen $(\text{Nd,Sm})\text{PO}_4$ und $(\text{Pr,Sm})\text{PO}_4$ wurden ausgewertet, die röntgenographische Untersuchung der Einkristalle $(\text{La,Pr})\text{PO}_4$ abgeschlossen. Des Weiteren wurde im Rahmen einer Bachelorarbeit eine neue Mischkristallreihe $(\text{Nd,Eu})\text{PO}_4$ in Pulverform und als Einkristalle synthetisiert und mittels XRD charakterisiert. An einer vergleichenden Studie über die Reihen $(\text{La,Pr})\text{PO}_4$, $(\text{Pr,Nd})\text{PO}_4$, $(\text{Nd,Eu})\text{PO}_4$, $(\text{Nd,Sm})\text{PO}_4$ und $(\text{Pr,Sm})\text{PO}_4$ wird gearbeitet.

Die Veröffentlichung in Kooperation mit Frankfurt (Teilprojekt F) und Jülich (Teilprojekt A) sowie Partnern an der UC Davis, CA, USA über $(\text{La,Pr})\text{PO}_4$ befindet sich in der Endkorrektur durch die Coautoren. Eine zweite Veröffentlichung in Kooperation mit Frankfurt (Teilprojekt F) über das Verhalten von $(\text{La,Pr})\text{PO}_4$ mittels Dilatometrie und HT-XRD befindet sich ebenfalls in der Korrektur durch die Coautoren. Eine dritte Publikation über Hochdruckphasenumwandlungen an LaPO_4 ist eingereicht worden und befindet sich in der Review-Phase.

Das Final Meeting zum Abschluss des BMBF Projektes Conditioning, organisiert von Doktorandinnen der Arbeitsgruppen des Teilprojektes D und E, wurde im Februar in Aachen abgehalten. Hierbei wurden die Ergebnisse der Einzelprojekte zusammengefasst, Perspektiven für zukünftige Endlagerungsforschung sowie Fortführungen und Weiterentwicklungen der bestehenden Kooperationen besprochen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Mikrosondenmessungen an Einkristallen der Mischreihe $(\text{La,Pr})\text{PO}_4$ sowie an Pulvern von $(\text{Pr,Nd})\text{PO}_4$, $(\text{Nd,Sm})\text{PO}_4$ und $(\text{Pr,Sm})\text{PO}_4$ sind im April geplant, um die chemische Charakterisierung abzuschließen.

Die obengenannten Publikationen sollen bis Ende des Jahres veröffentlicht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Coautor bei zwei Abstracts für DGK Stuttgart, März 2016

Zuwendungsempfänger: Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Grüneburgplatz 1, 60323 Frankfurt am Main		Förderkennzeichen: 02 NUK 021F
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Conditioning: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung langlebiger Radionuklide mittels Einbau in endlagerrelevante Keramiken; Teilprojekt F		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2012 bis 31.03.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 31.03.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 238.092,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Winkler	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Vorhabens ist es, ein Verständnis des Langzeitverhaltens von Radionukliden in keramischen Endlagermatrices unter endlagerrelevanten Bedingungen abzuleiten. Im Frankfurter Teilprojekt sollen strukturelle und physikalische Charakterisierungen von Keramiken und Kristallen vorgenommen werden.

Dazu sollen verschiedene experimentelle Techniken zum Einsatz kommen:

(a) Bestimmung von elastischen Eigenschaften bei Temperaturen bis 1600 K durch resonante Ultraschallspektroskopie (RUS), (b) Messung thermodynamischer Größen durch Mikrokalorimetrie, (c) Bestimmung der thermischen Ausdehnung durch Dilatometrie im Temperaturbereich von 100 K bis 1700 K, (d) In-situ-RUS-Messungen während der Bestrahlung mit relativistischen Schwerionen an der GSI (Darmstadt), (e) strukturelle Charakterisierungen mit Röntgen- und Neutronendiffraktionsmessungen an Großforschungseinrichtungen (PETRA III, ESRF, APS, LANSCE). Die Experimente sollen durch atomistische Modellrechnungen auf DFT-Basis ergänzt werden, um ein besseres Verständnis der Struktur-Eigenschaftsbeziehungen zu erhalten.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Im Themenbereich 2 (Strukturelle Charakterisierung) sollen durch Neutronen- und Synchrotrondiffraktionsexperimente sowie Messung von Paarverteilungsfunktionen bei schlechtkristallinen Verbindungen durchgeführt werden. Diese Experimente werden durch theoretische Modellrechnungen (DFT) sowie Messungen von elastischen Eigenschaften und der thermischen Ausdehnung ergänzt.

Im Themenbereich 3 (Strahlenschäden) sollen die Änderungen der elastischen Eigenschaften der untersuchten Proben durch Strahlenschäden untersucht werden. Dazu werden Ultraschallmessungen (RUS) während der Bestrahlung mit Schwerionen durchgeführt. Thermodynamische Eigenschaften der bestrahlten und ausgeheilten Proben werden durch Messungen mit einem Mikrokalorimeter bestimmt.

Im Themenbereich 4 (Thermodynamik und physikalische Eigenschaften) ist die Bestimmung thermodynamischer Größen durch Mikrokalorimetrie geplant.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum war kein wissenschaftlicher Mitarbeiter mehr im Teilprojekt angestellt.

Die Charakterisierung der von den Verbundpartnern hergestellten Keramiken wurde dennoch von Frau Dr. Thust abgeschlossen. Dazu wurden die in Aachen hergestellten (La,Pr)PO₄ Keramiken hinsichtlich ihres Sinterverhaltens, ihrer thermischen Ausdehnung und der Ausbildung ihrer Mikrostruktur untersucht. Dabei wurde deutlich, dass der gewählte Herstellungsprozess zu sehr homogenen Proben mit einer hohen Dichte führt. Die Veröffentlichung, die die Charakterisierung der Proben beschreiben wird soll von Frau Hirsch (Arbeitsgruppe Prof. Roth) im Sommer 2016 eingereicht werden.

Die Wärmekapazitäten von (La,Pr)PO₄ Einkristallen, die von der AG Roth hergestellt wurden, wurden mit Mikrokalorimetrie bestimmt. Zusammen mit fluoreszenzspektroskopischen Untersuchungen wurden die Energieniveaus von Pr³⁺ in der in PrPO₄ bestimmt. Eine entsprechende Arbeit (Bauer et al., 2016, Chem. Phys. Lett., 654, 97-102) wurde eingereicht und ist inzwischen erschienen. Aus diesen experimentellen Untersuchungen geht hervor, dass die bisher benutzten vereinfachenden Annahmen bei der Beschreibung des Schottky-Beitrags zu thermodynamischen Größen unzureichend sind.

Strahlenschäden in CaF₂ sowie Laser-induziertes Ausbleichen von strahlungsinduzierten Farbzentren wurden mit Mikro-Ramanspektroskopie untersucht. Eine entsprechende Arbeit ist zum Druck angenommen (Alencar et al., 2016, Swift Au-ion irradiation effects in CaF₂ probed by Raman scattering. J. Raman Spectroscopy, in press). Wir konnten zeigen, dass ortsaufgelöste Mikro-Ramanspektroskopie genutzt werden kann, um Modelle für Strahlenschädigung zu überprüfen. Wir konnten auch zeigen, wie ein Ausbleichen von Farbzentren verhindert werden kann, bzw. welche Vorsorge getroffen werden muss, damit man Farbzentren mit Raman-Spektroskopie untersuchen kann, ohne die Probe zu verändern.

An dem Abschlusstreffen des Verbundprojektes in Aachen im Februar haben wir teilgenommen.

4. Geplante Weiterarbeiten

In den nächsten Monaten sollen Veröffentlichungen in Zusammenarbeit mit der RWTH-Aachen und mit Herrn Alencar fertiggestellt werden. Darüber hinaus wird auch nach der Beendigung des Projektes die Zusammenarbeit mit den Kooperationspartnern bestehen bleiben und die Beantragung eines Folgeprojekts ist geplant.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bauer JD, Hirsch A, Bayarjargal L, Peters L, Roth G, Winkler B (2016): Schottky contribution to the heat capacity of monazite type (La,Pr)PO₄ from low temperature calorimetry and fluorescence measurements. Chem. Phys. Lett., 654, 97-102

Alencar I, Ruiz-Fuertes J, Schwartz K, Trautmann C, Bayarjargal L, Haussühl E, Winkler B (2016): Swift Au-ion irradiation effects in CaF₂ probed by Raman scattering. J. Raman Spectroscopy, in press

Zuwendungsempfänger: Leibniz Universität Hannover, Welfengarten 1, 30167 Hannover		Förderkennzeichen: 02 NUK 021G
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Conditioning: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung langlebiger Radionuklide mittels Einbau in endlagerrelevante Keramiken; Teilprojekt G		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2012 bis 31.03.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 31.03.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 231.108,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Walther	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Als Matrizen für Endlagerung radioaktiver Abfälle kommen zurzeit hauptsächlich Borosilikatgläser zum Einsatz. Seit Jahrzehnten werden allerdings Alternativen diskutiert, zum Beispiel keramische Materialien, die aufgrund ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften als erfolgversprechend gelten. Im Rahmen des vorliegenden Projekts werden sowohl Keramiken (hauptsächlich für kationische Radionuklide) als auch Alternativen für Anionenrückhaltung genauer untersucht werden. Das IRS wird in Zusammenarbeit mit dem IEK6 Apatit und Hydrotalcit auf ihre Eignung zum Einbau von Iod, Cs und Tc aus separierten Abfallströmen untersuchen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Synthese der Immobilisierungsmatrices
- AP2: Strukturelle Charakterisierung
- AP3: Strahlenschäden
- AP4: Thermodynamik und physikalische Eigenschaften
- AP5: Korrosionsbeständigkeit unter Endlagerbedingungen
- AP6: Abschlussbericht, Publikationen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die verfügbaren Personalmittel waren Ende Februar aufgebraucht, so dass im Berichtszeitraum nur 2 Monate am Projekt gearbeitet werden konnte. Allerdings überstiegen auch diese Arbeiten schon den im Antrag angelegten Arbeitsumfang und –zeitraum, so dass alle Projektziele erreicht wurden.

Auswertung der EXAFS Spektren von Tc-FeOOH Proben hinsichtlich des Verhältnisses der Redoxzustände Tc(IV)/Tc(VII) sowie der Ordnung im Nahfeld.

Veröffentlichung zu den Tc-LDH Wechselwirkungen fertigstellen.

Untersuchungen zur Quantifikation von Lösungsspezies mittels CE ICP MS.

4. Geplante Weiterarbeiten

Abschlussbericht erstellen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen		Förderkennzeichen: 02 NUK 039A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethode, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2015 bis 28.02.2018	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.324.928,00 EUR	Projektleiter: Dr. Altmaier	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Gesamtziel des Projekts ThermAc ist die Erweiterung des Kenntnisstands und der thermodynamischen Datenbasis für Actinide, langlebige Spaltprodukte und Matrixelemente mit Relevanz für Langzeitsicherheitsanalysen zur Endlagerung hochradioaktiver wärmeproduzierender nuklearer Abfälle. Angesichts der existierenden Lücken ist ein signifikanter Wissenszuwachs nur auf Basis eines integrierten Konzepts zu realisieren, mit folgenden strategischen Komponenten:

- (i) Systematische Anwendung von verschiedenen Schätzmethode für thermodynamische Daten und Modellparameter. Basierend hierauf erfolgt die geochemische Modellierung von Referenzsystemen.
- (ii) Umfassende und belastbare experimentelle Validierung der unter (i) erarbeiteten Vorhersagen unter Nutzung verschiedener komplementärer experimenteller und quantenchemischer Ansätze.
- (iii) Grundlegende Untersuchungen zum verbesserten Prozessverständnis der Actinidenchemie bei höheren Temperaturen.
- (iv) Kritische Evaluation der Arbeiten in (i)-(iii), hinsichtlich der Fragen (A) in wieweit sind die Schätzmethode hinreichend qualifiziert um im Rahmen von Langzeitsicherheitsanalysen belastbar eingesetzt zu werden, und (B) welche Systeme sind weiterhin thermodynamisch unterbestimmt bzw. welche relevanten Prozesse bei höheren Temperaturen können nicht hinreichend verstanden werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

(Gesamtprojekt ThermAc, Arbeiten von KIT-INE und dessen Unterauftragnehmern)

KIT-INE arbeitet in allen Arbeitspaketen von ThermAc mit Ausnahme von AP4.

AP1: Initialisierungsarbeiten

AP2: Schätzverfahren für thermodynamische Parameter bei erhöhten Temperaturen

AP3: Erarbeitung von thermodynamischen Daten zur Speziation der Actiniden in wässrigen und festen Systemen.

AP5: Bewertung von Schätzmethode.

AP6: Qualitätsmanagement/Dokumentation.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Rahmen des Berichtszeitraums wurden von KIT-INE folgende Arbeiten durchgeführt:

- Projektmanagement: Organisation von Projekttreffen, Fertigstellung des Konsortialvertrags, Kommunikation mit interessierten Assoziierten Partnern.
- (i) Synthese von relevanten Ca/Mg–U(VI)–CO₃ Festphasen begonnen. (ii) Autoklav-Experimente und Identifizierung relevanter Alterationsfestphasen. (iii) Löslichkeitsexperimente mit U(VI) bei T = 80 °C und I = 0.5 M NaCl abgeschlossen, thermodynamisches Modell vorhanden, Erstellung Manuskript von Endrizzi et al. (iv) Start Löslichkeitsexperimente mit U(VI) und Nd(III) bei T = 25, 50 und 80 °C mit 80 °C getemperten Festphasen als Funktion der Ionenstärke.

Arbeiten des Unterauftragnehmers GRS:

- (i) Finale Etablierung einer modifizierten Synthese von hochreinen Magnesiumhexacyanoferraten und Herstellung von Stammlösungen. (ii) Beginn isopiesticer Experimente. Erste Ergebnisse für 25 °C, Daten bei 40 °C und 60 °C werden ergänzt. (iii) Versuchsaufbau zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Lösungskonzentration und Redox-Messsignal mehrfach getestet.

Arbeiten des Unterauftragnehmers Amphos21:

- (i) Identifizierung von Datenlücken in zusätzlichen Systemen (U(VI)-sulfat, Cm-F, Ra-sulfa). (ii) Abschluss der Evaluierung von Schätzmethode und Anwendung auf U(VI) und weitere Systeme in ThermAc. (iii) Literaturstudie zur Abschätzung des T-Einflusses auf SIT Modellparameter.

Arbeiten des Unterauftragnehmers PSI-LES:

- (i) PostDoc G. Dan Miron ab 01.04.2016 in ThermAc, (ii) Beginn der Entwicklung eines Algorithmus zur Formulierung sämtlicher isocoulombischen/iselektrischen Reaktionen, (ii) Beginn der Entwicklung der C++-Bibliothek TcorrPT, (iii) Konversion der Datenbankstruktur von PMATCHC zu einer JSON-basierten Graphdatenbank für PMATCH++ basierend auf neuen Programm-Bibliotheken BSONUI und BSONIO.

4. Geplante Weiterarbeiten

Für das erste Halbjahr 2016 sind von KIT-INE folgende Aktivitäten geplant:

- Projektmanagement: Support der Organisation des ThermAc Workshops in Dresden, Kommunikation mit Assoziierten Gruppen.
- (i) Synthese von Ca/Mg–U(VI)–CO₃(s), Start Löslichkeitsexperimente bei höheren T. (ii) Ende der Autoklav-Experimente. (iii) Einreichung Manuskript von Endrizzi et al. zu U(VI) Arbeiten bei T=80 °C und I=0.5 M NaCl. (iv) Fertigstellung der Löslichkeitsexperimente mit U(VI) und Nd(III) bei T = 25, 50 und 80 °C.

Arbeiten des KIT-Unterauftragnehmers GRS:

- Fortführung der isopiesticen Messungen mit Hexacyanoferraten und Beginn der Redoxmessungen in Natriumchloridlösungen.

Arbeiten des KIT-Unterauftragnehmers Amphos21:

- (i) Abschluss Identifizierung Datenlücken, (ii) Weiterführung der Schätzung von thermodyn. Daten und Vergleich mit Experimenten, (iii) Anwendung SIT für T > 25 °C.

Arbeiten des KIT-Unterauftragnehmers PSI-LES:

- (i) Algorithmus für isocoulombischen/iselektrischen Reaktionen in PMATCH++, (ii) Entwicklung der C++-Bibliothek TcorrPT und Beginn des Einbaus dieser Bibliothek in PMATCH++, Integration in GEM-Selektor, GEMS3K und GEMSFITS, (iv) Konversion der Datenbankstruktur, (v) Beginn der Evaluation der isocoulombischen/iselektrischen Schätzmethode, (vi) Vorbereitung und Durchführung eines Workshops zur Anwendung von GEM-Selektor und GEMSFITS.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Abstracts eingereicht von M. Altmaier et al. (1) für ISSP17, Schweiz, und (2) Pu Futures Konferenz (Deutschland) für „Generic ThemAc Poster“. Abstracts zu wissenschaftlichen Arbeiten von INE in ThermAc von Endrizzi et al. für (3) NRC9 (Finland) und (4) Lee et al. bei Pu Futures (Deutschland).

Zuwendungsempfänger: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 039B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethode, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2015 bis 28.02.2018	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 562.819,00 EUR	Projektleiter: Dr. Brendler	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundprojekt ThermAc (sieben Partner, Koordination KIT-INE) zielt auf die Erweiterung des Kenntnisstands und der thermodynamischen Datenbasis für Actiniden, langlebige Spaltprodukte und Matrixelemente mit Relevanz für Langzeitsicherheitsanalysen zur Endlagerung hochradioaktiver wärmeproduzierender Abfälle. Das Projekt adressiert den Temperaturbereich bis 90 °C, und vorrangig anorganische Systeme bei niedrigen oder mittleren Ionenstärken. Angesichts der existierenden thermodynamischen Lücken wurde ein integriertes Konzept mit vier strategischen Komponenten entwickelt um einen signifikanten Wissenszuwachs innerhalb der ersten Projektphase zu generieren:

- a) Systematische Anwendung von Schätzmethode für thermodynamische Daten und Modellparameter; mit nachgeschalteter geochemischer Modellierung von Referenzsystemen.
- b) Experimentelle Validierung dieser Vorhersagen
- c) Untersuchungen zum verbesserten Prozessverständnis der Actinidenchemie.
- d) Finale kritische Evaluation der Schätzmethode für Belange der Langzeitsicherheitsanalysen und Ableitung noch notwendiger Experimente für thermodynamisch unterbestimmte Systeme und relevante Prozesse.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Initialisierungsarbeiten
(Literaturstudie zu Komplexbildungs- und Löslichkeitskonstanten der Actiniden und den wesentlichen Liganden)
- AP2: Schätzverfahren für thermodynamische Parameter bei höheren Temperaturen
- AP3: Erarbeitung von thermodynamischen Daten zur Speziation der Actiniden in wässrigen und festen Systemen
- AP5: Bewertung von Schätzmethode – Vergleich mit Experimenten
- AP6: Qualitätsmanagement/Dokumentation

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: fortlaufendes Update der Literaturstudie und der darauf aufbauenden Datenbank

AP3:

Komplexbildungskonstanten $\log \beta$ und spektroskopische Parameter von U(VI)-Sulfat-Komplexe im wässrigen System wurden mit TRLFS in Abhängigkeit von der Ionenstärke und der Sulfatkonzentration bestimmt. Ergänzende Charakterisierung erfolgte mit UV/Vis- und Raman-Spektroskopie. Es wurde eindeutig eine stufenweise Komplexierung vom freien Uranyl über den 1:1-, 1:2- und 1:3-Uranyl-Sulfat-Komplex identifiziert. Für alle 4 Spezies konnten spezifische Anregungs- und Emissionsspektren ermittelt werden, teilweise auch UV/Vis- und Raman-Spektren. Zur Extrapolation der $\log \beta$ auf unendliche Verdünnung wurde das SIT Modell genutzt, basierend auf den experimentellen Daten dieses Projektes und weiteren Literaturdaten. Dabei wurden system-spezifische Ionen-Wechselwirkungsparameter ϵ bestimmt, welche nun die bisher genutzten Werte für chemische Analoga ersetzen können.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP2:

Das Helgeson-Kirkham-Flowers-Modell soll als weitere Schätzmethode auf die verschiedenen Systeme angewendet werden. Die berechneten Temperaturverläufe sollen punktuell mit spektroskopischen Techniken überprüft werden.

AP3:

Experimente bei höheren pH-Werten unter CO₂-Ausschluss sollen die Konkurrenz zwischen Sulfat- und Hydroxokomplexen und eventuell auch ternäre Uranyl-Sulfat-Hydroxid-Komplexe charakterisieren.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Toni Haubitz: „Einfluss von Sulfat auf die Uran(VI)-Speziation im aquatischen System“, Bachelorarbeit, Brandenburgische Technische Universität Cottbus – Senftenberg

Abschlussnote: 1,0

Zuwendungsempfänger: Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Grabengasse 1, 69117 Heidelberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 039C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethode, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2015 bis 28.02.2018	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 479.748,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Panak	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Im Rahmen dieses Verbundprojekts werden Untersuchungen durchgeführt, die den Kenntnisstand und die thermodynamische Datenbasis für Actinide, langlebige Spaltprodukte und Matrixelemente mit Relevanz für Langzeitsicherheitsanalysen zur Endlagerung hochradioaktiver wärmeproduzierender nuklearer Abfälle erweitern. Schwerpunkte der geplanten Arbeiten im Rahmen dieses Teilprojekts sind die Charakterisierung von Actinid- und Lanthanidkomplexen durch Anwendung von Speziationsmethoden wie der zeitaufgelösten Laserfluoreszenzspektroskopie (TRLFS), Röntgenabsorptions- und UV/Vis-Spektroskopie bei erhöhten Temperaturen sowie die Bestimmung von thermodynamischen Daten für Komplexbildungsreaktionen und löslichkeitsbestimmende Festphasen, die im Hinblick auf die Endlagerung in natürlichen geologischen Formationen eine wesentliche Rolle spielen. Dadurch werden grundlegende Informationen bezüglich der Bildungsreaktionen sowie der Stabilität der Komplexe/Festphasen erhalten, die eine zuverlässigere Beschreibung des Migrationsverhaltens von Actiniden in natürlichen Systemen und insbesondere im Nahfeld eines Endlagers ermöglichen.

Das Forschungsvorhaben wird in enger Kooperation mit den Verbundpartnern des HZDR, KIT-INE, FZJ sowie der GRS und der TU München durchgeführt.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- WP1: Komplexbildung von dreiwertigen Actiniden mit Chlorid und Carbonat
- WP2: Hydrolyse von Cm(III) und Eu(III) bei erhöhten Temperaturen
- WP3: Komplexbildung von Np(V) mit anorganischen Liganden bei erhöhten Temperaturen
- WP4: Charakterisierung von Festphasen
- WP5: Bewertung von Schätzmethode; Qualitätsmanagement/Dokumentation

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

WP1:

Die experimentellen Arbeiten zur Komplexbildung von Cm(III) mit Cl⁻ in NaCl, LiCl, CaCl₂ und MgCl₂ Lösungen bei T = 25 – 200 °C sind abgeschlossen. Es wurden zusätzliche spektroskopische Untersuchungen zur Komplexbildung von Cm(III) mit Bromid durchgeführt, welche

erforderlich waren um eine korrekte Interpretation und Auswertung der Emissionsspektren der verschiedenen Cm(III)-Chlorid-Systeme zu gewährleisten. Alle Datensätze wurden vollständig ausgewertet und die entsprechenden Publikationen sind in Vorbereitung.

WP2:

Das experimentelle Setup zur Untersuchung der Hydrolyse ist um eine Mini-Zentrifuge und eine Neutronenabschirmung erweitert worden. Ein $\text{Eu}(\text{OH})_3$ -Festkörper wurde synthetisiert, mittels XRD und SEM charakterisiert und die Löslichkeitskinetik bestimmt. Die Untersuchungen zur Hydrolyse von Eu(III) bei $T = 25\text{ °C}$ wurden mit dieser Festphase begonnen.

WP3:

Die Komplexierung von NpO_2^+ mit Fluorid wurde mittels UV/Vis/NIR-Spektroskopie sowohl als Funktion von $[\text{F}^-]_{\text{tot}}$ als auch als Funktion der Ionenstärke (NaClO_4) im Temperaturbereich von 20 bis 85 °C untersucht. Es wurde die Bildung der Komplexe $[\text{NpO}_2(\text{F})]$ und $[\text{NpO}_2(\text{F})_2]^-$ beobachtet, höhere Komplexe traten nicht auf. Bei Raumtemperatur konnten, mittels der SIT, die thermodynamischen Stabilitätskonstanten für 20 °C ($\log \beta_1^0(20\text{ °C}) = 1.59 \pm 0.06$, $\log \beta_2^0(20\text{ °C}) = 2.04 \pm 0.17$) ermittelt werden. Eine Erhöhung der Temperatur führte jedoch zu einer irreversiblen Abnahme der Extinktion, deren Ausmaß mit der F^- -Konzentration korrelierte. Dies lässt auf die Bildung einer Np(V)-Festphase bei $T > 20\text{ °C}$ schließen, welche bei Raumtemperatur nicht auftritt. Eine quantitative Auswertung der Thermodynamik der Np(V)-Fluoro-Komplexe unter diesen Bedingungen erfordert daher zunächst eine Charakterisierung dieser Festphase und eine Quantifizierung der Ausfällungsreaktion.

Erste spektroskopische Untersuchungen zur Komplexierung von NpO_2^+ mit Sulfat wurden im Temperaturbereich von 20 bis 85 °C durchgeführt. Die vorläufigen Ergebnisse zeigen die ausschließliche Bildung des $[\text{NpO}_2(\text{SO}_4)]^-$ Komplexes, dessen Anteil mit steigender Temperatur deutlich zunimmt. Dies deutet auf eine endotherme und entropiegetriebene Komplexierungsreaktion hin.

4. Geplante Weiterarbeiten

WP2:

Fortführung der Untersuchungen zur Hydrolyse von Eu(III) und Ausweitung der Arbeiten auf Cm(III). Synthese einer $\text{Cm}(\text{OH})_3$ -Festphase und Charakterisierung mittels Rietveld-Analyse, Laue-Diffraktion und EXAFS (ANKA-Messzeit bestätigt).

WP3/WP4:

Charakterisierung der Np(V)-Festphase und Quantifizierung der temperaturabhängigen Ausfällung. Anschließende Auswertung der thermodynamischen Untersuchungen des Np(V)-Fluorid-Systems bei $T > 20\text{ °C}$.

Ausweitung der Arbeiten auf weitere Liganden (NO_3^-) und $T > 100\text{ °C}$ unter Verwendung einer Hochtemperaturzelle.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Koke, C., Skerencak-Frech, A., Panak, P.J.: The complexation and thermodynamics of Cm(III) with chloride in diluted to saturated NaCl, LiCl, CaCl_2 and MgCl_2 solution, studied by time resolved laser fluorescence spectroscopy, in preparation.

Maiwald, M.M., Fellhauer, D., Gaona, X., Skerencak-Frech, A., Altmaier, M., Panak, P.J.: Thermodynamics of the complexation of Np(V) with SO_4^{2-} in aqueous NaCl and NaClO_4 solutions at elevated temperatures, in preparation.

Zuwendungsempfänger: Forschungszentrum Jülich GmbH, Wilhelm-Johnen-Str., 52428 Jülich		Förderkennzeichen: 02 NUK 039D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethode, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2015 bis 28.02.2018	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 422.181,00 EUR	Projektleiter: Dr. Brandt	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Gesamtziel des Projekts ist die Erweiterung der thermodynamischen Datenbasis für Actiniden, langlebige Spaltprodukte und Matrixelemente mit Relevanz für die Endlagerung hochradioaktiver wärmeproduzierender Abfälle. Der Fokus liegt auf dem Verhalten in aquatischen Systemen bei erhöhten Temperaturen bis 90 °C und niedrigen bis mittleren Ionenstärken - unter Nutzung von Abschätzalgorithmen, neuen experimentellen Untersuchungen und quantenchemisch gestützten Strukturinformationen. Um dieses Ziel zu erreichen, werden die beteiligten Verbundpartner aus Universitäten und nationale Forschungseinrichtungen ihre Expertise und Aktivitäten in Synthese, Charakterisierung, und Theorie bündeln, um zu einen tieferen Verständnis der Thermodynamik der ausgewählten Systeme zu gelangen.

Durch die das Projekt im Wesentlichen tragenden Doktoranden und Post-Doc Stellen und die verbesserte Vernetzung der beteiligten Institutionen wird ein wichtiger Beitrag zur Nachwuchsförderung mit dem Ziel des Erhalts und der Erweiterung von radiochemischer und kern-technischer Kompetenz in Deutschland geleistet.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1: *Initialisierungsarbeiten*

AP2: Schätzverfahren für thermodynamische Parameter bei höheren Temperaturen

AP3: *Erarbeitung von thermodynamischen Daten zur Speziation der Actinide und Spalt- und Aktivierungsprodukte in wässrigen und festen Systemen* – Experimentelles Programm zur Ermittlung der Temperaturabhängigkeit thermodynamischer Daten von endlager-relevanten Sekundärphasen Zirkon-Doppelhydroxide (LDH = layered double hydroxide) und Ba-Ra-Sulfat

AP4: Quantenchemische Rechnungen

AP5: *Bewertung von Schätzmethoden* – Vergleich und Bewertung von Schätzmethoden mit den in AP3 erarbeiteten thermodynamischen Daten; Auswahl von thermodynamischen Daten für den Gebrauch in bestehenden Datenbanken

AP6: *Qualitätsmanagement/Dokumentation*

Das IEK-6 nimmt an den *kursiv* gedruckten Arbeitspaketen (AP) teil.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Die Arbeiten wurden abgeschlossen.

AP3: Die Synthesen von Zr-haltigen Phasen bei 25, 40, 50 und 70 °C und zugehöriger Charakterisierung der Feststoffphasen mittels FT-IR, XRD und ICP-OES sind abgeschlossen.

Rekristallisationsexperimente von Baryt in Gegenwart von Radium laufen nun bei insgesamt vier unterschiedlichen Temperaturen, zusätzlich laufen Experimente mit einer erhöhten Ionenstärke.

AP5: Erste geochemische Modellierungen sind erfolgt. Daraus wurden thermodynamische Daten für die Löslichkeit von RaSO_4 und das System $(\text{Ba,Ra})\text{SO}_4$. Eine Veröffentlichung der Ergebnisse ist in Vorbereitung (Vinograd et al. 2016).

4. Geplante Weiterarbeiten

AP3: Die Experimente werden wie geplant fortgesetzt. Erste Ergebnisse zum Radium-Bariumsulfat liegen vor und werden weiter ausgewertet, mit Schwerpunkt auf der geochemischen Modellierung und Ableitung thermodynamischer Daten.

Neben thermodynamischen Modellierungen sind weitere experimentelle Untersuchungen der Zr-haltigen Phasen mittels TG/DSC und Lösungskalorimetrie geplant.

AP5: Die Arbeiten zu AP5 werden mit neuen experimentellen Daten fortgesetzt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 039E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethode, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2015 bis 28.02.2018		Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 394.116,00 EUR		Projektleiter: Dr. Krüger

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Vorhabensziele:

Quantenmechanische Modellierung von Neptuniumhydroxid- und Carbonatkomplexen der Oxidationsstufen V und VI zur Charakterisierung ihrer Speziation, Geometrie, und thermodynamischer Parameter. Unterstützung der Interpretation entsprechender spektroskopischer Experimente der Projektpartner.

Bezug zu anderen Vorhaben: Teilprojekt im Verbund ThermAc.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Untersuchungsprogramm umfasst folgende Arbeitspakete:

- AP1: Methodenevaluierung
- AP2: Einkernige Neptunium(V)-Komplexe
- AP3: Einkernige Neptunium(VI)-Komplexe
- AP4: Mehrkernige Neptuniumkomplexe
- AP5: Temperaturabhängigkeit der Komplexbildung
- AP6: Unterstützung spektroskopischer Experimente

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Methodenevaluierung; AP2: Einkernige Neptunium(V)-Komplexe; AP3: Einkernige Np(VI)-Komplexe, AP4: mehrkernige Np-Komplexe

Arbeiten zur Methodenevaluierung (AP1) wurden um Rechnungen zu Np(VI) ergänzt. Wie zu erwarten ergeben sich ähnliche Eigenschaften wie für U(VI). Hybride und meta-GGA-Funktionale neigen zu etwas kurzen Actinylbindungen und dementsprechend zu hohen Schwingungsfrequenzen. GGA-Funktionale liefern eine bessere Übereinstimmung mit dem Experiment. Die bekannte Actinidenkontraktion wird für Aquakomplexe beim Vergleich von Np(VI) mit U(VI) gut wiedergegeben: Die Actinylbindung kontrahiert um 2 pm und die Bindungen zu Aqualiganden um 1-3 pm im Mittel. Aufgrund der stärkeren Actinylbindung sowie

einer etwas niedrigeren Ladung fallen Bindungen der Wasserliganden für Np(VI) etwas schwächer aus als für U(VI). Die Daten zu Np(VI) erlauben nun auch den Vergleich der Unterschiede zu Np(V) mit dem Experiment, der bisherige Hinweise bestärkt, dass das Np(V)-Aquaion 4- und 5-fach koordiniert sein kann.

Im Rahmen der Untersuchungen zu einkernigen Neptunium-Carbonaten (AP2 und 3) wurden die Spezies $\text{NpO}_2(\text{CO}_3)_2\text{HCO}_3^{3-/4-}$ modelliert. Eine dynamische QM/MM-Simulation hatte gezeigt, dass $\text{UO}_2(\text{CO}_3)_2\text{HCO}_3^{3-}$ gegenüber dem einfachen Tricarbonatkomplex bevorzugt ist. Unsere Rechnungen bestätigen dieses Resultat für U(VI). Für Np(VI) ist dieser Komplex um etwa 15 kJ/mol stabiler als für U(VI). Der Komplex $\text{Np(V)O}_2(\text{CO}_3)_2\text{HCO}_3^{4-}$ wurde nicht gefunden. Damit erscheinen derartige Komplexe nur für die Oxidationsstufe VI im pH-Bereich 7-8 als möglich. Die Protonierung des Komplexes $\text{Np(V)O}_2(\text{CO}_3)_3^{5-}$ führte zum Zerfall in einen Dicarbonatkomplex und ein Bicarbonatanion. Geometrische Parameter der Komplexe $\text{An(VI)O}_2(\text{CO}_3)_2\text{HCO}_3^{3-}$ liegen zwischen denen von Di- und Tricarbonat und sind damit von einfachen Carbonaten mit EXAFS schwer zu unterscheiden.

Die Untersuchung der Np(V)-Hydrolysespezies (AP2) wurde mit der Modellierung der Reihe der mononuklearen Hydroxokomplexe begonnen. Während thermodynamische Daten bisher nur bis zum Dihydroxokomplex vorliegen, zeigen unsere Rechnungen, dass Spezies bis zum Tetrahydroxokomplex möglich sind. Für Mono- und Dihydroxokomplexe sind Formen mit drei und vier Aqualiganden nahezu entartet, so dass hier ein Gleichgewicht vorliegen dürfte. Np(V)-Pentahydroxid konnte nur mit Symmetrierandbedingungen optimiert werden. Abspaltung von Wasser führt hier zum hochanionischen Oxo-Hydroxokomplex $\text{NpO}_2\text{O}(\text{OH})_3^{4-}$. Nach weiteren möglichen Oxokomplexen soll gesucht werden.

Die Modellierung der Reihe der einfachen mononuklearen Hydroxide von Np(VI) (AP3), $\text{NpO}_2(\text{OH})_n^{2-n}$, zeigt, dass derartige Spezies bis zumindest $n = 4$ thermodynamisch möglich sind. Im Vergleich mit U(VI) sind Np(VI)-Hydroxide etwas stabiler, in Übereinstimmung mit bekannten Komplexierungskonstanten. Dieser Befund steht allerdings im Gegensatz zu Aqua- und Carbonatkomplexen, bei denen Np(VI) eine schwächere Bindung im Vergleich zu U(VI) zeigt. Ein Pentahydroxokomplex konnte bisher nur mit Symmetrierandbedingungen erhalten werden, was wiederum in Analogie zu U(VI) auf mögliche Oxokomplexe hinweist. Darüber hinaus werden derzeit mehrkernige Np(VI)-Komplexe (AP4) in Analogie zur besser bekannten Speziation der U(VI)-Hydroxide untersucht.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP2: Einkernige Np(V)-Komplexe; AP3: Einkernige Np(VI)-Komplexe; AP4: mehrkernige Np-Komplexe; AP5: Temperaturabhängigkeit der Komplexierung

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Leibniz Universität Hannover, Welfengarten 1, 30167 Hannover		Förderkennzeichen: 02 NUK 044A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SIRIUS: Sekundärionisation radioaktiver Isotope zur orts aufgelösten Ultraspurenanalyse, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2016 bis 31.12.2019	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 838.914,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Walther	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Im vorliegenden Projekt sollen geochemische Einflüsse untersucht werden, die das Migrationsverhalten von Pu oder Tc wesentlich beeinflussen. Da die umgebenden Materialien meist sehr inhomogen sind, müssen Speziation und Sorptionsmechanismen mikroskopisch betrachtet werden. Dazu soll in Zusammenarbeit zwischen dem Institut für Radioökologie und Strahlenschutz an der LUH sowie dem Institut für Kernchemie und dem Institut für Physik an der JGU Mainz das kombinierte Verfahren der orts aufgelösten Sekundärionen-Flugzeit-Massenspektrometrie mit effizienter und elementselektiver Laser-Resonanzionisation der sekundären Neutralteilchen entwickelt (Laserresonanzionisations-SNMS) und an jeweils einem entsprechend spezialisierten Gerät in Mainz und Hannover eingesetzt werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Kopplung von TOF-SIMS mit resonanter Laser-ionisation Planung
- AP2: Charakterisierung des Messverfahrens, Untersuchung systematischer Effekte
- AP3: Durchführung analytischer Messungen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Zur Optimierung des Time-of-Flight-Analysators wurde in Kollaboration mit Mainz sowohl die Verteilung der Laserionenwolke als auch deren Flugbahn durch den Analysator mit verschiedenen Computerprogrammen simuliert, um die optimalen Betriebsparameter zu entwickeln.
- AP2: Nach einem dreimonatigen Aufenthalt eines Doktoranden am JRC ITU wurde sich gegen die Herstellung von Partikel im IRS entschieden. Stattdessen erhielt das IRS erste uranhaltige Referenzpartikel vom FZ Jülich. An diesen wurden erste Effizienzmessungen für Uran mit SIMS und Laser-SNMS durchgeführt. Die durch den spezifizierten Durchmesser und Zusammensetzung bekannte Anzahl enthaltener Uranatome ermöglichte erstmals die Bestimmung der Gesamteffizienz des Messsystems, die sowohl bei SIMS, als auch mit Laser-SNMS in diesem Fall im Bereich von 10^{-4} liegt.
- AP3: Es wurden Testmessungen mit SIMS und Laser-SNMS mit gemahlene Gesteinsproben durchgeführt in denen ein stark erhöhtes Vorkommen von Natururan und Thorium vermutet wurde. Die Messungen konnten diese Vermutung bestätigen und gleichzeitig

die Einsatzfähigkeit für orts aufgelöste Ultrapurenanalyse an Umweltproben bestätigen.

Als Vorarbeit für die Messung von Partikeln in Umweltproben mit SIMS und Laser-SNMS wurde das bestehende Suchverfahren mit SSNTD verbessert. Zum einen wurde als Untergrund für die Umweltproben neben leitendem und nicht-leitendem Klebeband zusätzlich Indium getestet. Dadurch ließ sich der Untergrund für spätere Messungen mit der SIMS um eine Größenordnung verringern. Für eine genauere Lokalisierung der Partikel auf dem Probenträger wird außerdem ein zweiter Durchlauf mit SSNTD durchgeführt, nachdem die ROI ausgestanzt, auf einen SIMS-Proben-Träger aufgebracht und markiert wurde. Das erste uranhaltige Partikel konnte so in einer Tschernobyl-Probe mit SIMS gefunden und gemessen werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: In Kollaboration mit der JGU sollen die Simulationen zur zweitstufigen Extraktion vervollständigt und eine kombinierte Datenaufnahme von Laserparametern und Ionensignal entwickelt werden.
- AP2: Kooperation mit der JGU zur Herstellung von isotonenreinen, implantierten Testproben zur vergleichenden Effizienzmessung für alle relevanten Radionuklide.
In Kollaboration mit der JGU sollen der Testreihen für Sr-Messungen mit Laser-SNMS durchgeführt werden: Suche nach geeignetem Trägermaterial für die Proben, Sättigungsmessungen Sr, Konzentrationsreihe Sr, Umweltproben mit Sr-Gehalt, Radioaktives Sr, Probenträgermaterialien.
- AP3: Analyse von weiteren Umweltproben aus bekannten kontaminierten Regionen z.B. Tschernobyl, Fukushima und Sellafield, auf U, Pu und Sr.
Vorauswahl und Charakterisierung verschiedener Probenträgermaterialien für die SIMS-Tests mit Reinmetallen für die Messungen mit Sr sowie Alternativen für Klebeband und Indium bei der Messung von Umweltproben.
Optimierung der SSNTD-Methode zur Minimierung der Zeit für die anfänglichen Probenaufarbeitung: Beschaffen und Testen anderer Folien (CR-39 und LR115), Markierungsmöglichkeiten, evtl. Alternativen zur SSNTD-Methode wie REM mit BSE und EDX oder μ -RFA in Zusammenarbeit mit dem AK Analytik LUH.
Möglichkeiten zur Isolation gefundener Partikel erarbeiten.

5. Berichte, Veröffentlichungen

März 2016, DPG-Frühjahrstagung, Hannover: Vortrag „Resonant Laser-SNMS on actinides for spatially resolved ultra-trace analysis“ und Poster “ spectroscopy and Resonant Laser-SNMS on strontium for spatially resolved ultra-trace analysis”

Mai 2016, Laser2016-Workshop, Poznan: Poster „Resonant Laser-SNMS on actinides for spatially resolved ultra-trace analysis“ und Poster “Spectroscopy and Resonant Laser-SNMS on strontium for spatially resolved ultra-trace analysis”

Zuwendungsempfänger: Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstr. 21, 55122 Mainz		Förderkennzeichen: 02 NUK 044B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SIRIUS: Sekundärionisation radioaktiver Isotope zur orts aufgelösten Ultraspurenanalyse, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2016 bis 31.12.2019	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 964.500,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Reich	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Die Sicherheitsanalyse eines geologischen Tiefenlagers für Wärme entwickelnde radioaktive Abfälle muss das geochemische Verhalten von Plutonium und den minoren Actiniden sowie von langlebigen Spaltprodukten berücksichtigen. Im Falle einer Leckage der Abfallbehälter hängt das Ausbreitungsverhalten der Radionuklide wesentlich von Wechselwirkungen mit den das Endlager umgebenden geotechnischen Barrieren, den geologischen Formationen und dem Deckgebirge ab. Im Projekt sollen die geochemischen Einflüsse untersucht werden, die das Migrationsverhalten von Pu und Tc wesentlich beeinflussen. Da die umgebenden Materialien meist sehr inhomogen sind, müssen Speziation und Sorptionsmechanismen der Radionuklide mikroskopisch betrachtet werden. Dazu wird das Verfahren der orts aufgelösten Sekundärionen-Flugzeit-Massenspektrometrie (TOF-SIMS) mit effizienter und elementselektiver Laser-Resonanzionisation kombiniert. Im Rahmen dieses Verbundprojektes arbeiten das Institut für Kernchemie und das Institut für Physik der Universität Mainz mit dem Institut für Radioökologie und Strahlenschutz der Universität Hannover zusammen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Die im Institut für Kernchemie vorhandene TOF-SIMS III-Apparatur soll optimiert und mit dem vorhandenen Lasersystem zum kombinierten Verfahren der Sekundärneutralteilchen-Laserionisations-Massenspektrometrie gekoppelt werden. Nach den Entwicklungs- und Kalibrationsarbeiten sollen die Sorption und Diffusion von Pu in Tongesteinen untersucht und später auf Tc ausgedehnt werden. Die folgenden Arbeitspakete sind vorgesehen:

- Simulationen zur Ionenoptik des TOF-SIMS und deren Modifikation
- Entwicklung des Lasersystems für den Kooperationspartner Hannover und Tests
- Kopplung der TOF-SIMS mit resonanter Laserionisation
- Charakterisierung des Messverfahrens, Untersuchung systematischer Effekte
- Durchführung analytischer Messungen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Institut für Physik wurde für die Sekundärneutralteilchen-Laserionisations-Massenspektrometrie (Laser-SNMS) ein spezielles Titan:Saphir-Lasersystem entwickelt und an die TOF-SIMS Apparatur des Kooperationspartners Hannover gekoppelt sowie erste Messungen mit den Elementen U, Pu und Tc durchgeführt. Dabei wurde der Einfluss verschiedener Parameter auf die Ionenzählrate der Laser-SNMS bestimmt und mit den Signalen der konventionellen SIMS verglichen. Zur Optimierung der Geometrie des Ionenabzugsfeldes wurden Simulationen zur Verteilung der gesputterten Atome und der erwarteten Laserionenwolke durchgeführt.

Die seit 2009 stillgelegte TOF-SIMS III-Apparatur im Institut für Kernchemie wurde nach der Erneuerung von Verschleißteilen (Szintillator, Mehrkanalplattendetektor) wieder in Betrieb genommen. Das TOF-MS wurde durch Messung der Spektren verschiedener Metallfolien (Ti, In, Gd, Ta) in einem weiten Massenbereich kalibriert. Die Isotopenverhältnisse von z.B. Ti und In konnten mit hoher Massenauflösung gemessen werden. Weiterhin wurde die geplante Erneuerung der Steuerelektronik der Anlage vorbereitet, die durch die Firma ION-TOF GmbH erfolgen soll.

4. Geplante Weiterarbeiten

Nach der Erneuerung des Steuerungs- und Datenaufnahmesystems der TOF-SIMS III-Apparatur sollen zunächst im regulären Modus orts aufgelöste Messungen von Proben erfolgen, bei denen neben synthetischen Proben auch Tonsteinproben eingesetzt werden, die mit Pu-haltigen Lösungen kontaktiert wurden.

Das Lasersystem bestehend aus drei Titan:Saphir-Lasern soll an diese Apparatur angekoppelt und auf den Laser-SNMS-Modus eingestellt werden. Anschließend sollen Messungen zur Optimierung der Nachweiseffizienz und der Auflösung der Laser-SNMS an Gadolinium erfolgen.

Die Simulationen zur zweistufigen Extraktion der Sekundärneutralteilchen sollen vervollständigt und eine kombinierte Datenaufnahme von Laserparametern und Ionensignal entwickelt werden.

Zusammen mit dem Kooperationspartner Hannover sollen radioaktiv kontaminierte Umweltproben bezüglich U, Pu und Sr mit Laser-SNMS analysiert werden. Dabei geht es auch um die Auswahl und Charakterisierung geeigneter Probenträgermaterialien.

5. Berichte, Veröffentlichungen

M. Franzmann, H. Bosco, L. Hamann, C. Walther, K. Wendt, Resonant Laser-SNMS on actinides for spatially resolved ultra-trace analysis (Vortrag); H. Bosco, M. Franzmann, T. Kron, C. Walther, K. Wendt, Spectroscopy and Laser-SNMS on stable and radioactive strontium (Poster), DPG-Frühjahrstagung, 29.2.-4.3.2016, Hannover.

H. Bosco, M. Franzmann, T. Kron, C. Walther, K. Wendt, Spectroscopy and Resonant Laser-SNMS on strontium for spatially resolved ultra-trace analysis (Poster), X. Int. Workshop Application of Lasers and Storage Devices in Atomic Nuclei Research, 13.-16.5.2016, Poznan, Polen.

2.3 Strahlenforschung

Zuwendungsempfänger: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Planckstr. 1, 64291 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 017A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2012 bis 31.07.2017	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 2.915.981,00 EUR	Projektleiter: Dr. Fournier	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In dem hier vorgestellten Projekt soll die Langzeitwirkung von niedrigen Dosen dicht-ionisierender Strahlung (α -Strahlung, beschleunigte Ionen) untersucht werden. Hierbei sollen sowohl genetische Effekte als auch die für den therapeutischen Nutzen wichtigen Mechanismen der Entzündungshemmung untersucht werden. Dazu ist geplant, eine Radon-Expositionskammer zu bauen, in der Zellkulturen und Kleintiere (Mäuse) mit α -Teilchen bestrahlt werden können. In Tierexperimenten soll die Verteilung der α -Emitter physikalisch und biologisch untersucht werden. Durch die Analyse von Chromosomenaberrationen sollen die Induktion von Schäden sowie mögliche Langzeitfolgen der Strahlenexposition abgeschätzt werden. Die entzündungshemmende Wirkung von Radon soll mit der von Röntgenstrahlung verglichen werden. Zur Aufklärung der zellulären und molekularen Wirkungsmechanismen sollen sowohl Aspekte der humoralen als auch der neuronalen Signalvermittlung zwischen den relevanten Zelltypen betrachtet werden. Da die entzündungshemmende Wirkung des Radons um Wochen verzögert auftritt und dann Monate lang anhält, soll auch ein möglicher Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung über entsprechende Ionenkanäle in der Zellmembran untersucht werden. Um die entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung in chronisch entzündlichen Geweben nachvollziehen zu können, sollen die Untersuchungen auch in präklinischen, transgenen arthritischen Mäusen durchgeführt werden. Ziel ist es, für den Strahlenschutz relevante Erkenntnisse zu langlebigen radioaktiven Isotopen zu erlangen und Verbesserungen bei der therapeutischen Anwendung von Radon und niedrig-dosierter Strahlentherapie zu erarbeiten.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Konstruktion einer Radonkammer, physikalische Dosimetrie für die Bestrahlungsexperimente.
- AP2: Biologische Dosimetrie, Schadensinduktion durch Radon in Zellkulturen und Gewebe.
- AP3: Abschätzung des Strahlenrisikos durch Untersuchung chromosomaler Aberrationen.
- AP4: Untersuchung von zellulären und molekularen Interaktionen in Blutgefäßen und im Knochen.
- AP5: Intrazelluläre Signaltransduktion (insbesondere NF κ B), Regulation von Adhäsionsmolekülen.
- AP6: Untersuchung entzündungshemmender Reaktionen durch cholinerge Mechanismen.
- AP7: Inhibition der Schmerzentstehung durch Veränderung der Aktivität von Ionenkanälen.
- AP8: Diskontinuierliche Dosis-Effekt-Beziehung (DNA-Reparatur, Stressantwort, ROS).
- AP9: Untersuchung immunologischer Gefahrensignale und entzündlicher Reaktionen im Tiermodell.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Der neue Gammadetektor wurde in Betrieb genommen und ermöglichte Messungen von Gewebeproben. Zur Ermittlung der Dosisdeposition in der Lunge wurde ein mechanisches Lungenmodell entwickelt. Hierbei wird ein Radon- Aerosolgemisch durch zwei aufeinanderfolgende Filter geleitet.

Zunächst werden die Aerosole in einem Glasfaserfilter und anschließend das Radon in einem Aktivkohlefilter absorbiert. Der Dosisanteil der Radonzerfallsprodukte an der Gesamtdosis wurde gamma-spektroskopisch ermittelt. Erste Messungen im Rahmen einer Bachelorarbeit zeigen eine Abhängigkeit der auf dem Filter gebundenen Radonzerfallsprodukte von der Luftfeuchtigkeit. Erste Tierexperimente (mit AP9) wurden erfolgreich durchgeführt.

- AP3: Es wurden Knochenmarkszellen von polyarthritischen sowie Wildtyp- Mäusen 12 Stunden bis 14 Tage nach einer Exposition mit 0,5 Gy Röntgenstrahlung entnommen und Chromosomenpräparate hergestellt. Erste Proben wurden von Tieren nach Radonbestrahlung erhalten und mit ihrer Analyse begonnen. Weiterhin wurden Blutproben von drei gesunden Spendern erhalten und Chromosomenaberrationen in den peripheren Blutlymphozyten (mindestens 500 Metaphasen pro Spender) analysiert, um den Hintergrundlevel chromosomaler Aberrationen für die in Radontherapiepatienten gefundenen Chromosomenschäden zu bestimmen.
- AP4: (a) Es wurden weitere Experimente mit humanen Endothelzellen in der FlowChamber durchgeführt, die den Einfluss des LET bei Bestrahlung mit dicht ionisierender Strahlung (C- und He- Ionen als Analogon zu α -Strahlung) näher charakterisieren. Ergänzende Photonen-Experimente wurden ebenfalls durchgeführt. Die erhaltenen Daten werden derzeit ausgewertet und die zugrundeliegenden Mechanismen in Zusammenarbeit mit AP5 und AP8 untersucht. (b) Die Etablierung der Zellkultur von Vorläufer-Osteoklasten auf Mylar-Folie zur α -Bestrahlung dauert an und muss optimiert werden. In Zusammenarbeit mit AP9 wurden erste Tierexperimente mit röntgenbestrahlten hTNF α -tg Mäusen durchgeführt, die Analyse von Gewebe begonnen sowie die Gewinnung von Einzelzellen aus Lungengewebe etabliert. Die Untersuchungen mit Niedrigdosis- He- und Photonenbestrahlung zu adipokininduzierter Freisetzung von proentzündlichen Faktoren wie IL-6 durch synoviale Fibroblasten wurden wiederholt. Es wurde gezeigt, dass Adipozyten nach Bestrahlung nicht die Hauptquelle von Adipokinen wie Visfatin oder Adiponektin im Synovium sind.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Die Messungen mit dem Lungenmodell werden fortgesetzt. Die Radonverteilung in unterschiedlichen Geweben sowie das Diffusionsverhalten soll untersucht werden. Hierbei werden bisherige Messungen wiederholt (Fett, Muskel) und zusätzliche Gewebe (z. B. Knochen) einbezogen. Weitere Experimente mit Mäusen (mit AP9) werden vorbereitet.
- AP3: Die Analyse von Chromosomenaberrationen in Knochenmarksproben von bestrahlten Mäusen wird fortgesetzt. Den Schwerpunkt der Untersuchungen bildet die genetische Wirkung von Radon. Eine Veröffentlichung über Chromosomenaberrationen in gesunden Spendern wird vorbereitet.
- AP4: (a) Die bislang erhaltenen Datensätze werden statistisch ausgewertet und zur Publikation aufbereitet. Der Einfluss von weiteren an rheumatoid-arthritischen Erkrankungen beteiligten inflammatorischen Molekülen soll untersucht werden. (b) Die Etablierung von Osteoklasten-Kulturen auf Mylar-Folie wird weiterverfolgt und erste Experimente mit α -Bestrahlung durchgeführt. Die Auswertung von Gewebe-Proben der photonenbestrahlten hTNF α -tg Mäuse wird fortgesetzt; erste Bestrahlungen in der Radonkammer laufen derzeit (mit AP9). Weiterhin wird untersucht, welche Zellen außer Adipozyten Adipokine freisetzen. Dazu werden Zellkultur- Überstände der adipokinstimulierten und bestrahlten Synovial- Fibroblasten auf proinflammatorische Faktoren (IL-6, IL-8 und MMP-1) untersucht. In Serum von LD-RT- Patienten werden Marker für Knochen- und Knorpelabbau sowie Knochenmetabolismus-relevante Adipokine analysiert.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Fournier C, Kraft G, Maier A, van Beek P (2016): Untersuchung der Löslichkeit von Radon in Gewebe, Strahlenschutzpraxis, 2:16-19

Simoniello P, Wiedemann J, Zink J, Thoennes E, Stange M, Layer PG, Kovacs M, Podda M, Durante M and Fournier C (2016): Exposure to Carbon Ions Triggers Proinflammatory Signals and Changes in Homeostasis and Epidermal Tissue Organization to a Similar Extent as Photons. Front. Oncol. 5:294

Maier A, Kraft G, Fournier C (2016): Radon Exposure Chamber - Investigating anti-inflammatory effects of ionizing radiation, Access to INFRASTRUCTURES for Radiation protection Research (AIR2), 5:2

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 017B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2012 bis 31.07.2017		Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 324.660,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Thiel

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Die Arbeiten dienen zur Untersuchung der Wirkung von Radonstrahlung auf zelluläre Prozesse. Damit soll prinzipiell die molekulare Wirkung von schwach-ionisierender Strahlung bei der Behandlung von Entzündungsprozessen verstanden werden. Die Arbeiten sind Teil des Projektes: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Elektrophysiologische und fluoreszenzoptische Messungen an Zellen unter Einfluss von ionisierender Strahlung.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die bisherigen Arbeiten haben sich auf die frühen und späten Reaktionen von niedrig dosierter Strahlung auf Zellen konzentriert:

Frühe Reaktionen: Die Vorarbeiten legen nahe, dass eine Bestrahlung von Zellen zu einem Anstieg an ROS führt und dass dies wiederum eine Ca^{2+} -Signalkaskade auslöst; die Signatur des Ca^{2+} -Signals erweist sich als zellspezifisch. Während H_2O_2 in Zellen, die nicht am Immunsystem beteiligt sind (z. B. HEK293 Zellen) zu einer Oszillation der zytosolischen Ca^{2+} -Konzentration führt, reagieren Jurkatzellen mit einem konstanten Anstieg. In den geplanten Experimenten wird mit den bewährten Methoden die Wirkung von ionisierender Strahlung einschließlich α -Strahlung auf die Signaltransduktionskaskaden und hier besonders auf die Generierung von ROS und Ca^{2+} in naive Zellen des Immunsystems untersucht. Die Daten werden mit dem sehr großen Literaturwissen und dem Einsatz von spezifischen Inhibitoren von Signalwegen eine klare Antwort auf die Fragen geben, welche Signalwege durch die Strahlung induziert werden, ob dies zu einer vollständigen Immunaktivierung führt und ob es qualitative oder quantitative Unterschiede zwischen den verschiedenen Strahlungsstimuli (Photonen versus α -Strahlen) gibt.

Späte Reaktionen: In den auf 1.1 aufbauenden Experimenten sollen die zellbiologischen/physiologischen Reaktionen, die durch die Signalkaskaden induziert werden, ermittelt werden. Im Vordergrund steht dabei die Frage nach der Immunaktivierung der naiven T-Lymphozyten durch Strahlung. Isolierte naive T-Lymphozyten werden dazu mit den gleichen Strahlenprotokollen wie in 1.1. behandelt, um dann ihre weitere Differenzierung zu verfolgen. Geplant sind dazu Experimente mit *live cell imaging*, in denen mit Hilfe von geeigneten fluoreszierenden Markern die Differenzierung der Zellen über die Zeit verfolgt wird. Ferner wird so auch die erwartete Ausbildung einer immunologischen Synapse, die durch ein Anheften der Zellen auf dem Objektträger sichtbar wird, verfolgt. In weiteren Versuchen wird mit Hilfe von FACS Analysen die Expression von charakteristischen Proteinen, die bei der Immunaktivierung aktiviert werden, untersucht. Zum Vergleich wird die Reaktion der Zellen auf etablierte Antigene herangezogen. Um den kausalen Zusammenhang zwischen den induzierten Signalkaskaden aus 1.1 und den Spätfolgen der Bestrahlung zu verstehen, werden die gleichen *live cell imaging* und FACS Experimente unter Einwirkung von Inhibitoren und Stimulatoren, die ganz gezielt in die relevanten Signalkaskaden eingreifen, durchgeführt. Die Ergebnisse aus diesen Experimenten werden ein umfassendes Bild über die strahleninduzierten Signalwege und deren Konsequenzen in T-Lymphozyten aufzeichnen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die folgenden Arbeiten zielen darauf ab, die Daten, die an dem Modellsystem Jurkatzellen gewonnen wurden, auf naive humanen T-Lymphozyten zu übertragen. Die laufenden Experimente untersuchen, inwieweit eine Bestrahlung auch bei frisch isolierten Lymphozyten eine Zellvergrößerung bzw. ein Anheften an ein Substrat induziert und ob auch diese Zellen durch Strahlung immunaktiviert werden. Teile der Arbeit werden in Zusammenarbeit mit dem Partnerlabor Rödel im Rahmen von GREWIS durchgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Publikation:

Voos, P., Fuck, S., Rauh, O., Tandl, D., Spahn, A., Fournier, C., Thiel, G. (2016): X-ray irradiation triggers immune-stimulation of lymphocytes. Jahresbericht GSI.

Posterpräsentation:

Patrick Voos: "Ionizing irradiation influences the activation state and K⁺ channel composition of T-cells", Sebastian Fuck: "Response of cellular signal transduction cascades to ionizing radiation", 60th Annual Meeting Biophysical Society, Februar/März 2016 Los Angeles, USA

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 017C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2012 bis 31.01.2016		Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 31.01.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 213.924,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Layer

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Im Projekt GREWIS sollen die genetische und die entzündungshemmende Wirkung von dicht ionisierender Strahlung, insbesondere von Radon, untersucht werden. Neben Röntgen- und Alpha-Bestrahlungen sowie Experimenten mit Ionenstrahlen sollen Zellkulturen und Tiere in einer Radon-Kammer exponiert werden, da die Radon-Exposition im Bereich des Strahlenschutzes sowie in der Therapie entzündlicher Erkrankungen eine wesentliche Rolle spielt. Chromosomenaberrationen in peripheren Lymphozyten und hämatopoetischen Stammzellen der Maus sollen als genetische Indikatoren analysiert und mit menschlichen Daten aus der Tumor- und Rheumatherapie verglichen werden. In Zell- und Tierversuchen soll die entzündungshemmende Wirkung von Radon mit molekularbiologischen Mitteln untersucht und mit Therapie-Daten verglichen werden (siehe Antrag).

