

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

PTE-N Nr. 24

BMBF geförderte FuE zu
„Nukleare Sicherheitsforschung“

Berichtszeitraum: 1. Juli - 31. Dezember 2021

Projekträger Karlsruhe (PTKA)
Entsorgung

April 2022

PTE-Berichte

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

Die Fortschrittsberichtsreihen behandeln folgende Themenschwerpunkte:

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

Die Fortschrittsberichtsreihen sind online verfügbar:

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

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

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

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

Vorwort

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

Die „Nukleare Sicherheitsforschung“ ist einer der Förderschwerpunkte des BMBF-Förderkonzeptes „Grundlagenforschung Energie 2020+“ 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.

Inhaltsverzeichnis

1	Verzeichnis der Fördervorhaben gemäß FuE-Themenbereichen.....	1
1.1	<i>Sicherheitsforschung für Kernreaktoren</i>	<i>1</i>
1.2	<i>Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung</i>	<i>3</i>
1.3	<i>Strahlenforschung</i>	<i>7</i>
2	Formalisierte Zwischenberichte	13
2.1	SICHERHEITSFORSCHUNG FÜR KERNREAKTOREN	13
2.2	SICHERHEITSFORSCHUNG ZUR NUKLEAREN ENTSORGUNG	31
2.3	STRAHLENFORSCHUNG	87
3	Verzeichnis der Forschungsstellen	183

1 Verzeichnis der Fördervorhaben gemäß FuE-Themenbereichen



1.1 Sicherheitsforschung für Kernreaktoren

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	📖 14
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.	📖 16
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	📖 18
02 NUK 062A	Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt A	Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	📖 20
02 NUK 062B	Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt B	Universität Stuttgart	📖 22
02 NUK 062C	Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt C	TU München	📖 24
02 NUK 062D	Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt D	Gesellschaft für Anlagen- und Reaktorsicherheit (GRS) gGmbH, Köln	📖 26
02 NUK 063	Entwicklung einer quantitativen Methode zur Kernmaterialverifikation	TU Dresden	📖 28













1.2 Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung














02 NUK 046A	Verbundprojekt FENABIUM: Struktur-Wirkungsbeziehungen zwischen f-Elementen und organischen Ligandsystemen mit naturstoffbasierten Bindungsfunktionen in Hinblick auf eine mögliche Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt A	TU Dresden	📖 32
02 NUK 046C	Verbundprojekt FENABIUM: Struktur-Wirkungsbeziehungen zwischen f-Elementen und organischen Ligandsystemen mit naturstoffbasierten Bindungsfunktionen in Hinblick auf eine mögliche Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt C	Universität Leipzig	📖 34
02 NUK 053A	Verbundprojekt iCross: Integrität von Endlagersystemen für radioaktive Abfälle - Skalenübergreifendes Systemverständnis und Systemanalyse, Teilprojekt A	Forschungszentrum Jülich GmbH	📖 36
02 NUK 053B	Verbundprojekt iCross: Integrität von Endlagersystemen für radioaktive Abfälle - Skalenübergreifendes Systemverständnis und Systemanalyse, Teilprojekt B	Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.	📖 38
02 NUK 053C	Verbundprojekt iCross: Integrität von Endlagersystemen für radioaktive Abfälle - Skalenübergreifendes Systemverständnis und Systemanalyse, Teilprojekt C	Sondervermögen Großforschung am Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	📖 40
02 NUK 053D	Verbundprojekt iCross: Integrität von Endlagersystemen für radioaktive Abfälle - Skalenübergreifendes Systemverständnis und Systemanalyse, Teilprojekt D	Helmholtz-Zentrum Potsdam Deutsches GeoForschungsZentrum GFZ	📖 42
02 NUK 053E	Verbundprojekt iCross: Integrität von Endlagersystemen für radioaktive Abfälle - Skalenübergreifendes Systemverständnis und Systemanalyse, Teilprojekt E	Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung GmbH - UFZ	📖 44
02 NUK 056A	Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt A	Sondervermögen Großforschung am Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	📖 46
02 NUK 056B	Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt B	Forschungszentrum Jülich GmbH	📖 48
02 NUK 056C	Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt C	Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.	📖 50
02 NUK 056D	Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt D	TU Berlin	📖 52

02 NUK 056E	Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt E	Universität Bremen	📖 54
02 NUK 059A	Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt A	Sondervermögen Großforschung am Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	📖 56
02 NUK 059B	Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt B	Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.	📖 58
02 NUK 059C	Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt C	Universität Heidel- berg	📖 60
02 NUK 059D	Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt D	Forschungszentrum Jülich GmbH	📖 62
02 NUK 059E	Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt E	Friedrich-Alexander- Universität Erlan- gen-Nürnberg	📖 64
02 NUK 059F	Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt F	Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	📖 66
02 NUK 060A	Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt A	Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.	📖 68
02 NUK 060B	Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt B	RWTH Aachen	📖 70
02 NUK 060C	Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt C	Forschungszentrum Jülich GmbH	📖 72
02 NUK 060D	Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt D	RWTH Aachen	📖 74
02 NUK 060E	Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt E	Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main	📖 76
02 NUK 066A	Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklididentifizierung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt A	Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.	📖 78
02 NUK 066B	Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklididentifizierung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt B	Friedrich-Schiller- Universität Jena	📖 80











- 02 NUK 066C** Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt C **Leibniz Universität Hannover**  82
- 02 NUK 066D** Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt D **VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V.**  84



1.3 Strahlenforschung

02 NUK 032	DNA-Doppelstrangbruchreparatur in Tumoren: Mechanismen und Targets	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	 88
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	 90
02 NUK 036B	Verbundprojekt KAUVIR: Kombination statt Addition – UV bis IR Strahlung in der Krebsentstehung und Alterung, Teilprojekt B	Elbe Kliniken Stade-Buxtehude	 92
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 gGmbH	 94
02 NUK 036D	Verbundprojekt KAUVIR: Kombination statt Addition – UV bis IR Strahlung in der Krebsentstehung und Alterung, Teilprojekt D	TU Darmstadt	 96
02 NUK 042A	Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt A	Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz	 98
02 NUK 042C	Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt C	Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH, Bremen	 100
02 NUK 042D	Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt D	TU Darmstadt	 102
02 NUK 047A	Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt A	Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Oberschleißheim	 104
02 NUK 047B	Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt B	Bundesamt für Strahlenschutz	 106
02 NUK 047C	Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt C	Klinikum der Universität München	 108
02 NUK 047D	Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt D	Universitätsklinikum Essen	 110

02 NUK 047E	Verbundprojekt ZiSStans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt E	Charité - Universitätsmedizin Berlin	 112
02 NUK 047F	Verbundprojekt ZiSStans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt F	Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	 114
02 NUK 048A	Verbundprojekt ESKaRa: Epidemiologische Studie zu Kardialen Spätfolgen und Zweitmalignomen nach Radiotherapie bei Brustkrebspatientinnen, Teilprojekt A	Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz	 116
02 NUK 049A	Verbundprojekt BrainRadiationAssay: Etablierung eines in vitro Systems zur Analyse und Prädiktion von Schäden im zentralen Nervensystem nach Exposition mit ionisierender Strahlung in Kombination mit anderen Neurotoxika, Teilprojekt A	GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH	 118
02 NUK 049B	Verbundprojekt BrainRadiationAssay: Etablierung eines in vitro Systems zur Analyse und Prädiktion von Schäden im zentralen Nervensystem nach Exposition mit ionisierender Strahlung in Kombination mit anderen Neurotoxika, Teilprojekt B	Hochschule für angewandte Wissenschaften – Fachhochschule Aschaffenburg	 120
02 NUK 050A	Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt A	GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH	 122
02 NUK 050B	Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt B	TU Darmstadt	 124
02 NUK 050C	Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt C	TU Darmstadt	 126
02 NUK 050D	Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt D	Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main	 128
02 NUK 050E	Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt E	Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg	 130
02 NUK 054A	Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt A	GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH	 132
02 NUK 054B	Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt B	Universitätsklinikum Essen	 134
02 NUK 054C	Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt C	TU Darmstadt	 136

02 NUK 055A	Verbundprojekt Radiometabolom: Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?, Teilprojekt A	Leibniz-Institut für Alternsforschung – Fritz-Lipmann- Institut e. V. (FLI), Jena	📖 138
02 NUK 055B	Verbundprojekt Radiometabolom: Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?, Teilprojekt B	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	📖 140
02 NUK 055C	Verbundprojekt Radiometabolom: Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?, Teilprojekt C	TU Dresden	📖 142
02 NUK 057A	Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt A	Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.	📖 144
02 NUK 057B	Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt B	TU Dresden	📖 146
02 NUK 057C	Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt C	Universität Hanno- ver	📖 148
02 NUK 057D	Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt D	VKTA – Strahlen- schutz, Analytik & Entsorgung Rossen- dorf e. V.	📖 150
02 NUK 057E	Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt E	Sondervermögen Großforschung am Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	📖 152
02 NUK 058A	Verbundprojekt NANOSTRANG: Einflüsse strahlen-induzierter, multipler und einzelner spezifisch-targetierter DNA-Strangschäden auf die übergeordnete meso- und nanoskalige Chromatinarchitektur und die Topologie von Reparaturfoci, Teilprojekt A	Universität Heidel- berg	📖 154
02 NUK 058B	Verbundprojekt NANOSTRANG: Einflüsse strahlen-induzierter, multipler und einzelner spezifisch-targetierter DNA-Strangschäden auf die übergeordnete meso- und nanoskalige Chromatinarchitektur und die Topologie von Reparaturfoci, Teilprojekt B	Universität des Saar- landes	📖 156

02 NUK 058C	Verbundprojekt NANOSTRANG: Einflüsse strahlen-induzierter, multipler und einzelner spezifisch-targetierter DNA-Strangschäden auf die übergeordnete meso- und nanoskalige Chromatinarchitektur und die Topologie von Reparaturfoci, Teilprojekt C	Forschungszentrum Jülich GmbH	 158
02 NUK 061A	Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt A	Helmholtz-Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Oberschleißheim	 160
02 NUK 061B	Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt B	Universitätsklinikum Essen	 162
02 NUK 061C	Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt C	Klinikum der Universität München	 164
02 NUK 064A	Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahlen-induzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt A	Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München	 166
02 NUK 064B	Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahlen-induzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt B	Helmholtz-Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Oberschleißheim	 168
02 NUK 064C	Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahlen-induzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt C	Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	 170
02 NUK 065A	Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt A	Helmholtz-Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Oberschleißheim	 172
02 NUK 065B	Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt B	Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München	 174
02 NUK 065C	Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt C	Klinikum der Universität München	 176

- 02 NUK 065D** Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt D **VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V.**  178
- 02 NUK 065E** Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt E **SARAD GmbH, Dresden**  180

2 Formalisierte Zwischenberichte

2.1 Sicherheitsforschung für Kernreaktoren

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 041A
Vorhabensbezeichnung: 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		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2015 bis 31.01.2022	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.998.046,95 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 Integralexperimente 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

Für den Zeitraum der aktuellen Aufstockung liegen folgende Arbeitspakete vor:

AP1: Vorbereitung und Durchführung der Experimente (TUD-WKET, THD, HZDR, GRS)

AP2: Modellentwicklung für CFD- und Integralcodes, Weiterentwicklung RAM/ROM, Durchführung von Simulationen (TUD-WKET, THD, HZDR, GRS)

AP3: Abschlussbericht (TUD-WKET, THD, HZDR, GRS)

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Nach weiterer Bestandsaufnahme zum Status der Versuchsanlage GENEVA und weiterer Einarbeitung in die wissenschaftliche Problematik erfolgte die Wiederinbetriebnahme der Versuchsanlage, wobei die ersten Versuchstage zum Erfahrungsgewinn genutzt wurden (notwendige Schritte beim Anfahren, generelles Verhalten bei bestimmten Parameteränderungen, Einstellen stationärer Zustände, definierte Zufuhr von Gasen in die Dampfkammer, Konsultation der Rohdaten der verfügbaren Messsignale). Für die Messung der Gasanteile in der Dampfkammer wurde der Vorgang der Gasentnahme aus der Dampfkammer durch Beheizen und zeitweises Spülen der Durchführungen verbessert, um die Neigung zu Dampfkondensation im Massenspektrometer zu reduzieren, die bisher zu Problemen mit dem Gerät führte. Das Massenspektrometer wurde vom Hersteller geprüft und gewartet. Es ist wieder einsatzbereit. Für ausgewählte stationäre Zustände der Versuchsanlage wurde eine schrittweise Zugabe von Stickstoff bzw. Helium durchgeführt und die Entwicklung der Messsignale dokumentiert. Hierbei kam es bei jedem Schritt zu einem Druckanstieg in der Dampfkammer (dbar-Bereich je 10 l zugeführten Gases). Der Druck sinkt verhältnismäßig langsam wieder. Die ursprünglich vorgesehene kontinuierliche Gaszufuhr ist somit nur für geringe Gas-Volumenströme möglich.
- AP2: Nach Einarbeitung in die wissenschaftliche Problematik wurde die Dampfkammer der Versuchsanlage GENEVA mittels der quasi-3D-Modellierung in ATHLET abgebildet. Die Dampfkammer ist in ein zentrales Thermofluidobjekt (TFO) und 4 azimutale TFO mit je 40 axialen Kontrollvolumina eingeteilt. Das zentrale TFO enthält die 4 Kühlrohre. Die Verbindung mit den nicht modellierten übrigen Teilen der GENEVA erfolgt über Randbedingungen. Testsimulationen mit dem Quasi-3D-Modell der Dampfkammer wurden durchgeführt. Das Modell steht für vergleichende Analysen gegenüber den Versuchen im Arbeitspaket 1 zur Verfügung. Es wurden Testrechnungen mit dem Full-Order-Modell (FOM) und dem dazugehörigen ordnungsreduzierten Modell (ROM) Niedrigdruck-Naturumlauf-Systems durchgeführt.
- AP3: Die Erarbeitung des Abschlussberichtes wurde begonnen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Versuche an der GENEVA und die Simulationen mit dem ATHLET-Modell der GENEVA-Dampfkammer werden abgeschlossen. Der Abschlussbericht wird weiter erstellt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

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 31.01.2022		Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.417.808,95 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: Vorbereitung und Durchführung der Experimente

- Umbau der Teststrecke
- Durchführung der abgestimmten Kondensationsversuche mit geändertem Innenrohr
- Nachbereitung und Datenanalyse der durchgeführten Experimente
- Support und Beratung zur Versuchsdurchführung und den experimentellen Ergebnissen

AP2: Modellentwicklung für CFD- und Integralcodes

- CFD-Simulationen für die neuen COSMEA-Experimente mit dem Titanlegierungsrohr
- Vergleich der Ergebnisse der Simulation der COSMEA-Experimente mit ATHLET mit den experimentellen Daten
- Durchführung einer Unsicherheitsanalyse mit dem Programmpaket SUSA für das ATHLET-Modell für ausgewählte COSMEA-Kondensationsexperimente

AP3: Abschlussbericht

- Erstellen des Abschlussberichts

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Vorbereitung und Durchführung der Experimente

Die im ersten Halbjahr 2021 durchgeführten Testexperimente für die offenen Versuchspunkte aus der Testmatrix von 2020 wurden nachbereitet, die gewonnenen Daten wurden analysiert und in einer Gesamtschau der Testmatrix zusammengestellt.

Zeitgleich erfolgte der Umbau der COSMEA-Versuchsanlage, bei dem die primärseitige Teststrecke durch ein Innenrohr aus einer Titanlegierung mit einer geringeren Wärmeleitfähigkeit ersetzt wurde. Nach der Abstimmung der Testmatrix wurden ausgewählte Kondensationsversuche mit dem geänderten Wandmaterial der Primärleitung durchgeführt. Die neu durchgeführten Experimente wurden nachbereitet und analysiert. Ein Vergleich der Kondensationsraten und des Gesamtwärmeübergangs mit den Daten der vorangegangenen Experimentserie wurde durchgeführt.

AP2: Modellentwicklung für CFD und Integralcodes

Im Bereich der theoretischen Arbeiten wurden für die neu durchgeführten experimentellen Tests mit dem Titanrohr neue CFD-Simulationen durchgeführt. Das CFD-Modell zeigte eine sehr gute Übereinstimmung zwischen CFD- und experimentellen Daten für Fälle mit einem hohen Gas-Volumenanteil. Bei niedrigen Gas-Volumenanteilen unterschätzen die CFD-Simulation jedoch die experimentellen Daten.

Auf Basis des im Vorhaben entwickelten ATHLET-Modells des COSMEA-Versuchstandes wurde eine Unsicherheits- und Sensitivitätsanalyse mit dem von der GRS entwickelten Programm SUSANA durchgeführt. Dafür wurden insgesamt 33 unsichere ATHLET-Eingabeparameter und deren Verteilungen ermittelt (Geometrie, Betriebsparameter, Stoffdaten, Modellparameter). Für ein ausgewähltes Experiment wurden insgesamt 506 ATHLET-Simulationen mit zufällig verteilten Eingabeparametern durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass die verwendete Wärmeübergangskorrelation auf der Sekundärseite den größten Einfluss auf die übertragene Wärmeleistung aufweist.

4. Geplante Weiterarbeiten

Fertigstellung des Abschlussberichts.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Moonesi, A. et al.: Investigation on flow morphology and heat transfer for high-pressure steam condensation in an inclined tube at low inlet steam qualities, Nuclear Engineering and Design, eingereicht

Adili, T. et al.: Heat transfer assessment of the COSMEA facility cooling side, Proceedings of NURETH-19, eingereicht

Boden, S. et al.: Data Publication: Flow morphology of high-pressure steam condensation in an inclined tube at low inlet steam qualities, <https://doi.org/10.14278/rodare.1223>

Zuwendungsempfänger: THD - Technische Hochschule Deggendorf, Dieter-Görlitz-Platz 1, 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 31.01.2022	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 590.316,40 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 passiv tätiger 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

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

Im Rahmen des PANAS Projektes wurde ausgehend von den in der Literatur verfügbaren Modellen und mit Hilfe der Messergebnisse, die am COSMEA Teststand (Helmholtz-Zentrums Dresden-Rossendorf) gewonnen wurden, ein optimiertes Wärmeübergangsmodell für die Primärseite des Notkondensators erarbeitet. Diese Arbeiten sind abgeschlossen.

Im Rahmen der Aufstockung des PANAS Projektes wird nun der sekundärseitige Wärmeübergang modelliert und diese Modellierung optimiert. Die Arbeiten des aufgestockten PANAS Projekts sind in 5 Arbeitspakete unterteilt:

- AP1: Literaturstudium zu sekundärseitigen Wärmeübergangsmodellen und Mehrrohr-Effekten.
- AP2: Auswahl anwendbarer Wärmeübertragungsmodelle aus der Literatur für unterschiedliche Arbeitsbedingungen und deren Verwendung in ATHLET-Simulationen der Sekundärseite.
- AP3: CFD-Simulation der Sekundärseite des Wärmetauschers in ANSYS CFX.
- AP4: Entwicklung der Simulation unter Berücksichtigung der Möglichkeit der Verdunstung um die Kondensationsrohre.

AP5: Validierung von Simulationen anhand der Experimente

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

PANAS Projekt bis 2019: Die Arbeitspakete sind erfolgreich abgeschlossen. Ein neues Modell wurde auf basierende COSMEA Datei mit der Regressionsmethode entwickelt. Die Nachrechnungen der COSMEA Experimente zeigten deutliche verbesserte Übereinstimmungen zwischen Versuch und Simulation.

Erweiterung des PANAS Projektes seit 2020: Das Arbeitspaket 1 und 2 sind abgeschlossen.

Es wurde eine umfassende Literaturrecherche unter Berücksichtigung aller möglichen Wärmeübergangsphänomene auf der Sekundärseite des Notkondensators durchgeführt und die passenden Modelle für den Betriebsbereich der Sekundärseite des COSMEA-Testsystems ausgewählt. Die Ergebnisse dieser Auswertung zeigen, dass die gängigen Wärmeübergangsmodelle das Wärmeübergangsverhalten in der Sekundärseite des COSMEA-Testsystems oft nicht vorhersagen können.

Auch die Arbeitspakete 3 und 5 sind abgeschlossen. Mit dem Code ANSYS CFX wurde eine 3 D-CFD-Simulation der Sekundärseite des COSMEA-Testsystems durchgeführt und die Ergebnisse für verschiedene Arbeitsbedingungen extrahiert. Für die Validierung der Rechenergebnisse wurden experimentelle Daten aus den durchgeführten COSMEA Experimenten genutzt. Der Vergleich der gemessenen und berechneten Temperaturverteilung und der Wärmedurchgangskoeffizienten zeigte eine gute Übereinstimmung. Auf der Sekundärseite des COSMEA-Testsystems ist jedoch aufgrund der verfahrenstechnischen Besonderheiten keine Verdampfung möglich. Daher entfällt das Arbeitspaket 4. Als Alternative werden bei den zukünftigen Untersuchungen experimentelle Daten mit Verdampfung im Kühlkörper genutzt.

Die Ergebnisse der Erweiterung des PANAS-Projekts wurden für die NURETH-19 Konferenz eingereicht und zur mündlichen Präsentation angenommen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass alle Arbeitspakete während des Zeitplans des PANAS Projekts abgedeckt wurden.

4. Geplante Weiterarbeiten

In zukünftigen Arbeiten wird die Möglichkeit der Verdampfung in der Sekundärseite des Notkondensators berücksichtigt. Zu diesem Zweck werden die experimentellen Daten anderer Testeinrichtungen wie der NOKO-Anlage als Validierungsgrundlage der Untersuchungen verwendet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Ein Konferenzpaper (Simulation of Condensation in a slightly inclined tube at COSMEA facility with ATHLET code) wurde bei der NURETH-17 puliziert

Ein Konferenzpaper (Investigation of Thermal Coupling in Condensation Process at COSMEA Facility with ATHLET Code) wurde bei der NUTHOS-12 puliziert

Ein Vortrag (Investigate of condensation process in COSMEA with ATHLET code) wurde im 2nd SG-FANS Symposium präsentiert

Eine Veröffentlichung (An investigation of condensation process in COSMEA with ATHLET code) wurde in der Zeitschrift Kerntechnik veröffentlicht

Zwei Veröffentlichungen (Overviewpaper für die verschiedenen Wärmeübertragungsmodelle) wurden in der Zeitschrift Energie veröffentlicht

Ein Konferenzpaper (Evaluation of stratified condensation models for a slightly inclined tube using ATHLET code) wurde bei der NURETH-18 puliziert

Ein Konferenzpaper (Heat transfer assessment of the COSMEA test facility cooling side) wurde bei der NURETH-19 puliziert

Zuwendungsempfänger: Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Kaiserst. 12, 76131 Karlsruhe		Förderkennzeichen: 02 NUK 062A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2021 bis 31.05.2025	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 855.228,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Cheng	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Die Vorbereitungen für den Umbau der KIMOF Anlage wurden erarbeitet und finalisiert. Der Auftrag dafür wurde vergeben und der Umbau hat bereits begonnen. Erste Versuche unter hohem Druck wurden mit einem bisher verbauten Ein-Stab-Kanal durchgeführt und ausgewertet. Dabei konnte festgestellt werden, wie nahe an den kritischen Druck herangefahren werden kann, ohne durch Schwankungen des Systems in den überkritischen Bereich zu kommen. Die Auswertung der gewonnenen Daten hat die typischen Verläufe eines PDO Versuchs gezeigt. Parallel dazu wurde die Planung des neuen Ein-Stab-Kanals begonnen.
- AP2: Eine PDO Korrelation aus der Literatur wurde erfolgreich empfohlen. Die Korrelation hat bezüglich der Wasser und Freon Daten sehr gute Ergebnisse gezeigt. Ebenfalls ist die CFD-Simulation bezüglich des Tropfenverhaltens vorangeschritten. Dies hat ergeben, dass sich die Tropfen aufgrund des Diffusions- und des Viskositätseffekts in der Nähe der Wand ansammeln, wodurch sich die Tropfen W-förmig im Rohr verteilen. Durch das Erhitzen der Wand verändern sich die radialen und axialen Geschwindigkeiten der Tropfen. Dies hat eine wichtige Bedeutung für die spätere Analyse des Wärmeaustauschs zwischen den Tropfen und dem Dampf im Rohr.
- AP3: Der Transfer des ATHLET-Programms von der GRS an das KIT ist erfolgt. Die Grundausbildung des Programms ist teilweise durchgeführt worden. Ebenfalls wurde das ATHLET-Modell der KIMOF-Anlage aufgebaut, um die thermodynamischen Eigenschaften der KIMOF-Anlage zu simulieren.
- AP4: Das Kick-Off-Meeting hat am 06.10.21 stattgefunden. Dabei wurden die jeweiligen Arbeitspakete intensiver besprochen und die bisherigen sowie zukünftigen Arbeiten vorgestellt. Des Weiteren werden AP1 und AP2 Meetings in einem vierwöchigen Turnus abgehalten. Ebenfalls wurde der Kooperationsvertrag erfolgreich abgeschlossen und von allen Projektpartner akzeptiert und unterschrieben.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Nach Beendigung des Umbaus werden die ersten Versuche mit dem 10 mm Kreisrohr durchgeführt. Dabei werden während eines Versuchs der Druck, die Massenstromdichte und die Eintrittsenthalpie konstant gehalten und lediglich die Wärmestromdichte variiert. Damit ergibt sich die Möglichkeit, Daten zum CHF und zum Post-CHF Wärmeübergang bei verschiedenen Parameterkombinationen zu gewinnen. Die Vorbereitung für den Ein-Stab-Testkanal werden weitergeführt und finalisiert.
- AP2: CFD Untersuchungen bezüglich des Tropfenverhaltens werden vorangeführt. Die Ergebnisse aus den CFD Simulationen werden genutzt, um herauszufinden, wie sich die Größe und die Geschwindigkeit der Tropfen im PDO-Bereich verhalten.
- AP3: Die Ausbildung des ATHLET Basiskurs wird bis Ende März abgeschlossen. Das ATHLET Modell der KIMOF-Anlage wird weiter verfeinert und die erste Simulation der thermohydraulischen Eigenschaften der KIMOF-Anlage wird gestartet.
- AP4: Planung des zweiten Projektmeetings, welches an der Universität Stuttgart stattfindet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Universität Stuttgart, Keplerstr. 7, 70174 Stuttgart		Förderkennzeichen: 02 NUK 062B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2021 bis 31.05.2025	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 846.526,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Starflinger	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Zu AP1:

Der für die experimentellen Untersuchungen zuständige Mitarbeiter hat sich anhand einer Literaturrecherche in die theoretischen Grundlagen der Siedekrise eingearbeitet. Eine weitere Qualifizierung erfolgte durch die Teilnahme an der 18th Multiphase Flow Conference and Short Course des HZDR (Online-Veranstaltung). Weiterhin hat sich der Mitarbeiter detailliert mit dem Aufbau und der Funktionsweise der SCARLETT-Anlage vertraut gemacht und durch praktische Mitarbeit bei Versuchen Erfahrungen im Betrieb der Versuchsanlage gesammelt. Der Mitarbeiter nahm am monatlichen Erfahrungsaustausch mit anderen Mitarbeitern des Verbundprojekts teil und stellte Daten für die Bestimmung des Überdeckungsbereichs der Versuche im Verbundprojekt bereit. Für die Modifikation der SCARLETT-Anlage zur Durchführung von Experimenten auch bei unterkritischen Drücken sowie zum Aufbau der Messstrecke und deren Instrumentierung wurde ein Konzept entwickelt und anhand detaillierter Planungen und Zeichnungen ausgearbeitet. Die Druckreduzierung soll anhand eines Diffusionsventils vor der eigentlichen Messstrecke realisiert werden. Die Versuchsrohre werden direkt elektrisch beheizt (Joulesche Beheizung), Material und Wandstärke der Versuchsrohre wurden entsprechend ausgewählt. Für die Temperaturmessung soll eine faseroptische Sonde zum Einsatz kommen, die mit hoher räumlicher Auflösung arbeitet.

Für die benötigten Komponenten wurden Spezifikationen erstellt und diese nach Einholen von Vergleichsangeboten bestellt. Aufgrund aktueller Engpässe konnten jedoch noch nicht alle Komponenten geliefert werden. Mit den Umbauarbeiten an der SCARLETT-Anlage wurde begonnen. Der für die Anpassung an den reduzierten Druck benötigte Teil der Versuchsstrecke wurde bereits montiert und instrumentiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Zu AP1:

Die Modifikation der SCARLETT-Anlage für unterkritische Drücke soll abgeschlossen werden. Nach Lieferung aller Komponenten soll die erste Versuchsstrecke (Kreisrohr 10 mm) eingebaut und instrumentiert werden. Die Software für die Versuchssteuerung und die Messwerterfassung soll angepasst und hinsichtlich der neuen Messmethoden erweitert werden. Mit der Versuchsstrecke mit 10 mm Kreisrohr sollen erste Experimente durchgeführt werden. Die Versuchsmatrix wird mit den anderen Projektpartnern abgestimmt. Der Zwischenstand der Arbeiten soll im Meilensteinbericht M1.3.1 dokumentiert werden.