Im vorliegenden *Teilprojekt C (AP6)* soll der Einfluss des so genannten *cholinergic anti-inflammatory pathway (CAIP)* auf das Entzündungsgeschehen nach Radonbehandlung an Zell- und Tiersystemen, die auch in AP5 zum Einsatz kommen, untersucht werden. Die Befunde müssen eng mit denjenigen aus den anderen Teilprojekten, insbesondere TP4, 5 und 9 verglichen und ausgewertet werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Konstruktion einer Radonkammer sowie physikalische Dosimetrie für die Bestrahlungsexperimente (GSI)
- AP2: Biologische Dosimetrie, Untersuchung der Schadensinduktion durch Radon in Zellkulturen und Gewebe (TUD)
- AP3: Abschätzung des Strahlenrisikos durch Untersuchung chromosomaler Aberrationen (GSI)
- AP4: Untersuchung von zellulären und molekularen Interaktionen in Blutgefäßen und im Knochen (GSI)
- AP5: Intrazelluläre Signaltransduktion im Zusammenhang mit NF- κ B und der Regulation von Adhäsionsmolekülen (TUD)
- AP6: *Untersuchung entzündungshemmender Reaktionen durch cholinerge Mechanismen (TUD)*
- AP7: Inhibition der Schmerzentstehung durch Veränderung der Aktivität von Ionenkanälen (TUD)

AP8: Untersuchung der diskontinuierlichen Dosis-Effekt-Beziehung (DNA-Reparatur, Stressantwort, ROS) (GUF)

AP9: Untersuchung immunologischer Gefahrensignale und entzündlicher Reaktionen im Tiermodell (UKER)

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Keine.

4. Geplante Weiterarbeiten

Abschlussbericht in Vorbereitung.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Präsentationen an der GSI durch Dr. Thangaraj: siehe frühere Berichte

Thangaraj G, Manakov V and Layer PG (2015). Radiation treatments and cholinergic actions in rheumatoid arthritis: effects of TNF-alpha are masked by AChE inhibition in mouse micromass cultures. Poster Abstract at Int. Conference on ChEs in Elche/Spainien (Poster SO6P-10).

Gopenath Thangaraj, Vadim Manakov, Aljona Cucu, Claudia Fournier and Paul G. Layer (2016). Inflammatory effects of TNF α are counteracted by X-ray irradiation and AChE inhibition in mouse micromass cultures. Biol. Chem. Interact., in revision.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 017D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2012 bis 31.07.2017		Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 832.129,20 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Cardoso

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In dem Verbundprojekt Grewis sollen die genetische und die entzündungshemmende Wirkung von dicht ionisierender Strahlung - insbesondere von Radon - untersucht werden. Neben Röntgen- und Alpha-Bestrahlungen sowie Experimenten mit Ionenstrahlen sollen Zellkulturen und Tiere in einer Radon Kammer exponiert werden, da die Radon-Exposition im Bereich des Strahlenschutzes sowie in der Therapie entzündlicher Erkrankungen eine wesentliche Rolle spielt. Chromosomenaberrationen in peripheren Lymphozyten und hämatopoetischen Stammzellen der Maus sollen als genetische Indikatoren analysiert und mit menschlichen Daten aus der Tumor- und Rheuma-Therapie verglichen werden. In Zell- und Tier-Versuchen soll die entzündungshemmende Wirkung von Radon mit molekularbiologischen Mitteln untersucht werden und mit Therapie Daten verglichen werden (siehe Antrag).

In unserem Teilprojekt (*AP5*) soll die Rolle des Transkriptionsfaktors NF- κ B in der Vermittlung von anti-inflammatorischen Effekten nach Bestrahlung untersucht werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Konstruktion einer Radonkammer sowie physikalische Dosimetrie (GSI)
- AP2: Biologische Dosimetrie (TUD)
- AP3: Abschätzung des Strahlenrisikos durch Untersuchung chromosomaler Aberrationen (GSI)
- AP4: Untersuchung von zellulären und molekularen Interaktionen in Blutgefäßen/Knochen (GSI)
- AP5: Die Rolle von NF- κ B bei der anti-inflammatorischen Wirkung von Strahlung (TUD)*
- AP6: Untersuchung entzündungshemmender Reaktionen durch cholinerge Mechanismen (TUD)
- AP7: Inhibition der Schmerzentstehung durch Veränderung der Aktivität von Ionenkanälen (TUD)
- AP8: Untersuchung der diskontinuierlichen Dosis-Effekt-Beziehung (GUF)
- AP9: Untersuchung immunologischer Gefahrensignale und Inflammation im Tiermodell (UKER)

Meilenstein AP5:

I. (Monate 1-6)

- NF- κ B Expression in Knochen-resorbierenden Osteoklasten, Makrophagen Endothelzellen auf RNA-Ebene (mittels RT-PCR) und auf Protein-Ebene (mittels Western Blot/FACS Analyse)
- Einfluss von Strahlung auf die Expression von NF- κ B

II. (Monate 6-24)

- Aktivierung von NF- κ B nach Bestrahlung
- Transport in den Zellkern (mittels Immunfluoreszenz)
- Bindung an DNA Konsensus-Sequenzen mittels EMSA (electrophoretic mobility shift assay) und für das Gesamt-Genom mittels Chromatin-Immunpräzipitierung
- Ausdehnung der Untersuchungen zur Aktivierung von NF- κ B auf primäre menschliche Zellen (einschließlich Patientenproben) und auf Gewebe des RA Mausmodells

III. (Monate 25-42)

- NF- κ B Inhibierung durch Einschleusen des NEMO-Peptids in die Zellen (nach Choi u. a. 2003) oder durch NF- κ B knock-down mittels siRNA
- Auswirkung auf die genannten anti-entzündlichen Prozesse

IV. (Monate 18-24)

- Untersuchung von Expression und Aktivierung von NF- κ B im cholinergen Signalweg

V. (Monate 43-66)

- Systematische Analyse verschiedener NF- κ B-Komponenten mit dem „Operetta High-content/High-throughput imaging system“ in unterschiedlich exponierten und unbehandelten Proben (Mensch und Maus)

VI. (Monate 49-66)

- Systematische Analyse der NF- κ B Aktivierung/ Inhibierung in Osteoklasten und Osteoblasten

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im vorliegenden Berichtszeitraum lag unser Fokus auf der Etablierung eines abgewandelten „High-Throughput & High-Content“ Bildanalyse-Protokolls, das statt bisher einer einzigen Population mehrere morphologisch verschiedene Klassen berücksichtigt. Zu diesem Zweck experimentierten wir mit unterschiedlichen Analysemöglichkeiten der Operetta –eigenen „Harmony“ Software und führten weitere Strahlungsexperimente mit primären humanen Endothelzellen (HMVEC) durch, die anschließend mittels Immunfluoreszenzfärbung bezüglich NF- κ B-Aktivierung (p65 Kernlokalisation) untersucht wurden. Da NF- κ B-Effekte möglicherweise auf bestimmte Subpopulation beschränkt sein könnten, definierten wir durch Benutzer-gesteuertes Feedback sechs morphologische Zellkernklassen. Dazu „trainierten“ wir die Software Zellkerne anhand von Parametern wie z. B. Größe, Achsenverhältnissen, Rundheit usw. zu unterscheiden. Die daraus folgenden sechs Klassen wurden zunächst auf die Güte ihrer Trennung hin überprüft. Bei ungenügender Trennung wurde das Training wiederholt bzw. erweitert. Nach erfolgreicher Klassifizierung durchliefen vier Klassen die verbleibenden Analyseschritte. Von der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden nicht segmentierte und irregulär geformte Kerne, übersegmentierte Kerne und Artefakte (Luftblasen, Fussel u. ä.) die in zwei eigenständigen Klassen zuvor definiert wurden. Final wurden im „High-Throughput“ Verfahren die Intensitäten der Fluoreszenzsignale im Zellkern für alle Klassen separat bestimmt. Zusätzlich definierten wir einen Ringbereich im Cytoplasma, der in den momentan laufenden statistischen Analysen als Kontroll- bzw. Referenzwert dienen soll.

Neben der Optimierung unsere Bildanalyse konnten wir in Zusammenarbeit mit unseren Projektpartnern erstmalig Gelenke von transgenen und Wildtyp Mäusen nach Radonbehandlung präparieren. Die entsprechenden Gewebe befinden sich nun im Auswertungsprozess.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im Laufe der nächsten sechs Monate planen wir:

- (i) die statistischen Auswertung der Endothelzelleexperimente abzuschließen;
- (ii) Fortsetzung und Wiederholung der Osteoklastenexperimente;
- (iii) Etablierung angemessener Bildanalyseverfahren zur Auswertung der Osteoklastensubpopulation.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Wolf, C., Rapp, A., Berndt, N., Staroske, W., Schuster, M., Dobrick-Mattheuer, M., Kretschmer, S., König, N., Kurth, T., Wiczorek, D., Kast, K., Cardoso, M.C., Gunther, C., and Lee-Kirsch, M.A. (2016). RPA and Rad51 constitute a cell intrinsic mechanism to protect the cytosol from self DNA. *Nat Commun* 7, 11752

Gracheva, E., Chitale, S., Wilhelm, T., Rapp, A., Byrne, J., Stadler, J., Medina, R., Cardoso, M.C., and Richly, H. (2016). ZRF1 mediates remodeling of E3 ligases at DNA lesion sites during nucleotide excision repair. *J Cell Biol* 213, 185-200

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 017E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2012 bis 31.07.2017		Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.007.984,40 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Löbrich

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

Das Projekt wird in Zusammenarbeit mit dem Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GSI durchgeführt.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Schwerpunkte des Forschungsvorhabens der AG Löbrich an der TUD sind folgende Untersuchungen:

- Bestrahlung von Zellkulturen mit einer ^{241}Am -Quelle
- Bestimmung von α -Teilchenspuren in zellulären Monolayern, lateral und in Bestrahlungsrichtung (mit und ohne Kollimator)
- Bestimmung von α -Teilchenspuren in zellulären Multilayern; Ausdehnung und Reichweite der Spuren
- Etablierung von Auswerte-Algorithmen/Methoden/Konzepten zur Analyse konfokaler/dekonvulierter Spurstrukturen
- Etablierung von Immunfluoreszenzfärbungen zum biosimetrischen Nachweis von α -Teilchen
- Empfindlichkeitsbestimmung: Schadenshintergrund im Gewebe (Foci pro Zelle), untere Nachweisgrenze (Foci pro Zelle)
- Charakterisierung/Zelltypisierung der jeweiligen Organe
- Erstellung von Eichkurven mit Röntgenstrahlen (zur Bestimmung von Äquivalenzdosen)
- Exposition von Mäusen mit Radongas
- Exposition mit unphysiologisch hohen Dosen zur Etablierung des Mausmodells zur Biosimetrie
- Exposition mit physiologischen Dosen und fraktionierter Bestrahlung entsprechend einer Kuranwendung
- Analyse bestrahlter Mäuse direkt nach Exposition (Induktionspunkte)
- Zeitreihen über Minuten bis wenige Stunden zur Analyse von biologischen Diffusionskoeffizienten
- Zeitanalysen über Tage bis Wochen zur Langzeitwirkung einer Radonexposition

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In diesem Teilprojekt soll am Mausmodell untersucht werden, wie sich Radongas im Körper verteilt und ob eine Anreicherung in bestimmten Organen zu beobachten ist. Dazu werden die durch Radonzerfälle bzw. durch Zerfälle der Tochternuklide induzierten DNA-Doppel-Strangbrüche (DSBs) über den hochsensitiven γ H2AX-53BP1-Foci Assay nachgewiesen und quantifiziert. Es wird angenommen, dass Radon über die Haut und die Lunge in den Organismus gelangen kann und sich in diesem durch freie Diffusion verteilt. Zusätzlich zur freien Diffusion können sich Tochternuklide des Radons, welche in der Luft entstanden sind, an Staubpartikel anheften und eingeatmet werden. Innerhalb der Atemwege bzw. der Lunge, wo sich die Staubpartikel anheften, können dann weitere Zerfälle der Tochternuklide stattfinden. Aufgrund dessen wurde in der Lunge eine im Vergleich zu den anderen Organen höhere Focus-Anzahl erwartet, die experimentell auch bestätigt werden konnte. Erste Analysen der Lunge von Röntgen-bestrahlten Mäusen zeigten, dass die durch Radon (440 kBq/m^3) und dessen Tochternuklide induzierte Focus-Anzahl mit der nach einer Bestrahlung mit 10 mGy Röntgenstrahlen vergleichbar ist. Ein mathematisches Modell von Arbeitspaket 1 zur Radonexposition zeigt, dass Radon nach Expositionsende die biologische Probe verlässt, während die Tochternuklide des Radons in der Probe verbleiben und über mehrere Stunden zerfallen. Für unsere Analyse bedeutet dies, dass die im Körper verbliebenen Tochternuklide auch nach Beendigung der Radonexposition und über unseren ersten Analysezeitpunkt (15 min nach Expositionsende) hinweg weitere Schäden induzieren können. Die vergleichende Analyse des 15 min-Zeitpunktes mit dem 1h-Zeitpunkt in der Lunge und der Niere zeigte keine deutliche Veränderung der detektierten Focus-Anzahlen. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die von Tochternukliden neu induzierten Schäden entweder sehr gering sind oder dass sich die Anzahl dieser Schäden zum Analysezeitpunkt mit der Anzahl der bereits reparierten Schäden ausgleicht. Da mit dem γ H2AX-Foci-Assay bereits Schäden durch wenige mGy detektiert werden können und bekannt ist, dass die Reparaturprozesse direkt nach der Schadensinduktion beginnen, scheint ein Gleichgewicht zwischen der Induktion und der Reparatur von Schäden zum 1 h-Analysezeitpunkt wahrscheinlicher. Um die Reparatur der induzierten Schäden genauer zu untersuchen, werden die Gewebeproben zu späteren Zeitpunkten nach der Radonexposition analysiert.

Parallel zu der Fortführung der biodosimetrischen Analysen wurden in Erlangen erste Referenzexperimente mit den TNF-alpha Mäusen (von Arbeitspaket 9) nach Bestrahlung mit 0,5 Gy Röntgenstrahlen durchgeführt. Darüber hinaus wurden die ersten Radon-Experimente geplant und die Versuche der einzelnen APs entsprechend koordiniert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die biodosimetrische Analyse weiterer Tiere bzw. weiterer Zeitpunkte (24 h und 7 d nach Beendigung der Radonexposition) soll fortgeführt werden. Zusätzlich sollen zu jedem Zeitpunkt auch die Gewebe von mit Röntgenstrahlen bestrahlten Mäusen als Referenz untersucht werden. Nach Beendigung der Radon-Experimente mit den TNF-alpha Mäusen werden auch diese in die Analyse mit eingeschlossen.

Um von der Anzahl der γ H2AX-Foci Rückschlüsse auf die applizierte Dosis ziehen zu können, sind weiterführende Versuche mit der Röntgenröhre und der α -Quelle in der Zellkultur geplant. Bei der Dosisermittlung muss berücksichtigt werden, dass DNA-Schäden nach einem α -Zerfall komplexer sind und ein γ H2AX-Focus daher mehrere DSBs repräsentieren kann, was nach einer Bestrahlung mit Röntgenstrahlen lediglich ein zu vernachlässigendes Ereignis ist. Daher soll ein Korrekturfaktor für die Quantifizierung von γ H2AX-Foci bei gleicher Dosis nach Bestrahlung mit der Röntgenröhre bzw. der α -Quelle definiert werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

M. Steinlage, J. Mirsch, R. Schäfer, C. Fournier and M. Löbrich: "Biodosimetry of alpha-particle-induced DNA double-strand breaks in murine bones and soft tissue", GSI Scientific Report 2014 (2015)

J. Mirsch, F. Tommasino, A. Frohns, S. Conrad, M. Durante, M. Scholz, T. Friedrich, M. Löbrich: "Direct measurement of the 3-dimensional DNA lesion distribution induced by energetic charged particles in a mouse model tissue", Proc Natl Acad Sci USA 2015

Zuwendungsempfänger: Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Grüneburgplatz 1, 60323 Frankfurt am Main		Förderkennzeichen: 02 NUK 017F
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt F		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2012 bis 31.07.2017	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 483.408,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Rödel	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Für die anti-inflammatorische Wirkung einer niedrig dosierten Strahlentherapie (LD-RT: Low Dose Radiation Therapy) konnten in den vergangenen Jahren eine Reihe zugrunde liegender Mechanismen beschrieben werden. Bemerkenswerterweise zeigten die in diesem Zusammenhang bekannten Effekte nicht-lineare und biphasische Dosis-Effekt-Beziehungen, deren ursächliche Mechanismen noch nicht bekannt sind. In dem Projekt soll entsprechend die Fragestellung, ob und in welchem Umfang die Anwendung von Radon und dicht-ionisierender Strahlung, ebenso wie eine Bestrahlung mit niedrigen Dosen von Röntgenstrahlen, *in vitro* und *in vivo* zu diskontinuierlichen Wirkungsbeziehungen führen und welche zugrunde liegenden molekularen Mechanismen existieren, untersucht werden. Dazu werden als mögliche übergeordnete Regulationsmechanismen die Rolle der DNA-Reparatur, der zellulären Stressantwort und der Aktivität von reaktiven Sauerstoffradikalen bzw. antioxidativen Systemen in der Modulation von Entzündungsprozessen evaluiert. Diese Untersuchungen bilden zudem eine Grundlage für ein vertieftes Verständnis der Modulation von Adhäsionsprozessen (TP Fournier), der NF- κ B-Aktivierung (TP Cardoso), des cholinergen System (TP Layer) und von Ionenkanälen (TP Thiel) nach Bestrahlung.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Der erste Themenkomplex beinhaltet mechanistische Untersuchungen zur Rolle der DNA-Doppelstrangbruchreparatur für die Ausprägung von diskontinuierlichen Dosis-Wirkungsbeziehungen in Endothelzellen und Leukozyten nach Radon-, Photonen- und Kohlenstoff-Bestrahlung.
- AP2: Gegenstand dieses Themenkomplexes sind Analysen zur Relevanz der zellulären Stressantwort (Hitzeschockproteine, Danger Signale) in Endothelzellen und Leukozyten.
- AP3: In diesem Arbeitspaket wird konsekutiv in Endothelzellen und Leukozyten die Produktion von Reactive Oxygen Species (ROS) und die Rolle antioxidativer Systeme (Gluthation und Glutamylcysteinsynthase) mit der Induktion/Ausprägung von diskontinuierlichen Dosis-Wirkungsrelationen und der Modulation von Entzündungsprozessen in Beziehung gesetzt.
- AP4: Unklar ist zudem, in welchem Ausmaß distinkte Dosen an Radon und Röntgenstrahlen zu diskontinuierlichen Dosis-Effekt-Beziehungen *in vivo* beitragen. Gegenstand des Themenkomplexes stellen Untersuchungen zur Relevanz möglicher Schlüsselmechanismen (DNA-Reparatur, Transkriptionsfaktoren, ROS) für nicht-lineare Dosis-Wirkungsbeziehungen im Modell der hTNF- α transgenen Maus dar.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im vorangegangenen Berichtszeitraum zeigten erste Pilotexperimente mit Kohlenstoff- und Helium-Ionenbestrahlung eine differentielle, diskontinuierliche Regulation der intrazellulären Produktion reaktiver Oxygen-Spezies (ROS) sowie der Aktivität und Expression von Komponenten des antioxidativen Systems in Endothelzellen. Im vorliegenden Berichtszeitraum wurden diese Experimente in mehreren Schwerionen-Bestrahlungsexperimenten (He-Ionen: n = 3; C-Ionen: n = 4; jeweils Triplikate) reproduziert und mit der Adhäsionsfähigkeit von Leukozyten an TNF- α stimulierte, bestrahlte primäre humane dermale mikrovaskuläre Endothelzellen (HMVEC) in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Fournier (TP Fournier) korreliert. Dabei bestätigte sich, ähnlich wie in vorherigen bereits publizierten Experimenten unserer Arbeitsgruppe mit Röntgenstrahlung (Large et al., 2015, 2014) eine diskontinuierliche Dosis-Wirkungsbeziehung hinsichtlich ROS-Gehalt, Superoxid-Dismutase (SOD)-Expression und -Aktivität. Das lokale ROS-Maximum war dabei jedoch mit zunehmendem LET hin zu niedrigeren Dosen (0,1 Gy bei C-Ionen, LET = 325 keV/ μ m in Wasser; 0,5 Gy bei He-Ionen, LET = 76 keV/ μ m) verschoben im Vergleich zu Röntgenstrahlung. Zudem waren die Effekte bei Schwerionen-Bestrahlung deutlich geringer ausgeprägt, was auch mit einer weniger stark ausgeprägten Adhäsionsminderung korrelierte. Insgesamt zeigen unsere Versuche, dass immunmodulierende Effekte im Niedrigdosisbereich abhängig von Strahlenqualität und -energie sind was insbesondere für die Strahlentherapie benignen aber auch malignen Erkrankungen von großer Relevanz ist.

4. Geplante Weiterarbeiten

In weiterführenden Arbeiten wird der Einfluss von niedrigen Strahlendosen auf die DNA-Reparatur in Leukozyten (AP1) sowie auf das *High-mobility group box 1 protein* (HMGB1)-vermittelte *Danger Signaling* von Endothelzellen und Leukozyten (AP2) detailliert untersucht. Hierbei werden insbesondere zugrundeliegende Mechanismen zur Ausprägung diskontinuierlicher nach Radon-, Photonen- und Partikelstrahlung miteinander verglichen. Die Bedeutung des antioxidativen Systems für diskontinuierliche anti-inflammatorische Prozesse konnte in unseren bisherigen Untersuchungen als eine der Ursachen identifiziert werden. Hierbei spielt insbesondere der Transkriptionsfaktor Nrf2 als Regulator von antioxidativen Enzymen wie SOD, Glutathion-Peroxidase und Catalase eine entscheidende Rolle nach Photonenbestrahlung. Der Einfluss des antioxidativen Systems auf Entzündungsreaktionen und dessen Regulation durch miRNAs wird in weiteren Versuchen nach Partikel- und Radonbestrahlung im Vergleich zu Photonenbestrahlung wird im Rahmen von AP3 *in vitro* sowie im AP4 *in vivo* (Modell der hTNF- α transgenen Maus) untersucht.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Rödel F, Balermipas P.: Anti-epidermal growth factor receptor immunotherapy in combination with cisplatin chemoradiation for patients with advanced head and neck carcinoma-biological and clinical limitations of the triple treatment. *Transl Cancer Res* 2016;5: 199-202

Erbeldinger N, Merz F, Hehlhans S, Ktitareva S, Bertulat B, Meyer S, Babel L, Grunewald M, Cardoso C, Meckel T, Rödel F, Fournier C.: (Low-dose) Irradiation and anti-inflammatory effects in endothelial cells. *GSI Reports* 2016

Hehlhans S, Oppermann J, Merz F, Erbeldinger N, Weipert F, Fournier C, Rödel C, Rödel F.: Bestrahlung mit Schwerionen führt zu einer diskontinuierlichen Induktion reaktiver Sauerstoffspezies im Niedrigdosisbereich bei Endothelzellen. Abstract bei der 22. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, Mannheim, 2016; *Strahlenther Onkol*, 2016;192, Supplement 1: 101

Zuwendungsempfänger: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Schlossplatz 4, 91054 Erlangen		Förderkennzeichen: 02 NUK 017G
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt G		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2012 bis 31.07.2017		Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 636.516,00 EUR		Projektleiter: PD Dr. Gaipf

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Die entzündungshemmende und –modulierende Wirkung von Radon und X-rays (Low Dose Radiation Therapy, LDRT) soll *in vitro* und *in vivo* untersucht werden. Der Fokus vom Teilprojekt G liegt auf der Analyse von immunologischen Gefahrensignalen und der Modulation der Entzündung in humanen Tumornekrosefaktor- α (hTNF- α) transgenen Mäusen (entwickeln eine chronische Polyarthrit) und in Patienten mit entzündlichen Erkrankungen nach Therapie mit LDRT oder Radon. Ein Hauptziel ist der Vergleich des spezifischen Immunstatus von Patienten, welche mit LDRT behandelt wurden und mit solchen, welche in Radonbädern oder –stollen α -Strahlung exponiert wurden. Mittels Mehrfarbendurchflusszytometrie werden Immunzell(sub)populationen im peripheren Blut der Patienten vor, während und nach der Exposition analysiert. Des Weiteren werden Monozyten des peripheren Blutes der Patienten *ex vivo* zu Makrophagen differenziert und deren funktionellen Aktivität (Phagozytose, Zytokinfreisetzung, Vitalität) nach Exposition mit niedrig dosierter Strahlung unterschiedlicher Qualität bestimmt und verglichen. In Abhängigkeit der Ergebnisse der Immunzellpopulations-Analysen, werden analoge funktionelle Tests mit anderen Immunzellen durchgeführt. Das zweite Hauptziel ist die Aufdeckung der zellulären und molekularen Mechanismen, welche zur Verbesserung des Krankheitsverlaufes der chronischen Polyarthrit in hTNF- α transgenen Mäusen nach Exposition mit X-rays und Radon führen. Die Radon-Exposition der Tiere wird beim Verbundpartner Dr. Kraft durchgeführt. Ein Fokus bei den Tiermodellen ist ebenfalls die Analyse von immunmodulierenden Gefahrensignalen und Untersuchungen von Inflammationsgewebe, Osteoklasteninfiltration und Knorpeldestruktion in den Gelenken der Mäuse. Das Biomaterial steht den anderen Projektpartnern für ihre Analysen zur Verfügung.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Die Arbeitshypothese ist, dass Röntgen- und/oder Radonbestrahlung die Populationen und Funktionen von Immunzellen sowie die Sekretion von Gefahrensignalen und Zytokinen moduliert und somit eine anti-entzündliche Mikroumgebung induziert.

- AP1: Bestimmung des spezifischen Immunstatus von Patienten vor, während und nach der Behandlung mit Röntgenstrahlung oder Radon Exposition.
- AP2: Funktionelle *ex vivo* Analysen von Monozyten/Makrophagen und weiteren Immunzellen von Patienten nach Behandlung mit LDRT oder Radon.
- AP3: Untersuchung des Krankheitsverlaufes der chronischen Polyarthrit an hTNF- α transgenen Mäusen nach Exposition mit X-rays oder Radon.
- AP4: Analyse von immunmodulierend wirkenden Gefahrensignalen im Serum der Mäuse vor, während und nach Exposition mit X-rays oder Radon.
- AP5: Untersuchung von Inflammationsgewebe, Osteoklasteninfiltration und Knorpeldestruktion in Gelenken der hTNF- α transgenen Mäuse vor und nach Bestrahlung mit unterschiedlichen Strahlenqualitäten und -dosen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die IMMO-LDRT01 Studie (NCT02653079) ist im April 2016 gestartet und hat erfolgreich die ersten Patienten rekrutiert. Diese Studie untersucht die immunologischen Wirkungen von lokal applizierten niedrigdosierten Röntgenstrahlen auf das humane Immunsystem und Schmerzempfinden bei Patienten mit schmerzhaften entzündlichen Erkrankungen. Sie wird im direkten Vergleich zur Wirkung niedrigdosierter Radon-Strahlung (RAD-ON01 und RAD-ON02) durchgeführt. Die Analysen der Serumproben der RAD-ON01-Studie sind abgeschlossen. Einige Modulationen im Verlauf der Therapie wurden festgestellt, insbesondere war die Konzentration des pro-inflammatorischen Zytokins IL-18 bei einigen Patienten zeitlich begrenzt oder lang anhaltend reduziert. Die Ergebnisse aus der RAD-ON01 Studie wurden zur Begutachtung bei *Autoimmunity* eingereicht. Zwei weitere Publikationen, welche die von uns entwickelten Immunphänotypisierungsassays beschreiben, wurden ebenfalls eingereicht und zwar bei *Cytometry Part A* und beim *International Journal of Molecular Sciences*. Die Dissertationsschrift, welche sich mit der Wirkung ionisierender Strahlung auf das humane Immunsystem befasst, wurde ebenfalls abgeschlossen und eingereicht. Die Verteidigung der Promotion findet am 21.07.2016 statt. Bei der RAD-ON02 Studie gibt es Verzögerungen, da nach zahlreichen Besprechungen mit der Regierung von Oberfranken, welche diese Studie als interventionelle Studie einstufen, eine Abklärung beim BfArM notwendig ist. Die für die geplanten *in vivo* Röntgenbestrahlungs-Versuche der APs 2, 3, 4 und 9 in Erlangen nötigen Protokolle wurden etabliert und die zugehörigen Versuche durchgeführt. Die dabei entstandene enge Zusammenarbeit der APs sowie die etablierten Workflows in der Koordinierungsphase sowie im Labor vereinfachte die Planung der ersten Radon-Versuche an der GSI erheblich. Für Herrn Dr.-Ing. Benjamin Frey und Frau Lisa Deloch wurden Gastverträge an der GSI abgeschlossen. Ein erster *in vivo* Versuch in der Radonkammer konnte im Juni erfolgreich abgeschlossen werden. Die Planung und Durchführung dieses Versuches erfolgte in enger Zusammenarbeit mit AP1, 2, 3, 4 und 9. Parallel wurde mit der Anfertigung der Dissertationsschrift, welche im September abgeschlossen werden soll sowie der Verfassung eines ersten Papers, welches Teile der Dissertation beinhalten wird, begonnen. Zusätzlich wurde ein Review Artikel zur Thematik veröffentlicht. Die Untersuchungen der murinen FLS wurden im Rahmen einer Masterarbeit fortgesetzt. Hier soll der Einfluss der von durch bestrahlte FLS freigesetzten Zytokine auf den Phänotyp von Makrophagen untersucht werden. Die dafür nötigen Protokolle wurden entwickelt und etabliert. Es zeigte sich, dass selbst pro-inflammatorisch geprimte Knochenmarkszellen mit Hilfe von Zytokincocktails zu anti-inflammatorischen M2 Makrophagen differenziert werden können. In weiteren Versuchen soll nun der Einfluss bestrahlter FLS auf die Differenzierung der Makrophagen untersucht werden. Die Auswertung des Mineralisierungsversuchs bei Osteoblasten zeigte, dass eine Dosis von 0.5 Gy zu einer signifikant erhöhten Mineralisierungsrate führt, während eine Dosis von 2.0 Gy diese signifikant hemmt. Weitere Untersuchungen zu Zytokinleveln und Genexpression stehen vor dem Abschluss. Um feinere Unterschiede in Osteoblasten in Tibien bestrahlter Mäuse feststellen zu können wurde die Isolation von RNA aus Pfoten sowie Kniegelenken etabliert, um in zukünftigen Versuchen veränderte Genexpression nach Bestrahlung mittels qPCR untersuchen zu können.

4. Geplante Weiterarbeiten

Durchführung der IMMO-LDRT01 Studie, für welche die Rekrutierung von 100 Patienten vorgesehen ist. Wie bereits in der RAD-ON01 Studie, wird auch hier ein Probenaustausch mit den anderen Arbeitspaketen stattfinden. Der Start der RAD-ON02 Studie ist für 2017 geplant. Deren Ablauf, inklusive des Probenaustausches zwischen den einzelnen Arbeitspaketen wird in den kommenden Monaten im Detail ausgearbeitet, ebenso die Anfragen beim BfArM. Außerdem werden detaillierte und vergleichende Analysen der bereits gesammelten Daten erfolgen.

Die Fertigstellung der Dissertation zu den prä-klinischen Modellsystemen ist bis Ende September 2016 geplant, und eine Publikation hierzu wird eingereicht werden. Für eine Folgepublikation fehlen noch Experimente, welche nach Fertigstellung der Dissertation vervollständigt werden sollen. Die im Q2 2016 begonnene Masterarbeit soll ebenfalls bis Ende des Jahres fertiggestellt werden. Weitere *in vivo* Versuche sollen sowohl mit Röntgenstrahlung (Erlangen) als auch mit Radon (GSI) erfolgen. Ein Teil der Versuche wird erneut in Zusammenarbeit mit AP1, 2, 3, 4 und 9 erfolgen. Diese Versuche sind für das Q4 2016 geplant und die Zuchten der Tiere werden entsprechend aufgestockt. Um einen Mehrwert aus den *in vivo* Versuchen zu erhalten, soll in Zukunft neben den bereits etablierten Parametern zusätzlich auch RNA aus den behandelten Gelenken sowie Synovialflüssigkeit untersucht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

(a) Deloch et al., *Front Oncol.* 2016 Jun 20;6:141. doi: 10.3389/fonc.2016.00141. (b) Kinzel et al., *Oncotarget.* 2016 Jun 1. doi: 10.18632/oncotarget.9774. (c) Mavragani et al., *Toxicol. Res.*, 2016, 5, 12 (d) Finkel et al., *Oncoimmunology dx.doi.org/10.1080/2162402X.2015.1101206*

Zuwendungsempfänger: Bundesamt für Strahlenschutz, Willy-Brandt-Str. 5, 38226 Salzgitter		Förderkennzeichen: 02 NUK 024A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ZiSS: Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die Strahlenüberempfindlichkeit und –resistenz beeinflussen; Teilprojekt 1		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2012 bis 30.06.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 375.472,00 EUR	Projektleiter: Dr. Hornhardt	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In dem Verbundprojekt sollen in humanen Zelllinien mit genau charakterisierter Strahlenempfindlichkeit veränderte Gene bzw. Proteine erfasst werden. Durch eine integrative Analyse von molekularen Daten verschiedener Ebenen (Genom, Transkriptom, Epigenom, Proteom und Phosphoproteom) sollen deregulierte Netzwerke und deren zentrale Effektorgene/-proteine identifiziert werden. Über funktionelle *in vitro* und *in vivo* Analysen soll die Bedeutung von Kandidatengen in der Signalkaskade nach Strahlenschädigung in den verschiedenen Arbeitspaketen näher untersucht werden, dabei insbesondere bereits im Vorhaben 02NUK007C identifizierte Kandidatenproteine. Über zeitaufgelöste Perturbationsexperimente und die Erstellung mathematischer Modelle aus den gewonnenen Daten sollen involvierte Signalkaskaden und potentielle molekulare Angriffspunkte systembiologisch erfasst werden. Mit Hilfe von *in vitro* und *in vivo* (Maus-Xenograft) Experimenten wird dann verifiziert, ob und wie molekular zielgerichtete strahlensensibilisierende und -protektive Substanzen („small molecules“) diese Signalwege beeinflussen. Ziel ist, die molekularen Mechanismen der strahlensensitivitätsmodulierenden Netzwerke und die Wirkung dieser pharmakologischen Substanzen aufzuklären. Das Verbundprojekt besteht aus 5 Projektpartnern: Bundesamt für Strahlenschutz, AG-SG1.1, Koordination und AP1 (Dr. S. Hornhardt, Dr. M. Gomolka), Helmholtzzentrum München, Abteilung für Strahlenzytogenetik, AP2 (Prof. Dr. H. Zitzelsberger, Dr. V. Zangen), AP3 (Prof. Dr. H. Zitzelsberger, Dr. K. Unger), Charite Berlin, Institut für Pathologie, AP4 (Prof. Dr. Nils Blüthgen), Universitätsklinikum Essen, Institut für Zellbiologie, AP5 (Prof. Dr. V. Jendrossek), LMU München, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, AP6 (Prof. Dr. Prof. Dr. K. Lauber). In dem hier vorliegenden Bericht wird AP1 „Identifizierung und Validierung von Targetproteinen“ beschrieben. Ziel ist, strahlenregulierte Proteine in strahlenempfindlichen und strahlenresistenten Zellen zu identifizieren. Diese veränderte Expression der Proteine nach Bestrahlung wird durch Proteomanalyse erkannt und sollte sich in unterschiedlich strahlenempfindlichen Zellen unterscheiden. Dazu sollen sowohl bereits charakterisierte humane Zellen (02NUK007C), als auch an Kandidatengen regulierte Zelllinien und strahlenresistente Zelllinien der Verbundpartner eingesetzt werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Arbeitspaket 1: Identifizierung und Validierung von Targetproteinen

- AP1: Proteom-Profile von Zellkulturmodellen strahlenüberempfindlicher normaler Zellen und strahlenresistenter HNSCC-Zellen (BfS/HMGU/LMU)
- AP2: Validierung regulierter Proteine in Proteinextrakten aus den verschiedenen Zelllinien und zusätzlich in Proteinextrakten aus stimulierten/nicht-stimulierten Lymphozyten (BfS)
- AP3: Proteom-Profile von Modellzelllinien mit verminderter oder verstärkter Genexpression von Targets (BfS/HMGU/LMU)

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Die Ergebnisse der Proteomprofile von Zellkulturmodellen strahlenüberempfindlicher und normaler Zellen wurden mit mikroRNA-Daten aus AP2 zusammengeführt. Die Ergebnisse der Proteomprofile strahlenüberempfindlicher, strahlenresistenter und normaler HNSCC-Zellen mit Hilfe der 2D-DIGE-Technik sind abgeschlossen. Die Ergebnisse dieser Analyse werden zusammengestellt und den Partnern übermittelt.
- AP2: Die Validierung der bisherigen Kandidatenproteine in den lymphoblastoiden Zelllinien wurde abgeschlossen und die Ergebnisse mit aktueller Literatur verglichen. Die Daten zur Proteomanalyse sind abschließend ausgewertet und für eine Publikation vorbereitet. Die zusätzliche Validierung der MCM7 Expression in den drei unterschiedlichen HNSCC-Zelllinien mittels Westernblots wurde erfolgreich durchgeführt und die strahleninduzierten Effekte konnten auch hier bestätigt werden.
- AP3: Die Zelllinien mit verminderter oder verstärkter Genexpression wurden von AP2 generiert. Ein Zellgemisch mit überexprimiertem MCM7 zeigte bereits einen Einfluss auf Strahlenempfindlichkeit bzw. das Zellüberleben. Eine weitere Charakterisierung der Klone führte zu keinem Ergebnis.

Das Abschlusstreffen des ZiSS-Verbundes fand am 11./12. Mai 2016 beim Verbundpartner LMU in München-Großhadern statt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die geplanten Arbeiten wurden abgeschlossen und für weitere Arbeiten mit dem Verbund ein Folgeantrag gestellt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

In Kooperation mit der DoReMi-Studie (Low Dose Research towards Multidisciplinary Integration): Hauptmann M, Haghdoost S, Gomolka M, Sarioglu H, Ueffing M, Dietz A, Kulka U, Unger K, Babini G, Harms-Ringdahl M, Ottolenghi A, Hornhardt S.: Differential Response and Priming Dose Effect on the Proteome of Human Fibroblast and Stem Cells Induced by Exposure to Low Doses of Ionizing Radiation. *Radiat Res.* 2016;185(3):299-312

Michna A, Braselmann H, Selmsberger M, Dietz A, Hess J, Gomolk M, Hornhardt S, Blüthgen N, Zitzelsberger H, Unger K.: Natural Cubic Spline Regression Modeling Followed by Dynamic Network Reconstruction for the Identification of Radiation-Sensitivity Gene Association Networks from Time-Course Transcriptome Data. *PlosOne* submitted

Eine Publikation zur Proteomanalyse unterschiedlich strahlenempfindlicher Zelllinien ist in Vorbereitung.

Zuwendungsempfänger: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 024B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ZiSS: Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die Strahlenüberempfindlichkeit und –resistenz beeinflussen; Teilprojekt 2		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2012 bis 30.06.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 377.780,00 EUR	Projektleiter: Dr. Unger	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In dem Verbundprojekt sollen in humanen Zelllinien mit genau charakterisierter Strahlenempfindlichkeit veränderte Gene bzw. Proteine erfasst werden. Durch integrative Analyse von molekularen Daten verschiedener Ebenen (Genom, Transkriptom, Epigenom, Proteom und Phosphoproteom) sollen deregulierte Netzwerke und deren zentrale Effektorgene/-proteine identifiziert werden. Über funktionelle *in vitro* und *in vivo* Analysen soll die Bedeutung von Kandidatengenen in der Signalkaskade nach Strahlenschädigung in den verschiedenen Arbeitspaketen näher untersucht werden und dabei insbesondere bereits im Vorhaben 02NUK007C identifizierte Kandidatenproteine. Über zeitaufgelöste Perturbationsexperimente und die Erstellung mathematischer Modelle aus den gewonnenen Daten sollen involvierte Signalkaskaden und potentielle molekulare Angriffspunkte systembiologisch erfasst werden. Mit Hilfe von *in vitro* und *in vivo* (Maus-Xenograft) Experimenten wird dann verifiziert, inwieweit zielgerichtete strahlensensibilisierende und -protektive Substanzen („small molecules“) diese Signalwege beeinflussen. Ziel ist, die molekularen Netzwerke, welche die Strahlensensitivität modulieren und die Wirkung von pharmakologischen Substanzen auf diese Netzwerke aufzuklären.

Das Verbundprojekt besteht aus 5 Projektpartnern: Bundesamt für Strahlenschutz, AG-SG1.1, Koordination und AP1 (Dr. S. Hornhardt, Dr. M. Gomolka), Helmholtz-Zentrum München, Abteilung für Strahlenzytogenetik, AP2 (Prof. Dr. H. Zitzelsberger, Dr. J. Heß), AP3 (Prof. Dr. H. Zitzelsberger, Dr. K. Unger), Charite Berlin, Institut für Pathologie, AP4 (Prof. Dr. Nils Blüthgen), Universitätsklinikum Essen, Institut für Zellbiologie, AP5 (Prof. Dr. V. Jendrossek), LMU München, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, AP6 (Prof. Dr. Prof. Dr. K. Lauber).

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP2: „Identifizierung von Targetproteinen mittels genomischer und epigenomischer Charakterisierung“

- Generierung von HNSCC-Tumorzelllinien oder hTERT immortalisierten normalen Zellen mit über- und unterexprimierten Targets (FANCA, MCM7 und SerpinB9) (HMGU/LMU)
- „Omics“-Charakterisierung von Zelllinien-Modellen aus AP2.1 mit über- und unterexprimierten Targets (FANCA, MCM7) (HMGU)
- „Omics“-Charakterisierung von Zellkulturmodellen strahlenüberempfindlicher normaler Zellen und strahlenresistenter Zellen aus dem Hals-Kopf-Bereich (HMGU/BfS/LMU)

AP3: „Integrative Datenanalyse“

- Primäranalyse und Organisation der Daten aus der „omics“-Charakterisierung von Zelllinien aus AP2 (HMGU/BfS/LMU)
- Integration der Daten der verschiedenen molekularen Ebenen und der Phänotypisierungs-Daten aus AP1 und AP2 (HMGU/BfS/LMU/IFZ)
- Berechnung von Korrelationsmatrizen aus Daten der verschiedenen molekularen Ebenen (HMGU)
- Identifizierung der molekularen Regulationsnetzwerke und Zielmoleküle zur Strahlenüberempfindlichkeit/-resistenz (HMGU/CUB)

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP2: „Identifizierung von Targetproteinen mittels genomischer und epigenomischer Charakterisierung“

Um den Einfluss der potentiell Radiosensitivitäts-modulierenden Kandidatengene FancA und MCM7 in HNSCC-Zellen zu untersuchen, wurden tumorigene HNSCC-Zelllinien mit Doxycyclin-induzierbarer Expression beider Kandidatengene generiert. Die Kinetik der induzierbaren Expression wurde analysiert, die transduzierten Zellgemische anschließend subkloniert. Die stabilen Subklone wurden an AP5 für die in vivo Analysen übergeben. Sowohl in vitro als auch in vivo konnte eine sehr gute Doxycyclin-induzierbare Expression beider Kandidatengene gezeigt werden. Für FancA konnte bislang weder in vitro noch in vivo eine signifikante Steigerung der Strahlenresistenz in Cal33 Zellen nachgewiesen werden. Da es sich per se um eine sehr resistente HNSCC-Zelllinie handelt, wird derzeit der Einfluss von FancA in weiteren Koloniebildungstests nach gamma-Bestrahlung in Kombination mit Cisplatin untersucht. Für das Kandidatengen MCM7 konnte in vitro keine erhöhte Radiosensitivität nach gamma-Bestrahlung im Koloniebildungstest gezeigt werden (Zellgemisch und Subklone). Darüber hinaus konnte für weitere Endpunkte nach Bestrahlung (Viabilität, Zellzyklus und Apoptose) kein Einfluss der induzierten MCM7-Expression nachgewiesen werden. In vivo führte die MCM7-Induktion jedoch zu einer tendenziellen Steigerung der Strahlenresistenz dieser Zellen (AP5). Daher wird derzeit der Einfluss der MCM7-Überexpression auf die Koloniebildung nach Bestrahlung in Kombination mit Cisplatin analysiert. Von AP6 wurden drei HNSCC-Zellklone mit unterschiedlicher Radiosensitivität erhalten und zytogenetisch mittels SKY und Array-CGH charakterisiert. Zwei der drei Klone wurden für weitere Transkriptomanalysen ausgewählt (siehe unten AP3).

AP3 „Integrative Datenanalyse“

Von einer HNSCC-Zelllinie wurden derzeit ein besonders strahlenempfindlicher und ein besonders strahlenresistenter Klon zusammen mit nichtveränderten parentalen Zellen einer zeitaufgelösten Transkriptom-Microarray-Analyse unterzogen, um die Genregulatorischen Netzwerke zu rekonstruieren. Des Weiteren wurden die Zellen bezüglich ihres Karyotyps (SKY) und genomischen Kopienzahlstatus (aCGH) untersucht. Als zentrales Ergebnis wurde die Perturbation des Senescence-Associated Secretory Phenotype SASP Signalweges herausgearbeitet. Die Arbeit wurde in Journal Radiation Oncology veröffentlicht. Des Weiteren wurde ein Arbeitsablauf für die differentielle Expressionsanalyse von zeitaufgelösten Transkriptomdaten mit anschließender Netzwerkrekonstruktion und Netzwerkanalyse anhand der LUCY Transkriptomdaten entwickelt und dieser in Form des R-Softwarepaketes SplineTimeR und eines Manuskripts im Journal PLoS ONE veröffentlicht.

Das 1. Halbjahres-Meeting 2016 des ZiSS-Verbundes fand am 11./12. Mai 2016 am LMU Klinikum Campus Großhadern statt. Teilnehmer für AP2/3 waren Julia Heß, Horst Zitzelsberger und Kristian Unger.

4. Geplante Weiterarbeiten

Abschlussexperimente zur Untersuchung der Radiosensitivität von Kopf-Hals-Tumor-Zelllinien durch die regulierte Expression von Kandidatengen in Kombination mit Cisplatin.

Analyse der in vivo Radiosensitivität von drei HNSCC-Zellklonen mit veränderter Radioresistenz nach in vitro Selektion (AP5): Omics-Analysen der ex vivo Proben aus den Tierversuchen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Manuskript *FANCA overexpression confers radioresistance to cells of head and neck squamous cell carcinoma*. Julia Hess, Verena Zangen, Kristian Unger, Ludwig Hieber, Herbert Braselmann, Igor Gimenez-Aznar, Agata Michna, Guido Drexler, Anna Friedl, Horst Zitzelsberger, Kirsten Lauber. Geplante Einreichung bei Cancer Letters Sommer 2016.

Veröffentlicht: *Natural Cubic Spline Regression Modeling Followed by Dynamic Network Reconstruction for the Identification of Radiation-Sensitivity Gene Association Networks from Time-Course Transcriptome Data*. Agata Michna, Herbert Braselmann, Martin Selmsberger, Anne Dietz, Julia Hess, Maria Gomolka, Sabine Hornhardt, Nils Blüthgen, Horst Zitzelsberger and Kristian Unger, akzeptiert bei PLoS ONE (Juli 2016)

Transcriptomic analyses of the radiation response in head and neck squamous cell carcinoma subclones with different radiation sensitivity: time-course gene expression profiles and gene association networks. Agata Michna, Ulrike Schötz, Martin Selmsberger, Horst Zitzelsberger, Kirsten Lauber, Kristian Unger and Julia Hess Radiation Oncology (2016) 11:94 DOI 10.1186/s13014-016-0672-0

Softwarepaket SplineTimeR bei R Software Repository Bioconductor für die zeitaufgelöste differentielle Expressionsanalyse von omics Expressionsdaten und der Rekonstruktion von genregulatorischen Netzwerken. (<https://www.bioconductor.org/packages/release/bioc/html/splineTimeR.html>)

Zuwendungsempfänger: Ludwig-Maximilians-Universität München, Geschwister-Scholl-Platz 1, 8053 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 024C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ZiSS: Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die Strahlenüberempfindlichkeit und –resistenz beeinflussen; Teilprojekt 3		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2012 bis 31.10.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 402.720,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Lauber	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In dem Verbundprojekt sollen in humanen Zelllinien mit genau charakterisierter Strahlenempfindlichkeit veränderte Gene bzw. Proteine erfasst werden. Durch integrative Analyse von molekularen Daten verschiedener Ebenen (Genom, Transkriptom, Epigenom, Proteom und Phosphoproteom) sollen deregulierte Netzwerke und deren zentrale Effektorgene/-proteine identifiziert werden. Über funktionelle *in vitro* und *in vivo* Analysen soll die Bedeutung von Kandidatengenomen in der Signalkaskade nach Strahlenschädigung in den verschiedenen Arbeitspaketen näher untersucht werden, dabei insbesondere bereits im Vorhaben 02NUK007C identifizierte Kandidatenproteine. Über zeitaufgelöste Perturbationsexperimente und die Erstellung mathematischer Modelle aus den gewonnenen Daten sollen involvierte Signalkaskaden und potentielle molekulare Angriffspunkte systembiologisch erfasst werden. Mit Hilfe von *in vitro* und *in vivo* (Maus-Xenograft) Experimenten wird dann verifiziert, ob und wie molekular zielgerichtete strahlensensibilisierende und -protektive Substanzen („small molecules“) diese Signalwege beeinflussen. Ziel ist, die molekularen Mechanismen der strahlensensitivitätsmodulierenden Netzwerke und die Wirkung dieser pharmakologischen Substanzen darauf aufzuklären.

Das Verbundprojekt besteht aus 5 Projektpartnern: Bundesamt für Strahlenschutz, AG-SG1.1, Koordination und AP1 (Dr. S. Hornhardt, Dr. M. Gomolka), Helmholtzzentrum München, Abteilung für Strahlenzytogenetik, AP2 (Prof. Dr. H. Zitzelsberger, Dr. V. Zangen), AP3 (Prof. Dr. H. Zitzelsberger, Dr. K. Unger), Charite Berlin, Institut für Pathologie, AP4 (Prof. Dr. Nils Blüthgen), Universitätsklinikum Essen, Institut für Zellbiologie, AP5 (Prof. Dr. V. Jendrossek), LMU München, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, AP6 (Prof. Dr. K. Lauber).

In dem hier vorliegenden Bericht wird AP6 „Einfluss potenziell radiosensitiverender und radioprotektiver Substanzen“ beschrieben. Ziel ist die Generierung verschiedener radioresistenter HNSCC-Zellklone aus HPV-positiven und -negativen Ausgangszelllinien. Anschließend soll versucht werden, diese mit Hilfe von molekular zielgerichteten Substanzen, die die Signalwege der Strahlenresistenz adressieren, *in vitro* und *in vivo* zu radiosensibilisieren.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Arbeitspaket 6: Einfluss potenziell radiosensitiverender und radioprotektiver Substanzen

AP6.1: Generierung von strahlenresistenten HNSCC-Zelllinien für AP1, AP2 und AP4 (HMGU/LMU)

AP6.2: *In vitro*-Analyse der Strahlenwirkung nach Modulation durch Substanzen, die zielgerichtet in Signalwege angreifen, die im Rahmen des Projektverbundes als potentielle Zielstrukturen für eine therapeutische Manipulation der Strahlenempfindlichkeit identifiziert wurden (LMU/CUB)

AP6.3: *In vivo*-Analyse der Strahlenwirkung nach Behandlung mit Substanzen, die unter AP6.2 strahlensensitivitätsmodulierende Wirkung gezeigt haben (LMU/IFZ)

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Ad 1.: Die Generierung von strahlenresistenten/strahlensensitiven HNSCC-Zelllinien-Klonen konnte erfolgreich abgeschlossen werden. Die erhöhte Radioresistenz/Radiosensitivität der erhaltenen Klone wurde *in vitro* überprüft. Aktuell wird die zelluläre Antwort auf Bestrahlung mechanistisch in Form von DNA Reparatur-, Zelltod- und Transkriptom-Analysen aufgearbeitet. Dies soll im Folgenden weiter vertieft werden.

Die Zell-Klone und davon abgeleitete Proben nach *in vitro* Bestrahlung wurden zur OMICS-Charakterisierung an AP2/AP3 übergeben. Es wurden Karyotypisierungen, SKY-Analysen, aCGH-Untersuchungen, und mRNA-Array-Analysen (statisch und dynamisch nach Bestrahlung) durchgeführt. Nach Übergabe der Zellen an AP5 wurden erste *in vivo* Untersuchungen zu Tumorigenität und Radioresistenz/Radiosensitivität eingeleitet und werden im Folgenden fortgesetzt.

Ad 2.: Im Rahmen der Charakterisierung der Radioresistenz der parentalen HNSCC-Zelllinien konnten die strahlungsinduzierte Seneszenz und die Ausbildung des Seneszenz-assoziierten sekretorischen Phänotyps (SASP) als zentrale Mechanismen der inhärenten Radioresistenz identifiziert werden. Die Produktion individueller SASP-Faktoren und ihr Beitrag zur Radioresistenz wurden auf mRNA-Ebene und auf Sekretom-Ebene (in Zusammenarbeit mit AP4) im Detail untersucht. Dies soll im Folgenden auch für die Subklone mit unterschiedlicher Radiosensitivität erfolgen.

Kombinations-Therapie-Ansätze mit SASP-Inhibitoren wurden entwickelt, um zu evaluieren, ob durch SASP-Blockade eine Durchbrechung der Radioresistenz möglich ist. *In vitro* konnte eine signifikante Reduktion der Freisetzung individueller SASP-Komponenten durch die SASP-Inhibitoren beobachtet werden, begleitet von einem reduzierten klonogenen Überleben. *In vivo*-Versuche in Kooperation mit (AP5) haben diese Beobachtungen bestätigt. Aktuell wird eine detaillierte Analyse/Optimierung der Therapie-Sequenz durchgeführt (siehe Ad 3.).

Ad 3.: Die radiosensibilisierende Wirkung eines SASP-Inhibitors wurde in Kollaboration mit AP5 *in vivo* untersucht. Es zeigte sich, dass die Therapie-Sequenz von entscheidender Bedeutung für den Therapie-Erfolg ist. Es wurden verschiedene Fraktionierungs-Regime in Kombination mit verschiedenen Inhibitor-Applikations-Regimen getestet. Tumorproben wurden molekularbiologisch aufgearbeitet, und die Produktion relevanter SASP-Faktoren wurde auf mRNA-Ebene analysiert. Zusätzlich wurde in Kooperation mit AP4 begonnen, das Gewebe für Luminex-basierte (Phospho-)Proteom-Analysen aufzuarbeiten. Nach Optimierung des Aufarbeitungsprotokolls sollen zentrale SASP-Mediatoren und -Netzwerke auf (Phospho-)Proteom-Ebene untersucht werden.

Sonstiges:

Das 1. Meeting 2016 des Verbundes wurde am 11./12.Mai 2016 an der LMU in München abgehalten. Für AP6 haben Ulrike Schötz und Kirsten Lauber teilgenommen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Das formulierte Arbeitsprogramm für AP6 wird wie geplant weiter bearbeitet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Kinzel, L., Ernst, A., Orth, M., Albrecht, V., Hennel, R., Brix, N., Frey, B., Gaipl, U.S., Zuchtriegel, G., Reichel, C.A., Blutke, A., Schilling, D., Multhoff, G., Li, M., Niyazi, M., Friedl, A.A., Winssinger, N., Belka, C., and Lauber, K. (2016): A novel HSP90 inhibitor with reduced hepatotoxicity synergizes with radiotherapy to induce apoptosis, abrogate clonogenic survival, and improve tumor control in models of colorectal cancer. *Oncotarget* in press.

Michna, A., Schötz, U., Selmansberger, M., Zitzelsberger, H., Lauber, K., Unger, K., Hess, J. (2016): Transcriptomic analyses of the radiation response in head and neck squamous cell carcinoma subclones with different radiation sensitivity: time-course gene expression profiles and gene association networks. *Radiation Oncology* in press.

Zuwendungsempfänger: Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen		Förderkennzeichen: 02 NUK 024D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ZiSS: Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die Strahlenüberempfindlichkeit und –resistenz beeinflussen; Teilprojekt 4		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2012 bis 30.06.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 485.556,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Jendrossek	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Im Rahmen des Verbundprojektes sollen molekulare Zielstrukturen und Signalnetzwerke identifiziert werden, die eine Strahlenüberempfindlichkeit bzw. -resistenz von Tumor- und Normalgewebszellen determinieren, um so neue Ansatzpunkte für die therapeutische Modulation der Strahlenempfindlichkeit zu erhalten. Hierzu werden humane Zelllinien mit definierter Strahlenempfindlichkeit auf verschiedenen molekularen Ebenen (Genom, Transcriptom, Epi-genom, (Phospho)-Proteom) untersucht und die erhaltenen phänotypischen und molekularen Daten einer integrativen Datenanalyse unterzogen, um deregulierte Signalnetzwerke und zentrale Effektorgene/-proteine mit Bedeutung für die Strahlenempfindlichkeit zu identifizieren. Als *proof-of-concept* wird die Expression ausgewählter Kandidatengene in definierten Zellsystemen kontrolliert gesteigert bzw. gemindert, um die funktionellen Konsequenzen der veränderten Expression der Kandidatengene für die zelluläre Strahlenempfindlichkeit *in vitro* (Zellkultur) und *in vivo* (Xenograft-Mausmodell) zu verifizieren. Mithilfe zeitaufgelöster Perturbationsexperimente und mathematischer Modelle soll der Einfluss der veränderten Kandidatengen-Expression auf Signalnetzwerke modelliert und auf Basis dieser Modelle neue Angriffspunkte für potentielle radiosensibilisierende/ radioprotektive Substanzen vorher gesagt werden. Die Effektivität potentiell strahlensensitivitätsmodulierender Substanzen wird anschließend *in vitro* und *in vivo* überprüft.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Projekt ist Teilprojekt eines Verbundes dessen 6 Arbeitspakete von 5 Projektpartnern in München (BfS, LMU, HMGU), Berlin (CUB) und Essen (IFZ) gemeinsam bearbeitet werden.

- AP1: Identifizierung und Validierung von Targetproteinen
- AP2: Identifizierung von Targetgenen mittels (epi)genomischer Charakterisierung
- AP3: Integrative Datenanalyse
- AP4: Systemanalyse von Kandidaten-Targets
- AP5: Verifizierung von neuen molekularen Zielstrukturen
- AP6: Einfluss potenziell radiosensitiverender und radioprotektiver Substanzen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeiten des IFZ in AP5.1 und 5.2:

Es gelang ein zweites potentiell Radiosensitivitäts-modulierendes Kandidatengen in einer tumorigenen HNSCC Zelllinie mittels eines Doxycyclin-induzierbaren Systems (vgl. Zwischenbericht 2015/2) *in vitro* als auch *in vivo* über Doxycyclin zu induzieren. Allerdings ließ sich nach Expan-

sion von Einzelklonen weder die Induzierbarkeit noch eine gesteigerte Radiosensitivität in vitro und in vivo validieren.

Arbeiten des IFZ in AP6.1 und 6.3:

Die in vivo Untersuchungen zur Radiosensitivitätsmodulation von HNSCC Xenografttumoren (zwei Zelllinien) durch den in vitro als radio-sensibilisierend identifizierten small molecule Inhibitor (Substanz 2) wurden fortgeführt. Dabei wurden eine Kombinationstherapie aus fraktionierter Bestrahlung und der wiederholten Gabe von Substanz 2 in unterschiedlichen Therapieprotokollen mit den Effekten der Einzeltherapien und einer Lösungsmittelkontrolle im Xenograftmodell verglichen. Dabei wurden zum einen die Untersuchungen in den Einzelgruppen mit einer größeren Anzahl von Mäusen fortgesetzt, um das Ergebnis statistisch abzusichern. Zum anderen wurden in einem zusätzlichen Versuch die Tumoren unmittelbar nach Therapieende zur Überprüfung der Signalwegsmodulation entnommen (laufende Experimente). Außerdem wurde die in vivo Radiosensitivität von zwei weiteren HNSCC-Zelllinien verifiziert und dabei die Wachstumsverzögerung nach fraktionierter Bestrahlung erfasst. Auch hier wurden in einem analogen Experiment Tumorgewebe unmittelbar nach Therapieende entnommen um eine molekularbiologische Untersuchung der isolierten Gewebe bezüglich der nach Bestrahlung deregulierten Signalwege zu ermöglichen (LMU).

Die Verifikation der Deregulation von mittels Genom- bzw. Proteom-Analysen neu identifizierten Kandidatenproteinen mit potentieller Bedeutung für die Normalgewebstoxizität auf mRNA- und Proteinebene wurde weiter fortgeführt (vgl. Zwischenbericht 2015/2). In aktuellen Analysen wird untersucht, ob durch pharmakologische Modulation eines dieser Proteine das Ausmaß strahleninduzierter Normalgewebsschäden reduziert werden kann.

Die Überprüfung der in vivo Strahlensensitivität der drei vom Partner LMU in vitro selektionierten Varianten einer tumorigenen HNSCC Zelllinien mit veränderter Radiosensitivität (vgl. Zwischenbericht 2015/2) steht aufgrund von Verzögerungen u. a. durch zusätzlichen Analysen zur Radiosensitivitätsmodulation durch Substanz 2 noch aus.

Das Halbjahres-Meeting des Verbundes fand am 11./12. Mai 2015 im Klinikum Großhadern, München, als Abschlusstreffen statt. Für AP5 nahmen V. Jendrossek und D. Klein teil.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Abschlussarbeiten folgen dem Arbeitsprogramm.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Neue Publikationen:

Wirsdörfer F., et al.: Extracellular Adenosine Production by ecto-5'-Nucleotidase (CD73) Enhances Radiation-Induced Lung Fibrosis. *Cancer Res.* 2016 May 15;76(10):3045-56.

Publizierte Abstracts:

Wirsdörfer F., et al.: Radiation-induced lung fibrosis: from molecular mechanisms to novel treatment concepts. *Eur J Cancer* 61 (Suppl. 1); S5 (V10) 2016 (Proffered Paper Award auf der EACR24 in Manchester)

Posterpräsentationen:

Klein D., et al.: Mesenchymal stem cell therapy antagonizes radiation-induced endothelial cell damage and metastasis (DEGRO 2016)

Wiesemann A., et al.: Role of the Chemokine Ccl2 for radiation-induced normal tissue damage (DEGRO 2016)

Ein Manuskript ist derzeit bei Antioxid Redox Signal in Revision (# ARS 2016-6748).

Zuwendungsempfänger: Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin		Förderkennzeichen: 02 NUK 024E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ZiSS: Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die Strahlenüberempfindlichkeit und –resistenz beeinflussen; Teilprojekt 5		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2012 bis 31.07.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 375.564,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Blüthgen	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel ist die Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die der zellulären Strahlenüberempfindlichkeit und -resistenz von Tumor- und Normalgewebe zu Grunde liegen. Dabei soll der wissenschaftliche Nachwuchs gefördert und zudem die zukunftsweisende Systembiologie in die Strahlenforschung integriert werden.

Das Projekt ist ein Verbundprojekt mit dem Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), dem Institut für Zellbiologie (IFZ) der Universitätsklinikum Essen, der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Ludwig Maximilians Universität München (LMU) und der Abteilung für Strahlenzytogenetik des Helmholtz Zentrums München (HGMU).

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

CUB ist federführend verantwortlich für die systembiologischen Analysen im Konsortialprojekt, das folgende Arbeitspakete umfasst:

- AP4.1: Eingrenzung der zu untersuchenden Pathways/Zeitpunkte: Mit Hilfe von Luminex-Messungen sollen geeignete Pathways und Zeitpunkte identifiziert werden.
- AP4.2: Semi-quantitative Analyse der Signalnetzwerke in ausgewählten Zelllinien: In ausgewählten Zelllinien werden Modelle der Signalnetzwerke erstellt.
- AP4.3: Validierung der Ergebnisse in einem breiteren Panel von Zelllinien. Vorhersagen des Modells werden in verschiedenen Zelllinien getestet.
- AP4.4: Simulation von Perturbation. Basierend auf dem Modell werden unterschiedliche (evtl. Kombinationen) von kleinmolekularen Inhibitoren verwendet.
- AP4.5: Identifizierung transkriptioneller regulatorischer Netzwerke anhand von Genexpressionsdaten. Aus den Genexpressionsdaten werden regulatorische Netzwerke identifiziert mit Hilfe von mathematischen Modellen sowie Wissen aus Datenbanken.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die zur Modellierung der Signalwege etablierte Software wurde weiterentwickelt. Sie kann nun differenzielle Analysen zwischen zwei oder mehr Zelllinien durchführen, so dass die Unterschiede zwischen zwei oder mehr Zelllinien sehr gut herausgearbeitet werden können. Es ist geplant, diese Software als R-Paket der scientific community zur Verfügung zu stellen. Weiterhin wurde begonnen, eine neue Methode zu etablieren, um Netzwerke zu rekonstruieren. Diese beruht auf Methoden der diskreten Optimierung und der Analyse von Kolaritäten von Perturbationsmessungen. Die gleichen Daten, die zur MRA genutzt werden, können auch durch diese Methode untersucht werden. Gleichzeitig ist diese Methode aber auch geeignet, um deutlich größere Netzwerke zu untersuchen. Erstes Benchmarking mit simulierten Daten bestätigt, dass dieser Ansatz erfolgsversprechend ist und daher weiter verfolgt werden soll.

In Kooperation mit LMU (AG Lauber) wurden die Protokolle zur Probengenerierung für die Luminexmessungen etabliert und verbessert, so dass zeitnah die für die Modellierung wichtigen Messungen der Signalwegsaktivitäten durchgeführt werden können. Weiterhin wurde das Protokoll zur Aufarbeitung von Gewebeproben in Kooperation optimiert, so dass auch die im letzten Jahr identifizierten Seneszenz-assoziierten sekretorischen Phänotyps (SASP)-Faktoren direkt aus Gewebe untersucht werden können.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Vorarbeiten zur Messung der Perturbationsdaten und SASP-Faktoren zur Modellierung der Signalnetzwerke an den von der LMU generierten Klone mit unterschiedlicher Strahlensensitivität sind abgeschlossen, und die Experimente sollen nun in Kooperation mit der LMU durchgeführt werden. Aus diesen Daten sollen mit den verschiedenen im Projekt entwickelten Ansätzen Modelle generiert werden, die dann die Unterschiede der Signalnetze und sekretierten Faktoren auf diesen Modellen werden Modellsimulationen durchgeführt, um mögliche kombinatorische Behandlungen vorherzusagen, welche die Strahlensensitivität beeinflussen (AP4.4). Weiterhin sollen Untersuchungen der SASP-Faktoren im Gewebe etabliert und durchgeführt werden, um die Relevanz der SASP-Faktoren in einem patientennäheren Modellsystem nachzuweisen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

In Kooperation mit dem HMGU (AG Unger) wurde ein Manuskript zur Spline-basierten Analyse von Zeitreihendaten zur Publikation bei PLoS One eingereicht. Diese Publikation ist mittlerweile angenommen.

Zuwendungsempfänger: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Planckstr. 1, 64291 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 025A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Pränatale Entwicklung: In-vitro-Untersuchungen zur Wirkung von dicht und dünn ionisierender Strahlung auf die pränatale Entwicklung; Teilprojekt 1		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2012 bis 31.12.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 419.760,00 EUR	Projektleiter: Dr. Ritter	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das vorrangige wissenschaftliche Anliegen des Projektes ist es, zu einem besseren Verständnis der zytotoxischen und genotoxischen Wirkung ionisierender Strahlung während der pränatalen Entwicklung des Menschen beizutragen. Als In-vitro-Modell werden humane embryonale Stammzellen (hES-Zellen) verwendet. Im Forschungsvorhaben soll dabei die Wirkung von dünn ionisierender Röntgenstrahlung und dicht ionisierender Teilchenstrahlung in Abhängigkeit von der Dosis untersucht werden. Dicht ionisierende Strahlung hat bei gleicher Energiedosis eine höhere biologische Effektivität als dünn ionisierende Strahlung. Dies führte dazu, dass für α -Teilchen und schwere Ionen ein Qualitätsfaktor von 20 festgelegt wurde. Detaillierte Messungen an den weltweit einmaligen Beschleunigeranlagen des GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung bieten die einzigartige Möglichkeit, die strahlenbiologische Wirkung dicht ionisierender Strahlen in dem gesamten für den Strahlenschutz relevanten Bereich zu präzisieren.

Weiterhin kann das Projekt zu neuen Erkenntnissen im Bereich der Grundlagenforschung führen. Es ist vor allem von hoher Relevanz für das Verständnis der DNA-Reparaturmechanismen von hES-Zellen. Bisher ist nur wenig über die Reparatur von DNA-Schäden in pluripotenten hES-Zellen oder ihren differenzierten Abkömmlingen bekannt. In vorangegangenen Studien wurde bislang nur die Wirkung von dünn ionisierenden γ - oder Röntgenstrahlen im Ansatz untersucht, jedoch fehlen weitergehende Kenntnisse über die Genauigkeit der Reparaturprozesse in Abhängigkeit von der Dosis und der Strahlenqualität. Neben dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn leistet das Forschungsvorhaben einen wichtigen Beitrag zur Nachwuchsförderung und zum Kompetenzerhalt in der Strahlenforschung. Die jungen Projektmitarbeiter erhalten eine intensive wissenschaftliche Aus- bzw. Weiterbildung in der Strahlenforschung und in Fortbildungsveranstaltungen wird um potenziellen wissenschaftlichen Nachwuchs geworben.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Verbundvorhaben beinhaltet die folgenden Arbeitspakete (Teilprojekte):

- AP1: Untersuchung der Wirkung von Röntgen- und Ionenstrahlen auf pluripotente und differenzierte hES-Zellen (GSI Helmholtzzentrum, Dr. S. Ritter).
- AP2: Bewertung des Einflusses dünn und dicht ionisierender Strahlung auf die neuronale Entwicklung (Hochschule Albstadt-Sigmaringen, Dr. S. Kadereit).
- AP3: Elektrophysiologische Untersuchung kardialer und neuraler Zellen nach Strahleneinwirkung (Hochschule Aschaffenburg, Prof. Dr. C. Thielemann).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden die Arbeiten zur kardialen Differenzierung nach Röntgenbestrahlung fortgeführt. Insbesondere wurde näher untersucht, ob die Wahl der Differenzierungsmethode einen Einfluss auf strahleninduzierte Veränderungen hat. Hierzu wurden zwei Differenzierungsprotokolle [Lian et al., Nat Protoc. 2013, und Kadari et al., Stem Cell Rev. 2015] verglichen, die augenscheinlich auf dem gleichen Wirkmechanismus, nämlich der Modulation des Wnt-Signalwegs, beruhen. Schon morphologisch ergaben sich jedoch Unterschiede. Während das Lian-Protokoll wenige stark kontrahierende muskelartige Cluster ergab, die von einem inhomogenen Zellrasen umgeben waren, bewirkte die Anwendung des Kadari-Protokolls die Bildung vieler kleiner Organoid-artiger Cluster mit homogenen, epithel-/endothelartigen Nachbarzellen. Die Expressionsanalyse kardialer Marker führte zu dem Schluss, dass das Kadari-Protokoll die Bildung ventrikulärer Zellen begünstigt, während das Lian-Protokoll augenscheinlich nicht zur Bevorzugung spezieller Zelltypen führt. Auch die Differenzierungseffizienz divergierte nach Bestrahlung der embryonalen Stammzellen. Während in der Mehrzahl der Differenzierungsversuche nach Lian eine Röntgenbestrahlung der Ausgangszellen die Entstehung kontrahierender Cluster verhinderte, bildeten sich in den Kadari-Experimenten weniger Cluster, die nach vorläufigen Ergebnissen niedrigere Schlagfrequenzen aufwiesen als die nicht-bestrahlten Kontrollen. Die Inhibierung der Differenzierung ließ sich in beiden Fällen durch mRNA Expressionsanalysen bestätigen. In Kooperation mit dem Helmholtz Zentrum München wurden auch erste Proben für Untersuchungen des Proteoms gewonnen, die derzeit durchgeführt werden. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine Strahlenexposition embryonaler Stammzellen generell zu einer Beeinträchtigung der kardialen Differenzierung führt, die je nach verwendetem Protokoll unterschiedlich stark ausfallen kann. Sowohl die komplette Inhibierung wie auch eine Verminderung der Schlagfrequenz wie sie *in vitro* beobachtet wurde, stellen übertragen auf die embryonale Entwicklung ein erhebliches Strahlenrisiko dar.

Für die Publikation der Ergebnisse bezüglich der Strahlenwirkung auf die entodermale Differenzierung wurden die Analysen zur chromosomalen Stabilität strahlenexponierter embryonaler Stammzellen abgeschlossen. Zur Verbesserung der statistischen Signifikanz wurden weitere PCR-Arraystudien zur strahleninduzierten Beeinflussung von Stammzell-Signalwegen durchgeführt und auf mehrere Zeitpunkte nach der Bestrahlung erweitert. Die Auswertung dieser Arraystudien und die anschließende Verifizierung durch quantitative RT-PCR sind inzwischen abgeschlossen und werden für eine Veröffentlichung zusammengestellt.

Wie in den Berichtszeiträumen zuvor wurden H9 embryonale Stammzellen in neuronale Stammzellen differenziert und die daraus gebildeten Neurosphären dem AP3 zur weiteren elektrophysiologischen Analyse zur Verfügung gestellt.

4. Geplante Weiterarbeiten

In den folgenden 6 Monaten sollen die bei der kardialen Differenzierung nach Lian und Kadari beobachteten epithelialen/endothelialen Begleitzellen immunzytochemisch untersucht werden, um ihren Einfluss auf die strahleninduzierte Veränderung der Differenzierungseffizienz besser beurteilen zu können. Außerdem soll die Wirkung von Kohlenstoffionen auf die entodermale und kardiale Entwicklung untersucht werden. Geplant ist außerdem die Fortführung der Analyse von DNA-Reparaturmechanismen in hES-Zellen nach Bestrahlung und deren Verifikation mittels quantitativer PCR.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Ciliberti G. et al., Differentiation of mouse embryonic stem cells into extra-embryonic endoderm stem cells, p304, GSI Report 2015-1.

Schroeder I. et al., Cardiac differentiation of human embryonic stem cells as a measure for radiation risk assessment in early embryogenesis, p333, GSI Report 2015-1.

Jung M. et al., Disease-specific stem cell models for toxicological screenings and drug development. In Stem Cells in Toxicology and Medicine, Ed: Saura C Sahu, John Wiley & Sons Ltd. (in press).

Zuwendungsempfänger: Hochschule Albstadt-Sigmaringen, Anton-Günther-Str. 1, 72488 Sigmaringen		Förderkennzeichen: 02 NUK 025BX
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Pränatale Entwicklung: In-vitro-Untersuchungen zur Wirkung von dicht und dünn ionisierender Strahlung auf die pränatale Entwicklung; Teilprojekt 2		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2013 bis 31.12.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 267.744,00 EUR	Projektleiter: Dr. Kadereit	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das wissenschaftliche Anliegen dieses Teilprojektes ist es, genauer zu untersuchen, wie sich dünn ionisierende Röntgenstrahlung und dicht ionisierende Teilchenstrahlung auf die Entwicklung des menschlichen Nervensystems auswirken, um zu vergleichen, ob in den Auswirkungen der beiden Strahlungsarten Unterschiede bestehen. Von Mausstudien und Versuchen mit Zelllinien ist bekannt, dass geringe Bestrahlung bereits zu Veränderungen in Genexpressionsmustern in Nervenzellen führen. Es soll nun anhand von hES-Zellen und abgeleiteten *in vitro* Nervensystem-Entwicklungsmodellen genau untersucht werden, inwieweit sich Bestrahlung auf die Entwicklung des menschlichen Gehirns auswirkt und welche Effekte man auf die verschiedenen Entwicklungsstadien (Entstehung der ZNS Vorläuferzellen, NEPs, Entstehung von neuronalen Vorläuferzellen, Entstehung von Neuronenvorläuferzellen und deren Reifung zu funktionellen Neuronen) beobachten kann. Besonders die Bestrahlung mit dicht ionisierender Teilchenstrahlung wird in Darmstadt in Zusammenarbeit mit AP1 ausgeführt werden. Des Weiteren wird auch, in enger Zusammenarbeit mit AP3, aus hES-Zellen differenzierte Neuronen auf Funktionalität (elektrophysiologische Messungen auf MEAs) nach Strahlungsexposition untersucht.

Dieses Forschungsvorhaben leistet einen erheblichen Beitrag zur Kompetenzbildung und -erhaltung in der Strahlenforschung in Deutschland und fördert aktiv Nachwuchs mit interdisziplinärer Kompetenz in Strahlenforschung, Gehirnforschung, Zellbiologie und Molekularbiologie/Biochemie. Die Ergebnisse werden auf internationalen Kongressen vorgestellt und in hochrangigen Fachzeitschriften veröffentlicht.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Verbundvorhaben beinhaltet die folgenden Arbeitspakete (Teilprojekte):

- AP1: Untersuchung der Wirkung von Röntgen- und Ionenstrahlen auf pluripotente und differenzierte hES-Zellen (GSI Helmholtzzentrum, Dr. S. Ritter)
- AP2: *Bewertung des Einflusses dünn und dicht ionisierender Strahlung auf die neuronale Entwicklung (Hochschule Albstadt-Sigmaringen, Dr. S. Kadereit).*
- AP3: Elektrophysiologische Untersuchung kardialer und neuronaler Zellen nach Strahleneinwirkung (Hochschule Aschaffenburg, Prof. C. Thielemann).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In dieser Berichtsperiode wurden 2 Masterarbeiten durchgeführt und abgeschlossen sowie 2 Bachelor und 3 Projekt-Arbeiten begonnen, um Teilaspekte des Projektes zu bearbeiten. Es wurden weitere Strahlenversuche durchgeführt um die Ergebnisse der letzten Berichtsperiode zu verstärken. Im ausgearbeiteten Migrations-Assay hat sich verdeutlicht, dass nach einer Bestrahlung von neuronalen Vorläuferzellen, die weiter differenzierenden Zellen die nicht durch die Bestrahlung gestorben sind, eine fehlerhafte Weiterentwicklung durchlaufen. Während der Migration aus der Neurosphäre bildeten sich Zellen aus, die sich morphologisch deutlich von den unbestrahlten Zellen unterschieden. Weiterhin ist ein zweites Differenzierungsprotokoll im Labor etabliert worden. Hierbei werden neurale Stamm/Vorläuferzellen mit einem kommerziellen Kit (Invitrogen) hergestellt. Mit diesem Kit konnten erfolgreich aus hESC (H9) und hiPSC (aus Nabelschnurblut CD34 Zellen generiert) neurale Vorläuferzellen differenziert werden, die ebenfalls in dem, in der letzten Berichtsperiode entwickelten, Single-Cell-Neurosphären-Assay (SC-NSA) Effekte von Bestrahlung messen konnten. Es wurde auch weiterhin Genexpression untersucht, in bestrahlten neuronalen Vorläuferzellen aus iPSC und aus hESC Zellen. Es konnten somit Langzeitschäden ermittelt werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im Rahmen einer weiteren (etwas verzögert gestarteten) Masterarbeit werden, in Kooperation mit der Firma Venneos, bis zum Ende des Projektes, die Parameter einer Anwendung der Impedanz-Technologie zur Erfassung von Strahlenschäden an neuronalen Vorläuferzellen (aus hiPSCs) erarbeitet. Wir werden ermitteln inwieweit sich die Impedanz-Technologie eignet, um Strahlenschäden relativ einfach und unaufwendig zu ermitteln.

In den Sommermonaten werden die bis jetzt erarbeiteten Ergebnisse zusammengefasst werden und eine Publikation zusammengestellt werden. Auch planen wir ein toxikologisch-orientiertes Review über Strahlenschäden in humanen Zellen mit den beiden anderen Projektpartnern zu schreiben. Dieses Review soll das toxikologische Feld informieren und hoffentlich dazu beitragen neuartige, interdisziplinäre Untersuchungen zu inspirieren, in denen additive/synergistische Effekte von Strahlung und, auch im Körper, stark ubiquitären Umwelt-Toxikantien (z. B. Nanopartikel, Pestizide), untersucht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Poster:

„3D In-vitro-Modelle zur Erfassung von Strahlenschäden in der Gehirn-Entwicklung“. Schneider L., Kadereit S., Sommerempfang 2016, HS Albstadt-Sigmaringen.

„3D In-vitro-Modell für die frühe Gehirn-Entwicklung“. Schneider L., Kadereit S., Tag der Forschung 2016, HS Albstadt-Sigmaringen.

Masterarbeiten:

„In-vitro-Untersuchungen zur Wirkung von Röntgen-Strahlung auf die frühe pränatale Gehirn-entwicklung“. Schneider L., Mai 2016, HS Albstadt Sigmaringen

„Protein Profiling Analysis: Study of the Influence of Radiation on Human Embryonic Stem Cells“. Eitel T., Mai 2016, HS Albstadt-Sigmaringen.

Zuwendungsempfänger: Hochschule für angewandte Wissenschaften – Fachhochschule Aschaffenburg, Würzburger Str. 45, 63743 Aschaffenburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 025C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Pränatale Entwicklung: In-vitro-Untersuchungen zur Wirkung von dicht und dünn ionisierender Strahlung auf die pränatale Entwicklung; Teilprojekt 3		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2012 bis 31.12.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 206.532,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Thielemann	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das vorrangige wissenschaftliche Anliegen des Projektes ist es, zu einem besseren Verständnis der zytotoxischen und genotoxischen Wirkung ionisierender Strahlung während der pränatalen Entwicklung des Menschen beizutragen. Als In-vitro-Modell werden humane embryonale Stammzellen (hES-Zellen) verwendet. Im Forschungsvorhaben soll dabei die Wirkung von dünn ionisierender Röntgenstrahlung und dicht ionisierender Teilchenstrahlung in Abhängigkeit von der Dosis untersucht werden. Dicht ionisierende Strahlung hat bei gleicher Energiedosis eine höhere biologische Effektivität als dünn ionisierende Strahlung. Dies führte dazu, dass für α -Teilchen und schwere Ionen ein Qualitätsfaktor von 20 festgelegt wurde. Detaillierte Messungen an den weltweit einmaligen Beschleunigeranlagen des GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung bieten die einzigartige Möglichkeit, die strahlenbiologische Wirkung dicht ionisierender Strahlen in dem gesamten für den Strahlenschutz relevanten Bereich zu präzisieren.

Weiterhin kann das Projekt zu neuen Erkenntnissen im Bereich der Grundlagenforschung führen. Es ist vor allem von hoher Relevanz für das Verständnis der DNA-Reparatur-mechanismen von hES-Zellen. Bisher ist nur wenig über die Reparatur von DNA-Schäden in pluripotenten hES-Zellen oder ihren differenzierten Abkömmlingen bekannt. In vorangegangenen Studien wurde bislang nur die Wirkung von dünn ionisierenden γ - oder Röntgenstrahlen im Ansatz untersucht, jedoch fehlen weitergehende Kenntnisse über die Genauigkeit der Reparaturprozesse in Abhängigkeit von der Dosis und der Strahlenqualität. Neben dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn leistet das Forschungsvorhaben einen wichtigen Beitrag zur Nachwuchsförderung und zum Kompetenzerhalt in der Strahlenforschung. Die jungen Projektmitarbeiter erhalten eine intensive wissenschaftliche Aus- bzw. Weiterbildung in der Strahlenforschung und in Fortbildungsveranstaltungen wird um potenziellen wissenschaftlichen Nachwuchs geworben.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Verbundvorhaben beinhaltet die folgenden Arbeitspakete (Teilprojekte):

- AP1: Untersuchung der Wirkung von Röntgen- und Ionenstrahlen auf pluripotente und differenzierte hES-Zellen (GSI Helmholtzzentrum, Dr. S. Ritter)
- AP2: Bewertung des Einflusses dünn und dicht ionisierender Strahlung auf die neuronale Entwicklung (Hochschule Albstadt-Sigmaringen, Dr. S. Kadereit).
- AP3: *Elektrophysiologische Untersuchung kardialer und neuraler Zellen nach Strahleneinwirkung (Hochschule Aschaffenburg, Prof. Dr. C. Thielemann).*

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Fokus der im Berichtszeitraum durchgeführten Experimente standen weiterhin die aus humanen embryonalen Stammzellen (hESC) differenzierten Neurospähren (NS). Die ersten NS wurden bereits letztes Jahr erfolgreich aus hESC hergestellt, die einer Exposition mit 1 Gy Röntgenstrahlung ausgesetzt wurden. Erste Ergebnisse deuteten darauf hin, dass diese im Vergleich zu unbestrahlten Kontrollen eine verringerte elektrische Aktivität aufweisen. Dies wird durch eine geringere Anzahl an detektierten Spikes und Bursts sichtbar. Um diesen Effekt zu bestätigen, wurden in diesem Berichtszeitraum zwei weitere, voneinander unabhängige Experimente durchge-

führt. Auch wenn die Probenanzahl gering war, konnte der Effekt in beiden Fällen wiederholt und damit die Beobachtung bekräftigt werden.

Untersuchungen an dreidimensionalen Kardiomyozytenkulturen, die aus Stammzellen der Maus differenziert wurden, zeigten ein ähnliches Verhalten nach Röntgenbestrahlung [A. Helm et al., *stem cells and development*, 2015, 25 (2): 178-188]. Mit steigender Strahlendosis verringerte sich sowohl der prozentuale Anteil kontraktiler Kardiomyozytenkulturen, als auch ihr Durchmesser.

Bei der Analyse der elektrischen Signale der NS wird die Summe aller Spikes und Bursts betrachtet, die von den Elektroden detektiert werden. Eine Verringerung der Größe hätte demnach zur Folge, dass die NS weniger Elektroden bedecken, so dass weniger elektrische Signale detektiert werden. Dies könnte ein möglicher Grund für die verringerte Netzwerkaktivität sein. Um dies zu überprüfen wurden mikroskopische Aufnahmen der NS auf den MEA Chips erstellt, ihr Umriss markiert und die darin enthaltene Fläche mithilfe des Bildanalyseprogrammes ImageJ errechnet. Die errechnete Fläche betrug im Mittel $0,93 \text{ mm}^2 \pm 0,33 \text{ mm}^2$. Die Standardabweichung zeigt, dass es innerhalb der Kulturen eine hohe Variabilität bezüglich der Sphärengröße gibt. Ein Unterschied zwischen NS aus bestrahlten ($0,88 \text{ mm}^2 \pm 0,27 \text{ mm}^2$) und unbestrahlten hESC ($0,98 \text{ mm}^2 \pm 0,37 \text{ mm}^2$) konnte jedoch nicht beobachtet werden. Weitere Experimente sind notwendig, um die Ursache der reduzierten elektrischen Aktivität erklären zu können.

In Ergänzung zu den Röntgenexperimenten wurden auch NS aus hESC hergestellt, die am Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum mit 0,25 und 0,5 Gy Kohlenstoffionen bestrahlt wurden. Aufgrund der geringen Probenanzahl ist es derzeit jedoch noch nicht möglich eine signifikante Aussage über eventuelle strahleninduzierte Effekte zu treffen. Erste Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass auch diese NS eine geringere Netzwerkaktivität aufweisen als unbestrahlte Kontrollen.

Weitere Experimente bezüglich der immunhistochemischen Charakterisierung der NS wurden durchgeführt. Um die Identität der Zellen in den NS zu überprüfen, wurden diese auf Coverslips kultiviert, nach 7 Tagen fixiert und anschließend einer Fluoreszenzfärbung gegen das Neuronen spezifische Protein β -III Tubulin unterzogen. Die Ergebnisse der Färbung zeigen eindeutig, dass es sich bei den Zellen um postmitotische Neurone handelt.

Des Weiteren wurde in enger Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Stark an der Hochschule in Aschaffenburg der Algorithmus zur Detektion neuronaler Signale optimiert. Die Detektion elektrischer Signale dreidimensionaler Zellmodelle stellt eine große Herausforderung dar. Jede Elektrode detektiert nicht nur die Signale, die auf ihr befindlichen Zellen, sondern auch diejenigen von weit entfernten Neuronen. Dies führt dazu, dass das Signal-Rausch Verhältnis schlechter ist als bei konventionellen zweidimensionalen Zellmodellen. Um dennoch zuverlässige Ergebnisse zu erhalten, wurde bei der Analyse eine Kombination aus zwei unterschiedlichen Algorithmen eingesetzt. Dabei werden sowohl die Höhe der Amplitude, als auch die Form des Signals berücksichtigt. Es wurde damit begonnen, die bisher gewonnenen Daten mit diesem neuen Algorithmus zu analysieren, um aussagekräftigere Ergebnisse zu erlangen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Um die bisher erzielten Ergebnisse zu validieren, soll ein weiteres Bestrahlungsexperiment durchgeführt werden. Im Fokus steht dabei die Exposition von hESC mit Kohlenstoffionen am Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum.

Für die immunhistochemische Charakterisierung der NS sollen Gefrierschnitte der NS angefertigt und mithilfe von Fluoreszenzfarbstoffen untersucht werden.

Der in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Stark optimierte Algorithmus zur Detektion neuronaler Signale aus dreidimensionalen Modellsystemen soll eingesetzt werden, um die bisher gewonnenen Daten erneut zu analysieren und damit aussagekräftigere Ergebnisse zu erlangen.

Nach Abschluss der geplanten Experimente und der Endauswertung sollen die Ergebnisse publiziert und die Doktorarbeit von Fr. Mayer angefertigt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Mayer M., Arrizabalaga O., Ritter S. and Thielemann C., Human Embryonic Stem Cell Derived Neurospheres – A Novel Three Dimensional Model For Neurotoxicological Studies, *Front. Neurosci. Conference Abstract: MEA Meeting 2016*

O. Arrizabalaga, M. Mayer, S. Sadeghi, S. Kadereit, S. Ritter and C. Thielemann, Human embryonic stem cell-derived neural stem cells: a powerful model to investigate the regenerative capacity of the brain after an insult, *ISSCR/CRTD 2016, Dresden*

Zuwendungsempfänger: Helmholtz-Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 026A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2013 bis 31.12.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.059.340,00 EUR	Projektleiter: Dr. Eidemüller	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziele von PASSOS sind die Modellierung von Gesundheitsrisiken nach Exposition mit ionisierender Strahlung unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren und die Anwendung der Modelle auf Verfahren der Brustkrebstherapie und der Diagnose von Herzerkrankungen. In AP2 und AP3 (HMGU-AMSD) wird die Bestimmung der Dosisverteilung im Körper für unterschiedliche Verfahren der Therapie von Brustkrebs und der Diagnose von Herzerkrankungen für verschiedene Patientengruppen vorgenommen. In AP4 (HMGU-ISS) werden die relativen und absoluten Risiken für Krebs und Herz-Kreislaufkrankungen abgeschätzt. AP5 (HMGU-ISS) erstellt zwei Softwarepakete zur Abschätzung des Risikos von Krebs und Herz-Kreislaufkrankungen nach Strahlenexposition, zum einen beim Vorliegen einer definierten Organdosis und zum anderen zur Unterstützung der personalisierten Auswahl einer Brustkrebstherapie oder einer Herzuntersuchung.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Für die Dosisverteilung im ganzen Körper nach Anwendung von Therapieverfahren gegen Brustkrebs (AP2) sollen die Partner bei der Erstellung der Patientenmodelle beraten werden.

Die Bestimmung der Ganzkörper-Dosisverteilung bei verschiedenen Untersuchungsverfahren des Herzens (AP3) soll patientenspezifisch durchgeführt werden. Dazu sind individuelle biokinetische Modelle zu erstellen, mittels derer die zeitliche und räumliche Verteilung der PET- und SPECT-Tracer in den Organen bestimmt werden kann. Außerdem sind aus den CT-Datensätzen der jeweiligen Patienten individuelle virtuelle Modelle zu erzeugen, um durch Kombination mit Monte-Carlo-Transport-Rechnungen die Dosen in jedem Organ relativ zur Aktivität berechnen zu können (SAFs). Durch Kombination der biokinetischen Modelle mit den SAFs lässt sich sowohl der zeitliche Dosisverlauf jedes Organs des Patienten bestimmen, wie auch dessen gesamte Strahlendosis.

Für die Risikomodelle (AP4) werden sowohl empirische Modelle des relativen und absoluten Risikos, wie auch mechanistische Modelle der Pathogenese unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren entwickelt. Es werden Risiken für Herz-Kreislaufkrankungen, für Leukämie und für solide Tumoren in Darm, Lunge, Magen, Schilddrüse, Speiseröhre und weiblicher Brust modelliert.

AP5 implementiert die Ergebnisse von AP1-4 in numerisch effizienter Weise als zwei Anwendungen mit graphischer Benutzeroberfläche. Dabei werden neben den Risikowerten auch die entsprechenden Unsicherheitsintervalle berechnet.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In AP2 soll ein Vergleich zwischen Dosen aus dem Bestrahlungsplan und mittels Monte-Carlo-Transportrechnungen an einem exemplarischen Patientendatensatz durchgeführt werden. Die Umstellung des HMGU Datensatzes in ein Format, dass von der Bestrahlungsplanung verarbeitet werden kann, gestaltete sich aufgrund spezieller Formatanforderung der Bestrahlungsplanung als sehr zeitintensiv, konnte aber letztlich erfolgreich durchgeführt werden.

In AP3 wurde mittels der Unsicherheits- und Sensitivitätsanalyse untersucht, welche Parameter bei der Bestimmung einer individuellen Dosis bei der Nuklearmedizin besonders gut bekannt sein müssen. Es hat sich herausgestellt, dass das Wichtigste die genaue Bestimmung der Organaktivitäten ist. Die spezifischen absorbierten Anteile (SAF) beeinflussen die Dosis nur in 2. Ordnung. Daher sind zu deren Berechnung keine detailgetreuen patientenspezifischen Modelle notwendig, sondern Näherungsmodelle sind dafür ausreichend.

Im niedrigen und mittleren Dosisbereich sind nun für alle Organe Risikomodelle vor allem auf Basis der Atombombenüberlebenden (LSS) entwickelt, für die wichtigsten einzeln, für weitere Organe gruppiert. Im Hoch-Dosis-Bereich wurden von den Mainzer Partnern Risikoeffizienten für die Haupt-Risikoorgane von Lunge, Herz und kontralaterale Brust sowie für weitere Organe übermittelt. Die Risiken wurden im mittleren Dosisbereich einiger Gray miteinander verglichen. Eine besondere Herausforderung stellt insbesondere Lungenkrebs dar, da es große Unterschiede in den Niedrig- und Hoch-Dosis-Risiken gibt, die Lunge sehr hohen und stark inhomogenen Dosen ausgesetzt ist, und der Einfluss des Rauchens quantifiziert werden muss. Letzteres wird mit einer mechanistischen Analyse des Datensatzes der LSS näher untersucht. Die Personalisierung der Risikomodelle wurde vorangetrieben, indem eine Methode entwickelt wurde um zusätzliche Risikofaktoren und zugehörige Unsicherheiten berücksichtigen zu können, auch wenn deren Interaktion mit Strahlung nicht eindeutig geklärt ist.

Die von den Partnern aus AP2 erstellten Dosis-Volumen-Histogramme für verschiedene Radiotherapie-Techniken wurden analysiert. Wie erwartet, ergaben sich große individuelle Unterschiede in der Dosisbelastung sowie zwischen den verschiedenen Techniken. Basierend auf 18 anatomischen Parametern wurden Vorhersage-Modelle für die Dosis-Volumen-Histogramme der nahen Organe erstellt.

Für Herz und ipsilaterale Lunge konnte bereits mit 3 Parametern ein beträchtlicher Anteil der individuellen Variation der mittleren Dosis erklärt werden; für die schwächer belasteten Organe kontralaterale Brust und kontralaterale Lunge allerdings weniger als die Hälfte. Die Modelle wurden mit den Partnern in Leipzig und Rostock umfassend diskutiert, unter Berücksichtigung der Verwendbarkeit der Modelle im klinischen Alltag.

Dies war ein wichtiger Schritt zur Erstellung und Bewertung der Stratifizierung. Mit der Integration der von den anderen APs bereitgestellten Modelle in die Software wurde fortgefahren. Die dazu notwendigen Daten wurden aufbereitet.

4. Geplante Weiterarbeiten

In AP2 wird mit dem erzeugten kompatiblen Datensatz eine brachytherapeutische Behandlung mit dem Bestrahlungsplan simuliert. Dieselbe Therapie wird dann mit Monte-Carlo-Rechnungen nachvollzogen, um anschließend die resultierenden Organdosen mit denen der Bestrahlungssoftware vergleichen zu können.

In AP3 werden die Ergebnisse zur Sensitivitätsanalyse bei der Nuklearmedizin in einem peer-reviewed Journal eingereicht.

Die Unterschiede der in AP4 für hohe und niedrige Dosen erhaltenen Modelle für Lungenkrebs erfordern eine wiederholte Prüfung der für PASSOS geeignetsten Studien sowie ggf. einer Änderung der Modelle oder des Interpolationsbereiches. Die Modelle sollen um zusätzliche Risikofaktoren erweitert werden, dabei sollen insbesondere auch die Ergebnisse zu kardiovaskulären Krankheiten aus AP1 berücksichtigt werden.

Die Modelle zur Vorhersage der Dosisbelastung in kontralateraler Brust und Lunge sollen durch zusätzliche, adäquate anatomische Parameter verbessert werden, die derzeit von AP2 erstellt werden. Die Dosis-Verteilungen nach Untersuchungen des Herzens werden von AP3 übernommen.

Die finalen Risiko- und Dosismodelle müssen in die Software eingebaut werden. Die Stratifizierung der Patientinnen nach unterschiedlichen Dosisverteilungen und Lebenszeitriskien muss festgelegt werden. Beide Software-Pakete erhalten eine graphische Oberfläche. Das Programm muss getestet werden. Eine Bedienungsanleitung wird entworfen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

C. Simonetto, T.V. Azizova, Z. Barjaktarovic, J. Bauersachs, P. Jacob, J.C. Kaiser, R. Meckbach, H. Schöllnberger, M. Eidemüller, A Mechanistic Model for Atherosclerosis and its Application to the Cohort of Mayak Workers, under Review.

Zvereva, A.; Petoussi-Henss, N.; Li, W. B.; Schlattl, H.; Oeh, U.; Zankl, M.; Graner, F. P.; Hoeschen, C.; Nekolla, S. G.; Parodi, K., Schwaiger, M.: Effect of Blood Activity on Dosimetric Calculations for Radiopharmaceuticals, Physics in Medicine and Biology, submitted.

Zuwendungsempfänger: Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz		Förderkennzeichen: 02 NUK 026B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2013 bis 31.12.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 795.048,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Blettner	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Vorhaben Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin (PASSOS) thematisiert die Frage wie Risiken von Krebs und Herz-Kreislaufkrankungen nach Strahlenexposition von individuellen Faktoren abhängen. Gegenwärtige Abschätzungen von Gesundheitsrisiken, z. B. durch UNSCEAR oder BEIR VII, beschränken sich in der Individualisierung der Risiken auf Geschlecht, Alter bei Exposition und Alter bei Diagnose einer Erkrankung. PASSOS wird, soweit entsprechende epidemiologische und strahlenbiologische Daten vorliegen, weitere Faktoren wie Lebensgewohnheiten, genetische Faktoren, reproduktive Faktoren oder den Gesundheitszustand in der Modellierung des Strahlenrisikos berücksichtigen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1: Epidemiologische Studie von Herz-Kreislaufisrisiken nach Brustkrebstherapie:

Die sog. PASSOS-Herzstudie ist eine retrospektive Kohortenstudie, die den Zusammenhang zwischen der Strahlentherapie und dem langfristigen Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko durch kardiovaskuläre Herzerkrankungen unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren bei Brustkrebspatientinnen untersucht. Eingeschlossen werden zum einen ca. 11.000 Patientinnen, die im Rahmen der sog. BRENDA-Kohorte (Quality of Breast Cancer Care Under Evidence-based Guidelines, BMBF 01ZP0505) in Ulm bereits rekrutiert worden sind. Am Standort Mainz muss eine Kohorte neu aufgebaut werden. Die gemeinsame Kohorte berücksichtigt Brustkrebspatientinnen mit guter Prognose. Einschlusskriterien: primäres Mammakarzinom, Erstdiagnose 1998 – 2008, keine Metastasen. Phasen der PASSOS-Herzstudie:

- Rekrutierung der Kohorte am Standort Mainz und Erhebung klinischer Daten mittels Krankenakten-Recherche.
- Durchführung eines Mortalitäts-Follow up (Todesursachenrecherche) mit Beobachtungsende zum 31.12.2013.
- Befragung zur kardialen Morbidität und zu individuellen kardiovaskulären Risikofaktoren.
- Dosimetrie (Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie/Prof. Schmidberger): Bestimmung der Herzdosis (Organdosis) nach Strahlentherapie für eine Stichprobe, Extrapolation für die gesamte Kohorte und Dosis-Wirkungs-Analyse.
- Statistische Analyse und Publikationen.

AP4: Personalisierte Risiken für Spätfolgen nach Strahlenexposition:

Ziel ist die Erarbeitung von Risikomodellen, aus denen nach einer Strahlenexposition die zusätzlichen relativen und absoluten Risiken bei vorgegebenen Zeiten nach Exposition sowie die Lebenszeitriskiken bestimmt werden können. Dabei sollen die Risiken sowohl für die wichtigsten (Sekundär-)Tumoren als auch für Herz-Kreislaufkrankungen bestimmt werden. Individuelle Risikofaktoren sollen, soweit Daten in ausreichender Qualität vorhanden sind, in den Modellen berücksichtigt werden. Die Modellierung wird für zwei Dosisbereiche durchgeführt: < 4 Gy (Umsetzung Helmholtz Zentrum, Institut für Strahlenschutz) und > 4 Gy für therapeutische Strahlenanwendungen (Umsetzung IMBEI, Mainz).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Aufbau einer Kohorte am Standort Mainz: Status abgeschlossen, Mortalitäts Follow-up: Status abgeschlossen. Codierung der Todesursachen nach ICD10: Status abgeschlossen. Befragung noch lebender Patientinnen zur kardialen Morbidität: Status abgeschlossen. Validierung der (Selbst-) Angaben zur kardialen Morbidität bei niedergelassenen Ärzten: Status „abgeschlossen“. Plausibilitätsprüfungen: Status „abgeschlossen“. Statistische Analyse: noch nicht abgeschlossen. Abgleich der PASSOS-Kohorte mit den Daten der Gutenberg Herzstudie (GHS, www.Gutenberg-Gesundheitsstudie.de): Antrag zum Datenabgleich wurde bei der Studienleitung der GHS eingereicht und bewilligt. Nächster Schritt: Vorlage des Datenschutzkonzeptes beim Beauftragten für den Datenschutz Rheinland-Pfalz.

Dosimetrie (Mainz/Ulm): Exakte Dosimetrie von 393 + 398 Patientinnen aus Mainz + Ulm für 7 Herz-Strukturen. Ermittlung der technischen Behandlungsdaten aus der Radioonkologie für 1019 Mainzer Patientinnen mit Strahlentherapie. Zusammenführung, Ergänzung und Korrektur der klinischen Akten mit diesen Daten. Detaillierte Dosisanalyse für exakt dosimetrierte Stichprobe nach aktueller SOP für mehrere Herzstrukturen und DVH-Metriken. Untersuchungen zur Genauigkeit der retrospektiven Dosisanalyse. Entwicklung von Vorhersagemodellen für drei Dosis-Metriken in allen Herz-Strukturen mit Quantifizierung des Vorhersagefehlers. Validierung der Konturierungs-Reliabilität des Herzatlas in einer Multi-Center Studie mit Auswertung zur geometrischen und dosimetrischen Inter-Rater-Übereinstimmung.

AP4: Auswertung der systematischen Literaturrecherche zu Risikomodellen für Herz-/Kreislaufervents nach Strahlentherapie (Exposition > 4 Gy): Ca. 1200 Treffer bei PubMed Recherche/Reference Tracking, davon 344 Abstracts relevant. Identifikation der 50 relevanten Publikationen mit Aussage zur Dosis-Wirkungs-Beziehung. Extraktion der quantitativen Angaben zur Dosis-Wirkungsbeziehung aus 12 Artikeln. Synthese der Risikoschätzer zu einem gemeinsamen ERR/Gy Schätzer nach Random-Effects Modell. Analoges Vorgehen mit gepooltem ERR/Gy Schätzer (Random-Effects Metaanalyse) für Sekundärmalignome Magen, Darm, Brust, Lunge nach Strahlentherapie. Systematische Literaturrecherche zu Schilddrüsentumoren als Zweitmalignom nach Strahlentherapie im Kindesalter.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1:

- Abgleich der PASSOS-Kohorte mit den Daten der Gutenberg Herzstudie (GHS, www.Gutenberg-Gesundheitsstudie.de).

Die GHS erforscht die Ursachen von Herz-Kreislaufkrankungen. Es werden bei Personen aus dem Raum Mainz-Bingen epidemiologische und umfangreiche medizinische Untersuchungsdaten erhoben. Für PASSOS sind folgende Aspekte von Interesse: (1) wie viele Frauen der PASSOS-Kohorte haben das GHS-Untersuchungsprogramm durchlaufen? (2) Gibt es bei diesen Frauen Hinweise auf subklinische kardiale Veränderungen? (3) Auswertung der im Rahmen der GHS gemachten Selbstangaben zur Krebserkrankung. Für den Abgleich beider Kohorten (PASSOS und GHS ist ein separates Datenschutzkonzept zu entwickeln).

- Statistische Analyse.

AP4:

- Zusammenstellung der wesentlichen Studien für zerebrovaskuläre Endpunkte und Leukämie und Extraktion der Risikoschätzer. Berechnung eines gepoolten ERR/Gy Schätzers aus Random-Effects Metaanalyse.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Wollschläger D, Karle H, Stockinger M, Bartkowiak D, Buehrdel S, Merzenich H, Wiegel T, Blettner M, Schmidberger H. Radiation dose distribution in functional heart regions from tangential breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2016;119:65-70.

Manuskript im Review-Prozess: Wollschläger D, Karle H, Stockinger M, Bartkowiak D, Buehrdel S, Merzenich H, Wiegel T, Schmidberger H, Blettner M. Predicting heart dose in breast cancer patients who received 3D conformal radiation therapy. *Health Phys.* Under review.

Manuskript in Vorbereitung: Heart atlas for retrospective cardiac dosimetry in breast cancer radiotherapy: A multiinstitutional study on interobserver contouring variations and their dosimetric impact.

Manuskript in Vorbereitung: Long-term cardiovascular mortality after modern radiotherapy for breast cancer – a retrospective cohort study in Germany. Submission to *American Journal of Cardiology*

Zuwendungsempfänger: Universität Ulm, Helmholtzstr. 16, 89081 Ulm		Förderkennzeichen: 02 NUK 026C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2013 bis 31.12.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 283.332,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Wiegel	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das PASSOS (Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin) Projekt, das die potentielle kardiale Langzeittoxizität nach adjuvanter Strahlentherapie des Mammakarzinoms untersucht, soll in Baden-Württemberg und Bayern im Rahmen des BRENDA Netzwerkes erhoben werden. PASSOS wird, soweit entsprechende epidemiologische und strahlenbiologische Daten vorliegen, weitere Faktoren wie Lebensgewohnheiten, genetische Faktoren, reproduktive Faktoren oder den Gesundheitszustand in der Modellierung des Strahlenrisikos berücksichtigen. Das BRENDA Netzwerk besteht aus 17 zertifizierten Brustkrebszentren in denen eine Kohorte mit ca. 13.300 Brustkrebspatientinnen zusammengetragen wurde. Es liegen exakte Daten zu Patienten-, Tumor-, Therapie- und Outcome-bezogene Variablen vor.

Zusätzlich zur BRENDA Abfrage sollen nun die für PASSOS noch notwendigen Daten an der BRENDA Kohorte erhoben werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Die PASSOS-Herzstudie ist eine retrospektive Kohortenstudie, die den Zusammenhang zwischen der Strahlentherapie und dem langfristigen Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko durch kardiovaskuläre Herzerkrankungen unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren bei Brustkrebspatientinnen untersucht. In Ulm werden ausschließlich Patientinnen aus dem BRENDA Kollektiv eingeschlossen. Einschlusskriterien sind Patientinnen, die zwischen 1998 und 2008 eingeschlossen wurden und M0 sind.

Phasen der PASSOS-Herzstudie am Standort Ulm sind:

- Durchführung eines Mortalitäts-Follow up (Todesursachenrecherche) für PASSOS und BRENDA mit Beobachtungsende zum 31.12.2008.
- Befragung zur kardialen Morbidität und zu individuellen kardiovaskulären Risikofaktoren.
- Abfrage der Todesursachen bei den Gesundheitsämtern.
- Ausgewählte Telefoninterviews zu kardiovaskulären Erkrankungen und Anschreiben der Hausärzte.
- Dosimetrie: Bestimmung der Herzdosis (Organdosis) nach Strahlentherapie für eine Stichprobe, Extrapolation für die gesamte Kohorte und Dosis-Wirkungs-Analyse.
- Statistische Analyse und Publikationen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In der aktuellen Berichtszeit wurden in Ulm und den Netzwerkkliniken das Anschreiben der Patientinnen und die Dokumentation des Rücklaufs beendet. Es wurden ca. 8500 lebende Patientinnen angeschrieben. Die Rücklaufquote liegt bei 57 %, davon haben sich 42 % bereit erklärt an der Studie teilzunehmen und den Fragebogen auszufüllen, 15 % haben den Nicht-Teilnahmebogen zurückgesendet.

Alle Anfragen an die Gesundheitsämter wurden für Ulm und die Netzwerkklinken versendet, um die Todesursache der ca. 2600 Verstorbenen zu erheben. Inzwischen liegen die Antworten aller Gesundheitsämter vor. Lediglich bei 1 % der Verstorbenen war bei den Gesundheitsämtern keine Todesbescheinigung auffindbar. Im Rahmen der Anschreiben hatte sich das Problem ergeben, dass in drei Gesundheitsämtern eine Gebühr erhoben wurde, welche im Rahmen der Planung nicht antizipiert war. Zur multikausalen Codierung der Todesursache wurden alle Todesbescheinigungen nach Mainz weitergeleitet.

Die Dokumentation der Komorbiditäten und des Charlson Score wurde für das Zentrum Ulm vollständig nacherhoben. In den Netzwerkkliniken wurde auf die Nacherhebung der Komorbiditäten auf Grund des immensen Aufwands verzichtet.

Im Rahmen der Patientenansreiben hatten ca. 900 Ulmer Patientinnen ihre Einwilligung erteilt, dass ihr behandelnder Haus- oder Facharzt befragt werden darf. Darauf wurden 450 Ärzte angeschrieben und gebeten Auskunft über bekannte Herz-Kreislaufkrankungen ihrer jeweiligen Patientinnen zu geben. Hier waren mehrere telefonische Rückfragen und Erinnerungen bei den Arztpraxen erforderlich. Für 85 % der angefragten Patientinnen wurde der Fragebogen ausgefüllt, 14 % der Arztpraxen wollten nicht an der Befragung teilnehmen. Die Auskunft wurde pro Patient honoriert, die Abrechnung erfolgte über Mainz.

Auf Grund der anfallenden Kosten und dem fraglichen zusätzlichen wissenschaftlichen Nutzen wurde auf die Durchführung des geplanten Telefon-Interviews verzichtet.

In Kooperation mit Mainz wurden Plausibilitätsprüfungen an den klinischen Daten und den organisatorischen Datenbanken durchgeführt. Zum Teil mussten nachträglich noch Patientinnen aus der Studie ausgeschlossen werden. Des Weiteren erfolgte ein Abgleich der Patientenbefragung mit den bekannten klinischen Daten bzgl. Therapien und dem Auftreten von Rezidiven und/oder Metastasen.

Alle epidemiologischen Abfragen konnten im geplanten Zeitraum abgeschlossen werden.

Für 400 aus der BRENDA-Datenbank randomisierte Ulmer Brustkrebspatientinnen des Behandlungszeitraums 1998 bis 2008 wurde mit der aktuellen Therapie-Planungssoftware Eclipse die Strahlenbelastung am Herzen rekonstruiert. Behandlungspläne älterer Fälle (74 %) mussten zum Import nach Eclipse zunächst mit der Software Vodca-RT aus dem proprietären Cadplan-Format in DICOM transformiert werden. Boost-Bestrahlungen mit Elektronen wurden anhand der Patientenakten nachsimuliert. Anhand einer projektintern entwickelten SOP zur Konturierung wurden für sechs geometrisch-funktional definierte Teilstrukturen des Herzens und für das Gesamtorgan Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) erstellt. Die DVH und relevante Begleitinformationen wurden zur epidemiologischen Analyse und zur Bestimmung der Dosiswirkungsbeziehung an den Projektpartner in Mainz weitergeleitet.

Um exemplarisch eine Aussage zur Vergleichbarkeit der kardialen Belastung in BRENDA Netzwerkkliniken zu erhalten, wurden für zehn Testpatientinnen der Strahlentherapie Memmingen die Herzdosen nach SOP bestimmt. Untersuchungen zu Unsicherheitsfaktoren bei der retrospektiven Dosimetrie zeigten systematische Einflüsse des Behandlungszentrums und der dort genutzten Planungssoftware-Algorithmen, des konturierenden Operators (mit trainiertem Personal minimiert) und der Organbewegung. Die Qualität der SOP wurde ferner im Rahmen eines Ringversuchs mit den Teilnehmerzentren Rostock, Leipzig, Mainz und Ulm untersucht (Publikation in Vorbereitung).

4. Geplante Weiterarbeiten

Projektlaufzeit am Standort Ulm Frauenklinik und Strahlentherapie abgeschlossen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Epidemiologische Studie zu kardialen Spätschäden nach Brustkrebstherapie – PASSOS Herzstudie (Merzenich et al., GMDS Tagung Sept. 2015)

Predicting mean heart dose in breast cancer patients who received radiotherapy (Wollschläger et al., MELODI Workshop Nov. 2015)

Radiation dose distribution in functional heart regions from tangential breast cancer radiotherapy (Wollschläger et al., Radiother Oncol. 2016 Apr;119(1):65-70.)

Predicting heart dose in breast cancer patients who received 3D conformal radiation therapy (Wollschläger et al., submitted)

Zuwendungsempfänger: Universitätsmedizin Rostock, Schillingallee 35, 18057 Rostock		Förderkennzeichen: 02 NUK 026D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2013 bis 31.12.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 372.000,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Hildebrandt	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In den S3 Leitlinien für die Behandlung von Brustkrebspatientinnen werden in Abhängigkeit vom Risikofaktorenprofil eine oder mehrere Strahlenanwendungen unterschiedlicher Komplexität empfohlen. Es ist allerdings in verschiedenen Studien gezeigt worden, dass sowohl Krebs als auch Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems nach Strahlenexposition erhöht auftreten. Aktuelle Untersuchungen zeigen zum Teil deutliche Unterschiede der Dosisverteilung bei Bestrahlungsvolumen-nahen Organen, jedoch ist weniger bekannt, wie sich diese unterschiedlichen Techniken hinsichtlich der Dosisverteilung in weiter entfernten Organen unterscheiden. Komplexe Therapieverfahren werden in der Hoffnung eingesetzt, bessere Therapieerfolge bei weniger Nebenwirkungen zu erzielen. Zur Bewertung der Langzeitfolgen ist eine genaue Abschätzung der Dosisverteilung notwendig.

Ziel von AP2, das neben der berichtenden Einrichtung vom Universitätsklinikum Leipzig und Helmholtz Zentrum München bearbeitet wird, ist der Vergleich von Dosisverteilungen im Körper durch unterschiedliche Bestrahlungstechniken bei Brustkrebspatientinnen mit guter Prognose unter Berücksichtigung patientenspezifischer und gerätetechnischer Parameter. Dazu sollen (1) Phantome, die wesentliche Parameter der Anatomie einzelner Patientengruppen widerspiegeln, erarbeitet werden; und (2) Bestrahlungsplanungsstudien von (a) 3D-konformalen Bestrahlungstechniken, (b) interstitieller Brachytherapie und (c) intraoperativer Strahlentherapie mittels gängiger Planungssysteme für die Umgebung des Planungsvolumens sowie Dosisvergleichsanalysen mittels Berechnung und Messung an Phantomen für weiter entfernt liegende Organe und Gewebe durchgeführt werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- Aufbau Datenbank mit anonymisierten klinischen und dosimetrischen Daten: Die primäre Datenbank (Excel-Format) kann ins ASCII Format konvertiert und somit zum Datenaustausch mit den Projektpartnern entsprechend formatiert werden.
- Konturierung und dosimetrische Erfassung von Risikoorganen: Die Patientendatenbank enthält inzwischen 81 Patienten. Diese sind vollständig konturiert und bzgl. verschiedener in PASSOS vereinbarter Techniken dosimetrisch erfasst (3D-CRT fertig, IMRT 15 Patienten fertig).
- Bewertung der Bestrahlungsplanungs-Techniken/Algorithmen: Wie bereits im vergangenen Zwischenbericht erwähnt, wurde erfolgreich an einem Programm zur Extrahierung der Dosis-Volumen Beziehungen an der Universität Rostock gearbeitet. Dieses Programm wird zur endgültigen Datenübertragung aller Patientendaten an die Epidemiologen verwendet. Erste Daten wurden an das Helmholtz Zentrum München bereits übermittelt.
- Phantommessungen für Dosisabschätzung: Bisher keine neuen Ergebnisse

- Dosisberechnung bei Brachytherapie: Inzwischen wurde erfolgreich an einem Programm gearbeitet, welches die Dosismatrix des Brachytherapie-CTs in den CT Datensatz der PASSOS-Konturierung integriert. Erste dosimetrische Daten wurden auf dem vergangenen Projekttreffen in Leipzig bereits vorgestellt.
- Dosisverteilung in entfernt gelegenen Risikoorganen anhand der Konturierung eines Ganzkörper-CTs: Mit Hilfe eines Ganzkörper CTs einer anonymisierten Patientin konnten an der Universität Rostock die kompletten Knochenstrukturen sowie z. B. auch der Uterus konturiert und erstmals Dosisbelastungen des Knochenmarks bei der Behandlung des Mammakarzinoms bei Anwendung verschiedener Techniken abgeschätzt werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die IMRT-Pläne wurden fertiggestellt und an das Helmholtz Zentrum übermittelt. Zudem wurden bei einem gemeinsamen Treffen im Helmholtz Zentrum München (Projektpartner Leipzig, Rostock und HMGU) weitere geometrische Parameter definiert, um mögliche Dosisbelastungen für die Patientin bereits am CT voraussagen zu können. Diese geometrischen Parameter betreffen die kontralaterale Mamma sowie die kontralaterale Lunge.

Im Rahmen der Neuinstallation des VERO-Beschleunigersystems an der Universität Rostock sind seit rund einem halben Jahr Monte Carlo Simulationen mit dem mitgelieferten Bestrahlungsplanungssystem möglich. Zur Verifikation des innerhalb von Passos verwendeten analytischen Berechnungsalgorithmus (Collapsed Cone, CC), wurden mehrere Monte Carlo Ergebnisse mit dem CC Algorithmus verglichen. Hier hat sich gezeigt, dass die Dosisangaben für periphere Organe mit einem sehr hohen Fehler behaftet sind. Insbesondere bei dem Vergleich der in Passos untersuchten und technisch sehr unterschiedlichen Bestrahlungstechniken, sind die Dosisangaben der kommerziellen Planungssysteme nicht verwendbar. Die Extrapolation der Dosisprofile außerhalb des Hauptstrahlenganges durch das Planungssystem führt dazu, dass die IMRT Technik teilweise sogar weniger Dosisbelastung im Streustrahlenbereich zeigt als die 3D konformale Technik. Daher müssen für periphere Organe wie z. B. die Schilddrüse, Dosiswerte aus Monte Carlo Simulationen als Standardwerte verwendet werden. Phantommessungen sollen diese MC Ergebnisse verifizieren, auch um relative Dosisänderungen zwischen den Techniken zu bestimmen. Erste Ergebnisse zeigen z. B. Dosiserhöhungen peripherer Organe um den Faktor 1.3-1.4 bei Verwendung der IMRT Technik im Vergleich zur 3D konformalen Tangententechnik.

4. Geplante Weiterarbeiten

In den kommenden Wochen sollen Referenzwerte für Dosisinträge in peripheren Risikoorganen mit Hilfe von Monte Carlo Simulationen erarbeitet werden und der Fehler für Dosisangaben des Planungssystems für nahegelegene Organe bestimmt werden. Die MC Ergebnisse sollen die zum Teil sehr fehlerbehafteten Dosisangaben der klinischen Bestrahlungsplanungssysteme ersetzen. Für Risikoorgane die nah am Hochdosisbereich liegen, sollen die Dosis-Volumen-Beziehungen der Bestrahlungsplanungssysteme verwendet werden, da hier die Fehler geringer ausfallen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Universität Leipzig, Ritterstr. 26, 04109 Leipzig		Förderkennzeichen: 02 NUK 026E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2013 bis 31.12.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 317.424,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Wolf	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In den S3 Leitlinien für die Behandlung von Brustkrebspatientinnen werden in Abhängigkeit vom Risikofaktorenprofil eine oder mehrere Strahlenanwendungen unterschiedlicher Komplexität empfohlen. Es ist allerdings in verschiedenen Studien gezeigt worden, dass sowohl Krebs als auch Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems nach Strahlenexposition erhöht auftreten. Aktuelle Untersuchungen zeigen zum Teil deutliche Unterschiede der Dosisverteilung bei bestrahlungsvolumennahen Organen, jedoch ist weniger bekannt, wie sich diese unterschiedlichen Techniken hinsichtlich der Dosisverteilung in weiter entfernten Organen unterscheiden. Komplexe Therapieverfahren werden in der Hoffnung eingesetzt bessere Therapieerfolge bei weniger Nebenwirkungen zu erzielen. Zur Bewertung der Langzeitfolgen ist eine genaue Abschätzung der Dosisverteilung notwendig.

Ziel von AP2 ist der Vergleich von Dosisverteilungen im Körper von unterschiedlichen Bestrahlungstechniken bei Brustkrebspatientinnen mit guter Prognose unter Berücksichtigung patientenspezifischer und gerätetechnischer Parameter. Dazu sollen (1) Phantome, die wesentliche Parameter der Anatomie einzelner Patientengruppen widerspiegeln, erarbeitet werden; und (2) Bestrahlungsplanungsstudien von (a) 3D-konformalen Bestrahlungstechniken, (b) interstitieller Brachytherapie und (c) intraoperativer Strahlentherapie mittels gängiger Planungssysteme für die Umgebung des Planungsvolumens sowie Dosisvergleichsanalysen mittels Berechnung und Messung an Phantomen für weiter entfernt liegende Organe und Gewebe durchgeführt werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- I. Selektion und Gruppierung der Patienten:
 - Festlegung der zu erfassenden Patientenparameter
 - Richtlinien zu Auswahl und Segmentierung der einzelnen Organe
- II. Auswahl Bestrahlungstechnik und Dosisberechnung:
 - Analyse und Auswahl der Dosisberechnungsverfahren für die zu untersuchenden Bestrahlungstechniken
 - Messtechnische Evaluation der Präzision des implementierten Dosisberechnungsverfahrens (Collapsed Cone) für die Ermittlung der Organdosen im Bereich der Primärstrahlung

- Erarbeitung und Evaluierung eines Verfahrens zur Ermittlung von Organdosen bei der interstitiellen Brachytherapie (Monte-Carlo) einschl. messtechnischer Verifikation an geeigneten Phantomen
- Erarbeitung und Parametrisierung einer Methodik zur Abschätzung des Dosisetrags der Streu- und Durchlassstrahlung einschl. messtechnische Verifikation

III. Patienten-Datenbank:

- Erstellen einer Patientendatenbank der erfassten Parameter

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

I.:

- Die Konturierung der Risikoorgane wurde abgeschlossen. Bis Ende Juli 2015 wurden 78 Patientinnen rekrutiert (linksseitig: 45, rechtsseitig: 33). Alle Patientinnen erhielten eine Ganzbrustbestrahlung mit einer 3DCRT und eine Boostbestrahlung (als Brachy- oder Teletherapie). Eine Boostbestrahlung mit Brachytherapie (iBT) erhielten 68 Patientinnen. Zusammen mit 10 Patientinnen, die selbst keine iBT erhielten, konnten für 78 Patientinnen retrospektiv Pläne mit den nachfolgend genannten Techniken erstellt werden.