Zu AP2:

Der Mitarbeiter, der die theoretischen Arbeiten im Teilprojekt zuständig sein wird, beginnt seine Tätigkeit zum 1.1.2022. Er wird sich zunächst anhand der Literatur in die Modellierung des Dryout einarbeiten. Als Qualifizierungsmaßnahmen sind begleitend Kurse zur Fortran-Programmierung, zu CFD und zu ATHLET geplant. Anhand der Ergebnisse der Literaturstudie sind Empfehlungen für Korrelationen zum Dryout auszuarbeiten und im Meilensteinbericht M2.2.1 zu dokumentieren.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 062C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2021 bis 31.05.2025		Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021
Gesamtkosten des Vorhabens: 859.872,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Spliethoff

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum vom 01.07.2021-31.12.2021 wurden folgende Arbeiten durchgeführt:

- AP1: Die Versuchsanlage HIPER konnte mit der derzeitigen Teststrecke (ID 15,8 mm) für unterkritische Versuche ertüchtigt werden. Als Dampfkesselanlage der Kategorie IV unterliegt die o. g. Anlage den regelmäßigen Prüfungen durch eine zugelassene Überwachungsstelle (TÜV). Die im Berichtszeitraum bestandene äußere und innere Prüfung mit Druckprüfung sind Voraussetzung für den weiteren Betrieb. Zudem wurden die Planungen der neuen Teststrecke (ID 10 mm) fortgeführt. Die angestrebten hohen thermophysikalischen Dampfparameter sowie die durch den TÜV geforderten Materialzertifikate und Prüfungen für das Verdampferrohr führen zu einem stark eingeschränkten Beschaffungsmarkt bei gleichzeitig hohen Kosten. Dennoch konnten nach intensiver Recherche geeignete Lieferanten gefunden und Angebote eingeholt werden.
- AP2: Die Einarbeitung in die vorliegenden Phänomene und Modelle zur Beschreibung der Siedekrise unter DNB-Bedingungen anhand einer Literaturrecherche wurde fortgesetzt. Im Zuge dessen wurden sowohl Korrelationen als auch experimentelle Daten zur kritischen Wärmestromdichte unter DNB-Bedingungen aus der Literatur gesammelt und zusammengetragen. Zudem wurde die Entwicklung eines CFD-Modells in Ansys Fluent zur numerischen Untersuchung der Siedekrise beim Strömungssieden begonnen. Zusätzlich konnte für die Weiterbildung im Bereich der Mehrphasenströmungen am Multiphase Flow Workshop des HZDR Dresden teilgenommen werden.
- AP3: Zu Einarbeitungszwecken erfolgten erste Testsimulationen mit der Thermohydraulische Systemsoftware ATHLET.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im nächsten Berichtszeitraum sind folgende Arbeiten geplant:

- AP1: Nach Reparatur eines elektrischen Defekts an der Versuchsanlage HIPER sollen mit der bestehenden Teststrecke (ID 15,8 mm) weitere umfangreiche Versuchskampagnen durchgeführt und abgeschlossen werden. Die experimentellen Daten werden in die zu erstellende Datenbank aufgenommen. Zeitgleich sollen alle Planungen finalisiert und mit der Teststreckenmodifikation begonnen werden.
- AP2: Entsprechend des Zeitplans wird eine Korrelation für die kritische Wärmestromdichte unter DNB-Bedingungen aus der Literatur empfohlen. Dazu ist geplant, die durchgeführte Literaturrecherche systematisch mit Daten der experimentellen Datenbank zu vergleichen. Zusätzlich soll eine Bewertung bereits etablierter mechanistischer Modelle erfolgen sowie die Einbindung mechanistischer Modelle in CFD-Modelle geprüft und getestet werden.
- AP3: Es ist die Teilnahme am vom Projektpartner GRS organisierten ATHLET-Basiskurs geplant.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Gesellschaft für Anlagen-und Reaktorsicherheit (GRS) gGmbH, Schwertnergasse 1, 50667 Köln		Förderkennzeichen: 02 NUK 062D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2021 bis 31.05.2025	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 334.133,33 EUR	Projektleiter: Dr. Weyermann	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum erfolgten Arbeiten im TP-AP3.1 (Aktualisierung von ATHLET) und TP-AP4.1 (Koordination Verbundprojekt):

TP-AP3.1: Für die Implementierung der zusätzlichen Arbeitsmedien R134a und CO₂ wurde nach anfänglicher Prüfung der Ansatz gewählt, mittels eines sogenannten ATHLET-Controllers die Stoffwerte durch die Stoffwertbibliothek CoolProp zu berechnen und ATHLET zur Verfügung zu stellen. Dieser Controller wurde in der Programmiersprache Python entwickelt und umfasst Python-Funktionen, die mit Hilfe von CoolProp die notwendigen Stoffdaten für ATHLET berechnen. Weiter wurden die bisherigen ATHLET-Routinen zur Stoffwertberechnung dahingehend erweitert, dass sie optional die Stoffwertfunktionen im neuentwickelten Controller aufrufen.

Es konnte eine erweiterte ATHLET-Version erstellt werden, die in einfachen Testbeispielen sowohl einphasig flüssiges als auch einphasig dampfförmiges Fluid korrekt simulieren kann. Weiter wurden auch einfache Test mit Verdampfung durchgeführt. Allerdings sind noch umfangreichere Tests und sicherlich auch Korrekturen und Erweiterungen für die beiden Medien R134a und CO₂ notwendig.

TP-AP4.1: Es fanden Koordinierungsgespräche mit den Projektpartnern statt. Der von der GRS im nächsten Halbjahr zu veranstaltende ATHLET-Basiskurs wurde geplant.

4. Geplante Weiterarbeiten

TP-AP3.1: Der bisherige Stand der CoolProp-Erweiterung von ATHLET muss für R134a und CO₂ genau überprüft werden. Erfahrungsgemäß ergeben sich vor allem bei einem Phasenwechsel Probleme, da für dessen Simulation Stoffwerte für metastabile Zustände notwendig sind. Diese werden von Bibliotheken wie CoolProp nur unzureichend geliefert, so dass hier Anpassungen in ATHLET bzw. in dem entwickelten Controller umgesetzt werden müssen.

Neben den neuen Arbeitsmedien steht im nächsten Halbjahr auch die Erweiterung der Wärmeübergangsberechnung an. Hier sollen in Absprache mit den Projektpartnern die aktuell in ATHLET vorhandenen Modelle für kritischen Wärmestrom überprüft werden und vorhandene Modelle aus der Literatur in ATHLET implementiert werden.

TP-AP4.1: Im nächsten Halbjahr wird ein ATHLET-Basiskurs für die Projektpartner abgehalten.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 063
Vorhabensbezeichnung: Entwicklung einer quantitativen Methode zur Kernmaterialverifikation		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 31.12.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 555.091,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Hurtado	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

Es gibt keinen Bezug zu anderen Vorhaben.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Aufbereitung von Nullleistungsmessverfahren an Kernreaktoren
- AP2: Strahlungstransportsimulationen
- AP3: Entwicklung robuster Auswertalgorithmen mit Fokus auf Methoden des Machine/Deep Learnings
- AP4: Erweiterung der Nullleistungsmessverfahren auf Proton-Rückstoß-Detektoren
- AP5: Nullleistungsmessungen am AKR-2 einschließlich umfassender Bewertung aller dabei eingesetzten Methoden
- AP6: Bewertung des entwickelten Verfahrens bezüglich seiner Anwendbarkeit für Inspektionen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1.1: Die theoretischen Grundlagen zu Nullleistungsmessverfahren wurden intensiv aufgearbeitet. Durch die Entwicklung und Auswahl der sogenannten Kovarianz-Messmethode, die auf der Messung zweier Detektoren beruhen, wurde der Meilenstein (M) 1 erreicht.

AP1.2: Alle verfügbaren Detektoren wurden genau bezüglich der Detektorschwelle und der Rohdaten betrachtet. Dadurch konnte das Totzeitverhalten gerade in Kombination mit den neu beschafften He3-Zählrohren stark verbessert werden. Darüber hinaus wurde das FPGA Messsystem um Funktionen zur Live-Filterung der Messung erweitert. Eine Messung mit dem FPGA Messsystem ist effizient möglich. M2 ist damit erreicht.

- AP1.3: Tests mit dem gelieferten Prototyp zeigen eine hohe Zählratenfestigkeit. Jedoch wurden systematische Störungen der Signale beobachtet, die Messungen bei noch größeren Zählraten verhindern. Dem Hersteller wurde ein neuer Auftrag erteilt die Probleme in der Messhardware zu lösen. Die Dimensionen der Detektoren und deren Gehäuse ist optimal für die Experimentierkanäle des AKR-2. Anschließend Tests sind in Planung und werden in AP1.4 durchgeführt.
- AP2.1: Es fand eine Einarbeitung in MC-basierte Strahlungstransportsimulationen und in ein bereits bestehendes MCNP-AKR-Modell statt. MCNP wurde beschafft und erfolgreich anhand bestehender Modelle getestet. Eine Überarbeitung des bestehenden AKR-Modells anhand technischer Dokumente wurde begonnen, jedoch noch nicht im MCNP-Input berücksichtigt.
- AP3.1: Die Validierung des gewählten Auswertalgorithmus mittels numerischer Methoden konnte noch nicht abschließend gezeigt werden. Durch Simulation gewonnene Daten konnten jedoch die Effizienz stark verbessern. Die Auswertung sehr großer Zählstatistik kann durch Parallelisierung und anderer Optimierungen in kurzer Zeit erfolgen. Der Meilenstein M4 wird als erreicht betrachtet, wenn die Validierung des Auswertalgorithmus gezeigt ist.
- AP3.2: Erste Erkenntnisse zeigen keine Verbesserung gegenüber analytischen Verfahren.
- AP4.1: Proton-Rückstoßdetektoren wurden bestellt, jedoch noch nicht geliefert. Die FPGA basierte Hardware sowie der dazugehörige ADC sind geliefert und getestet worden.
- AP4.2: Mit dem geliehenen Proton-Rückstoßdetektoren konnte eine Messkette erfolgreich aufgebaut werden. Der finale Aufbau benötigt allerdings die Lieferung der geplanten Detektoren.
- AP4.3: Durch den fehlenden Detektor, ist die Entwicklung des Messsystems derzeit nur bedingt möglich. Ein Aufbau mit alternativen Detektoren zeigt jedoch vielversprechende Ergebnisse.
- AP5.1: Mit Hilfe der vorhandenen Detektoren und des neu beschafften Prototypens wurden verschiedene Messmethoden (Rossi- α , Feynman- α) in verschiedenen Reaktorzuständen durchgeführt. Die Ergebnisse mit dem analytischen Verfahren aus AP3.1 weisen geringe statistische Fehler auf.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Tests und Validierung des finalen Detektorsystems nach der Lieferung.
- AP2: Es sind Strahlungstransportsimulationen mit MCNP (bzw. anderen Codes wie Serpent, ...) zur Validation der experimentellen Ergebnisse, mit Fokus auf Geometrie der Spaltzonenkonfiguration als auch der Detektorausmaße und -lage, geplant.
- AP3.1: Abschließende Validierung des Auswertalgorithmus durch analytische und numerische Rechnungen.
- AP3.2: Die Einbindung von neuronalen Netzen soll erfolgen. Insbes. soll zunächst eine Abschätzung stattfinden, an welcher Stelle diese optimal mit Blick auf Verbesserung der Ergebnisse eingesetzt werden können.
- AP4: Die Inbetriebnahme der Proton-Rückstoßdetektoren (sobald geliefert) sowie das Aufsetzen einer effizienten Signalauswertung mit Teilchenidentifikation (Photonen vs. schnelle Neutronen) ist geplant. Die bisherige Implementierung soll mit einem Detektor in Betrieb genommen werden. Mit der eigentlichen Signalverarbeitung soll begonnen werden.
- AP5.1: Weitere systematische Nulleistungsmessungen mit dem neuen Detektorsystem (sowohl Prototyp als auch finale Version) ist geplant, inklusive der Bestimmung von Rossi-Alpha-Werten und deren statistischer Signifikanz. Dazu sollen verschiedene Reaktorzustände verglichen werden, um die genannte statistische Signifikanz möglichst effizient zu erreichen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

2.2 Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 046A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt FENABIUM: Struktur-Wirkungsbeziehungen zwischen f-Elementen und organischen Ligandsystemen mit naturstoffbasierten Bindungsfunktionen in Hinblick auf eine mögliche Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.11.2016 bis 31.07.2021	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.07.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.427.253,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Weigand	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Im Vorhaben sollen Struktur-Wirkungsbeziehungen zwischen f-Elementen und naturstoffrelevanten Derivate, strukturanalogen tripodalen Ligandsystemen und Liganden auf Basis von funktionalisierten Chitosan in Hinblick auf eine mögliche Mobilisierung in der Umwelt untersucht werden. Zur Aufklärung solcher Wechselwirkungsmuster werden verschiedene Teilaspekte bearbeitet, die von der Synthese der verschiedenen Ligandentypen über experimentelle und theoretische Studien zum Komplexbildungsverhalten in Lösung bis hin zur Bestimmung thermodynamischer Kenngrößen sowie der Beschreibung von Verteilungs- und Transportmechanismen in umweltrelevanten Systemen reichen und eine Ableitung der geltenden Struktur-Wirkungsbeziehungen erlauben.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Im Verbundprojekt soll an der TU Dresden die Komplexbildung zwischen f-Elementen und Naturstoff-basierten Liganden untersucht und relevante Struktur-Wirkungsbeziehungen abgeleitet werden. Als Ligandsysteme sind dabei tripodale Liganden mit zentralen N-, P-, P=O-, CH-Funktionen vorgesehen. Als Substituenten sind insbesondere Amid- und Glucosamineinheiten sowie Phosphanyl- und Phosphoryleinheiten geplant. Als Naturstoff-Ligand kommt Chitin zum Einsatz das geeignet isoliert und funktionalisiert wird. Neben der Synthese und Charakterisierung ausgewählter Ligandentypen sind experimentelle Studien zum Komplexbildungsverhalten gegenüber f-Elementen in Lösung bzw. die gezielte Darstellung relevanter Komplexverbindungen und ihre strukturelle Charakterisierung geplant. Arbeitspakete:

- Synthese und Charakterisierung der unterschiedlichen Ligandentypen: tripodale Liganden, phosphorylierten Pyrazolone, funktionalisiertes Glucosamin
- Isolierung und Charakterisierung von Chitin
- Studien zur Komplexbildung relevanter Zielliganden mit ausgewählten f-Elementen in Lösung mittels UV/Vis- und NMR-Spektroskopie
- Darstellung von kristallinen Metallkomplexen unter Variation der experimentellen Bedingungen sowie deren Charakterisierung durch Elementaranalyse und IR-Spektroskopie
- Ermittlung der charakteristischen Komplexstrukturen durch NMR-Spektroskopie sowie Röntgenkristallstrukturanalyse
- Spektroskopische Studien der Lanthanid- und Actinidkomplexe an chemisch nicht modifiziertem Chitin und an Chitosan

- Thermogravimetrische und dynamische differenzkalorimetrische Untersuchungen der Komplexe sowie Extraktionsuntersuchungen im wässrig-organischen Zweiphasensystem
- Untersuchung des Absorptionsverhaltens von f-Elementen an chemisch nicht modifiziertem Chitin und Chitosan
- Ableitung von Struktur-Wirkungsbeziehungen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden die experimentellen Arbeiten abgeschlossen und vordergründig an der Erstellung von Publikationen sowie dem Abschlussbericht gearbeitet. So wurden in Zusammenarbeit von der Weigand- und Henle-Gruppe die Arbeiten zur Koordination von Uranlyonen durch substituiertes Glucosamin abgeschlossen, in einem Manuskript zusammengefasst und in der Zeitschrift *Chemical Communication* zur Veröffentlichung angenommen. Ferner wurden die Untersuchungen zum Adsorptionsverhalten von Uranlyonen an Treber, der durch gezielte Oxidation modifiziert wurde, abgeschlossen. Die Ergebnisse wurden einem Manuskript zusammengefasst, in der Zeitschrift *ACS Omega* veröffentlicht und durch ein Inside Cover in der Augustausgabe zusätzlich beworben. Aufbauend darauf wurde in Zusammenarbeit von der Weigand- und Brunner-Gruppe die Verwendung von Treber für den Aufbau von superabsorbierenden Polymer erprobt und dessen Eignung für eine Adsorption von Uranlyonen untersucht. Das erhaltene Material zeigt eine Adsorptionskapazität von 1465 mg/g mit einer sehr schnellen Adsorptionsrate (> 80 % der Gleichgewichtsadsorptionskapazität in 15 min). Studien zum Adsorptionsmechanismus zeigen die Beteiligung von Amidgruppen sowie eine zweizählige Koordination der Uranylionen durch Carboxylgruppen. Die experimentellen Arbeiten wurden weitestgehend abgeschlossen und in einem Manuskript zusammengefasst.

In der Brunner-Gruppe wurden in enger Zusammenarbeit mit der Stumpf-Gruppe sowie in Kooperation mit Prof. Hieckmann (TU Dresden, Fakultät für Physik) experimentelle Arbeiten zur f-Elementadsorption an Diatomeen-Biosilikat fortgeführt, eine Publikation zur Visualisierung der Europiumkonzentration mittels Kathodenlumineszenz ist Ende 2021 erschienen. Zwei weitere Publikationen befinden sich noch in Vorbereitung.

4. Geplante Weiterarbeiten

Keine. Laufzeit beendet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Y. Su, M. Wenzel, S. Paasch, M. Seifert, W. Böhm, T. Doert, J. J. Weigand; Recycling of brewer's spent grain as biosorbent by nitro-oxidation for uranyl ions removal from wastewater; *ACS Omega*, 2021, 6, 19364-19377, <http://doi.org/10.1021/acsomega.1c00589> (Supplement Front Cover of Volume 6, Issue 30, August 3rd, 2021)

E. Hieckmann, K. Kammerlander, L. Köhler, L. Neumann, N. Albanis, T. Hutsch, E. Brunner; Detection and Localization of Eu on Biosilica by Analytical Scanning Electron Microscopy; *Microscopy and Microanalysis*, 2021, 27, 1328-1337. doi:10.1017/S1431927621012745

G. Schaper, M. Wenzel, U. Schwarzenbolz, J. Steup, F. Hennesdorf, T. Henle, L. F. Lindoy, J. J. Weigand. Insights at the molecular level into the formation of oxo-bridged trinuclear uranyl complexes. *Chem. Commun.* 2022, accepted, Advance Article, <https://doi.org/10.1039/D1CC06310C>

K. Kammerlander, H. Huittinen, M. Patzschke, J. Kretzschmar, P. Kaden, S. Paasch, T. Stumpf, E. Brunner, A spectroscopic and computational Study of trivalent f-Element Sorption onto α -Chitin and its monomers, in preparation

L. Köhler, K.K.K. Kammerlander, N. Huittinen, T. Stumpf, E. Brunner. Accumulating Europium with Living and Dead Diatom Cells, in preparation

Zuwendungsempfänger: Universität Leipzig, Ritterstr. 26, 04109 Leipzig		Förderkennzeichen: 02 NUK 046C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt FENABIUM: Struktur-Wirkungsbeziehungen zwischen f-Elementen und organischen Ligandsystemen mit naturstoffbasierten Bindungsfunktionen in Hinblick auf eine mögliche Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.11.2016 bis 31.10.2021	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.10.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 637.671,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Kersting	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Hauptziel des Projektes ist die Erweiterung des Kenntnisstandes zur Koordinationschemie von Lanthanoid- und Actinoiden gegenüber Chelatbildnern mit naturrelevanten Bindungsfunktionen. Hierbei soll insbesondere der Einfluss des Oxidationszustandes, der Ionenladung und des Ionenradius der f-Elemente auf die Komplexbildung untersucht werden. Zur Einordnung der Ergebnisse ist ein Vergleich zwischen den Lanthanoid- und Actinoidspezies unerlässlich, um Gemeinsamkeiten sowie Unterschiede in den Wechselwirkungen sowie Bindungsmustern verifizieren zu können. Dazu sollen im Rahmen des FENABIUM-Verbundprojektes neue, ionenselektive Liganden synthetisiert werden. Hierbei handelt es sich um Calixaren-basierte Liganden, welche mit naturnahen Bindungsfunktionen funktionalisiert werden sollen, um die Bindung der f-Elemente an naturrelevante Systeme modellhaft zu studieren. Die Bindungsfunktionen des Naturstoffes Chitosan dienen als Vorbild. Durch die Variation der Anzahl sowie Position der Substituenten am Grundgerüst kann die Bindungsspezifität, Löslichkeit oder das Extraktionsverhalten systematisch untersucht werden. Die Synthese der Komplexe soll in Anlehnung an bereits literaturbekannte Verfahren zur Darstellung ähnlicher Verbindungen erfolgen. Zur umfassenden Charakterisierung dieser Verbindungen sollen verschiedene moderne Analysemethoden zum Einsatz kommen. Hierzu zählen die NMR-Spektroskopie, IR-Spektroskopie, Raman-Spektroskopie, UV/Vis-Spektroskopie, ESI-MS, pH-Potentiometrie, Laserfluoreszenz, isotherme Titrationskalorimetrie und Spektroelektrochemie. Ein anderer wichtiger Teil des Projektes besteht in der Aufklärung der Struktur der dargestellten f-Elementkomplexe in Lösung und im Feststoff. Um Aussagen über die elektronischen Gegebenheiten, die Funktion der Strukturelemente sowie die strukturellen Besonderheiten der Zielverbindungen treffen zu können, kann auf Methoden wie Röntgenbeugung und ggf. auf die EXAFS-Spektroskopie zurückgegriffen werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Es gibt mehrere Arbeitspakete, die genauer im Antrag- bzw. Aufstockungsantrag beschrieben sind. Die Arbeitsgruppe Kersting bearbeitet die Arbeitspakete 1, 3 und 5 (Synthese und Charakterisierung des Koordinationsverhaltens zweifach-funktionalisierter Schiff-Base-Calixaren-Liganden).

Seit Beginn des FENABIUM-Projektes arbeiteten M.Sc. Peter Hahn, M.Sc. Anne Mehnert, M.Sc. Tony Zielke sowie M.Sc. Jennifer Klose und M.Sc. Josef Taut (assoziiert) an den skizzierten Experimenten. Im Berichtszeitraum (1.8.-31.10.2021) waren Herr M.Sc. Lennart Günzel und Herr Dr. Börner (assoziiert) auf dem Projekt eingestellt.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die geplanten Arbeiten (Berichterstattung, finale Datenaufbereitung für Manuskripterstellung) wurden im Berichtszeitraum erfolgreich abgeschlossen. Alle erhaltenen und anvisierten Komplexe, die sich durch spezielle optische und magnetische Eigenschaften auszeichnen, und z. T. als Chemosensoren für Alkalimetallkationen wirken können, wurden mittels Kristallstrukturanalyse, SQUID-Magnetometrie, ITC (isothermale Titrationskalorimetrie), zeitaufgelöster Photolumineszenz-Spektroskopie und Infrarot-Spektroskopie vollständig charakterisiert. Es gelang uns erstmals, einige der synthetisierten Lanthanoid-Komplexe mittels NMR-Spektroskopie im Festkörper (CP-MAS-Spektroskopie) strukturell zu charakterisieren. Bei den abschließenden Experimenten wurden auch noch einige vierkernige Peroxo-Komplexe des dreiwertigen La^{3+} erhalten, die vollständig, einschließlich durch Kristallstrukturanalyse charakterisiert werden konnten.

4. Geplante Weiterarbeiten

Herr M.Sc. Lennart Günzel und Herr M.Sc. Josef Taut sind seit Januar 2021 bzw. April 2021 als Doktoranden auf dem FENABIUM Projekt tätig. Sie arbeiten seit Laufzeitende von Fenabium im Rahmen ihrer Doktorarbeiten an ähnlichen Fragestellungen zur Koordinationschemie der f-Elemente, die sich während der Bearbeitung der o. a. Arbeitspakete ergaben, weiter. Es sind auch noch sehr viele Ergebnisse aus Fenabium I unpubliziert geblieben, die wir zeitnah veröffentlichen möchten.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum konnten Herr M.Sc. Lennart Günzel und Herr M.Sc. Josef Taut ihre erhaltenen Ergebnisse auf der Terrae Rarae 2021 in Montpellier, 22.9.-24.09.2021) in Präsenz durchgeführte Tagung zur f-Element-Chemie) einem internationalen Publikum präsentieren.

Lennart Günzel, Anne Mehnert, B. Kersting, Calix[4]arene-based SCHIFF-base complexes of Ln^{3+} with alkali metal binding properties

Zuwendungsempfänger: Forschungszentrum Jülich GmbH, Wilhelm-Johnen-Str., 52428 Jülich		Förderkennzeichen: 02 NUK 053A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt iCross: Integrität von Endlagersystemen für radioaktive Abfälle - Skalen- übergreifendes Systemverständnis und Systemanalyse, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2018 bis 31.03.2022	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 631.302,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Bosbach	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Mit dem – komplementär aus Mitteln des BMBF und der HGF geförderten – multidisziplinären Vorhaben iCross sollen wissenschaftliche Grundlagen für die Beantwortung dringender Fragen und Herausforderungen im Zusammenhang mit der sicheren Entsorgung radioaktiver Abfälle geschaffen werden. Wesentliches Ziel dabei ist die Entwicklung eines umfassenden Prozessverständnisses auf Basis fortschrittlicher Experimente im Labormaßstab sowie in Untertagelaboren, um Unsicherheiten quantifizieren zu können und wesentliche Prozesse inkl. ihrer Kopplungen zu beschreiben und relevante Prozessparameter zu identifizieren. Diese Prozesse und Prozessparameter sollen in innovative Simulations- und Modellprogramme implementiert werden, um verlässliche und realitätsnähere Vorhersagen für die Entwicklung eines Endlagersystems vornehmen zu können. Das Vorhaben soll dabei u. a. auch die wissenschaftlichen Grundlagen für einen kriterien-basierten Vergleich verschiedener Endlagersysteme in unterschiedlichen Wirtsgesteinsformationen sowie unterschiedlichen Standortregionen liefern.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Vorhaben gliedert sich in 4 Arbeitspakete (AP):

- AP1: Laborexperimente: Charakterisierung von Probenmaterial aus der sandigen Fazies des Opalinuston und Durchführung von Diffusionsexperimenten mit HTO und Ra-226.
- AP2: Feldexperimente in URLs: Analyse des Einflusses makroskopischer Heterogenitäten und von Temperatureffekten auf Radionuklidmigration und Nahfeldgeochemie.
- AP3: Simulation: Entwicklung mathematisch und physikalisch konsistenter Beschreibungen gekoppelter Prozesse sowie modellbasierte Analyse von Effekten von Heterogenitäten.
- AP4: Integration: Wissenschaftlich/technische Koordination des Vorhabens; Integration der Ergebnisse.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Durchführung und Auswertung von HTO-Durchdiffusionsexperimenten zur Ermittlung effektiver Diffusionskoeffizienten und der diffusionswirksamen Porosität der sandigen Opalinustonfazies. Beginn der Durchführung von Diffusionsexperimenten zur Bestimmung des Transportverhaltens von ^{226}Ra in ausgewählten Proben aus der sandigen Opalinustonfazies. Durchführung einer Proof-of-Concept Studie zur Weiterentwicklung und Optimierung des „abrasive peeling“-Verfahrens zur Bestimmung der Diffusionsprofile von Radionukliden (inkl. Alpha-Strahlern) in sandigem Opalinuston.
- AP2: Wissenschaftliche Begleitung und Diskussion mit den Experiment-Partnern im Rahmen der Diffusionsexperimente DR-C ("Diffusion in a thermal gradient") und DR-D ("Heterogeneity of sandy facies by geophysical characterization and diffusion studies"), u. a. bzgl. der Heterogenität der sandigen Opalinustonfazies in den niedergebrachten Bohrungen und Ersteinschätzungen zur Entwicklung der Monitoringdaten (Temperatur, Porenwasserdruck) in den Observationsbohrlöchern des DR-C Experiments hinsichtlich der Festlegung des Zeitpunkts für die Hauptbohrung. Fortführung der Arbeiten zur Simulation des Tracertransports durch die Grenzfläche Beton/Opalinuston im Rahmen des Modellierungstasks des CI-D Experiments ("Diffusion across a 10-year old concrete/claystone interface") inkl. Teilnahme an dem (virtuellen) Halbjahrestreffen.
- AP3: Durchführung von 2D-Simulationen mit dem reaktiven Stofftransportmodell iCP (Kopplung COMSOL Multiphysics – PhreeqC) zur Evaluierung des Einflusses der mineralogischen und strukturellen Heterogenität des sandigen Opalinustons auf das Transportverhalten von sorbierenden und nicht-sorbierenden Tracern für verschiedene räumliche Konfigurationen. Weiterentwicklung eines hybriden reaktiven Stofftransportmodells durch Kopplung von OpenGeoSys (Kontinuums-Maßstab) mit einem Transportmodell auf dem Porenmaßstab auf Basis der Lattice-Boltzmann-Methodik (in Kooperation mit UFZ).
- AP4: Abstimmung und Diskussion mit den iCross-Partnern bzgl. der koordinierten und kohärenten "Proof-of-concept" Studien zu den Themen "Radionuclide and gas transport across an evolving near field" und "Heterogeneity across scales".