II.:

- Bestrahlungstechniken: 3DCRT-Tangente mit und ohne Keilfilterkompensation 6 MV bzw. 10 MV, Hybrid-IMRT-Tangente mit Ausgleichsfilter (FF) und ohne (FFF), Simultan-integrierter-Boost (SIB), Perkutaner Boost, Interstitieller Boost (insgesamt 519 Pläne)
- Die Auswertung von 78 Patienten ergab, dass ca. 59 % der Patientinnen eine Tumorkonformation im oberen Quadranten der Brust aufweisen.
- Für die Herzstrukturen liefert die Hybrid-IMRT (FFF) die geringsten Dosiswerte.
- Die 3DCRT ohne Keilfilter liefert die inhomogensten Dosisverteilungen und die Hybrid-IMRT Dosisverteilungen mit der höchsten Konformität.
- Im Vergleich zur Standardtechnik (3DCRT mit Keilfiltern) verursacht die Hybrid-IMRT FFF die niedrigsten peripheren Dosiswerte (Verhältnis = 0.59 zur Standardtechnik).
- Ein Vergleich der relativen Dosisbelastung der Risikoorgane bei perkutanem und interstitiellem Boost (Ma-Ca li) ergab, dass die iBT außer bei der Schilddrüse, geringere Dosiswerte als die perkutane Boostbestrahlung liefert.
- Kommissionierung des Linac Primus im Planungssystem RayStation ist abgeschlossen. Der Linac Artist benötigt noch Finetuning.
- Für Untersuchungen zur Brachytherapie wurde Messungen und Berechnungen (Oncentra Brachy, Monte-Carlo) mit einem Plexiglasphantom durchgeführt. Das Phantom konnte in EGSnrc implementiert werden. Dabei konnte für das Herzsurrrogat im Phantom eine maximale lokale Dosisunterschätzung von 11.4 % durch das konventionelle Planungssystem ermittelt werden.

III.:

- Die Grundstruktur der Datenbank wurde in Abstimmung mit der Uni Rostock definiert.
- Ein Excel-Template zur einheitlichen Datenerfassung wurde generiert.
- Daten von 60 Patientinnen wurde an das HZM weitergeleitet.

4. Geplante Weiterarbeiten

Das Vorhaben ist abgeschlossen, aber formal mit dem Verbund hier weiter aufgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 026F
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt F		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2013 bis 31.12.2016	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 329.328,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Schwaiger	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Die Diagnose der koronaren Herzerkrankung ist heute durch den Einsatz ionisierender Strahlung geprägt – durch die Myokard-Szintigraphie, die CT-gestützte Koronarangiographie oder die interventionelle Koronarangiographie mittels Röntgenstrahlung. Für die Zukunft werden darüber hinaus auch multimodale Konzepte (SPECT/CT oder PET/CT) diskutiert. Bei derartigen Untersuchungen werden die Patienten zum Teil erheblichen Strahlenexpositionen ausgesetzt. In diesem Projekt sollen die resultierenden Organdosen zur Abschätzung von Spätfolgen und der personalisierten Optimierung der Untersuchungsverfahren bestimmt werden. Insbesondere der Vergleich der Dosisverteilung für PET-Verfahren wird von Interesse sein, da die kurzlebigen Isotope der PET-Radiopharmazeutika die Strahlenexposition verringern können. Existierende Methoden (z. B. Koronarangiographie) und in der Entwicklung stehende (PET/CT, PET/MR, Herz-CTA) sollen hinsichtlich der Strahlenexposition und der entsprechenden diagnostischen Aussagekraft vergleichend untersucht werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- Auflistung Untersuchungsverfahren, Zuordnung zu Patienten und Fragestellungen, Festlegung Startparameter, Optimierung von Datenaufnahmeparameter und der klinischen Integration
- Anpassung der Untersuchungsprotokolle für neue Ethikanträge und Ergänzungen bereits gestellter Anträge
- Patientenuntersuchungen und Qualitätskontrolle der Bilddaten
- Validierung biokinetischer Modelle, Möglichkeiten der Modellvereinfachung, Parameterfestlegung, Biokinetik, Erstellung personalisierter Modelle
- klinische Evaluation, diagnostische Aussagefähigkeit verschiedener Verfahren
- Berechnung Organdosisverteilungen, Zuordnung klinische Evaluation, statistische Auswertung Aufnahmeparameter
- Direkter Nachweis der potentiellen Schäden im Herzmuskel nach Bestrahlung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Es wurde ein Ethikantrag in zwei Iterationen erstellt, der die MRT-Untersuchung von Patientinnen ca. fünf Jahre nach Bestrahlung von Mammatumoren zum Inhalt hat. Bei diesen Therapien wurden Teile des Herzmuskels bestrahlt. Wir werden mittels einer funktionellen MR-Untersuchung, die ja ohne den Einsatz ionisierender Strahlung auskommt und damit eine sehr ho-

he Akzeptanz bei den Patientinnen hat, regionale Effekte hinsichtlich struktureller und funktioneller Veränderung nachweisen. Für diese Untersuchungen wurden schnelle MRT- Herzsequenzen weiter optimiert und dabei die räumliche Auflösung weiter gesteigert. Somit wurde die Wahrscheinlichkeit, auch kleine Schäden zu entdecken, verbessert. Die erneute Begutachtung ergab allerdings noch weitere Wünsche der Ethikkommission hinsichtlich der Verständlichkeit der Patientenaufklärung. Der Antrag wurde deswegen weiter modifiziert und wurde im Januar 2016 erneut eingereicht.

Insbesondere die PET/MR- und PET/CT-Messmethoden wurden hinsichtlich des bevorstehenden Einsatzes neuer, herzspezifischer PET-Tracer weiter optimiert. Deswegen wurde auch der Ethik-Antrag für Ganzkörpermessungen angepasst und deckt alle Untersuchungen (SPECT-CT, PET-CT, PET-MR-Aufnahmen) und das Auswerten von Urin- und Blutproben ab. Die Erstellung des Antrages hat sich wegen der geplanten neuen PET-Tracer wieder verzögert und wird im ersten Quartal 2016 eingereicht.

4. Geplante Weiterarbeiten

Nachdem der mehrfach modifizierte Ethikantrag zur MR-Bildgebung zum Nachweis eventueller Schädigungen des Herzmuskels durch Brustbestrahlung endgültig genehmigt ist, begannen die Untersuchungen im Juli 2016. Hierzu werden in den verbleibenden zwei Quartalen bei 45 Patientinnen die MRT-Perfusionsuntersuchungen durchgeführt. Hierzu wurde kostenneutral eine medizinische Doktorandin rekrutiert, welche die Patientinnen identifiziert, anschreibt und Termine koordiniert. Erfreulicherweise ist die Zustimmung der angeschriebenen Patientinnen sehr hoch.

Ab dem 2. Halbjahr 2016 werden nun im zweiten und dritten Quartal folgende neue Tracer evaluiert: ^{68}Ga -CXCR4 und ^{68}Ga -RGD werden zur Bestimmung inflammatorischer Prozesse nach Herzinfarkt und in der Diagnostik der Halsgefäße und ^{18}F -LMI1195 zur Bestimmung der sympathischen Innervation des Herzens zur Verfügung stehen. Damit werden nun dynamische PET-Ganzkörperaufnahmen erstellt. Um die medizinische Logistik der zeitaufwendigen Patientenuntersuchungen (20 Patienten mit je drei PET Scans zur Dosimetrieberechnung) zu sichern, ist für das zweite Halbjahr 2016 eine $\frac{1}{2}$ Arztstelle besetzt worden, die den methodisch verantwortlichen Wissenschaftler und die $\frac{1}{2}$ MTRA bei der Rekrutierung, Betreuung und Auswertung unterstützt.

Außerdem werden die noch erforderlichen Ethik-Anträge angepasst sowie die Auswertung der bereits vorhandenen kinetischen Daten abgeschlossen und die neuen Daten dem Helmholtzzentrum zur Verfügung gestellt.

Aufgrund der komplexen regulatorischen Prozesse bei der Einführung neuer Radiopharmazeutika wurde das Projektzeitfenster bis zum Ende der Laufzeit von PASSOS ausgedehnt. Da die Erstellung der kinetischen Modelle und der personalisierten Dosisabschätzung aber bereits vorhanden sein wird, ist die schnelle Verarbeitung der hier generierten Daten gesichert und wird die Aussagekraft des Projektes weit über den der konventionellen Blutflussmarker hin zur molekularen Charakterisierung von Herzgewebe erhöhen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Für die bereits vorliegenden Daten aus früheren Studien (TIM-1, TIM-2, Bombesin) wurde an einer Publikation mit Helmholtz-Zentrum München mitgearbeitet, das die Rolle des Blutes in der personalisierten Dosimetrie untersucht. Eine aktuelle Version befindet sich nunmehr in der Revision bei „Physics in Medicine and Biology“ und wird sehr wahrscheinlich im Herbst publiziert werden.

Zuwendungsempfänger: Helmholtz-Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 030A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2013 bis 31.05.2017		Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.582.482,00 EUR		Projektleiter: Dr. Tschiersch

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Zum Erhalt und Weiterentwicklung der Kompetenz in der Strahlenforschung sollen im Rahmen des Verbundprojekts TransAqua in sechs Arbeitspaketen Nachwuchskräfte ausgebildet und neue Erkenntnisse auf folgenden Gebieten erarbeitet werden: Verhalten und Ausbreitung von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen, insbesondere Schnee, heterogene Grundwassersysteme sowie Auswirkungen auf Trinkwasserversorgung und Stadtentwässerung, Untersuchungen zur Biokinetik inkorporierter Radionuklide zur Dosisabschätzung. Zusammenarbeiten mit den Verbundpartnern Universität Bremen, Leibniz Universität Hannover, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Karlsruher Institut für Technologie, Technische Universität München, Hochschule Ravensburg-Weingarten, Helmholtz Zentrum Dresden-Rossendorf und VKTA Rossendorf sind in den Programmen der jeweiligen Arbeitspakete festgelegt.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Untersuchungsprogramm ist in sechs Arbeitspakete (AP) gegliedert. Im Einzelnen haben die AP folgende Themen:

- AP1.2: Transport von Radionukliden von einem Schneefeld in Vorfluter: Bilanzierung am Beispiel des Reintals, Zugspitze (Hürkamp, Tschiersch)
- AP1.3: Das Verhalten von Plutonium in der Schnee-Hydrosphäre (Shinonaga)
- AP2.5: Untersuchung und Bewertung des reaktiven Stofftransports von Radionukliden in heterogenen Grundwassersystemen (Maloszewski, Stumpp)
- AP3.1: Untersuchungen zur Biokinetik inkorporierter Radionuklide aus aquatischen Ökosystemen zur verbesserten Dosisabschätzung (Oeh, Höllriegl, Li)
- AP4.2: Abschätzung der radiologischen Auswirkungen von Nuklearunfällen auf die städtische Trinkwasserversorgung und Stadtentwässerung (Kaiser, Staudt)
- AP5: Ausbildung und Nachwuchsförderung: Forschungsaufenthalte, Austauschprojekte, Sommer-schule (Rühm)

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1.2: In vier Laborexperimenten wurden Schmelzraten und der zeitliche Verlauf der Cs-134-Konzentrationen im Schmelzwasser bestimmt. Unterschiedliche Depositionsmethoden kamen zur Anwendung. Die Schmelzraten ähneln sich relativ unabhängig von der Schneedichte und -struktur. Die höchsten Cs-Konzentrationen sind in den ersten Schmelzwasserfraktio-

- nen enthalten. Aus den monatlichen Schneeproben vom Zugspitzplatt wurden Gesamtdepositionen von Be-7, Pb-210 und Cs-137 für die letzten beiden Wintersaisons berechnet und für das gesamte Einzugsgebiet des Zugspitzplatts interpoliert.
- AP1.3: Die AMS-Messungen erfolgen weiterhin am Labor für Ionenstrahlphysik der ETH Zürich. Anhand des Referenzmaterials Irish Sea IAEA-447 erfolgte eine Validierung der chemischen Trennung und Analysenmethode. Die Analyse von Schneeproben von 2015 ergab für die Gehalte an Pu und Am Werte über dem Blanklevel mit geringen Unsicherheiten. Die Isotopenverhältnisse $^{240}/^{239}\text{Pu}$ lagen im Bereich des globalen Fallouts für Mitteleuropa. Zum ersten Mal wurden Am-Gehalte in Schnee bestimmt. Anfang Juni wurden weitere Neuschnee proben aus dem Winter 2015/2016 sowie Proben aus einem Gesamtprofil des über den gesamten Winter akkumulierten Schnees gemessen. Die Ergebnisse werden z. Zt. ausgewertet.
- AP2.5: Aufbauend auf den bisherigen Ergebnissen wurden zwei weitere Transportversuche mit konservativen (Bromid und Deuterium) und reaktiven (Cs) Tracern bei mittlerer und niedriger Fließgeschwindigkeit im Sediment durchgeführt. Zusätzlich zu den Konzentrationen im Abfluss aus der Säule, wurden Cs-Aktivitäten im Ton gemessen, die am Eingang der Säule und in den obersten Tonschichten erhöht sind. Zur Auswertung der Tracerdaten aus den Modellversuchen wurde ein reaktives Stofftransportmodell erfolgreich weiterentwickelt und zum ersten Mal auch für die Anwendung in porösen, heterogenen Sedimenten validiert. Diese Modell berücksichtigt neben dem diffusiven Austausch mit immobilem Wasser (Knorr et al., 2016a) auch die Sorption und den Abbau/Zerfall von Stoffen (Knorr et al. 2016b). Es wird nun auch für die Auswertung der Cs-Aktivitäten herangezogen.
- AP3.1: Basierend auf dem Biokinetikmodell von Taylor wurden die Unsicherheiten und die Verteilungsfunktion der zusammengestellten Modellparameter für das Radionuklid Cer bestimmt. Basierend auf den SAF-Werten, die aus den Monte-Carlo-Simulationen an den verschiedenen Voxel-Phantomen gewonnen werden können, wurden die Unsicherheiten und die Verteilungsfunktionen von S-Werten für Ce-141 und Ce-144 bestimmt. Momentan wird an der Entwicklung einer Software (c#) gearbeitet, die erlaubt, die Dosiskoeffizienten und ihre Unsicherheiten für ausgewählte Lanthanoide zu berechnen.
- AP4.2: Die Messungen von Be-7 im Abwassersystem der Bremer Altstadt in Kooperation von HMGU, Uni Bremen und hanseWasser Bremen GmbH werden fortgeführt. Die geleisteten Arbeiten werden zusammengefasst und der Abschlussbericht geschrieben.
- AP5: Die Vorbereitungen für den dritten AP5 Workshop laufen, der am 2.-3.11.2016 in Neuherberg zum Thema „Biokinetik von Radionukliden nach Zufuhr flüssiger Stoffe“ stattfinden soll. Für die Physikschule „Radiation Exposure and Disposal Options for Nuclear Waste“ (04.-16.08.2016 in Bad Honnef) hat sich eine Nachwuchswissenschaftlerin von TransAqua angemeldet, deren Teilnahme über AP5 gefördert wird. Zwei Wissenschaftlerinnen von der Hochschule Ravensburg-Weingarten und vom HZDR haben Zuschüsse für einen Laboraufenthalt an der Universität Bremen bzw. den Besuch einer internationalen Konferenz in Budapest beantragt. Einem ehemaligen TransAqua-Postdoc (HMGU), jetzt Polish Academy of Science, Krakau wurde ein Laborbesuch am HMGU gefördert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Arbeitspakete werden entsprechend des jeweiligen Balkenplans abgearbeitet.

Die Homepage (<http://transaqua.helmholtz-muenchen.de>) wird fortlaufend mit News, Terminen sowie neuen Publikationen aktualisiert.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen		Förderkennzeichen: 02 NUK 030B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2013 bis 31.05.2017	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 164.749,00 EUR	Projektleiter: Dr. Breustedt	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Radionuklide im Trinkwasser und die daraus resultierenden Strahlenexpositionen können eine Gefährdung für die Bevölkerung darstellen. Dies gilt sowohl für Anreicherungen natürlicher Radionuklide im Trinkwasser als auch für den Eintrag anthropogener Radionuklide nach deren Freisetzung. Im Arbeitspaket 2.1 „Entwicklung eines Detektors zum empfindlichen Online-Nachweis von Radionukliden im (Trink-)Wassernetz“ soll ein Detektorsystem entwickelt werden, mit dem Radionuklide im Trinkwasser empfindlich nachgewiesen werden. Algorithmen für die Online-Analyse sollen entwickelt werden, um einen Dauerbetrieb des Detektorsystems als Aktivitätsmonitor zu ermöglichen. Die Arbeiten erfolgen in Zusammenarbeit mit den Verbundpartnern. So werden z. B. mit Hilfe der Kollegen aus AP3.1 „Untersuchung zur Biokinetik inkorporierter Radionuklide“ die für den sicheren Nachweis vorgegebener Dosiswerte notwendigen (Aktivitäts-)Nachweisgrenzen des Detektorsystems für ausgewählte Radionuklide ermittelt.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Arbeitspaket 2.1 ist in drei Teilschritte unterteilt:

- *Design des Detektors:* Test und Auswahl verschiedener Detektormaterialien. Ein modernes akkreditiertes Messlabor zur Analytik von Radionukliden kann dabei in vollem Umfang genutzt werden. Endgültiges Design und Optimierung für das Detektormaterial und die Messgeometrie erfolgen durch die Simulation des Strahlungs- und Lichttransports im Detektor.
- *Aufbau eines Prototypen:* Test und weitere Optimierung unter Laborbedingungen. Nach der Entwicklung von Analysealgorithmen zur getrennten Erfassung von Alpha-, Beta- und Gammastrahlung sowie der Anpassung von bereits vorhandener Standardelektronik für den online Betrieb, sollen erste online Messungen in einem Testsystem erfolgen.
- *Test und Bewertung des entwickelten Detektorsystems:* Der Test des Systems soll in einem simulierten Wassernetz unter realitätsnahen Bedingungen erfolgen. Dabei werden für ausgewählte dosisrelevante Nuklide auch die erreichbaren Nachweisgrenzen experimentell bestimmt. Die Ermittlung der zu betrachteten Radionuklide und der Dosisfaktoren erfolgt in Zusammenarbeit mit den anderen Verbundpartnern (z. B. AP3.1).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- Weiterentwicklung der 3D-Druckmethoden
- Prototypmessungen mit weiteren Radionukliden (^{60}Co , ^{241}Am)
- Bestimmung der charakteristischen Grenzen des Prototyps
- Analyse der Bedingungen in Trinkwassersystemen

4. Geplante Weiterarbeiten

- Validierungen der Simulationsergebnisse
- Das Auslese- und Analyseprogramm soll in seiner Handhabung und seinen Möglichkeiten den Anforderungen entsprechend weiterentwickelt werden
- Optimierung des Prototyps mit dazugehöriger Charakterisierung

5. Berichte, Veröffentlichungen

Vortrag DPG-Frühjahrstagung Hamburg, März 2016

Vortrag TransAqua-Workshop Dresden, April 2016

Zuwendungsempfänger: Friedrich-Schiller-Universität Jena, Fürstengraben 1, 07743 Jena		Förderkennzeichen: 02 NUK 030C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2013 bis 31.05.2017	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 398.304,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Büchel	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das hier vorgestellte Teilprojekt soll einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis der Freisetzung, des Transports und der Immobilisierung der Radionuklide im System Gestein/Wasser liefern. Die möglichst genaue Kenntnis der beteiligten hydrogeochemischen und mikrobiologischen Prozesse trägt gezielt zur Reduzierung des negativen Einflusses der Radionuklide auf das Trinkwasser bei.

Das Teilprojekt setzt unmittelbar bei den Verbund-Schwerpunkten „Verständnis der hydrogeochemischen und biologischen (mikrobiellen) Prozesse bei der Freisetzung und beim Transport von Radionukliden“ sowie „Bewertung der Sensitivität von unterschiedlichen Reservoiren in den Kompartimenten Grundwasser und Trinkwasser“ an. Die gewonnenen Ergebnisse bzgl. Radionuklideinträge lassen Abschätzungen zu den Prozessen in fluvialen Systemen und Abwassersystemen zu. Damit werden die in den ersten Förderrunden des BMBF begonnenen Kooperationen zwischen der Friedrich-Schiller-Universität Jena mit anderen Hochschulen und Einrichtungen der Helmholtz-Gemeinschaft intensiviert.

Die Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses anhand konkreter Forschungsprojekte und die Einbindung in die forschungsorientierte Lehre an der Universität im Rahmen der Studiengänge B.Sc. und M.Sc. Biogeowissenschaften leistet einen erheblichen Beitrag zum Kompetenzerhalt in der Radioökologie.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Es werden drei wichtige Lithotypen untersucht:

AP1: Grundwasser-führende Gesteine des Mittleren Buntsandsteins (z. B. Umgebung von Jena und Eichsfeld). Sie stellen einen der wichtigsten Grundwasser-Aquifere in Deutschland und darüber hinaus dar. Die Grundwässer enthalten häufig erhöhte Urangehalte ($> 10 \mu\text{g/L}$).

AP2: Tiefenwasser-führende Rhyolithe (z. B. Kreuznacher Rhyolith, Saar/Nahe-Gebiet). Sie enthalten neben Uran auch Radium und sind für Radon-Emanation bekannt.

AP3: Oberflächennahe Grundwasser-führende Schwarzwälder Schiefer. Sie sind für hohe Radionuklid-, u. a. Uran- und Radiumgehalte und hohe Emanationsraten bekannt.

In den geplanten Untersuchungen wird auf der einen Seite die Mineralogie der Festkomponenten und auf der anderen Seite die Hydrochemie und die Mikrobiologie der aus dem Gestein stammenden Grund- und Tiefenwässer bestimmt und in Relation zu den Lithotypen gesetzt. An den Gesteinsproben sind parallel Laborversuche (Batch- und Säulenexperimente) geplant. Aus den Ergebnissen können konkrete Hinweise auf die vorherrschenden Prozesse der Radionuklidmigration gewonnen werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Die Bohrkernproben von Hattorf wurden vom VKTA Dresden gammaspektrometrisch untersucht.
- AP2: Im Laufe des derzeitigen Berichtszeitraumes wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.
- AP3: Es wurden verschiedene Schwarzpelit-Proben auf deren Haupt- und Spurenelement-Zusammensetzung unter besonderer Berücksichtigung des Kohlenstoffgehaltes hin untersucht und Versuche mit Schieferproben und Std-I-Medium durchgeführt (Bock, 2016). Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde eine Schieferprobe mit den höchsten Elementkonzentrationen und C-Gehalten (106 ± 6 g/kg) für die Mikrokosmen ausgewählt und basierend auf den hohen C-Gehalten auf die Verwendung des StdI-Mediums als C-Quelle verzichtet. Die Untersuchungen des Schiefers zeigten maximale Th und U Konzentrationen bei $2,1 \mu\text{g/g}$ bzw. $8,2 \mu\text{g/g}$. Die Radionuklidanalyse (VKTA Dresden) ergab Messwerte unterhalb der Nachweisgrenze. In Mikrokosmen wurden aus dem Grundwasser des Untersuchungsgebietes isolierte Mikroorganismen (*Cryptococcus* sp., *Arthrobacter* sp. und *Mucor* sp.) auf ihren Einfluss auf die Radionuklid-Freisetzung vom Gestein in die Lösung untersucht.
- Erweiterter Teilbereich: Die radiometrischen Untersuchungen an einem Kern aus dem Laacher See sind von Kollege Prof. Eckehard Klemt durchgeführt worden. Die Ergebnisse werden derzeit mit smear slides-Untersuchungen an einem Parallelkern im Rahmen einer Masterarbeit verglichen (Schöneck, 2016). Die Proben wurden mittels Gammaspektroskopie auf künstliche (Cs137, Am241, Pu239) und natürliche Gamma-Emittenten (u. a. K40, Pb210, Pb214, Bi214, Be7) untersucht. Anhand der Bestimmung von Cs-137Peaks bei 7,5 (Marker des Tschernobyl-Unfalls) und 16,5 cm Tiefe (Marker der Kernwaffentests in den 1960er Jahren) konnten Tiefen-Altersmodelle entwickelt werden. Des Weiteren konnte aus der Pb-210/214-Verteilung die Sedimentationsrate errechnet werden. Diese beträgt bis zu einer Tiefe von 25 cm $0,13\text{-}0,49$ cm/a, im Bereich von 26-29 cm steigen die Werte jedoch an ($1,65$ cm/a).

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Die Ergebnisse der gammaspektrometrisch untersuchten (VKTA Dresden) Bohrkernabschnitte werden zeitnah ausgewertet.
- AP2: Durchführung der zuvor geplanten Gesteinsbeprobung aus der Umgebung des Kreuznacher Rhyoliths, welche aufgrund der noch während des Berichtszeitraumes bestehenden Elterzeit (K. Burow) nicht durchgeführt werden konnte.
- AP3: Im Verlauf des kommenden Berichtzeitraumes werden die hydrochemischen Daten (OES/MS) und die Ergebnisse der gammaspektrometrischen Untersuchung der Mikrokosmen ausgewertet. Zudem wird mit den bereits verwendeten Mikroorganismen ein pH-Toleranztest durchgeführt. Die Auswertung der next gene sequencing-Daten soll fortgeführt werden.
- Erweiterter Teilbereich: Weitere Messungen und Wiederholungen für eine bessere Statistik der Daten sollen zeitnah umgesetzt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Bock, S. (2016): Hydrochemische und mineralogische Voruntersuchungen verschiedener Schieferproben aus dem ehemaligen Alaunschieferbergwerk Morassina. Projektmodulbericht, Friedrich-Schiller-Universität Jena.
- Schöneck, C. (2016): Anfertigung und halbquantitative Auswertung von Smear Slides aus Sedimentkernen des Laacher Sees. Projektmodulbericht, Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Zuwendungsempfänger: Leibniz Universität Hannover, Welfengarten 1, 30167 Hannover		Förderkennzeichen: 02 NUK 030D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2013 bis 31.05.2017	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 317.916,00 EUR	Projektleiter: Dr. Riebe	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Die Freisetzung von Radionukliden aus kerntechnischen Anlagen im Rahmen zulässiger Emissionen führt zu einer diffusen Belastung von großräumigen Reservoirs wie der Atmosphäre, den Ozeanen und Binnengewässern und der Böden. Im Rahmen des Verbundprojektes „Strahlung und Umwelt III: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen (TransAqua)“ wird im vorliegenden Arbeitspaket die Sensitivität von Trinkwassergewinnungsgebieten – einem nicht überdeckten Grundwasserleiter und zweier Talsperren – gegenüber dem Eintrag von künstlichen Radionukliden untersucht. 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: Zusammenstellung der Kenntnisse über Stoffkreisläufe (Stoffflüsse, Inventare, Austauschzeiten, Reaktionen)
- AP2: Organisation der Probenahme, Einrichtung der Messstellen
- AP3: Entnahme von Gewässer-, Sediment- und Bodenproben
- AP4: Vorbereitung der Proben für die Analyse (radiochemische Trennung etc.)
- AP5: Messungen (LSC/AMS/ICP-MS/Gammaspektrometrie), Auswertung der Ergebnisse
- AP6: Modellierung, Langzeitsicherheitsanalyse

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Die theoretischen Vorarbeiten zu den Stoffkreisläufen der Elemente H, C, Cl, Sr, I, Pu und der Einordnung der Radionuklide ^3H , ^{14}C , ^{90}Sr , ^{129}I , $^{239}\text{Pu}/^{240}\text{Pu}$ in diese Kreisläufe sind fast abgeschlossen.
- AP2: Die Entnahme von weiteren Grundwasserproben aus dem Messnetz der BGR vereinbart. Die Beprobung zweier Talsperren im Westthar (Söse- und Granetalsperre) befindet sich in der Planungsphase.
- AP3: Eine weitere Probenahmekampagne wurde begonnen. Neben Bodenproben von zwei Waldstandorten wurden großvolumige Wasserproben von Grund- und Oberflächenwasser im Fuhrberger Feld genommen.
- AP4: Die Herstellung von Gamma-Messpräparaten aus großvolumigen Wasserproben wurde fortgesetzt. Hinsichtlich der Bestimmung von ^{90}Sr lag der Schwerpunkt auf dem Vergleich der Verwendung von ^{89}Sr und stabilem Strontium als Ausbeutetracer. Die Messungen für Tritium und ^{129}I für die vorhandenen Proben wurden abgeschlossen.
- AP5: Die mittels AMS für die 10 bisher erfassten Grundwasserproben gemessenen bzw. nach Normierung auf einen entsprechenden Standard berechneten ^{14}C -Werte streuten in einem weiten Bereich. Die PMC-Anteile (percent modern carbon) bzw. stabile Isotopenzusammensetzung ($\delta^{13}\text{C}$) lagen im Bereich von 51 bis 89 PMC bzw. -4,9 bis 0,7 ‰ für $\delta^{13}\text{C}$. Damit zeigen sie eine gewisse Diskrepanz zu den Ergebnissen der Tritiumanalysen, bei der einige der Proben erhöhte ^3H -Werte ergaben und damit einen Einfluss durch Einträge aus der Atmosphäre zeigen.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Fertigstellung der theoretischen Vorarbeiten zu den Stoffkreisläufen der Elemente H, C, Sr, Cs, I, Pu, und der Einordnung der Radionuklide ^3H , ^{14}C , ^{90}Sr , ^{137}Cs , ^{129}I , $^{239}\text{Pu}/^{240}\text{Pu}$
- Durchführung der Beprobung von Grundwasser aus Multilevel-Messstellen und Pegelbrunnen
- Wiederholung der ^{14}C -Bestimmung für Grundwasser mit zusätzlichen Proben aus weiteren Tiefen
- Vorbereitung der Proben für die Bestimmung von ^{90}Sr und Plutoniumisotopen

5. Berichte, Veröffentlichungen

A.A.A. Osman, S. Bister, B. Riebe, A. Daraoui, C. Vockenhuber, L. Wacker, C. Walther: Radioecological investigation of ^3H , ^{14}C , and ^{129}I in natural waters from Fuhrberger Feld catchment, Northern Germany. Eingereicht bei: Journal of Environmental Radioactivity

Zuwendungsempfänger: Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 030E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2013 bis 31.05.2017	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 140.292,00 EUR	Projektleiter: Prof. Schönert	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel ist es eine Methode zu entwickeln die es erlaubt, anthropogene, langlebige Spaltprodukte und zusätzlich Plutoniumisotope in derselben Probe in aquatischen Ökosystemen nachzuweisen und ihre Ausbreitung zu verfolgen. An den verschiedenen Messplätzen der Beschleuniger-Massenspektrometrie am Münchner Tandem Beschleuniger sollen dazu dedizierte Tests durchgeführt werden, die durch numerische Simulationen begleitet werden sollen. Als Anwendung sollen in Schneeproben zum Einen Profile von Spaltnukliden und zum anderen Plutonium-Profile bestimmt werden. Zudem ist geplant, erstmals Radionuklidkonzentrationen in Schnee-, Wasser- und Regenwasserproben zu bestimmen. Diese Arbeiten stellen einen ersten Schritt zur Quantifizierung des globalen Inventars der oben genannten Nuklide dar.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Um die unterschiedlichen Methoden zu optimieren, sind sehr umfangreiche Messungen nötig. Diese umfassen sowohl die Optimierung und Bestimmung der geeigneten negativen Molekül-Ionen zur Isobaren-Unterdrückung als auch der effizienten Ausbeute. Detaillierte Simulationsrechnungen müssen dabei zu allen Schritten der Isobaren-Trennung bei den beschleunigten Ionen durch Absorber bzw. Magnete durchgeführt werden, um die optimalen Parameter zur isobarischen Trennung zu finden.

Ressourcen: Beschleuniger mit AMS Anlage (Flugzeitmessung, Gasgefüllter Magnet, Q3D Spektrograph), chemisches Labor und Rechneranlage sind vorhanden.

Entsprechend der Fortschritte werden Messungen an Schneeproben durchgeführt.

Geeignete Schneeproben werden parasitär in enger Zusammenarbeit mit AP1.3 uns zur Verfügung gestellt.

Die Arbeitsgruppe, in der die Arbeiten durchgeführt werden sollen, besteht aus auf dem Gebiet der AMS erfahrenen Wissenschaftlern sowie Doktoranden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Wie bereits berichtet hatten unerwartete Brand-/Bauschutzmaßnahmen im späten Frühjahr 2015 dazu geführt, dass wir nur beschränkten Zugang bzw. keinen Zugang zu unseren Laboren hatten. Bedauerlicherweise stellte sich dann heraus, dass der Stopp sich bis Anfang Dezember verzögerte. Auf Grund dessen kam es zu einer Kündigung bei der TransAqua Stelle. Um unser Projekt nicht zu gefährden konnte ein frisch promovierter Postdoc gewonnen werden; dieser widmet sich inzwischen mit 50 % (entsprechend der Bezahlung) seiner Arbeitszeit TransAqua.

Ebenfalls wurde bereits berichtet, dass unsere bereits präparierten Proben bei unseren Kollegen von der AMS Anlage in Wien bestimmt worden. Dabei wurde $^{239/240/241}\text{Pu}$ sowie ^{237}Np gemessen; die Auswertungen wurden inzwischen durchgeführt.

Die Entwicklung der Methoden zum höchstempfindlichen Nachweis von Spaltnukliden wurde fortgesetzt. Wegen seiner hohen Mobilität, seiner hohen Spaltausbeute und seiner langen Halbwertszeit ist ^{99}Tc ein sehr wichtiges Spaltnuklide bei der Sicherheitsbewertung in der Umwelt. Das größte Problem bei der massenspektrometrischen Bestimmung von ^{99}Tc ist hierbei das stabile Isobar ^{99}Ru . In Zusammenarbeit mit INE (KIT) wurde erstmalig eine chemische Methode getestet um Tc aus dem Matrixelement trennen sowie zusätzlich das Ru zu unterdrücken. Dazu wurden 4 Proben mit jeweils etwa 1.7×10^9 Atomen ^{99}Tc vorbereitet. Zwei Proben wurden chromatographisch über eine Säule mit TEVA Harz extrahiert, zwei andere Proben wurden als Referenz nicht behandelt. Zusätzlich wurden noch zwei Proben mit jeweils etwa 2×10^9 Atomen ^{99}Tc und etwa 1.7×10^9 Atomen ^{99}Tc präpariert. Als Methode wurde unser GAMS System eingesetzt. Hier geschieht die Isobarentrennung mittels eines gasgefüllten Magneten plus einer Ionisationskammer mit 5 Anoden. Die erzielten Empfindlichkeiten bei den ersten Testmessungen lagen bei etwa $^{99}\text{Tc} \approx 1 * 10^7$ Atomen pro Probe. Dies entspricht etwa 10^{-15} g. Die chemische Ausbeute bei den Proben mit einer TEVA-Trennung war bereits höher als 80 %. Durch verschiedene Optimierungen glauben wir, dass wir hier noch weitere Verbesserungen erzielen können.

4. Geplante Weiterarbeiten

Entsprechend des Antrages sind die Weiterarbeiten geplant.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Vorträge:

G. Korschinek et al.: Development of sensitive-AMS for ^{93}Zr , DPG-Frühjahrstagung, Hannover, 29.02.2016 bis 04.03.2016

G. Korschinek et al.: High-sensitivity AMS for ^{93}Zr , status, 5.Workshop-TransAqua, 6./7. April Helmholtz Zentrum Dresden-Rossendorf

Zuwendungsempfänger: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. v., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 030F
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt F		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2013 bis 31.05.2017	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 596.288,00 EUR	Projektleiter: Dr. Arnold	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Der vorgeschlagene Kompetenzverbund „Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen“ hat zum Ziel, die Abschätzung von Strahlenexpositionen über aquatische Ökosysteme und die damit einhergehende Dosisermittlung für den Menschen zu verbessern. Durch multidisziplinäre Zusammenarbeit sollen die verschiedenen Aspekte des Eintrages, des Transportes und der Ausbreitung von Radionukliden in Oberflächen-, Grund-, Trink- und Abwasser sowie in fluviale oder limnische Sedimente, des Transfers an Grenzflächen in biologisches Material und in die Nahrungskette bis hin zu biokinetischen Stoffwechselmodellen der Radionuklide im Menschen zu einem Gesamtbild zusammengefügt werden. Aus den gewonnenen Erkenntnissen können Maßnahmen bei Störfällen kerntechnischer Anlagen, zur Sanierung von Altlasten und bei Betrieb von Anlagen, die natürliche Radionuklide durch ihre Prozessführung anreichern (TENORM), abgeleitet werden. Es ist beabsichtigt, die in den ersten Förderrunden des BMBF begonnene Kooperation zwischen Einrichtungen der Helmholtz-Gemeinschaft und Hochschulen fortzusetzen und durch verstärkte Vernetzung zu intensivieren. Damit wird auch die Erfüllung der Zielstellungen des Kompetenzverbundes, Forschungsarbeiten unterschiedlicher Disziplinen auf einen gemeinsamen Schwerpunkt zu bündeln - hier der Radionuklidtransfer in aquatischen Ökosystemen - sowie durch moderne Fragestellungen einen effizienten Wissenstransfer und nachhaltigen Kompetenzerhalt auf den Feldern der Strahlenforschung zu erreichen, vorangetrieben. Das Vorhaben ist thematisch in fünf Teilprojekte gegliedert, wobei das hier vorliegende im Teilprojekt drei „Biokinetik“ und vier „kontaminierte Wässer“ angesiedelt ist. Das Institut für Ressourcenökologie des Helmholtz-Zentrums Dresden-Rossendorf bearbeitet innerhalb des Teilprojekts 3 das AP „Spektroskopische Bestimmung der Bindungsform (Speziation) trivalenter Actinide/Lanthanide in Biofluiden des menschlichen Gastrointestinaltraktes und im Blut“ und im Teilprojekts 4 das AP „Untersuchungen zu den Wechselwirkungen zwischen unter Tage lebenden Mikroorganismen mit Uran und deren Einfluss auf das Migrationsverhalten von Uran in gefluteten Urangruben“. Die Projektarbeiten erfordern den sensitiven Umgang mit α -strahlenden Radionukliden in Strahlenschutzkontrollbereichen. Die internationale Wettbewerbsfähigkeit wird durch die Verbindung von mikrobiologischen und radiochemischen Arbeitsmethoden realisiert.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP3.2:

- Modellierung der Speziation von Ln(III)/An(III) in natürlichen Wässern
- Spektroskopische Untersuchung der Speziation von Eu(III) und Cm(III) im Gastrointestinaltrakt
- Spektroskopische Untersuchung der Speziation von Eu(III) und Cm(III) im Blut
- Spektroskopische Untersuchung der Speziation von Ce(III) im Urin

AP4.3:

- Anziehen von Reinkulturen und Durchführung von Bioakkumulationsexperimenten
- REM und TEM Untersuchungen
- Untersuchungen mit der zeitaufgelöste Laser Fluoreszenz Spektroskopie und Anfärben der Zellen
- Konfokales Laser Scanning Mikroskop kombiniert mit der Laser induzierten Fluoreszenz Spektroskopie
- Dokumentation: Technische Berichte, Zwischenberichte, Abschlussberichte

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP3.2: Nach der spektroskopischen Untersuchung der N-Acetylneuraminsäure (NANA) mit TRLFS und der Bestimmung der Stabilitätskonstanten mit Eu(III) und Cm(III), wurden für weitere Bindungsstudien zusätzlich IR- und NMR-Spektroskopie eingesetzt. Zur Interpretation der Messungen wurden IR- und NMR-Spektren anderer Zucker, denen eine oder mehrere funktionelle Seitenketten im Vergleich zu NANA fehlen, aufgenommen. Die Ergebnisse lassen bei pH 4.5 eine Bindung der Schwermetalle an der Glycolyl-Seitenkette des Zuckers vermuten. Außerdem wurden Konzentrations- und pH-Reihen des Proteins Mucin mit Cm(III) mittels TRLFS aufgenommen, die eine Ausbildung von zwei Mucin-Spezies mit Cm(III) nahe legen.

Zur Vorbereitung der geplanten TRLFS-Messungen von Cer-haltigen Blutproben in Kooperation mit der HMGU (TP3.1.) wurden Konzentrationsmessreihen mit Cer durchgeführt. Dabei konnte eine Nachweisgrenze der Methode mit Ce(III) von 10^{-10} mol/l erreicht werden. Allerdings wurde bei Zugabe von Citrat eine starke Abnahme des Fluoreszenzsignals, d. h. ein starker Quench-Effekt, beobachtet.

AP4.3: Mit Hilfe von EXAFS- und XANES-Messungen, die an der ROBL-Beamline in Grenoble durchgeführt wurden, konnte die mikrobiell bedingte Reduktion von U(VI) zu U(IV) im Flutungswasser nach Zugabe von 10 mM Glycerol durch kinetische Experimente nachgewiesen werden. Es zeigte sich, dass bereits nach 5 Wochen Inkubation die Konzentration von U(VI) stark abgenommen hatte. Nach 6 Wochen lag das Uran nahezu mit 100 % als U(IV) vor. Auch Messungen des Redoxpotentials über die gleiche Zeit mit anfänglich 670 ± 30 mV und einer Abnahme am Ende des Experimentes um 430 ± 30 mV deuten auf eine Uran-Reduktion hin. Diese konnte auch durch die thermodynamische Berechnung der Stabilitätsfelder verschiedener Uran-Spezies auf Grundlage der vorliegenden analytischen Daten mittels „Geochemist’s Workbench“ im pH- E_h Diagramm bestätigt werden. Mikroskopische Untersuchungen der Mikroorganismen zeigten sporenbildende Bakterien, die auf Sulfat-reduzierende Bakterien (SRB) hinweisen. In weiteren Studien wurde mit Hilfe von EF-TEM/EELS die Lokalisierung des immobilisierten Urans durch das Bakterium *Acidovorax facilis* und die isolierte Hefezelle KS5 (*Rhodospiridium toruloides*) untersucht. Für beide Organismen konnten die beiden Prozesse Biosorption, bei der das Uran passiv an die Membran bindet, und Bioakkumulation, hierbei gelangt das Uran durch aktive Prozesse in das Zellinnere, nachgewiesen werden. Des Weiteren zeigten die elektronenmikroskopischen Untersuchungen, dass die beiden Prozesse dem Metabolismus der Zellen unterworfen sind. Zellen, die einer Temperatur von 4 °C ausgesetzt waren, und somit keinen aktiven Stoffwechsel aufwiesen, immobilisierten geringere Mengen an Uran, als Zellen, die bei 30 °C inkubiert wurden. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass bei 4 °C ausschließlich der passive Prozess Biosorption stattfindet.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP3.2: Zur Aufklärung der wichtigsten Bindungsstellen von Ln(III)/An(III) an Mucin unter physiologischen Bedingungen werden weitere IR- und NMR-Untersuchungen an Modell-Zuckerverbindungen mit verschiedenen funktionellen Seitenketten durchgeführt, insbesondere bei physiologisch relevanten pH-Werten (pH = 6 – 8).

Des Weiteren werden TRLFS-Messungen von Eu(III)/Cm(III) in synthetischen Blutplasma- und Serumlösungen sowie unter Einbeziehung der wichtigsten Blutproteine (Albumin, Transferrin) durchgeführt, um die dominierenden Bindungspartner für An(III)/Ln(III) im Blut zu identifizieren.

Außerdem werden weitere TRLFS-Testmessungen mit Ce(III) in synthetischen Blutplasma-Lösungen bzw. mit wichtigen Einzelbestandteilen (z.B. Citrat, Transferrin, Albumin) durchgeführt, um beurteilen zu können, ob TRLFS-Messungen an den Ce(III)-haltigen Blutproben von der Gruppe um Frau Höllriegl (HMGU) aus TP3.1 erfolgversprechend sein könnten.

AP4.3: In weiteren Experimenten soll mit Hilfe von molekularbiologischen Methoden die mikrobielle Diversität im mit Glycerin versetzten Flutungswasser ermittelt werden. Dabei liegt der Fokus auf anaeroben Mikroorganismen, welche für die Uran-Reduktion verantwortlich sein könnten. Des Weiteren muss die Auswertung der Daten der EXAFS-Untersuchungen am *Acidovorax facilis* Stamm sowie an den Hefezellen noch vervollständigt werden. Abschließend sollen weiterführende Untersuchungen zur kinetischen Uran-Reduktion im Flutungswasser durchgeführt werden. Dabei sollen die Sulfat- und Sulfid-Konzentration, die Eisen(II)- und Eisen(III)-Konzentration und die Abnahme der Glycerin-Konzentration bestimmt werden, um einen detaillierten Einblick in die metabolische Aktivität während der Uran-Reduktion zu erhalten.

5. Berichte, Veröffentlichungen

U. Gerber, I. Zirnstein, E. Krawczyk-Bärsch, H. Lünsdorf, T. Arnold, M.L. Merroun (2016): Combined use of flow cytometry and microscopy to study the interactions between the gram-negative betaproteobacterium *Acidovorax facilis* and uranium(VI). *J.Hazard. Mater.* 137, 127-134.

A. Barkleit, A. Heller, A. Ikeda-Ohno, G. Bernhard (2016): Interaction of europium and curium with alpha-amylase. *Dalton Trans.* 45,8724–33

Zuwendungsempfänger: VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 030G
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt G		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2013 bis 31.05.2017	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 326.236,00 EUR	Projektleiter: Dr. Walther	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

^{226}Ra und ^{228}Ra sind für die Ingestion von Trinkwasser als expositionsrelevante Nuklide zu berücksichtigen. Außerdem werden sie zur Untersuchung von Transport- und Austauschprozessen im Ozean herangezogen. In hochsalinen Fluiden aus der Nutzung tiefer geothermischer Quellen sind ^{226}Ra , ^{228}Ra und ^{224}Ra mit Aktivitätskonzentrationen von einigen 10 Bq l^{-1} beobachtet worden.

Die Freisetzung von Radium aus dem Gestein in die flüssige Phase erfolgt sowohl durch chemische als auch physikalische Prozesse. Um den Einfluss des Alpharückstoßes zu quantifizieren und von den chemischen Vorgängen zu unterscheiden, werden hier geeignete Laborexperimente durchgeführt. Dabei werden das Grenzflächensystem Aquifergestein-Fluid durch geeignete Bohrkerne aus Porenspeichern, realen hydrothermalen Tiefenwässern sowie Modellwässern abgebildet und im Experiment verschiedene apparative und chemische Parameter variiert. Der physikalischen, mineralogischen und (radio-)chemischen Charakterisierung der Bohrkerne folgen Experimente unter Variation von Druck, Temperatur und chemischer Zusammensetzung der wässrigen Lösungen in Anlehnung an verschiedene Typen von Gesteins-, Grund- bzw. Tiefenwasser-Systemen. Nach definierten Verweilzeiten werden in den wässrigen Lösungen ^{226}Ra , ^{224}Ra , ^{223}Ra , ^{228}Ra und ^{222}Rn mit Hilfe radiochemischer Analysemethoden sowie die Elementzusammensetzung analysiert. Innerhalb des Verbundprojektes ist eine Zusammenarbeit mit AP2.4 geplant. Weitere Vernetzungsmöglichkeiten bestehen zu AP2.2.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Forschungsvorhaben umfasst folgende Teilaufgaben:

- Nach intensiver Recherche und Studium einschlägiger Literatur auf hydrogeologischem, kernphysikalischem und radiochemischem Gebiet sind von dem Doktoranden geeignete Experimente zur Beobachtung des Radiumtransfers aus Gesteinen ins Wasser zu konzipieren.
- Zur Durchführung von Versuchen unter Variation von Druck und Temperatur ist eine Druckzelle oder ein Autoklavensystem aufzubauen und hinsichtlich konstanter Versuchsbedingungen zu testen.
- Um die experimentellen Daten auf reale hydrogeologische Aquifergestein-Fluid-Systeme übertragen zu können, sind reale Bohrkerne aus Porenspeichern sowie hydrothermale Tiefenwässer zu beschaffen und physikalisch, mineralogisch und (radio-)chemisch zu charakterisieren.
Die Versuchsdurchführung beinhaltet die Variation von Druck, Temperatur, Laufzeit und chemische Zusammensetzung der wässrigen Lösungen sowie die Bestimmung verschiedener chemischer und radiologischer Parameter mithilfe radiochemischer Trenn- und Messmethoden.
- Mit den experimentellen Daten werden zum einen Vergleiche schon durchgeführter Modellrechnungen zur Erklärung der Radiumgehalte in hochsalinen Fluiden aus der Geothermie und zum anderen Optimierungen und Verbesserungen eines darauf basierenden Prognosemodells erarbeitet.
- Die Ergebnisse der experimentellen und modelltheoretischen Untersuchungen werden sowohl im Rahmen einer Promotionsarbeit als auch in einem Abschlussbericht gegenübergestellt sowie Auswertungen und Schlussfolgerungen zusammengefasst.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In bisherigen Untersuchungen zur Radium-Freisetzung wurde beim Übergang von Radium aus Kaolin in Salzlösung (Na-Ca-Cl-Typ, $c(\text{Salz}) = 110 \text{ g/L}$) eine Anreicherung von ^{224}Ra gegenüber ^{226}Ra und ^{228}Ra festgestellt, welche auf den α -Rückstoß zurückzuführen ist und gut mit der Zerfalls-/Bildungsfunktion von ^{224}Ra korreliert. Zusätzlich wurde die Radium-Freisetzung aus Kaolin in Abhängigkeit vom Salzgehalt (bei gleichen Ionenverhältnissen) der Lösung untersucht. Diese Versuche wurden im Berichtszeitraum durch Einbeziehung weiterer Salzkonzentrationen weitgehend abgeschlossen.

Der Einfluss der Korngröße, und damit der spezifischen Oberfläche, des Feststoffes auf den Übergang von Radium in Lösung wird anhand des Gesteins Rhyolith untersucht. Die verschiedenen Korngrößen des Gesteins wurden durch Aufbrechen des Materials und anschließende trockene Siebung gewonnen. Versuche (Flüssigkeit/Feststoff-Verhältnis = 4, $\vartheta = 22 - 25 \text{ °C}$, Versuchszeit: 19 d) mit verschiedenen Korngrößen des Rhyoliths ($< 63 \mu\text{m}$, $63-125 \mu\text{m}$, $> 2000 \mu\text{m}$) und Salzlösung ((Na-Ca-Cl-Typ, $c(\text{Salz}) = 110 \text{ g L}^{-1}$) wurden durchgeführt.

Dem α -Rückstoß unterliegende Ra-Kerne haben im Feststoff eine Reichweite von wenigen 10 nm. Eine Ra-Freisetzung aus dem Feststoff in Lösung durch α -Rückstoß ist somit nur bei oberflächennahen α -Zerfällen möglich. Für zunehmende spezifische Oberflächen wird ein zunehmender Einfluss des α -Rückstoßes, mit im Vergleich zum Gestein steigenden $^{224}\text{Ra}/^{228}\text{Ra}$ - und $^{224}\text{Ra}/^{226}\text{Ra}$ -Verhältnissen, erwartet. Zusätzlich wird ein Einfluss der spezifischen Oberfläche auf die Freisetzung durch Lösungsprozesse erwartet. Auch diese nehmen mit zunehmender Oberfläche zu, allerdings bei einem im Vergleich zum Gestein unveränderten $^{228}\text{Ra}/^{226}\text{Ra}$ -Verhältnis in Lösung.

Entsprechend der Erwartung wurde in den Versuchen mit sinkender Korngröße und damit steigender BET-Oberfläche ein Anstieg der $^{224}\text{Ra}/^{228}\text{Ra}$ -Aktivitätsverhältnisse in Lösung festgestellt, der Einfluss des α -Rückstoßes nimmt zu. Die Ergebnisse sind hinsichtlich der gezeigten Aktivitätsverhältnisse konsistent. Bei Betrachtung der Aktivitätskonzentrationen von ^{226}Ra und ^{228}Ra ergeben sich Differenzen gegenüber den Modellannahmen. Für ^{226}Ra wurden keine Unterschiede zwischen den Versuchen festgestellt. Dagegen wurde für ^{228}Ra eine mit steigender spezifischer Oberfläche abnehmende Aktivitätskonzentration in Lösung bestimmt. Das gemessene $^{228}\text{Ra}/^{226}\text{Ra}$ -Verhältnis in den Lösungen sinkt hier mit zunehmender spezifischer Oberfläche des eingesetzten Feststoffes. Mögliche Ursachen können eine unvollständige Trennung von Feststoff und Flüssigkeit oder eine unvollständige Trennung der Korngrößenfraktionen sein. Zur Klärung werden gegenwärtig weitere Versuche durchgeführt. Um die möglichen Ursachen weitgehend auszuschließen, wurden Nasssiebung des Gesteins und eine zusätzliche Filtrationsstufe bei der Herstellung der Messprobe eingeführt.

Im weiteren Projektverlauf sollen die Erkenntnisse aus den Versuchen mit den Modellmaterialien Kaolin und Rhyolith auf Bohrkerne aus Porenspeicher übertragen werden. Inzwischen stehen für Versuche Proben aus geothermischen Bohrungen im Norddeutschen Becken (Neubrandenburg, Waren) zu Verfügung und wurden hinsichtlich der BET-Oberfläche und der natürlichen Radionuklidgehalte charakterisiert.

Die Zusammenarbeit innerhalb des Teilprojektes 2 wurde unter anderem durch die Übernahme von radioanalytischen Bestimmungen an fortgesetzt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Durchführung von Experimenten wird fortgesetzt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Dietrich, N., Degering, D.: Experimental study for the release of radium isotopes into saline water, International Conference on Radioanalytical and Nuclear Chemistry RANC-2016, Budapest, Hungary (2016), paper 492, 190 – 191 (Posterpräsentation)

Zuwendungsempfänger: Universität Bremen, Bibliothekstr. 1, 28359 Bremen		Förderkennzeichen: 02 NUK 030H
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt H		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2013 bis 31.05.2017	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 391.716,00 EUR	Projektleiter: Dr. Fischer	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Ziel von AP1.1 ist die Entwicklung eines Modelles für Fließgewässer (tidenabhängiger Teil der Weser), welches basierend auf Messdaten natürlicher und künstlicher Radionuklide die Konzentrationsverläufe vom Einleiter über Wasser und Schwebstoffe bis zu den Flusssedimenten beschreibt. In AP4.1 soll ein Modell für die Partitionierung und Speziation von natürlichen und künstlichen Radionukliden in und außerhalb von Kläranlagen entwickelt werden. Zur Validierung und Verfeinerung des Modells sollen Aktivitätsmessungen in den einzelnen Anlagenkompartimenten vorgenommen werden. Vorgesehenes Untersuchungsgebiet ist die Stadt Bremen mit der städtischen Kläranlage Seehausen bzw. 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.

Die Ergebnisse aus AP1.1 liefern Radionuklidkonzentrationen, die als Berechnungsgrundlage für den Radionuklidtransfer in aquatischen Organismen, AP1.4 genutzt werden können. Aufgrund der im Projekt verwendeten Messmethode der Gammaskopie ergeben sich Vernetzungsmöglichkeiten mit Arbeitspaket 1.2 "Transport von Radionukliden von einem Schneefeld in Vorfluter". Die Ergebnisse der Speziations- bzw. Partitionierungsmodelle aus AP4.1 können als Inputparameter für weitere Projekte dienen. Beispielsweise kann die ermittelte Verteilung von Radionukliden in der Kläranlage für eine bessere Abschätzung von Dosiskonversionsfaktoren in diesem Kompartiment in AP4.2 hilfreich sein. Weiterhin kann der Output des Kläranlagenmodells mit dem Input für das fluviale Transportmodell aus AP1.1 bzw. für die Reservoirs aus AP2.2 gekoppelt werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1.1: Fließgewässer

Nach Vorarbeiten und Literaturrecherchen zum Stand der Wissenschaft für Transportmodelle von Fließgewässern und Recherchen zu Messmethodik von Flussproben sollen geeignete Messstellen im Verlauf der Weser identifiziert und dort Proben von Sedimenten, Wasser und Schwebstoffen genommen und gammaspektroskopisch untersucht werden. Parallel dazu wird ein fluviales Transportmodell für jedes ausgewählte Radioisotop entwickelt, wobei der Eintrag in das Gewässer, die Ausbreitung und Deposition des Nuklids im Flusssediment berücksichtigt wird. Die experimentellen Ergebnisse werden mit dem Modell verglichen und das Modell ggf. angepasst.

AP4.1: Kläranlage

Zunächst soll eine Literaturrecherche zur chem. Zusammensetzung der Wässer und Sedimente/Schlämme in den einzelnen Kläranlagenkompartimenten und zur Speziation der einzelnen Radionuklide unter den relevanten Bedingungen sowie zu Stoffflussprozessen in Kläranlagen durchgeführt werden. Anschließend wird für jedes Kompartiment mit Hilfe des geochemischen Speziationspro-

gramms PHREEQC ein Speziationsmodell für ^{131}I und ^{137}Cs (und ggf. für weitere Nuklide) erstellt. Mit Hilfe dieses Modells werden Verteilungskoeffizienten bzw. Retentionsfaktoren für das Stoffflussmodell berechnet. Im nächsten Schritt erfolgt die Messung des zeitlichen Verlaufs der Nuklidkonzentrationen (beispielsweise nach einem Eintrag von ^{131}I durch Schilddrüsenpatienten) und der Partitionierung in den einzelnen Kläranlagenkompartments. Parallel dazu wird ein Stoffflussmodell für die Kläranlage entwickelt und in MATLAB bzw. C++ implementiert. Danach erfolgt ein Vergleich der experimentellen Daten mit dem Modell und ggf. eine Modifikation des Modells.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- Es wurde begonnen, ein mehrdimensionales Modell zur Simulation der Dynamik von ^{131}I in Flusswasser und Sedimenten nach einem Eintrag aus einer Punktquelle zu erstellen. (AP1.1)
Dieses besteht aus drei gekoppelten Teilmodellen:
 - Zweidimensionales hydrodynamisches Modell für den Wasserfluss mit Hilfe des freien Software-Paketes IFFISS, wobei auch der Einfluss der Tiden berücksichtigt wird.
 - Zweidimensionales Konvektions-Diffusionsmodell für die Aktivität des ^{131}I .
 - Eindimensionales Sedimentationsmodell für partikuläres ^{131}I .
- Es wurde in einer 18-tägigen Probenkampagne täglich jeweils eine 24-Stunden-Mischprobe vom Ablauf der Vorklärung und vom Ablauf der Nachklärung entnommen. Diese Proben wurden direkt gammaspektrometrisch untersucht, wobei die Messzeit jeweils etwa 24 Stunden betrug. (AP4.1)
- Nach Auswertung dieser Messungen wurde für die zeitliche Entwicklung der ^{131}I -Aktivität in der Kläranlage mit dem Matlab/Simulink-Modell simuliert. Dies geschah zunächst mit den Parametern zur Simulation der Daten von 2008. Nach Einstellung des Übergangs- bzw. Reaktionskoeffizienten in den Belüftungsbecken konnte der zeitliche Verlauf der Aktivitätskonzentration im Ablauf gut abgebildet werden. (AP4.1).
- Es wurde begonnen, eine semi-quantitative Sensitivitätsanalyse der Modellparameter im Vergleich mit den Daten von 2016 durchzuführen (AP4.1).

4. Geplante Weiterarbeiten

- Das Transportmodell für ^{131}I in der Weser soll fertiggestellt und mit Hilfe der vorher gewonnenen Messdaten validiert werden. (AP1.1)
- Eine semi-quantitative Sensitivitätsanalyse soll zeigen, welche Parameter die zeitliche Entwicklung der ^{131}I -Aktivität an stärksten beeinflussen. (AP4.1)
- Die Ergebnisse dieser Studien sollen in Zeitschriftenartikeln veröffentlicht, auf Tagungen präsentiert und im Projektbericht zusammengefasst werden. (AP1.1 und AP4.1)

5. Berichte, Veröffentlichungen

Sind geplant (s. o.). Für die Tagung „II INTERNATIONAL CONFERENCE ON RADIOECOLOGICAL CONCENTRATION PROCESSES“ vom 06. - 09.11.2016 in Sevilla wurden zwei Abstracts eingereicht und als Vortrag bzw. Poster angenommen.

Zuwendungsempfänger: Hochschule Ravensburg-Weingarten, Doggenriedstraße, 88250 Weingarten		Förderkennzeichen: 02 NUK 030I
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt I		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2013 bis 31.05.2017	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 139.260,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Klemt	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Wie nukleare Katastrophen gezeigt haben, tragen im wesentlichen ^{131}I sowie $^{134,137}\text{Cs}$ zur Dosis für die Bevölkerung bei. ^{137}Cs mit einer Halbwertszeit von etwa 30 Jahren kann relativ lange einen Beitrag zur Dosis für den Menschen hervorrufen. In kleinen, flachen eutrophen Seen sowie in ihren Einzugsgebieten ist Cs zu einem großen Teil reversibel an organische Materie gebunden, wohingegen die Fixierung von Cs an Tonmineral-Partikel von geringerer Bedeutung ist.

Dies hat zur Folge, dass auch viele Jahre nach dem Cs-Fallout noch nennenswerte Mengen Cs aus dem Einzugsgebiet in den See transportiert werden. Die Aktivitätskonzentration im Seewasser und der Transfer in Wasserpflanzen und Fische sind relativ hoch. Der Vorse, etwa 30 km nördlich des Bodensees, ist ein eutropher See, der intensiv zur Befischung genutzt wird. Im Sinne einer langfristigen Strahlenschutzvorsorge soll das Verhalten von Radiocäsium in diesem Seesystem untersucht werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Es soll das ^{137}Cs im Boden des Einzugsgebietes, die Aktivitätskonzentration im Wasser, in den Schwebstoffen des Sees, in Wasserpflanzen sowie in verschiedenen Arten von Fischen gemessen werden. Zusätzlich sollen ^{137}Cs im Sediment und die ^{137}Cs -Bindung an das Sediment untersucht werden.