4. Geplante Weiterarbeiten

In der abschließenden Projektphase sollen im Rahmen des AP1 die "in-diffusion" Experimente mit ^{226}Ra fortgeführt werden. In AP2 sind die Durchführung geochemisch-mineralogischer Untersuchungen an den im Rahmen der Experimente DR-C und DR-D gewonnenen Bohrkernen sowie die Fortführung der Arbeiten zum Modellierungstask im Rahmen des CI-D Experiments vorgesehen. Im Rahmen von AP3 ist der Abschluss der Arbeiten zur Integration realitätsnäherer Prozesskopplungen in reaktive Stofftransportmodelle und zur Simulation des ^{226}Ra Transport in (makroskopisch und mikroskopisch) heterogenem sandigen Opalinuston geplant. Des Weiteren sollen die Arbeiten zu den Benchmarkstudien und den "Proof-of-concept" Studien abgeschlossen und dokumentiert werden (AP4).

5. Berichte, Veröffentlichungen

12 Tagungsbeiträge (Goldschmidt Conference, TransRet 2020, safeND, SITRAM 2021)

Zuwendungsempfänger: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.; Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 053B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt iCross: Integrität von Endlagersystemen für radioaktive Abfälle - Skalenübergreifendes Systemverständnis und Systemanalyse, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2018 bis 31.03.2022	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 502.109,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Stumpf	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das interdisziplinäre Vorhaben "iCross" bündelt F+E Expertisen in der Helmholtz Gemeinschaft zu den Themen Nuklear-, Geo-, Biowissenschaften sowie Umweltsimulationen in einem forschungsbereichsübergreifenden Projekt. Dabei werden bislang nicht vollständig verstandene Prozesse von der molekularen Ebene bis zur regionalen Skala untersucht, bewertet und beschrieben. Ziel ist es, gezielt Laborexperimente zu planen und durchzuführen, Parameter abzuleiten, und relevante Abläufe skalenübergreifend mit fortgeschrittenen Simulationen zu beschreiben ("Upscaling"). Die Validierung der Simulationen erfolgt experimentell, teils in Untertagelabors (URL). Die Arbeiten konzentrieren sich auf Wirtsgesteine (Kristalline und Ton), die in der Vergangenheit nicht im Fokus der deutschen Endlagerforschung standen.

Das Projekt wird im Rahmen eines Verbundvorhabens mit dem FZJ, KIT, UFZ und GZF durchgeführt.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Vorhaben gliedert sich in folgende Arbeitspakete:

- AP1: Laborexperimente
- AP2: Feldexperimente in URLs
- AP3: Modellentwicklung, Simulation
- AP4: Integration

Der Verbundprojektspartner HZDR liefert im Rahmen der Förderung Beiträge zu den Arbeitspaketen AP1 und AP3.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Untersuchung der Sorption von Cm(III) an Orthoklaseinkristallen und kristallinen Dünnschliffen Granodiorit (Grimsel, CH) mittels korrelativer Spektroskopie
Abschluss der PET-Experimente, Auswertung der Fließfeldexperimente mit Schlussfolgerungen zur Transporheterogenität in OPA-SF, Validierung der numerischen Ergebnisse (AP3) zum diffusiven Transport. Fertigstellung eines Manuskripts

Publikation zur U(VI) Sorption an Montmorillonit und Erstellung eines robusten Sorptionsmodelles zur Ableitung von Oberflächenkomplexierungskonstanten (logK-Werte) aus einer Vielzahl von experimentellen Batchsorptionsstudien

AP3: Fortführung und Abschluss der Arbeiten zu einem generalisierten Porennetzwerkmodell zur verallgemeinerungsfähigen Verwendung bei Transportsimulationen in OPA-SF bzw. generalisiert für laminierte, diagenetisch überprägte feinkörnige Sedimentgesteine auf der Bohrkernskala

Weiterführung der numerischen Untersuchungen zum repräsentativen Elementarvolumen (REV) der Diffusivität in OPA-SF (gemeinsam mit FZJ)

Weiterentwicklung eines Ansatzes zur Implementierung variabler Oberflächenreaktivität bei Auflösungsreaktionen in reaktive Transportmodelle für die Anwendung auf Porenwandgeometrien (μ CT-Daten).

Abschluss der Berechnungen von Aktivierungsenergien für $\text{Eu}(\text{OH})_3$ -Adsorption an ausgewählten Oberflächenkonfigurationen des Modellsystems Muskovit zur Verwendung bei kinetic Monte Carlo (kMC)-Simulation der Adsorption. Weiterer Vergleich und Auswertung der neuparametrisierten kMC-Modelle. Publikation der Ergebnisse Vergleichende Benchmark-Rechnungen mit OGS-6 und anderen Transportcodes (d³f++, GRS Braunschweig, PHAST) zur abschließenden Validierung des smart-K_d-Konzeptes.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Auswertung der korrelativen spektroskopischen Daten zur Cm(III)-Sorption, Erstellen eines Manuskriptes zu Arbeiten an Einkristallen

AP3: Abschluss der Parametrisierung eines Transportmodelles auf Basis des in AP1 segmentierten Porennetzwerks von OPA-SF. Validierung mit experimentellen Daten Regelmäßige Arbeitstreffen mit Partnern an FZJ und UFZ zur Weiterentwicklung skalenübergreifender Transportmodelle

Verbesserte Parametrisierung des kMC-Sorptionsmodells, Erstellung von kristallographisch wohldefinierten Oberflächenkonfigurationen für die Sorption im Modell, Vergleich der Adsorptionseffizienz. Verwendung dieser kMC-Ergebnisse zur Parametrisierung der Adsorption in Reaktiven Transport Modellen, Entwicklung eines Aufskalierungsansatzes

Arbeitstreffen mit GFZ Potsdam zur Diskussion neuer Ansätze (z. B. Surrogate Funktionen, Machine learning) und Erstellung einer gemeinsamen Projektidee

5. Berichte, Veröffentlichungen

Molodtsov, K. et al., Environ. Sci. Technol. 2021, 55 (8), 4871

Yuan, T. et al., Environ Sci Technol 2021, 55 (23), 15797

Demnitz, M. et al., J. Haz. Mat. 2021, 423 (Pt A) 127006

Stockmann, M. et al., Sci. Total Environ. 806, Online First (2021), 150653

2 Beiträge: Goldschmidt 2021, 04.-09.07.2021, Virtual

2 Beiträge: SafeND Interdisziplinäres Forschungssymposium für die Sicherheit der nuklearen Entsorgung, 10.-12.11.2021, Berlin, Deutschland

5 Beiträge: TransRet2020 Workshop, 12.-13.10.2021, Karlsruhe, Germany

Zuwendungsempfänger: Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen		Förderkennzeichen: 02 NUK 053C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt iCross: Integrität von Endlagersystemen für radioaktive Abfälle - Skalenübergreifendes Systemverständnis und Systemanalyse, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2018 bis 31.03.2022	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 540.067,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Geckeis	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das interdisziplinäre Vorhaben „iCross“ bündelt F+E Expertisen in der Helmholtz Gemeinschaft zu den Themen Nuklear-, Geo-, Biowissenschaften sowie Umweltsimulationen in einem forschungsbereichsübergreifenden Projekt. Dabei werden bislang nicht vollständig verstandene Prozesse von der molekularen Ebene bis zur regionalen Skala untersucht, bewertet und beschrieben. Ziel ist es, gezielt Laborexperimente zu planen und durchzuführen, Parameter abzuleiten, und relevante Abläufe skalenübergreifend mit fortgeschrittenen Simulationsmethoden zu beschreiben ("Upscaling"). Die Validierung der Simulationen erfolgt experimentell, teils in Untertagelabors (URL). Schwerpunkt der Arbeiten in URLs liegt auf Mt. Terri (Tonstein), wo derzeit mit starker deutscher Beteiligung ein neuer Experimentaltunnel entsteht. Weitere Beteiligungen an Experimenten im Grimsel Felslabor (Kristallingestein) sind vorgesehen. Die Arbeiten konzentrieren sich damit auf Wirtsgesteine, die in der Vergangenheit nicht im Fokus der deutschen Endlagerforschung standen. Ein weiterer Fokus liegt auf der Einbindung und Vernetzung junger Wissenschaftler/innen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

- AP1: Laborexperimente: Diffusion und Grenzflächenprozesse
- AP2: In-situ-Experimente Untertagelabor
- AP3: Reaktive Transport Modellierung
- AP4: Koordination und Integration der Projektergebnisse

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Batch-Sorptionsversuche mit ^{137}Cs , ^{60}Co und ^{152}Eu an ausgewählten Teilproben des Bohrkerns BMB-A7 zeigen leicht unterschiedliche K_d -Werte an den Bestandteilen der sandigen Fazies des Opalinuston. Das Design von Diffusionszellen für Diffusionsexperimente wurde weiter optimiert. Weitere Diffusionsversuche mit $^{233}\text{U(VI)}$ und $^{243}\text{Am(III)}$ in Opalinuston (tonige Fazies; Bohrkern BLT-14) über kurze Zeiträume (20 d, 36 d) wurden durchgeführt (initiale Tracerkonzentrationen $c(^{233}\text{U})_0 \approx 10^{-11}$ mol/L; $c(^{243}\text{Am})_0 \approx 10^{-12}$ mol/L). Aufnahme von μCT -Scans an 3 weiteren Diffusionsproben (Opalinuston; tonige Fazies) zeigen den möglichen Einfluss von Mikrorissen auf die Mobilität der Tracer. Erste Diffusionsexperimente an der Magnetit-Na(Bentonit)-Grenzfläche erfolgten mit konservativen Tracern (HTO , ^{36}Cl). Die Diffusionszellen für Experimente mit ^{137}Cs und ^{60}Co wurden vorbereitet.
- AP2: DR-C: Im Mt Terri URL erfolgte die Bohrung der Monitoring Bohrlöcher. Bohrkern wurden ans KIT transferiert. Für In-situ- und Laborexperimente wurde die Rezeptur des synthetischen Porenwassers festgelegt. DR-D: Hier wurde das aktive Logging der Seismikbohrlöcher für Dichte und Porositätsmessungen vorbereitet. IC-A: Daten wurden ausgewertet und Präsentationen sowie ein Manuskript vorbereitet.
- AP3: Langzeitsimulationen des Reaktiven-Stofftransports wurden für die Eisen-Bentonit-Wechselwirkung über 10.000 Jahre erarbeitet. Derzeit werden Ergebnisse von Diffusionsexperimenten modelliert.

AP4: Es erfolgte die Organisation von PoC 1 und PoC 2 Arbeitstreffen, des TransRet Workshops und des begleitenden iCross Jahrestreffens am KIT. Des Weiteren fand ein OpenGeoSys Workshop zur Integration von iCross Ergebnissen in ein numerisches Gesamtmodell (iCross-Model-Chain) statt.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Teilbereiche der Opalinus-Bohrkerne BDR-D1&2 (sandige Fazies) werden charakterisiert und Sorptionsversuche mit ^{137}Cs , ^{60}Co und ^{152}Eu durchgeführt. Mittels Autoradiographie erfolgt dann die Analyse der Sorption am heterogenen Gestein. Diffusionsexperimente an der sandigen Fazies des Opalinustons werden fortgeführt. Die in den Diffusionsversuchen in der tonigen Opalinustonfazies gewonnenen Konzentrationsprofile für $^{233}\text{U(VI)}$ und $^{243}\text{Am(III)}$ werden interpretiert und modelliert.
- AP2: DR-C: Die Bohrung für die eigentlichen In-situ-Diffusionsexperimente werden niedergebracht. Es werden Proben abgeholt, weiter charakterisiert und Teilproben an FZJ übergeben. DR-D: Das aktive Logging und die Planung der Diffusionsexperimente werden fortgeführt.
- AP3: Reaktive-Transport-Modellierung von Laborexperimenten zur Diffusion werden fertig gestellt.
- AP4: Es wird ein Workpackage übergreifender PoC 1 Workshop vorbereitet, ebenso ein weiterer OpenGeoSys Workshop zur Modellintegration. Ein Abschlussbericht wird fertiggestellt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Chaparro, M. C.; Klose, T.; Hirsch, A.; Schilling, F.; Butscher, C.; Blum, P. Modelling of wellbore cement alteration due to CO_2 -rich brine interaction in a large-scale autoclave experiment, *International Journal of Greenhouse Gas Control*, 2021, 110, 103428

Chaparro, M. C.; Finck, N.; Metz, V.; Geckeis, H. Reactive Transport Modelling of the Long-Term Interaction between Carbon Steel and MX-80 Bentonite at 25 °C, *Minerals*, 2021, 11, 1272

Heberling, F.; Klačić, T.; Raiteri, P.; Gale, J. D.; Eng, P. J.; Stubbs, J. E.; Gil-Díaz, T.; Begović, T.; Lützenkirchen, J., Structure and Surface Complexation at the Calcite(104)–Water Interface. *Environ. Sci. Technol.* 2021, 55, (18), 12403-12413

Jungcharoen, P.; Pédrot, M.; Choueikani, F.; Pasturel, M.; Hanna, K.; Heberling, F.; Tesfa, M.; Marsac, R., Probing the effects of redox conditions and dissolved Fe^{2+} on nanomagnetite stoichiometry by wet chemistry, XRD, XAS and XMCD. *Environmental Science: Nano* 2021

Vortrag: Bosbach, D.; Geckeis, H.; Heberling, F.; Kolditz, O.; Kühn, M.; Müller, K.; Stumpf, T. and the iCROSS team, SafeND Interdisziplinäres Forschungssymposium, 10. – 12.11.2021, Berlin, Germany, An interdisciplinary view of the long-term evolution of repository systems across scales: the iCROSS project

Vortrag: Glückman, D.; Quinto, F.; Joseph, C.; Metz, V.; Hain, K.; Steier, P.; Geckeis, H., TransRet2020 workshop, 12. – 13.10.2021, Karlsruhe Germany, Diffusion of U(VI) and Am(III) through Opalinus Clay studied down to ultra-trace levels

Vortrag: Glückman, D.; Quinto, F.; Joseph, C.; Metz, V.; Hain, K.; Steier, P.; Geckeis, H., SafeND Interdisziplinäres Forschungssymposium, 10. – 12.11.2021, Berlin, Germany, Diffusion of U(VI) and Am(III) through Opalinus Clay studied down to ultra-trace levels

Vortrag: Chaparro, M. C.; Finck, N.; Metz, V.; Geckeis, H. Reactive transport modelling of long-term interactions between iron and MX-80 bentonite, SafeND Interdisziplinäres Forschungssymposium, 10. – 12.11.2021, Berlin, Germany

Poster: Morelová, N.; Schild, D.; Heberling, F.; Finck, N.; Dardenne, K.; Metz, V.; Geckeis, H.; Diomidis, N., SafeND Interdisziplinäres Forschungssymposium, 10. – 12.11.2021, Berlin Germany (online), Anaerobic corrosion of carbon steel in compacted bentonite exposed to natural Opalinus clay porewater: Bentonite alteration study

Poster: Heberling, F.; Gil-Díaz, T.; Lützenkirchen, J., Radionuclide Transport and Retention, TransRet2020 workshop, 12. – 13.10.2021, Karlsruhe Germany, Surface complexation models for rough and heterogeneous surfaces – the charge regulation concept applied to simple 2D geometries

Poster: Gil-Díaz, T.; Heberling, F.; Lützenkirchen, J.; Schäfer, T., Radionuclide Transport and Retention, TransRet2020 workshop, 12. – 13.10.2021, Karlsruhe Germany, Anion transport mechanisms: applications to radionuclide migration and cementitious systems

Poster: Morelová, N.; Schild, D.; Heberling, F.; Finck, N.; Dardenne, K.; Metz, V.; Geckeis, H., Goldschmidt Conference 2021, 04. – 09. 07.2021, Lyon, France (online), Anaerobic corrosion of carbon steel in compacted bentonite exposed to natural Opalinus clay porewater: Bentonite alteration study

Poster: Heberling, F.; Gil-Díaz, T.; Lützenkirchen, J., Goldschmidt Conference 2021, 04. – 09. 07.2021, Lyon, France (online), Surface complexation models for heterogeneous and uneven surfaces – the charge regulation concept applied to simple 2D geometries

Zuwendungsempfänger: Helmholtz-Zentrum Potsdam Deutsches GeoForschungsZentrum GFZ, Telegrafenberg, 14473 Potsdam		Förderkennzeichen: 02 NUK 053D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt iCross: Integrität von Endlagersystemen für radioaktive Abfälle - Skalen- übergreifendes Systemverständnis und Systemanalyse, Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2018 bis 31.03.2022	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.329.364,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Kühn	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das interdisziplinäre Vorhaben „iCross“ bündelt F+E Expertisen in der Helmholtz Gemeinschaft zu den Themen Nuklear-, Geo-, Biowissenschaften sowie Umweltsimulationen in einem forschungsbereichsübergreifenden Projekt. Dabei werden bislang nicht vollständig verstandene Prozesse von der molekularen Ebene bis zur regionalen Skala untersucht, bewertet und beschrieben. Ziel ist es, gezielt Laborexperimente zu planen und durchzuführen, Parameter abzuleiten, und relevante Abläufe skalenübergreifend mit fortgeschrittenen Simulationsmethoden zu beschreiben ("Upscaling"). Die Validierung der Simulationen erfolgt experimentell, teils in Untertagelabors (URL). Schwerpunkt der Arbeiten in URLs liegt auf Mont Terri (Tonstein), wo derzeit mit starker deutscher Beteiligung ein neuer Experimentaltunnel entsteht. Weitere Beteiligungen an Experimenten im Grimsel Felslabor (Kristallingestein) sind vorgesehen. Die Arbeiten konzentrieren sich damit auf Wirtsgesteine, die in der Vergangenheit nicht im Fokus der deutschen Endlagerforschung standen.

Verbundpartner des iCross-Projektes sind die folgenden Helmholtz-Zentren:

- Forschungszentrum Jülich GmbH (FZJ)
- Helmholtz-Zentrum Potsdam Deutsches GeoForschungsZentrum (GFZ)
- Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR)
- Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
- Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung GmbH (UFZ)

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Gesamtvorhaben iCross ist in folgende vier Arbeitspakete (AP) untergliedert:

- AP1: Laborexperimente
- AP2: Experimente in Untertagelaboren
- AP3: Modellierungen und Simulationen zum Prozessverständnis und der Systemanalyse
- AP4: Integration

Im Rahmen des BMBF-Vorhabens erfolgen vom GFZ Beiträge in folgenden Arbeitspaketen:

- AP1 - Aufgabe 1.4: Temperatureffekte auf geomechanische Prozesse
- AP2 - Aufgabe 2.5: Seismische Erkundung, Charakterisierung und Überwachung
- AP4 - Aufgabe 4.3: Koordination der Experimente in Untertagelaboren

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Aufgabe 1.4: Temperatureffekte auf geomechanische Prozesse:

Die in der ersten Jahreshälfte 2021 durchgeführten Experimente zur Charakterisierung der hydraulischen Transmissivität sowie des Reibungsverhaltens von künstlichen Rissflächen an getrockneten Proben des Opalinustons der sandigen und tonigen Fazies wurde weiter ausgewertet und die Ergebnisse für eine Veröffentlichung aufbereitet. Die um ca. eine Größenordnung kleinere Transmissivität der tonigen Fazies im Vergleich zur sandigen Fazies konnte durch die identifizierten Deformationsmechanismen auf der Mikroskala sowie die unterschiedliche mineralogische Zusammensetzung beider Fazies erklärt werden. Die chemische Untersuchung der Proben aus den Reibungsexperimenten mittels Röntgendiffraktometrie zeigte eine signifikante Abnahme an Quarz und Karbonaten sowie eine starke Anreicherung an Tonmineralen des gebildeten Materials auf der Rissoberfläche der sandigen Fazies im Vergleich zu dem Ausgangsmaterial, was auf eine wirksame Abdichtung des Risses durch Scherdeformation hindeutet.

Aufgabe 2.5: Seismische Erkundung, Charakterisierung und Überwachung:

Im Berichtszeitraum konzentrierten sich die Arbeiten auf die Auswertungen der zuvor akquirierten seismischen Daten (Tomographie-Survey 2020 und Reflexions-Survey 2021). Außerdem erfolgten umfangreiche Überarbeitungen im Rahmen der von R. Esefelder eingereichten Publikation. Diese konnten im Berichtszeitraum erfolgreich abgeschlossen werden, so dass die entsprechende Publikation akzeptiert wurde (Esefelder et al., 2021).

Aufgabe 4.3: Koordination der Experimente in Untertagelaboren:

Im Rahmen des Hydrogeologie-Experiments wurde im Untergrundlabor Mont Terri in enger Zusammenarbeit mit den Partnern im Projekt und dem gesamten internationalen Konsortium eine neue 58 m tiefe Bohrung zur geochemischen Charakterisierung der Staffelegg-Formation erfolgreich abgeteuft.

4. Geplante Weiterarbeiten

Aufgabe 1.4: Die Ergebnisse werden für eine weitere Veröffentlichung vorbereitet.

Aufgabe 2.5: Die Arbeiten wurden Ende Dezember 2021 abgeschlossen.

Aufgabe 4.3: Planung der Experimente der anstehenden Experimentierphase am Mont Terri.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Esefelder, R., Wawerzinek, B., Lüth, S., Giese, R. & Krawczyk, C.M. (2021): Seismic anisotropy of Opalinus Clay: tomographic investigations using the infrastructure of an underground rock laboratory (URL). *Swiss J Geosci* 114, 21. <https://doi.org/10.1186/s00015-021-00398-2>

Schuster, V., Rybacki, E., Bonnelye, A., Herrmann, J., Schleicher, A. M., Dresen, G. (2021): Experimental Deformation of Opalinus Clay at Elevated Temperature and Pressure Conditions Mechanical Properties and the Influence of Rock Fabric. *Rock Mechanics and Rock Engineering*, 54, 4009-4039. <https://doi.org/10.1007/s00603-021-02474-3>

Schuster, V., Rybacki, E., Bonnelye, A., Dresen, G. (2021 online): Authors' Reply to the Discussion by Crisci et al. on "Experimental Deformation of Opalinus Clay at Elevated Temperature and Pressure Conditions Mechanical Properties and the Influence of Rock Fabric". *Rock Mechanics and Rock Engineering*. <https://doi.org/10.1007/s00603-021-02675-w>

Zuwendungsempfänger: Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung GmbH – UFZ, Permoserstr. 15, 04318 Leipzig		Förderkennzeichen: 02 NUK 053E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt iCross: Integrität von Endlagersystemen für radioaktive Abfälle - Skalenübergreifendes Systemverständnis und Systemanalyse, Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2018 bis 31.03.2022	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 740.139,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Kolditz	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des iCross-Vorhabens ist die Entwicklung einer experimentellen und numerischen Plattform für die Endlagerforschung, die ein verbessertes, skalenübergreifendes Prozessverständnis der thermo-hydro-mechanischen (THM) und chemisch-mikrobiologischen (CB) Vorgänge im Nah- und Fernfeld potenzieller Endlagerstandorte in verschiedenen Wirtsgesteinen gewährleistet. Die Projektarbeiten dienen wesentlich der Entwicklung und Validierung von Methoden zur Beschreibung des Systemverhaltens in verschiedenen, wechselwirkenden Kompartimenten eines Endlagersystems. Das BMBF-Vorhaben ist eng verknüpft mit einer Sondermaßnahme des Impuls- und Vernetzungsfonds der Helmholtz-Gemeinschaft (FKZ SO-093). Durch das multidisziplinäre Vorhaben werden die Forschungsaktivitäten des FZJ, KIT und HZDR im Bereich Radio-, Geo- und Biochemie (Helmholtz-Programm NUSAFE im Forschungsbereich Energie) mit der Expertise von UFZ und GFZ (Forschungsbereich Erde und Umwelt) in den Geowissenschaften und der Systemanalyse verknüpft.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Gesamtvorhaben ist in vier interagierende Arbeitspakete strukturiert:

Laborversuche (WP1),

Experimente in Untertagelaboren (WP2),

Modellierung und Simulation für Prozess- und Systemanalyse (WP3) sowie

Integration/Synthese der Arbeiten und Ergebnisse (WP4).

Dabei werden insbesondere neue numerische Methoden zur Analyse von TH2M/CB-Prozessen in verschiedenen potentiellen Wirtsgesteinen entwickelt und in die wissenschaftliche Open-Source-Software OpenGeoSys (OGS) implementiert. Die biogeochemischen Randbedingungen der Metallkorrosion unter typischen Bedingungen eines möglichen Endlagers werden darüber hinaus in Laborexperimenten untersucht.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

WP1: Mikrobiologie

- Experimente zur mikrobiellen Korrosion von verschiedenen Materialien relevant für Container wie Stahl, Gusseisen mit Kugelgraphiteinschlüssen (Sphäroguss), Titan und einer Nickellegierung mit methanogenen Archäen sowie sulphatreduzierenden Bakterien: Dabei wurde festgestellt, dass sich Titan und die Nickellegierung nahezu resistent gegenüber mikrobieller Korrosion im Versuchszeitraum erweisen. Die gebildeten Korrosionskrusten wurden mittels Heliumionenmikroskopie, energie-dispersiver Röntgenspektroskopie sowie Mikro-Raman-Spektroskopie auf Elementarzusammensetzung, Struktur und Mineralogie untersucht
- Zur Untersuchung der Korrosionsdynamik der Eisenhaltigen Materialien wurden Zeitreihen zur Untersuchung der Bildung der Korrosionskrusten durchgeführt
- Experimente zur Temperaturabhängigkeit der mikrobiellen Korrosion eisenhaltiger Materialien

WP3-API: Mehrphasen-Mechanik (TH2M)

- Einsatz des TH2M Modells in verschiedenen Anwendungsstudien (BenVaSim, EURAD-GAS, DECOVALEX) zur weiteren Testung der Robustheit des neuen Modells (Grunwald et al. 2021)
- Entwicklung einer Modellkette für TH2M Prozesse in Ton Barrieren (nach Paul Marschall)

WP3-AP2: Reaktive Transportprozesse (RTP)

- Benchmark zur Migration stark sorbierender Radionuklide in Bentonit und Kristallinem Gestein (Montoya et al. 2022)
- Entwicklung einer neuen numerischen Methode für die reaktive Transportmodellierung mit Testbeispielen von iCROSS Experimenten (Lu et al. 2021)
- Weiterführung der RTP Benchmarksammlung und Scoping-Berechnungen für das DR-C-Experiment (Diffusion von Radionukliden) im Untertagelabor Mont Terri

WP3-AP3: Unsicherheitsanalyse

- Anwendung der TH(M)-Modelle für ungesättigte Bedingungen (basierend auf Richards-Gleichung) in OpenGeoSys-6 auf 2D- und 3D-Modelle des FE-Experiment im URL Mt. Terri (Weiterarbeit)
- Studie zur Unsicherheitsanalyse mit den o. g. genannten Modellen basierend auf experimentellen Daten des FE-Experiments im URL Mt. Terri (Weiterarbeit, Publikation in Vorbereitung)
- Weiterentwicklung der Python-OGS-Schnittstelle ogs6py und des Tools VTUinterface zur vereinfachten Analyse von Simulationsdaten mit Python (Buchwald et al. 2021): Fokus auf Logfileparser in ogs6py und Analyse von Zelldaten in VTUinterface
- Übertragung des vorgenannten UQ-Konzepts auf Phasenfeldmodelle als Proof-of-Concept zur Demonstration der Bestimmung des Risikos zur Rissbildung aufgrund von Parameterunsicherheiten (Publikation in Vorbereitung)

WP4: Networking und Synthese

- Präsentationen auf Konferenzen: TransRet2020 (12-13.10.2021); SafeND (10-12.11.2021); EURAD
- Demonstration einer Visualisierung des Untertagelabors Mt. Terri in Zusammenarbeit mit swisstopo

4. Geplante Weiterarbeiten

Im abschließenden Berichtszeitraum (01/2022-03/2022) sind folgende Arbeiten geplant:

- WP1: Erstellung eines Manuskripts über die Ergebnisse der mikrobiellen Korrosion von Stahl, Gusseisen, Kupfer, Titan und einer Nickellegierung durch sulphatreduzierenden Bakterien. Weiterführung der zeitaufgelösten Experimente zur Korrosion von eisenbasierten Materialien durch Methanogene und sulphatreduzierende Bakterien. Untersuchungen zur Temperaturabhängigkeit der mikrobiellen Korrosion von eisenbasierten Materialien im Rahmen einer Masterarbeit
- WP3-AP1: Anwendung des TH2M Modells für die Auswertung laufender EURAD Experimente für verschiedene Tongesteine (Opalinus, Callovo-Oxfordian, Boom clays). Dafür wurden drei Experimente folgender Institute ausgewählt: BGS (Triax-Test, Gasströmung in der Dilatanzzone), EPFL (Spannungs-Dehnungs-Beziehungen in Reaktion auf Gasinjektionsprozesse), SCK CEN (Gasdiffusion in Teilgesättigten Medien)
- WP2-AP2: Veröffentlichung der Modellierungskette für Radionuklidtransport in Multi-Barrieren
- WP3-AP3: Finalisierung und Publikation der Arbeiten zur Anwendung des DoE-Workflows auf das FE-Experiment im URL Mt. Terri und auf Phasenfeldmodelle als Proof-of-Concept zur Demonstration der Bestimmung des Risikos zur Rissbildung aufgrund von Parameterunsicherheiten
- WP4: Networking mit den EURAD und DECOVALEX Projekten: Benchmarking und Nutzung der experimentellen Ergebnisse des EU Projekts. Beteiligung an Phase 27 des Mt. Terri Projekts (mehrere Tasks); Aufbau einer Modellkette für den Radionuklid-Transport in der Multi-Barriere (Proof-of-Concept)

5. Berichte, Veröffentlichungen

Buchwald et al. (2021): ogs6py and VTU interface: streamlining OpenGeoSys workflows in Python. JOSS, doi: 10.21105/joss.03673.

Grunwald et al. (2021): Non-isothermal two-phase flow in deformable porous media: Systematic open-source implementation and verification procedure. Geomech. Geophys. Geo-energ. Geo-resour. (in review)

Lu et al. (2021): A new operator-splitting finite element scheme for reactive transport modeling in saturated porous media. Computers & Geosciences (revision under review)

Montoya et al. (2022): Radionuclide geochemistry evolution in the Long-term In-situ Test (LIT) at Grimsel Test Site (Switzerland). J. Hazard. Mater. 424, Part D, art. 127733

Zuwendungsempfänger: Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen		Förderkennzeichen: 02 NUK 056A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2020 bis 31.08.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 328.412,00 EUR	Projektleiter: Dr. Heberling	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben KRIMI verfolgt zwei grundlegende Ziele:

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

- AP1: Experimentelle Arbeiten zum Radionuklideinbau in- und zur Rekristallisationskinetik von Baryt und Calcit
- AP2: Modellierung und Simulation. Mit Molekular-Dynamik und Density Functional Theory Simulationen werden die Grundlagen für Mischungsthermodynamik und Rekristallisationskinetik erarbeitet
- AP3: (Natürliche Analoga, keine eigenständigen Beiträge von KIT-INE geplant)
- AP4: Projektkoordination

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Um den Einfluss unterschiedlicher Bildungsbedingungen auf die Eigenschaften synthetisierter Baryt-Kristalle zu untersuchen wurden entsprechende Synthesen in einem „mixed

flow reactor“ (MFR) durchgeführt. Zu den variablen Parametern zählen Temperatur, das Verhältnis: $\text{Ba}^{2+}/\text{SO}_4^{2-}$, Ionenstärke (NaCl-Konzentration) und Übersättigung. Die Bildungsbedingungen und die erwarteten Bildungs-Raten werden in thermodynamischen Rechnungen (Software: PHREEQC) nachvollzogen um sie im späteren Verlauf mit den experimentell ermittelten Bildungs-Raten vergleichen zu können. Komplementär zu den Synthesen wurde unter denselben Bildungsbedingungen das Wachstum durch „Atomic force microscopy“ (AFM) untersucht. Weitere AFM Untersuchungen betrachteten das Witherit (BaCO_3) Wachstum auf Baryt Oberflächen. Batch-Experimente zum ^{226}Ra Einbau in Witherit wurden angesetzt. Neue Experimente zur Reaktion von Carbonat mit Sachtleben Baryt wurden durchgeführt, als Probenvorbereitung für FIB-TEM Untersuchungen in Kooperation mit FZJ.

- AP2: Die Ionenanlagerung (insbesondere Ba^{2+}) an [210]-Stufen auf der (001)-Oberfläche von Baryt sowie an existierenden ‚kink sites‘ entlang besagter Stufen wird mittels Density Functional Theory (DFT) simuliert. Hierbei werden alle 8 möglichen ‚kink sites‘ miteinbezogen. Die berücksichtigten Sites für die Anlagerung von Ba^{+2} und SO_4^{2-} unterscheiden sich in ihrer Position im Kristallgitter sowie in der Länge der bereits existierenden ‚Reihe‘ an angelagerten Atomen. Dieses Vorgehen bietet den Vorteil, dass Erkenntnisse über die kleinsten Einheiten aus Ba^{2+} - und SO_4^{2-} Ionen gewonnen werden können, die als 1D-Nukleus an Stufen auf der Kristalloberfläche angelagert werden können.
- AP4: Ein Besuch in Jülich zur Absprache bzgl. DFT Simulationen und FIB-SEM Untersuchungen wurde durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: An den unter verschiedenen Bildungsbedingungen synthetisierten Baryten sollen Isotopenaustauschexperimente (tracer: ^{133}Ba) durchgeführt werden um den Einfluss der Bildungsbedingungen auf die Reaktivität der Kristalle zu untersuchen. Eine detaillierte Charakterisierung der Festkörper mittels FIB-SEM in Zusammenarbeit mit FZ-Jülich ist geplant.
- Die Untersuchungen des Calcit-Selenit Systems und des Witheritwachstums auf Baryt mittels AFM werden fortgeführt. Reaktionsprodukte aus den Ra-Sorptionsexperimenten werden charakterisiert (alpha-, und gamma Spektroskopie, XRD, SEM).
- AP2: Im weiteren Verlauf sollen die laufenden DFT Rechnungen dazu verwendet werden, diejenigen Anlagerungsschritte zu identifizieren, die am relevantesten für die Bildungs- und Auflösungskinetik sind. Diese Prozesse sollen in Zusammenarbeit mit dem FZ-Jülich detaillierter energetisch charakterisiert werden (Nudged-Elastic-Band Simulationen). Die DFT-single-defect Simulationen zu den $(\text{Ba,Ra})\text{SO}_4$, $(\text{Ba,Ra})\text{CO}_3$, und $\text{Ba}(\text{SO}_4, \text{CO}_3)$ solid-solutions sollen abgeschlossen werden.
- AP4: Ein Aufenthalt am FZ-Jülich zur mikroskopischen Untersuchung der natürlichen und synthetisierten Baryt- und Baryt/Witherit-Proben ist geplant.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Vortrag: Goldschmidt Conference 2021, 04. – 09. 07.2021, Lyon, France (online), Barite Recrystallization to Witherite in the Presence of Carbonate, and the Impact on Radium Retention, Alzaydan, M.; Roth, T.; Heberling, F.; Schild, D.; Polly, R.; Metz, V.

Poster: Goldschmidt Conference 2021, 04. – 09. 07.2021, Lyon, France (online), Reactive transport of Selenite and Strontium through a goethite coated sand column, Zunftmeister, L.; Nie, Z.; Heberling, F.; Marsac, R.; Hanna, K.; Jordan, N.; Finck, N.; Liu, C.; Lützenkirchen, J.

Zuwendungsempfänger: Forschungszentrum Jülich GmbH, Wilhelm-Johnen-Str., 52428 Jülich		Förderkennzeichen: 02 NUK 056B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2020 bis 31.08.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 259.072,00 EUR	Projektleiter: Dr. Brandt	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben KRIMI verfolgt zwei grundlegende Ziele:

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

- AP1: Experimentelle Arbeiten zum Radionuklideinbau zum Einbau von ²²⁶Ra in (Ba,Ra)SO₄ und (Ba,Sr,Ra)SO₄
- AP2: Modellierung und Simulation. Mit Molekular-Dynamik und Density Functional Theory Simulationen werden die Grundlagen für Mischungsthermodynamik und Rekristallisationskinetik erarbeitet
- AP3: (Natürliche Analoga, keine eigenständigen Beiträge von FZJ-IEK-6 geplant)
- AP4: Projektkoordination

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden folgende Arbeiten durchgeführt:

- AP1: Elektronenmikroskopische Untersuchungen wurden an Proben aus Ra-Rekristallisationsexperimenten in der Mischkristallreihe (Ba,Sr,Ra)SO₄ und aus inaktiven Referenzexperimenten durchgeführt (insgesamt 24 Experimentreihen mit zeitlichem Verlauf), um relevante Probenreihen für vertiefte Untersuchungen zu ermitteln. Diese Untersuchungen werden in 2022 fortgeführt und ausgewertet.
- AP2: Der Schwerpunkt der Arbeiten am FZJ im ersten Jahr von KRIMI wurde bedingt durch die Corona-Pandemie auf die theoretischen Arbeiten gelegt. Derzeit laufen erste Berechnungen zum Kristallwachstum von Baryt auf dem Jülicher Supercomputer JU-REKA für die Bestimmung von Aktivierungsenergien verschiedener Prozesse (Desorption, Adsorption, Diffusion), die später in die Berechnungen der Bremer Projektpartner eingehen werden.
- AP3: Natürliche Barytproben von Prof. Drake (Linnaeus University, Schweden) liegen vor und sollen im weiteren Projektverlauf von KIT und FZJ gemeinsam untersucht werden. Hierzu wurde ein Doktorandenaustausch von KIT zum FZJ für 2022 vereinbart.
- AP4: Ein virtuelles Projektmeeting mit allen Partnern und ein Kollaborationstreffen zwischen KIT und FZJ in Jülich wurden organisiert. Die Arbeiten der kommenden Jahre sind nun vollständig abgestimmt.

4. Geplante Weiterarbeiten

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

- AP2: Die DFT-Berechnungen werden weitergeführt und Ergebnisse an die Universität Bremen übergeben. Für das 1. Halbjahr ist ein Besuch beim Projektpartner der Universität Bremen geplant, um die DFT-Ergebnisse zu besprechen und einen möglichen Doktorandenaustausch.
- AP1+AP3: Die Einarbeitung an der FIB und REM-Untersuchungen an Proben aus Rekristallisationsexperimenten werden fortgesetzt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 056C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2020 bis 31.08.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 411.828,00 EUR	Projektleiter: Dr. Scheinost	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben KRIMI verfolgt zwei grundlegende Ziele:

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1.3: Untersuchung von Kinetik und Mechanismus des Einbaus von Pu(III) und Tc(IV) in Magnetit und deren Freisetzung mittels Experiment und Spektroskopie

AP2.3: Kinetik und Mechanismus des Einbaus von Pu(III) und Tc(IV) in Magnetit mittels atomistischer Simulationen (Unterauftrag Uni Bern)

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1.3: Tc-Magnetit: Weitere Untersuchungen zur Sorption von Technetium an Magnetit Nanopartikeln (~10 nm). Die pH-Serie wurde mittels TEM/SEM EDX sowie XPS untersucht. Es wurden Kinetik Reihen in Zeitabständen von 1 d – 7 w bei drei verschiedenen pH-Werten hergestellt. Messung von Tc, Fe(II), Fe(III), pH und Eh in Lösung mittels LSC, ICP-MS und Ferrocen. Untersuchung der Tc-Speziierung an der Festphase (Tc-K XAFS) und der Festphase nach der Reaktion (XRD). Bei allen Proben wurde das Tc vollständig aus der Lösung entfernt. Bei pH = 5 wurde eine Zunahme des Einbaus gegenüber der Oberflächensorption mit der Zeit beobachtet. Bei pH = 7/10 traten keine systematischen Änderungen auf. Co-Präzipitationsexperimente mit drei verschiedenen Tc-Konzentrationen zeigen eine systematische Änderung in der Tc-K Kantenstruktur.
- AP2.3: Modellierung der stabilen Magnetitoberflächen mit unterschiedlichen Oberflächenstöchiometrien und -terminierungen. Eine Stabilitätsanalyse unter Endlagerbedingungen wird vorgenommen. Eine klassische molekulardynamische Modellierung mit empirische Wechselwirkungsparametern wird durchgeführt, um die Struktur von Wassermolekülen und ihre Diffusivität an der Magnetitoberfläche zu untersuchen. Modellierung verschiedener Plutoniumoxide, um analog zur geeigneten Beschreibung der d-Elektronen von Eisen in Magnetit (DFT+U Methode) auch die d- und f-Elektronen von Plutonium zu berücksichtigen und Plutonium in zukünftigen Sorptionsimulationen geeignet darstellen zu können.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1.3: Untersuchung der Tc-Magnetit Festphase mittels Mößbauer, Raman, XPS, Zeta-Potential, TEM und BET. Fortsetzung der kinetischen Untersuchungen über längere sowie sehr kurze Zeiträume. Ebenfalls soll die Tc-Desorption untersucht werden. Die Untersuchungen mit Pu, die in Kollaboration mit dem KIT-INE geplant sind, müssen wegen der schwierigen Covid-Situation verschoben werden.
- AP2.3: Abschluss der Modelloptimierung der Magnetitoberflächen. Abschluss der Stabilitätsanalyse der möglichen Magnetitoberflächen unter realen Endlagerbedingungen. Erste Plutonium-Sorptionsmodellierungen auf eben diesen Magnetitoberflächen. Vorbereitung eines Abstracts für Goldschmidt Conference 2022.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- AP2.3: Poster: „Magnetite surfaces for radionuclide retention using DFT+U“ im Rahmen des CECAM flagship workshops „Multi-approach modeling of alloy nanoparticles: from non-equilibrium synthesis to structural and functional properties“, 07.-09. Juli 2021
Abstract zur Clay Conference 2022 eingereicht mit dem Titel: „Ab initio modelling of magnetite surfaces for radionuclide retention“.
- Vortrag: „KRIMI: Tc uptake by Magnetite“ im Rahmen des ROBL-Workshops am 16. Dezember 2021

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Berlin, Straße des 17. Juni 135, 10623 Berlin		Förderkennzeichen: 02 NUK 056D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2020 bis 31.08.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 254.962,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Neumann	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

Wichtige Teilziele sind:

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Teilprojekt D an der TU Berlin widmet sich der Untersuchung von natürlichen Analoga der Sekundärphasenbildung. Die Auswahl der Mischkristalle ist mit den Laborexperimenten und Modellen der übrigen Teilprojekte konsistent. Folgende Mischkristallsysteme stehen im Fokus: (Me²⁺) Calcit, (REE³⁺) Calcit, (Ba/Ra/Sr) Sulfate

Es werden sowohl geothermale Systeme mit calcit- und sulfathaltigen Kluftmineralisationen, die unter Niedrigtemperatur-Bedingungen alteriert wurden, als auch sedimentäre Systeme untersucht.

Die Arbeiten sind vorläufig wie folgt in 4 Arbeitspakete unterteilt:

- AP1: Literaturrecherche
- AP2: Analytisch-präparative Arbeiten
- AP3: Beprobung natürlicher Systeme
- AP4: Integration der Ergebnisse im Projektverbund

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Zum 15. April 2021 wurde die Projektmitarbeiterstelle mit Herrn Ferdinand Kirchner (M. Sc.) besetzt. Folgende Arbeiten konnten im zweiten Halbjahr 2021 durchgeführt werden:

- AP1: Der Stand der Forschung von publizierten Verteilungskoeffizienten für zwei und dreiwertige Radionuklide in den Systemen Fluid – Calcit/Baryt wurde zusammengetragen.
- AP2: Proben natürlicher Analoga (AP3) wurden für die verschiedenen Messungen präpariert. Hierbei wurden doppelseitig polierte Dickschliffe aus den Barytproben hergestellt, die zwar einen präparativen Mehraufwand darstellen, jedoch mehr analytische Möglichkeiten für die In-situ-Analytik und der Bestimmung von Homogenisierungstemperaturen bieten als die bisher hergestellten "Epoxidharz-Mounts". Referenzmaterialien für die U-Pb Datierung von Carbonaten wurden präparativ aufbereitet und erste Fortschritte der Analytik und Auswertung von Altersdatierungen sind zu verzeichnen.
- AP3: Die Beprobung natürlicher Analoga wurde im November 2021 im Schwarzwald durchgeführt. Dabei wurden in acht Lokationen relevante hydrothermale Calcit- und Barytablagerungen beprobt. Die Proben beinhalten eine Vielzahl verschiedener Mineralparagenesen, die unterschiedliche Bildungsbedingungen und sekundärer Überprägung widerspiegeln. Sinterablagerungen wurden zusammen mit rezenten Fluiden beprobt, um erste Versuche der Bestimmung von Verteilungskoeffizienten zwischen Fluid und Mineral durchführen zu können. Weiterhin erhielten wir exklusiven Zugang zu einer bisher wissenschaftlich nicht untersuchten Explorationsbohrung der Firma Sachtleben.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Ausarbeitung des aktuellen Stands der Forschung, mit Fokus auf LA-ICP-MS Analytik an Carbonaten und Sulfaten sowie Fluid-Mineral Wechselwirkungen bei unterschiedlichen (natürlichen) Bedingungen.
- AP2: Erstellung von μ RFA und LA-ICP-MS Mappings, um Rückschlüsse auf Bildungsbedingungen, spätere Reaktivierung der Systeme sowie Lösungs- und Ausfällungsreaktionen ziehen zu können.
- AP3: Weitere Beprobung natürlicher Analoga von Thermalquellen, um höhertemperierte Fluide und Sinterablagerungen untersuchen zu können.
- AP4: Austausch der aktuellen Ergebnisse der Forschung mit den Verbundpartnern.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Universität Bremen, Bibliothekstr. 1, 28359 Bremen		Förderkennzeichen: 02 NUK 056E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2020 bis 31.08.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 237.435,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Lüttge	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben KRIMI hat die folgenden grundlegenden Ziele:

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

AP1: Experimentelle Arbeiten zum Radionuklideinbau in- und zur Rekristallisationskinetik von Baryt und Calcit (AG Bremen: Unterstützung mit einem (fastscan) AFM-Gerät und einem RAMAN-gekoppelten Vertikal Scannenden Interferometer für die experimentellen Arbeiten/Messungen).

AP2: Modellierung und Simulation. AG Bremen leistet mit der Entwicklung von KMC-Modellen für Baryt und Calcit einen Beitrag zur Modellierung.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

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

- AP1: Eine Studentin aus unserem internationalen Master-Programm „Materials Chemistry and Mineralogy“ führt begleitende experimentelle Studien zur Baritauflösungskinetik durch.
- AP2: Das bereits existierende Computerprogramm für Calcium-Karbonate wurde adaptiert und mit experimentellen Daten aus der Literatur parametrisiert, um die Baritauflösungskinetik studieren zu können. Das Modell reproduziert auch erfolgreich die Geometrie von Ätzgruben in Baritoberflächen. Das Modell liefert Ergebnisse, die in guter Übereinstimmung mit mechanistischen Überlegungen aus der Literatur sind. Zusätzlich fanden wir folgende neue kinetische Kontrollmechanismen: (1) Die Auflösungsrate von Barit hängen nicht nur von den Ba-O-S Bindungen ab, sondern auch von den Ba-O-Ba Bindungen, die eine zweite Koordinationssphäre bilden. Ohne diesen Einfluss können die Ätzgruben nicht korrekt vorhergesagt werden; (2) Die Auflösung von SO_4 an sog. kink sites ist der kinetisch kontrollierende Mechanismus im Gegensatz zu der bisherigen Annahme, dass die Ba-Ablösung an kink sites der bestimmende Schritt sei. Die Analyse der Bindungstopologien für wichtige Oberflächenplätze ist kritisch für die Molecular Dynamics/DFT Modellierung.
- Der neueingestellte Doktorand ist nun beschäftigt mit der Analyse publizierter experimenteller Daten und ist ein Co-Autor des u. g. Manuskripts. Daneben macht sein Training zur Programmierung mit KMC Methoden wie geplant gute Fortschritte.
- AP4: Beteiligung bei der Organisation und Durchführung von online-Treffen.

4. Geplante Weiterarbeiten

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

- AP1: Studien zur Baritauflösung mit dem Atom-Kraft-Mikroskop und einem Vertikal Scannenden Weißlicht-Interferometer.
- AP2: Der für das Projekt eingestellte Doktorand wird einen generischen neuen Code für $(\text{Ba},\text{Sr},\text{Ra},\text{X})\text{SO}_4$ -Mischkristalle entwickeln, der generell für Ionenkristalle angewendet werden kann. Diese Programm-Algorithmen haben große Bedeutung für die weitere Entwicklung in Hinsicht auf die anvisierten Reaktionen; so sollen die Adsorption, das Kristallwachstum, die Keimbildung implementiert werden und durch Modelladaptionen Umweltparameter wie der pH-Wert und die Salinität berücksichtigt werden. Die Kinetik und Auflösungsmechanismen von Sulfatmischkristallen sind derzeit noch nicht gut verstanden. Simulationen und experimentelle Daten für diese Systeme fehlen fast komplett. Wir zielen darauf ab, die Details der Kinetik in Bezug auf Auflösung und Kristallisation zu erforschen, um ihre chemische Stabilität in natürlicher Umgebung besser abschätzen zu können.
- AP4: Beteiligung bei der Organisation und Durchführung von (online-)Arbeitstreffen, workshops etc.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Eine eingeladene Publikation in der Zeitschrift Minerals ist in Vorbereitung, Spezialausgabe mit dem Thema: „radioactive ion adsorption“

Zuwendungsempfänger: Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen		Förderkennzeichen: 02 NUK 059A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 30.09.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 438.556,00 EUR	Projektleiter: Dr. Geist	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1: Förderung und Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses

AP2: Entwicklung, Synthese und Charakterisierung neuer Liganden

AP3: Synthese und Charakterisierung von Actinid- und Lanthanidkomplexen in Lösung und im Festkörper

AP4: Studien in Hinblick auf potentielle Anwendungen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Im Rahmen eines radiochemischen Fortgeschrittenenpraktikums wurden zwei Masterstudenten betreut. Ein NMR-Versuch sowie ein Einführungsvortrag zur NMR-Spektroskopie wurden im Rahmen des einwöchigen stattfindenden Radioisotopenkurses für Masterstudierende des KIT angeboten.
- AP2: Die Synthesearbeiten befassten sich mit der Synthese des Donorliganden 2,5-Bis(5,6-dipropyl-1,2,4-triazin-3-yl)furan (L1). Insgesamt konnten 15 mg mit einer Ausbeute von 43 % hergestellt werden.
- A3: Es wurden NMR-Speziationsuntersuchungen der Ln(III)-Ionen (Ln(III) = La, Tm, Yb, Lu) mit den N-Donor- und N,O-Donorliganden L2 und L3 durchgeführt. L2 bildet mit Lu(III) und Sm(III) einen 1:1-Komplex. Die Komplexbildung weist eine langsame Kinetik (> 10 d) auf, was weitere spektroskopische Untersuchungen erschweren. Für L3 wird die Bildung der 1:1- und 1:2-Komplexe für La(III), Lu(III), Yb(III) und Tm(III) beobachtet. Jedoch zersetzen sich die Komplexe/der Ligand innerhalb von 12–16 h aus bisher unbekanntem Grund, so dass weitere Untersuchungen bisher nicht durchgeführt werden konnten. Darüber hinaus wurde die Komplexbildung von Cs(I) und Ln(III) (Ln(III) = La, Pr, Nd, Sm, Yb, Lu) mit den O-Donorliganden L4 und L5 untersucht. Ziel der Studie war es, kompetitive Komplexbildungsreaktionen zwischen Cs(I)/Ln(III) und L4/L5 aufzuklären. Für Cs(I) wurde ein $[\text{Cs}(\text{L4})]^+$ -Komplex sowie zwei $[\text{Cs}(\text{L5})_n]^+$ -Komplexe (vermutlich $n = 1-2$) gefunden. Darüber hinaus gibt es Hinweise auf eine ternäre Komplexspezies $[\text{Cs}(\text{L4})(\text{L5})]^+$. Die Ln(III)-Ionen bilden mit L4 keinen Komplex, allerdings mit L5 Komplexe mit unterschiedlicher Stöchiometrie ($[\text{Ln}(\text{L5})_n]^{3+}$ mit $n = 1-3$).
- AP4: Im Berichtszeitraum wurden keine Arbeiten durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Weiterführung kompetitiver Komplexbildungsstudien mit L4 und ähnlichen 18-Krone-6-Ethern und Diglycolamiden; Erweiterung auf andere Ligandsysteme
- Verbesserung der Synthese von L1 sowie NMR-Studien zur Komplexbildung von An(III) und Ln(III)

5. Berichte, Veröffentlichungen

T. Sittel: Spektroskopische Untersuchung zur Komplexbildung von Actiniden & Lanthaniden mit organischen Liganden. Dissertation 2021, Universität Heidelberg

Zuwendungsempfänger: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 059B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 30.09.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 370.233,00 EUR	Projektleiter: Dr. Schmidt	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Förderung und Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses
- AP2: Entwicklung, Synthese und Charakterisierung neuer Liganden
- AP3: Synthese und Charakterisierung von Actinid- und Lanthanidkomplexen in Lösung und im Festkörper
- AP4: Studien in Hinblick auf potentielle Anwendungen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Im Rahmen des Projekts wurden im Berichtszeitraum eine Masterarbeit zum Thema „Synthese und Charakterisierung vierwertiger Actinid-Komplexe mit (*ONNO*)-tetradentaten Liganden vom Salen-Typ“ (Fr. M. Blei) und eine Bachelorarbeit mit dem Titel „Synthese und Charakterisierung von Uranyl-Komplexen mit Pyrrol-basierten Liganden“ (Hr. J. Balas) an der TU Dresden erfolgreich abgeschlossen.
- AP2: Es wurde ein neuartiger methylsubstituierter *N*-Donor-Ligand vom Pyren-Typ (MePyren) hergestellt und mittels NMR- und IR-Spektroskopie charakterisiert. Das Deprotonierungsverhalten von H₂MePyren wie auch Hsmif wurde in unterschiedlichen organischen Lösungsmitteln mittels NMR-Spektroskopie untersucht, und dadurch Amid-Basen als geeignete Deprotonierungsmittel erkannt. Die Synthese neuer Phosphanganidinat-Liganden mit 2,6-Diisopropylphenyl- (Dipp) bzw. Cyclohexyl- (Cy) Substituenten ist in Planung. Vom AK Roesky (KIT) wurden *N*-Donor-Liganden mit Pyridin-, Triazol- sowie Tetrazin-Einheiten zur Verfügung gestellt (Br-DMe-BPTP, MTB). Quantenchemische Rechnungen zeigen eine sehr gute strukturelle Übereinstimmung mit Daten aus Einkristallstrukturuntersuchungen (SC-XRD) vom Typ [AnHal(ⁱPrBA)₃]. Berechnungen von NMR-Parametern innerhalb dieses Systems wurden begonnen. Des Weiteren zeigten erste theoretische Rechnungen Unterschiede in der An-N-Bindungsstärke verschiedener (Phosphan-) Amidinat-Liganden, die sowohl auf sterische wie elektronische Änderungen im Liganden zurückgeführt werden konnten.

AP3: Es wurden drei- und vierwertige Actinidhalogenide als Ausgangsstoffe für die Komplexbildung hergestellt: $UHal_3$ (Hal=Cl, Br, I) und $AnHal_{4-x}DME$, (An=Th, U, Np, Pu; DME=Dimethoxyethan, Hal=Cl, Br, I für Th, U, Np, Hal=Cl für Pu; x=0 für U, x=2 für Th, Np, Pu).

Mit MePyren wurden An(IV)-Komplexe mit Th, U, Np und Pu über Salzmetathesereaktionen aus $AnHal_{4-x}DME$ synthetisiert. NMR-Spektroskopie und SC-XRD (für U und Np) bestätigen die erwartete 2:1-Stöchiometrie zur Bildung von $[An(MePyren)_2]$ -Komplexen, wohingegen die NMR-spektroskopischen Daten auf eine zusätzliche Koordination von THF im Fall des Th(IV)-Komplexes hinweisen. Mit dem BPTP-Liganden aus dem AK Roesky, KIT wurden Synthesen zur Komplexbildung von Th(IV), U(IV) und U(III) durchgeführt. SC-XRD-Daten bestätigen auch nach Verwendung von U(III) zur Synthese die Bildung eines U(IV)-Komplexes in 2:1-Stöchiometrie. Die Daten hochaufgelöster XANES Messungen an der ESRF erlaubten Aussagen zur Kovalenz des $[U(MePyren)_2]$ -Komplexes im Vergleich zu anderen Pyren-Liganden. Zusätzlich wurden erste Th- und U-Komplexsynthesen mit dem MTB-Liganden begonnen.