Die Konzentration der Cs-Konkurrenzen K^+ und NH_4^+ sowie die O_2 -Konzentration, der pH-Wert und die Temperatur des Wassers sollen bestimmt werden. Die zeitabhängige Verteilung und der Transport des ^{137}Cs im Seesystem soll dann mit Hilfe von Compartment-Modellen bzw. mit Sedimentations-Diffusionsmodellen verstanden werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Es wurden weiter monatliche Messungen der ^{137}Cs Aktivitätskonzentration in Seewasser und in Schwebstoffen des Vorsees durchgeführt. Im Wasser des Vorsees variierte die ^{137}Cs -Aktivitätskonzentration zwischen 9 und 16 Bq/m^3 wobei eine kontinuierliche Abnahme von Januar bis Mai zu beobachten war. Im Juni ist die ^{137}Cs -Aktivitätskonzentration in Seewasser nach einer langen Regenperiode wieder gestiegen. Der mittlere ^{137}Cs -Aktivitätskonzentration

in Schwebstoffen des Vorsees (gemittelt über der Berichtszeitraum) beträgt 520 Bq/kg und der mittlere K_d^{tot} -Messwert $45 \cdot 10^3$ L/kg. Die saisonalen Variationen obiger Größen sind vergleichbar mit den Variationen der vorangegangenen Jahre.

Es wurden monatliche In-situ-Messungen von Wassertemperatur, pH-Wert und Sauerstoffkonzentration sowie monatliche Labor-Messungen von NH_4^+ und K^+ Konzentrationen im Wasser des Vorsees durchgeführt. Das K^+ -Ion bleibt das wesentliche Konkurrenzion zum $^{137}\text{Cs}^+$ in Wasser des Vorsees mit Konzentrationen von durchschnittlich etwa 0,96 mg/L, Die durchschnittliche NH_4^+ -Konzentration beträgt 0,08 mg/L. Der zeitliche Verlauf dieser Größen ist ebenfalls in Übereinstimmung mit der der vorangegangenen Jahre: Maxima in Winter (Februar) und Frühsommer (Juni). In der ganzen Projektlaufzeit wurde positive Korrelation zwischen ^{137}Cs -Aktivitätskonzentration in Wasser und K^+ und H^+ Konzentrationen festgestellt (R^2 ist 0,6 bzw. 0,3).

In diesem Jahr wurden aus dem Vorsee 25 Proben von verschiedenen Fischarten untersucht. Die Aktivitätskonzentrationen liegen in der gleichen Größenordnung wie in den letzten Jahren.

Für die Modellierung der Aufnahme von ^{137}Cs in das Sediment und der Tiefenverteilung im Sediment wurde ein Diffusions-Sedimentations-Modell, das auch Fixierungs- und Rücklösungsprozesse beinhaltet, entwickelt und in Matlab implementiert. Die Randbedingungen wurden durch das AQUASCOPE Modell beschrieben. Die freien Parameter des Modells sind die Sedimentationsrate R_S , der Verteilungskoeffizient des austauschbaren ^{137}Cs Anteils K_D^{ex} sowie der Bioturbation D_{bio} (Dreiecksfunktion, die von der Oberfläche bis 1 m Tiefe linear abnimmt). Das Modell wurde auf 10 Sedimentkerne aus dem Vorsee angewandt. Die optimierten Ergebnisse der drei freien Parameter sind im Mittel $R_S = 0,03$ g/(cm² a), $K_D^{\text{ex}} = 530$ L/kg, und $D_{\text{bio}} = 4,3$ cm²/a. Das maximale ^{137}Cs Inventar im Sediment war im Jahr 2000 vorzufinden und lag bei 21 kBq/m². Die ^{137}Cs Tiefenverteilung in Vorsee-Sedimenten ist so verbreitert, dass sich der Tschernobyl- und der Kernwaffentest-Peak auf Grund starker Diffusions-Prozesse überlappt.

4. Geplante Weiterarbeiten

In der ganzen Projektlaufzeit werden monatlich die ^{137}Cs Aktivitätskonzentration in Wasser und Schwebstoffen sowie weitere Wasserparameter bestimmt. Wie vorgesehen, sollen im Sommer 2016 wieder Proben von Makrophyten des Vorsees gammaspektrometrisch untersucht werden.

Ein Compartment-Model für ^{137}Cs in Raub- und Weißfischen, welches auf der Aufnahme von ^{137}Cs aus dem Wasser und der Ausscheidung von ^{137}Cs basiert, wird mit Langzeit Messreihen von ^{137}Cs Aktivitätskonzentration in verschiedene Fischarten validiert und optimiert.

Eine Bilanzierung der ^{137}Cs Inventare in allen Compartments des Vorseesystems wird aufgestellt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Zwei Beiträge aus unserem Projekt (1 Vortrag, 1 Poster) wurden für die „II. Int. Conf. on Radioecological Concentration Processes“ (Sevilla, 2016) akzeptiert.

Zuwendungsempfänger: Universität der Bundeswehr München, Werner-Heisenberg-Weg 39, 85579 Neubiberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 031A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt LET: Simulation von Hoch-LET-Effekten mittels fokussierter Niedrig-LET-Strahlung; Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2013 bis 31.05.2017	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 851.064,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Dollinger	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Projekts ist ein verbessertes grundlegendes Verständnis der erhöhten biologischen Wirksamkeit (RBW) von dicht-ionisierender Strahlung durch strahlenbiologische Experimente mit räumlich fokussierter Dosisapplikation von Niedrig-LET-Strahlung, wodurch Eigenschaften der räumlichen Dosisverteilung von Schwerionenbestrahlung simuliert werden. Im vorliegenden Teilprojekt sollen die Möglichkeiten für strahlenbiologische Experimente mit fokussierter Ionenapplikation am Rasterionenmikroskop SNAKE erweitert werden, um zum einen weitere strahlenbiologische Endpunkte, z. B. Test der Koloniebildungsfähigkeit, zugänglich zu machen und zum anderen die applizierte räumliche Dosisverteilung gezielt variieren zu können. In enger Zusammenarbeit mit Teilprojekt B soll diese Bestrahlungsmethodik genutzt werden um strahlenbiologisch relevante Daten zu gewinnen, welche die Validierung und Weiterentwicklung von Computermodellen zur Berechnung von RBW in Abhängigkeit des LET und der Ionengeschwindigkeit ermöglichen (Teilprojekt C und D).

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Entwicklung von Zellüberlebensexperimenten mit fokussierten Ionenstrahlen.
- Erhöhung der Bestrahlungsraten und damit der Bestrahlungsflächen.
- Entwicklung von speziellen Zellwachstumsbehältern, welche die mechanische Beschränkung der Zellwachstumsfläche erlaubt.
- AP2: Verkleinerung des Strahldurchmessers und gezielte Variation des Strahldurchmessers.
- Charakterisierung von fluoreszierenden Kernspurdetektoren zur Vermessung des Strahlprofils.
- Vermessung des Strahlprofils in Abhängigkeit der Bestrahlungsparameter zur Identifikation limitierender Faktoren.
- AP3: Variation der Energie und Ionensorte (Deuteronen, alpha-Teilchen, Li) der fokussierten Ionenstrahlen zur Erweiterung der Modifikationsmöglichkeiten der Dosisverteilung.
- AP4: Durchführung von strahlenbiologischen Experimenten mit fokussierten Ionenstrahlen am Rasterionenmikroskop SNAKE.
- AP5: Bewertung der experimentellen Ergebnisse und der Berechnungen in Zusammenarbeit mit allen beteiligten Arbeitsgruppen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Für die Messung von Zellüberleben und zukünftigen Messung von Chromosomenaberrationen mit 33 MeV Lithiumionen in Kollaboration mit Teilbereich B mussten Methoden zur Strahlfleckcharakterisierung von 33 MeV Lithium entwickelt werden. Zur Charakterisierung wurde CR39, ein verbreiteter Kernspurdetektor, verwendet und dessen Ätzprozess und Auslese auf den Nachweis einzelner 33 MeV Lithiumionen hin optimiert. Der Detektor wurde in einem Linienmuster, ohne Einzelionennachweis, bestrahlt und die Trefferpositionen bzw. deren Abweichung vom regelmäßigen Linienmuster analysiert. In der Strahlzeit im Februar wurde die Größe der Projektion des Strahlflecks in X-Richtung zu 670 nm (volle Halbwertsbreite) und in Y-Richtung zu 1370 nm (volle Halbwertsbreite) bestimmt. (AP2+AP3)

Desweiteren wurde im Berichtszeitraum eine Methode zur quantitativen Charakterisierung von Linsenaberrationen entwickelt. Hierbei wird ein Gitter vor der Linse im Strahlengang eingebracht, welches die einfallenden „Strahlen“ auf wenige „diskrete“ Teilstrahlen reduziert. Deren Position wird kurz vor dem Fokus vermessen, was die gleichzeitige Messung von Ort und Winkel ermöglicht. Bei einer idealen Linse findet man ein regelmäßiges Muster. Aus den Abweichungen von diesem regelmäßigen Muster können die Größen der verschiedenen Aberrationskoeffizienten bestimmt werden. Zusätzlich zu dem bekannten *rotational Misalignment* kann eine trapezförmige Verzerrung, die durch Hexapolfehler hervorgerufen wird, beobachtet werden. Beim Scannen des Strahls ändert sich zudem die Fokussierstärke und es wird ein zusätzlicher Hexapolfehler aufgeprägt. Die quantitative Datenauswertung ist im Gang. (AP3)

Im Januar, Februar und Mai des Berichtszeitraums wurden Strahlzeiten durchgeführt und in Kollaboration mit Teilbereich B Experimente/Bestrahlungen mit 55 MeV Kohlenstoffionen und 33 MeV Lithiumionen durchgeführt. (AP4)

4. Geplante Weiterarbeiten

Im folgenden Halbjahr ist geplant, die gemessenen Daten zu Aberrationen beim Scannen quantitativ auszuwerten, quantitativ zu analysieren sowie die Feldgeometrie der Scaneinheit zu berechnen. Daran anschließend sollen Vorschläge zur Korrektur der Abbildungsfehler und zur Neukonstruktion der Scaneinheit erarbeitet werden. Diese Arbeiten lassen kleinere Strahldurchmesser erwarten und wären auch Grundlage für weiterführende Arbeiten, die insbesondere Dosisrateneffekte in den fokussierten Niedrig-LET Strahlen beobachtbar machen.

Im folgenden Halbjahr sind weitere Strahlzeiten geplant, in denen Messungen/Bestrahlungen in Kollaboration mit Teilprojekt B mit fokussierten 55 MeV Kohlenstoffionen, 33 MeV Lithiumionen und 20 MeV Protonen durchgeführt werden sollen (AP4).

5. Berichte, Veröffentlichungen

Proton Minibeam Radiation Therapy Reduces Side Effects in an In Vivo Mouse Ear Model. S. Girst, C. Greubel, J. Reindl, C. Siebenwirth, O. Zlobinskaya, D.W.M. Walsh, K. Ilicic, M. Aichler, A. Walch, J.J. Wilkens, G. Multhoff, G. Dollinger and T.E. Schmid, INT J RADIAT BIOL 95 (2016) 234

Hydrogen analysis depth calibration by CORTEO Monte-Carlo simulation. M. Moser, P. Reichart, A. Bergmaier, C. Greubel, F. Schiettekatte, G. Dollinger, NUCL INSTRUM METH B 371 (2016) 161

Zuwendungsempfänger: Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 031B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt LET: Simulation von Hoch-LET-Effekten mittels fokussierter Niedrig-LET-Strahlung; Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2013 bis 31.05.2017	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 333.636,00 EUR	Projektleiter: PD Dr. Schmid	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Projekts ist ein verbessertes grundlegendes Verständnis der erhöhten biologischen Wirksamkeit von dicht-ionisierender Strahlung mit Hilfe von neuartigen experimentellen Ansätzen. Als Read-out werden sowohl zytotoxische als auch genotoxische Effekte der unterschiedlichen Bestrahlungsarten in einzelnen Tumorzellen qualitativ und quantitativ bestimmt. Neben Protonen werden auch Experimente mit Deuteronen, Li-, B-, C- und O-Ionen durchgeführt, um die unterschiedliche relative biologische Wirksamkeit (RBW) als Folge von Fokussierung und LET zu charakterisieren. In enger Zusammenarbeit mit Teilprojekt A soll diese Bestrahlungsmethodik optimiert werden, um weitere strahlenbiologisch relevante Daten zu gewinnen, welche die Validierung und Weiterentwicklung von Computermodellen zur Berechnung von RBW in Abhängigkeit des LET und der Ionengeschwindigkeit ermöglichen (Teilprojekt C und D).

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Etablierung eines modifizierten Zellüberlebenstest für geringe Zellzahlen
- AP2: Messung dizentrischer Chromosomenaberrationen nach Ionenmatrixbestrahlungen im Vergleich zu homogener Bestrahlung
- AP3: Zellüberlebensexperimente nach Ionenmatrixbestrahlungen im Vergleich zu homogener Bestrahlung
- AP4: Untersuchung der DNS Reparaturkinetik nach Ionenmatrixbestrahlungen im Vergleich zu homogener Bestrahlung
- AP5: Untersuchung von Genexpressionsveränderungen mit Hilfe der Real-Time-PCR nach verschiedener Fokussierung
- AP6: Vergleichende Experimente mit Protonen, Deuteronen, Lithium-, Kohlenstoff und Sauerstoffionen, um die unterschiedliche relative biologische Wirksamkeit (RBW) als Folge von Fokussierung und LET zu charakterisieren

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Mai 2016 fand am MLL-Beschleuniger in Garching eine Strahlzeit mit 55 MeV Kohlenstoffionen (hohe LET) statt. Dabei wurden die letzten Versuche zur Messung der Apoptoseinduktion vorgenommen und gleichzeitig Genexpressionsveränderungen, die mit der Apoptoseinduktion in Verbindung stehen (AP5), mit Real-Time-PCR bestimmt.

Zusätzlich wurde in dieser Schwerionenstrahlzeit die mFISH-Methode kombiniert mit PCC (premature chromosome condensation) das erste Mal erfolgreich eingesetzt, um die Anzahl der Chromosomenaberrationen (AP2) bei dem Kohlenstoffionenstrahl quantitativ zu bestimmen. Die gewonnenen Daten werden zurzeit analysiert. Der Vorteil der mFISH/PCC Methode liegt darin, dass Chromosomenaberrationen auch bei größerer Schädigung der Zellen gemessen werden konnten. Diese Daten dienen der besseren Charakterisierung des bereits früher mit dem konventionellen Chromosomenaberrationstest gefundenen „overkill Effekt“. Bei diesem konventionellen Chromosomenaberrationstest wurde der strahleninduzierte Schaden möglicherweise unterschätzt, da Zellen die zu stark geschädigt sind, sich nicht mehr teilen können. Die jetzt neu gewonnenen Daten sind eine wichtige Grundlage für die Berechnungen mit dem PARTRAC Modell (Teilprojekt C).

Weiterhin wurde im Berichtszeitraum eine Referenzkurve mit 200 kV Röntgenstrahlung erstellt um die DNS Reparaturkinetik (AP4) zu analysieren. Mit dieser Referenzkurve kann bei den für Juli und November 2016 geplanten Experimenten mit Lithiumionen und Protonen die RBW (die relative biologische Wirksamkeit) berechnet werden. Auf dieser Basis sind dann vergleichende Untersuchungen zwischen PARTRAC (Teilprojekt C) und dem Local Effect Model (LEM) (Teilprojekt D) erstmals möglich.

4. Geplante Weiterarbeiten

Für Juli 2016 ist eine Strahlzeit mit Lithiumionen (mittlere LET) und mit Kohlenstoffionen (hohe LET) geplant. Eine weitere Strahlzeit mit 20 MeV Protonen (niedrige LET) am MLL-Beschleuniger in Garching soll im November 2016 stattfinden. Diese Experimente mit Protonen, Lithium- und Kohlenstoffionen dienen dazu die unterschiedliche relative biologische Wirksamkeit (RBW) als Folge von Fokussierung und LET zu charakterisieren (AP6). In der Julistrahlzeit mit Lithiumionen werden die letzten noch ausstehenden Zellüberlebensexperimente (AP3) durchgeführt.

In diesen geplanten Strahlzeiten wird zusätzlich mit Hilfe der mFISH/PCC-Methode die Anzahl der Chromosomenaberrationen (AP2) an humanen Lymphozyten bei fokussierten Protonen-, Lithiumionen- und Kohlenstoffionenstrahl quantitativ bestimmt werden. Gerade diese Versuche sind von sehr hoher Bedeutung für beide Teilprojekte (C und D), um die Modelle PARTRAC und LEM zu verbessern (AP6).

Für die Novemberstrahlzeit mit Protonen sind Untersuchungen der DNS Reparaturkinetik nach fokussierter Bestrahlung und homogener Bestrahlung geplant (AP4), um den Einfluss der Fokussierung auf die Entstehung von DNS Doppelstrangbrüchen zu analysieren. Diese vergleichenden Untersuchungen dienen sowohl der Optimierung von PARTRAC (Teilprojekt C) als auch der Optimierung des Local Effect Model (LEM) (Teilprojekt D).

5. Berichte, Veröffentlichungen

Eine gemeinsame Publikation (in Zusammenarbeit mit den Teilprojekten A und D) mit den gewonnenen Daten aus den Zellüberlebensversuchen (AP3) ist in Vorbereitung und soll in Kürze eingereicht werden.

Zuwendungsempfänger: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 031C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt LET: Simulation von Hoch-LET-Effekten mittels fokussierter Niedrig-LET-Strahlung; Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2013 bis 31.05.2017	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 238.179,00 EUR	Projektleiter: Dr. Friedland	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Projekts ist ein verbessertes grundlegendes Verständnis der erhöhten biologischen Wirksamkeit von dicht-ionisierender Strahlung mit Hilfe von neuartigen experimentellen Ansätzen und weiterentwickelten theoretischen Modellen. Im vorliegenden Teilprojekt sollen das biophysikalische Simulationsprogrammpaket PARTRAC weiterentwickelt und die darin verwendeten Modelle und Ansätze validiert werden, um die Abschätzung von Strahlenrisiken nach Bestrahlung mit Ionen zu verbessern und um Ergebnisse der spurstrukturbasierten Modellrechnungen im Rahmen der therapeutischen Anwendung ionisierender Strahlen für deren Optimierung einsetzbar zu machen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Erweiterung von PARTRAC hinsichtlich der Modellierung von Bestrahlungen in Form einer Matrix einzelner Ionen und fokussierter Ionenbündel.
- AP2: Modellierung initialer DNA-Schäden und dizentrischer Chromosomenaberrationen nach Ionenmatrixbestrahlungen im Vergleich zu Literaturdaten.
- AP3: Konzeption, Entwicklung und Test eines Modells der Zellinaktivierung auf der Basis des DNA-Reparaturmodells in PARTRAC und Parameteroptimierung anhand von Literaturdaten.
- AP4: Vergleich von im Rahmen des Projekts neu gewonnenen experimentellen Daten für Ionenmatrixbestrahlungen mit Modellrechnungen für die betrachteten Endpunkte.
- AP5: Modellrechnungen zur Zellinaktivierung unter exemplarischen Bedingungen bei einer Ionen-Strahlentherapie.
- AP6: Vergleichende Modellrechnungen mit PARTRAC und LEM zu Dosisverteilungen, initialen DNA-Schäden und deren Auswirkungen unter verschiedenen Bestrahlungsbedingungen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Auf der Grundlage neuer Modellrechnungen bezüglich initialer DNA Schäden nach Bestrahlung von jeweils 1000 Zellen mit fokussierten Bündeln von Protonen, Li- und C-Ionen wurden zwecks Parameteroptimierung zahlreiche Simulationsrechnungen zur Ausbeute dizentrischer CA durchgeführt. Zur Beurteilung der Anpassungsgüte wurde ein Schema entwickelt, das den Einfluss der Fokussierung, den Einfluss der Art der Ionen (bzw. der dadurch bedingten nanoskaligen Verteilung von DNA Schäden) und die gesamte Ausbeute an dizentrischen CA getrennt erfasst. Die frühere Überschätzung der Wirkung der Strahlenbündelung bei Protonen ließ sich durch Erhöhung des Mobilitätsbereichs der DNA Enden beseitigen. Jedoch konnten die Unterschiede zwischen Li- und C-Ionen bislang nicht befriedigend im Modell reproduziert werden (AP4).

Ein weiteres Auswerteprogramm zur DNA-Reparatur-Modellierung ist entwickelt worden, welches die Ergebnisse dahin gehend analysiert, wie hoch der Anteil von Zellen ist, in denen definierte Bedingungen im Verlauf oder am Ende des Reparaturprozesses erfüllt sind. Ein erster Test zeigte, dass der Anteil von Zellen mit CA in etwa dem Prozentsatz inaktivierter Zellen entsprach, während das Vorliegen unreparierter Brüche nach 24 h nur wenig mit dem Zellüberleben korreliert war (AP3).

Die Arbeiten zur Charakterisierung von DNA Doppelstrangbrüchen (DSB) anhand eines neuen Schemas aus DSB-Orten, DSB-Clustern und DSB-Multiplizitäten konnten abgeschlossen werden; ein Manuskript ist kurz vor der Fertigstellung (AP2). Damit konnte ein Datensatz für vergleichende Untersuchungen zwischen PARTRAC und dem Local Effect Model (LEM) hinsichtlich ihrer Konzepte und Modellergebnisse erstellt werden (AP6).

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Arbeiten zur Parameteroptimierung im CA-Modell sollen weitergeführt werden, da noch Verbesserungen bei der Anpassung an gemessene Ausbeuten dizentrischer CA erwartet werden (AP4). Die zellspezifische Auswertung der DSB-Reparatur im Hinblick auf Zelinaktivierung wird anhand von dosisabhängigen Daten aus der Literatur weiterentwickelt (AP3). Bei Vorliegen neuer Ergebnisse aus Experimenten im Rahmen der Teilprojekte A und B werden entsprechende Modellrechnungen zur Optimierung und Validierung der Modellansätze und Parameter durchgeführt (AP4). Die vergleichenden Untersuchungen zu PARTRAC und LEM sollen unter Einbeziehung weiterer Gesichtspunkte fortgeführt werden (AP6).

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum gab es keine externen Präsentationen oder Publikationen von Arbeiten im Rahmen des Projekts.

Zuwendungsempfänger: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Planckstr. 1, 64291 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 031D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt LET: Simulation von Hoch-LET-Effekten mittels fokussierter Niedrig-LET-Strahlung; Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2013 bis 31.05.2017	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 264.450,00 EUR	Projektleiter: Dr. Friedrich	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Microbeams erlauben die gezielte Untersuchung der Interaktion von DNA Schäden verschiedener Teilchenspuren. Die wichtige Rolle geclusterter Schäden für den biologischen Effekt ist hinreichend belegt, die mikroskopische Beschreibung jedoch unklar. Das Local-Effect-Model (LEM) beinhaltet eine mechanistische Beschreibung der Schadensinteraktion und ihren Einfluss auf Zell- bzw. Gewebeschädigung. Ein Vergleich der Vorhersagen mit Zellüberlebensmessungen verspricht daher, Modellvorstellungen konkret prüfen zu können. Im Projekt sollen Modellvorstellungen präzisiert werden, die eine zuverlässige Beschreibung der RBW erlauben. Auch wird die Erweiterung auf andere biologische Endpunkte angestrebt.

Die durchzuführenden Arbeiten umfassen Erweiterungen des LEM im Hinblick auf die experimentellen Vorhaben an SNAKE. Darauf aufbauend sollen Simulationsrechnungen durchgeführt werden, um experimentelle Bedingungen auszuwählen, die besonders sensitiv auf die jeweiligen spezifischen Modellannahmen sind. Im Rahmen des Vergleichs mit dem PARTRAC-Modell sollen auch Sensitivitätsanalysen für eine Fehlerabschätzung durchgeführt werden. Die 2. Projekthälfte wird zur Modellentwicklung auf Grund gewonnener Daten verwendet.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Entwicklung von Zellüberlebensexperimenten mit fokussierten Ionenstrahlen (UniBwM/TUM)
- AP2: Verkleinerung des Strahldurchmessers und gezielte Variation des Strahldurchmessers (UniBwM)
- AP3: Fokussierte Protonen unterschiedlicher Energie, Deuteronen, Li- Ionen (UniBwM/TUM)
- AP4: Entwicklung von Assays zur Untersuchung anderer Endpunkte (TUM)
- AP5: Durchführung von strahlenbiologischen Experimenten mit fokussierten Ionenstrahlen am Rasterionenmikroskop SNAKE (UniBwM/TUM)
- AP6: Modellentwicklung und Validierung HMGU (HMGU)
- AP7: Modellentwicklung und Validierung GSI Darmstadt (GSI, Teilprojekt D)
- AP8: Auswertung und Bewertung der experimentellen und theoretischen Ergebnisse (alle beteiligten Gruppen)

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtshalbjahr erarbeiteten die Projektpartner experimentelle Daten zur biologischen Wirkung fokussierter Lithium Strahlen. Es wurde mit dem LEM „blind“ eine Vorhersage für deren Wirksamkeit berechnet, die sich beim kürzlich durchgeführten Projekttreffen (Juni 2016) in guter Übereinstimmung mit den experimentellen Daten zeigte. Dies ist eine weitere direkte Demonstration dafür, dass LEM eine echte Vorhersage der biologischen Wirksamkeit (statt nur deren Beschreibung) erlaubt. Zusammen mit den schon bis dahin untersuchten fokussierten Strahlen (Protonen und Kohlenstoff) fügt sich nun ein vollständiges Bild zusammen, das die Modellannahmen stützt, dass die Wirksamkeit durch Beiträge verschiedener räumlicher Skalen (DNA Helix (~nm); Chromatinschleifen (~ μm); Zellkerngrößen (~10 μm)) bestimmt wird. Die 10 μm Skala wurde vorher im Projekt nicht explizit diskutiert, ist aber notwendig um Sättigungseffekte in der Wirksamkeit („Overkill-Effekt“) zu verstehen. Diese „Drei-Skalen-Theorie“ (Arbeitstitel) wurde besonders hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit im Bereich von Braggpeaks untersucht, was vor allem Relevanz für die Hadronentherapie besitzt: Es konnte gezeigt werden, dass zur korrekten Vorhersage radiobiologischer Effekte keine der drei Größenskalen vernachlässigbar ist.

Um experimentelle Unsicherheiten weiter bewerten zu können wurde der Einfluss einer bei Bestrahlung leicht variierenden Fokusgröße untersucht. Ebenso wurde der Einfluss von Unsicherheiten in der Photonen-Strahlenantwort auf Vorhersagen der hoch-LET Strahlenwirkung beleuchtet. Die Unsicherheiten der experimentellen und simulierten Daten stellten sich als klein heraus und erlauben somit einen soliden Test der Modellvorstellungen.

Der Modellvergleich zwischen dem analytisch basierten LEM und dem Monte Carlo Code PARTRAC konnte ebenfalls weitergeführt werden: Grund für die bisher beobachteten Unterschiede ist zum einen ein verschiedener Komplexitätsbegriff (nm vs μm) und zum anderen eine für niedrig-LET Strahlung detailliertere Simulation der räumlichen Korrelationen von Schäden bei PARTRAC.

Um der Frage nachzugehen ob die Wechselwirkung von Schäden auf der nm-Skala als Kriterium für komplexe Schädigung hinreichend ist wurden konkrete Modellvorhersagen für die Reparaturkinetik mit LEM angefertigt. Dabei zeigt sich, dass unter der Annahme, dass die μm -Skala eine Rolle für komplexe Schäden spielt, die Kinetiken im Bereich 6-10 h nach Bestrahlung besonders sensitiv auf den Fokussierungsgrad sind. Somit konnte klar definiert werden, welche Observablen in den nun angestrebten Experimenten von Interesse sind.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im Sinne einer guten Transportierbarkeit der bisher erlangten Ergebnisse soll eine möglichst einfache Darstellung der Ergebnisse zum Verständnis der erhöhten Wirksamkeit fokussierter Teilchenstrahlen gefunden werden. Ebenso soll die Drei-Skalen-Theorie weiter systematisch (d. h. bei verschiedenen Ionensorten und Energien) untersucht werden. Analog zur räumlichen Dosisverteilung stellt sich die Frage nach der Bedeutung verschiedener Zeitskalen der Dosisabgabe für den biologischen Effekt. Es sollen mögliche Symmetrien zwischen räumlichen und zeitlichen Aspekten der Dosisdeposition erörtert werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

T. Friedrich und M. Scholz, Simulating the effect of focused ion beams, GSI Scientific Report, eingereicht (2016).

Zuwendungsempfänger: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20251 Hamburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 032
Vorhabensbezeichnung: DNA-Doppelstrangbruchreparatur in Tumoren: Mechanismen und Targets		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2014 bis 30.06.2021	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 2.100.891,60 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Rothkamm	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

DNA-Doppelstrangbrüche (DSB) sind nach ionisierender Bestrahlung die wichtigsten DNA-Schäden. Zellen verfügen daher über ein komplexes Netzwerk, diese Schäden zu erkennen und erfolgreich zu reparieren. Bezüglich dieses Netzwerkes zeigen Tumorzellen im Vergleich zu Normalzellen deutliche Abweichungen. Dies betrifft die Initiierung, die Regulierung als auch die Effektivität der verschiedenen Reparaturwege. Diese Abweichungen in der DSB-Reparatur bieten die außerordentliche Chance, neue Zielstrukturen für eine spezifische Inaktivierung von Tumorzellen zu etablieren. Das primäre Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es daher, diese tumorspezifischen Veränderungen der DSB-Reparatur zu erfassen und die dafür verantwortlichen molekularen Mechanismen aufzuklären. Darauf aufbauend sollen neue Targets für eine zielgerichtete Inaktivierung von Tumoren identifiziert werden, um damit langfristig höhere Heilungsraten für Tumormpatienten zu erreichen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1: Alternatives Endjoining

Mittels funktioneller Tests (Reparaturplasmide; Nachweis von Reparaturfoci) soll die Regulation der DSB-Reparatur und vor allem die Bedeutung des alternativen Endjoinings primär in Prostata Tumoren untersucht und Ansätze zur zielgerichteten Therapie basierend auf dem „Synthetic Lethality“-Konzept entwickelt werden.

AP2: Homologe Rekombination (HR) und Replikation

Ihre Interaktion und die Bedeutung der in vielen Brusttumoren eingeschränkten HR-Funktion als Ansatz für die selektive Tumorinaktivierung sollen mittels Biomarkern und funktionellen Assays untersucht werden.

AP3: EGFR und ERK-Signalwege

Beeinflussen die zelluläre Strahlenreaktion und DSB-Reparaturwege in vielen Tumoren. Hier sollen die zu Grunde liegenden Mechanismen erforscht und Möglichkeiten der tumorspezifischen Strahlensensibilisierung in Kopf-Hals-Tumoren und Glioblastomen erforscht werden.

AP4: HPV-Infektion

Es sollen die bei HPV-assoziierten Kopf-Hals-Tumoren beobachteten Störungen der DNA-Schadensantwort näher charakterisiert und darauf aufbauend Biomarker zur Stratifizierung sowie Ansätze für angepasste Behandlungsstrategien entwickelt werden.

AP5: Lehre in Strahlenbiologie & Experimenteller Radioonkologie

Lehrinhalte in Bachelor-, Master- und Medizinstudiengängen sollen auf vielfältige Weise mit aktuellen Forschungsfragen aus Medizin und Naturwissenschaften verknüpft werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Im Sinne des Arbeitspaketes soll geklärt werden, ob sich bestimmte definierte Subgruppen von Prostatakarzinomen in der DSB-Reparatur und da vor allem im alternativen Endjoining unterscheiden. Die Untersuchung der ERG vermittelten Sensitivierung von Prostatakarzinomzellen gegenüber einer Kombinationsbehandlung mit PARP-Inhibitor und Strahlentherapie wurde abgeschlossen (M1.1).
- AP2: Es wurden Untersuchungen zur Effizienz der Initiierung und des Ablaufs von DNA-Replikationsprozessen in Brustkrebszelllinien abgeschlossen (M2.2). Dazu kamen der Chromatinfiberassay sowie der antikörpervermittelte Nachweis der Phosphorylierung ausgewählter Zielproteine zum Einsatz.
- AP3: Untersuchungen zur Bedeutung der EGFR- und ERK-Signalwege für die DNA-Doppelstrangbruchreparatur in Tumoren (M3.1) wurden beendet. Ein wichtiger Mechanismus der Radiosensitivierung durch EGFR-Inhibition in HNSCC konnte aufgeklärt werden (Kriegs et al., 2016).
- AP4: Die Untersuchungen der DNA-Schadensantwort in HPV-positiven im Vergleich zu HPV-negativen Kopf-Halstumorzellen (M4.1) wurden abgeschlossen. Weiterhin wurde der Effekt von Sorafenib auf die kombinierte Radiochemotherapie in HNSCC untersucht (Möckelmann et al, 2016).

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Ergebnisse zur ERG-vermittelten Verschiebung zum alternativen Endjoining werden zur Veröffentlichung zusammengestellt. Weitere Arbeiten sind zur Identifizierung von Reparaturdefekte und geeigneter Biomarker geplant.
- AP2: Etablierung von Biomarkern für HR-Defekte in Brusttumoren.
- AP3: Weitere Untersuchungen zur strahlensensibilisierenden Wirkung, dem zu Grunde liegenden Mechanismus und Identifikation der Targets des Multikinaseinhibitors Sorafenib.
- AP4: Fortführung der Untersuchungen zur DSB-Reparatur sowie des Zusammenhangs zwischen DNA-Schadensantwort und Replikationsstress in HPV-positiven Tumoren.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Kriegs M., Kasten-Pisula U., Riepen B., Hoffer K., Struve N., Myllynen L., Braig F., Binder M., Rieckmann T., Grénman R., Petersen C., Dikomey E., Rothkamm K. (2016): Radiosensitization of HNSCC cells by EGFR inhibition depends on the induction of cell cycle arrests. *Oncotarget*, doi: 10.18632/oncotarget.9161.

Möckelmann N., Rieckmann T., Busch C.J., Becker B., Gleißner L., Hoffer K., Omniczynski M., Steinmeister L., Laban S., Grénman R., Petersen C., Rothkamm K., Dikomey E., Knecht R., Kriegs M. (2016): Effect of sorafenib on cisplatin-based chemoradiation in head and neck cancer cells. *Oncotarget*, doi: 10.18632/oncotarget.8275.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 034A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt NeuroRad: Ein Ansatz zur Bewertung neurologischer Strahlenschäden, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2014 bis 30.06.2019	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.130.602,80 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Löbrich	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Vorhabensziel dieses Projekts ist die Untersuchung der biologischen Wirkung geringer Dosen ionisierender Strahlung auf das sich entwickelnde Gehirn. Langfristig soll so eine verbesserte Risikoabschätzung für strahleninduzierte neurologische Spätfolgen sowie ein erweitertes Verständnis der molekularen Mechanismen der biologischen Strahlenantwort von neuronalen Stammzellen gewonnen werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1: Dieses Arbeitspaket untersucht die relative Bedeutung der unterschiedlichen Reparaturwege für, durch Strahlung induzierte, DNA Doppelstrangsbrüche (DSBs) während der Differenzierung neuronaler Stammzellen zu Oligodendrozyten, Astrozyten und Neuronen. Darüber hinaus soll auch die Beteiligung unterschiedlicher DNA-Reparaturproteine an den jeweiligen Reparaturwegen in Abhängigkeit des Differenzierungsstatus aufgeklärt werden. Diese Untersuchungen sollen mit der Hilfe von in vitro kultivierten neuronalen Stammzellen durchgeführt werden, die zu den verschiedenen Zelltypen differenziert und zu verschiedenen Differenzierungsstadien bestrahlt werden. Für diese Arbeiten sollen sowohl Zelllinien, als auch frisch isolierte Stammzellen aus der Subventrikulärzone bzw. dem Hippocampus unterschiedlich alter Mäuse verwendet werden. Damit trägt dieses AP zu einem besseren Verständnis zu den sich im Laufe der Embryonalentwicklung beständig verändernden Mechanismen der strahleninduzierten DNA-Reparatur bei.

AP2: Im zweiten AP sollen die im ersten AP gewonnenen Erkenntnisse mit der in vivo Situation verglichen werden. Die Wahl des DNA-Reparaturweges sowie die Beteiligung unterschiedlicher DNA-Reparaturproteine soll nach der Bestrahlung von Wildtyp-Mäusen unterschiedlichen Alters (embryonal bis postnatal) für die verschiedenen Zelltypen des Gehirns untersucht werden. Diese Informationen sollen daraufhin in die geplanten Untersuchungen zur Empfindlichkeit der unterschiedlichen Zelltypen gegenüber Bestrahlung einfließen. Für die detaillierte Untersuchung der Rolle einzelner Proteine auf Reparatur und Überleben sollen zusätzliche Versuche mit Knockout-Mäusen durchgeführt werden. Langfristiges Ziel dieses APs ist es also, den Einfluss von DNA-Reparatur auf das Überleben und die genomische Integrität unterschiedlicher Zelltypen des zentralen Nervensystems nach Bestrahlung zu evaluieren.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeitspaket 1: Ziel dieses Arbeitspakets im letzten halben Jahr war es, die in vitro Differenzierung von neuronalen Vorläuferzellen zu Astrozyten zu optimieren, um mit den gewonnenen Astrozyten die DNA-Reparaturmechanismen dieses Zelltyps in vitro genauer charakterisieren zu können. Obwohl die Differenzierungsprotokolle erfolgreich verbessert werden konnten, zeigten sich in den durchgeführten Bestrahlungsversuchen weiterhin Ergebnisse, die mit der in vivo Situation nicht vergleichbar waren. In vitro differenzierte Astrozyten bilden nach Bestrahlung weiterhin 53BP1 Foci aus, was in der in vivo Situation nicht der Fall ist. Um dieses Problem zu umgehen wurde ein alternatives in vitro System etabliert: Dabei wurden Lebenschnitte von Gehirnen angefertigt, die zwar keine langfristige Differenzierungsversuche, dafür aber kurzfristige Reparaturstudien in einem in vivo ähnlichen Zustand erlauben, bei denen Manipulationen der DNA-Reparatur mittels Inhibitoren problemlos möglich sind. In diesen Versuchen zeigte sich nach Bestrahlung allerdings eine, gegenüber der in vi-

vo Situation, verminderte Ausbildung des DNA-Doppelstrangbruchmarkers γ H2AX. Dementsprechend wurde auch dieser Versuchsansatz abgebrochen.

Gleichzeitig durchgeführte Studien an Schnitten von postnatalen Tieren aus in vivo Versuchen anderer Projekte ergaben jedoch, dass das im adulten Zustand beobachtete Fehlen einer 53BP1-abhängigen DNA-Reparatur in Astrozyten, im sich noch entwickelnden Gehirn nicht nachgewiesen werden kann: In diesem Stadium der Entwicklung zeigen Astrozyten noch die Ausbildung strahleninduzierter 53BP1-Foci. Da sich dieses Vorhaben mit der DNA-Reparatur in postnatalen Tieren beschäftigt, wird diese Fragestellung im weiteren Verlauf des Projekts demnach nicht weiter verfolgt werden.

Das Wegfallen dieses Projekts wurde durch die Intensivierung von Versuchen mit neuronalen Stammzelllinien kompensiert, in denen die Rolle der unterschiedlichen DNA-Reparaturwege (homologe Rekombination (HR), Nicht homologes End Joining (NHEJ), alternatives nicht homologes End Joining (alt-NHEJ)) sowohl anhand deren Inhibition mittels "small molecule inhibitors", als auch anhand von Crispr/Cas vermittelten Knockouts untersucht wird. Die ersten Knockout-Klone konnten hierfür bereits hergestellt werden.

Arbeitspaket 2: Im letzten Halbjahr wurden erstmals die geplanten in vivo Versuche zur Bestrahlung von postnatalen Tieren durchgeführt. Hierbei ergaben sich am Anfang der Versuche Probleme bei der zellzykluspezifischen Markierung von S- und G2-Phase-Zellen mittels BrdU- bzw. EdU-Injektionen. Diese konnten jedoch durch Anpassung der verwendeten Konzentrationen dieser beiden Stoffe beseitigt werden. Die sich anschließenden Versuche konnten dementsprechend erfolgreich durchgeführt werden.

Die aus diesen Versuchen generierten Proben wurden dazu genutzt, die bereits vorher etablierten immunhistochemischen Färbungen gegen γ H2AX und Rad51 mit denen gegen BrdU bzw. EdU zu kombinieren. Dadurch sind wir nun in der Lage, die Reparatur von strahleninduzierten DNA-Doppelstrangbrüchen in Zellen, die sich zum Zeitpunkt der Bestrahlung in der S- oder G2-Phase befunden haben, getrennt von den Zellen zu untersuchen, die sich zum Zeitpunkt der Bestrahlung in der G1-Phase befunden haben. An einer noch genaueren Unterscheidung zwischen S- und G2-Phase Zellen wird momentan gearbeitet. Erste Ergebnisse zeigen jedoch einen deutlichen Unterschied in der Anzahl unrepariert verbliebener DNA-Doppelstrangbrüche zwischen S- bzw. G2-Phase-Zellen und G1-Phase-Zellen, wenn die Mäuse 8 Stunden nach Bestrahlung getötet wurden. Mit der genauen Quantifizierung dieser Ergebnisse wurde begonnen. Darüber hinaus wird außerdem der Anteil an DNA-Brüchen bestimmt, der mittels NHEJ bzw. HR repariert wird. Erste Vergleiche aus unterschiedlichen Postnatalstadien (1 bzw. 4 Tage alte Mäuse) deuten hierbei auf eine deutliche Abnahme des Anteils an homologer Rekombination mit zunehmendem Alter der Mäuse hin.

Die erfolgreich durchgeführten in vivo Versuche enthielten neben Wildtyp-Tieren auch Mauslinien, bei denen die homologe Rekombination laut gesicherter Datenlage nicht funktional ist (Rad54-Knockout) bzw. nach eigenen Vorergebnissen eingeschränkt sein sollte (Nek1-Knockout). Die Auswirkungen einer nicht funktionalen HR sollen nun durch den Vergleich von Proben aus Wildtyp- und Knockout-Mäusen genauer untersucht werden.

Die im vorangegangenen Halbjahr durchgeführten Untersuchungen bezüglich einer möglichen DNA-Reparatur mittels alternativem nicht homologen End Joining (alt NHEJ) wurden dagegen bislang nicht fortgeführt: Diese Versuche basieren auf der Injektion von Parp-Inhibitoren vor der Bestrahlung. Unsere bisherigen Versuche, die Funktionalität des Parp-Inhibitors nach der Injektion im Gewebe nachzuweisen, zeigten bislang keinen Erfolg. Dieser Nachweis ist jedoch die Voraussetzung für eine gesicherte Aussage über einen vorhandenen bzw. einen fehlenden Effekt der Parp-Inhibition auf die DNA-Reparatur. Die Etablierungsarbeiten für einen erfolgreichen Nachweis der Funktionalität des Inhibitors werden deshalb fortgesetzt, bevor die in vivo Versuche weitergeführt werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im ersten Arbeitspaket soll nun die Rolle der verschiedenen DNA-Reparaturwege in neuronalen Stammzellen anhand der generierten Knockout-Zellen bzw. der inzwischen etablierten Inhibitor-Versuche untersucht werden.

Im zweiten Arbeitspaket werden die begonnenen Tierversuche mit postnatalen Mäusen abgeschlossen bzw. es wird mit der Bestrahlung von embryonalen Mäusen begonnen. Die bereits gewonnenen Daten werden im Hinblick auf die Rolle der unterschiedlichen DNA-Reparaturwege in den unterschiedlichen Entwicklungsstadien hin ausgewertet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 034B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt NeuroRad: Ein Ansatz zur Bewertung neurologischer Strahlenschäden, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2014 bis 30.06.2019	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 899.352,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Laube	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Vorhabensziel dieses Projekts ist die Untersuchung der biologischen Wirkung geringer Dosen ionisierender Strahlung auf das sich entwickelnde Gehirn. Langfristig soll so eine verbesserte Risikoabschätzung für strahleninduzierte neurologische Spätfolgen sowie ein erweitertes Verständnis der molekularen Mechanismen der biologischen Strahlenantwort von neuronalen Stammzellen gewonnen werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP3: Ziel des Projekts ist die Erfassung der Auswirkungen geringer Strahlendosen auf die DNA-Reparaturkapazität und die physiologische Funktionalität ausdifferenzierter Astrozyten und Oligodendrozyten *in vivo* und *in vitro*.
- AP4: In dem vorliegenden Arbeitspaket wird der Einfluss ionisierender Strahlung auf die morphologische und funktionelle Ausbildung von Neuronen und neuronaler Netzwerke während der neuronalen Differenzierung von NSZ untersucht.
- A8: Ziel dieses Arbeitspaketes ist es, anhand verhaltensbiologischer Analysen bestrahlter Mäuse (embryonal bis postnatal) eine Risikoabschätzung niedriger Strahlendosen für die Entwicklung des Gehirns zu ermöglichen. Ein Schwerpunkt der Untersuchungen wird auf der Korrelation neurologischer Auffälligkeiten und von Defiziten im räumlichen Lernen mit dem Bestrahlungszeitpunkt liegen, um besonders strahlenempfindliche Phasen der Entwicklung des Gehirns zu identifizieren.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeitspaket 3: Die undifferenzierte Zelllinie J1-NSC (*J1-neural stem cell*) wurde mit niedrigdosierter Strahlung behandelt und die Reparaturkinetik der induzierten DNA-Doppelstrangbrüche anhand von 53BP1-*Foci* untersucht. Die Auswertung ergab, dass die Induktion der 53BP1-*Foci* dosisabhängig ist, jedoch selbst 8h nach Bestrahlung nicht alle 53BP1-*Foci* vollständig repariert werden. Die Analyse der Reparaturkinetik der induzierten DNA-Doppelstrangbrüche wurde nun auch für die ausdifferenzierten Deszendenten (Astrozyten, Oligodendrozyten und Neurone) begonnen.

Das self-renewal („Selbsterneuerung“) Medium, in denen die undifferenzierten Zellen kultiviert wurden um ihren Stammzellcharakter zu behalten, enthält verschiedenen Wachstumsfaktoren wie EGF (=epidermal growth factor) und FGF-2 (=fibroblast growth factor). Durch Änderung der Wachstumsfaktoren und Kultivierungsbedingungen, wurde die Proliferation der Zellen gestoppt und die Ausdifferenzierung eingeleitet. Die erfolgreiche Differenzierung der J1-NSC Zelllinie ermöglicht es nun, die Reparaturkinetik der Deszendenten untereinander und mit der undifferenzierten Zelllinie zu vergleichen.

Arbeitspaket 4: Aus pluripotenten embryonalen Stammzellen der Maus (J1 Zellen) erhaltene neuronale Stammzellen (NSZ) werden in Neurone und Gliazellen differenziert (siehe auch AP 3) und während ihrer Differenzierung elektrophysiologisch sowie immunhistologisch untersucht. Ziel ist es eine elektrophysiologische Charakterisierung für die verschiedenen Stufen der Neurogenese zu entwickeln, um so Rückschlüsse auf etwaige Einflüsse von ionisierender Strahlung auf die Funktion neuronaler Zellen zu erhalten.

Neben den bereits in den vorangegangenen Berichten während der Differenzierung erwähnten spannungsabhängigen, auswärtsgerichteten Kaliumkanälen und der einwärts-gerichteten, ebenfalls durch Kalium getragenen, Leitfähigkeiten konnte nun auch das für Neurone typische Auftreten spannungsabhängiger Natriumkanäle gezeigt werden. Sie treten nach 9 Tagen Differenzierung auf und zeigen während der Reifung zu adulten Neuronen einen stetigen Anstieg der Leitfähigkeit. Die Anwesenheit dieser Kanäle stellt die Grundlage der neuronalen Erregbarkeit dar und ist daher essentiell für die Detektion von Aktionspotentialen und Spontanaktivität mit endogenen Feldpotential-Ableitungen mit einem *Multi Elektroden Array* (MEA) System. MEA-Messungen während des Differenzierungsverlaufs von neuronalen Vorläuferzellen zu reifen Neuronen zeigten eine starke Zunahme der Spontanereignisse ab Tag 15 der Differenzierung. Dieses Ergebnis zeigt, dass die aus der Zelllinie J1 entwickelten neuronalen Stammzellen nach Differenzierung zur Ausbildung von funktionalen neuronalen Netzwerken in der Lage sind und sich als Modellsystem eignen.

In dem vorangegangenen Projekt-Report wurde des Weiteren eine deutliche Erhöhung der auswärts-gerichteten Leitfähigkeit 6 Stunden nach Bestrahlung bei einer Niedrig-Dosis von 0,5 Gy beschrieben. Diese Beobachtung konnte mit weiteren Messungen bestätigt werden. Neben der Zunahme der auswärts-gerichteten Leitfähigkeit konnte über den Differenzierungsverlauf hinweg ebenfalls ein leicht zunehmender, ebenfalls durch Kalium getragener, einwärts-gerichteter Strom nach Bestrahlung festgestellt werden. Somit vermuten wir, dass Strahlung im Niedrig-Dosis Bereich wichtige elektrophysiologische Eigenschaften für den Differenzierungsverlauf von NSZ beeinflusst und indirekt die Zellentwicklung modulieren kann. Um eine Aussage über die etwaige veränderte Bildung funktionaler neuronaler Netzwerke nach Niedrig-Dosis treffen zu können, werden weitere Experimente mit MEAs nach Be-

strahlung durchgeführt und die bereits erwähnte veränderte Lokalisation des spannungsabhängigen Kaliumkanals Kv1.1 nach Bestrahlung mit Hilfe von Immunfluoreszenzmikroskopie genauer untersucht.

In einem weiteren Ansatz wurden Bestrahlungs-Bystander-Effekte, wie erhöhte ROS/NO-Konzentrationen und deren Auswirkungen auf die Proliferation sowie die Differenzierung der NSZ, mit elektrophysiologischen Techniken genauer untersucht. Erste elektrophysiologische Messungen nach Gabe des Substrats der Stickstoffmonoxid-(NO)-Synthase (NOS), L-Arginin, zeigten 24h nach Zugabe von 200 μM L-Arg jedoch keine veränderte Kanalaktivitäten. In folgenden Experimenten soll nun mit Hilfe des NO-Donors NOC-18 herausgefunden werden, ob eine langsame über 24h konstante Abgabe von NO vergleichbare Ergebnisse wie die Bestrahlungsexperimente liefern. Gleichzeitig soll mit Hilfe eines neu entwickelten NO-detektierenden Fluoreszenz-Proteins eine Zunahme von Stickstoffmonoxid nach Bestrahlung überprüft werden.

Arbeitspaket 8: Wie im letzten Zwischenbericht schon dargelegt wurde, sind im Dezember 2015 fünf C57Bl/6 Mäuse mit 500 mGy Röntgenstrahlen am zehnten Tag nach Geburt (P10) bestrahlt worden. Fünf weitere nicht bestrahlte Tiere dienten als Kontrollgruppe. 500 mGy stellt hierbei die erste Dosis dar, die auf ihre Auswirkungen hin untersucht werden sollte. Die verhaltensbiologischen Untersuchungen begannen nach zwei Monaten im Februar 2016.

Im *Rotarod* Test zur Ermittlung der Motorkoordination wurden die Mäuse nach einer Eingewöhnungsphase mehrmals auf einen rotierenden Stab gesetzt, dessen Umdrehungsgeschwindigkeit linear erhöht wurde. Die Auswertung erfolgte anhand der Zeit, die sich die Mäuse auf dem rotierenden Stab halten konnten. Dieser Test ist sehr sensitiv, da bereits geringe motorische Beeinträchtigungen in deutlichen Unterschieden resultieren. Es konnte gezeigt werden, dass nach einer Bestrahlung bei P10 mit 500 mGy keine Unterschiede in den motorischen Fähigkeiten oder dem Gleichgewicht der Mäuse auftreten.

Im Anschluss daran wurden die Mäuse im *Elevated Zero Maze* hinsichtlich ihres Aktivitäts-, Angst- und Explorationsverhaltens untersucht. Dieser Test besteht aus einer 60 cm über dem Boden angebrachten ringförmigen Laufbahn, die in zwei offene und zwei geschützte Bereiche aufgeteilt ist. Die Auswertung erfolgte anhand der Aufenthaltszeiten in den verschiedenen Bereichen der Laufbahn. Des Weiteren wurden die zurückgelegte Distanz sowie die Laufgeschwindigkeit der Tiere gemessen. Es konnte gezeigt werden, dass die bestrahlten Tiere nicht von den Kontrolltieren abweichen. Die zurückgelegte Distanz und die durchschnittliche Laufgeschwindigkeit unterschieden sich nicht. Es konnte kein Unterschied zwischen bestrahlten und nicht bestrahlten Mäusen im Hinblick auf die Aufenthaltszeiten in den offenen und geschützten Bereichen Laufbahn festgestellt werden.

Als nächstes wurde der *Morris Water Maze* (MWM) Test durchgeführt, um Auswirkungen einer 500 mGy Bestrahlung auf das räumliche Lernverhalten zu analysieren. Der MWM Test bestand aus zwei Teilen. Im ersten Teil (*Initial learning*) mussten die Tiere lernen eine Plattform mittels räumlicher Orientierung zu lokalisieren. Die Lernphase bestand aus 4 Durchgängen pro Tag und Tier über eine Gesamtdauer von 5 Tagen. Es wurden Parameter wie Schwimmpfadlänge, Latenzzeit bis zum Erreichen der Plattform, Aufenthaltszeiten in Quadranten, Schwimgeschwindigkeiten und Suchstrategien analysiert. Im zweiten Teil (*Reversal learning*) wurde die Plattform verlegt. Die Durchführung und Auswertung entsprach dem ersten Teil. Ziel dieses zweiten Teils war es festzustellen, wie effektiv die Mäuse die alte Plattformposition aus dem Gedächtnis löschen und eine neue Position erlernen.

Initial learning - Die Analyse des Schwimmpfades bei bestrahlten Tieren zeigte von Tag 2 an tendenziell längere Schwimmdistanzen. Die Schwimgeschwindigkeit unterschied sich aber nicht. Die bestrahlten Tiere zeigten im Verlauf des Tests längere Latenzzeiten zum Erreichen der Plattform. Darüber hinaus konnten an Tag 3 und 4 nur 80 % der bestrahlten Tiere die Plattform lokalisieren. Bei der Analyse der Suchstrategien zeigte sich, dass der prozentuale Anteil der räumlichen Suchstrategien zur Lokalisation der Plattform bei den bestrahlten Tieren stark verringert war im Vergleich zu den Kontrollen.

Reversal learning - Im zweiten Teil des MWM nach Verlegung der Plattform zeigte sich bei beiden Gruppen zunächst ein Anstieg der Schwimmdistanzen im Vergleich zum *Initial learning*. Dieser verringerte sich jedoch im Verlauf des Tests bei beiden Gruppen um mehr als 50 %. Jedoch konnte man bei der Analyse der Suchstrategien an den einzelnen Tagen immer noch Defizite bei den bestrahlten Tieren feststellen.

Fazit: Die Auswertung des MWM Tests ergab starke Hinweise auf Defizite im räumlichen Lernverhalten nach einer Bestrahlung mit 500 mGy.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im AP3 wird nun nach Etablierung der Differenzierungsprotokolle für die primären NSZs in Neurone, Astrozyten und Oligodendrozyten mit der Analyse der Reparaturkinetik der strahlen-induzierten DNA-Doppelstrangbrüchen in Neuronen und Oligodendrozyten weitergearbeitet. Ein ähnliches Reparaturverhalten dieser Deszendents (Neurone und Oligodendrozyten) ähnlich der der Astrozyten würde auf eine erhöhte Strahlenresistenz der ausdifferenzierten Zellen hinweisen, oder auf eine erhöhte Strahlensensitivität der undifferenzierten NSZ. Weiterhin sollen Apoptose- und Proliferations-Assays durchgeführt werden, welche klären ob dauerhafte Schäden der DNA zu erhöhten Apoptoseraten führen oder den Zellzyklus stoppen können. Die erzielten Ergebnisse dienen als Grundlage für die Analyse der *in vivo* Bestrahlungen des AP2. Weiterhin soll untersucht werden ob eine Bestrahlung der undifferenzierten Stammzelllinie J1 Auswirkungen auf die Reparaturkinetik der später ausdifferenzierten Zellen und deren funktionellen elektrophysiologischen Eigenschaften hat.

Im AP4 werden im nächsten Schritt Embryonalstadien von Mäusen mit Niedrigdosis bestrahlt, daraus neuronale Stamm- und Vorläuferzellen isoliert und elektrophysiologisch analysiert. Hier wurden die ersten Experimente zur Etablierung des Systems bereits durchgeführt. Um eine Aussage über eine veränderte Synaptogenese und neuronale Aktivität treffen zu können werden nun die Experimente nach Etablierung der *Multi Elektroden Arrays* (MEAs) begonnen. Darüber hinaus sollen die Effekte durch erhöhte ROS/NO-Konzentrationen auf die Selbst-Erneuerung sowie die Differenzierung mit Hilfe von immunfluoreszenz Techniken sowie elektrophysiologischen Techniken genauer untersucht werden.

Im AP8 ist geplant, noch weitere mit einer Dosis von 500 mGy bestrahlte Tiere zu untersuchen. Damit sollen die obigen Ergebnisse bestätigt und die Gruppengröße erhöht werden. Im Anschluss ist geplant die Dosis zu verringern (auf 250 mGy), um festzustellen, ob weiterhin Effekte zu beobachten sind.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Mehrere Poster-Beiträge zum SfN-Kongress 2016 in San Diego.

Zuwendungsempfänger: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Planckstr. 1, 64291 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 034C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt NeuroRad: Ein Ansatz zur Bewertung neurologischer Strahlenschäden, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2014 bis 30.06.2019	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 406.411,00 EUR	Projektleiter: Dr. Ritter	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Die wissenschaftliche Ziele des Projekts sind einerseits die Verbesserung der Risikoabschätzung für strahleninduzierte neurologische Spätfolgen und zum anderen ein erweitertes Verständnis der biologischen Strahlenantwort von neuronalen Stammzellen (NSZ). Hierzu wird ein großes methodisches Spektrum eingesetzt. Es reicht von der Charakterisierung der molekularen Mechanismen der Strahlenantwort auf Einzelzellebene über die Erfassung von Effekten auf das Gehirngewebe bis hin zur Bewertung längerfristiger neurologischer Folgen für den Organismus. Um diese Ziele zu erreichen, arbeiten am Forschungsvorhaben Partner mit ausgewiesener strahlen- bzw. neurobiologischer Expertise eng zusammen. Da es bisher nur wenige Daten zur Wirkung von dicht-ionisierenden Strahlen gibt, wird im Rahmen unseres Arbeitspaketes der Einfluss von Teilchenstrahlen (z. B. Kohlenstoff- oder Heliumionen) auf die neuronale Entwicklung näher untersucht. Als Modellsystem dienen murine NSZ, die auch von den anderen Verbundpartnern genutzt werden. Ergänzend sind Versuche mit humanen NSZ geplant. Zunächst soll untersucht werden, inwieweit dicht-ionisierende Strahlung die Fähigkeit von NSZ zur Selbsterneuerung und Differenzierung beeinflusst. Weiterhin sollen zytogenetische Untersuchungen durchgeführt werden, um nähere Informationen über die Genauigkeit der DNA-Reparaturprozesse nach einer Strahlenexposition zu erhalten. Da die Migration ein wichtiger Vorgang bei der Bildung des Nervensystems ist, soll die Fähigkeit der NSZ zu wandern in einem „Migrationstest“ gemessen werden. Für alle ausgewählten Endpunkte werden entsprechende Experimente mit Röntgenstrahlen durchgeführt. Neben dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn leistet das Forschungsvorhaben einen wichtigen Beitrag zur Nachwuchsförderung und zum Kompetenzerhalt in der Strahlenforschung. Die jungen Projektmitarbeiter erhalten eine intensive wissenschaftliche Aus- bzw. Weiterbildung mit interdisziplinärer Kompetenz in Strahlenforschung, Neurobiologie, Molekularbiologie und Verhaltensforschung. Weiterhin wird in Vorlesungen und Praktika um potenziellen wissenschaftlichen Nachwuchs geworben.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Verbundvorhaben wird von mehreren Arbeitsgruppen aus drei Einrichtungen, d. h. der Technischen Universität Darmstadt (TUD), dem GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung (GSI) und der Universitätsklinik Erlangen (UE) durchgeführt. Es beinhaltet die folgenden Arbeitspakete (AP):

- AP1: DSB-Reparatur in neuronalen Zellen in unterschiedlichen Differenzierungsstadien (TUD)
- AP2: Strahlenempfindlichkeit neuronaler Stammzellen *in vivo* (TUD)
- AP3: *Self-renewal* und Differenzierung neuronaler Stammzellen (TUD)
- AP4: Morphologie und Funktionalität sich entwickelnder Neurone und neuronaler Netzwerke (TUD)
- AP5: Einfluss von dicht-ionisierender Strahlung auf die neuronale Entwicklung *in vitro* (GSI)
- AP6: Analyse histomorphologischer Veränderungen im Gehirn von bestrahlten Mäusen (TUD)
- AP7: Physiologische Untersuchungen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (UE)
- AP8: Verhaltensbiologische Untersuchungen bestrahlter Mäuse (TUD)

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden die Genexpressionsstudien (qPCR-Analysen) intensiviert. In umfangreichen Versuchen wurden mittels eines Arrays konstitutiv exprimierte Gene identifiziert, deren Expression weder durch Differenzierungsprozesse noch durch eine Strahlenexposition verändert wird. Insgesamt wurden 12 Gene untersucht. Die Analyse der Daten mit dem Programm Normfinder zeigte, dass die beiden Gene HPRT1 und PGK1 die Anforderungen am besten erfüllen. Weiterhin wurden spezifische Marker (TJP1, SNAP25, DCX, FoxG1, SYP, GFAP) zum Nachweis der neuralen Differenzierung etabliert.