Mit dem Benzamidinat-Liganden iPrBA wurden An(IV)-Komplexe des Typs $[AnCl(^iPrBA)_3]$ (An=Th, U, Np) synthetisiert und mittels NMR-Spektroskopie charakterisiert. Außerdem wurden an diesem Komplexsystem Halogenaustauschreaktionen (Cl vs. F und Br) durchgeführt, um den elektronischen Einfluss des Halogenato-Liganden auf die Actinidbindungen, und damit auch auf die paramagnetischen Eigenschaften der Komplexe via NMR untersuchen zu können.

Mit den Phosphanganidat-Liganden wurden Th- und U(IV)-Komplexe in den Stöchiometrien 1:1, 2:1 und 3:1 hergestellt und ebenfalls mithilfe der NMR-Spektroskopie in Lösung untersucht.

AP4: Keine Beiträge von HZDR.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Beide Doktoranden werden Anfang des Jahres 2022 Forschungsaufenthalte bei den Projektpartnern in Karlsruhe durchführen (AK Roesky, KIT und AK Geist, KIT-INE). Außerdem werden beide Doktoranden am Projekttreffen teilnehmen und dort ihre ersten Ergebnisse präsentieren. Für 2022 sind Konferenzbesuche geplant, u. a. RadChem Marianske Lazne, CZ und Actinides revisited, Dresden, D. Zwei weitere Masterarbeiten werden zu Beginn des Jahres 2022 fertiggestellt werden.

AP2: Der geplante Forschungsaufenthalt im AK Roesky, KIT, soll dazu genutzt werden, neue *N*-Donorliganden auf Basis von *N*-Heterozyklen sowie Amidinaten zu synthetisieren.

AP3: Während des Forschungsaufenthalts im AK Geist, KIT-INE sollen grundlegende Versuche zu wasserfreier Pu(IV)-Chemie durchgeführt bzw. die bisherigen An(IV)-Komplexsysteme auf Pu(IV) übertragen werden.

Für die Liganden Br-DMe-BPTP und MTB sowie alle weiteren im AK Roesky neu synthetisierten Liganden sind Versuche zur Löslichkeit, Deprotonierung und Komplexbildung mit Th(IV) sowie U(IV) geplant. Mit MePyren sollen die bisherigen NMR-Daten für Th-, U-, Np- und Pu(IV)-Komplexe vervollständigt und Kristallisationsexperimente für die Th- und Pu-Komplexe durchgeführt werden.

Im $[AnCl(^iPrBA)_3]$ -Komplexsystem wird die Erweiterung auf Iod angestrebt. Es ist geplant, NMR-Studien zu allen Komplexen durchzuführen bzw. diese zu vervollständigen. Weitere Schwerpunkte liegen auf Kristallisationsexperimenten für SC-XRD sowie umfangreichen quantenchemischen Rechnungen zur Bindungsanalyse und NMR-Parametern für diese Komplexserien.

5. Berichte, Veröffentlichungen

M. Blei: Synthese und Charakterisierung vierwertiger Actinid-Komplexe mit (ONNO)-tetradentaten Liganden vom Salen-Typ. Masterarbeit 2021, Technische Universität Dresden

J. Balas: Synthese und Charakterisierung von Uranyl-Komplexen mit Pyrrol-basierten Liganden. Bachelorarbeit 2021, Technische Universität Dresden

Zuwendungsempfänger: Universität Heidelberg, Grabengasse1, 69117 Heidelberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 059C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 30.09.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 318.465,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Panak	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Förderung und Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses
- AP2: Entwicklung, Synthese und Charakterisierung neuer Liganden
- AP3: Synthese und Charakterisierung von Actinid- und Lanthanidkomplexen in Lösung und im Festkörper
- AP4: Studien im Hinblick auf potentielle Anwendungen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Im Rahmen des radiochemischen Fortgeschrittenenpraktikums der Universität Heidelberg wurden im angegebenen Berichtszeitraum zwei Masterstudenten betreut.
- AP3: Die Komplexbildung von Cm(III) mit 6-(6-methyl-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)-2,2'-bipyridin (Tetrabipy) in 2-Propanol mit 50 Vol. % H₂O wurde mittels TRLFS in Form von Batchexperimenten untersucht. Zwischen den einzelnen Messungen wurden jeweils 266 h gewartet, um die Einstellung des chemischen Gleichgewichts zu gewährleisten. In Abwesenheit von Tetrabipy wird das Solvensspektrum beobachtet. Die Zugabe von Tetrabipy führt zu drei neuen Emissionsbanden im Bereich von 599.5 nm – 600.5 nm, 604.9 nm – 606.9 nm und 612.7 nm – 614.2 nm, welche durch Vergleich mit strukturähnlichen Liganden wie 2,6-bis(6-propyl-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)pyridin oder 6-(5,6-

dipentyl-1,2,4-triazin-3-yl)-2,2'-bipyridin (Tribipy) den $[\text{Cm}(\text{Tetrabipy})_n]^{3+}$ -Komplexen ($n = 1-3$) zugeordnet werden können. Die Bestätigung der Komplexstöchiometrie mithilfe einer Steigungsanalyse konnte nicht erfolgen, da die Lage der Emissionsbanden der verschiedenen Komplexspezies in Abhängigkeit der Ligandkonzentration nicht konstant war. Verschiebungen von Emissionsbanden im Bereich von 0.5 nm können häufig durch einen Einfluss der zweiten Koordinationssphäre auf das Emissionsspektrum von Cm(III) erklärt werden. Die hier beobachteten Verschiebungen liegen jedoch im Bereich von 1-2 nm. Diese Verschiebungen könnten auf die unsymmetrische Natur des Ligandens zurückzuführen sein, welche die Ausbildung verschiedener Konfigurationsisomere der $[\text{Cm}(\text{Tetrabipy})_n]^{3+}$ -Komplexe ($n = 1-3$) ermöglicht. Untersuchungen zur Komplexierung von Cm(III) mit dem unsymmetrischen, strukturähnlichen Liganden Tribipy lieferten konstante Emissionsbanden der verschiedenen Komplexspezies. Dieser Ligand unterscheidet sich von Tetrabipy vor allem in der Länge der Alkylketten (1 x Methyl vs. 2 x Pentyl). Dies lässt vermuten, dass eine längere Alkylkette aus sterischen Gründen die Bildung eines einzelnen Konfigurationsisomer begünstigt. Eine längere Alkylkette würde zudem die Löslichkeit von Tetrabipy in polaren Lösungsmittelgemischen, welche von Vorteil für die Cm(III)-TRLFS sind, erhöhen.

Außerdem wurden in Kooperation mit dem KIT-INE Sm(III)- und Lu(III) Tetrabipy Komplexe in THF mittels NMR untersucht. Hierzu wurden $\text{Lu}(\text{OTf})_3$ sowie $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ und Tetrabipy im Verhältnis 1:3 eingewogen und in THF gelöst, um die entsprechenden 1:3-Komplexe herzustellen. Die ^1H -NMR-Spektren zeigen sowohl freie Liganden als auch eine Komplexspezies, welche vermutlich einem 1:2 – Komplex zuzuordnen sind.

4. Geplante Weiterarbeiten

- In der nächsten Forschungsperiode soll ein neuer N,O-Donorligand mittels TRLFS untersucht werden, dessen Komplexierungseinheit aus einem Furan- und Triazinringen besteht.
- Zusätzlich sollen in Kooperation mit dem KIT-INE weitere Ln(III)-Komplexe mit Tetrabipy synthetisiert werden und mithilfe der NMR analysiert werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Forschungszentrum Jülich GmbH, Wilhelm-Johnen-Str., 52428 Jülich		Förderkennzeichen: 02 NUK 059D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 30.09.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 437.777,00 EUR	Projektleiter: Dr. Modolo	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1: Förderung und Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses

AP2: Entwicklung, Synthese und Charakterisierung neuer Liganden

AP3: Synthese und Charakterisierung von Actinid- und Lanthanidkomplexen in Lösung und im Festkörper

AP4: Studien im Hinblick auf potentielle Anwendungen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Eine Masterarbeit wurde erfolgreich abgeschlossen, in dessen Rahmen die Kombination aus den lipophilen Diglycolamiden TODGA (*N,N,N',N'*-Tetra-*n*-octyldiglycolamid) sowie der mono- und dimethylierten Derivate Me-TODGA und Me₂-TODGA mit den hydrophilen tetradentaten N-Donor-Liganden SO₃-Ph-BTBP (Tetranatrium-3,3',3'',3'''-([2,2'-bipyridin]-6,6'-diylbis(1,2,4-triazin-3,5,6-triyl)) tetrabenzolsulfonat) und BPTD (3,3'-([2,2'-Bipyridin]-6-6'-diylbis(1*H*-1,2,3-triazol-4,1-diyl))bis(propan-1-ol)) untersucht und die gebildeten *f*-Element-Komplexe in Lösung charakterisiert wurden. Der Absolvent hat im Anschluss an die Masterarbeit eine Promotion aufgenommen.
- AP2: Es wurde eine Testextraktion mit dem neu synthetisierten N-Donor-Liganden BPTD in Kombination mit dem lipophilen Diglycolamid TODGA durchgeführt.
- AP3: Es wurden UV/Vis-Speziationsuntersuchungen der Ln(III)-Ionen Nd, Eu, und Ho mit SO₃-Ph-BTBP bei verschiedenen HNO₃-Konzentrationen durchgeführt. Es konnte die Bildung von 1:2-Komplexen bestätigt werden, wobei für Ho(III) bei hoher HNO₃-Konzentration die Komplexbildung mit einer protonierten Form von SO₃-Ph-BTBP beobachtet wurde.
- AP4: Es wurden Extraktionsuntersuchungen mit SO₃-Ph-BTBP und BPTD in Kombination mit TODGA sowie den mono- und dimethylierten Derivaten Me-TODGA und Me₂-TODGA durchgeführt. Alle Systeme zeigten grundsätzlich die Eignung zur Abtrennung der An(III) von den Ln(III) und Am(III) von Cm(III), wobei für die Extraktionsfähigkeit SO₃-Ph-BTBP > BPTD sowie TODGA > Me-TODGA > Me₂-TODGA gilt. Für SO₃-Ph-BTBP konnte im Gegensatz zu BPTD ein bisher ungeklärtes besseres Komplexbildungsverhalten für die schweren Lanthanide beobachtet werden, für das die in AP3 durchgeführten UV/Vis-Speziationsuntersuchungen einen ersten Erklärungsansatz liefern.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Teilnahme an Konferenzen, Projekttreffen und Workshops im Rahmen der Promotion zur Vertiefung der Ausbildung und Vernetzung mit anderen Wissenschaftlern
- AP2: Testen der von den Projektpartnern neu entwickelten Liganden
- AP3: Optimierung der Durchführung der UV/Vis-Speziationsuntersuchungen mit SO₃-Ph-BTBP, Ausweitung der Untersuchungen auf weitere Lanthanide und Actinide (Np, Pu, evtl. Am) sowie weitere in AP2 entwickelte Liganden
- AP4: Untersuchung der Extraktionseigenschaften von vielversprechenden Liganden

5. Berichte, Veröffentlichungen

Sauerwein, F. S.: Charakterisierung von *f*-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Masterarbeit 2021, FH Aachen

Sauerwein, F. S.; Wilden, A.; Modolo, G.: Characterization of *f*-element complexes with soft-donor ligands for selective Americium separation, DECON 2021 Internationale Konferenz für nuklearen Rückbau und Entsorgung, 16.-19.11.2021, Online, Poster

Zuwendungsempfänger: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Schlossplatz 4, 91054 Erlangen		Förderkennzeichen: 02 NUK 059E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 30.09.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 318.221,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Meyer	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Förderung und Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses
- AP2: Entwicklung, Synthese und Charakterisierung neuer Liganden
- AP3: Synthese und Charakterisierung von Actinid- und Lanthanidkomplexen in Lösung und im Festkörper
- AP4: Studien im Hinblick auf potentielle Anwendungen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeitspakete 1–4:

Die Studenten BSc M. Seller, B. Umrigar und C. Schnell absolvierten ein Mitarbeiterpraktikum auf dem Gebiet der Uranchemie mit „soft“-Donorliganden (AP1).

Im Rahmen der Vorgängerprojekte des BMBF wurden bisher in der AG Meyer unterschiedliche O-, N,O- und N,N-Liganden synthetisiert, die verschiedene Ankersysteme (N, tacn, cyclen, mes, py etc.) tragen. Durch eine entsprechend angepasste Auswahl an *ortho*- und *para*-Substituenten konnten im Anschluss die elektronischen und magnetischen Eigenschaften sowie die Reaktivitäten und Löslichkeiten der daraus hervorgegangenen Urankomplexe maßgeschneidert werden. In der Fortführung dieser Arbeiten wurde eine neue, modulare Ligandensynthese für chelatbildende Thiophenolat-Liganden entwickelt. Dementsprechend wurde der mesitylenbasierte, tripodale protonierte Ligand $\text{mes}^{(\text{Me,Ad})\text{ArSH}}_3$ (1) im Gramm-Maßstab synthetisiert (AP2). Die Koordination von 1 an U(III) ergab ein seltenes Beispiel für einen niedervalenten Uranthiolatkomplex, $[\text{U}^{\text{III}}((\text{SAr}^{\text{Ad,Me}})_3\text{mes})]$ (1-U). Soweit wir wissen, ist dies die erste isolierte Uranverbindung mit einem thiolatbasierten Chelatliganden, der zudem nicht durch andere heteroatomare Einheiten stabilisiert ist. Der Komplex 1-U ist bei Raum-

temperatur in THF-Lösung stabil, wobei die an das Uranzentrum koordinierten, schnell austauschenden Lösungsmittelmoleküle eine in Lösung vorherrschende C_3 -Symmetrie nicht beeinflussen (AP3). Die Bildung der Lösungsmitteladdukte 1-U-THF, 1-U-DME und 1-U-MeCN wurde in den entsprechenden Lösungsmitteln (THF, DME bzw. Acetonitril) mittels UV-vis-NIR-Spektroskopie untersucht, wobei im Vergleich zum lösungsmittelfreien 1-U eine bemerkenswerte Änderung der elektronischen Struktur am Metallzentrum zu beobachten ist. Die kristallographische Charakterisierung der Acetonitril- und DME-Addukte $[(\text{mes}^{\text{Me,Ad}}\text{ArS})_3\text{-U}^{\text{III}}(\text{NCMe})_2]$ (1-U-MeCN) bzw. $[(\text{mes}^{\text{Me,Ad}}\text{ArS})_3\text{U}^{\text{III}}(\text{DME})]$ (1-U-DME) ergänzt die spektroskopischen Ergebnisse. Im festen Zustand zeigt der Komplex 1-U ein Einzelmolekülmagnetverhalten (SMM) bei niedrigen Temperaturen und schwachen externen Gleichstromfeldern. Es wurden umfassende spektroskopische Analysen (NMR, EPR und UV-vis-NIR) und magnetische Gleichstromfeldstudien im festen Zustand durchgeführt, die einen auffälligen Unterschied in der elektronischen Struktur von 1-U im Vergleich zu den mit Mesitylen verankerten Uranaryloxid-Komplexen $[\text{U}^{\text{III}}((\text{OAr}^{\text{tBu,tBu}})_3\text{mes})]$ und $[\text{U}^{\text{III}}((\text{OAr}^{\text{Ad,Me}})_3\text{mes})]$ aufzeigen. Die experimentellen Ergebnisse werden durch eine rechnerische Analyse weiter gestützt (Kooperation in *f*-Char mit Projektpartner Dr. Michael Patzschke). Diese deutet auf eine schwächere U–S-Wechselwirkung in 1-U im Vergleich zu entsprechenden U–O-Bindungen hin, aber mit größeren kovalenten Beiträgen zwischen den *d*- und *f*-Elektronen des Urans und den *p*-Orbitalen der Schwefelatome. Diese Ergebnisse zeigen, dass das seit langem vertretene und in jüngster Zeit in Frage gestellte Konzept der Uran-Schwefel/hart-weich-*mismatch* wesentlich vielfältiger ist als erwartet, und dass in U–S-Bindungen eine überraschende Menge an Kovalenz gefunden werden kann. Künftige Studien werden sich eingehender mit den zugrundeliegenden Unterschieden zwischen der Uran-Koordinationschemie auf Phenolat- und Thiophenolatbasis beschäftigen. Darüber hinaus werden in der AG Meyer synthetisierte Liganden an Projektpartner für weiterführende Untersuchungen bzgl. potentieller Anwendungen weitergeleitet (AP4).

4. Geplante Weiterarbeiten

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

Vorträge:

Aufgrund der SARS-CoV-2 (COVID-19)-Pandemie wurden keine Vorträge zu dem im *f*-Char-Projekt durchgeführten Forschungsarbeiten gehalten.

Veröffentlichungen:

Uranium Going the Soft Way: Low-Valent Uranium(III) Coordinated to an Arene-Anchored Tris-Thiophenolate Ligand. D. Pividori, M. E. Miehlich, B. Kestel, F. W. Heinemann, A. Scheurer, M. Patzschke, K. Meyer, *Inorg. Chem.* 2021, 60, 16455–16465

Poster:

S. Löffler, F. W. Heinemann, K. Meyer, Titel: Electronic Structure and Magnetism of Uranium Metallocenes Stabilized by Pentabenzyl Cyclopentadienide Ligands, EuCOMC XXIV Virtual Conference, 01.–03.09.2021, Alcalá de Henares (Madrid), ES

D. Pividori, D. P. Halter, F. W. Heinemann, K. Meyer, Titel: Uranium-Arene Supported H_2O Reduction Catalysis and Arene-Thiophenolate-Based Ligand Development, EuCOMC XXIV Virtual Conference, 01.–03.09.2021, Alcalá de Henares (Madrid), ES

Zuwendungsempfänger: Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Kaiserstr. 12, 76131 Karlsruhe		Förderkennzeichen: 02 NUK 059F
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt F		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 30.09.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 694.408,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Roesky	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1: Förderung und Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses

AP2: Entwicklung, Synthese und Charakterisierung neuer Liganden

AP3: Synthese und Charakterisierung von Actinid- und Lanthanidkomplexen in Lösung und im Festkörper

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Aufbauend auf den schon zuvor dargestellten Tetrazin-Bipyridin-Liganden (6-(6-Methyl-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)-2,2'-bipyridin (MTB)) wurde versucht, diesen weiter zu funktionalisieren. Dafür wurde zu Beginn von einem veränderten Grundgerüst ausgegangen. Die Synthese wurde analog, ausgehend von einem 4,4'-Di-*tert*butyl-2,2'-bipyridin, zum MTB-Liganden durchgeführt. Das dazugehörige Cyanid konnte erfolgreich dargestellt werden. Die Synthese zum entsprechenden Tetrazin konnte allerdings aufgrund einer schlechteren Löslichkeit und einer schwierigeren Aufreinigung noch nicht dargestellt werden.

Ein weiteres Ziel der Funktionalisierung ist das Ersetzen der Methylgruppe am Tetrazin. Diese sollte sowohl durch eine *tert*-Butylgruppe und einem Cyclohexan ersetzt werden, um die Eigenschaften des Liganden weiter zu verändern. Dazu wurden in der dritten Stufe der Synthese statt des Acetonitrils die entsprechenden Cyanide eingesetzt. Aufgrund dessen, dass die Cyanide hierbei nicht gleichzeitig als Lösungsmittel fungieren, mussten andere Synthesemethoden verwendet werden. Mit diesen konnte allerdings bisher die Synthese nicht erfolgreich durchgeführt werden.

Die Synthese eines Pyridin-funktionalisierten 1,10-Phenanthrolins, das am Pyridin durch ein weiteres Triazol substituiert ist, wurde begonnen. So konnte das 1,10-Phenanthrolin erfolgreich mit dem Pyri-

die funktionalisiert werden. Die weiterführenden Reaktionsschritte des entsprechenden Triazols konnte allerdings bisher nicht durchgeführt werden.

An dem bereits synthetisierten Liganden mit Borpinakolestern wurde versucht, den Ester zu hydrolysieren und somit eine Borsäure als Rest zu erhalten. Dadurch sollten die Komplexierungs- und Löslichkeitseigenschaften dieses Liganden verändert werden. Diese Reaktion konnte allerdings bisher nicht zufriedenstellend durchgeführt werden, da keine saubere Reaktion zum erwarteten Produkt beobachtet werden konnte.

Der bereits zuvor synthetisierte Ligand mit einem Dimethylphenylbromid als Rest am Triazol wurde dem HZDR für Komplexierungsversuche mit Actiniden zur Verfügung gestellt. Hierbei konnte ein Uran-Komplex erhalten werden, bei dem das Uran von zwei Liganden koordiniert ist. Entsprechende Komplexe der Lanthanoide wurde bereits vorher dargestellt und per Einkristallröntgenstrukturanalyse charakterisiert.

Ein weiteres Ziel des Vorhabens ist es, die bereits in Vorgängerprojekten untersuchten Tris(hydrazonyl)methan-Liganden systematisch zu variieren. Die Synthese von [2,2'-Bipyridin]-5-carbaldehyd wurde bereits erfolgreich durchgeführt und steht nun für die Modifizierung der o. g. Liganden zur Verfügung. Darüber hinaus wurde die Tris(2-aminoethyl)amin-Einheit (tren) via Iminkondensation als Linker zwischen unterschiedlichen *N*-Liganden wie Pyridin (py₃tren), Imidazol (im₃tren) und Bipyridin (bipy₃tren) verwendet. Letzterer wurde per Einkristallröntgenstrukturanalyse charakterisiert und weist π - π -Stacking zwischen den Heterozyklen von zwei Ligandenarmen sowie zwischen verschiedenen Ligandeneinheiten auf, was die schlechte Löslichkeit erklären würde. Komplexierungen von py₃tren und im₃tren an diverse Triflate von dreiwertigen Lanthaniden wurden bereits erfolgreich durchgeführt. Die Komplexe [La(py₃tren)(OTf)₃] bzw. [La(im₃tren)(OTf)₃] wurden per Einkristallröntgenstrukturanalyse charakterisiert. Zusätzlich wurde eine Komplexierung von CeCl₃ und im₃tren erfolgreich durchgeführt und der Komplex [Ce(im₃tren)Cl₃] per Einkristallröntgenstrukturanalyse charakterisiert. Dieser Komplex steht für cyclovoltammetrische Messungen bereit.

Darüber hinaus wurde nach Deprotonierung von Tris-2,2,2-(1-pyrazolyl)ethanol gefolgt von einer nukleophilen Substitution mit TEG-I ein Triethylenglykol-funktionalisiertes Tris(pyrazol-1-yl)methan erfolgreich synthetisiert. Durch Umsetzung des Liganden mit YCl₃ konnten für die Einkristallröntgenstrukturanalyse geeignete Einkristalle erhalten werden. Das Yttriumkation ist an die Triethylenglykol-kette sowie an ein Stickstoffatom einer Pyrazol-Einheit koordiniert. Mittels DFT-Rechnungen konnte gezeigt werden, dass die Koordination des Yttriumfragments an die TEG-Kette um 53 kJ/mol (20 kJ/mol mit Lösungsmittelkorrektur) gegenüber der κ^3N -Koordination begünstigt ist. Weiterführende Studien mit dem ebenfalls synthetisierten (3-TEG-Triazol)bis(pyrazolyl)methan-Liganden stehen noch an. Insbesondere die Züchtung geeigneter Einkristalle stellte sich als herausfordernd heraus.

Aufgrund von Baumaßnahmen im laufenden Betrieb kam es während des Berichtszeitraums zu Ausfallzeiten der Laboratorien. Aus diesem Grund gab es erhebliche Schwierigkeiten, die Ziele zu erreichen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die bereits begonnene Synthese des Triazol-funktionalisierten 1,-10-Phenanthrolins wird weiter fortgeführt. Ebenso wird weiterhin versucht den MTB-Liganden zu funktionalisieren. Dazu soll neben den schon stattgefundenen Versuchen der Ligand nachträglich am BipyridinGrundgerüst funktionalisiert werden. Die Synthese zu einem Borsäure-funktionalisierten Triazol-Liganden soll fortgeführt werden. und bei erfolgreicher Durchführung sollen die Komplexierungseigenschaften des erhaltenen Liganden weiter untersucht werden. Die elektrochemischen Eigenschaften des bereits synthetisierten Komplex [Ce(im₃tren)Cl₃] sollen zeitnah per Cyclovoltammetrie untersucht werden. Weiterhin soll das *N*-heterozyklische Phenanthrolin-Aldehyd synthetisiert werden. Die Komplexierungseigenschaften der TEG-funktionalisierten Bis- und Tris(pyrazolyl)methane sollen weiter untersucht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

N. Schwarz, X. Sun, R. Yadav, R. Köppe, T. Simler, P. W. Roesky, Application of the Redox-Transmetallation Procedure to Access Divalent Lanthanide and Alkaline-Earth NHC Complexes, Chem. Eur. J. 2021, 27, 12857-12865

Zuwendungsempfänger: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 060A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 31.12.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 996.222,00 EUR	Projektleiter: Dr. Huittinen	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Die ersten erfolgreichen Synthesen aller geplanten kristallinen Feststoffe wurden durchgeführt, und zwar Zirkoniumdioxid (ZrO_2), Zirkon ($ZrSiO_4$) und Pyrochlor ($Gd_2Zr_2O_7$), die mit vierwertigen Lanthaniden (Ce) oder Actiniden (Th) dotiert wurden. Die erste vollständige Reihe von Ce-dotiertem ZrO_2 ($Zr_{1-x}Ce_xO_2$, $x = 0-1$) ist fertiggestellt, und die Charakterisierung mittels Röntgenbeugung und Raman- sowie Lumineszenzspektroskopie ist derzeit in Arbeit. Co-dotierte Proben mit Y(III) oder Gd(III) wurden ebenfalls synthetisiert, um die Löslichkeit von Ce(IV) oder insbesondere Th(IV) in der ZrO_2 -Struktur zu verbessern. Ausgewählte Hochtemperatur- und Hochdruckexperimente an Ce(IV)+Y(III)-co-dotierten ZrO_2 -Proben wurden abgeschlossen. Die Ergebnisse zeigen keine Phasentrennung beim Erhitzen der Probe auf $800\text{ }^\circ\text{C}$, während eine Phasenumwandlung von der

tetragonalen in die kubische ZrO_2 -Phase bei einem Druck von etwa 9 GPa stattfindet. Ein Manuskript über diese Studien wurde verfasst und wird in Kürze eingereicht.

Bei ROBL, Grenoble, wurde die Hochtemperaturkammer HTK 1200 von Anton Paar installiert. Diese Ausrüstung steht nun den AcE-Projektpartnern für temperaturabhängige Beugungsexperimente zur Verfügung. Im Rahmen einer Masterarbeit wurde der Einbau von dreiwertigen Lanthaniden (Eu) und Aktiniden (Cm) in die ZrO_2 -Struktur in wässriger Lösung untersucht. Der Kristallisationsverlauf der Festphase wurde zeitabhängig (bis zu einem halben Jahr) beobachtet und der Einfluss der Metallionenkonzentration, des pH-Werts der Lösung und der Ionenstärke auf das Einbauverhalten und die Phasenentwicklung von ZrO_2 wurde aufgeklärt.