In ersten Experimenten wurde mittels der qPCR-Technik überprüft, ob durch eine Exposition mit 1 Gy Röntgenstrahlen oder 0.25 und 0.5 Gy Kohlenstoffionen (ausgedehnter Bragg Peak, LET= 75 keV/μm) die neurale Differenzierung von humanen embryonalen Stammzellen beeinflusst wird. Die Analyse der neuralen Stammzellmarker Nestin und SOX2 10 Tage nach Initiierung der Differenzierung weist darauf hin, dass es nach Röntgenbestrahlung zu einer geringfügigen Hochregulierung der beiden Marker kommt, während eine Bestrahlung mit Kohlenstoffionen zu einer deutlichen Verminderung der Markerexpression führt. Diese Ergebnisse müssen jedoch verifiziert werden.

Weiterhin wurden NSZ mit 0.25 und 0.5 Gy Kohlenstoffionen (ausgedehnten Bragg Peak) bestrahlt und Chromosomenschäden 20 Stunden nach der Exposition ausgewertet. Die mFISH Analyse von bis 230 Zellen pro Probe zeigt, dass 0.5 Gy Kohlenstoffionen den gleichen Effekt hervorrufen wie 1 Gy Röntgenstrahlung. Die Untersuchung zur genetischen Stabilität von NSZ, die eine Bestrahlung mit 1 oder 2 Gy Röntgenstrahlen überleben, wurde fortgesetzt. Es wurden 2 Experimente durchgeführt und Chromosomenschäden sowohl 7 als auch 15 Tage nach der Exposition gemessen. Die Analyse zeigt, dass die Nachkommen bestrahlter Zellen eine höhere Aberrationsrate aufweisen als Kontrollzellen. Neben vererbaren Aberrationen wie Translokationen wurden auch nicht-vererbare Chromosomenbrüche detektiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Es ist geplant, die Genexpressionsstudien zur Charakterisierung von humanen embryonalen Stammzellen, NSZ und Neurosphären fortzusetzen (siehe Abschnitt 3). Weiterhin sollen die Untersuchungen zum Einfluss von Röntgen- und Kohlenstoffionenstrahlen auf die Differenzierungsfähigkeit von NSZ im dreidimensionalen Modell (d. h. als Neurosphären) von einer Bachelor- und einer Masterstudentin fortgeführt werden. Zunächst sollen die Anzahl und die Größe der gebildeten Sphären gemessen werden, um Informationen über die Klonogenität der NSZ zu erhalten. Ergänzend soll mit Hilfe von Genexpressionsstudien oder immunzytochemischen Färbungen untersucht werden, inwieweit eine Strahlenexposition die neurale Differenzierungsfähigkeit (d. h. die Bildung von Astrozyten und Neuronen) beeinflusst. Um Informationen über die Funktionalität der gebildeten Neurone zu erhalten, werden weitere elektrophysiologische Untersuchungen mittels Mikroelektrodenarrays in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Thielemann (Verbundprojekt *Pränatale Entwicklung*, 02NUK025C) durchgeführt. Ergänzend sollen Techniken zur Bestimmung der Expression/Aktivität von Ionenkanälen etabliert werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Joswig J. und Hoffmann K.: Radiosensitivity of neural stem cells. Bericht, Mastermodul Strahlenbiophysik, 2016.

Mayer M., Arrizabalaga O., Ritter S., Thielemann C.: Human embryonic stem cell derived neurospheres - A novel 3D model to investigate electrophysiological properties. Frontiers Event Abstract (2016), http://www.frontiersin.org/10.3389/conf.fnins.2016.93.00081/3570/MEA_Meeting_2016_10th_International_Meeting_on_Substrate-Integrated_Electrode_Arrays/all_events/event_abstract

Sadeghi S.: Impact of ionizing radiation on neural stem cells derived from human embryonic stem cells. Masterarbeit, Universität Frankfurt (2016).

Sadeghi S.: DNA-Schadensantwort neuraler Stammzellen nach Röntgenbestrahlung. Bericht (2016).

Zuwendungsempfänger: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Schlossplatz 4, 91054 Erlangen		Förderkennzeichen: 02 NUK 034D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt NeuroRad: Ein Ansatz zur Bewertung neurologischer Strahlenschäden, Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2014 bis 30.06.2019	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 401.520,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Uder	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel dieses Projektes ist es, durch Kombination anatomischer und funktioneller Daten eine möglichst vollständige in vivo Struktur-Funktions-Charakterisierung des Mausgehirns nach Bestrahlung vorzunehmen. Wir nehmen hiermit eine nicht-invasive Risikoabschätzung strahleninduzierter neurologischer Spätfolgen am Mausmodell vor und zeigen unmittelbar eine translationale Perspektive für die Klinik auf. Die fMRT-Analyse soll funktionelle Veränderungen von Aktivitäten im Gehirn der in utero und postnatal zu unterschiedlichen Zeitpunkten und mit unterschiedlichen Dosen bestrahlten Mäuse liefern. Diese Ergebnisse werden direkt mit den Ergebnissen aus den Verhaltensstudien (AP8) korreliert. Die hochaufgelösten MR Anatomien erfassen die Strukturveränderungen im Gehirn und dienen zunächst als Atlasreferenzsystem sowie zur direkten Integration der histologischen Untersuchungen (AP6). Hiermit können also Gehirnbereiche definiert werden, die funktionell und/oder strukturell Veränderungen aufzeigen und in denen man daher nach Effekten auf zellulär-molekularer Ebene suchen sollte.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Mit adulten Kontrolltieren sowie von Nek1 Mutanten wird zunächst eine resting state Aufnahme und anschließend ein fMRT Experiment mit thermisch nozizeptiver Stimulation aufgenommen. Direkt im Anschluss wird nochmals eine resting state Aufnahme durchgeführt, um im Vergleich vor und nach nozizeptiver Stimulation, dynamisch-plastische Effekte der Änderungen der Verbindungsstrukturen im Gehirn zu untersuchen. Im Anschluss kann, je nach Befundlage von TP8 (Verhalten), eine Charakterisierung der anderen sensorischen Systeme in einem fMRT Experiment mit multimodaler Stimulation erfolgen. Abschließend wird eine höheraufgelöste Anatomie an den Positionen der funktionellen Bilddaten aufgenommen. Hiermit erheben wir den funktionellen Basisdatensatz pro Versuchstier. Andere Tierkohorten werden nach Manganapplikation und Durchführung der Verhaltenstests (AP8) mit besonderem Fokus auf den Hippocampus hochaufgelöst vermessen. Die Daten werden quantitativ, mit besonderem Fokus auf der Graphtheorie, ausgewertet und entsprechend visualisiert. Auf Ebene der Gruppenstatistik erfolgt synergetisch die Zusammenführung der Ergebnisse aus den anderen APs, insbesondere die zellulären in vivo Daten aus AP2, die Standardhistologie aus AP6 und die Verhaltensdaten aus AP8.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In einer ersten experimentellen Phase wurden 5 Mäuse 10 Tage nach der Geburt (P10) mit 500 mGray bestrahlt und im adulten Zustand sowohl ihr Verhalten (AG Laube) als auch Veränderungen in der zentralnervösen Prozessierung von Schmerz mittels BOLD fMRT (AG Hess) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (n=5) untersucht. Hierzu wurden die Tiere im MR-Scanner mit nicht nozizeptiven (40 °C und 45 °C) und nozizeptiven (50 °C und 55 °C) Hitzereizen an der rechten Hinterpfote stimuliert. Anschließend wurde die mittels einer GLM determinierte stimulus-spezifische Gehirnaktivierung sowie die Konnektivität zwischen den aktivierten Regionen in beiden Gruppen analysiert. Zusätzlich wurden die Tiere eine „Resting-state“-Messung ohne Stimulation unterzogen, die mit dem zuvor etablierte „Multi-Seed“-Verfahren analysiert wurden. Trotz der geringen Anzahl konnten z. T. signifikante Unterschiede zwischen den Tieren der bestrahlten und der Kontrollgruppe sowohl im „Resting-state“ als auch in der Schmerzprozessierung festgestellt werden. Die „Resting-state“-Netzwerke der bestrahlten Tiere waren vor allem im Bereich des „Default mode“-Netzwerkes beeinträchtigt und weisen insgesamt einen niedrigeren „Small-World-Index“ auf als die der Kontrolltiere. Der „Small-World-Index“ ist ein graph-theoretischer Parameter, der die Effizienz des Informationsflusses eines Netzwerkes widerspiegelt. Bei der Schmerzprozessierung zeigen die bestrahlten Tieren eine verstärkte Beteiligung subkortikaler Strukturen (v.a. Thalamus) und einen reduzierten Einfluss von Kortex und Hippocampus. Dies gilt sowohl für die stimulus-spezifische Aktivierung als auch für die Konnektivität.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Publikation zu dem etablierten „Resting-state“- Analyseverfahren steht kurz vor ihrer Fertigstellung. Zur besseren statistischen Absicherung der oben beschriebenen Effekte soll die Anzahl der Tiere zunächst um je 5 auf insgesamt 10 Tiere pro Gruppe und nach einer zu beantragenden Erweiterung des entsprechenden Tierversuchsantrages um weitere 10 auf insgesamt 20 Tiere pro Gruppe erhöht werden. Zudem soll als weiterer Verhaltensversuch für die Bestimmung der individuellen Hitzeschmerzschwelle der Tiere der „Hargreaves-Test“ sowie für die mechanische Schwelle der von-Frey-Test aufgenommen werden. Da 500 mGray bereits zu einer nachweisbaren Beeinträchtigung der Gehirnleistung führen, soll im weiteren Verlauf entsprechend des Experimentalplanes der Studie das Experiment mit einer Bestrahlung von einer niedrigeren Dosis (250 mGray, P10) wiederholt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Einreichung eines Poster-Beitrags zum Schmerzkongress 2016 in Mannheim.

Zuwendungsempfänger: Universität des Saarlandes, Campus, 66123 Saarbrücken	Förderkennzeichen: 02 NUK 035A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Marker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt A	
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung	
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2014 bis 31.12.2018	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 613.602,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Rube

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Ziel dieses Forschungsverbundes ist es, durch den Nachweis spezifischer DNA Reparaturfoci (RF) biologische Marker für die individuelle Strahlenempfindlichkeit bzw. das individuelle Strahlenrisiko zu etablieren. Dementsprechend sollen in zusammenhängenden Untersuchungen die wissenschaftlichen und technischen Voraussetzungen für die klinische Anwendung von RF geschaffen werden:

AP2: Akkumulation von RF nach Niedrig-Dosis-Bestrahlung

Im Rahmen einer protrahierten Niedrig-Dosis-Bestrahlung soll die Akkumulation von RF in verschiedenen Normalgeweben unter Verwendung von Mausstämmen mit unterschiedlicher Reparaturkompetenz untersucht werden. Insbesondere soll analysiert werden, in welchem Ausmaß DNA Schäden in den ausdifferenzierten Funktionszellen und gewebespezifischen Stamm- und Vorläuferzellen verschiedener Organgewebe nach repetitiver Strahlenexposition mit sehr niedrigen Dosen akkumulieren. Darüber hinaus sollen die biologischen Auswirkungen einer DNA Schadensakkumulation hinsichtlich Zellfunktion sowie die pathophysiologischen Konsequenzen einer wiederholten Strahlenexposition mit niedrigen Dosen hinsichtlich der Organfunktion analysiert werden.

AP4: Akkumulierte RF als Marker des Normalgeweberisikos

Bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren soll untersucht werden, inwieweit unter einer Radiotherapie akkumulierende RF in Blutlymphozyten, Normal- und Tumorgewebe als Indikator für das individuelle Normalgeweberisiko bzw. Tumoransprechen genutzt werden können. Während der fraktionierten Radiotherapie soll die Akkumulation von RF in den Blutlymphozyten, den Normalgewebs- und Tumorzellen bestimmt und mit der Bestrahlungsdosis, dem Bestrahlungsvolumen, den individuell aufgetretenen Nebenwirkungen, der applizierten Chemotherapie sowie dem jeweiligem Therapieansprechen korreliert werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP2: DNA Reparatur-profiziente und -defiziente Mäuse werden täglich bis zu 10 Wochen mit niedrigen Dosen (100 mGy bzw. 10 mGy) bestrahlt. Nach 2, 4, 6, 8 bzw. 10 Wochen werden in den verschiedenen Organ Geweben (Gehirn, Haut, Herz, Lunge, Niere, Testis) die RF sowohl in ausdifferenzierten Funktionszellen als auch in Gewebe-spezifischen Stammzellen (spermatogonische Stammzellen in Testis, epidermale Stammzellen der Haarbalgregion) ausgezählt und charakterisiert, um eine potentielle Akkumulation von DNA Schäden zu erfassen. Es sollen mögliche Unterschiede in der Akkumulation von RF in den verschiedenen Funktionszellen und insbesondere in den langlebigen Stamm-/Vorläuferzellen untersucht und zusätzlich mittels der Transmissions-Elektronen-Mikroskopie (TEM) charakterisiert werden.

AP4: Bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren wird vor Therapiebeginn durch die Bestimmung von RF in ex-vivo bestrahlten Blutlymphozyten die individuelle DNA Reparaturkapazität und somit die Strahlenempfindlichkeit des einzelnen Patienten bestimmt. Während der fraktionierten Radiotherapie werden persistierende RF durch wöchentliche Blutanalysen bestimmt und die potentiell akkumulierenden RF mit der individuellen Reparaturkapazität eines Patienten (gemessen anhand prätherapeutisch gewonnener, in vitro bestrahlter Blutlymphozyten) korreliert. Auch soll geprüft werden, inwieweit die im Normal- bzw. Tumorgewebe akkumulierten RF mit der Normalgewebsreaktion bzw. dem Tumoransprechen korrelieren.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP2: Am Linearbeschleuniger erfolgte die tägliche Niedrig-Dosis-Bestrahlung mit 100 mGy bei juvenilen und adulten C57BL6 Mäusen über einen Zeitraum von 4 Wochen. Nach 1 (5x Fraktionen), 2 (10x), 3 (15x) bzw. 4 (20x) Bestrahlungswochen wurden die Tiere 72 Stunden nach der letzten Strahlenexposition zur Organentnahme getötet. Um auch Langzeitschäden zu erfassen, wurden darüber hinaus Versuchstiere 1, 3 bzw. 6 Monate nach der Bestrahlung (20x 100 mGy) zur Organentnahme getötet. Durch die Etablierung der Immunfluoreszenz-Färbungen für verschiedene Stammzellmarker (DCX, SOX2) konnten die unterschiedlichen neuronalen Stamm-/Vorläuferzellen in der Hypocampusregion des Gehirns identifiziert und quantifiziert werden. Zur Erfassung einer potentiellen Akkumulation von DNA Schäden erfolgte die Quantifizierung der RF in den Neuronen des Kortex und der Hypocampusregion im adulten und juvenilen Gehirn. Um den Einfluss einer fraktionierten Niedrig-Dosis-Bestrahlung auf die hippocampale Neurogenese in der Subgranularzone des Dentate Gyrus zu erfassen, wurden Proliferation und Apoptose durch Immunfluoreszenzfärbungen für Ki67 bzw. Caspase-3 erfasst. Die synaptische Verschaltung und damit die funktionelle Integration der neu gebildeten Neurone im Dentate Gyrus wurden durch die Flächenmessung DCX-positiver Dendriten mit entsprechender Software ermittelt.
- AP4: Bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren wurden vor und während der Radiotherapie Blutproben gewonnen, um RF in den in vitro bzw. in vivo bestrahlten Blutlymphozyten zu quantifizieren. Die automatisierte Foci-Analyse der Blutlymphozyten mit Hilfe des AKLIDES System ergab jedoch keine reproduzierbaren, zuverlässigen Ergebnisse, so dass auf weiterführende Untersuchungen verzichtet wurde. Die Foci-Analyse in entsprechender Schleimhaut- und Tumorproben (im Rahmen von Tumorresektionen gewonnen) konnte etabliert werden. Bei einem Patienten mit Li-Fraumeni Syndrom (TP53 Mutation), der aufgrund eines spinal metastasiertem Hirntumors eine kraniospinale Bestrahlung mit 36 Gy erhielt, wurden die Foci in den Blutlymphozyten wöchentlich während und nach der Radiotherapie bestimmt, um eine potentielle Akkumulation von DNA Schäden zu erfassen. In FACs Analysen konnten die Zell-Defekte hinsichtlich Zellzyklus-Arrest und Apoptose-Induktion infolge der p53 Mutation nachgewiesen werden. TEM-Analysen der Blutlymphozyten ergaben zahlreiche unreparierte DNA Schäden. Die mFISH-Untersuchungen ergaben zahlreiche, komplexe Chromosomenaberrationen infolge der Radiotherapie. Die Ergebnisse werden zurzeit in einem Publikationsmanuskript zusammengefasst.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP2: In verschiedenen Organen sollen potentielle Gewebeveränderungen nach fraktionierter Niedrig-Dosis-Bestrahlung durch histomorphologische sowie verschiedene immunhistochemisch- bzw. immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchungen analysiert werden. Insbesondere soll im Rahmen der Gehirnentwicklung der Einfluss einer fraktionierten 100 mGy-Bestrahlung auf die Anzahl der verschiedenen Stamm- und Vorläuferzellen sowie auf die neuronale Vernetzung untersucht werden. In weiteren Untersuchungen soll die Bedeutung der Mikroglia für eine potentiell chronische Neuroinflammation im Rahmen der fraktionierten Niedrig-Dosis-Bestrahlung untersucht werden. Mit dem Nukleotidanalogon 5-Bromo-2-Deoxyuridin (brdU), welchen den Versuchstieren systematisch injiziert wird, soll die Zellneubildung unter fraktionierter Niedrig-Dosis-Bestrahlung mithilfe spezifischer BrdU-Antikörper immunhistochemisch nachgewiesen werden.
- AP4: Im Rahmen der klinischen Studie sollen bei den Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren die ermittelten Foci-Werte mit der applizierten Bestrahlungsdosis, dem entsprechendem Bestrahlungsvolumen, den individuell aufgetretenen Nebenwirkungen sowie der applizierten Chemotherapie korreliert werden. Darüber hinaus soll durch systematische In-vitro-Untersuchungen die Induktion und Reparatur von DNA Schäden vergleichend in Normalgewebs- und Tumorzellen nach Strahlenexposition durch die Foci-Quantifizierung mittels IFM und deren ultrastrukturelle Charakterisierung mittels TEM untersucht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Persistent DNA damage in spermatogonial stem cells after fractionated low-dose irradiation of testicular tissue. Grewenig A, Schuler N, Rube CE. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92 (5): 1123-1131
- Ultrastructural insights into the biological significance of persisting DNA damage foci after low doses of ionizing radiation. Yvonne Lorat, Stefanie Schanz, Claudia E. Rube. *Clin Cancer Res*. 2016 May 19, [Epub ahead of print]
- Clustered double-strandbreaks in heterochromatin perturb DNA repair after high linear energy transfer irradiation. Lotat Y., Timm, S., Jakob B., Taucher-Scholz, G., Rube, C.E. *Radiother Oncol* 2016, submitted

Zuwendungsempfänger: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20251 Hamburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 035B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Marker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2014 bis 31.12.2018	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 820.920,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Rothkamm	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel der beiden Projekte AP3 und AP6 ist es Reparaturfoci als Marker der individuellen Strahlenempfindlichkeit zu etablieren sowie Reparaturfoci als Marker der genomischen Instabilität bzw. der homologen Rekombination zu etablieren.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP3:

Versuch V3.1: Reparaturfoci als Marker der individuellen Strahlenempfindlichkeit

Versuch V3.2: Verschiebung der DSB-Reparatur zum PARP-EJ

Versuch V3.3: Etablierung eines Tumorzellarrays

Versuch V3.4: RF in Tumorbiopsien nach ex-vivo Bestrahlung

AP6:

Versuch V6.1: Genomische Instabilität von Tumorzellen

Versuch V6.2: Genomische Instabilität von Normalzellen

Versuch V6.3: Zelluläre Strahlenempfindlichkeit von Tumorzellen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP3, V3.3 und V3.4:

Die Analyse von Reparaturfoci und Charakterisierung der DSB-Reparatur am Array aus 30 Tumorzelllinien und an Tumorbiopsien wurde fortgesetzt.

AP6, V6.2: Die restlichen Lymphozytenproben sind gesammelt und RF-Färbungen in unbestrahlten Zellen sowie nach Bestrahlung durchgeführt worden, womit dieser Teil von AP6 zum Abschluss gebracht wurde.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP3, V3.3:

Fortführung der Analyse von RF und Charakterisierung der DSB-Reparatur am Array aus 30 Tumorzelllinien.

AP3, V3.4:

Weiterentwicklung funktioneller Tests an aus frischen Tumorbiopsien gewonnenen Proben. Marker für Proliferation, Hypoxie und Reparaturfoci in ex vivo-Proben werden kombiniert und erste Experimente mit Reparaturinhibitoren durchgeführt.

AP6, V6.3:

Durchführung der ersten Versuche zur Bestimmung der zellulären Strahlenempfindlichkeit der verschiedenen Tumorzelllinien.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bakr A., Köcher S., Volquardsen J., Reimer R., Borgmann K., Dikomey E., Rothkamm K., Mansour W.Y.: Functional crosstalk between DNA damage response proteins 53BP1 and BRCA1 regulates double strand break repair choice. *Radiother Oncol.* 119:276-281

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 035C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Marker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2014 bis 31.12.2018	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 213.756,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Baumann	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Ziel des Vorhabens ist es, durch den Nachweis von spezifischen DNA-Reparaturfoci (RF) biologische Marker für die individuelle Strahlenempfindlichkeit bzw. das individuelle Strahlenrisiko zu etablieren. Dazu soll eine zusammenhängende Untersuchung verschiedener Aspekte in der Anwendung von RF vorgenommen werden.

Ein Bezug zu anderen Arbeitsprojekten (AP) besteht wie folgt:

AP5.1 - AP6 bzgl. zellulärer Strahlenempfindlichkeit der HNSCC (Borgmann, Mansour, UKE2)

AP5.2 - AP4 bzgl. ex vivo Bestrahlung von Gewebebiopsien (Fleckenstein, Rübe, UKS2)

AP5.3 - AP7 bzgl. Automatisierung der RF-Detektion (Fritz, Roggenbuck, MED)

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

In Dresden erfolgt die Bearbeitung des AP5: RF als potentielle Marker der Tumorstahlenempfindlichkeit. Unter Nutzung von an der Technischen Universität Dresden etablierten und gut charakterisierten humanen Tumormodellen sowie einer histologischen, Mikromilieu-korrigierten semiautomatisierten Bildanalyse wird das Potential der RF als Biomarker für die Prädiktion der Strahlenempfindlichkeit von Tumoren in vivo bestimmt. Die Methodik wird dabei für den Einsatz an menschlichen Tumorbiopsien sowie für den Hochdurchsatz (High Throughput) weiterentwickelt und validiert, um zukünftig die lokale Tumorkontrolle besser vorhersagen zu können und mögliche Strahlenschäden an gesundem Gewebe einzusparen.

AP5.1: Prädiktion der Strahlenempfindlichkeit von Tumoren

An zehn Tumormodellen wird die Anzahl der DNA-RF/Zelle nach Bestrahlung von Tumoren in vivo mittels histologischer, Mikromilieu-korrigierter semiautomatisierter Bildanalyse ermittelt und mit vorhandenen Ergebnissen zur Tumorkontrollwahrscheinlichkeit korreliert.

AP5.2: Etablierung eines Klinik-relevanten ex vivo Assays

An Tumorbiopsien soll ein standardisierter und in der klinischen Routine einfach anwendbaren ex vivo Assay zur Bestimmung der intrinsischen Strahlenempfindlichkeit mittels DNA-RF etabliert werden.

AP5.3: Entwicklung einer „High Throughput“ Methodik

In Zusammenarbeit mit dem Projektpartner Medipan GmbH (AP7) soll ein Verfahren zur automatischen Quantifizierung von RF entwickelt werden, welches an den in AP5.1 und AP5.2 erstellten Bilddateien validiert wird.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP5.1: Prädiktion der Strahlenempfindlichkeit von Tumoren

Die Tumoren von sechs Tumormodellen sind vollständig immunhistochemisch und Immunfluoreszenz gefärbt. Die gefärbten Proben wurden eingescannt bzw. Stack-Aufnahmen erstellt. Die randomisierte und verbildetet RF-Auswertung ist für 2 Tumormodelle beendet und für zwei weitere Tumormodelle begonnen.

AP5.2: Etablierung eines Klinik-relevanten ex vivo Assays

Die tierexperimentellen Arbeiten unter dem Aktenzeichen 24-9168.11-1/2012-51 und 24-5131/338/11, TVV2015/11 sind abgeschlossen. Zur Untersuchung der Dosis- und der Zeit-abhängigen DNA-Reparatur mittels RF wurden die Gewebeprobe von drei Tumormodellen immunhistologisch und Immunfluoreszenz gefärbt, eingescannt bzw. Stack-Aufnahmen erstellt und die randomisierte sowie verbildetet RF-Auswertung für alle begonnen. Für das erste Tumormodell ist die Untersuchung zur Dosisabhängigkeit abgeschlossen.

AP5.3: Entwicklung einer „High Troughput“ Methodik

Im Berichtszeitraum haben mehrere Treffen zwischen Medipan und dem UKD stattgefunden. Der Austausch von Bilddateien wurde fortgesetzt.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP5.1: Prädiktion der Strahlenempfindlichkeit von Tumoren

Die histologischen Untersuchungen werden fortgeführt. Nach vollständiger Analyse aller Proben eines Tumormodells erfolgten die Entblindung und die Korrelation der Ergebnisse mit Daten zur Tumorkontrollwahrscheinlichkeit.

AP5.2: Etablierung eines Klinik-relevanten ex vivo Assays

Die histologischen Untersuchungen werden fortgeführt. Nach vollständiger Analyse aller Proben eines Tumormodells erfolgten die Entblindung und der Vergleich von ex vivo gewonnene Daten mit in vivo Experimenten.

AP5.3: Entwicklung einer „High Troughput“ Methodik

Die Frequenz an Projektbesprechungen sowie der Austausch von Bilddateien soll beibehalten werden. Die manuell ermittelten RF Daten aus AP1 und AP2 sollen mit Ergebnissen der entwickelten Software an Immunfluoreszenzbildern verglichen werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

22. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, Düsseldorf, 16.-19.06.2016

Poster: γ H2AX als prädiktiver Marker für die Strahlenempfindlichkeit - Untersuchungen an Tumorbiopsien nach ex vivo Bestrahlung. D. Richter, C. von Neubeck, M. Krause, M. Baumann

Biomarker Workshop, Dresden 18.-20.05.2016

Poster: Intratumoral and intertumoral heterogeneity of γ H2AX foci determined in ex vivo irradiated tumor biopsies, T. Rassamegevanon, C. von Neubeck, S. Löck, U. Range, M. Krause, M. Baumann,

Poster: Preclinical and clinical evaluation of γ H2AX foci as potentially predictive biomarkers for radiosensitivity, S. Meneceur, C. von Neubeck, V. Gudziol, M. Krause, M. Baumann

Symposium on Personalized Cancer Care, Oslo, Norwegen, 17.-20.05.2016

Poster: The γ H2AX Foci Assay - Predicting Radiation Response based on DNA Repair Capacity, C. von Neubeck, T. Rassamegevanon, S. Meneceur, S. Löck, U. Range, D. Richter, M. Krause, M. Baumann

25. Symposium Experimentelle Strahlentherapie und Klinische Strahlenbiologie, 11.-13.02. 2016

Vortrag: Intratumoral and intertumoral heterogeneity of γ H2AX foci determined in ex-vivo irradiated tumor biopsies, T. Rassamegevanon, C. von Neubeck, S. Löck, U. Range, M. Krause, M. Baumann

Poster: Evaluation of DNA repair foci as predictors for radiosensitivity in vivo, S. Meneceur, C. von Neubeck, M. Krause, M. Baumann

Zuwendungsempfänger: Bundesamt für Strahlenschutz, Willy-Brandt-Str. 5, 38226 Salzgitter		Förderkennzeichen: 02 NUK 035D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Marker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2014 bis 31.12.2018	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 266.628,00 EUR	Projektleiter: Dr. Gomolka	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Ziel dieses Forschungsverbundes ist es, durch den Nachweis spezifischer DNA Reparaturfoci (RF) biologische Marker für die individuelle Strahlenempfindlichkeit bzw. das individuelle Strahlenrisiko zu etablieren. Dementsprechend sollen in zusammenhängenden Untersuchungen die wissenschaftlichen und technischen Voraussetzungen für die klinische Anwendung von RF geschaffen werden.

Der Projektteil D ist Teilprojekt eines Verbundes bestehend aus 8 Arbeitspaketen, welcher von der Universität des Saarlandes koordiniert wird und von Projektpartnern aus Wissenschaft und Industrie in München (BfS), Homburg/Saar (Uni Saarland), Hamburg (Uni Hamburg) und Dresden (Uni Dresden, Firma Median) bearbeitet wird:

- AP1: RF als Marker einer chronischen Strahlenexposition
- AP2: Akkumulation von RF bei Niedrigdosis-Bestrahlung
- AP3: RF als Marker der individuellen Strahlenempfindlichkeit
- AP4: Akkumulation von RF in der Strahlentherapie
- AP5: RF als Marker der Tumorstrahlenempfindlichkeit
- AP6: RF als Marker einer genomischen Instabilität
- AP7: Automatisierung der RF-Detektion
- AP8: Qualitätsmanagement

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1 (BfS): RF als Marker einer chronischen Strahlenexposition

Es ist zu klären, ob eine chronische Strahlenexposition zu einer Akkumulation von spezifischen RF führt und außerdem die Induktion von DSB und deren Reparatur verändert. Als Untersuchungskollektiv stehen kryokonservierte Lymphozytenproben von nach Alter und Rauchen angeglichenen 300 hoch (Working Level Month > 750) und 100 niedrig (WLM < 50) exponierten Bergarbeitern zur Verfügung. Die Strahlenexposition wurde durch eine Job-Exposure Matrix abgeschätzt. In einem Teilkollektiv dieser Biobank wird die Strahlenexposition durch chromosomale mFISH-Analyse von 75 repräsentativen Probanden verifiziert. Hierbei werden chromosomale Aberrationen wie Translokationen und dizentrische Chromosomen untersucht. Im gleichen Teilkollektiv werden verschiedene RF analysiert, wie z. B. gammaH2AX, ATM, 53BP1, RAD51.

- Versuch 1 (V1.1): Akkumulation von RF
Nachweis von verschiedenen RF in einem Kollektiv von 75 gut charakterisierten hoch und niedrig exponierten Bergarbeitern
- Versuch 2 (V1.2): Adaption nach chronischer Exposition
Auswirkung der chronischen Strahlenexposition auf die Zahl der durch In-vitro-Bestrahlung erzeugten Schäden und deren Reparatur
- Versuch 3 (V1.3): Validierung der in vivo Strahlenexposition mittels mFISH, Vergleich mit RF-Daten

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Am 01. April 2016 fand in Berlin ein RF Projekttreffen statt. Bei diesem stellte Herr Bucher die bislang erzielten Ergebnisse vor.

V1.1:

Der Nachweis von verschiedenen RF mittels Immunfluoreszenz in hoch und niedrig exponierten Uran-Bergarbeitern erfordert eine Methodenetablierung, mit der begonnen wurde. Dazu wurden Versuche mit einer Vielzahl von verschiedenen Proteinen, die an der Signalisierung von DNA-Doppelstrangbrüchen und der Reparatur mittels nicht-homologer Reparatur beteiligt sind, in kryokonservierten Lymphozyten durchgeführt. In den Versuchen wurde die Akkumulation nach akuter Strahlenexposition untersucht. Nach einer intensiven Literaturrecherche wurden die folgenden Kandidaten untersucht: γ H2AX, 53BP1, MDC1, MRE11, Rad50, NBS1, pATM, RNF8, Artemis, XRCC4, BRCA1 und Rap80. Eine Reparatur-Kinetik zu den Zeitpunkten 0,5 h, 1 h, 4 h, 8 h und 24 h nach Bestrahlung mit den Bestrahlungsdosen 0 Gy und 1 Gy wurde erstellt. Dabei zeigte sich jeweils ein Anstieg der RF von γ -H2AX, 53BP1, pATM, Rap80 und NBS1 nach Bestrahlung. Derzeit wird die softwarebasierte und automatisierte Auswertung der RF und der Immunfluoreszenz-Assay technisch angepasst, um optimale und verlässliche Ergebnisse zu erhalten.

V1.2:

Von 66 der 75 Wismut Probanden konnten valide Ergebnisse in der mFISH Analyse erzielt werden. Um weitere Probanden mit dieser Technik analysieren zu können, wurde eine Methode etabliert, kryokonservierte Lymphozyten zu stimulieren und zu analysieren. Dazu wurden kryokonservierte Lymphozyten von gesunden Spendern wiederholt stimuliert und der prozentuale Anteil der Metaphasen (Mitoseindex) bestimmt. Dabei zeigte sich, dass etwa 50 bis 80 % der kryokonservierten Lymphozyten nach dem Auftauen noch vital sind. Der Mitoseindex liegt bei 7 bis 20 %. Im Vergleich dazu liegt der Mitoseindex von Vollblut von gesunden Spendern zwischen 18 und 23 %. Damit ist der prozentuale Anteil der Metaphasen von Lymphozyten in Vollblut – wie erwartet – höher. Eine mFISH Färbung der Chromosomen von kryokonservierten Lymphozyten ist möglich. Zusätzlich konnte festgestellt werden, dass die Rate an zweiten Mitosen bei 1 pro 750 Zellen liegt. Damit können die beobachteten Mitosen von kryokonservierten Lymphozyten für die mFISH Analyse genutzt werden.

In einem weiteren Kollektiv wird die Aussagekraft zur Strahlenempfindlichkeit des RF Assay an Lymphozyten von strahlenempfindlichen Kindern untersucht. Als Probandenkollektiv stehen acht strahlenempfindliche Kinder (ATM Mutation mit klinischer Auffälligkeit aus der Universität Düsseldorf) und neun gesunde Kinder im Alter von drei bis 20 Jahren zur Verfügung. Von den Kindern wurden Blutproben gesammelt und die Präparate für die mFISH Analyse angefertigt. Hierzu wurden frische Heparin-Blutproben mit 1 Gy in einer Cs-137 Quelle exponiert und mit einer Sham exponierten Probe verglichen. Von dem verbliebenen Blut wurden Lymphozyten kryokonserviert, die zurzeit im RF-Assay und Comet Assay untersucht werden. Die mFISH-Auswertung der strahlenempfindlichen Kinder ist abgeschlossen. Hierbei wurden nach Bestrahlung auf 100 Zellen 26 bis 46 dizentrische Chromosomen, 26 bis 45 einfache Chromosomenaustausche, 3 bis 13 komplexe Chromosomenaustausche und 24 bis 50 Chromosomenbrüche ohne einen Austausch beobachtet. Unbestrahlt zeigen die Zellen der strahlenempfindlichen Kinder eine geringere, aber bereits relativ hohe Anzahl an Chromosomenschäden. Es konnten auf 100 Zellen 0 bis 16 dizentrische Chromosomen, 5 bis 11 einfache Chromosomenaustausche, 0 bis 1 komplexe Chromosomenaustausche und 7 bis 10 Chromosomenbrüche ohne einen Austausch beobachtet werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die geplante Weiterarbeit erfolgt nach dem Arbeitsprogramm.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Medipan GmbH, Ludwig-Erhard-Ring 3, 15827 Dahlewitz		Förderkennzeichen: 02 NUK 035E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Marker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2014 bis 31.12.2018	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 723.729,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Roggenbuck	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Vorhabens ist die automatisierte Erkennung und Auswertung von DNA-Reparaturfoci (RF) zur Bearbeitung großer Probenmengen mittels des Aklides Nuk-Systems. Dies beinhaltet die Entwicklung und Testung von Software sowie die Beschleunigung des Analyseablaufs im Vergleich zur manuellen Auswertung. Schwerpunkt ist die Analyse von DNA-Doppelstrangbrüchen in Lymphozyten mittels gammaH2AX. Gemeinsam mit dem Partner BfS (AP1) geht es um Vergleichsuntersuchungen von Proben nach low-dose Strahlenbelastungen bei Bergarbeitern. Der Partner UKE (AP3+AP6) wird in seinen Vorhaben untersuchen, welche Marker zur Erkennung der individuellen Strahlenempfindlichkeit besonders geeignet sind. Die Marker mit dem größten Potenzial sollen bevorzugt in die Software des Aklides Nuk-Systems implementiert werden. In Zusammenarbeit mit dem Partner OncoRay (AP5) soll die Automatisierung des Nachweises von RF im Tumorgewebe etabliert werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP7.1: Analyse von Blutlymphozyten charakterisierter Spender für die Testung von: Reproduzierbarkeit, Stabilität, Sensitivität, Spezifität für den Nachweis von RF
Bestimmung der optimalen Ausgabeparameter
Validierung durch Lymphozytenarray und Proben chronisch exponierter Bergarbeiter (AP1)
- AP7.2: Automatisierung des Nachweises verschiedener RF für Tumorklinien (AP6)
Anwendung bei individueller Strahlenempfindlichkeit und genomischer Instabilität
- AP7.3: Automatisierung des RF Nachweises für Tumorgewebeschnitte (AP5) und für Tumorkarray (AP6)
Implementierung und Testung verschiedener Ausgabeparameter

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Um den Anforderungen der Projektpartner besser zu entsprechen, wurden zusätzliche Parameter hinzugefügt. So z.B. die Möglichkeit, dass der Anwender die Anzahl der zu suchenden Reparaturfoci selbst bestimmt. Somit kann bei Proben mit geringer Focizahl ein statistisch auswertbares Ergebnis erzielt werden.

Bei der Analyse können nun weitere Bilder mit zusätzlichen Informationen generiert werden. In diesen werden bei Objekten, die nicht als Zellkerne klassifiziert wurden, die Parameter genannt, die nicht den Spezifikationen entsprechen. Auch gibt es separate Bilder, in denen die lokalen Intensitätsmaxima in den Zellkernen, der berechnete Hintergrund, und die berechneten apoptotischen Zellen eingezeichnet sind. Die Ausgabe der verschiedenen Bilder mit Zusatzinformationen ist in der Software einzeln auswählbar. So kann der Benutzer selbst entscheiden, ob er diese Informationen braucht, oder nicht speichern lässt, um somit das Datenvolumen zu reduzieren und Speicherplatz zu sparen.

Mit den Projektpartnern vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) und vom OncoRay (UKD) wurden Informationen ausgetauscht. Für die Änderungen in der AKLIDES® Software wurden Einweisungen gegeben und neue Profile für die erweiterten Anforderungen erstellt.

Für die kombinierte Analyse von Hellfeld- und Fluoreszenzaufnahmen wurde ein Bildanalyse-Framework entworfen und implementiert. Bilddaten können darin geöffnet oder aufgenommen, organisiert und verarbeitet werden. Anschließend werden generierte Daten visualisiert und optional im Excel-Format exportiert. Aus dem OncoRay wurden Bilder vom AxioVision Mikroskop im Zeiss ZVI Format von Tumorbiopsien übertragen und Methoden zum Einlesen der markierten Multilayer-ZVI-Bilder im Framework implementiert. Manuell vormarkierte Bilddaten können jetzt eingelesen und unabhängig vom AxioVision Mikroskop visualisiert werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Es werden Messungen von den Projektpartnern analysiert, um die Einstellungen besser der manuellen Untersuchung mit dem Mikroskop anzupassen. Des Weiteren werden neue Algorithmen implementiert, die die Analyse von DNA-Reparaturfoci in Geweben ermöglichen sollen.

Basierend auf den AxiVision Bilddaten werden Bildanalyseketten für die Detektion der relevanten Zellkerne entwickelt. Die manuell vormarkierten Multilayer dienen als Orientierung. Als erster wesentlicher Schritt ist die Detektion, Filterung und Abstandsbestimmung der Zellkerne im Fokus der geplanten weiteren Arbeiten. Anschließend ist der statistische Abgleich der Methoden mit den manuellen Voranalyse vorgesehen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Projekttreffen:

3. Verbundtreffen, Präsentation des Arbeitsprogramms AP7: Automatisierung der RF-Detektion, Dorian Sartorius, 07.04.2016, Dahlewitz, Vortrag/Demonstration
 Statustreffen, Präsentation aktueller Stand, Dorian Sartorius, Alexey Elimport, 06.07.2016, Dresden/OncoRay, Vortrag und Schulung

Zuwendungsempfänger: IUF - Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gGmbH, Auf'm Hennekamp 50, 40225 Düsseldorf		Förderkennzeichen: 02 NUK 036AX
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KAUVIR: Kombination statt Addition – UV bis IR Strahlung in der Krebsentstehung und Alterung, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2015 bis 31.08.2019	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 892.529,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Boukamp	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

UVA, -B, sichtbares Licht (VIS) und Infrarot (IR) haben jeweils ein unterschiedliches biologisches Wirk- und Schädigungsprofil. Für das Verständnis der schädlichen Wirkung für den Menschen und einer daraus resultierenden relevanten Risikoabschätzung ist es essentiell, die kombinierte Aktion von UV- bis IR-Strahlung in ihrer biologischen Wirksamkeit in Modellsystemen der Haut zu untersuchen. Durch die Analyse unterschiedlicher Parameter in 2D- und Gewebe-relevanten 3D organotypischen Kulturen (OTK) sowie in vivo in der Mauhaut wollen wir die Wirkmechanismen kombinierter Strahlung auf zellulärer und (epi)genetischer Ebene aufklären.

Dafür wird eine kombinierte und bezüglich UVA und -B Strahlenintensität variable Strahlenquelle für alle AGs entwickelt. Die Forschungsschwerpunkte der Verbundpartner sind: Gewebe- und Telomerlängenregulation (AG1), epigenetische Kontrolle zellulärer Funktionen auf DNA- bzw. Histon-Ebene (AG2), IR-Signaling, Mitochondrienintegrität und AhR-Signaling (AG3), DNA Reparatur und Damage Signaling (AG4). Die enge Zusammenarbeit der interdisziplinär aufgestellten AGs schafft Synergieeffekte, die neben der wissenschaftlichen Diskussion den Austausch von Methoden und Materialien, gemeinsame Publikationen sowie die Ausbildung von Nachwuchswissenschaftlern betreffen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Im Teilprojekt A werden folgende Arbeitspakete bearbeitet:

- 2.1) Führt chronische Kombinationsbestrahlung mit UV-VIS-IR zur tumorigenen Transformation der HaCaT Zellen? • genetisches Profil/Tumorbildung/Invasion
- 2.2) Welche Rolle spielt die Gewebeorganisation für das Schadensprofil durch eine Kombinationsbestrahlung? • Störungen von Gewebsorganisation und Differenzierung/Proliferation und Apoptose/Induktion einer Schadenskaskade/Telomerlängenregulation in Epidermis und Dermis.
- 2.3) Welche Rolle spielen Alters-abhängige Veränderungen in der dermalen Matrix auf das epidermale Schadensprofil nach Kombinationsbestrahlung? • AGE-OTKs: Keratinozyten mit gealterten Fibroblasten/HaCaT Zellen mit gealterten Fibroblasten (Invasion)
- 2.4) Welche Rolle spielen off Target Effekte der Immunsuppressiva für die Entstehung von UV-induzierten Hautcarcinomen? • Langzeitbehandlung (10 Wochen) von HaCaT Zellen mit Cyclosporin A/Einfluss von auf die Epithel-Mesenchym Interaktion (RNA Expressionsanalyse)/Einfluss von Cyclosporin A plus Kombinationsbestrahlung mit UV-VIS-IR

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Zu2) Testung von 4 Serumchargen in Langzeit OTKs mit NHEK/HaCaT/HaSKpw Zellen zeigen die Dominanz des Serums bezüglich Morphogenese (Histologie). Eine Charge wurde ermittelt und auf die Standorte für alle folgenden KAUVIR Experimente verteilt.

- RNA Expressionsarray Analysen für HaCaT fdmOTKs mit zwei unterschiedlichen Seren bestätigen die unterschiedliche Performance der Zellen. Eine Vielzahl wichtiger Gene wird unterschiedlich exprimiert.
- Die HaSKpw sind nun allen Arbeitsgruppen für die zukünftigen Analysen zugestellt worden.

Zu 2.2) Wiederholung der chronischen Bestrahlung (3x/Woche für 4 W) der DEs mit UVA zeigten eine Reduktion der Fibroblastenzahl im DE und einen Dosis-abhängigen Vitalitätsverlust (Metabolismusaktivität). Im ersten Versuch kam es zu einer Dosis-unabhängigen Telomerlängen Reduktion von 7 %-17 %.

- Zur UV Schädigung an chronisch bestrahlten Hautäquivalenten wurden inzwischen 2 Experimente durchgeführt. UVA alleine scheint zu einer wesentlich stärkeren Schädigung der Fibroblasten zu führen als die Kombination UVA+B.

Bezüglich der Telomerlänge kam es bereits ab $1 \text{ J/cm}^2 + 2 \text{ mJ/cm}^2$ UVA+B in den Keratinozyten zu einer Verkürzung von 7 % - 16 %. Nur $8 \text{ J/cm}^2 + 17 \text{ mJ/cm}^2$ UVA+B führte zu einer deutlich stärkeren Verkürzung (-25.2 %). In den Fibroblasten lag die Telomerverkürzung bei 12 % – 16 %.

Zu 2.4) 1. In einem zweiten Test (M-FISH Analyse in Koop. Mit Anna Jauch, Humangenetik Heidelberg) gibt es keinen Anstieg neuer Aberrationen durch Langzeit CsA Behandlung. Einschränkend gilt, dass es für den 2ten Versuche gezwungenermaßen zum Serumwechsel kam. Zusammenfassend heißt es aber, dass die Langzeitbehandlung der HaCaT Zellen mit CsA keine massive Genotoxizität induziert.

2. RNA Expressionsanalyse (Illumina, Core Facility DKFZ) wurden von isolierten Epithelien (HaCaT OTKs mit CsA (10 $\mu\text{g/ml}$) für 2 Wochen behandelt) durchgeführt. Zusätzlich wurden vergleichbare RNA Expressionsanalysen von HaCaT-ras A5 Zellen (3 Wochen CsA Behandlung) durchgeführt. Die Auswertung ergab eine spezifische Regulation von Differenzierungs-assoziierten Genen durch CsA. Speziell „späte“ Differenzierungsgene, die “late cornified envelope” (LCE) Gene, waren hochreguliert – verifiziert über qRT-PCR und Immunfluoreszenz. Funktionelle Konsequenz: eine verbesserte Barrierefunktion.

3. Immunsuppression durch die Behandlung mit CsA führt zur „Carcinomatous Catastrophe“ in UV-exponierten Hautbereichen. Um die Rolle von UV Strahlung zu ermitteln, wurden in einem ersten Ansatz NHEK, HaCaT und HaCaT-ras A5 OTKs wurden bei gleichzeitiger Behandlung mit CsA [10 $\mu\text{g/ml}$] für 3 x/Woche für 3 Wochen mit UVA+B ($5 \text{ J/cm}^2 // 6.25 \text{ mJ/cm}^2$) bestrahlt. Interessanterweise zeigten die RNA Expressions-Array Analyse der isolierten Epithelien, dass bereits durch UV Strahlung die Differenzierung induziert wird. Dies steht im Gegensatz zu Untersuchungen mit akuter UV Bestrahlung.

Ein Verifizierungsexperiment von chronischer Behandlung von HaCaT OTKs mit CsA wurde durchgeführt. Erste Hinweise auf Langlebigkeit durch CsA konnten für die HaCaT-OTKs bestätigt werden (gute Vitalität bis zu 6 Wochen). Von 4 Wochen alten Kulturen wurden Genexpressionsanalysen durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Zu 2) Weitere Auswertung der Serumtest Experimente zum Nachweis der exogen induzierten Variabilität. Austausch von OTK Material mit Buxtehude für den Nachweis epigenetischer Regulation und Nachweis spezifischer Funktionen (Proliferation, Schädigung, Differenzierung) für eine gemeinsame Publikation.

- Wenn möglich erste Evaluation des Prototyps der KAUVIR Lampe.

Zu 2.2) Weitere Auswertung der Bestrahlungsexperimente der OTKs mit UVA *versus* UVA+B zur Analyse der Fibroblastentoxizität und Telomerlängenregulation in der „Dermis“.

- Rolle von Reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) während der UVA Bestrahlung: Behandlung der DEs mit H_2O_2 (induziert ROS) sowie chronische Bestrahlung unter Antioxidantien (verhindert ROS).

- Auswertung von Experiment 2: chronischen Bestrahlung von Hautäquivalenten mit UVA+B bezüglich Telomerlängenmessung, Matrixorganisation (Pikro-Siriusrot Färbung) und Damage Pathway Aktivierung

Zu 2.4) Fortführung der Auswertung speziell der UV-behandelten Kulturen.

- Weitere Auswertung der Genexpressionsanalysen zur Langlebigkeit der HaCaT Zellen durch CsA

- Auswertung der RNA Mikroarray Analyse des DEs der CsA-behandelten Kulturen: Rolle des Stromas.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Vortragseinladungen:

31. März 2016: Heidelberg: Stem Cell Therapy – Facts and Myths: “The niche: A determinant for stem cell maintenance and function in normal skin and skin carcinomas”

Veröffentlichungen:

Nöske K, Stark HJ, Nevaril L, Berning M, Langbein L, Goyal A, Diederichs S, and Boukamp P. Mitotic Diversity in Homeostatic Human Interfollicular Epidermis. *Int J Mol Sci.* 2016 Jan 28;17(2).

Zuwendungsempfänger: Elbe Kliniken Stade-Buxtehude GmbH, Bremervörder Str. 111, 21682 Stade		Förderkennzeichen: 02 NUK 036B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KAU VIR: Kombination statt Addition – UV bis IR Strahlung in der Krebsentstehung und Alterung, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2014 bis 31.08.2019	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 891.400,00 EUR	Projektleiter: Dr. Greinert	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Der Zusammenhang der einzelnen spektralen Komponenten im solaren Spektrum ist komplex und im Einzelnen nicht verstanden. Durch den Einsatz der Kombinationsstrahlung soll besser verstanden werden, wo Unterschiede zur Einzelbestrahlung auftreten und Erkenntnisse gewonnen werden, wie sich solare Strahlung in ihren biologischen Effekten von eher „artifizierter“ Einzelbestrahlung unterscheiden kann. Ziel der Arbeiten ist es, die Bedeutung von zellulären Antworten und Reparaturprozessen für die Hautkrebsentstehung nach Induktion von UV-Schäden durch Kombinationsstrahlung (UV-VIS-IR) im Detail zu erforschen. Dazu ist es notwendig, (i) die Schadensinduktion und im besonderen Maße die nachfolgende DNA-Reparatur nach Kombinationsstrahlung im Vergleich zu anderen UV-Strahlenqualitäten (UVA und UVB) zu untersuchen; (ii) unterschiedliche Expositionsmuster (chronisch vs. akut) miteinander zu vergleichen; (iii) UV-VIS-IR-induzierte epigenetische Veränderungen in „nativem Material“ und in Zelllinien aus Tumormaterial zu charakterisieren; (iv) molekulare und zelluläre Antwort mittels Ausschalten oder Aktivierung von Schlüsselfaktoren zu beeinflussen. Es ist das Ziel, bei den Punkten (i) – (iv) insbesondere den Einfluss von microRNAs und epigenetischen Faktoren (DNA-Methylierung, Histon-Methylierung) zu bestimmen.

In Kooperation mit AG1 (Heidelberg) werden Zellkulturproben (humane Keratinozytenzelllinie) und OTKs (organotypische Kultur) untersucht, die mit einer chronischen oder akuten Kombinationsbestrahlung behandelt sind. In Kooperation mit AG3 (Düsseldorf) werden Schadeninduktion und Reparatur der in vivo mit UV-VIS-IR bestrahlten Mausproben untersucht. Die Messungen zu Reparaturkinetiken und Histonmodifikationen werden eng mit AG4 (Darmstadt) koordiniert.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Untersuchung der epigenetischen Veränderungen (z. B. globale DNA-Methylierung, Promotor-Methylierung oder Histonmodifikationen) und der Expressionsänderungen von microRNAs nach chronischer oder akuter Bestrahlung mit einer UV-VIS-IR Kombinationsbestrahlung.
- AP2: Charakterisierung der epigenetischen Veränderungen in „nativem Material“ und in Zelllinien aus Tumormaterial.
- AP3: Untersuchung welche Faktoren und Mediatoren nach UV-VIS-IR auftretende epigenetische Modifikationen bewirken.
- AP4: Messung von Reparaturkinetiken nach Kombinationsbestrahlung.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Momentan in Arbeit.

AP2: Transkriptionsanalyse von 23 krebsrelevanten miRNAs in drei SCC-Zelllinien mit unterschiedlicher Aggressivität (Primärtumor: MET-1; rezidiver Tumor: MET-2 und Lymphknotenmetastase: MET-4) mittels der flusszytometrischen Quantifizierung barcode-gekennzeichneter, fluoreszenzmarkierter miRNA-Hydrogel-Mikropartikel („Firefly Particle Technology“, Abcam).

Ergebnisse:

Die Transkription von miRNAs in MET-1, -2 und -4 Linien wurde mittels „Firefly Particle Technology“, Abcam gemessen und mit humanen primären Keratinozyten verglichen. Vier der untersuchten microRNAs waren wegen zu niedriger Transkription in allen Zelllinien (und humanen primären Keratinozyten) nicht auswertbar. Bei 6 miRNAs konnte kein Unterschied der Transkription zu den humanen primären Keratinozyten festgestellt werden. Sieben miRNAs sind in allen 3 MET-Linien hochreguliert. Die letzten 6 microRNAs zeigten kein einheitliches Transkriptionsniveau. Bemerkenswert war, dass keine der untersuchten miRNAs (sowohl Onco-miRs als auch Tumor-Suppressor-miRs) eine Runterregulierung zeigten. Eine Hochregulierung von > 5-fach der Onco-miR miR-155-5p, welche die Proliferation, Invasion und Metastasierung begünstigt, konnte in allen 3 MET-Linien detektiert werden. Eine Hochregulierung konnte auch für eine weitere Onco-miR, miR-21-5p, in allen 3 MET-Linien festgestellt werden, wobei MET-4 aber die stärkste Transkription zeigte. Welche Bedeutung die besonders hohe miR-21-5p Transkription in MET-4 bei der Metastasierung hat, muss noch weiter untersucht werden. Interessanterweise ist der Differenzierungsmarker miR-203a-3p in MET-2 und MET-4 auch hochreguliert. Nun soll untersucht werden, wie diese (und weitere) microRNAs auf die Kombinationsstrahlung reagieren.

AP4: Messung der Viabilität der Zellen mit „Guava ViaCount Reagent“ nach der UV-Bestrahlung mit humanen Keratinozyten.

Ergebnisse:

Die Beeinträchtigung der Viabilität der Zellen durch UV-Strahlung wurde mit „Guava ViaCount Reagent“ im Guava Flusszytometer gemessen. Dabei wurden 2 DNA-Farbstoffe eingesetzt, wobei ein Farbstoff an alle Zellen und der andere nur an geschädigte Zellen bindet. Vierundzwanzig Stunden nach der Bestrahlung mit 500 kJ/m^2 UVA wurde die Viabilität von HaCaT Zellen nicht beeinflusst. Erst bei 1000 kJ/m^2 UVA verursachte die Bestrahlung eine um ~25 % niedrigere Viabilität. Bei der UVB Bestrahlung (500 J/m^2) zeigten die Zellen gleiche Viabilität wie die nicht bestrahlten Kontrollzellen (24 Stunden nach der Bestrahlung). Bei der höheren UVB-Bestrahlung (1000 J/m^2) waren interessanterweise noch ~90 % der HaCaT Zellen vital. Die HaSK-pw Zellen (mit Wildtyp p53) reagierten auf die UVA Bestrahlung mit 500 kJ/m^2 ähnlich wie die HaCaT Zellen (p53 mutiert) und zeigten keine Änderung bei der Viabilität. Eine deutliche Reduzierung der Viabilität um ~70 % konnte jedoch bei 1000 kJ/m^2 UVA detektiert werden. UVB Bestrahlung reduzierte bei der niedrigeren Dosis (500 J/m^2) die Viabilität von HaSK-pw Zellen schon um ~25 %. Bei 1000 J/m^2 UVB lag die Viabilität von HaSK-PW Zellen bei ~65 %. Somit zeigten die HaSK-pw Zellen im Vergleich zu HaCaT Zellen eine erhöhte Empfindlichkeit sowohl gegen UVA (nur bei 1000 kJ/m^2) als auch bei UVB (sowohl bei 500 J/m^2 als auch bei 1000 J/m^2). Ob der Unterschied zwischen den beiden Zelllinien Einfluss auf die Reparatur UV-induzierter DNA-Schäden hat, muss noch untersucht werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Messung der globale DNA-Methylierung und Promoter-Methylierung und der Expressionsänderungen von microRNAs nach akuter Bestrahlung mit einer UV-VIS-IR Kombinationsbestrahlung.

AP3: Die DNMT-Aktivität nach der Strahlung soll auch in anderen Keratinozyten und in SCC-Linien bestimmt werden.

AP4: Messung der „Reaktiven Sauerstoffspezies, ROS“ und Viabilität der Zellen nach der Kombinationsbestrahlung von humanen Keratinozyten. Messung der Schadensinduktion nach der Kombinationsbestrahlung in humanen Keratinozyten.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: IUF – Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gGmbH, Auf'm Hennekamp 50, 40225 Düsseldorf		Förderkennzeichen: 02 NUK 036C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KAUVIR: Kombination statt Addition – UV bis IR Strahlung in der Krebsentstehung und Alterung, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2014 bis 31.08.2019	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 602.574,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Krutmann	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das solare Spektrum der Sonne enthält unterschiedliche spektrale Komponenten: UVA, UVB, sichtbares Licht (VIS) und Infrarot (IR), die jeweils ein sehr unterschiedliches biologisches Wirk- und Schädigungsprofil aufweisen. Für das Verständnis der schädlichen Wirkung für den Menschen und für eine daraus resultierende relevante Risikoabschätzung ist es essentiell, die kombinierte Aktion von UV- bis IR-Strahlung in ihrer biologischen Wirksamkeit in Modellsystemen der Haut zu untersuchen. Durch die Analyse unterschiedlicher Parameter in 2D- wie auch in speziellen, Gewebe-relevanten 3D-organotypischen Kulturen (OTKs) zur Identifizierung und Langzeitregeneration der epidermalen Stammzellen und der in vivo Maushaut soll es ermöglicht werden, die Wirkmechanismen kombinierter Strahlung auf zellulärer und (epi)genetischer Ebene aufzuklären.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Führt die Kombinationsbestrahlung in primären dermalen Fibroblasten zu einer Beeinflussung der mitochondrialen Integrität und der Funktion des Proteasoms?
- AP2: Führt die Kombinationsbestrahlung in primären humanen Keratinozyten zur Aktivierung des Arylhydrocarbonrezeptor Signalwegs?
- AP3: Führt die akute Kombinationsbestrahlung in vivo zu gleichen Ergebnissen?
- AP4: Welche Konsequenz hat chronische Kombinationsbestrahlung in vivo?
- AP5: Führt IRA bzw. Kombinationsbestrahlung zur Immunsuppression?

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeitspaket 1, 2: Wirkung der Kombinationsbestrahlung auf dermale und epidermale Hautzellen.

Ergebnisse: In den letzten Monaten untersuchten wir verstärkt die Rolle des Ah-Rezeptors bei der UVA+UVB-induzierten Phototoxizität in Keratinozyten. Für diese Studien wurde der potente, und durch UVB-Strahlung endogen generierbare AhR-Ligand FICZ (6-formylindolo[3,2b]carbazole) verwendet. AhR profiziente und defiziente Keratinozyten wurden hierbei mit verschiedenen FICZ-Konzentrationen vorbehandelt und anschließend mit UVA bestrahlt bzw. sequentiell mit UVB und anschließend mit UVA bestrahlt. Hier konnten wir erstmals zeigen, dass i) das phototoxische Potential von FICZ+UVA bzw. UVB+UVA signifikant höher ist als die alleinige Behandlung mit FICZ, UVB bzw. UVA und ii) das AhR-defiziente Zellen eine erhöhte UVB+UVA bzw. FICZ+UVA-Sensitivität gegenüber AhR-profizienten Zellen zeigen.

Zusammenfassend deuten diese Ergebnisse auf einen additiven Schädigungseffekt von UVA- und UVB-Strahlung hin und weisen darüber hinaus erstmals auf eine protektive Rolle des Ah-Rezeptors bei der UVA-induzierten Phototoxizität hin, welche durch die Induktion des FICZ-Metabolismus erklärt werden kann.

AP3, 4 und 5:

Der Tierversuchsantrag liegt der Behörde vor.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1:

Nach Auslieferungen der Bestrahlungseinheit werden die oben beschriebenen Arbeiten ausgeweitet. Es wird die Aktivierung des AhR-Signalweges sowohl nach UVA+UVB, als auch nach sequentieller Bestrahlung weiter untersucht.

Arbeitspakete 3,4, und 5:

Nach Bewilligung, des sich noch im Begutachtungsverfahren der Behörde befindlichen Tierversuchsantrages, wird mit den ersten Studien zu diesen Arbeitspaketen begonnen werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 036D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KAU VIR: Kombination statt Addition – UV bis IR Strahlung in der Krebsentstehung und Alterung, Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2014 bis 31.08.2019	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.024.872,00 EUR	Projektleiter: Dr. Rapp	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das solare Spektrum enthält unterschiedliche spektrale Komponenten: UVA, -B, sichtbares Licht und Infrarot, die jeweils ein unterschiedliches biologisches Wirk- und Schädigungsprofil aufweisen. Für das Verständnis der schädlichen Wirkung für den Menschen und für eine daraus resultierende relevante Risikoabschätzung ist es essentiell, die kombinierte Aktion von UV- bis IR-Strahlung in ihrer biologischen Wirksamkeit in Modellsystemen der Haut zu untersuchen. Durch die Analyse unterschiedlicher Parameter in 2D- wie auch in speziellen 3D-organotypischen Kulturen zur Identifizierung und Langzeitregeneration der epidermalen Stammzellen und der in vivo Maushaut soll es ermöglicht werden, die Wirkmechanismen kombinierter Strahlung auf zellulärer und (epi)-genetischer Ebene aufzuklären.