- AP2: Aus dem Eu-dotierten LaPO_4 -Monazit-Standardmaterial wurden Pellets für die Ionenbestrahlung am HZDR hergestellt. Es wurden Poliermethoden zur Erzeugung ebener Oberflächen entwickelt. Die Bestrahlung der polierten Einkristallproben und der Keramiken und Pulverpellets wurde am IBC/HZDR durchgeführt und die Proben wurden den Projektpartnern zur weiteren Analyse zugesandt. In Zusammenarbeit mit dem GUF-IFK wurden Röntgenbeugungsexperimente bei ROBL mit streifendem Einfall an zuvor bestrahlten Y-dotierten ZrO_2 - und LnPO_4 -Einkristallproben durchgeführt.
- AP3: In Zusammenarbeit mit dem FZJ-IEK6 wurden EPR-Untersuchungen zur Bestimmung der Oxidationsstufe von Cr in Cr-dotierten UO_2 -Einkristallen durchgeführt. Die Auswertung der Daten ist derzeit in Arbeit.
- AP4: Luiza Braga Ferreira dos Santos wurde mit Wirkung vom 01.07.2021 als Doktorandin auf dem Teilprojekt A eingestellt. Herr Lucas Opitz hat seine Masterarbeit erfolgreich abgeschlossen. Dr. Sara Gilson hat zwei Forschungsaufenthalte am FZJ-IEK6 abgeschlossen.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Die Charakterisierung der verbleibenden Ce(IV)-dotierten ZrO_2 -Proben mit PXRD und Raman wird durchgeführt und erste Synthesen von U(IV)-dotiertem ZrO_2 werden eingeleitet. In Zusammenarbeit mit der RWTH-IFK sollen die ersten An(IV)-dotierten Monazite synthetisiert werden. Die Installation und Inbetriebnahme des Eiger 500k CdTe-Detektors (ROBL) ist Anfang 2022 geplant.
- AP2: Die vor kurzem bestrahlten Monazitproben werden mit XRD im streifenden Einfall untersucht. Im Anschluss an die Beugungsanalysen werden Raman- und Lumineszenzspektroskopische Untersuchungen durchgeführt. An ausgewählten Pellets werden Auflösungsstudien mittels vertikaler Scanning-Interferometrie gemacht. Es werden weitere Pyrochlor-synthesen durchgeführt, und sowohl Pyrochlor- als auch Defektfluoritproben werden zu dichten Pellets für Bestrahlungsuntersuchungen hergestellt.
- AP3: Die Auswertung der EPR-Daten wird abgeschlossen. Um weitere Einblicke in die Redoxchemie von Chrom in UO_2 zu gewinnen, sind HERFD-XANES-Untersuchungen geplant.
- AP4: Der Studentenaustausch wird intensiviert. Studenten der RWTH-IFK und der RWTH-GHI werden am HZDR die Synthese von Actinid-dotierten Monaziten bzw. ausgewählten Ce-dotierten ZrO_2 -Zusammensetzungen durchführen. Die Ergebnisse des AcE-Teilprojekts werden auf der RadChem-Konferenz in Tschechien vorgestellt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Lucas Opitz (12/2021): Interactions of Ln (Ce, Eu, Gd) and Cm with $\text{ZrO}(\text{OH})_2$ and their incorporation into m- ZrO_2 . Masterarbeit, Technische Universität Dresden

Zuwendungsempfänger: Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Temp- lergraben 55, 52062 Aachen		Förderkennzeichen: 02 NUK 060B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 31.12.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 294.068,00 EUR	Projektleiter: Dr. Peters	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1: Synthese und Charakterisierung fester Phasen mit $An(IV)$ und Surrogaten

AP2: Bestrahlung mit Ionen und Charakterisierung bestrahlter Proben

AP3: Verständnis von Struktur–Eigenschaftsbeziehungen auf atomarer Skala

AP4: Kompetenzerhalt, –erweiterung und Nachwuchsförderung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Das System $\text{La}^{3+}_{1-x}\text{Ce}^{4+}_{x/2}\text{Ca}^{2+}_{x/2}\text{PO}_4$ (Pulver) wurde mit zwei verschiedenen Syntheserouten fast vollständig hergestellt ($x = 0 - 1$, $\Delta x = 0,1$). Von sechs Zusammensetzungen konnten bereits Einkristalle hergestellt werden. Von LaPO_4 -Einkristallen wurden am Synchrotron temperaturabhängige Daten aufgenommen, um die Veränderungen der Gitterparameter zu beurteilen.
Für die Synthese von $\text{Zn}_{1-x}\text{Ce}_x\text{SiO}_4$ -Pulvern wurde eine Bachelorarbeit ausgeschrieben.
- AP2: Vier Pulverproben mit unterschiedlichem Substitutionsgrad und die LaPO_4 -Einkristalle wurden für Bestrahlungsversuche präpariert.
- AP3: An allen Pulvern wurden Röntgenuntersuchungen durchgeführt, die die erwartete Kristallstruktur bestätigten. An einzelnen Proben wurden bereits erste EPR-Messungen durchgeführt.
- AP4: Durch die Teilnahme an zwei Messzeiten am Synchrotron konnte die Doktorandin Einblicke in die Arbeit am Teilchenbeschleuniger erlangen und sowohl an der Messung von Einkristallen als auch bei In-situ-Messungen teilnehmen.
Im Zuge des Projekttreffens im November wurde auf das Arbeiten in einem Kontrollbereich für radioaktive Proben eingegangen sowie auf den derzeitigen Stand der Endlagersuche in Deutschland und weltweit.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Beendigung der Synthese der Mischkristallreihe $\text{La}^{3+}_{1-x}\text{Ce}^{4+}_{x/2}\text{Ca}^{2+}_{x/2}\text{PO}_4$ und Synthese der Mischkristallreihe $\text{Gd}^{3+}_{1-x}\text{Ce}^{4+}_{x/2}\text{Cd}^{2+}_{x/2}\text{PO}_4$
- Synthese von Einkristallen der verbleibenden Zusammensetzungen mittels Hochtemperatur-Lösungszüchtung
- Optimierung der Synthesebedingungen
- Chemische Charakterisierung der Produkte mittels Elektronenstrahlröntgenmikroanalyse (Jan 2022)
- Spektroskopische Untersuchungen an Pulvern und Einkristallen (IR, Raman, TRLFS, EPR, XANES)
- Bestrahlung von Pulverproben und Einkristallen
- Hochtemperaturanalyse von Pulvern und Einkristallen am Synchrotron

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Forschungszentrum Jülich GmbH, Wilhelm-Johnen-Str., 52428 Jülich		Förderkennzeichen: 02 NUK 060C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 31.12.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 596.685,00 EUR	Projektleiter: Dr. Murphy	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Für Ionenbestrahlungsexperimente im IEK-6 wurden feste Lösungen des Monazitmaterials LaPO_4 synthetisiert ($(\text{La,Ln})\text{PO}_4$, Ln = Ce, Tb, Nd und Pr, Surrogate für kleinere Actiniden). Bei der Synthese war Dr. Sara Gilson, Postdoktorandin am HZDR Dresden, zu Gast. Weitere UO_2 -Einkristalle wurden in Projektzusammenarbeit erzeugt und an die GUF geliefert. Herstellung einer Vielzahl von Mischoxid- UO_2 - und ThO_2 -Ersatzproben. Cr-dotierte UO_2 -Einkristalle wurden synthetisiert.
- AP2: Die Ionenbestrahlung des am IEK6 erzeugten Monazitmaterials wurde Ende Dezember 2021 im Ionenstrahlzentrum des HZDR abgeschlossen. Die Proben wurden kürzlich an der ROBL-Beamline mit Mitgliedern des HZDR Dresden (Dr. Sara Gilson und Dr. Nina Huittinen) gemessen. Dr. Gabriel Murphy (IEK-6) sollte teilnehmen, konnte aber wegen einer Covid-Erkrankung nicht kommen. Im Dezember 2021 fand ein Treffen zwischen ANSTO-Wissenschaftlern und Dr. Gabriel Murphy statt, bei dem vereinbart wurde, dass ANSTO radioaktive UO_2 -Proben erhalten und bestrahlen würde; die Bestrahlung soll Mitte 2022 stattfinden. Es ist noch unklar, ob Selbstbestrahlungsstudien von UO_2 mit Pu-238

bei der GFS Karlsruhe aufgrund des Rückstands bei den Experimenten von Covid durchgeführt werden. Um dies zu berücksichtigen, werden bei ANSTO zusätzliche Proben bestrahlt.

- AP3: Weitere Einkristalle von UO_2 wurden an die GUF geliefert und am ESRF (ROBL und ID28) gemessen. Cr-dotierte UO_2 -Einkristalle wurden zur elektronenparamagnetischen Resonanzanalyse (EPR) an das HZDR Dresden geschickt; vorläufige Messungen haben erstmals die Koordination von Cr im UO_2 -Gitter nachgewiesen. Weitere Messungen, die dies bestätigen sollen, werden am ROBL mit Röntgenabsorption durchgeführt. Dabei wurde eine Bixbyit-Struktur in Nd/Ce-dotiertem UO_2/ThO_2 identifiziert. Die Struktur ist wichtig als Alterationsphase in abgebrannten Kernbrennstoffen (SNF). Weitere Messungen hierzu sind bei ROBL und ANSTO (Ionenbestrahlung) geplant.
- AP4: Die MRS-2021 wurde vom IEK-6 veranstaltet und von Mitgliedern des AcE besucht. Dr. Gabriel Murphy präsentierte vorläufige Ergebnisse des AcE in Bezug auf Ionenbestrahlung und Struktur von UO_2 -Materialien. Das zweite AcE Projekttreffen wurde vom IEK-6 (Dr. Gabriel Murphy) organisiert und fand im Forschungszentrum November 2021 statt. Das Treffen erstreckte sich über zwei Tage und beinhaltete Projekt-Updates von Mitgliedern, aber auch Gastvorträge von IEK-6-Senior-Wissenschaftlern über nukleare Entsorgung in Deutschland, um junge Studenten/Wissenschaftler von AcE zu schulen. Das Treffen wurde gut angenommen und wird als nächstes in Aachen (IfK) stattfinden.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Die Synthese von UO_2 -Proben für die Ionenbestrahlung läuft derzeit. Weitere dotierte UO_2 -Einkristalle werden aufgrund des Erfolgs der ersten Charge von Kristallen mit anderen industrierelevanten Dotierstoffen hergestellt. Möglicherweise werden weitere LaPO_4 -Proben hergestellt, abhängig von der Datenanalyse der ionenbestrahlten LaPO_4 -Proben (derzeit im Gange).
- AP2: Wahrscheinlich wird die zweite Ionenbestrahlungskampagne mit dem HZDR auf Ende 2022 verschoben, um Zeit für die Durchführung einer angemessenen Datenanalyse der derzeitigen Ionenbestrahlungsdaten zu haben. Nach Abschluss der Analyse wird der nächste Probensatz für die Ionenbestrahlung im Ionenstrahlzentrum HZDR Ende 2022 erzeugt. Die letzte Charge der bestrahlten LaPO_4 -Proben wird zur Analyse von Raman- und TEM-Messungen an das IEK-6 geschickt. Die UO_2 -Proben werden voraussichtlich in den nächsten 2 Monaten fertiggestellt und zur Ionenbestrahlung an ANSTO geschickt.
- AP3: Geplantes Tieftemperatur- UO_2 -Einzelexperiment am ROBL im Februar 2022. Geplantes Röntgenabsorptionsexperiment am ROBL in Verbindung mit Tieftemperatur-EPR-Messungen am HZDR an Cr-dotierten UO_2 -Einkristallen. Beugungsexperimente bei variabler Temperatur für Bixbyit-Proben von UO_2/ThO_2 sollen im Februar 2022 am ROBL durchgeführt werden. Einreichung eines Neutronenantrags beim ILL. Konfokale Raman-Messungen, unterstützt durch TEM, sollen am IEK-6 durchgeführt werden.
- AP4: Nächstes Projekttreffen findet ~ April in Aachen (IfK) statt. Teilnahme an der MRS-Herbsttagung (Hawaii) im Mai 2022 als eingeladener Redner für Dr. Gabriel Murphy, der die Ergebnisse des AcE-Projekts zur Relevanz für den SNF diskutieren wird. Teilnahme an der Actinides-Konferenz im April 2022, bei der ebenfalls die Ergebnisse von AcE diskutiert werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Murphy et al.: What is the oxidation state and local coordination environment of Cr in UO_2 doped Nuclear Fuels, in preparation

Murphy et al.: Understanding the role of lanthanide mixing in the formation of the Bixbyite Structure in UO_2 and ThO_2 , in preparation

Zuwendungsempfänger: Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Temp- lergraben 55, 52062 Aachen		Förderkennzeichen: 02 NUK 060D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 31.12.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 290.472,00 EUR	Projektleiter: Dr. Tonnesen	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1: Synthese und Charakterisierung fester Phasen mit An(IV) und Surrogaten

AP2: Bestrahlung mit Ionen und Charakterisierung bestrahlter Proben

AP3: Verständnis von Struktur–Eigenschaftsbeziehungen auf atomarer Skala

AP4: Kompetenzerhalt, –erweiterung und Nachwuchsförderung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Der etablierte Pulveraufbereitungsprozess wurde mit (8 mol %) Yttrium dotiertem Zirkonoxid der Firma Tosoh weiterentwickelt. In den bisherigen Versuchen wurde das Pulver mit einem Binder Polyethylenglycol 400 (PEG 400) und Isopropanol in einem Handmörser gemischt und gemahlen. Dieser Prozess ist jedoch sehr zeitaufwändig und es bilden sich harte Agglomerate auf Grund der hohen Kräfte. Daher wurden weitere Versuche durchgeführt in denen das Pulver und die Additive in einer Hochenergie-Mühle gemahlen und homogenisiert wurden. Isopropanol wurde im Überschuss zugegeben um ein optimales Mahlergebnis zu erzielen. Die Suspensionen wurden anschließend in einem Trockenschrank bei 50 °C getrocknet. Trotz des geänderten Aufbereitungsprozesses wies das Pulver Agglomerate auf und musste

daher vor dem Pressen $< 90 \mu\text{m}$ gesiebt werden. Im Vergleich zur Aufbereitung mittels Mörser zerfallen diese Agglomerate deutlich schneller.

In den vorangegangenen Versuchen wurde die Pulver uniaxial verdichtet. Dadurch war es allerdings nicht möglich die Probekörper vollständig zu verdichten. Während die Proben bei geringeren Pressdrücken noch vermehrt Poren aufwiesen, waren bei höheren Pressdrücken deutliche Defekte im Rasterelektronenmikroskop sichtbar. Nach dem Schadensbild und dem Vergleich mit der Literatur ist davon auszugehen, dass die Defekte durch hohe Scherkräfte beim Austritt aus der Pressform entstehen. Laut der Literatur sind diese Kräfte proportional zur Presskraft. Daher wurden weitere Versuche mit isostatischer Verdichtung durchgeführt. Dadurch konnten deutlich höhere Gründichten von bis zu 60 % der theoretischen Dichte erreicht werden. Zudem konnten Sinterdichten nahe der theoretischen Dichte erreicht werden. Die bessere Verdichtung wird vor allem durch die gleichmäßige Verdichtung aus allen Richtungen. Zudem können deutlich höhere Presskräfte aufgebracht werden als bei der uniaxialen Verdichtung, da es zu keiner Schädigung der Probe beim entformen kommt.

Zudem wurden die bisherigen Erkenntnisse genutzt um erste Proben aus den von den Projektpartnern synthetisierten Rohstoffen herzustellen. Versuche wurden mit 18YSZ (HZDR) und Rhabdophane (FZJ) durchgeführt. Um einen Verlust von Triebkräften zu reduzieren und eine zusätzliche Verdichtung zu ermöglichen wurden Versuche ohne eine vorherige Kalzination durchgeführt. Die Pulver sind hygroskopisch und neigen dazu zu verkleben. Es wird vermutet, dass adsorbiertes Wasser das Verkleben begünstigt und sich negativ auf den Mahlprozess und die Verdichtung auswirkt. Daher wiesen die gesinterten Proben makroskopische Defekte und geringe Dichten auf. Eine Trocknung des Rhabdophan bei $110 \text{ }^\circ\text{C}$ führte zu einer deutlich besseren Verarbeitbarkeit. Die Dilatometer Daten deuten auf eine zusätzliche Verdichtung durch die Umwandlung von Rhabdophan zu Monazit während des Sinterns hin.

4. Geplante Weiterarbeiten

Es werden weiter Versuche mittels isostatischer Verdichtung durchgeführt werden. Dabei sollen vor allem die Makrostruktur untersucht und mit dem uniaxial verdichteten Proben verglichen werden. Zudem werden weiter Versuche mit unterschiedlichen Belastungsparametern durchgeführt um ein optimales Ergebnis zu erzielen. Nachdem mittels isostatischem Pressen bereits sehr hohe Gründichten erreicht wurden, soll der „Rate Controll Sintering“ Ansatz auf diese Proben angewendet werden, um eine optimale Temperaturführung für die weitere Verdichtung zu ermitteln. Die In-situ-Umwandlung von Rhabdophan zu Monazit soll genauer untersucht werden mittels Differenzialthermoanalyse und mit den Dilatometerdaten korreliert.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Theodor-W.-Adorno-Platz 1, 60323 Frankfurt am Main		Förderkennzeichen: 02 NUK 060E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 31.12.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 444.523,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Winkler	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Verbundvorhaben AcE hat die folgenden grundlegenden Ziele:

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

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Durchführung von Synchrotron Einkristall-XRD Experimenten an der ROBL Beamline der ESRF an unbestrahlten Monazit Referenzproben, bereitgestellt durch die RWTH. Sowie die Durchführung erster Korrosionsexperimente an kommerziell erhältlichen Zirkonia Einkristallen und Monazit Referenzproben.

Charakterisierung von UO_2 Einkristallen bezüglich ihrer thermischen Ausdehnung mittels Einkristall-XRD, in-house sowie an der ID 28 Beamline der ESRF.

AP2: Untersuchungen zur strukturellen Veränderung verursacht durch die Bestrahlung mittels Einkristall-XRD an der ROBL Beamline der ESRF sowie mit Hilfe von Raman-Spektroskopie. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Bestrahlung mit 1.7 GeV Gold Ionen zu einer Amorphisierung der Oberfläche bis in eine Tiefe von $\sim 55 \mu\text{m}$ führt (Meilenstein 12M).

Vor der Charakterisierung wurden die bestrahlten Monazit Kristalle eingehend lichtmikroskopisch untersucht, aufgrund des hohen Reliefs ist eine Untersuchung dieser Proben mittels AFM nicht durchführbar. Für folgende Bestrahlungsexperimente wird bzw. wurde bereits eine hohe Oberflächenqualität sichergestellt.

Präparation von Monazit Keramiken hinsichtlich ihrer Oberflächenqualität für neue Bestrahlungsexperimente.

Erste Messungen zur Härte von pristinen und ionenbestrahlten Zirkonia Einkristallen mittels Nanoindentation wurden durchgeführt, jedoch erlauben die Ergebnisse keine Aussage über die Veränderung der Härte. Wiederholungsmessungen sind geplant.

Durchführung erster Diffraktionsexperimente (diffuse Streuung) von bestrahlten Zirkonia Einkristallen im streifenden Einfall an der ROBL Beamline der ESRF.

AP3: Simulationen zum Stopp-Prozess und zur Eindringtiefe von Ionen in Materie (SRIM) weiter zu untersuchender Komponenten. Die berechneten Eindringtiefen entsprechen dabei den beobachteten Schichtdicken der amorphisierten Oberflächen.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Durchführung von weiteren Einkristall-XRD Experimenten, Raman-Spektroskopie und Messung physikalischer Eigenschaften sowie weitere Ätzversuche an unbestrahlten Referenzproben.

Weitergehende Untersuchen zur Struktur von UO_2 in Abhängigkeit der Temperatur durch Synchrotron-Experimente an P21@PETRA III.

Phasenanalyse von Pulverproben mittels PXRD, als Voruntersuchung zur Herstellung phasenreiner Keramiken (Kooperation HZDR).

AP2: Weitere Untersuchungen zur strukturellen Veränderung verursacht durch die Bestrahlung mittels diffuser Streuung an der ROBL Beamline der ESRF sowie mit Hilfe von Raman-Spektroskopie.

Messung physikalischer Eigenschaften wie Härte, spezifischer Widerstand, Wärmekapazität an weiteren ionenbestrahlten Proben (Einkristalle, Keramiken, Pulver bereitgestellt durch die Kooperationspartner).

Untersuchung der Oberfläche mit bildgebenden Verfahren (SEM, AFM, Lichtmikroskopie) zum möglichen Anschwellen durch die Bestrahlung.

Bestrahlung weiterer potentieller Hostmaterialien (Zirkon, Pyrochlor) zur Immobilisierung von Radionukliden.

AP3: Simulation von SRIM in weiteren vorgeschlagenen kristallinen Phasen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 066A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2021 bis 31.08.2024	Berichtszeitraum: 01.09.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 590.756,00 EUR	Projektleiter: Dr. Fischer	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Der Zuwendungsempfänger koordiniert das Vorhaben und betreut die Kooperation mit dem EWN Entsorgungswerk für Nuklearanlagen GmbH, Betriebsteil Rheinsberg. Er beteiligt sich im Arbeitspaket (AP) 1 an der mineralogischen Analyse des Bodenmaterials, in AP2 an der experimentell-analytischen Untersuchung der kleinskaligen Hydrodynamik und Fließfelder und in AP3 an der reaktiven Transportmodellierung. Im Berichtszeitraum wurden die verfügbaren Daten zur Kontamination (Radionuklide, Konzentrationsbereiche, räumliche Verteilung) der verfügbaren Bodenmaterialien gesichtet, um die Probenauswahl vorzubereiten. Die für die Durchführung vorgesehene Promotionsstelle in der Abt. Reaktiver Transport konnte im Berichtszeitraum noch nicht besetzt werden. Aufgrund der COVID-19-Pandemie konnten im Berichtszeitraum keine persönlichen Treffen der Projektpartner stattfinden. Abstimmungen zwischen den Projektpartnern sowie Präsentationen und Diskussionen der Informationen zum Probenmaterial erfolgten in Videobesprechungen.

In der Abteilung Biogeochemie erfolgte die Einarbeitung in das Projekt und Literaturrecherche zur Bioremediation von Radionukliden durch Pflanzen und Pilze. Es erfolgte eine Auswahl von Bodenmaterial im Projektverbund (unkontaminierter RefeSol1, unkontaminierter VKTA-Boden (naturnah) sowie kontaminierter Boden aus Rückbauprojekten vom KKW Rheinsberg und am Standort Rossendorf). Eine Festlegung auf 5 Pflanzen im Projektverbund (Inkarnatklee, Hornschotenklee, Sandhafer, Luzerne, Lein) unter dem Gesichtspunkt des Pflanzenwachstums und des Phytoremediationspotentials und Beschaffung der jeweiligen Pflanzensamen wurde getroffen. Weiterhin erfolgte eine Festlegung auf 2 Pilze (*Schizophyllum commune*, *Lentinus tigrinus*) zur Untersuchung der Mobilisierung und Mycoremediation von Radionukliden aus kontaminierten Böden. Verschiedene Versuchsanordnungen zur mikrospektroskopischen Untersuchung in situ von Europium-inkubierten Organismen und Referenzmessungen wurden getestet. Eine Publikation zur Wechselwirkung von Europium(III) mit den 4 verschiedenen Pilzarten (*Schizophyllum commune*, *Pleurotus ostreatus*, *Lentinus tigrinus* und *Leucoagaricus naucinus*) wurde angefertigt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im Vordergrund der weiteren Arbeiten (Reaktiver Transport) steht die röntgentomografische (μ CT) Untersuchung der Bodenmaterialien für die geplanten Transportexperimente. Dazu soll ein Protokoll für die reproduzierbare Präparation von Bodenmaterialien im Hinblick auf Untersuchungen mit Positronen-Emissions-Tomografie (PET) erstellt werden. Dies schließt die Herstellung und kontrollierte Befüllung von Transportzellen ein, die mit PET untersucht werden. In der Abt. Biogeochemie wird die Anzucht von Pflanzen in einem Modellsystem und Testung der Eignung für mikrospektroskopische Untersuchungen am Standort Rossendorf erfolgen, weiterhin fluoreszenzspektroskopische Untersuchung der Speziation von Eu(III) im Nährmedium der Pflanzen sowie die Durchführung von Bioassoziationsexperimenten von Europium mit ausgewählten Pflanzen im Modellsystem und Untersuchungen zur Speziation und Lokalisation des Metalls in den Pflanzen mittels spektroskopischer Methoden (TRLFS, Raman-Mikrospektroskopie). Darüberhinaus ist die Vorbereitung von Säulenexperimenten und die spektroskopische Untersuchung von Eu(III)-Komplexen mit ausgewählten organischen Liganden der Pilzmatrix geplant. Die Ergebnisse aus der Masterarbeit von Herrn Max Klotzsche (Doktorand) werden zur Publikation vorbereitet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Friedrich-Schiller-Universität Jena, Fürstengraben1, 07743 Jena		Förderkennzeichen: 02 NUK 066B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2021 bis 31.08.2024	Berichtszeitraum: 01.09.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 590.756,00 EUR	Projektleiter: Dr. Fischer	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Material; TP 1.2 Korn-/Tonminerale, organisches Material

Evaluierung der Ergebnisse von petrographischen Voruntersuchungen (Projektmodul und Bachelorarbeit Niclas Münch 2020) an 2 Dünnschliffen von Streupräparaten mit angefärbtem Porenraum von Bodenmaterial aus 0,25 - 0,5 m und 1,5 - 1,75 m Tiefe, aus einer Rammkernsondierung in Rossendorf.

Quantitative und qualitative mikroskopische Erfassung des Grobkornbestandes und der Korngrößenverteilung sowie der für Reaktionen zur Verfügung stehenden Oberflächen und Volumina. Die chemische Zusammensetzung sekundärer Mineralphasen, insbesondere der Kornüberzüge auf den Mineralen (Cutane), feinkörniger Agglomerationen verkittet mit Karbonat und/oder Tonmineralen sowie Oxide bzw. Hydroxide, die nicht als Kornüberzug auftreten, wurde mittels μ -XRF und REM analysiert.

Kommunikation mit Projektpartnern und dem Entsorgungsbetrieb EWN zum benötigten Probenmaterial für die geplanten petrographischen Weiterarbeiten und μ CT Messungen.

AP2: Mobilisierung; TP 2.1 Hydrodynamik und Durchwurzelung; TP 2.2 Hydrodynamik und Pilze, hydrodynamische Kontrollexperimente

Planung der Machbarkeitsstudien zur Probengeometrie für die μ CT-Analysen. Die Verwendung von Rhizoboxen wird favorisiert. Abstimmung der gemeinsamen Arbeiten mit der Arbeitsgruppe Mikrobiologie der FSU Jena. In beiden Gruppe konnte bis zum 31.12.2021 noch kein Doktorand eingestellt werden.

AP3: Remediationskonzept; TP 3.1 Reaktive Transportmodellierung

Bisher wurden keine Arbeiten in diesem Arbeitspaket durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Die Entnahme von Bodenproben in Rossendorf und Rheinsberg zur vergleichenden petrographischen Analyse ist geplant. Zusätzlich zur mikroskopischen und chemischen Untersuchung des Grobkornbestandes und der sekundären Mineralphasen, soll die Bioverfügbarkeit von RN/SM mittels sequentieller Extraktion vergleichend bestimmt werden. Die Morphologie und der Chemismus der Cutane wird mittels REM und μ -XRF bestimmt.

AP2: Orientierende Experimente zur Durchwurzelung der Böden mit Pilzen zur Optimierung der Probengeometrie für μ CT-Messungen in Zusammenarbeit mit der Mikrobiologie FSU-M.

AP3: Einarbeitung des PostDoc in die reaktive Transportmodellierung.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Leibniz Universität Hannover, Welfengarten 1, 30167 Hannover		Förderkennzeichen: 02 NUK 066C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2021 bis 31.08.2024	Berichtszeitraum: 01.09.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 406.742,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Steinhauser	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- TP1.3: Die Wartung und Prüfung der jeweiligen radiometrischen Messgeräte für Beta-Spektroskopie (Hidex 300 SL) sowie Gamma-Spektrometrie (diverse Detektoren) für die spätere Radionuklidanalytik wurden durchgeführt. Zu Extraktionsverfahren für Bodenproben zur Untersuchung der jeweiligen Pflanzenverfügbarkeit der Elemente wurde in der Literatur recherchiert. Favorisiert wird die Extraktion nach Zeien-Brümmer. Mit dem Kooperationspartner in der Ukraine wurde Kontakt aufgenommen und mit ersten Planungen für die späteren Feldversuche begonnen.
- TP1.5: Das Massenspektrometers (Agilent 8900) für die Bestimmung von elementaren Konzentrationen als auch Isotopenverhältnissen wurde gewartet und kalibriert.
- TP2.3: Zur Pflanzenauswahl für die Experimente wurde recherchiert. Es wurde eine vergleichende Tabelle erstellt und mit den anderen Projektpartnern über die unterschiedlichen Bedingungen für spätere Analysen diskutiert. Für erste Untersuchungen wurde die vorhandene Phytokammer gewartet und angeschaltet. Erste Experimente wurden mit standardisiertem, inaktivem RefeSol und fünf verschiedenen Versuchspflanzen durchgeführt. In absteigender Qualität der Wachstumsergebnisse waren dies: Öllein, Inkarnatklée, Sandhafer, Luzerne, Hornschotenklée.

4. Geplante Weiterarbeiten

- TP1.1: Geplant sind radiometrische Messung des zu erhaltenen Bodens mittels Gamma-spektrometrie und Beta-Spektroskopie. Notwendige Schritte für die radioaktiven Strontiumproben werden vorbereitet und standardisiert.
- TP1.3: Erste Versuche für die Zeien-Brümmer Extraktion werden mit inaktiven Referenzböden getestet. Die Konzentrationen verschiedener Elemente in den zu untersuchenden Pflanzen soll untersucht werden.
- TP1.5: Erste Versuche zur Bestimmung werden zu Cäsium Isotopenverhältnissen der zu untersuchenden Böden durchgeführt.
- TP2.3: Es soll sich mit allen Partnern auf eine Festlegung der Pflanzen geeinigt werden, sobald die Vorversuche hierzu beendet sind. Außerdem sollen weitere Parameter der Pflanzenaufzucht innerhalb der Phytokammer getestet werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 066D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2021 bis 31.08.2024	Berichtszeitraum: 01.09.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 276.520,00 EUR	Projektleiter: Lösch	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden vom VKTA folgende Arbeiten durchgeführt:

- AP1: Zusammenstellung von Informationen zum Ursprungsort, Behandlung und bereits bekannter Charakteristik des Probenmaterials für die Projektpartner. Abfrage des notwendigen Probenbedarfs sowie der Probenbeschaffenheit bei den Projektpartnern.
- AP2: Recherche zur möglichen Eignung verschiedener Pflanzen und Pilze für die im Projekt vorgesehenen Arbeiten. Absprache mit Projektpartnern bezüglich bestimmter Ausschlusskriterien (z. B. Kultivierungsbedingungen, Wurzeltypus etc.) für Pflanzen zur Nutzung im Projekt.
- AP3: Beginn Konzeption Upscaling Experimente (Anzucht verschiedener Biota in kontaminierter Erde in einem Gewächshaus) zur frühzeitigen Beantragung der entsprechend erforderlichen Genehmigung beim Sächsisches Staatsministerium für Energie, Klimaschutz, Umwelt und Landwirtschaft (SMEKUL). Vorstellung des momentanen Konzeptes zur Aufstellung eines Gewächshauses auf dem Betriebshof des Pufferlagers für Arbeiten mit kontaminiertem Erdreich und entsprechender Bepflanzung von MS-Boxen beim zuständigen Referenten des SMEKUL. Zustimmung zum Aufbau der Infrastruktur auf dem Betriebshof des Pufferlagers unter Nutzung von nichtaktiven Testgebieten bereits im Jahr 2022 auch wenn Genehmigungsänderung noch nicht wirksam ist.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Weitere Zusammenstellung von Informationen zum Probenmaterial. Bereitstellung von Probenmaterial je nach gewünschtem Bedarf für die Projektpartner. Durchführung notwendiger Charakterisierungen des Erdreichs (radiochemisch, Polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAKs)).
- AP2: Festlegung auf Pflanzenart die von allen Partnern genutzt werden kann sowie auf weitere Pflanzen die speziell für die Upscalingexperimente im VKTA von Interesse sein können. Durchführung von ersten Wachstumsexperimenten in nicht kontaminierter Erde mit analogen Eigenschaften zum kontaminierten Erdreich in enger Kooperation mit dem HZDR-B zur Testung der generellen Eignung der gewählten Pflanzen/Pilze für die Remediation dieser Erden.
- AP3: In Übereinstimmung mit dem SMEKUL ist ein Änderungsantrag für eine bestehende Genehmigung der Arbeiten im Pufferlager zu stellen. Einhergehend damit ist eine Aktualisierung der speziellen Strahlenschutzanweisung notwendig, um Maßgaben (Strahlenschutz-, Brandschutz- und Arbeitsschutzmaßnahmen) zur Durchführung der Versuche im Zusammenhang mit dem Forschungsprojekt RENA aufzunehmen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

2.3 Strahlenforschung

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 30.06.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
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 Tumorpatienten 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 Prostatatumoren 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 Tumordinaktivierung 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

Unser Labor führte im September 2021 die virtuelle Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biologische Strahlenforschung (DeGBS) durch, wobei acht Poster und zwei Vorträge den Fortschritt dieses Projekts illustrierten.

- AP1: Experimente zur Rolle von RAP80 bei der Kontrolle der Resektion vs. Protektion von DSB-Bruchenden wurden fertiggestellt und ausgewertet. Einige zusätzliche Experimente zur Validierung der Ergebnisse wurden konzipiert.
- AP2: Keine berichtenswerten Ergebnisse.
- AP3: Ein Manuskript zum Kinomprofiling von frischen und ex vivo kultivierten Kopf-Halstumor-OP-Ptäparaten und eines zum erhöhten Replikationsstress in EGFRvIII-positiven Glioblastomen wurden zur Veröffentlichung in *Oral Oncology* (Berger et al. 2021) bzw. *Neuro-Oncology Advances* angenommen (Struve et al.).
- AP4: Eine Originalarbeit zur kombinierten zielgerichteten Therapie von HPV + Kopf-Hals-Tumoren mit PARP- und S/G2-Zellzyklus-Checkpoint-Inhibitoren wurde zur Veröffentlichung in *Frontiers in Oncology* angenommen (Hintelmann et al. 2021).
- AP5: Keine berichtenswerten Ergebnisse.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Weiterarbeit an M1.4 und M1.5; Durchführung weiterer Experimente zu RAP80.
- AP2: Aufarbeitung der verbleibenden Daten.
- AP3: Fortführung von Untersuchungen zu Biomarkern für individualisierte Therapieansätze (insbesondere Kinomics) in HNSCC und GBM und deren Validierung (M3.3 & M3.4).
- AP4: Biomarker- und Target-Validierung für HPV-pos HNSCC (M4.4 & M4.5).
- AP5: Fortführung der Aktualisierung und interdisziplinären Vernetzung des Lehrprogramms im Online-Format.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Berger J, Zech HB, Hoffer K, von Bargen CM, Nordquist L, Bussmann L, Gatzemeier F, Busch CJ, Möckelmann N, Münscher A, Betz CS, Petersen C, Rothkamm K, Rieckmann T, Köcher S, Kriegs M. (2021): Kinomic comparison of snap frozen and ex vivo-cultured head and neck tumor. *Oral Oncol* 123:105603

Hintelmann K, Berenz T, Kriegs M, Christiansen S, Gatzemeier F, Struve N, Petersen C, Betz C, Rothkamm K, Oetting A, Rieckmann T. (2021): Dual Inhibition of PARP and the Intra-S/G2 Cell Cycle Checkpoints Results in Highly Effective Radiosensitization of HPV-Positive HNSCC Cells. *Front Oncol* 11:683688

Struve N, Hoffer K, Weik AS, Riepen B, Krug L, Cetin MH, Burmester J, Ott L, Liebing J, Gatzemeier F, Goebel JM, Bußmann L, Parplys AC, Unger K, Mansour WY, Schüller U, Rieckmann T, Petersen C, Rothkamm K, Short SC, Kriegs M.: Increased replication stress and R-loop accumulation in EGFRvIII expressing glioblastoma present new therapeutic opportunities. *Neuro-Oncol Adv*, in press.

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 31.05.2022	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.306.436,00 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. Generelles Untersuchungsprogramm:

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

Zu 2. • Einreichung der Konsortiumspublikation: „Development and characterisation of an irradiation device for biomedical studies covering the solar spectrum with individual regulated spectral bands”, Plitta-Michalak, Stricker, Pavez Lorie, Chen, Pollet, Krutmann, Volkmer, Greinert, Boukamp and Rapp,

• Einreichung und Annahme der Publikation: "Adverse Effects of Vemurafenib on Skin Integrity: Hyperkeratosis and Skin Cancer Initiation Due to Altered MEK/ERK-Signaling and MMP Activity" Tham, Stark, Jauch, Harwood, Pavez Lorie, and Boukamp. *Front Oncol.* 2022 Jan 31; 12:827985

Zu 2.2) • Akute Bestrahlung mit UVB, UVA+B und KAUVIR:

Die Analyse zur Regulation von 21 miR durch unterschiedliche Bestrahlung haben gezeigt, dass in der die miR Aktivierung/Repression sehr divers ist. Es gab nahezu keine Übereinstimmung zwischen 2D NHEK und HaCaT Zellen, 2D NHEK und 3D NHEK, 2D HaCaT und 3D HaCaT, 3D NHEK und 3D HaCaT, und auch keine Übereinstimmung irgendeiner Bedingung mit nativer, akut bestrahlter Haut. Diese wurde auch in den Analysen spezifischer miRs bestätigt. D.h. wir müssen davon ausgehen, dass die miRs mannigfaltig reguliert werden und eine spezifische Zuordnung zu e.g. Wachstumsbedingungen oder Bestrahlungs-Protokollen nicht möglich ist. Ob dies auch für chronische Bestrahlung gilt, wird derzeit untersucht.

Zu 2.3) • Age-OTKs: Zur Rolle von UVA+B versus KAUVIR mit OTKs von jungen und alten Fibroblasten

Fibroblasten isoliert aus Hautäquivalenten mit jungen und alten Fibroblasten und bestrahlt mit UVA+B oder KAUVIR (Gesamtspektrum), wurden einer RNAseq Analyse (durchgeführt durch die Firma GenXPro) unterzogen und in Zusammenarbeit mit Johannes Ptok, HHU Düsseldorf, biostatistisch ausgewertet. Bereits die globale Analyse erbrachte wesentliche Erkenntnisse. Die „Principal Component Analysis“ zeigte eine klare Unterteilung der Proben mit jungen und alten Fibroblasten. Erstaunlicherweise ergab sich für die Beiden eine nahezu gegensätzliche Genregulation. So wurden in den alten Fibroblasten durch UVA+B eine Vielzahl von Genen hoch (641) und runter (807) reguliert, während durch KAUVIR nur eine sehr begrenzte Zahl von Genen reguliert wurden (50 up, 71 down). In den jungen Fibroblasten war dagegen die Zahl regulierter Gene nahezu identisch mit 185 up und 251 down nach UVA+B und 187 up und 274 down nach KAUVIR Bestrahlung. Die Zahl identisch regulierter Gene (gleich in alt und jung) war minimal mit 32 up und 28 down für UVA+B Bestrahlung und 11 up und 26 down für KAUVIR. D. h. dieser Teil der Analyse macht bereits deutlich, dass: i) in den jungen Fibroblasten mehr Gene down- als up-reguliert werden (ca. 25 %), wobei die Zahl regulierter Gene für UVA+B und KAUVIR weitgehend gleich ist. Die spezifische Genanalyse zeigt dann auch, dass viele Gene gleichermaßen reguliert werden, d. h. dass in den jungen Fibroblasten UVA+B und KAUVIR vergleichbare Regulationsmechanismen anstoßen. Anders in den alten Fibroblasten, hier kommt es durch UVA+B zur Regulation einer Vielzahl von Genen, während durch KAUVIR nur ein Bruchteil der Gene (8 % bzw. 9 %) reguliert. Für diese Zellen hat die Art der Bestrahlung also einen wesentlichen Einfluss auf die transkriptionelle Regulation.

Trotz aller Unterschiede kommt es doch für beide Bestrahlungsarten in den alten Fibroblasten zu einer identischen Inhibition der Myofibroblasten-spezifischen Gene. Damit können wir zeigen, dass i) der Bestrahlungs-bedingte Verlust von Myofibroblasten transkriptionell bedingt ist, also die Myofibroblasten keine spezielle Subpopulationen sind, sondern ihr Verlust das Ergebnis der Bestrahlungs-induzierten Dedifferenzierung der chondrogenen „alten“ Fibroblasten ist. ii) Diese Dedifferenzierung der Fibroblasten korreliert mit einem signifikant verbessertem epidermalen Wachstum. D. h. die Differenzierung zu Myofibroblasten verhindert die normale Interaktion mit den Keratinozyten, ist aber durch Bestrahlungs-induzierte Dedifferenzierung revertierbar. Für die alten Fibroblasten ist die Bestrahlung somit eine positive Aktivierung und es ist nicht auszuschließen, dass Entsprechendes auch für die gealterte Haut *in situ* gilt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Zu 2.2) • Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusammenstellung für eine Publikation zur akuten Bestrahlung (unterschiedliche Strahlenqualitäten) von Hautäquivalenten.

Zu 2.3) • Auswertung zur Veränderung der Kollagenmatrix durch Bestrahlung. • Fertigstellung und Einreichung der Publikation: Fibroblast heterogeneity: a new phenotype associated with photoaging/solar elastosis". Bauer, Janke, Stark, Ptok, Busch, Börries, Leufke, Hieber, Pavez Lorie, Boukamp.

Zu 2.4) • Zusammenfassung der Daten und Erstellung der Publikation zur Rolle von CsA und Bestrahlung in der Hautcarcinogenese.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Vorbereitung zur Einreichung der KAUVIR Lampe zur Erlangung eines Musterschutzes

Zuwendungsempfänger: Elbe Kliniken Stade-Buxtehude GmbH, Bremervörder Str. 111, 21682 Stade		Förderkennzeichen: 02 NUK 036B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KAUVIR: 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 31.12.2021	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.376.853,00 EUR	Projektleiter: Dr. Greinert	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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 Schadensinduktion 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: Epigenetische Veränderungen in chronisch UV/VIS/IR-bestrahlten HaCaT und Messung der Reparaturkapazität in chronisch bestrahlten Zellen.
 AP2: Mediatoren der UV/VIS/IR-induzierten epigenetischen Veränderungen.
 AP3: Korrelation von miRNA-Expression mit Genexpressionsdaten in HaCaT Zellen nach UV/VIS/IR-Bestrahlung.
 AP4: Epigenetische Veränderung in tumorigenen HaCaT Zellen durch UV/VIS/IR-Bestrahlung.
 AP5: Epigenetische Veränderung in 3D-Hautkulturen nach UV/VIS/IR-Bestrahlung.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Transkriptionsveränderungen der miRNAs in Hautgewebe nach einer akuten UV/VIS/IR-Bestrahlung und in 2D-HaCaT-Kultur nach einer chronischen Bestrahlung
Ergebnisse: Im Bericht-2021-1 wurden die Effekte einer akuten Bestrahlung auf die miRNA Transkription im Epithel von 3D-Hautkulturen (HaCaT-OTKs) mit der in der 2D-HaCaT-Kultur miteinander verglichen. Dabei konnten große Unterschiede zwischen 3D- und 2D-Kultur festgestellt werden. Es zeigte sich, dass alleine die miR-155-5p eine ähnliche Runterregulation in beiden

Kulturen aufwies. Somit wurde deutlich, dass die Auswahl der Kultursysteme (z. B. 3D versus 2D) entscheidend auf die miRNA-Strahlenantwort einwirkt. Im aktuellen Berichtszeitraum wurden die Versuche mit akuter Bestrahlung (mit UVA+UVB oder dem gesamten Spektrum) auf primäres Hautgewebe ausgeweitet. Hier konnten Transkriptionsveränderungen bei 5 miRNAs nach beiden Bestrahlungen festgestellt werden: miR-155-5p (hoch-reguliert) und miR-101-3p, miR-200b-3p, miR-378g, miR-378j (alle 4 runter-reguliert). Da eine kumulative UV-Exposition das Hauptrisiko von cSCC darstellt, wurde die miR-Transkription auch in chronisch bestrahlter 2D-HaCaT-Kultur untersucht, um einen Zusammenhang wiederholter UV-Bestrahlung auf die Entstehung und Progression von cSCC auf microRNA-assoziiierter molekularer Ebene zu prüfen. Dafür wurden die HaCaT-Zellen über einen Zeitraum von sechs Wochen zweimal wöchentlich mit dem gesamten Spektrum (UVB 300 J/m² + UVA 15,2 kJ/m² + Vis 34,5 kJ/m² + IRA 75,3 kJ/m²) oder nur mit dem UV-Spektrum (UVB + UVA) mit der KAUVIR-Lampe bestrahlt. Die beiden Bestrahlungen zeigten dabei sehr ähnliche Effekte. So konnte jeweils eine Induktion für miR-7-5p, miR-21-5p, miR-185-5p sowie miR-424-5p und eine Repression für miR-146a-5p, miR-148a-3p, miR-200a-3p, miR-200b-3p, miR-378g und miR-378i festgestellt werden. Vergleicht man diese Ergebnisse mit der miRNA Antwort akut bestrahlter Haut, so fällt eine große Übereinstimmung auf: drei (miR-200b-3p, miR-378g, miR-378j) der fünf bei der Haut veränderten miRNAs sind auch bei der chronisch bestrahlten 2D-Kultur zu finden. Von den identifizierten miRNAs in beiden Systemen sind insbesondere die Hochregulierung der miR-21 und miR-155 (beide Onko-miRs) und die Herunterregulierung der miR-101, miR-200a und miR-200b (Tumorsuppressor-miRs) von großem Interesse, da Veränderungen dieser miRNAs auch im cSCC-Tumorgewebe zu beobachten waren (Bericht-2017-1). Die Ergebnisse hier unterstreichen somit die Bedeutung dieser miRNAs an der UV-Karzinogenese. Um erste Hinweise auf die Funktionalität der identifizierten miRs zu erhalten, wurden mithilfe des Programms „MirTargetLink Human“ zunächst die Targetgene der runterregulierten miRs (miR-101, miR-200a und miR-200b) zusammengefasst. Drei Targets (EZH2, ZEB1 und ZEB2), die durch alle drei miRNAs regulierbar sind, konnten identifiziert werden. EZH2 ist ein wichtiger „epigenetischer Schreiber“ und unverzichtbar für die Methylierung von H3K27me3. Eine Fehlregulation von EZH2 konnte oft bei Krebserkrankungen detektiert werden. Die Transkriptionsfaktoren, ZEB1 und ZEB2 spielen eine entscheidende Rolle bei der EMT (Epithelial-mesenchymale Transition) durch die Regulation von z. B. E-Cadherin, N-Cadherin, Vimentin und Fibronectin und sind stark mit Krebsmetastasierung assoziiert. Es wurde bereits beschrieben, dass die Inaktivierung von p53 durch TGF- β zu einer Repression der miR-200-Familie führt. Infolgedessen wird die Expression von ZEB1, ZEB2 und deren Down-Stream-Gene induziert. Um den mesenchymalen Zustand aufrechterhalten zu können, wirken ZEB1 und ZEB2 in einem „Feedback-Loop“ wiederum repressiv auf die Transkription von der miR-200-Familie. Um die Funktionalität der hier identifizierten, UV-relevanten miRNAs bei der Hautkarzinogenese und bei der cSCC-Entwicklung zu erforschen, wird zunächst die Transkription der Direkt-Targets von miR-101 und der miR-200-Familie (z. B. ZEB1, ZEB2) und anschließend auch die Transkription der Down-Stream-Gene von ZEB1, ZEB2 (z. B. N-Cadherin, Vimentin und Fibronectin) in akut bestrahltem Hautgewebe und in chronisch bestrahlter 2D-HaCaT-Kultur mittels qPCR untersucht.

4. Geplante Weiterarbeiten

Projekt abgeschlossen.

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 31.12.2021	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 822.834,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Krutmann	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das solare Spektrum der Sonne wird im Allgemeinen in drei unterschiedliche spektrale Komponenten unterteilt: Die ultraviolette Strahlung (UV), das sichtbare Licht (VIS) und die Infrarotstrahlung (IR). Das Wirk- und Schädigungsprofil jeder einzelnen Strahlungskomponente ist allerdings sehr unterschiedlich. Um eine relevante und aussagekräftige Risikoabschätzung treffen zu können sind Studien, die die kombinierte Aktion von UV- bis IR-Strahlung in ihrer biologischen Wirksamkeit untersuchen, unerlässlich. 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 (AhR) 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 und 2:

Apoptose-regulierende Proteine sowie HO-1 wurden in Keratinozyten nach Bestrahlung mit unterschiedlichen Quellen analysiert.

Arbeitspakete 3, 4, 5:

Der Tierversuch mit Experimentteil B und Aktenzeichen 81-02.04.2018-A024 endete am 12.07.2021. Hautproben für Protein, RNA, DNA Isolation sowie für immunhistochemische Analysen wurden entnommen. Die DNA aus Hautproben von nicht bestrahlten, UVB einzel- und UVB+UVA kombiniert bestrahlten Tieren wurde isoliert und zur genomischen Analyse von p53 Mutationen inhäusig verschickt. Analysen von SSC Markerproteinen wurden im WesternBlot detektiert. Hautproben aller Versuchstiere wurden in Paraffin eingebettet, geschnitten und für histologische Analysen gefärbt. Die Zucht für einen abschließenden Kurzversuch mit 40 SKH-1 Mäusen im Frühjahr 22, wurde im November angesetzt.

Ergebnisse:

Unsere bisherigen Befunde zeigen, dass i) die Apoptoserate nach simultaner Bestrahlung (UVB+UVA, UVB+UVA+IRA, UVB+UVA+VIS+IRA) im Vergleich zur UVB-Einzelbestrahlung signifikant geringer ist, ii) und dosisabhängig durch UVA-Strahlung vermittelt wird, (iii) dieser Effekt nicht durch VIS und IRA modifizierbar ist, und ihm eine UVA-induzierte Modulation des extrinsischen Apoptose Signalwegs auf Ebene der Zellmembran zu Grunde liegt. (iv) Dieser Effekt lässt sich nicht nur in HaCaT Keratinozyten, sondern auch in primären humanen Keratinozyten beobachten. (v) Die Daten der RNA-Sequenzierung zeigen, dass die UVB-Strahlung den größten Einfluss auf das Expressionsprofil der Zellen hat.

In diesem Berichtszeitraum konnte gezeigt werden, dass Mäuse die mit UVB+UVA bestrahlt werden mehr Tumore ausbilden als mit einer UVB Einzelbestrahlung. Die reduzierte Apoptoseaktivität könnte dazu beitragen, dass weniger geschädigte Zellen eliminiert werden und dadurch zur Entstehung von Tumoren beitragen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Arbeitspaket 1 und 2:

Die unterschiedlich starke Induktion des Zelltods in Abhängigkeit zur Bestrahlungsquelle wird weiter analysiert, um den zugrundeliegenden Mechanismus besser erklären zu können.

Arbeitspakete 3,4, 5:

Der Änderungsantrag zum Tierversuch ist von der hiesigen Behörde angenommen. Der daraus resultierende Kurzzeitversuch wird zeitnah durchgeführt. Abschließend werden Proben entnommen, um molekular- sowie zellbiologische Analysen durchzuführen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 036D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KAUVIR: 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 31.12.2021	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.467.590,00 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

Im Berichtszeitraum wurden die Anmeldeschrift für das Patent zur Bestrahlungsanlage des Konsortiums zusammen mit der Kanzlei Dompatent fertiggestellt.

An der Publikation zum Schadensprofil wurde weiter gearbeitet und die Daten der Kooperationspartner wurden analysiert und mit in das Manuskript eingearbeitet. Weitere Daten mit höherer zeitlicher Auflösung zu den Punkten RPA34 und poly-ADP-polymerisation sowie zu Einzelstrangbrüchen nach Kombinationsbestrahlung in HaCaT Zellen wurden angefertigt. Für die weitere Interpretation der Ergebnisse wurden darüber hinaus RNAseq Daten der AG Krutmann, die nach Einzel- und Kombinationsbestrahlung erhalten wurden herangezogen. Dabei werden die Daten nach Genen durchsucht, die an der Änderung der Chromatinstruktur beteiligt sind. Direkte Änderungen an der Chromatinkompaktierung nach Einzel- und Kombinationsbestrahlung wurden mittels quantitativer DAPI-Verteilungsanalyse in HaCaT Zellen im Zeitraum bis zu 8 Stunden nach Exposition gemessen.

Für das Arbeitspaket 4 wurden die aus der AG Boukamp erhaltenen Fibroblasten von unterschiedlich alten Spendern, in der Kultur etabliert und es wurden weitere CPD Reparaturkinetiken daraus erstellt.

In Bezug zur Thematik der Veränderung der Histonmodifikationen nach Einzel- und Kombinationsbestrahlung wurden weitere Experimente durchgeführt und diese wurden mit den Ergebnissen der Abteilung Greinert/Volkmer verglichen. Diese Daten wurden darüber hinaus mit den miRNA-Daten des selben Projektpartners korreliert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Nach Abschluss des Projekts werden die begonnenen Manuskripte fertig gestellt und eingereicht. Darüber hinaus werden weitere Untersuchungen zu den Histonmodifikationen und deren Veränderung nach Einzel- und Kombinations-Exposition über das Projektende hinaus weitergeführt. Ebenso wird z. Z. die im Projektantrag skizzierte Summerschool geplant und im April durchgeführt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

DeGBS Jahrestagung 2021, 27.9. - 29.9.2021 Virtuel:

Co-exposure of solar near infrared affects the repair of UVB induced Cyclobutane-dimers, Plitta-Michalak, Chen I-P., Pavez Lorie, Boukamp P., Greinert R., Volkmer B. and Rapp A. Poster/Kurzvortrag

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 31.08.2021	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.08.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 3.336.492,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Schmidberger	

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 Zweittumor-Ereignisse untersucht werden (AP1). Mit einer molekularepidemiologischen Fall-Kontroll-Studie werden Zellproben von Personen ohne Tumorergebnis 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 susceptibilität
- AP3: Statistische Techniken zur integrativen genomweiten Analyse
- AP4: Copy-Number-Variation und Methylierung vor und nach Bestrahlung
- AP7a: Genomische Stabilität bei Malignomerkrankungen im Kindesalter
- AP7b: Biologische Dosimetrie nach Radiotherapie
- AP Koord.: Koordination des ISIBELA-Verbundes sowie der Aus- und Weiterbildung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Der zusammengeführte und geprüfte Datensatz wurde weitergeleitet an die Vertrauensstelle zur Anonymisierung und Kombination mit den Behandlungsdaten. Das Ethikvotum der Landesärztekammer RLP wurde eingeholt für die Erweiterung des Projekts zur retrospektiven Dosimetrie um Patienten aus Frankfurt. 2 Dissertationen bereit zum Einreichen beim nächsten Termin.
- AP2: In den beiden verbleibenden Monaten der Projektlaufzeit wurden am Standort in Mainz Studiendaten fachgerecht und unter den geltenden Datenschutzbestimmungen archiviert. Zudem wurde eine Abschlussdokumentation von AP2 und der KIKME Studie erstellt.
- AP3: Die Qualitätssicherung der Daten zur genomweiten Sequenzierung wurden abgeschlossen und mit GSA-Chip-Daten abgeglichen.
- AP4: Die finale Analyse der Daten wurde durchgeführt.
- AP7: Die finalen Experimente zur Testung der genomischen Stabilität nach induziertem DNA-Replikationsstress in primären Fibroblasten der GenKiK/KiKme-Studie wurden erfolgreich abgeschlossen.
- AP7b: Etablierungsexperimente für Transkriptomanalysen in bestrahlten peripheren Lymphozyten wurden vorbereitet.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Auswertung der aus verschiedenen Quellen integrierten Daten in einer Dosis-Wirkungs-Analyse. Fortführung der retrospektiven Dosimetrie mit weiteren Patienten aus Münster. Abschluss der Promotion zu ZNS-Folgeneoplasien. Abschluss der Promotion zu Organdosen bei ZNS-Bestrahlung.
- AP2: Die erstellten, umfangreichen Forschungsergebnisse aus der KIKME Studie gemeinsam publizieren.
- AP3: Integrative Analyse und Publikation der WGS-Daten mit dem AP2.
- AP4: Finale Publikation der Ergebnisse.
- AP7: Publikation der Ergebnisse der Studien zur genomischen Stabilität nach induziertem DNA-Replikationsstress in primären Fibroblasten der GenKiK/KiKme-Studie.
- AP7b: Durchführung der Etablierungsexperimente für Transkriptomanalysen in bestrahlten peripheren Lymphozyten.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Marron M, Brackmann LK, Schwarz H, Hummel-Bartenschlager W, Zahnreich S, Galetzka D, Schmitt I, Grad C, Drees P, Hopf J, Mirsch J, Scholz-Kreisel P, Kaatsch P, Poplawski A, Hess M, Binder H, Hankeln T, Blettner M, Schmidberger H.: Identification of Genetic Predispositions Related to Ionizing Radiation in Primary Human Skin Fibroblasts From Survivors of Childhood and Second Primary Cancer as Well as Cancer-Free Controls: Protocol for the Nested Case-Control Study KiKme. JMIR research protocols. 2021;10(11):e32395

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 31.08.2021	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.08.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 711.627,00 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 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 welcher 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 im ersten Halbjahr 2021 eingereichte Publikation zu Design und Rekrutierung der KiKme-Studie wurde im zweiten Halbjahr von JMIR Research Protocols akzeptiert und ist inzwischen publiziert. Die Publikation zur Identifikation von Unterschieden der Genexpression in Fibroblasten nach hoher (2 Gy) und niedriger (0.05 Gy) Strahlenexposition je Proband*innengruppen auf Pathway-Ebene wurde im vergangenen Halbjahr finalisiert und beim Journal Molecular Medicine eingereicht. Das Manuskript zur Auswertung der Genexpressionsvariation vor und nach Bestrahlung stratifiziert nach Probandengruppen wurde in Zweitfassung finalisiert und wird zeitnah im Verbund zirkuliert und danach bei einem Journal eingereicht.