Teilprojekt D befasst sich mit folgenden Fragen: Realisierung und Validierung der Strahlungsquelle mit unterschiedlichen spektralen Anteilen. Charakterisierung des DNA Schadens der Kombinationsstrahlung im Vergleich zu den einzelnen Strahlqualitäten. Charakterisierung der DNA Reparaturkinetiken der Kombinationsbestrahlung im Vergleich zu den einzelnen. Differenzierte DNA Schadensprofile in Zellen die der Hautalterung unterlegen sind.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Für die Umsetzung wird eine kombinierte und bezüglich UVA und -B variable Strahlenquelle für alle AGs entwickelt. Die Forschungsschwerpunkte der Verbundpartner sind: Gewebe- und Telomerregulation (AG1); epigenetische Kontrolle zellulärer Funktionen auf DNA- bzw. Histon-Ebene (AG2); IR-Signaling/Mitochondrienintegrität und AhR-Signaling (AG3); DNA Reparatur und Damage Signaling (AG4); Die enge Zusammenarbeit der interdisziplinär aufgestellten AGs schafft Synergieeffekte, die neben der wissenschaftlichen Diskussion den Austausch von Methoden und Materialien, gemeinsame Publikationen sowie die Ausbildung von Nachwuchswissenschaftlern betreffen.

Die Arbeitspakete und Meilensteine des Teilprojekts D sind:

- Konstruktion, Charakterisierung und Validierung der Strahlungsquelle
Planung, Simulation und praktische Umsetzung der Konstruktion der Kombinationsstrahlenquelle inklusive Einkopplung in ein Mikroskop (MS1)
- Wellenlängenabhängigkeit der DNA Schadensantwort
Charakterisierung der Schadensantwort im Lebendzellsystem bei Kombinations- und Einzel-Bestrahlung (MS2+3)
- DNA Schadensprofile der Kombinationsbestrahlung
Messung der DNA Schadensprofile nach isolierter und kombinierter Exposition (MS4)

- DNA Schadensantwort und Zellalterung
Vergleichende Charakterisierung der DNA Reparatur in gealterten, Chondrozyten-ähnlichen Fibroblasten und nicht gealterten Fibroblasten, unter Verwendung der Lebendzellmikroskopie (MS5).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die kombinierte Strahlungsquelle zur simultanen Bestrahlung mit UVB, UVA, VIS und IR wurde im laufenden Berichtszeitraum um die elektronisch kontrollierte Temperiereinheit sowie um das integrierte Spektrometer erweitert. Diese Arbeiten sind bis auf die Software-Ansteuerung der Spektralmessung abgeschlossen. Die Temperiereinheit wurde mit eigenständiger Regelungselektronik, Peltierelementen und einem externen Umwälzkühlaggregat, welches auch zur Kühlung der Infrarotküvette dient, realisiert. Die Produktion der weiteren Anlagen ist so weit fortgeschritten, dass nur noch die Integration der Elektronik umgesetzt werden muss, sobald diese im Prototyp funktioniert.

Während dieser Umbauzeit konnten am Prototyp bereits Punkte aus dem Arbeitsprogramm bearbeitet werden. Hierfür wurde eine Kombinationsbestrahlung mit UVA und UVB gewählt und im Rahmen einer Bachelorarbeit die im Projekt vereinbarten Zelllinien HaCat und HaSKpw auf die Schadensinduktion (6-4-Photoprodukt, CPDs), Zellzyklusverhalten, Generierung von radikalen Sauerstoffspezies (ROS) und zellulärem Überleben untersucht (Bachelorarbeit Elena Tonchevska). Dabei wurde eine dosisabhängige reine UVB (10-200 J/m²) Exposition mit einer kombinierten UVB/UVA Exposition vergleichend untersucht, wobei mit einer fixen UVA Dosis von 500 KJ/m² gearbeitet wurde. Dabei zeigten sich zum Teil additive und zum Teil antagonistische Effekte der kombinierten Exposition. Diese Versuche werden zurzeit nochmals wiederholt um eine statistisch sichere Aussage zu gewährleisten. Darüber hinaus laufen erste Untersuchungen um die DNA Schadensprofile nach kombinierter Exposition zu messen. Dafür werden zurzeit optimale Bedingungen für den enzymmodifizierten Comet-assay entwickelt und mit den Zelllinien des Verbundes validiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im kommenden Berichtszeitraum werden alle Bestrahlungsanlagen fertig gestellt und an die Partner ausgeliefert. Damit ist die instrumentelle Umsetzung, bis auf die Mikroskopeinkopplung, abgeschlossen (MS1). Für letztere muss noch ein passender Adapter in die finale Form der Kombinationsbestrahlungseinheit eingebaut werden, der die Einkoppel-Optik und die Lichtleiter aufnehmen kann, um die Bestrahlung am Mikroskop zu ermöglichen.

Experimentell wird der nächste Berichtszeitraum der quantitativen Bestimmung der DNA Schadensprofile mittels enzymmodifiziertem Comet-assay gewidmet werden (MS4). Dabei wird zuerst das Schadensprofil der isolierten Wellenlängenbereiche untersucht und anschließend mit der Kombinationsbestrahlung unter unterschiedlichsten Kombinationsbedingungen verglichen. Die Zellzyklusanalyse, Überlebenskurven und ROS Assays werden für den UVA und UVB Spektralbereich hinreichend wiederholt sein um statistisch gesicherte Aussagen zu machen. Darüber hinaus werden diese Messungen um den Visuellen und Infrarotbereich erweitert (MS2).

5. Berichte, Veröffentlichungen

Lengert L, Lengert N, Drossel B, Cardoso MC, Muster B, Nowak D, Rapp A. 2015 Biophys J. 2015 109(8):1551-64. Discrimination of Kinetic Models by a Combination of Microirradiation and Fluorescence Photobleaching.

Bachelorarbeit Elena Tonchevska „Dose dependent effects of combined UVA and UVB solar radiation on keratinocyte cell physiology“, 2016

Zuwendungsempfänger: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Planckstr. 1, 64291 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 037A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt VERCHROMT: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2014 bis 31.08.2018	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 992.585,00 EUR	Projektleiter: Dr. Jakob	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In dem hier vorgestellten Projekt soll der Einfluss der Organisation des Chromatins in Säugerzellen auf die Strahlenantwort und Reparatur der erzeugten Schäden untersucht werden. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei in dem Wechselspiel von Chromatinstruktur und Schadenskomplexität, wie sie bei Verwendung dichtungisierender Teilchenstrahlung auftritt. In Zusammenarbeit der Arbeitsgruppen Prof. Dr. M. Löbrich (TU Darmstadt) und Prof. Dr. G. Iliakis (Universität Duisburg-Essen) werden dazu verschiedene Schwerpunkte bearbeitet und die übergeordnete Fragestellung aus unterschiedlichen Blickwinkeln angegangen. Über das Ziel hinaus, wissenschaftliche Ergebnisse und Erkenntnisse zu gewinnen, soll wissenschaftlicher Nachwuchs ausgebildet werden, um so zum Kompetenzerhalt in der Strahlenforschung beizutragen. Dazu dient die Einstellung von Doktoranden und die Rekrutierung beziehungsweise Weiterbeschäftigung von talentierten Postdoktoranden, die neben der eigentlichen Forschungsarbeit durch die Vernetzung im Verbundprojekt sowie die regelmäßigen Seminare über strahlenbiologische und strahlenbiophysikalische Themen an die Strahlenforschung herangeführt bzw. die vorhandenen Kenntnisse vertieft werden.

Im Teilprojekt (AP1: Einfluss der Chromatinstruktur und strukturbildender Faktoren auf die frühen Ereignisse von Reparaturprozessen nach Bestrahlung) der GSI liegt der Schwerpunkt der Untersuchungen in der Wechselwirkung heterochromatischer und chromatinmodulierender Faktoren auf die Reparatur komplexer DNA Schäden nach Teilchenbestrahlung. Hierbei wird besonders der Einfluss der Komplexität auf die Auswahl des Reparaturweges untersucht, aber auch die räumliche Lage und gegebenenfalls Umorganisation der Schäden bezüglich des nukleären Heterochromatins im zeitlichen Verlauf der Schadensprozessierung und Reparatur mit einbezogen. Ein besseres Verständnis dieser zellulären Vorgänge und insbesondere die Rolle der Chromatinkompaktierung beziehungsweise der räumlichen Lage der DNA Schäden sollen bessere Vorhersagen und Risikoabschätzungen möglich machen. Strahlenbiologisch relevante molekularbiologische und mechanistische Erkenntnisse können dazu beitragen, die Strahlentherapie von Tumoren im Sinne kombinatorischer Therapieansätze weiterzuentwickeln.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1: Erfassung und Identifizierung strahlungsinduzierter Interaktionspartner strukturbildender heterochromatischer Faktoren. Bestimmung der Relevanz dieser Faktoren oder Interaktionen für die räumlich-zeitliche Organisation der DNA Reparatur und deren Ausgang. Optimierung und Erweiterung von Methoden/Techniken zur Beobachtung und Quantifizierung strahlungsabhängiger Chromatindekondensation. Geklärt werden soll auch die Größenverteilung der Schadensdomänen als Grundlage für die Weiterentwicklung des „Local Effect Models zur Übertragung experimenteller Daten aus Röntgenstrahllexperimenten auf die Effekte nach Teilchenbestrahlung“.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die Analysen der Strahlzeiten von 2015 wurden fortgesetzt. Reparaturkinetiken in HP1 knock-out Zellen (CRISPR/Cas9) mit zusätzlichem HP1 knock-down der korrespondierenden Isoform zeigten keine signifikanten Unterschiede zu mock transfizierten WT Zellen. Dies galt sowohl für die Reparatur der Doppelstrangbrüche (DSBs) die im Euchromatin als auch die im Heterochromatin induziert wurden. Die Analysen der Relokalisation der DSBs nach Mikrobeam Bestrahlung zeigte ebenfalls keine signifikanten Einflüsse des HP1 ko/kd. Es zeigte sich, dass die Behandlung zur Transfektion bereits in Kombination mit der Kultivierung in Mikrobeamkammern zu einer Retardierung der Relokalisation führte. Dadurch lassen sich kleinere Veränderungen der Relokalisationskinetik nach dem Knockdown nicht mehr definitiv nachweisen.

Alternativ wurde begonnen einen potentiellen Einfluss von PARP auf die Dekondensation zu adressieren. Aus der Literatur gab es Hinweise, dass die PARylierung zumindest nach UV-Laserbestrahlung für die Chromatindekompaktierung ursächlich mitverantwortlich ist

Im Zeitraum Januar bis Juni 2016 wurden hierzu Experimente bei diversen Ionenstrahlzeiten durchgeführt: 2x Kohlenstoff (6,5 MeV/u; LET 325 keV/μm), 2x Helium (3,6 MeV/u; LET 76 keV/μm) und 1x Sauerstoff (6,5 MeV/u; LET 610 keV/μm) am UNILAC sowie 1x Xenon (600 MeV/u; LET 800 keV/μm) am SIS. Außerdem wurden Zellen am Microbeam (Au 4,8 MeV/u) gezielt in heterochromatischen Bereichen bestrahlt.

Analysiert wurden Reparaturkinetiken unter Einfluss von PARP Inhibition sowie der Einfluss der PARylierung auf die Dekondensation bestrahlter, heterochromatischer Bereiche. Dazu wurden verschiedene PARP Inhibitoren (PJ34, BMN673, Olaparib) getestet. Die Auswertung ist momentan im Gange. Über biochemische Methoden sollen andere Faktoren identifiziert werden, die einen Einfluss auf das Chromatinremodelling nach Schwerionenbestrahlung haben könnten. Hierzu wurden Proben bestrahlt, aus denen Chromatinfractionen zu verschiedenen Zeiten gewonnen wurden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Als ergänzende Untersuchungen zur HP1-Fragestellung soll die Chromatindichte mit speziellem Fokus auf die Kompaktierung des Heterochromatins in den HP1 ko Zellen bestimmt werden um festzustellen, ob das Fehlen von HP1 bereits ein weniger dicht gepacktes Heterochromatin bewirkt. Diese Analysen sind derzeit in Arbeit.

Neben den noch offenen Auswertungen der Strahlzeitexperimente aus 2016 sollen auch die eingefrorenen Chromatinfractionierungen der Strahlzeiten aufgearbeitet werden um zu testen in wie weit andere Remodeller-Faktoren speziell an der strahlungsabhängigen Auflockerung nach dicht ionisierender Strahlung ursächlich beteiligt sind. Als weiterer Punkt soll in Zukunft die Rolle der schadensabhängigen Ubiquitinierung an der Schadensantwort näher untersucht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

N. P. Benz, A. Heselich, K.V. Obbe, N. Özgün-Korkusuz, G. Taucher-Scholz and B. Jakob (2016): Analysis of the influence of the ubiquitin ligase RNF8 on decondensation at heterochromatic damage sites after ion irradiation, GSI Scientific Report

E. Abdollahi, N. Özgün-Korkusuz, K.O. Voss, M. Durante, G. Taucher-Scholz and B. Jakob (2016): Repositioning and targeting irradiation of offline preselected single cell nuclei for chromatin decondensation measurements using the heavy ion microprobe, GSI Scientific Report.

S. Tonnemacher, G. Becker, G. Taucher-Scholz and B. Jakob (2016): Detection and spatial correlation of radiation induced DSB using SEM and Fluorescence Microscopy, GSI Scientific Report.

A. Heselich, N.P. Benz, K.O. Voss, N. Özgün-Korkusuz, G. Taucher-Scholz and B. Jakob (2016): Regulation of heterochromatic DNA double strand break relocation, GSI Scientific Report.

Zuwendungsempfänger: Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen		Förderkennzeichen: 02 NUK 037B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt VERCHROMT: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2014 bis 31.08.2018	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 752.328,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Iliakis	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Seit vielen Jahren war die gängige Hypothese in der Strahlenbiologie, dass DSB Reparatur ausschließlich durch die Mechanismen des D-NHEJ und der HRR stattfindet. Allerdings zeigen neuere Arbeiten, die zu einem wesentlichen Anteil aus unserem Institut kommen, dass, bei Versagen des D-NHEJ, nicht HRR sondern eine alternative, backup Form von NHEJ (B-NHEJ) die Funktion von D-NHEJ übernimmt. In den letzten Jahren ist auch das Zusammenwirken von genomischer Architektur und Protein-Modifikation bei der DSB Reparatur in den Fokus geraten. Welcher Reparaturweg gewählt wird, scheint neben der Komplexität des Schadens, auch von der Chromatinstruktur im Schadensbereich bestimmt zu werden. Ziel des vorliegenden Projektes ist es, den Einfluss der Chromatinstruktur auf die Funktion des B-NHEJ zu untersuchen und zu testen, inwiefern die starke Einschränkung dieses Reparaturweges, die in G0 Zellen beobachtet wird, auf die Kondensierung des Chromatins zurückzuführen ist.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Die Rolle der Kondensierung des Chromatins auf die Hemmung von B-NHEJ. DAPI-Färbung in Kombination mit quantitativer Bildanalyse wird für die Quantifizierung der Kondensierung des Chromatins eingesetzt.
- AP2: Der Einfluss von induzierten Änderungen der Chromatinstruktur durch hypotonische Behandlung auf den B-NHEJ in G0-Zellen.
- AP3: Die Zusammenhänge zwischen der Änderung der DNA Methylierung und der Chromatin Kondensierung einerseits und zwischen der Änderung der DNA Methylierung und B-NHEJ andererseits. Dafür wird die Behandlung mit 5-Aza-C und die damit assoziierten Änderungen der Chromatinstruktur durch DAPI Färbung erfasst und quantifiziert. Ziel ist es, unter optimierten Behandlungsbedingungen, die eine maximale Veränderung in der Chromatinstruktur verursachen, die B-NHEJ Aktivität zu quantifizieren. Die DNA Methylierung wird auch mittels Elisa bestimmt und durch Sequenzierung von Bisulfit modifizierter DNA in Gruppen von 3-6 CpGs verifiziert.
- AP4: Der Methylierungsstatus von G0 und G1 Zellen wird untereinander und mit Parametern, die die B-NHEJ Aktivität beeinflussen, verglichen.
- AP5: Der Einfluss von miRNAs, die die Expression von DNA Methyltransferase (DNMT1) regulieren, auf die Aktivität von B-NHEJ.
- AP6: Die Auswirkungen von Proteinen der HP1 Familie durch Überexpression bzw. Suppression mittels RNA-Interferenz auf die B-NHEJ Aktivität.
- AP7: Da Zellen mit Defekten in DNA-PKcs keine Hemmung von B-NHEJ in G0 zeigen, sollen die Wechselwirkungen von DANN-PK auf die Chromatinstruktur analysiert werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im bisherigen Verlauf des Projektes konnte gezeigt werden, dass vor allem Hypotonie, die eine De-kondensierung der Chromatinstruktur hervorruft, einen nur sehr geringen und somit zu vernachlässigen Effekt auf die Reparatur von DSBs durch alt-EJ in der G₀-Phase hat. Dieses Ergebnis ist unabhängig von der Zelllinie und konnte sowohl in Maus- als auch in Hamster- und humanen Zellen mittels PFGE gezeigt werden.

Im Gegensatz dazu zeigt hypertone Behandlung eine deutliche Verschlechterung der DSB-Reparatur in der beschriebenen Wachstumsphase. Die Reparatur durch alt-EJ scheint in stark kondensiertem Chromatin nur schlecht bzw. gar nicht funktionsfähig zu sein.

Die Behandlung mit einem Histon-Methyltransferase Inhibitor (Chaetocin) wurde optimiert und erste Ergebnisse zeigen eine deutliche Kondensierung der Chromatinstruktur.

Die optimale Bestimmung der Zeit, die die Zellen benötigen um in die G₀-Phase überzugehen, wurde mithilfe der Durchflusszytometrie und der Ki67-Färbung etabliert. Des Weiteren konnte eine Sensibilisierung, hervorgerufen durch die Inhibierung des alt-EJ in G₀, mit Überlebensassays bestätigt werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Der Einfluss der Kondensierung des Chromatins soll mit spezifischeren Behandlungen (z. B. durch Einsatz bestimmter Inhibitoren wie Chaetocin) gezielt auf die Fähigkeit der Zellen mit alt-EJ zu reparieren untersucht werden. Diese Arbeit wird in C-NHEJ defizienten Maus-/Hamsterzellen durchgeführt und später in humanen Zellen überprüft.
- Da die Behandlung mit hypo-/hypertonen Medien nicht nur auf alt-EJ wirkt, soll mittels der konfokalen Mikroskopie der Einfluss dieser Tonizitätsveränderung auf die DSB Reparatur im Allgemeinen untersucht werden. Hierfür wird vor allem Fokus auf γ H2AX und 53BP1 gelegt.
- Der Einfluss der DNA Methylierung auf die Chromatinstruktur soll in den drei Zellsystemen standardisiert und als Ansatz für Versuche auf die DNA Reparatur eingesetzt werden. Eine Methode für die Erfassung des Methylierungszustands der Zellen soll gefunden und optimiert werden, um anschließend standardmäßig zum Einsatz kommen zu können.
- Das CRISPR/Cas9 System soll genutzt werden, um gezielt Doppelstrangbrüche in Bereichen mit bekanntem Methylierungsstatus zu induzieren. Die Reparatur der DSBs in diesen Bereichen soll mithilfe der Immunofluoreszenz-Mikroskopie untersucht werden. Mit diesem System sollen Unterschiede in der Reparatur nach Behandlung mit verschiedenen miRNAs, die die Expression von DNMT1 regulieren, aufgezeigt werden.
- Die Überexpression bzw. Suppression von HP1 Proteinen soll in exponentiell wachsenden und Plateau-Phase Zellen mithilfe der RNA-Interferenz hinsichtlich der alt-EJ Aktivität untersucht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Moscariello, M. and Iliakis, G. (2013): Effects of chromatin decondensation on alternative NHEJ. DNA Repair 12, 972-981.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 037C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt VERCHROMT: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2014 bis 31.08.2018	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 719.412,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Löbrich	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Der Schwerpunkt des Projekts liegt auf der Untersuchung der Chromatindynamik während der Homologen Rekombination (HR) in der G2-Phase und der Mitose. Mit der Erforschung dieses wissenschaftlichen Feldes soll ein Beitrag zum besseren Verständnis zur Entstehung von Chromosomenaberrationen und chromosomalen Instabilitäten geleistet werden. Dies umfasst die Untersuchung von HR-assoziierten Vorgängen in der Mitose. Hierbei stellt sich die Frage, welche HR-Intermediate die Mitose durchlaufen und welches Schicksal die Zellen im darauf folgenden Zellzyklus erfahren.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Bisherige Vorarbeiten haben gezeigt, dass Chromatinremodellierer, wie zum Beispiel ATRX und Rad54, Funktionen bei der Homologen Rekombination einnehmen. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen soll nun im Rahmen dieses APs untersucht werden, bei welchen Schritten der HR die Chromatin-verändernden Funktionen dieser Proteine benötigt werden. Durch die Anwendung der RNA-Interferenz (si- und sh-RNA) und der Herstellung von Knock-out-Zelllinien (CRISPR/Cas9) soll die genaue Funktion dieser Chromatinremodellierer bei einzelnen Schritten der HR mittels fluoreszenzmikroskopischer Methoden und biochemischer Interaktionsstudien analysiert werden.
- AP2: Im zweiten AP soll untersucht werden, mit welchen HR-Intermediaten die Zellen in die Mitose laufen, um welche Strukturen es sich hierbei handelt und welche Proteine an diesen Prozessen beteiligt sind. In der Mitose ist das Chromatin im Gegensatz zur G2-Phase stark kondensiert, so dass sich die Frage stellt, welche HR-assoziierten Proteine an unreparierten DSBs verweilen können und möglicherweise in der Mitose weiterhin Reparaturprozesse durchführen. Um diese Fragestellung zu erörtern, sollen bekannte HR-Proteine, welche an unterschiedlichen Schritten der HR beteiligt sind und somit spezifisch an verschiedene HR-Intermediate binden, in den verschiedenen Phasen der Mitose mikroskopisch visualisiert und charakterisiert werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Im vorherigen Berichtszeitraum konnte gezeigt werden, dass ATRX-depletierte bzw. ATRX-knock-out-Zellen einen DSB-Reparaturdefekt in der G2-Phase besitzen. Um nun zu untersuchen, in welchem Reparaturweg ATRX beteiligt ist, sollte nun mit zwei Reporterzellensystemen die HR- bzw. NHEJ-Frequenz in ATRX-depletierten Zellen gemessen werden. Hierbei konnte gezeigt werden, dass ATRX-depletierte Zellen deutlich reduzierte HR-Frequenzen aufweisen, wobei die NHEJ-Frequenzen ein ähnliches Niveau wie Kontrollzellen zeigten. Weiterhin wurde die Aminosäuren-Sequenz des ATRX-Proteins analysiert, und es wurde neben den bereits beschriebenen Domänen für die DNA-Bindung und die ATPase-Aktivität eine bislang unbeschriebene Interaktionsdomäne für PCNA identifiziert. Daraufhin wurde ein GFP-gekoppeltes ATRX-Plasmid erworben und die jeweiligen Domänen mittels site-directed mutagenesis so mutiert, dass sie unfunktional für die entsprechenden Eigenschaften sind. Zukünftige Experimente sollen aufklären, inwiefern die jeweiligen Domänen eine Rolle in der Reparatur über HR innehaben.
- AP2: Es wurden geeignete Bedingungen etabliert, um das Protein Mus81 mittels RNA-Interferenz zu depletieren. Chromosomale Analysen von Mus81-depletierten, bestrahlten Zellen zeigten eine reduzierte Anzahl von Schwesterchromatid-Austauschen in mitotischen Zellen, was auf eine Rolle von Mus81 in der Reparatur über HR hindeutet. Weiterhin wurde mittels Live-Cell-Microscopy die zeitliche Entstehung von strahleninduzierten Rad52-GFP-Foci in der G2-Phase untersucht. Dabei zeigte sich, dass das Level an Rad52-GFP-Foci im Laufe der G2-Phase langsam ansteigt und dass Zellen mit diesen Foci in die Mitose eintreten. Schließlich konnte eine partielle Kollokalisierung von Rad52-GFP und Mus81-Foci in der Mitose nachgewiesen werden. Zusammenfassend deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass Zellen nach Bestrahlung in G2 mit Reparaturintermediaten der HR in die Mitose eintreten.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Die generierten Plasmide, welche ein mutiertes ATRX-Protein kodieren, sollen transient in ATRX-knock-out-Zellen transfiziert werden, um in zellulären Assays die Funktion der jeweiligen Domänen zu untersuchen. Weiterhin soll die Interaktion zwischen ATRX und PCNA in biochemischen Assays mittels einer ATRX-PIPbox-Mutante analysiert werden. Zusätzlich wird aufgereinigtes, rekombinantes ATRX-Protein (WT oder mutiert) für in vitro-Experimente benötigt. Diese in vitro-Experimente sollen in Kollaboration mit Peter Burkovics stattfinden, um weitere Expertise für dieses Projekt zu rekrutieren.
- AP2: Das zweite Arbeitspaket kann als abgeschlossen betrachtet werden. Die Ziele dieses Arbeitspaketes wurden erreicht. Es konnte deutlich gezeigt werden, dass fortgeschrittene HR-Intermediate in die Mitose eintreten können, um dort weiter prozessiert zu werden. Weiterhin wurde während dieser Studien eine Arbeit in Nature publiziert (Minocherhomji S. et al., Replication stress activates DNA repair synthesis in mitosis, Nature 528, 286 – 290), in welcher etabliert wurde, dass DNA-Reparatursynthese in der Mitose als letzter Schritt der HR stattfinden kann. Um weiterhin kompetitiv im Feld der DNA-Reparaturforschung arbeiten zu können, soll die gesamte Aufmerksamkeit auf das Arbeitspaket 1 gelenkt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Spies, J., Waizenegger, A., Barton, O., Sürder, M., Wright, W.D., Heyer, W.-D., and Löbrich, M. (2016): Nek1 Regulates Rad54 to Orchestrate Homologous Recombination and Replication Fork Stability. Mol. Cell. doi:10.1016/j.molcel.2016.04.032

Zuwendungsempfänger: Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 038A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Endothelzellen: Effekte niedriger, mittlerer und hoher Strahlendosen auf primäre mikrovaskuläre Endothelzellen unterschiedlicher Normalgewebe; Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2015 bis 31.12.2019	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 762.720,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Multhoff	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Neben der linearen dosis-abhängigen Zunahme des Krebsrisikos nach Bestrahlung werden sog. „deterministische“ Effekte diskutiert, die nach Überschreiten eines Schwellenwerts zu Hypoplasien und Zelluntergang im Normalgewebe führen können. Epidemiologische Studien zu strahleninduzierten kardiovaskulären und zerebrovaskulären Effekten und experimentelle Daten zu Strahlen-induzierten immunologischen Reaktionen untermauern die Zweifel an der „Schwellenwert“-Hypothese. Das kritischste Zielgewebe später Schäden nach niedrigen und mittleren Strahlendosen ist die Mikrovaskulatur d. h. am Endothel sensitiver Organe. Risikoanalysen niedriger und mittlerer Strahlendosen und -dosisraten und deren Mechanismen sollen im vorliegenden Forschungsvorhaben an Labortieren untersucht werden. Zielsetzung dieses Antrages ist es, primäre Endothelzellen aus unterschiedlichen Organsystemen nach zielgerichteter Bestrahlung in hoher Qualität reproduzierbar zu gewinnen (Siewert et al. PLoS One 2014) und molekular zu charakterisieren.

Arbeitshypothese: Epidemiologische Studien belegen, dass eine niedrig-dosierte Bestrahlung am Herzen nach einer 5 bis 20-jährigen Latenzzeit die Häufigkeit von Myokard-Infarkten signifikant erhöht, obwohl das Herz über viele Jahre hinweg als eines der strahlenresistentesten Organe angesehen wurde (Schultz-Hector et al. 2007). Unsere Arbeitshypothese besagt, dass ionisierende Strahlung chronische Entzündungen in der Mikrovaskulatur auslöst, die langfristig dann Schäden am Kardiovaskulären System am Herzen verursachen können. Mit unserer neu entwickelten Methode können wir lebende und funktionell aktive primäre mikrovaskuläre Endothelzellen aus verschiedenen Geweben der Maus (Sievert et al. 2014; Pressler 2008) in verschiedenen Altersgruppen isolieren. Zusammenarbeit mit HMGU Institut für Strahlenbiologie Dr. Tapio (02NUK038B). Folgevorhaben von 02NUK007E (Verbundprojekt „Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität“).

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- Aufklärung der funktionellen Änderungen von pathogener Relevanz in mikrovaskulären Endothelzellen (mECs) isoliert aus Herz, Haut, Leber und Lunge von C57BI/6 Mäusen nach Bestrahlung mit unterschiedlichen Strahlendosen (0,2 Gy, 2 Gy, 4 Gy, 8 Gy, 16 Gy).
- Vergleichende phänotypische Charakterisierung von frisch isolierten mECs aus nicht bestrahlten und bestrahlten (2 Gy, 4 Gy, 8 Gy, 16 Gy) Tieren mittels Durchflusszytometrie.
- Analyse der migratorischen Kapazität von mECs unter statischen Kulturbedingungen und unter Fluss-/Scherstressbedingungen (IBIDI System) (Riederer et al. 2008).
- Interaktion von mECs (nicht bestrahlt und bestrahlt) mit Subpopulationen von Leukozyten unter statischen Bedingungen und unter Fluss/Scherstressbedingungen.
- Erfassung der histologischen und immunhistologischen Änderungen von nicht bestrahlten und mit niedrigen Dosen bestrahlten mECs. Quantifizierung der infiltrierenden Lymphozyten.
- Vergleichende Proteom-Analyse von ECs aus Schein-bestrahlten und bestrahlten Geweben von unterschiedlicher Herkunft.
- Vergleichende Transkriptom-Analysen von ECs aus Schein-bestrahlten und bestrahlten Geweben von unterschiedlicher Herkunft.
- Integrierung der Daten zu einem Modell über den biologischen Mechanismus der strahlen-induzierten Pathogenese.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Ad 1. Primäre vitale Endothelzellen (ECs) aus Herz und Lunge, mit einer Reinheit von 97 %, wurden nach in vivo Bestrahlung mit niedrigen Strahlendosen phänotypisch und funktionell charakterisiert. Es zeigte sich dass die Inflammationsmarker ICAM-1, ICAM-2, und VCAM-1 über sehr lange Zeiträume nach Bestrahlung signifikant erhöht blieben. Derzeit werden identische Untersuchungen an Endothelzellen nach höheren Strahlendosen untersucht. Hierbei soll ein Hauptaugenmerk auf Langzeitschäden am Herzen der Mäuse gelegt werden. Die bislang durchgeführten Versuche erlauben es uns, die optimalen Zeitpunkte zu definieren, an denen maximale Veränderungen am Endothel erwartet werden.

Ad 2. Vergleichende Analysen primärer Endothelzellen aus dem Herzen unter statischen und unter Flussbedingungen (IBIDI) weisen bereits signifikante Unterschiede hinsichtlich ihrer Genexpression auf.

Ad 3. Erste Untersuchungen zum Migrationsverhalten von Endothelzellen wurden durchgeführt. Es zeigte sich, dass eine Bestrahlung die migratorischen Eigenschaften von primären Endothelzellen aus dem Herzen verändern kann.

Ad 4. Eine erhöhte Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen führte wie erwartet zu einer verstärkten Adhäsion von Leukozyten an bestrahlte Endothelzellen.

Ad 5. Die Analyse der Marker E-Selectin und Scavenger Receptor CD36 (Fatty acid translocase) zeigten unterschiedliche Expressionsmuster auf Endothelzellen nach Bestrahlung.

Ad 6-7. Eine vergleichende Proteom/Transkriptom Analyse von primären Endothelzellen aus dem Herzen und der Lunge wird in Kooperation mit Frau Soile Tapio durchgeführt. Erste Daten zur Proteom- und Transkriptom-Analyse, die von beiden beteiligten Partnern in Kooperation durchgeführt wurden in 2 Arbeiten publiziert (Azimzadeh et al. J Proteom Res 2013,2015).

Ad 8. Es sind bislang jedoch noch keine mathematischen Modelle entwickelt worden, die die biologischen Mechanismen der strahlen-induzierter Pathogenese exakt beschreiben können.

4. Geplante Weiterarbeiten

Ad 1. Zukünftig sollen neben niedrigen und hohen Strahlendosen auch Teilbestrahlungen am Herzen und der Lunge durchgeführt werden, um die Interaktion der beiden Organsystem auf der Ebene der Endothelzellschädigung besser zu verstehen. Diese Teilbestrahlungen repräsentieren die klinische Situation besser.

Ad 2. Die vergleichenden Genexpressionsanalysen primärer Endothelzellen sollen erweitert werden auf die Untersuchung der Effekte die durch niedrige und hoch-dosierte Bestrahlung ausgelöst werden.

Ad 3. Die migratorische Kapazität soll von primären Endothelzellen untersucht werden, die ein unterschiedliches Expressionsmuster der Adhäsions, Progenitor, Proliferation und Entzündungsmuster aufweisen.

Ad 4. Die Interaktion von Leukozyten und Endothelzellen soll mit Hilfe des IBIDI Systems untersucht werden.

Ad 5. Membran-gebundenes und lösliches, exosomales Hsp70 soll in der Zirkulation von Mäusen vor und nach Bestrahlung des Herzens und der Lunge bestimmt werden, um die Rolle des Stressproteins Hsp70 als potentieller „liquid Biomarker“ für die Wirkung von Strahlen auf Endothelzellen gesunder Gewebe zu charakterisieren. Extrazelluläres Hsp70 kann das Immunsystem entscheidend beeinflussen (Shevtsov & Multhoff 2016; Multhoff et al. 2016).

Ad 6-7. Vergleichende Proteom/Transkriptom Analysen die auch Parameter des Immunsystems beinhalten von primären Endothelzellen nach niedrig und hochdosierter Bestrahlung sollen im Labor von Frau Soile Tapio durchgeführt werden.

Ad 8. Es ist weiter geplant mathematische Modelle zu entwickeln, um biologische Mechanismen der strahlen-induzierter (niedrig- vs hoch-dosiert) Pathogenese zu beschreiben, und um Vorhersagen über potentielle strahlenbiologische Schäden am Normalendothel treffen zu können.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Combs SE, Schmid TE, Vaupel P, Multhoff G.: Stress Response Leading to Resistance in Glioblastoma-The Need for Innovative Radiotherapy (iRT) Concepts. *Cancers* 8(1): E15, 2016.

Shevtsov M, Multhoff G.: Heat shock protein-peptide and HSP-based immunotherapies for the treatment of cancer. *Front Immunol*: 7:171, 2016.

Vaupel P, Multhoff G.: Adenosine can thwart antitumor responses elicited by radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 192(5): 279-87, 2016.

Multhoff G, Habl G, Combs SE.: Rationale of hyperthermia for radio(chemo)therapy and immune responses in patients with bladder cancer: Biological concepts, clinical data, interdisciplinary treatment decisions and biological tumour imaging. *Int J Hyperthermia*: 1-9, 2016 [Epub ahead of print].

Zuwendungsempfänger: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 038B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Endothelzellen: Effekte niedriger, mittlerer und hoher Strahlendosen auf primäre mikrovaskuläre Endothelzellen unterschiedlicher Normalgewebe; Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2015 bis 31.12.2019	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 367.263,00 EUR	Projektleiter: Dr. Tapio	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Ziel des vorliegenden Projektes ist es, die Wirkung niedriger, mittlerer und hoher Dosen ionisierender Strahlung in einem Bereich zwischen 0,2 Gy und 16 Gy auf mikrovaskuläre Endothelzellen (ECs) gewonnen aus unterschiedlichen Normalgeweben zu studieren. Im Besonderen sollen die Interaktionen zwischen mikrovaskulären ECs und Immuneffektorzellen in vitro und im Mausmodell untersucht werden. Wir werden uns auf Herz, Subkutis, Leber und die Lunge als Hochrisiko-Organ konzentrieren.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Vergleichende Proteom-Analyse von ECs aus Schein-bestrahlten und bestrahlten Geweben von unterschiedlicher Herkunft.
- AP2: Vergleichende Transkriptom-Analysen von ECs aus Schein-bestrahlten und bestrahlten Geweben von unterschiedlicher Herkunft.
- AP3: Integrierung der Daten zu einem Modell über den biologischen Mechanismus der strahlen-induzierten Pathogenese.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In dem Zwischenbericht für den Zeitraum 01.07.2015 bis 31.12.2015 ist die etablierte Plattform schon beschrieben. Hieran wurde nichts weiter verändert.

Zusätzlich zu den schon beschriebenen Analysen mit humanen Koronarendothelzellen wurde das Projekt auf sekretierte Proteine und die Auswirkungen letzterer auf nicht bestrahlte Zellen erweitert. Die Analyse des Sekretoms beinhaltet zugleich eine Charakterisierung des Proteoms der Exosomen. Die Betrachtung des Sekretoms und der Empfängerzellen erfolgte vor dem Hintergrund biologische Signalmechanismen, die den sogenannten „Bystander“-Effekt induzieren, zu erfassen und die Relevanz für die Strahlenforschung zu verdeutlichen und neue Erkenntnisse zu gewinnen. Die Proteomanalysen erfolgten an acht biologischen Replikaten der direkt bestrahlten humanen Koronarendothelzellen des zugehörigen Sekretoms der Zellen und dreier Replikate der Empfängerzellen (auch humane Koronarendothelzellen) sowie der zugehörigen scheinbestrahlten Kontrollen. Die Analyse erfolgte auf Basis folgender Qualitätsanforderungen: mindestens zwei einzigartige („unique“) Peptide, eine Deregulierung um

den Faktor zwei und ein q-Wert von kleiner als 0,05. Hieraus resultierten nach Bestrahlung mit 10 Gy in den bestrahlten Zellen 122, im Sekretom 213 und in den Empfängerzellen fünf deregulierte Proteine. Bei Analyse der funktionalen Zusammenhänge der differentiell exprimierten Proteine mittels Ingenuity Pathway Analyse (IPA) -Software zeigte sich, dass insbesondere der Interferon-Signalweg hervortritt, welcher in allen drei untersuchten Zustände durch deregulierte Entzündungsproteine charakterisiert wird. Weiterhin bewirkte die Bestrahlung der Zellen eine Aktivierung des Zellwachstums und eine vermehrte Interaktion der Zellen untereinander. Zugehörige Proteine finden sich ebenfalls in allen drei Zuständen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die erhaltenen Ergebnisse werden auf RNA-Ebene mit Hilfe zielgerichteter Transkriptom-Analyse validiert. Weiterhin dienen Westernblots einer gezielten Validierung bestimmter Proteine. Anknüpfend an die Validierung erfolgt eine Publikation in einem Fachjournal. Laminar Scherspannung aufgrund des Blutflusses ist ein Hauptregulator der Gen- und Proteinexpression und Morphologie in Endothelzellen. Deshalb ist eine Untersuchung derselben, aber im Durchflusssystem wachsenden humanen Koronarendothelzellen nach Bestrahlung geplant, um Realbedingungen möglichst effektiv zu simulieren. Weiterhin ermöglicht uns die vorliegende Analyse die Optimierung des experimentellen Arbeitsablaufs für die Untersuchung der Endothelzellen isoliert vom Normalgewebe in Klinikums rechts der Isar, Arbeitsgruppe Muthoff (Verbundpartner). Diese Proben werden auf dieselbe Weise analysiert und validiert, wie dies in den vorherigen Zwischenberichten und unter 3. beschrieben ist.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Poster: Jos Philipp, Omid Azimzadeh, Juliane Merl-Pham, Donna Lowe, Ken Raj, Michael J. Atkinson und Soile Tapio: Ionizing radiation leads to senescence and inflammation in human coronary artery endothelial cells, EUPA 2016, 22.-25.06.2016, Istanbul

Zuwendungsempfänger: Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz		Förderkennzeichen: 02 NUK 042A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2015 bis 31.08.2018	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 2.095.956,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Blettner	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Vorhabens ist die Erforschung des Zusammenhangs zwischen therapeutischer Strahlenexposition im Kindesalter mit genetischen Veränderungen in Bezug auf Langzeitfolgen. Dies soll mit epidemiologischen Methoden im Rahmen einer Kohorten-Studie zur Auswertung der im DKKR erfassten Zweitumor-Ereignisse untersucht werden (AP1). Mit einer molekularepidemiologischen Fall-Kontroll-Studie werden Zellproben von Personen ohne Tumorereignis mit denen von Patienten von primären und sekundären Tumoren in Bezug auf das Genom und Genexpression vor und nach Bestrahlung verglichen (AP2). Die notwendigen statistischen und bioinformatischen Mittel werden in AP3 entwickelt. Strahlenbedingte epigenetische Veränderungen in der Genregulation werden in AP4 untersucht. Untersuchungen auf genomischer Ebene zur Erforschung spontaner und strahleninduzierter Veränderungen der Telomere (AP7a) und dosimetrische Untersuchungen zur Ganzkörperdosisbelastung durch strahlentherapeutische Behandlungen mittels strahleninduzierter genomischer Läsionen (AP7b) sind geplant.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Epidemiologische Auswertung von im DKKR erfassten Second-Tumor Ereignissen nach therapeutischer Exposition zu Strahlung (SCAR)
- AP2: Fall-Kontroll-Studie zu Krebserkrankungen im Kindesalter und molekularer Epidemiologie (KIKME) - Genomweite Analyse von Unterschieden in der strahlenassoziierten, genetischen Krebs susceptibility
- AP3: Statistische Techniken zur integrativen genomweiten Analyse
- AP4: Copy-Number-Variation und Methylierung vor und nach Bestrahlung
- AP7a: Genomische Stabilität bei Malignomerkkrankungen im Kindesalter
- AP7b: Biologische Dosimetrie nach Radiotherapie
- AP Koord.: Koordination des ISIBELA-Verbundes sowie der Aus- und Weiterbildung.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Mit den vom DKKR erhaltenen und aufgearbeiteten Daten wurden kumulative Inzidenzen berechnet und Inzidenzraten im Vergleich zur allgemeinen Krebsinzidenz in Rheinland-Pfalz und der BRD gerechnet. Für die Projektteile 2 und 3 wurden verschiedene Datenquellen auf ihre Verwendbarkeit geprüft und das Protokoll zur technischen Vorgehensweise begonnen
- AP2: In ersten Anschreibewellen wurden die Patienten mit Sekundärneoplasie (SN) und die dazu gematchten Patienten mit Primärneoplasie (PN) zur Rekrutierung vom DKKR angeschrieben. Die Rekrutierungen wurden anschließend in der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie durchgeführt, die ersten Fibroblastenzelllinien dort kultiviert und erste Vorversuche durchgeführt.

- AP3: Die Genexpressions- sowie Methylierungsrohdaten, die in den Vorversuchen von AP2 und AP4 anfielen, wurden prozessiert und mit univariaten statistischen Verfahren ausgewertet. Deep Belief Netzwerke (DBNs), ein „Deep Learning“ Ansatz, wurden auf ihre Tauglichkeit für die Auswertung von hochdimensionalen „single nucleotide polymorphism“ (SNP) Daten getestet. Eine Simulationsstudie ergab, dass SNP Muster mit einer moderaten Stichprobengröße gut durch DBNs gelernt werden können.
- AP4: Es wurden mit einer SN-, einer PN- und vier Kontroll-Zelllinien Versuche durchgeführt: Aus diesen Ziellinien wurden nach der Bestrahlung mit (0, 2, 5, 8) Gy und der Abernte nach 15 min, 2 h und 24 h die RNA und DNA isoliert. Genomweite Methylierungsanalysen wurden in Kooperation mit Würzburg für die Kontrollzelllinien durchgeführt. Diese werden derzeit ausgewertet und mit den RNA-Sequenzierungsdaten korreliert. Es wurden erste CGH-Datensätze generiert. Hybridisierungen einer PN- und einer SN-Ziellinie werden während des Forschungsaufenthaltes in Würzburg von der Doktorandin durchgeführt (Sept.-Okt.2016). Die Zellkulturen für das FISH-Experiment wurden mit (0, 2, 5, 8) Gy bestrahlt, fixiert und hybridisiert. Teilauswertungen liegen für zwei Kontrollzelllinien vor. Alle Versuche sind etabliert und alle Kooperationen verlaufen wie geplant.
- AP7a: Erste Bestrahlungsexperimente mit 3 Triplets, d. h. 9 Zelllinien von 3 gematchten Spendern (Kontrolle, PN und SN) der GenkiK/ KIKME I Fibroblasten, wurden erfolgreich durchgeführt.
- AP7b: Mit der Patientenrekrutierung und Auswertung genomischer Strahlenschäden in peripheren Leukozyten wurde begonnen. Bisher konnte ein Patient eingeschlossen werden. Vergleichswerte für die Bestrahlungstechniken (Orthovoltgerät *versus* Linearbeschleuniger) liegen daher noch nicht vor.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Im Rahmen der deskriptiven Analyse werden noch Internationale Vergleichszahlen erhoben und in Bezug mit den deutschen SN-Inzidenzen gestellt. Für die Erhebung der Therapiedaten im Rahmen der Projektteile 2 und 3 werden die im Hause vorhandenen Erhebungsdatenbanken angepasst und weiterentwickelt.
- AP2: Im Verlauf der nächsten Monate werden vom DKKR weitere Probanden angeschrieben und erinnert sowie von der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie weitere Rekrutierungen durchgeführt. Des Weiteren werden die bereits kultivierten Zellen Bestrahlungsversuchen unterzogen. Für die weitere Auswertung werden DNA und RNA extrahiert.
- AP3: Die Anpassung von DBNs sowie Deep Boltzmann Machines (DBMs) an SNP Daten wird optimiert. Dabei kommt eine Institutseigene Implementierung der Lernalgorithmen zum Einsatz. Zur verbesserten Anpassung der Netzwerke werden verschiedene Regularisierungstechniken entwickelt und evaluiert. Die Evaluation erfolgt mit Hilfe des 1000-Genomes Datensatzes sowie simulierten Daten. Zur Erhöhung der Stichprobengröße werden zusätzliche SNP Daten beantragt. Parallel werden weitere Methylierungs- und Genexpressionsdaten aus AP2 und AP4 analysiert.
- AP4: Es wird die weitere Bearbeitung des Triplets (Leukämie, Mucoepidermoid-Karzinom, je drei Zelllinien) und der entsprechenden Kontrollen durchgeführt. Die erhobenen Datensätze werden durch einen Bachelor-FH-Studenten unter Anleitung der Mitarbeiter von AP3 ausgewertet und miteinander korreliert. Es werden Bestätigungsexperimente vorbereitet und durchgeführt (QPCR, BisPCR Immuno-Fish). Die 3D FISH-Experimente sowie die Hybridisierung der übrigen Objektträger der 3D-FISH Versuchsreihe werden ausgewertet. Anschließend werden die Ergebnisse für die Untersuchung der GenKIK/ KIKME Fibroblasten angewendet.
- AP7a: Sukzessive Kultivierung und Bestrahlung der GenkiK/ KIKME I Fibroblasten und parallele Auswertung der gewonnen Proben.
- AP7b: Fortlaufende Patientenrekrutierung.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- AP3: Vorträge auf der DagStat2016, Göttingen: Evaluation of sample size estimation tools for RNA-seq differential expression - Alicia Poplawski, Harald Binder
Exploring the landscape of DNA repair mutations using deep learning for DNA-Seq data and filtering by external knowledge - Moritz Hess, Danuta Galetzka, Sebastian Zahnreich, Thomas Hankeln, Heinz Schmidberger, Maria Blettner, Manuela Marron and Harald Binder

Zuwendungsempfänger: Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstr. 21, 55122 Mainz		Förderkennzeichen: 02 NUK 042B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2015 bis 31.08.2018	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 518.880,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Hankeln	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Der Forschungsverbund ISIBELA verfolgt das übergeordnete Ziel, den Zusammenhang zwischen einer Strahlenexposition und der Entstehung von Folgeoplasien bei Primärtumoren im Kindesalter zu erforschen. Die Verbundpartner (Universitätsmedizin Mainz, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Technische Universität Darmstadt, Leibniz Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie Bremen) untersuchen die Fragestellung unter Anwendung epidemiologischer, biostatistischer, radiobiologischer, zell- und molekularbiologischer sowie genetischer Arbeitstechniken. Durch Anwendung von Hochdurchsatz-Genomforschung sollen insbesondere mögliche genetische Prädispositionen für die Entstehung strahleninduzierter Krebserkrankungen aufgedeckt werden. Erkenntnisse zur strahleninduzierten Karzinogenese könnten zu einer Optimierung strahlentherapeutischer Behandlungsansätze führen.

Im Teilprojekt B an der Johannes Gutenberg Universität Mainz werden standardisierte Verfahren zur Anwendung von Hochdurchsatz-Sequenzierungstechnologie (NGS) im Rahmen multizentrischer epidemiologischer Studien entwickelt und die entsprechenden Sequenzdaten für das Projekt produziert (Teilprojekt 8).

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Absprache und Synchronisierung der Arbeitsschritte für die NGS-Analysen
- AP2: RNA-Sequenzierung von Zellkultur-Proben vor und nach radioaktiver Bestrahlung
- AP3: DNA-Sequenzierung des Genoms ausgewählter Probanden
- AP4: Replikation der genetischen Daten in einem zweiten unabhängigen Probandenkollektiv

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In der betreffenden Förderperiode wurden im Rahmen von Arbeitstreffen, Telefonkonferenzen und bilateralen Kontakten die Abläufe der Probenverarbeitung für die Arbeitspakete 2 (RNA-Sequenzierung) und 3 (Genomsequenzierung) diskutiert und definiert. Demnach erhält unsere Core Unit Nucleic Acids Analysis (CUNA) das entsprechende Probenmaterial für die Herstellung von RNA- und DNA-Sequenzierbibliotheken zentral von der AG Prof. Schmidtberger, bei der die Ausgangsproben auch zentral gelagert werden. Als technische Vorarbeit haben wir RNA- und DNA-Extraktionskits von zwei namhaften Herstellern vergleichend getestet und die erhaltenen Nucleinsäuren durch Qubit- und Bioanalyzer-Analytik auf Qualität und Ausbeute bewertet. In Absprache mit parallel durchgeführten Experimenten der anderen Projektpartner haben wir uns auf die Verwendung von Kits eines der beiden Hersteller verständigt. Diese Vereinheitlichung ist für die Reproduzierbarkeit der RNASeq-Genexpressionsmessungen von Bedeutung. Es wurde zudem vereinbart, idealerweise für die Nucleinsäure-Extraktion auf einheitliche Chargen des Kitherstellers zurückzugreifen. Um Batch-Effekte zu vermeiden, sollen direkt zu vergleichende Proben (z. B. Zelllinien-RNA eines Probanden mit und ohne Bestrahlung) bei der Probengewinnung und der NGS-Sequenzierung immer parallel prozessiert werden.

Im Rahmen der geplanten Vorversuche haben wir uns mit den Projektpartnern darauf geeinigt, dass Zelllinien von drei verschiedenen Kontrollprobanden mit jeweils neun Proben für die RNA-Seq generiert werden sollen. Insgesamt erwarten wir in Kürze zunächst 27 Zelllinien-Proben (je dreimal 0 mGy unbestrahlt, 50 mGy Einmalstrahlendosis, 2000 mGy Einmalstrahlendosis). Für alle drei Bestrahlungsintensitäten soll je ein Experiment nach 15 Minuten, nach 2 Stunden und nach 24 Stunden beendet und die RNA extrahiert werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Proben für die RNA-Seq der Vorversuche werden getestet, welche Strahlendosis und welche Behandlungszeit die maximalen Effekte in der Änderung der Genexpression erzeugen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH, Achterstr.30, 28359 Bremen		Förderkennzeichen: 02 NUK 042C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2015 bis 31.08.2018	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 438.337,00 EUR	Projektleiter: Dr. Marron	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Die Erforschung des Zusammenhangs zwischen Strahlenexposition und Krebsentstehung im Kindesalter sowie der Entwicklung von Folgeneoplasien als Langzeitfolge stellen das übergeordnete Ziel des ISIBELA Forschungsverbundes dar. Die enge Zusammenarbeit mit weiteren drei Verbundpartnern (Universitätsmedizin Mainz, Johannes Gutenberg-Universität Mainz und Technische Universität Darmstadt) verknüpft verschiedenste Herangehensweisen aus der molekularen Epidemiologie, der Biostatistik, der Genomik, der Molekularbiologie und der Radiodosimetrie. Durch diese umfassende Betrachtung der Zusammenhänge von strahleninduzierten Krebserkrankungen und genetischer Disposition können grundlegende Informationen zu den Mechanismen der Karzinogenese gewonnen werden. Diese können zu Optimierungen in der Strahlentherapie herangezogen werden und als Grundlage zur Entwicklung von Markern für eine genetische Krebsdisposition nach Expositionen durch Strahlung (z. B. nach Strahlentherapie oder Strahlenunfällen) dienen. Das Teilprojekt C am Standort Bremen ist dabei für die wissenschaftliche Leitung des Arbeitspaketes 2 (AP2) des ISIBELA Verbundes zuständig. Dieses Arbeitspaket beschäftigt sich mit der Durchführung der molekular-epidemiologischen Fall-Kontroll-Studie KIKME (Krebserkrankungen im Kindesalter und molekulare Epidemiologie) und der genomweiten Identifizierung von Genen und Gen-Strahlen-Interaktionen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Leitung und Design der Fall-Kontroll-Studie KIKME, in der ehemalige Kinderkrebspatienten mit und ohne Folgeneoplasie sowie krebsfreie Kontroll-Probanden miteinander verglichen werden
- AP2: Genomweite Identifizierung von Genen und Gen-Strahlen-Interaktionen durch die Kombination von Bestrahlungsexperimenten an Probandenzelllinien der KIKME Studie mit Methoden der Hochdurchsatz-Entschlüsselung von Genomen und Transkriptomen
- AP3: Weitere Auswertung der erhobenen KIKME Studiendaten, insbesondere die lebenslange medizinische Strahlenbelastung unter Berücksichtigung von Chemotherapie sowie das familiäre Auftreten von Erkrankungen
- AP4: Als Vertrauensstelle in einer essentiellen Schlüsselposition die Verantwortung für die Mehrfachpseudonymisierung der Proben und Untersuchungsergebnisse für alle Projektpartner

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die Vorversuche wurden wie geplant durchgeführt, um statistische und biologische Hintergründe zur Anzahl der Zelllinienversuche mit verschiedenen Bestrahlungsdosen (0 mGy, 50mGy, 2000 mGy) und Messzeitpunkten (15 Minuten, 2 Stunden, 24 Stunden) zu evaluieren. Für die Vorversuche wurden von

drei verschiedenen Kontrollprobanden aus der Pilotstudie jeweils neun Proben von gezählten und G0 synchronisierten Zelllinien hochgezogen, so dass insgesamt 27 Proben mit Zelllinien vorlagen. Für jeden Probanden wurden jeweils 3 Proben den 3 verschiedenen Bestrahlungsdosen ausgesetzt und je ein Experiment nach 15 Minuten, nach 2 Stunden und nach 24 Stunden beendet und die RNA extrahiert. Insgesamt wurden bei der RNA-Sequenzierung 14502 Gene detektiert. Die Anzahl über- oder unter-exprimierter Gene nimmt bei der Niedrigdosis-Bestrahlung mit der Zeit ab (1067 Gene nach 15 Minuten, 837 Gene nach 2 Stunden, 160 nach 24 Stunden). Bei der Hochdosis-Bestrahlung lässt sich hingegen nach 2 Stunden die höchste Anzahl über- oder unter-exprimierter Gene beobachten (1781 Gene nach 15 Minuten, 2370 Gene nach 2 Stunden, 2247 Gene nach 24 Stunden). Nach Adjustierung der Werte für multiples Testen (false discovery rate (FDR) < 0.05) sind insgesamt weniger Gene (134 Gene) ausschließlich nach der Hochdosisbestrahlung differentiell exprimiert.

Die Umprogrammierung der Studiendatenbank an die Gegebenheiten der Hauptstudie wurde finalisiert. Ebenfalls wurde mit der Programmierung der Proben-Datenbank begonnen, um die Dokumentation der Fibroblastenzelllinien, Speichel- und Blutproben systematisch zu gewährleisten. Wie geplant wurden alle deutschen Kliniken, in denen Kinderkrebspatienten behandelt werden, über das Studienvorhaben informiert, um sie auf eventuelle Rückfragen der ehemaligen Krebspatienten vorzubereiten. Für die überarbeiteten Studienunterlagen und die Entnahme von Speichelproben wurde ein Amendement zum Ethikantrag gestellt. Das positive Ethikvotum wurde am 04. April 2016 für dieses Amendement ausgesprochen.

Im April 2016 startete die Rekrutierung der Fälle. In den ersten beiden Wellen wurden insgesamt 89 Personen mit Folgeneoplasie und 32 Personen mit Primärneoplasie vom Deutschen Kinderkrebsregister angeschrieben. Die Einwilligungsrates liegt aktuell für SN-Fälle bei 17 % und für PN-Fälle bei 13 %. Die meistgenannten Gründe für eine Nicht-Teilnahme sind bei 62 % der Nicht-Teilnehmer dabei „weiter Anfahrtsweg“ und „zeitlicher Aufwand“. Da einige angeschriebene Fälle zur Studienteilnahme nicht nach Mainz reisen konnten, wurde ein mobiles Rekrutierungskonzept entwickelt. Für diese Vor-Ort-Rekrutierungen werden die behandelnden Hautärzte der Teilnehmer oder andere niedergelassene Hautärzte gebeten, das ärztliche Aufklärungsgespräch zu führen, die Einwilligungserklärung gemeinsam mit dem Teilnehmer zu unterschreiben und die Hautstanze zu entnehmen. Die Leistung kann als ärztliche Privatleistung abgerechnet werden. Für den Hin- und Rücktransport der Hautbiopsien zum Hautarzt vor Ort werden spezielle Versandpakete mit Nährmedium erworben und ein Express-Kurierdienst beauftragt, welcher eine Auslieferung des lebenden Zellmaterials innerhalb von 24 Stunden gewährleistet. Der Fragebogen und das Set zur Speichelentnahme werden inklusive eines freien Rückumschlags direkt an den Probanden geschickt. Das Interview zu Krebserkrankungen in der Familie wird nach Terminabsprache bei diesen Vor-Ort-Rekrutierungen telefonisch durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die erwartete Einwilligungsrates der Fälle konnte bisher nicht erreicht werden. Um die geplanten Fallzahlen rekrutieren zu können, soll den angeschriebenen Fällen von Beginn an die Rekrutierung vor Ort angeboten werden. Dafür werden neue Verfahrensanweisungen entwickelt und sowohl die Rekrutierungsunterlagen als auch die Studien-Datenbank angepasst. Bereits angeschriebene Probanden sollen mit diesem Angebot erneut kontaktiert werden.

Die Programmierung der Proben-Datenbank soll abgeschlossen werden. Im Laufe der nächsten sechs Monate werden die ersten Daten in die Datenbanken eingepflegt und überprüft sowie, wenn möglich, erste Matching-Gruppen (1 SN, 3 PN, 4 CO) gebildet. Wegen der fehlenden differentiellen Genexpression bei den Vorversuchen mit 50 mGy sollen weitere Vorversuche zu etwas höheren Niedrigdosis-Bereichen (z. B. 100 mGy) durchgeführt werden. Des Weiteren soll mit der Rekrutierung der Kontrollen in der Unfallchirurgie Mainz begonnen werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 042D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2015 bis 31.08.2018	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 805.884,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Löbrich	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Gesamtziel des Vorhabens liegt in der Erforschung des Zusammenhangs zwischen einer genetischen Prädisposition und der Entstehung von Krebs im Kindesalter. Die Rekrutierung der Probanden, Etablierung der Zelllinien, molekulare/zelluläre Untersuchungen werden von verschiedenen Arbeitsgruppen durchgeführt, die eng verzahnt arbeiten. Schwerpunkt der von der Arbeitsgruppe Prof. Löbrich durchgeführten Arbeitspakete 5 und 6 ist es, zelluläre Untersuchungen mit molekularen Analysen zu komplementieren, um einen tieferen Einblick in die einer Tumorentstehung zugrunde liegenden molekulargenetischen Ursachen zu erlangen. Dabei wird untersucht, inwieweit sich Checkpoint- und Reparaturkapazität im Hinblick auf für die Krebsentstehung vorbelasteten Personen von gesunden Probanden unterscheidet. Genomische Analysen sollen Einblick in mögliche genetische Ursachen der Krebsentstehung liefern. Schließlich sollen die Daten der verschiedenen Endpunkte korreliert und gemeinsam veröffentlicht werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP5: DSB-Reparatur- und G2/M-Checkpoint-Messungen und Genomanalysen prädisponierter Personen
Im Rahmen des ISIMEP-Projekts wurden rund 40 Zelllinien aus Biopsien von Patienten mit einer sekundären Neoplasie nach einem Ersttumor im Kindesalter sowie Zelllinien aus Biopsien von Patienten mit einer primären Neoplasie im Kindesalter ohne Folgeneoplasie auf ihre Checkpoint- und Reparaturkapazität untersucht. Diese Untersuchungen werden nun an 20 neu etablierten, gematchten Kontrollzelllinien gesunder Probanden durchgeführt. Außerdem sollen von allen insgesamt 60 Zelllinien molekulargenetische Analysen durchgeführt und eventuell vorliegende genomische Auffälligkeiten in Genen der DNA-Reparatur oder Zellzykluskontrolle mit dem zellulären Verhalten korreliert werden. Auffällige Zelllinien werden schließlich eingehenden Reparatur- und Zellzyklusstudien unterzogen.

AP6: Identifizierung genetischer Prädispositionen der spontanen und strahleninduzierten Karzinogenese im Zusammenhang mit Doppelstrangbrüchen und Zellzykluskontrolle
Nach der Induktion von DNA-Doppelstrangbrüchen (DSBs) durch z. B. Röntgenstrahlung verlangsamen Zellzyklus-Checkpoints die Proliferation, um den Reparaturmechanismen Zeit für die Beseitigung der Läsionen zur Verfügung zu stellen. Störungen in der DNA-Schadensantwort können zu einer erhöhten Chromosomeninstabilität und letztlich zur Entstehung von Krebs führen. Die im Rahmen des Kooperationsprojektes AP2 rekrutierten ca. 300 Zelllinien aller drei Patientengruppen (primäre Neoplasie, sekundäre Neoplasie und gesunde Kontrollgruppe) werden mit einem halbautomatischem Screening-Verfahren auf ihr Zellzyklusverhalten und ihre Reparaturkapazität nach hohen und niedrigen Dosen ionisierender Strahlung untersucht. Diese Daten werden statistisch ausgewertet und mit den epidemiologischen und molekulargenetischen Resultaten korreliert.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP5 und AP6:

Analog zu den Zelllinien aus der ersten Förderperiode (ISIMEP, 20 Zelllinien aus Biopsien von Patienten mit Zweitumor nach Ersttumor im Kindesalter sowie von 20 Zelllinien aus Biopsien von Patienten mit Ersttumor im Kindesalter ohne Zweitumor) wurden bei unserem Kooperationspartner in Mainz 20 gesunde, gematchte Probanden rekrutiert, von denen ebenfalls Zelllinien etabliert werden konnten. Diese sollen auf ihre Reparatur-Kapazität und Checkpoint-Sensitivität untersucht werden. Diese Zelllinien wurden im vorhergehenden Berichtszeitraum nach Darmstadt transferiert und kryokonserviert. Alle Zelllinien wurden inzwischen aufgetaut, expandiert und pro Zelllinie jeweils 10 Röhrchen erneut kryokonserviert. Die Methode zur Kultivierung, Bestrahlung und Färbung der Zellen konnte im aktuellen Berichtszeitraum mithilfe einer Testzelllinie weiter optimiert werden. Wir orientieren uns hier an den in der ersten Förderperiode etablierten Kultivierungs- und Analyseverfahren. Die Experimente werden nun vollständig unter Verwendung von 24-well Glasplatten durchgeführt. Dieses Verfahren garantiert zum einen eine hohe Standardisierung während sämtlicher Färbe- und Analyseprozesse, zum anderen können die Proben mit geringerem Zeit- und Arbeitsaufwand parallel behandelt werden. Diese Umstellung erforderte gleichzeitig eine Validierung der Bestrahlungsparameter. Daher wurden detaillierte dosimetrische Messungen an unserem Röntengerät vorgenommen, um zu gewährleisten, dass trotz einer Änderung der Kultivierungsgefäße die Zellen bei der Behandlung mit Röntgenstrahlen exakt der gleichen Strahlendosis wie in den vorausgegangenen Versuchen ausgesetzt sind. Des Weiteren wurden Homogenitätsmessungen innerhalb des Strahlungskegels durchgeführt, damit sichergestellt ist, dass über die gesamte Abmessung der Multiwell-Platte keine signifikanten Schwankungen der Strahlendosis auftreten. Darüber hinaus wurde die Software zur automatischen Quantifizierung der durch Röntgenstrahlung induzierten γ H2AX-Foci weiterentwickelt und unter Verwendung einer Testzelllinie eingehend auf ihre Genauigkeit geprüft. Aktuell wird der erste Satz mit 24 verschiedenen Zelllinien aufgetaut und für die Experimente vorbereitet.

Im Rahmen von AP6 soll untersucht werden, inwieweit sich die Checkpoint-Sensitivität und die DSB-Reparaturkapazität von genetisch im Hinblick auf die Krebsentstehung vorbelasteten Personen von denen gesunder Personen unterscheidet. In diesem Teilprojekt sollen die Fallzahlen der Probanden anhand der Zelllinien aus der KIKME-Studie Phase II deutlich erhöht werden. Auch hier konnte durch die oben beschriebenen Optimierungsschritte die Standardisierung der teil-automatisierten Messung der DSB-Reparaturkapazität erheblich verbessert werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP5: Exom-Sequenzierung:

Derzeit stehen wir noch in Verhandlung mit verschiedenen Anbietern, welche die Exom-Sequenzierung der insgesamt 60 Zelllinien durchführen sollen. Da es aber für jeden der Anbieter grundsätzlich praktikabler ist, sämtliche 60 Proben simultan zu verarbeiten, ist geplant, alle 60 Zelllinien sukzessiv für die Sequenzierung zu expandieren und aufzubereiten.

Reparatur-Kapazität:

Die jetzt startenden Experimente mit den ersten 24 Zelllinien werden fortgeführt und auf alle 60 vorliegenden Zelllinien ausgedehnt, da inzwischen die Verfahren zur Kultivierung, Färbung und softwaregestützten Auswertung seit dem Ende des Vorgängerprojektes ISIMEP weiter verbessert wurden.

AP6: Die im Rahmen der KIKME-Studie Phase II rekrutierten Zelllinien werden nach erfolgter Pseudonymisierung nach Darmstadt verbracht, dort vervielfältigt, kryokonserviert und ebenfalls auf ihre Reparatur-Kapazität und Checkpoint-Sensitivität untersucht. Die Ergebnisse sollen mit den bisherigen Daten aus der GenKIK-Studie verglichen werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Forschungszentrum Jülich GmbH, Wilhelm-Johnen-Str. , 52428 Jülich		Förderkennzeichen: 02 NUK 043A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt COLLAR: Komplexe DNA-Läsionen und deren Bedeutung für die zelluläre Antwort nach Bestrahlung, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2015 bis 30.06.2018	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 569.567,00 EUR	Projektleiter: Dr. Kriehuber	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Zentrales Ziel des Vorhabens ist die Charakterisierung der zellzyklusabhängigen zellulären DNA-Schadensantwort nach Induktion von DNA-Doppelstrangbrüchen (DSB) unterschiedlicher Komplexität in Abhängigkeit der Lokalisation des Schadens im Chromatin. Hierbei soll im Besonderen aufgeklärt werden, welche Faktoren die Auswahl der involvierten Reparaturprozesse bestimmen und inwieweit die unterschiedliche Komplexität der DNA-Läsionen die Güte (Fehlerhaftigkeit) der Reparatur beeinflussen und wie dies sich in der zyto- und genotoxischen Schädigung der Zellen widerspiegelt.

Hierzu sollen über geeignete Auger Elektronen Emitter (AEE) unterschiedlicher Halbwertszeiten, Energien und durchschnittlich emittierten Elektronen pro Zerfall und über diverse β -Emitter DNA-Läsionen von unterschiedlicher Komplexität in die DNA eingeführt werden. Aufgrund der kurzen Reichweite von Auger Elektronen soll durch gezielte Positionierung der AEE über AEE-markiertem-UdR und AEE-markierten DNA Triplex-bildenden Oligonukleotiden exklusiv Bereiche des Eu- und Heterochromatins geschädigt werden und die Qualität der Schadensprozessierung in Relation zur Lokalisation und Komplexität des induzierten DSB zellzyklusabhängig untersucht werden. Über gezielte Schädigung von eingeführten DNA-Konstrukten soll des Weiteren die molekulare Signatur von Mutationsereignissen charakterisiert werden. Die genexpressionsbasierte Analyse von Signalwegen soll Hinweise darauf geben, welche zellulären Prozesse die Auswahl der involvierten Reparaturmechanismen steuern.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Projekt ist in 2 Arbeitspakete/Hauptfragestellungen untergliedert:

AP1: Wie unterscheidet sich die Reparatur von komplexen DSB die in heterochromatischen Bereichen lokalisiert sind im Vergleich zu euchromatisch lokalisierten DSB? Dazu soll in synchronisierten Jurkat, SCL-II und NIH 3T3 Zellen ein Puls-Labeling mit ^{125}I -UdR/ ^{123}I -UdR oder ^3H -UdR in früher bzw. später S-Phase durchgeführt werden, so dass exklusiv entweder eu- bzw. heterochromatische Bereiche der DNA gelabelt werden. Nachfolgend soll der Einfluss der Schäden in hetero- und euchromatischen Bereichen auf Zellzyklusverlauf, die DSB Reparatur und die Genexpression untersucht werden.

AP2: Wie unterscheidet sich die Qualität der Reparatur von DSBs unterschiedlicher Komplexität auf dem Level des einzelnen Bruches? Zu diesem Zweck soll ein Genreporterkonstrukt erstellt und stabil in das Genom von SCL-II Zellen integriert werden. Der verwendete Genreporter verfügt über TFO-Bindesequenzen, so dass mit Hilfe von ^{125}I und ^{131}I markierten TFOs sequenzspezifische Schäden, unterschiedlicher Komplexität erzeugt werden können. Nach Reparatur der induzierten DNA-Läsionen soll das Konstrukt mittels einer Pull-Down Reaktion aus der genomischen DNA der Zellen aufgereinigt und hinsichtlich Mutationsfrequenz, -typ und -lokation untersucht werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Zur Untersuchung, ob komplexe DNA-Läsionen nach Exposition mit DNA-assoziierten AEE Einfluss auf die DSB-Reparatur haben, wurden NIH/3T3 Zellen über 24 h mit I-125-UdR gelabelt und anschließend für mehrere Wochen eingefroren, um ca. 50 Zerfälle pro Zelle zu akkumulieren. NIH/3T3 Zellen, die im gefrorenen Zustand mit 4 Gy γ -bestrahlt und gelagert wurden, dienten als Referenz. Die Untersuchung der DNA-Reparaturkinetik mittels γ -H2AX Foci Analyse zeigte für beide Strahlenqualitäten eine vergleichbare Kinetik, mit einer stetigen Zunahme der Foci/Zelle mit einem Maximum von ca. 20 Foci/Zelle 1 h nach Auftauen der Zellen. Inwieweit signifikante Unterschiede bei der anschließenden Abnahme der Foci/Zelle über die Zeit vorliegen, ist noch nicht abschließend geklärt.
- AP2: Die spezifische Triplex-Bildung, der radionuklid-markierten TFO, an den Genreporter-Vektor konnte erfolgreich nachgewiesen werden. Weiterhin wurden I-125 markierte TFO in die bereits erstellten SCL-II Klone (SCL-II p2RT) eingebracht und nach Zerfallsakkumulation auf zyto- und genotoxische Effekte untersucht als auch für weitere Analysen die genomische DNA isoliert. Dabei zeigte sich ein hohes Maß an DNA Schädigung und eine deutlich verminderte Überlebensrate in den SCL-II p2RT Zellen. Die Effizienz des Pull-Down Systems konnte durch eine optimierte Proteinsynthese deutlich erhöht werden, so dass in Vorversuchen zwischen 70.000 und 80.000 auswertbare Kolonien ermittelt werden konnten.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Die gleichen Zellen, die bzgl. γ -H2AX Foci nach Exposition mit I-125-UdR und γ -Strahlen untersucht wurden, sollen auch in Bezug auf die Induktion von 53BP1 analysiert werden.
- AP2: Erprobung des Pull-Down Systems an DNA Isolaten von bestrahlten SCL-II p2RT Zellen zur Überprüfung der bisher erreichten Effizienz.
Weiterhin soll die bereits gezeigte Triplex-Bildung zwischen radionuklid-markiertem TFO und dem Genreporter-Vektor auch in intakten Zellen nachgewiesen werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen		Förderkennzeichen: 02 NUK 043B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt COLLAR: Komplexe DNA-Läsionen und deren Bedeutung für die zelluläre Antwort nach Bestrahlung, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2015 bis 30.06.2018	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.167.912,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Iliakis	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

1.1 UDE-1: Untersuchung der biologischen Effekte komplexer DNA-Läsionen in der Form von DSB-Clustern mit Hilfe eines eigens entwickelten Modellsystems zur gezielten Induktion von DSB mit einer Restriktionsendonuklease (I-SceI).

1.2 UDE-2: Weiterentwicklung des vorliegenden Modellsystems zur Induktion von DSB Clustern. Dazu sollen Systeme zur induzierbaren Expression und Destabilisierung von I-SceI eingeführt werden. Diese würden eine bessere zeitliche Kontrolle der DSB-Induktion und dadurch eine bessere Approximation der Situation nach Exposition an ionisierende Strahlung ermöglichen.

1.3 UDE-3: Der Effekt der erhöhten DSB Komplexität durch kombinierte Behandlung mit Cisplatin und ionisierende Strahlung (IR) auf die Strahlensensitivierung von Lungenkarzinomen

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

2.1 UDE-1: Bereits vorhandene klonale CHO Zelllinien mit Integrationen des Systems zur Induktion von DSB-Clustern sollen um Klone mit zusätzlichen Integrationen erweitert werden. Das System soll in eine immortalisierte humane Fibroblasten-Zelllinie eingebracht und eine Batterie an Klonen mit unterschiedlicher Anzahl von Integrationen generiert werden. Der Einfluss der DSB-Cluster auf das Zellüberleben in sämtlichen klonalen Zelllinien soll getestet werden. Der Einfluss von DSB-Clustern auf die Entstehung von chromosomalen Aberrationen soll bestimmt werden. Die Einwirkung von DSB-Clustern auf die genomische Stabilität soll anhand der Detektion einer Vielzahl genomischer Veränderungen durch Next Generation Sequencing (NGS) untersucht werden. Der Einfluss der Abstände zwischen den I-SceI Sites auf die Letalität des Clusters wird geprüft. Die Auswirkung von DSB-Clustern mit inkompatiblen Enden sowie der Resektion auf die Zellletalität wird ermittelt.

2.2 UDE-2: Parameter für eine regulierte Aktivierung der I-SceI Endonuklease im Zellkern sollen ermittelt werden. Dafür wird die Expression von mit Glucocorticoid-Rezeptor- (GCR) und Destabilisierungsdomänen (DD) gekoppelter I-SceI Proteine in Abhängigkeit der Konzentrationen der jeweiligen Liganden und ihrer Inkubationszeiten und die daraus resultierende Induktion von DSB gemessen. Im Folgenden soll das System zur induzier- und regulierbaren Expression von I-SceI in die im Rahmen von AP3 generierten Zelllinien, die bereits Integrationen des Systems zur Induktion von DSB-Clustern durch I-SceI enthalten, eingebracht werden. Dies ermöglicht eine bessere zeitliche Kontrolle der DSB Induktion und erlaubt es, den Prozess der Transfektion und den damit verbundenen Stress für die Zellen zu vermeiden. In den so erzeugten modifizierten Zellklonen sollen dann ebenfalls das Zellüberleben, die Bildung von Chromosomenaberrationen sowie weitere genomische Alterationen (NGS) in Folge der Induktion von DSB-Clustern untersucht werden.

2.3 UDE-3: Mögliche Parameter für die Cisplatin- und Strahlenresistenz werden gesucht und Strategien entwickelt um diese zu umgehen. Hierzu wollen wir die Wirkung von Cisplatin und IR induzierten komplexen DNA Schäden auf die Checkpoint-Aktivierung im Zellzyklus, die Wahl der Reparaturwege, genomische Instabilität und Strahlenempfindlichkeit in nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomzelllinien (NSCLC) bewerten. Die Beziehung zwischen diesen funktionellen Endpunkten und möglichen Prädiktoren (Aktivierung unterschiedlicher Reparaturwege, Zellzyklusphasenabhängigkeit, Akkumulation residueller Schäden während fraktionierter Bestrahlung, die Chromatinstruktur, d. h. Histonmodifizierungen und EGFR Status der Zellen) werden analysiert.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

3.1 UDE-1: Experimente mit dem erweiterten Repertoire von Zelllinien wurden unter optimierten Transfektionsbedingungen durchgeführt. Dabei konnten die in vorigen Experimenten gefundenen Tendenzen bestätigt werden, wobei dank der verbesserten Bedingungen wesentlich deutlichere Effekte beobachtet werden konnten. Es konnte erstmalig gezeigt werden, dass neben dem Abstand der Schnittstellen auch deren Orientierung einen wichtigen Faktor für die Komplexität eines Clusters darstellt. Versuchsreihen mit verschiedenen Inhibitoren konnten zudem frühere Beobachtungen stützen und ergänzen, die zeigten, dass das c-NHEJ eine wichtige Rolle bei der Reparatur von einfachen Brüchen spielt, während alt-EJ eine bedeutsame Rolle bei der Reparatur von komplexen DSB-Clustern spielt. Die Sequenzierung von reparierten Brüchen ergab, dass DSB-Cluster mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Auftreten von größeren Deletionen, während einfache DSB nur selten zu kleinen Sequenzveränderungen führen. Gewonnene NGS Daten in humanen Zellen werden analysiert zur Methodenetablierung. Erste Ergebnisse aus diesem Projekt wurden, gemeinsam mit Daten aus einem vorangegangenen Projekt, zu einer Publikation zusammengefasst und kürzlich veröffentlicht.

3.2 UDE-2: Experimente mit regulierbarer Induktion und Degradation von I-SceI, zeigten das γ H2A-foci an einfachen Brüchen schneller verschwinden, als an DSB-Clustern. Zytogenetische Untersuchungen erbrachten, dass komplexere DSB ein höheres Risiko für das Entstehen von Chromosomenaberrationen bergen, als einfache DSB. Bei Verwendung des regulierbaren I-SceI Systems war jedoch eine deutlich niedrigere Rate von Aberrationen nach einfachen Brüchen zu beobachten als nach transienter Transfektion. Trotz erfolgreicher Verwendung des stabil integrierten, regulierbaren I-SceI Systems, kommt es gelegentlich zum Verlust der Induzierbarkeit in manchen Zelllinien nach einigen Passagen. Zurzeit werden Versuche unternommen die Selektionsmarker des Systems gegen alternative Resistenzen auszutauschen um einen Verlust von Integrationen vorzubeugen und als mögliche Ursache auszuschließen.

3.3 UDE-3: Der Einfluss von Cisplatin auf die Aktivierung der Reparatursignalwege nach Bestrahlung wurde mittels γ H2AX und Rad51 Reparaturfoci in zwei NSCLC Zelllinien weiter untersucht. Vorbehandlung mit Cisplatin vor der Bestrahlung führt zu einer deutlichen Reduktion der initialen Bildung γ H2AX und Rad51 Reparaturfoci. Das klonogene Überleben wurde nach unterschiedlichen Behandlungszeiten mit Cisplatin und in unterschiedlichen Wachstumsphasen (G1- bzw. S-Phase angereicherte Populationen) untersucht. Tendenziell höhere Sensitivierung wurde beobachtet, wenn die Cisplatinvorbehandlung und die anschließende Bestrahlung in konfluenten im Vergleich zu exponentiell wachsenden Zellen erfolgten. Cisplatinbehandlung führt zu einer geringen Erhöhung der G2/M Population nach einstündiger Behandlung aber zu einer deutlichen Erhöhung nach 24 stündiger Behandlung. Cisplatin (0,5 μ M) in Kombination mit Bestrahlung führt zu einer deutlichen Reduzierung der Bestrahlungsdosis zur 50 % igen Tumorkontrolle (TCD50).

4. Geplante Weiterarbeiten

4.1 UDE-1: Bereits vorhandenen Sanger-Sequenzierungsergebnisse sollen um NGS Daten erweitert werden. Der Einfluss von Resektion auf die Entstehung von Chromosomenaberrationen soll untersucht werden.

4.1 UDE-2: Es wird versucht werden die Ursachen für den gelegentlich auftretenden Verlust der Induzierbarkeit in einigen der Zelllinien zu erkennen und das Problem zu beheben. Zytogenetische und Immunofluoreszenz Untersuchungen werden fortgesetzt.

4.3 UDE-3: Einfluss der CP und IR auf die Reparatur von DSB, das klonogene Überleben und dessen Abhängigkeit von unterschiedlichen Wachstumsphasen wird in weiteren Zelllinien untersucht. Weitere Minimonolayerexperimente, ebenfalls nach Behandlung in unterschiedlichen Zellzyklusphasen, werden durchgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Schipler, A., Mladenova, V., Soni, A., Nikolov, V., Saha, J., Mladenov, E. and Iliakis, G.: Chromosome thripsis by DNA double strand break clusters causes enhanced cell lethality, chromosomal translocations and 53BP1-recruitment; *Nucleic acids research*, DOI: 10.1093/nar/gkw487

Zuwendungsempfänger: Universität Rostock, Universitätsplatz 1, 18055 Rostock		Förderkennzeichen: 02 NUK 043C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt COLLAR: Komplexe DNA-Läsionen und deren Bedeutung für die zelluläre Antwort nach Bestrahlung, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2015 bis 30.06.2018	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 237.438,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Wolkenhauer	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Die transkriptionellen Veränderungen nach DNA Schädigungen werden basierend auf Messungen von Genexpressionsdaten durch das Collar-Konsortium sowie von Datenerhebungen externer Quellen (TRANSFAC, String Datenbank) genutzt um genregulatorische Netzwerke, die zelluläre Mechanismen und regulatorische Interaktionen von DNA Schadensantworten beschreiben, vorher zu sagen. Zu diesem Zweck werden neue Herangehensweisen für die Kombination heterogener Netzwerkinterferenzen entwickelt und anhand von Computermodellen und experimentellen Genexpressionsdaten evaluiert. In Zusammenarbeit mit der Universität Duisburg-Essen und dem Forschungszentrum Jülich wird ein bioinformatischer Arbeitsablauf für die Datenanalyse von Sequenzierungen zu Genexpressionen erstellt und in Folge dessen zelluläre Antworten nach unterschiedlich komplexen Doppelstrangbrüchen untersucht. Außerdem werden die durch Doppelstrangbrüchen induzierten Einflüsse auf Hetero- und Euchromatin (via ^{125}I -UdR) in den drei Zellzyklusphasen (G2, G1, S Phase) untersucht. Das Rahmenkonzept beinhaltet eine multivariate, statistische Analyse, Algorithmen zur Mustererkennung und eine funktionelle Analyse wichtiger Signalwege, die aktive Veränderungen zeigen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Identifizierung und Auswahl von öffentlich verfügbaren und geeigneten Genexpressionsdatensätzen
- AP2: Entwicklung eines halbautomatischen bioinformatischen Arbeitsablaufes für die Analyse von Genexpressionsdaten und weiterführenden Datentypen
- AP3: Untersuchung von genomweiten Expressionsveränderungen nach der Anpassung und der zielgerichteten Schädigung an Hetero- und Euchromatin
- AP4: Vorhersage von genregulatorischen Netzwerken die zelluläre Antworten nach strahlungsinduzierten DNA-Doppelstrangbrüchen aufzeigen
- AP5: Entwicklung eines Arbeitsablaufes für die Prozessierung von „Next Generation Sequencing“ Daten um genomische Veränderungen, generiert durch Anhäufung von Doppelstrangbrüchen, aufklären zu können

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Die Literaturrecherche der öffentlich verfügbaren Datensätze wurde fortgesetzt und durch Daten zu nicht kodierenden RNAs, Proteinen, dem Metabolom und dem Epigenom vervollständigt. Darüber hinaus wurde eine wissenschaftliche Zusammenfassung über das Thema: „Ionizing radiation and the DNA damage response: The impact of omics technologies and integrative network approaches“ für eine Veröffentlichung vorbereitet.
- AP2: Die Consensus-Sequenz orientierte Methode für die Identifizierung von differentiell exprimierten Genen wird um die Benutzung von Netzwerkschlussfolgerungen erweitert. Unser entwickelter Arbeitsablauf für Genexpressionsanalysen (TRAPLINE) wurde optimiert und als Docker-Image zur Verfügung gestellt. Dadurch wurde eine Hochskalierung der Analyse ermöglicht und die Verwendung eines Rechenclusters unterstützt.
- AP5: Weiterhin wurde eine Verbesserung der Implementierung unseres vorliegenden Arbeitsablaufes für die Identifikation von strukturellen Variationen im Genom in den Bereichen zwischen 30 und 50.000 bp vorgenommen. Diesbezüglich wurde für die Evaluierung und Etablierung der strukturellen Variationen ein neuer Algorithmus entwickelt um falsch positive Transkripte zu identifizieren. Dazu wurde ein Score-System für die Validierung der gefundenen Transkripte eingeführt. Damit die Wiederverwendung des zu erarbeitenden Workflows sichergestellt werden kann, wurden Strategien zur Implementierung in verschiedenen Workflow Management Systemen aktualisiert und erweitert (Galaxy, Docker).

4. Geplante Weiterarbeiten

Es werden miRNA Microarray Datensätze mit Relevanz zu Strahlenbiologie auf Integrationspotential geprüft. Anhand der ausgewählten Tools für die Identifizierung und Validierung von strukturellen DNA Variationen wird mit Hilfe von Testdaten, die durch die Projektpartner bereitgestellt werden, der vorliegende Workflow evaluiert. Die Integration der Tools in ein Workflow Management System (Galaxy, Docker) wurde begonnen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Freiesleben S., Hecker M., Zettl UK., Fuellen G., Taher L.: „Analysis of microRNA and Gene Expression Profiles in Multiple Sclerosis: Integrating Interaction Data to Uncover Regulatory Mechanisms. (Nature Scientific Reports, in Begutachtung)

Wolfien M., Wolkenhauer O.: Posterpreis: „Junge Wissenschaft 2016“ verliehen durch die Hanns-Martin Schleyer und Heinz Nixdorf Stiftung auf dem Interdisziplinären Förderkongress Junge Wissenschaft und Praxis - Medizin 4.0 in Berlin (Charité)

Freiesleben S., Wolfien M.: Posterpräsentation auf der Summer School für „Integration of Data and Models in Medicine“ in Warnemünde 2016

Zuwendungsempfänger: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 045A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt INSTRA: Integrative Langzeitstudie zur Wirkung niedriger Strahlendosen in der Maus; Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2016 bis 31.12.2018	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 988.930,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Graw	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In der Frage niedriger Dosen ionisierender Strahlen besteht dringender Forschungsbedarf sowohl hinsichtlich der Dosis-Wirkungs-Beziehungen als auch hinsichtlich der biologischen Mechanismen. Bereits vor Beginn des Projekts wurden die Mäuse einmalig im Alter von 10 Wochen mit Dosen zwischen 0 Gy und 0,5 Gy (60Co) bestrahlt und die Auswirkungen auf das Auge und das Verhalten der Mäuse beiderlei Geschlechts im Verlauf der folgenden 2 Jahre betrachtet. In dieser Zeit wurden systematisch biologische Proben verschiedener Organe, Blutzellen und Plasma gesammelt. Diese Proben werden mit vielfältigen molekularen und „OMICS“-Untersuchungen einschließlich einer systembiologischen Analyse auf strahleninduzierte Veränderungen untersucht. Das Ziel des Verbundes ist es, ein ganzheitliches Verständnis der Wirkung niedriger Dosen ionisierender Strahlen auf einen Säugetierorganismus zu erhalten. Das Vorhaben leistet einen Beitrag zum Förderschwerpunkt „Strahlenforschung“ und hier insbesondere zur Nachwuchsförderung auf dem Gebiet der Strahlenbiologie im Rahmen des „Kompetenzverbund Strahlenforschung - KVSF“.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Die Augengruppe (HMGU-Auge; Jochen Graw; AP1) untersucht die Auswirkungen niedriger Strahlendosen auf die Linse und die Retina.

Das Verhaltensteam (HMGU-Verhalten; Sabine Hölter; AP2) untersucht die Auswirkungen niedriger Strahlendosen auf das Verhalten von Mäusen und Veränderungen im Gehirn.

Die Transkriptomgruppe (HMGU-ZYTO, Kristian Unger, AP5) analysiert die Transkriptome in einen Teil der asservierten Organe.

Die Bestrahlungsgruppe (HMGU-AMSD, Helmut Schlattl; Z1) berät die Projektpartner hinsichtlich einer optimierten Bestrahlungsplanung betreut den nötigen Anlagenbetrieb.

Die Pathologie-Gruppe (HMGU-Patho, Frauke Neff; Z2) führt eine standardisierte Sektion der wichtigsten Organe aller Mäuse aus der Studie durch.

Die Datenintegrations-Gruppe (HMGU-ICB, Fabian Theis; Z3) verknüpft die Daten der einzelnen Arbeitspakete und führt eine systembiologische Analyse durch.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Augenuntersuchungen (HMGU-Auge; Jochen Graw)

Die Histologie für Augen 4 h und 24 h nach der Bestrahlung zeigt keine morphologische Veränderung bei bestrahlten und unbestrahlten Mäusen. Bei Augen von heterozygoten Mutanten 4 h nach der Bestrahlung mit 0.5 Gy ist die Anfärbung mit 8-Oxoguanosin stärker.

AP2: Verhalten (HMGU-Verhalten; Sabine Hölter)

Die Analysen der Verhaltenstests zeigen, dass unabhängig vom Genotyp die meisten Effekte bei der höchsten Strahlendosis von 0.5 Gy auftreten. Bei Wildtyp-Männchen beeinträchtigt die Dosis von 0,5 Gy das soziale/olfaktorische Gedächtnis und die Spontanaktivität.

AP5: Transkriptomanalyse (HMGU-ZYTO; Kristian Unger)

Schilddrüsengewebe wurde auf Objektträger präpariert und HE-Färbungen durchgeführt. Die Extraktion von total-RNA und die Kontrolle ihrer Qualität zeigten, dass alle Präparate die Voraussetzung für die geplante Transkriptomanalyse erfüllen.

Z1: Bestrahlung (HMGU-AMSD; Helmut Schlattl)

Im Berichtszeitraum wurde keine Bestrahlung durchgeführt.

Z2: Pathologie (HMGU-PATHO; Frauke Neff)

Untersuchungen an spontan verstorbenen Tieren haben einen Hinweis auf eine erhöhte Anzahl sarkomatöser Tumoren in den bestrahlten Tieren gegeben.

Z3: Datenintegration (HMGU-ICB; Fabian Theis)

Es wurde der Speicherbedarf für den Server ermittelt und die Beschaffung vorbereitet.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Augenuntersuchungen (HMGU-Auge; Jochen Graw)

Die Histologie und Immunhistochemie der Linsen bestrahlter Tiere wird fortgesetzt und durch Bestrahlungsversuche mit Linsenepithelzellen und Linsen-Organokulturen ergänzt. Die Mäuse für eine teilweise Wiederholung des Bestrahlungsexperiments werden gezüchtet (s. AP2).

AP2: Verhalten (HMGU-Verhalten; Sabine Hölter)

Es werden die Gehirnschnitte mit verschiedenen Markern analysiert, die Aufschluss geben über Veränderungen der adulten Neurogenese bzw. der proliferativen Kapazität neuronaler Stammzellen, und über das Vorliegen von Entzündungsprozessen. Um die Ergebnisse der 4-Monats-Daten zu verifizieren, wird das entsprechende Bestrahlungsexperiment wiederholt.

AP5: Transkriptomanalyse (HMGU-ZYTO; Kristian Unger)

Im nächsten Schritt erfolgt die Extraktion von total-RNA aus den makrodissezierten Schnitten und Qualitätskontrolle bezüglich Reinheit und Integrität).

Z1: Bestrahlung (HMGU-AMSD; Helmut Schlattl)

Es werden die geplanten Bestrahlungen an Mäusen sowie Organ- und Zellkulturen durchgeführt.

Z2: Pathologie (HMGU-PATHO; Frauke Neff)

Auf histomorphologischer Ebene sind Veränderungen im Bereich der Seneszenz, der Apoptoserate, der Entzündungsreaktion sowie der DNA-Reparatur zu erwarten, diese Aspekte werden immunhistochemisch und durch In-situ-Hybridisierung untersucht.

Z3: Datenintegration (HMGU-ICB; Fabian Theis)

Es wird der Server zur Datenintegration beschafft.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Bundesamt für Strahlenschutz, Willy-Brandt-Str. 5, 38226 Salzgitter		Förderkennzeichen: 02 NUK 045B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt INSTRA: Integrative Langzeitstudie zur Wirkung niedriger Strahlendosen in der Maus; Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2016 bis 31.12.2018	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 262.634,00 EUR	Projektleiter: Dr. Kulka	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In der Frage niedriger Dosen ionisierender Strahlen besteht dringender Forschungsbedarf sowohl hinsichtlich der Dosis-Wirkungs-Beziehungen als auch hinsichtlich der biologischen Mechanismen. Bereits vor Beginn des Projekts wurden die Mäuse einmalig im Alter von 10 Wochen mit Dosen zwischen 0 Gy und 0,5 Gy (^{60}Co) bestrahlt und die Auswirkungen auf das Auge und das Verhalten der Mäuse beiderlei Geschlechts im Verlauf der folgenden 2 Jahre betrachtet. In dieser Zeit wurden systematisch biologische Proben verschiedener Organe, Blutzellen und Plasma gesammelt. Diese Proben werden mit vielfältigen molekularen und „OMICS“-Untersuchungen einschließlich einer systembiologischen Analyse auf strahleninduzierte Veränderungen untersucht. Das Ziel des Verbundes ist es, ein ganzheitliches Verständnis der Wirkung niedriger Dosen ionisierender Strahlen auf einen Säugetierorganismus zu erhalten. Das Vorhaben leistet einen Beitrag zum Förderschwerpunkt „Strahlenforschung“ und hier insbesondere zur Nachwuchsförderung auf dem Gebiet der Strahlenbiologie im Rahmen des „Kompetenzverbund Strahlenforschung - KVSF“.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Untersuchungen von Markern für Herz-Kreislauf- und Entzündungserkrankungen (AP3; Ulrike Kulka, Sabine Hornhardt, Maria Gomolka, Monika Hauptmann, Ute Rößler):

AP1: Untersuchungen am Plasma:

Das gesammelte und isolierte Blutplasma wird für die Bestimmung inflammatorischer Faktoren und Stoffwechselmetaboliten verwendet.

AP2: Untersuchungen an der Milz:

Durch Proteomanalysen wurden Proteine identifiziert, die möglicherweise als Kandidaten für Strahlenempfindlichkeit angesehen werden können. Diese Daten wurden an humanen lymphblastoiden Zelllinien und Fibroblastenzellen erhoben und sollen nun an den Milzzellen der Mäuse verifiziert werden.

AP3: Untersuchungen an der Leber:

In kryokonserviertem Material der Mäuseleber soll die Strahlenantwort auf der Ebene der Phosphoproteine mittels Proteomics untersucht werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Untersuchungen am Plasma: Die geplanten Untersuchungen von inflammatorischen Faktoren in wissenschaftlich-technischer Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Dr. Stefan Lehr am Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie des Deutschen Diabetes Zentrum Düsseldorf (Unterauftragnehmer) bearbeitet. Dabei werden mit Hilfe des Multiplex Immunassays Veränderungen in bekannten strahlenantwortrelevanten Cytokinen/Chemokinen durchgeführt. Dazu hielt Dr. S. Lehr am 12.2.2016 einen öffentlichen Vortrag über Methode und Möglichkeiten mit anschließender Diskussion mit den Verbundpartnern. Dabei wurden die Assays ausgewählt und die Probenauswahl diskutiert.
- AP2: Untersuchungen an der Milz: Die Untersuchung von Kandidatenproteinen in Milzextrakten wird mittels Westernblot-Methode durchgeführt. Die Untersuchungen werden durchgeführt, wenn alle Milzextrakte (s. 3) hergestellt wurden.
- AP3: Untersuchungen an der Leber: In Kooperation mit dem EU-geförderten Projekt DoReMi wurden bereits Tests zur Aufarbeitung von Leberproben und Auftrennung der Proteinextrakte mittels DIGE-Technik durchgeführt. Massenspektrometrische Analysen von Proteinen dieser Tests zeigten, dass auf eine vorherige Abtrennung von Blutproteinen aus den Proteinextrakten möglicherweise verzichtet werden kann. Aus diesen Testergebnissen wurde ein Protokoll zur Herstellung und Auftrennung der Leberproteinextrakte entwickelt und kann auf die wertvollen Proben angewendet werden. Testversuche zum Nachweis von Phosphoproteinen in 2D-Gelen wurden durchgeführt. Das BfS beteiligte sich an allen Arbeiten zur Asservierung der Mausorgane.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Untersuchungen am Plasma: Nachdem die Strategie und Auswahl der Proben abgeschlossen ist, werden die Proben zusammengestellt und dem Kooperationspartner zugesandt. Anschließend werden die Messergebnisse ausgewertet.
- AP2: Untersuchungen an der Milz: Nach den Testversuchen können nun die Milzextrakte der kryokonservierten Proben hergestellt und bearbeitet werden.
- AP3: Untersuchungen an der Leber: Ein Protokoll zur Herstellung und Auftrennung von Leberproteinextrakten wurde erstellt. Ein Konzept zur Bearbeitung der zahlreichen Proben wird erstellt. Nach Herstellung der Leberextrakte können die Untersuchungen begonnen werden. Weitere Testversuche zur Identifizierung von Phosphoproteinen werden durchgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München	Förderkennzeichen: 02 NUK 045C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt INSTRA: Integrative Langzeitstudie zur Wirkung niedriger Strahlendosen in der Maus; Teilprojekt C	
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung	
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2016 bis 31.12.2018	Berichtszeitraum: 01.01.2016 bis 30.06.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 208.353,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Atkinson

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In der Frage niedriger Dosen ionisierender Strahlen besteht dringender Forschungsbedarf sowohl hinsichtlich der Dosis-Wirkungs-Beziehungen als auch hinsichtlich der biologischen Mechanismen. Bereits vor Beginn des Projekts wurden die Mäuse einmalig im Alter von 10 Wochen mit Dosen zwischen 0 Gy und 0,5 Gy (60 Co) bestrahlt und die Auswirkungen auf das Auge und das Verhalten der Mäuse beiderlei Geschlechts im Verlauf der folgenden 2 Jahre betrachtet. In dieser Zeit wurden systematisch biologische Proben verschiedener Organe, Blutzellen und Plasma gesammelt. Diese Proben werden mit vielfältigen molekularen und „OMICS“-Untersuchungen einschließlich einer systembiologischen Analyse auf strahleninduzierte Veränderungen untersucht. Das Ziel des Verbundes ist es, ein ganzheitliches Verständnis der Wirkung niedriger Dosen ionisierender Strahlen auf einen Säugetierorganismus zu erhalten. Das Vorhaben leistet einen Beitrag zum Förderschwerpunkt „Strahlenforschung“ und hier insbesondere zur Nachwuchsförderung auf dem Gebiet der Strahlenbiologie im Rahmen des „Kompetenzverbund Strahlenforschung - KVSF“.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP4: Vergleichende Proteom-Analyse Gehirn, Herz und mesenchymalen Stammzellen Schein-bestrahlter und bestrahlter Wildtyp- und heterozygoter (Ercc2) Mausmutanten.

Die Wirkung ionisierender Strahlung wird in Abhängigkeit von Dosis, Zeit und Geschlecht 4, 12 und 18 Monate nach Bestrahlung untersucht. Erkenntnisse der In-vivo-Beobachtungen im Gehirn werden in vitro unter Verwendung zweier Zellmodelle (HT22- und NTera2-Zellen) vertieft. Dabei soll spezifisch die Auswirkung der Bestrahlung auf die Differenzierung dopaminergener Neurone untersucht werden.

Bei der Proteom-Analyse mesenchymaler Stammzellen (MSCs) von Wildtyp- und heterozygoter Mausmutanten liegt der Fokus auf Proteinen, die mit dem Verlust der Stammzell-Multipotenz, Differenzierung und Seneszenz in Zusammenhang stehen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Eine der Herausforderungen der "omics"-Studien ist die Gewinnung von Protein und RNA, sowohl in hoher Qualität als auch Quantität, aus kleinen Mengen Biomaterial. Dazu wurden verschiedene Lysierungs-Puffer und Protokolle ausprobiert und optimiert. Ein qualitativer sowie quantitativer Proteinvergleich wurde mittels flüssig-chromatographischer massenspektrometrischen (LS-MS/MS) Analyse durchgeführt. Dabei erzielte die Verwendung des mirVana™-PARIS™-Kits die beste Ausbeute bezüglich Konzentration sowie Bandbreite der Proteine. Ein weiterer Vorteil dieser Lysierungsmethode ist die gleichzeitige Isolierung von Protein und RNA.

Die Analysen der Verhaltenstests zeigen, dass unabhängig vom Genotyp die meisten Effekte 18 Monate nach Bestrahlung auftreten. Aufgrund dieser Daten wurde mit der Analyse der Hippocampi dieser Mäuse begonnen. Für das Protein-Profiling wurde eine makierungsfreie („label-free“) LS-MS/MS Quantifizierung durchgeführt und mit der Software „Progenesis“ analysiert. Die Ergebnisse der Proteom-Analyse werden derzeit bezüglich Strahlen-, Geschlechter- und Genotyp-Effekt unter Verwendung des Software-Tool „INGENUITY“ bioinformatisch ausgewertet. Dabei werden die betroffenen Proteinnetzwerke identifiziert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Zentral koordinierende Proteine der betroffenen Signalwege werden mit Immunblot- und ELISA-Analysen validiert. Zudem wird die extrahierte RNA durch gezielt quantitative Transkriptom-Analyse untersucht. Auf diesen Daten basierend ausgewählte micro-RNAs werden unter Einsatz von echtzeit-PCR-basiertem miRNA-Nachweis (Taq-Man) gemessen. Anschließend werden die in vivo gewonnen Erkenntnisse unter Verwendung zweier Zellmodelle (HT22- und Ntera2-Zellen) vertieft. HT22-Zellen sind immortalisierte Neurone von murinen Hippocampus-Zellen, die schon als Modellsystem für die Untersuchung der Wirkung ionisierender Strahlung verwendet worden sind. Die humane embryonale Karzinom-Stammzelllinie Ntera2 dient als Modellsystem, um den Effekt von Strahlung auf den Differenzierungsprozess von Stammzellen zu terminal differenzierten Zellen zu untersuchen.












Die Herzproben werden parallel zu den Gehirnproben nach gleichem Ablauf bearbeitet. Die ausgewerteten LS-MS/MS Proteom-Daten werden wiederum anhand von Transkriptom-Analysen und Immunblot-Techniken validiert.

Für die Proteom-Analyse der MSCs, die aus dem Knochenmark der zu untersuchenden Tiere isoliert wurden, werden kurzzeitig in vitro propagiert und hinsichtlich der Expression von Stammzell-Markern charakterisiert. Speziell werden Proteine untersucht, die mit Verlust der Stammzell-Multipotenz, mit einer verstärkten spontanen Differenzierung sowie beschleunigter Seneszenz im Zusammenhang stehen.



5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

3 Verzeichnis der Forschungsstellen

AREVA GmbH, Paul-Gossen-Str. 100, 91052 Erlangen	
02 NUK 041C	Verbundprojekt PANAS: Untersuchungen zu passiven Nachzerfallswärme-Abfuhrsystemen; Teilprojekt C: Übertragung auf industrielle Anwendungen von neuen Modellen zu Verdampfung, Kondensation und Zweiphasen-Naturumlaufstabilität in einem passiven Wärmetransportsystem  62
Bundesamt für Strahlenschutz, Willy-Brandt-Str. 5, 38226 Salzgitter	
02 NUK 024A	Verbundprojekt ZiSS: Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die Strahlenüberempfindlichkeit und –resistenz beeinflussen; Teilprojekt 1  120
02 NUK 035D	Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Marker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt D  190
02 NUK 045B	Verbundprojekt INSTRA: Integrative Langzeitstudie zur Wirkung niedriger Strahlendosen in der Maus; Teilprojekt B  228
Charité - Universitätsmedizin Berlin, Hindenburgdamm 30, 14195 Berlin	
02 NUK 024E	Verbundprojekt ZiSS: Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die Strahlenüberempfindlichkeit und –resistenz beeinflussen; Teilprojekt 5  128
Elbe Kliniken Stade-Buxtehude GmbH, Bremervörder Str. 111, 21682 Stade	
02 NUK 036B	Verbundprojekt KAU VIR: Kombination statt Addition – UV bis IR Strahlung in der Krebsentstehung und Alterung, Teilprojekt B  196
Forschungszentrum Jülich GmbH, Wilhelm-Johnen-Straße, 52428 Jülich	
02 NUK 020E	Verbundprojekt f-Kom: Untersuchungen zum grundlegenden Verständnis der selektiven Komplexierung von f-Elementen; Teilprojekt E  74
02 NUK 021A	Verbundprojekt Conditioning: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung langlebiger Radionuklide mittels Einbau in endlagerrelevante Keramiken; Teilprojekt A  76
02 NUK 039D	Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethoden, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt D  96
02 NUK 043A	Verbundprojekt COLLAR: Komplexe DNA-Läsionen und deren Bedeutung für die zelluläre Antwort nach Bestrahlung, Teilprojekt A  220
Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung angewandter Forschung e. V., Hansastr. 27 c, 80686 München	
02 NUK 022B	Verbundprojekt In-Ex: Innovative Extinktionsphotometrie zur Charakterisierung eines Mehrkomponenten-Aerosols und zur Feuchtemessung; Teilprojekt B: Extinktionsspektrometer zur Feuchtemessung in gemischtphasigen Systemen für die nukleare Sicherheitsforschung  16






Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Schlossplatz 4, 91054 Erlangen
--

- 02 NUK 017G Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt G  118
- 02 NUK 034D Verbundprojekt NeuroRad: Ein Ansatz zur Bewertung neurologischer Strahlenschäden, Teilprojekt D  182




Friedrich-Schiller-Universität Jena, Fürstengraben 1, 07743 Jena





- 02 NUK 030C Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt C  152

GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Planckstr. 1, 64291 Darmstadt
--








- 02 NUK 017A Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt A  106
- 02 NUK 025A Verbundprojekt Pränatale Entwicklung: In-vitro-Untersuchungen zur Wirkung von dicht und dünn ionisierender Strahlung auf die pränatale Entwicklung; Teilprojekt 1  130
- 02 NUK 031D Verbundprojekt LET: Simulation von Hoch-LET-Effekten mittels fokussierter Niedrig-LET-Strahlung; Teilprojekt D  172
- 02 NUK 034C Verbundprojekt NeuroRad: Ein Ansatz zur Bewertung neurologischer Strahlenschäden, Teilprojekt C  180
- 02 NUK 037A Verbundprojekt VERCHROMT: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung, Teilprojekt A  202

Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden


- 02 NUK 021B Verbundprojekt Conditioning: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung langlebiger Radionuklide mittels Einbau in endlagerrelevante Keramiken; Teilprojekt B  78
- 02 NUK 021CX Verbundprojekt Conditioning: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung langlebiger Radionuklide mittels Einbau in endlagerrelevante Keramiken; Teilprojekt CX  80
- 02 NUK 023B Verbundprojekt SAVE: Sicherheitsrelevante Analyse des Verhaltens von Armaturen, Kreiselpumpen und Einlaufgeometrien unter Berücksichtigung störfallbedingter Belastungen; Teilprojekt B: Untersuchung von Zweiphasenströmungen in einer Kreiselpumpe und in Armaturen mittels tomographischer Bildgebungsverfahren  24

- 02 NUK 027C** Verbundprojekt SINABEL: Sicherheit der Nasslager für abgebrannte Brennelemente: Experimentelle Analyse, Modellbildung und Validierung für System- und CFD-Codes; Teilprojekt C: Analyse und CFD-Modellentwicklung der Strömungszustände in ausdampfenden Brennelementen  34
- 02 NUK 028B** Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt B: Druckwasserreaktor-Störfallanalysen unter Verwendung des Severe-Accident-Code ATHLET-CD  42
- 02 NUK 030F** Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt F  158
- 02 NUK 041B** Verbundprojekt PANAS: Untersuchungen zu passiven Nachzerfallswärme-Abfuhrsystemen; Teilprojekt B: Untersuchungen zu Kondensationsprozessen im Notkondensator und numerische Simulation einer passiven Wärmeabfuhrkette  60


<p>Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg</p>

- 02 NUK 024B** Verbundprojekt ZiSS: Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die Strahlenüberempfindlichkeit und –resistenz beeinflussen; Teilprojekt 2  122
- 02 NUK 026A** Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt A  136
- 02 NUK 030A** Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt C  148
- 02 NUK 031C** Verbundprojekt LET: Simulation von Hoch-LET-Effekten mittels fokussierter Niedrig-LET-Strahlung; Teilprojekt A  170
- 02 NUK 038B** Verbundprojekt Endothelzellen: Effekte niedriger, mittlerer und hoher Strahlendosen auf primäre mikrovaskuläre Endothelzellen unterschiedlicher Normalgewebe; Teilprojekt B  210
- 02 NUK 039B** Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethoden, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt B  92
- 02 NUK 045A** Verbundprojekt INTRA: Integrative Langzeitstudie zur Wirkung niedriger Strahlendosen in der Maus; Teilprojekt A  226


<p>Hochschule Albstadt-Sigmaringen, Anton-Günther-Str. 51, 72488 Sigmaringen</p>


- 02 NUK 025BX** Verbundprojekt Pränatale Entwicklung: In-vitro-Untersuchungen zur Wirkung von dicht und dünn ionisierender Strahlung auf die pränatale Entwicklung; Teilprojekt 2  132

<p>Hochschule für angewandte Wissenschaften – Fachhochschule Aschaffenburg, Würzburger Str. 45, 63743 Aschaffenburg</p>
--


- 02 NUK 025C** Verbundprojekt Pränatale Entwicklung: In-vitro-Untersuchungen zur Wirkung von dicht und dünn ionisierender Strahlung auf die pränatale Entwicklung; Teilprojekt 3  134

- | | |
|--------------|--|
| 02 NUK 030I | Hochschule Ravensburg-Weingarten, Doggenriedstr., 88250 Weingarten
Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt I 📖 164 |
| 02 NUK 027D | Hochschule Zittau/Görlitz, Theodor-Körner-Allee 16, 02763 Zittau
Verbundprojekt SINABEL: Sicherheit der Nasslager für abgebrannte Brennelemente: Experimentelle Analyse, Modellbildung und Validierung für System- und CFD-Dodes; Teilprojekt D: Dichtegeliebene vertikale Austauschbewegungen und radiales Strahlungsverhalten 📖 36 |
| 02 NUK 036AX | IUF – Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gGmbH, Auf'm Hennekamp 50, 40225 Düsseldorf
Verbundprojekt KAUVIR: Kombination statt Addition – UV bis IR Strahlung in der Krebsentstehung und Alterung, Teilprojekt A 📖 194 |
| 02 NUK 036C | Verbundprojekt KAUVIR: Kombination statt Addition – UV bis IR Strahlung in der Krebsentstehung und Alterung, Teilprojekt C 📖 198 |
| 02 NUK 017F | Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Grüneburgplatz 1, 60323 Frankfurt am Main
Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt F 📖 116 |
| 02 NUK 021F | Verbundprojekt Conditioning: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung langlebiger Radionuklide mittels Einbau in endlagerrelevante Keramiken; Teilprojekt F 📖 86 |
| 02 NUK 042B | Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstr. 21, 55122 Mainz
Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt B 📖 214 |
| 02 NUK 044B | Verbundprojekt SIRIUS: Sekundärionisation radioaktiver Isotope zur ortsaufgelösten Ultrapurenanalyse, Teilprojekt B 📖 102 |
| 02 NUK 028D | Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Kaiserstr. 12, 76131 Karlsruhe
Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt D: Erweiterung und Validierung des COCOSYS Codes für die Analyse des passiven Containment-Kühlsystems 📖 46 |
| 02 NUK 024C | Klinikum der Universität München, Lindwurmstr. 2a, 80333 München
Verbundprojekt ZiSS: Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die Strahlenüberempfindlichkeit und –resistenz beeinflussen; Teilprojekt 3 📖 124 |
| 02 NUK 026F | Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München
Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt F 📖 146 |


02 NUK 031B Verbundprojekt LET: Simulation von Hoch-LET-Effekten mittels fokussierter Niedrig-LET-Strahlung; Teilprojekt B  168

02 NUK 038A Verbundprojekt Endothelzellen: Effekte niedriger, mittlerer und hoher Strahlendosen auf primäre mikrovaskuläre Endothelzellen unterschiedlicher Normalgewebe; Teilprojekt A  208


KSB Aktiengesellschaft, Johann-Klein-Str. 9, 67227 Frankenthal (Pfalz)

02 NUK 023D Verbundprojekt SAVE: Sicherheitsrelevante Analyse des Verhaltens von Armaturen, Kreiselpumpen und Einlaufgeometrien unter Berücksichtigung störfallbedingter Belastungen; Teilprojekt D: Experimentelle Qualifizierung von Armaturen unter Normal- und Störfallbedingungen zur Entwicklung verifizierter Methoden  28


Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH, Achterstr. 30, 28359 Bremen

02 NUK 042C Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt C  216


Leibniz Universität Hannover, Welfengarten 1, 30167 Hannover

02 NUK 021G Verbundprojekt Conditioning: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung langlebiger Radionuklide mittels Einbau in endlagerrelevante Keramiken; Teilprojekt G  88


02 NUK 030D Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt D  154


02 NUK 044A Verbundprojekt SIRIUS: Sekundärionisation radioaktiver Isotope zur orts aufgelösten Ultrapurenanalyse, Teilprojekt A  100


Medipan GmbH, Ludwig-Erhard-Ring 3, 15827 Dahlewitz


02 NUK 035E Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Marker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt E  192


Rheinisch Westfälische Technische Hochschule Aachen, Templergraben 55, 52062 Aachen

02 NUK 021D Verbundprojekt Conditioning: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung langlebiger Radionuklide mittels Einbau in endlagerrelevante Keramiken; Teilprojekt D  82


02 NUK 021E Verbundprojekt Conditioning: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung langlebiger Radionuklide mittels Einbau in endlagerrelevante Keramiken; Teilprojekt E  84

02 NUK 022A Verbundprojekt In-Ex: Innovative Extinktionsphotometrie zur Charakterisierung eines Mehrkomponenten-Aerosols und zur Feuchtemessung; Teilprojekt A: Qualifizierung innovativer Extinktionsphotometrie  14


02 NUK 022C Verbundprojekt In-Ex: Innovative Extinktionsphotometrie zur Charakterisierung eines Mehrkomponenten-Aerosols und zur Feuchtemessung; Teilprojekt C: Entwicklung eines effizienten Auswertalgorithmus zur Mie-Inversion  18

- 02 NUK 028A Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt A: Analyse von Containment-Phänomenen zur Optimierung von Störfallmaßnahmen  40


Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Regina-Pacis-Weg 3, 53113 Bonn


- 02 NUK 019F Verbundprojekt ImmoRad: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung langlebiger Radionuklide durch die Wechselwirkung mit endlagerrelevanten Sekundärphasen; Teilprojekt F  68

Ruhr-Universität Bochum, Universitätsstr. 150, 44801 Bochum


- 02 NUK 028G Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt G: Simulation des Unfalls in Fukushima-Daiichi zur Bewertung von ATHLET-CD (SUBA)  52


Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Grabengasse 1, 69117 Heidelberg


- 02 NUK 020D Verbundprojekt f-Kom: Untersuchungen zum grundlegenden Verständnis der selektiven Komplexierung von f-Elementen; Teilprojekt D  72

- 02 NUK 039C Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethoden, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt C  94


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

- 02 NUK 020A Verbundprojekt f-Kom: Untersuchungen zum grundlegenden Verständnis der selektiven Komplexierung von f-Elementen; Teilprojekt A  70


- 02 NUK 028E Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt E: Verbesserung des Lower Head-Modelles für Melcor und Melcor-Rechnungen zu Fukushima  48

- 02 NUK 028F Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt F: Beiträge zur Codevalidierung anhand von SWR-Daten und zur Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen  50











- 02 NUK 030B Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt B  150

- 02 NUK 039A Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethoden, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt A  90


Technische Hochschule Deggendorf, Edlmairstr. 6+8, 94469 Deggendorf
--





- 02 NUK 041D Verbundprojekt PANAS: Untersuchungen zu passiven Nachzerfallswärme-Abfuhrsystemen; Teilprojekt D: Statische und Dynamische Modellierung der thermischen Kopplung von Fluidphasen und Wärmeüberträgerstrukturen  64

Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt
--


- 02 NUK 017B Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt B  108
- 02 NUK 017C Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt C  110
- 02 NUK 017D Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt D  112
- 02 NUK 017E Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt E  114
- 02 NUK 022D Verbundprojekt In-Ex: Innovative Extinktionsphotometrie zur Charakterisierung eines Mehrkomponenten-Aerosols und zur Feuchtemessung; Teilprojekt D: TDLAS basiertes In-situ-Hygrometer  20
- 02 NUK 034A Verbundprojekt NeuroRad: Ein Ansatz zur Bewertung neurologischer Strahlenschäden, Teilprojekt A  176
- 02 NUK 034B Verbundprojekt NeuroRad: Ein Ansatz zur Bewertung neurologischer Strahlenschäden, Teilprojekt B  178
- 02 NUK 036D Verbundprojekt KAUVIR: Kombination statt Addition – UV bis IR Strahlung in der Krebsentstehung und Alterung, Teilprojekt D  200
- 02 NUK 037C Verbundprojekt VERCHROMT: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung, Teilprojekt C  206
- 02 NUK 042D Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt D  218

Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden
--




- 02 NUK 027A Verbundprojekt SINABEL: Sicherheit der Nasslager für abgebrannte Brennelemente: Experimentelle Analyse, Modellbildung und Validierung für System- und CFD-Dodes; Teilprojekt A: Experimentelle und theoretische Untersuchung der Nachwärmeabfuhr von Brennelementen in ausdampfenden Nasslagern  30

- 02 NUK 027B** Verbundprojekt SINABEL: Sicherheit der Nasslager für abgebrannte Brennelemente: Experimentelle Analyse, Modellbildung und Validierung für System- und CFD-Dodes; Teilprojekt B: Simulation von Strömung und Wärmetransport unter den Bedingungen eines Lagerbeckens  32
- 02 NUK 027E** Verbundprojekt SINABEL: Sicherheit der Nasslager für abgebrannte Brennelemente: Experimentelle Analyse, Modellbildung und Validierung für System- und CFD-Dodes; Teilprojekt E: Ortsaufgelöste Temperatur- und Gasphasengeschwindigkeitsmessung zur Analyse der Strömungszustände in ausdampfenden Brennelementen  38
- 02 NUK 035C** Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Marker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt C  188
- 02 NUK 041A** Verbundprojekt PANAS: Untersuchungen zu passiven Nachzerfallswärme-Abfuhrsystemen; Teilprojekt A: Einzel- und Integralexperimente sowie theoretische Analysen zu Verdampfung, Kondensation und Zweiphasen-Natriumlaufstabilität in einem passiven Wärmetransportsystem  58


Technische Universität Hamburg-Harburg, Schwarzenbergstr. 95, 21073 Hamburg
--

- 02 NUK 023A** Verbundprojekt SAVE: Sicherheitsrelevante Analyse des Verhaltens von Armaturen, Kreiselpumpen und Einlaufgeometrien unter Berücksichtigung störfallbedingter Belastungen; Teilprojekt A: Untersuchung der Wirbelbildung in Pumpenzulaufbecken und der Auswirkung von Gasmitriss auf nachfolgende Anlagenkomponenten  22

Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München
--

- 02 NUK 030E** Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt E  156
- 02 NUK 039E** Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethoden, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt E  98
- 02 NUK 045C** Verbundprojekt INSTRA: Integrative Langzeitstudie zur Wirkung niedriger Strahlendosen in der Maus; Teilprojekt C  230


TÜV NORD SysTec GmbH & Co. KG, Große Bahnstr. 31, 22525 Hamburg
--













- 02 NUK 023C** Verbundprojekt SAVE: Sicherheitsrelevante Analyse des Verhaltens von Armaturen, Kreiselpumpen und Einlaufgeometrien unter Berücksichtigung störfallbedingter Belastungen; Teilprojekt C: Analytische Untersuchungen der Wirbelbildung in Pumpeneinläufen  26

Universität Bremen, Bibliothekstr. 1, 28359 Bremen


- 02 NUK 030H** Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt H  162


Universität der Bundeswehr München, Werner-Heisenberg-Weg 39, 85579 Neubiberg
--

- 02 NUK 031A** Verbundprojekt LET: Simulation von Hoch-LET-Effekten mittels fokussierter Niedrig-LET-Strahlung; Teilprojekt A  166


- | | |
|--|--|
| Universität des Saarlandes, Campus, 66123 Saarbrücken | |
| 02 NUK 035A | Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Maker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt A  184 |
| Universität Leipzig, Ritterstr. 26, 04109 Leipzig | |
| 02 NUK 026E | Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt E  144 |
| Universität Rostock, Universitätsplatz 1, 18055 Rostock | |
| 02 NUK 043C | Verbundprojekt COLLAR: Komplexe DNA-Läsionen und deren Bedeutung für die zelluläre Antwort nach Bestrahlung, Teilprojekt C  224 |
| Universität Stuttgart, Keplerstr. 7, 70174 Stuttgart | |
| 02 NUK 028C | Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt C: Analyse schwerer Störfälle in LWR zur Evaluierung und Optimierung von Severe-Accident-Maßnahmen  44 |
| 02 NUK 040B | Verbundprojekt UNSCHRO: Experimentelle Untersuchungen und theoretische Beschreibung der Schädigung metallischer Rohrleitungen bei turbulenter Durchströmung im Bereich hoher Drücke und hoher Temperaturen, Teilprojekt B: Numerische Simulation turbulenter Strömung  56 |
| Universität Stuttgart – Otto-Graf-Institut – Materialprüfanstalt, Pfaffenring 32, 70569 Stuttgart | |
| 02 NUK 040A | Verbundprojekt UNSCHRO: Experimentelle Untersuchungen und theoretische Beschreibung der Schädigung metallischer Rohrleitungen bei turbulenter Durchströmung im Bereich hoher Drücke und hoher Temperaturen, Teilprojekt A: Mischnähte, Ausströmen  54 |
| Universität Ulm, Helmholtzstr. 16, 89081 Ulm | |
| 02 NUK 026C | Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt C  140 |
| Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen | |
| 02 NUK 024D | Verbundprojekt ZiSS: Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die Strahlenüberempfindlichkeit und –resistenz beeinflussen; Teilprojekt 4  126 |
| 02 NUK 037B | Verbundprojekt VERCHROMT: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung, Teilprojekt B  204 |
| 02 NUK 043B | Verbundprojekt COLLAR: Komplexe DNA-Läsionen und deren Bedeutung für die zelluläre Antwort nach Bestrahlung, Teilprojekt B  222 |
| Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20251 Hamburg | |
| 02 NUK 032 | DNA-Doppelstrangbruchreparatur in Tumoren: Mechanismen und Targets  174 |
| 02 NUK 035B | Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Maker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt B  186 |

Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz
--

02 NUK 026B Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt B  138

02 NUK 042A Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt A  212

Universitätsmedizin Rostock, Schillingallee 35, 18057 Rostock
--

02 NUK 026D Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt D  142

VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 128, 01328 Dresden
--

02 NUK 030G Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt G  160