Darüber hinaus wurde im vergangenen Halbjahr die sequenzierte long-non-coding RNA (lncRNA) von 156 Teilnehmer*innen nach hoher (2 Gy) und niedriger (0.05 Gy) Strahlenexposition erweitert ausgewertet. Für prominente Transkripte aus der Analyse auf differenzielle Expression und/oder Koexpression wurden hierbei bioinformatische vorhergesagte Interaktionen mit micro-RNAs und dessen funktionelle Implikationen untersucht. Zudem wurde nach Finalisierung der Analysen mit der Erstellung des Publikationsmanuskripts begonnen. Die Daten der DNA-Sequenzierung mittels Gesamtgenom- sowie Einzelnukleotidsvarianten-Sequenzierung wurde von den Partner*innen in Mainz zu Verfügung gestellt und in Bremen sowohl die deskriptive Datenauswertung erstellt sowie mit der Analyse der funktionellen Implikationen der generierten Ergebnisse begonnen.

Zusätzlich zu den Analysen im Bereich der Bestrahlungsexperimente, wurde in den letzten beiden Monaten der Projektlaufzeit weiter an der Erstellung von Publikationsmanuskripten gearbeitet, die auf der Auswertung der Fragebogendaten basieren. Hierzu zählen Publikationen zu 1) Assoziationen zwischen dem Auftreten von Kinderkrebskrankungen im Kindesalter und auftretenden Spätfolgen sowie zu verschiedene Lebensstilfaktoren, 2) Unterschiede hinsichtlich familiärer Krebsbelastung sowie schweren Erkrankungen in der Familie von Kinderkrebspatient*innen und 3) Analysen von therapieassoziierten Spätfolgen begonnen. Erste Ergebnisse der letztgenannten Publikation zu Spätfolgen nach Krebstherapie wurden zudem für eine Präsentation bei der Jahrestagung der DGEpi angenommen und dort im September 2021 präsentiert.

Für den Abschluss der Studie wurden letzte Anpassungen und Korrekturen an der Studiendatenbank vorgenommen. Die Informationen zu vorhandenen Bioproben wurden auch im letzten Halbjahr qualitätsgesichert in der Bioprobendatenbank aktualisiert. Zum Studienende befinden sich 6.566 Bioproben in der Datenbank, von denen 33,3 % für Analysen genutzt wurden. Abschließend wurden sowohl am Standort in Bremen als auch am Standort in Mainz alle Studienunterlagen und Datenbanken fachgerecht und den Datenschutzrichtlinien entsprechend archiviert sowie eine Abschlussdokumentation erstellt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die erstellten, umfangreichen Forschungsergebnisse aus der KIKME Studie sollen gemeinsam publiziert 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 31.12.2021	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.190.568,00 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 zugrundeliegenden 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 sowie ab 09/2021 Analyse von spontanen Doppelstrangbrüchen:

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 Folge-neoplasie 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 sowie im Rahmen der Projektaufstockung ab 09/21 im Hinblick auf spontane Doppelstrangbrüche (DSBs) analysiert. Hier werden in verschiedenen Experimenten die Ursachen von spontan auftretenden Doppelstrangbrüchen analysiert, dabei soll die Rolle von Replikationsstress und anderen physiologischen Stressoren untersucht werden. Diese Studien werden durch ChIP-seq-Analysen zur Positionsanalyse spontaner Brüche komplementiert.

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 verlangsamten 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 halbautomatischen 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: Im Fokus der Arbeiten von AP5 stehen Ursachen und Lokalisation von spontan auftretenden DSBs. Im letzten Berichtszeitraum wurden vielversprechende ChIP-Proben von unserer Modellzelllinie 82-6 hTert (Fibroblasten) bioinformatisch analysiert. Die Herausforderung bei der Analyse der Fibroblasten besteht darin, dass sich die Schäden in jeder Zelle der Population zufällig verteilen und damit jeweils an anderen Positionen vorliegen. In einer detaillierten bioinformatischen Analyse der ChIP-Proben wurde ausgenutzt, dass Brüche u. a. etwas häufiger in aktiv transkribierten Genbereichen auftreten. Hier kann es bei der Replikation zu Konflikten mit der Transkription kommen, die dann zu einem DSBs führen. Dieser Effekt tritt spontan auf und wird noch verstärkt, wenn beispielsweise durch oxidativen Stress das feinregulierte *Timing* von Replikation und Transkription gestört wird. Um aktiv transkribierte Bereiche in den 82-6 hTert zu identifizieren, wurde ein Experiment mit anschließender mRNA-Sequenzierung durch die Firma *BGI Genomics* durchgeführt und die resultierenden Daten von uns bioinformatisch ausgewertet. Die Korrelationsanalyse beider Datensätze (ChIP-Seq und mRNA) wurde im aktuellen Berichtszeitraum abgeschlossen. Wenn das Genom in Abschnitte von 0.5 Mbp eingeteilt wird, zeigt die Analyse, dass in aktiv transkribierten Bereichen vermehrt DSBs vorliegen. Dies ist als Trend für unbehandelte Zellen mit spontan aufgetretenen Schäden zu erkennen und wird deutlicher, wenn in den Zellen oxidativer Stress ausgelöst wurde. Unklar war jedoch, ob diese transient auftretenden Schäden auch zu permanenten Veränderungen im Genom (Mutationen) führen und daher im Hinblick auf die Tumorgenese im KiKMe-Kollektiv relevant sind. Daher wurde eine Sequenzierung des gesamten Genoms (WGS – *whole genome sequencing*) von den 82-6 hTert durch die Firma *BGI Genomics* durchgeführt. Um bei dieser Analyse das Problem der statistischen Verteilung von DSB und damit möglichen resultierenden Mutationen zu begegnen, wurde mit einer klonalen Zellpopulation gearbeitet, die aus einer "Ursprungszelle" generiert wurde. Dies ist experimentell sehr zeitaufwendig, ermöglicht jedoch eine uneingeschränkte Analyse des gesamten Genoms. In Kombination mit den Daten der mRNA-Sequenzierung wurden in unbehandelten Zellen deutlich mehr kleine Deletionen – also das Fehlen von kurzen Sequenzabschnitten – in aktiv transkribierten Genen festgestellt. Diese Ergebnisse bestätigen die Daten aus der ChIP und zeigen einen wichtigen Mechanismus im Bezug auf die Tumorgenese auf, da dabei überwiegend Sequenzen von Genen beschädigt werden. Sind die Sequenzen bestimmter Gene oder deren Regulationselemente betroffen, die für die zelluläre Integrität wichtig sind, kann dies letztendlich zur Tumorbildung führen oder eine Tumorbildung beschleunigen.

AP6: Die Experimente zur Analyse der DSB-Reparaturkapazität wurden abgeschlossen, wobei nur die Zellen der gesunden Probanden einen deutlichen Niedrigdosis-Effekt zeigten und persistierende DSBs aufwiesen. Das Modell zur statistischen Analyse wurde in Zusammenarbeit mit AP3 verfeinert und verifizierte einen signifikanten Unterschied bei der Reparaturkapazität nach Bestrahlung mit 2,5 mGy zwischen ehemaligen Kinderkrebspatienten und gesunden Probanden. Übereinstimmend mit der früheren Analyse war dieser Unterschied nach Bestrahlung mit 5 mGy und 10 mGy nur als Trend zu erkennen bzw. nach 100 mGy nicht mehr sichtbar. Dies deutet darauf hin, dass die Zellen der Krebspatienten bei sehr geringen Schädigungen bereits reparieren und dabei möglicherweise das Risiko einer Fehlreparatur in Kauf nehmen. Dadurch könnten sich über die Zeit Mutationen in den Zellen ansammeln, die letztendlich die Krebsentstehung initialisieren bzw. fördern. Im Gegensatz dazu verblieben die DSBs in den Zellen der gesunden Probanden unrepariert und könnten möglicherweise als Signal für die Zelle dienen, um einer Krebsentstehung entgegen zu wirken. Parallel zur Optimierung der statistischen Analyse wurde mit den Vorbereitungen für ein Manuskript zur Publikation begonnen.

AP5/AP6: Es wurde mit dem Verfassen des Abschlussberichtes begonnen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Der Abschlussbericht wird fertiggestellt. Die Manuskripte mit den erhaltenen Daten werden ausgearbeitet und zur Veröffentlichung in Fachjournals eingereicht.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Oberschleißheim		Förderkennzeichen: 02 NUK 047A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2017 bis 28.02.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 953.537,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Zitzelsberger	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Im Rahmen des Verbundprojekts ZiSStrans sollen molekulare Zielstrukturen und Signalnetzwerke identifiziert werden, die eine Modulation der zellulären Strahlenantwort in Tumorgewebe von Kopf-Hals-Tumoren erlauben, ohne die Normalgewebstoxizität zu erhöhen. Ausgehend von den im Vorgängerprojekt ZiSS identifizierten Signalnetzwerken der Strahlenantwort werden Zellkultur- und Tiermodelle zur Charakterisierung der Signalwege, zur systembiologischen Modellierung der Netzwerke und zur Validierung identifizierter Netzwerkpräsentanten eingesetzt. Die gewonnenen Hypothesen werden in translationalen Studien an Tumor- und Normalgewebeproben von Patientenkollektiven untersucht, die durch klinische Endpunkte hinsichtlich der Strahlenempfindlichkeit charakterisiert sind.

Dabei soll der wissenschaftliche Austausch und Nachwuchs gefördert werden und zudem die zukunftsweisende Systembiologie in die Strahlenforschung integriert werden.

Das Verbundprojekt besteht aus den sechs Projektpartnern: Abteilung Strahlenzytogenetik, Helmholtz Zentrum München (HGMU; Koordination), Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), Institut für Pathologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin (CUB), Institut für Zellbiologie, Universitätsklinikum Essen (IFZ), Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), Klinik für Strahlenheilkunde Freiburg, Universitätsklinikum Freiburg (UKF).

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Verbundprojekt ist in vier Arbeitspakete (APs) unterteilt, die von den sechs Projektpartnern (HMGU, BfS, CUB, IFZ, LMU und UKF) gemeinsam bearbeitet werden:

- AP1: Netzwerkanalyse und Systemmodellierung
- AP2: Funktionelle Charakterisierung und präklinische Validierung von Strahlenantwort-relevanten Netzwerken
- AP3: Translationale Validierung von Netzwerken und Markern in Patientengewebe
- AP4: Nachwuchsförderung, Training und Interdisziplinärer Austausch

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Netzwerkanalyse und Systemmodellierung

AP1.1: Identifizierung zentraler Netzwerkmodule der Strahlenantwort

Der zeitaufgelöste Transkriptomdatensatz (8 Zeitpunkte nach Bestrahlung mit 0 Gy (sham)/8 Gy) von Mundschleimhaut-Keratinozytenzellen zweier gesunder Spender und von zwei Kopf-Hals-Tumor-Zelllinienklonen (Cal33) wurde hinsichtlich der differenziellen Strahlenantwort in Zellen mit unterschiedlicher Strahlensensitivität untersucht. Davon abgeleitete Kandidatengene für eine Modulation der Strahlenantwort werden derzeit in RNA-seq Datensätzen von zwei HNSCC-Kollektiven hinsichtlich ihres prognostischen Werts untersucht. Bisher wurden PSMD10 und CD40 als Kandidaten für weiterführende Analysen zur Modulation der Strahlenantwort mittels geeigneter Wirkstoffe oder siRNAs ausgewählt, deren Wirkung im Koloniebildungsassay und mittels CyTOF untersucht werden soll.

AP2: Funktionelle Charakterisierung und präklinische Validierung von Strahlenantwort-relevanten Netzwerken

AP2.1: Funktionelle Analyse der Wirkung von Repräsentanten der untersuchten Netzwerke auf die Strahlensensitivität von Tumorzellen in vitro

In enger Zusammenarbeit mit den Projektpartnern (BfS, IFZ, LMU, CUB) wurden die Analysen der generierten Daten zur molekularen und funktionellen Charakterisierung des HNSCC-Zelllinien Panels (n=11) und den in vivo Tumorproben des Panels weitergeführt und am HMGU in den Manuskript-Entwurf integriert.

AP3: Translationale Validierung von Netzwerken und Markern in Patientengewebe

AP3.1: Retrospektive Validierung von Netzwerken und Repräsentanten in Tumorgewebe

Von der Pathologie des UKF wurden insgesamt Tumor (T)- und Normalgewebeproben (N) von n=29 HNSCC Patienten bereit gestellt, wobei für n=19 Patienten sowohl T als auch N vorlagen. Die HPV-Charakterisierung der n=28 T erfolgte mittels p16^{Ink4a}-Immunhistochemie (IHC) in Kombination mit dem PCR-Nachweis Mukosa-assoziiierter HPV-DNA. Für n=28 T und n=18 N wurden RNAseq Daten generiert, wobei die erste Qualitätsanalyse für alle Proben erfolgreich verlief. In Zusammenarbeit mit dem BMBF-Projekt METABOLiST wurden von n=28 T MALDI MSI Messungen auf Metabolit-Ebene (100-1060 Da) durchgeführt. Eine erste Analyse zeigte die heterogene Verteilung der Metaboliten. Für vom UKF erhaltene Mundschleimhaut-Keratinozytenzellen von n=20 Patienten, 96 h nach 0 und 6 Gy Bestrahlung, wurden RNAseq Daten generiert.

Bedingt durch die Corona-Pandemie fand das Projekttreffen am 25.11.2021 virtuell in Form einer Videokonferenz statt, an der H. Zitzelsberger, P. Weber, K. Unger, S. Mwiberi und J. Hess für das HMGU teilnahmen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die geplante Weiterarbeit folgt dem Arbeitsprogramm.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Analysis of clonogenic growth in vitro: Nikko Brix, Daniel Samaga, Claus Belka, Horst Zitzelsberger, Kirsten Lauber. Nat Protoc. 2021 Nov;16(11):4963-4991

Early senescence and production of senescence-associated cytokines are major determinants of radio-resistance in head-and-neck squamous cell carcinoma: U Schoetz, D Klein, J Hess, A Sieber, A Thomsen, K Unger, V Jendrossek, H Zitzelsberger, N Blüthgen, C Belka, B Klinger, K Lauber. Cell Death Dis. 2021 Dec 15;12(12):1162

Therapy-driven selection of transcriptional subtypes in matched primary and recurrent head and neck cancer: P Weber, J Hess, K Unger, K Lauber, C Belka, H Zitzelsberger. Clin Cancer Res. 2021 Dec 29
Biopsy-Derived Oral Keratinocytes – a Model to Potentially Test for Oral Mucosa Radiation Sensitivity: C Aldrian, S Hornhardt, M Gomolka, J Hess, H Zitzelsberger, E B Monroy-Ordonez, M Henke, A Thomsen. Submitted to Clinical and Translational Radiation Oncology

Zuwendungsempfänger: Bundesamt für Strahlenschutz, Willy-Brandt-Str. 5, 38226 Salzgitter		Förderkennzeichen: 02 NUK 047B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2017 bis 28.02.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 564.650,00 EUR	Projektleiter: Dr. Hornhardt	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das übergeordnete Ziel dieses Verbundprojekts ist die Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die die zelluläre Strahlenantwort in Tumorgewebe von Kopf-Hals Tumoren modulieren. In einem zweiten Schritt werden diese Signalwege und Repräsentanten auch in Normalgeweben auf ihre Beteiligung bei Strahlenreaktionen überprüft. Basierend auf den in vitro und in vivo Modellen mit charakterisierter Strahlenempfindlichkeit des Vorgängerprojekts ZiSS (02NUK024) und den identifizierten gemeinsamen Signalwegen von strahlenresistenten, normalsensitiven und hypersensitiven Zellkulturmodellen wird die Hypothese überprüft, ob diese gemeinsamen Signalwege eine zentrale Bedeutung bei der Ausprägung eines strahlenresistenten Phänotyps in Kopf-Hals Tumoren sowie bei der Strahlenreaktion im Normalgewebe haben. Durch Perturbationsexperimente werden die regulatorischen Netzwerke modelliert, um zentrale Netzwerkrepräsentanten als mögliche Biomarker und therapeutische Angriffspunkte zu charakterisieren. Konsequenterweise erfolgt daraufhin die Übertragung der Erkenntnisse aus den präklinischen in vitro und in vivo Modellen auf menschliche Primärgewebeproben. Hierzu werden zunächst geeignete Nachweismethoden entwickelt und etabliert. Darüber hinaus werden Kollektive für Tumor- und Normalgewebe etabliert, die eine Verknüpfung der gemessenen Marker mit klinisch strahlenempfindlichen oder strahlenresistenten Phänotypen erlauben.

Schließlich sollen im geplanten Verbundprojekt der wissenschaftliche Austausch und Nachwuchs gefördert werden und zudem die zukunftsweisende Systembiologie in die Strahlenforschung integriert werden.

Weitere Verbundpartner sind Abt. für Strahlenzytogenetik, HelmholtzZentrum München; Institut für Pathologie, Charite Berlin; Institut für Zellbiologie, Universitätsklinikum Essen; Klinik u. Poliklinik für Strahlentherapie u. Radioonkologie, Ludwig-Maximilians-Universität München; Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Netzwerkanalyse und Systemmodellierung
Schwerpunkt BfS: 1.3 Implementierung von Nachweismethoden
- AP2: Funktionelle Charakterisierung und präklinische Validierung von Strahlenantwort-relevanten Netzwerken
Schwerpunkt BfS: 2.4 Funktionelle Analyse und Validierung therapeutisch relevanter Netzwerkrepräsentanten und Knotenpunkte für die Normalgewebstoxizität in vitro
- AP3: Translationale Validierung von Netzwerken und Markern in Patientengewebe
Schwerpunkt BfS: 3.2 Retrospektive Validierung von Netzwerken und Repräsentanten in Normalgewebe;
3.3 Prospektive Validierung von Netzwerken und Repräsentanten in Tumor- und Normalgeweben
- AP4: Nachwuchsförderung, Training und Interdisziplinärer Austausch
Alle Arbeiten erfolgen in enger Zusammenarbeit mit den Verbundpartnern

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Erste massenspektrometrische Untersuchungen von Blutplasma wurden durchgeführt, um diese Methode zur Analyse von Blutproteinen zu etablieren. Es wurden über 200 Plasmaproteine pro Probe detektiert. Entzündungsfaktoren, auf die erste Proteomanalysen hinweisen, konnten nicht identifiziert werden. Um Strahlentherapie bedingte Entzündungsfaktoren im Blutplasma nachzuweisen, wird die Olink-Technologie angewandt werden. Mit dieser zielgerichteten Proteomicsmethode können über 300 Proteine quantitativ nachgewiesen werden.
- AP2: Mit dem Kooperationspartnern Uniklinikum Freiburg (UKF) und der Research Unit Protein Science des HMGU war erfolgreich ein Protokoll zur Analyse von Keratinozyten isoliert aus Mundschleimhautbiopsien etabliert worden. Dazu wurden Mundschleimhautzellen von fünf Probanden nach in vitro-Bestrahlung zu zwei Zeitpunkten (24 h und 96 h) untersucht, über 5000 Proteine wurden detektiert. Dabei wurden unterschiedlich deregulierte Proteine bzw Signalwege zu unterschiedlichen Zeitpunkten (24 h, 96 h) nach Bestrahlung im Vergleich zu unbestrahlten Kontrollzellen identifiziert. Pathway-Analysen zeigen typische Reaktionen der Keratinozyten nach Stress und Verwundung und bilden somit die Charakteristika der Zellen gut ab. Die Daten wurden durch massenspektrometrische Analyse der Keratinozyten von weiteren Probanden weitgehend bestätigt. Zur Validierung der einmaligen Biopsie-Proben wurde die Keratinozyten-Zelllinie OKF6-tert1 (aus Mundschleimhaut wie die Biopsien) untersucht. Die massenspektrometrische Analyse der Zelllinie bei gleicher Dosis und gleichen Zeitpunkten zeigte sehr ähnliche Ergebnisse, so dass ausgewählte Signalwege in der Linie validiert werden können. Dazu wurde ein Wundheilungstest (Scratch-Assay) und Immunfärbungen mit OKF6-Zellen etabliert. Ziel ist es, die Proteom-Ergebnisse mit Immunfluoreszenz-Färbungen in kleinem Maßstab auf Objektträgern mit dem mengenmäßig sehr geringen Biopsie-Material primärer Keratinozyten zumindest qualitativ mit ausgewählten Kandidatenproteinen zu validieren. Ausgewählte, strahlenregulierte Proteine werden mit der Western-Blot Methode validiert.
- AP3: Es wurden mit allen Verbundpartnern Grundlagen zur Aufarbeitung und Analyse des Patientenmaterials des Partners Universitätsklinikum Freiburg ausgearbeitet. Es werden regelmäßig Blutproben von Patienten aus Freiburg im BfS aufgearbeitet. Die Verteilung und Aufarbeitung der Mundschleimhautkulturen wurde mit den Verbundpartnern abgestimmt. Die gesammelten Mundschleimhautproben aus Biopsien von Hals-Kopf-Tumorpatienten wurden für die Kooperationspartner vom UKF angezogen und zur Verfügung gestellt. Das BfS erhielt Material für massenspektrometrische Proteinanalytik sowie Präparate für den zuvor etablierten Reparaturfoci-Assay (RF-Assay, γ H2AX/53BP1). Der RF-Assay wurde erfolgreich durchgeführt und die Daten mit den Patientendaten korreliert. Die in den Präparaten auffälligen Mikrokerne (Schäden der DNA in Form von Kleinkernen) wurden aufwändig manuell ausgezählt und werden in die Auswertungen einbezogen. Vorversuche zur Strahlendosis für den RF-Assay mit asservierten peripheren Lymphozyten der Patienten wurden durchgeführt. Die Proteinproben wurden für die massenspektrometrische Analyse durch die Research Unit Protein Science des HMGU vorbereitet.
- AP4: Das zweite Projekttreffen 2021 musste kurzfristig aufgrund der Corona-Situation abgesagt und durch eine kurze Videokonferenz am 25.11.2022 ersetzt werden. Mit den Kooperationspartnern UKE (Essen) und Charite wurde abgesprochen, dass die Zytokinmessungen von Zellkulturüberständen, an denen die Partner interessiert sind, in Berlin durchgeführt und die Daten zur Verfügung gestellt werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Weiterarbeit wird nach Arbeitsplan durchgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Dietz A, Gomolka M, Moertl S, Subedi P.: Ionizing radiation protein biomarkers in normal tissue and their correlation to radiosensitivity: protocol for a systematic review. *J Pers Med.*2020;11(1): 3.doi: 10.3390/jpm11010003.

Subedi P, Gomolka M, Moertl S, Dietz A.: Ionizing radiation protein biomarkers in normal tissue and their correlation to radiosensitivity - systematic review. *J Pers Med.* 2021 Feb 19;11(2):140. doi: 10.3390/jpm11020140

Kurzvortrag: Subedi P, Thomsen AR, Aldrian C, Monroy Ordonez EB, Hauck S, Mörtl S, Henke M, Gomolka M and Hornhardt S.: Proteome analysis identified wound healing processes as major radiation-regulated pathways in keratinocytes. deGBS, Online-Veranstaltung (27.-29.9.2021)

Poster: Subedi P, Thomsen AR, Aldrian C, Monroy Ordonez EB, Hauck S, Mörtl S, Henke M, Gomolka M and Hornhardt S.: Proteome analysis identified wound healing processes as major radiation-regulated pathways in keratinocytes. Annual Meeting of the EERS 2021, Caen, Frankreich (26.-30.11.2021)

Zuwendungsempfänger: Klinikum der Universität München, Marchioninstr. 15, 81377 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 047C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2017 bis 31.05.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 769.572,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Lauber	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Im Rahmen des Verbundprojekts ZiSStrans sollen molekulare Zielstrukturen und Signalnetzwerke identifiziert werden, die eine Modulation der zellulären Strahlenantwort in Tumorgewebe von Kopf-Hals-Tumoren erlauben, ohne die Normalgewebstoxizität zu erhöhen. Ausgehend von den im Vorgängerprojekt ZiSS identifizierten Signalnetzwerken der Strahlenantwort werden Zellkultur- und Tiermodelle zur Charakterisierung der Signalwege, zur systembiologischen Modellierung der Netzwerke und zur Validierung identifizierter Netzwerkpräsentanten eingesetzt. Die gewonnenen Hypothesen werden in translationalen Studien an Tumor- und Normalgewebeproben von Patientenkollektiven untersucht, die durch klinische Endpunkte hinsichtlich der Strahlenempfindlichkeit charakterisiert sind.

Dabei soll der wissenschaftliche Austausch und Nachwuchs gefördert werden und zudem die zukunftsweisende Systembiologie in die Strahlenforschung integriert werden.

Das Verbundprojekt besteht aus den sechs Projektpartnern: Abteilung Strahlenzytogenetik, Helmholtz Zentrum München (HGMU; Koordination), Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), Institut für Pathologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin (CUB), Institut für Zellbiologie, Universitätsklinikum Essen (IFZ), Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Ludwig-Maximilian-Universität München (LMU), Klinik für Strahlenheilkunde Freiburg, Universitätsklinikum Freiburg (UKF).

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Verbundprojekt ist in vier Arbeitspakete (APs) unterteilt, die von den sechs Projektpartnern (HGMU, BfS, CUB, IFZ, LMU und UKF) gemeinsam bearbeitet werden:

AP1: Netzwerkanalyse und Systemmodellierung

AP2: Funktionelle Charakterisierung und präklinische Validierung von Strahlenantwort-relevanten Netzwerken

AP3: Translationale Validierung von Netzwerken und Markern in Patientengewebe

AP4: Nachwuchsförderung, Training und Interdisziplinärer Austausch

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im vorliegenden Bericht werden Arbeiten des Projektpartners LMU zu AP1-4 dargestellt.

Im berichteten Zeitraum fand der experimentelle Forschungsbetrieb in der Klinik für Strahlentherapie pandemiebedingt immer noch mit leichten Einschränkungen statt. Um Patient*innen und klinisch tätiges Personal zu schützen, wurden die Home-Office-Regelungen für das forschende Personal verlängert. Experimentelles Arbeiten war nur in reduzierter Form des Normalbetriebs möglich. Dies betraf weiterhin vor allem die im Projekt geplanten tierexperimentellen Arbeiten, da von behördlicher Seite mit Nachdruck empfohlen wurde, tierexperimentelle Arbeiten auf ein absolutes Minimum zu beschränken (um bei einem eventuellen Covid-19-Ausbruchsgeschehen vorzeitige Versuchsabbrüche zu vermeiden). Allerdings konnten weitere Verzögerungen verhindert werden, da einige Teilarbeiten des Projektplans in der Abschlussphase befindlich waren und trotz des eingeschränkten experimentellen Betriebs und vermehrter Home-Office-Arbeit Auswertearbeiten, Manuskripte und Publikationen finalisiert werden konnten.

Die geforderten Revisionsarbeiten am Manuskript zur Bedeutung der zellulären Seneszenz und des damit verbundenen sekretorischen Phänotyps nach Bestrahlung von HNSCC-Tumoren wurden erfolgreich gemeinsam mit den anderen Projektpartnern abgeschlossen. Das revidierte Manuskript wurde wieder eingereicht und zur Publikation angenommen (Schoetz et al. *Cell Death & Disease* 2021). Ergänzend hierzu wurden vom Partner LMU verschiedene Arbeiten zur Publikation über die Rolle der zellulären Seneszenz bei akuten Normalgewebsreaktionen nach Bestrahlung (Koordination durch Partner ICB) beigetragen (Hansel et al. *Int J Mol Sci* 2021).

Aus diesen Teilprojekten wurden inhaltlichen Brücken zum Verbund METABOLiST (02NUK061) erschlossen, Experimente und Datenauswertungen laufen aktuell bei den METABOLiST-Partner*innen.

Die aus dem Verbund hervorgegangene Publikation zur eingeschränkten Robustheit der Plattierungseffizienz-basierten Auswertung von Klonogenitätsdaten (Brix et al. *Radiat Oncol* 2020) hat unter den strahlenbiologischen Kolleg*innen große Aufmerksamkeit gefunden. Auf Basis dieser Publikation wurden wir eingeladen, das Standard-Protokoll der Methode (Franken et al. *Nature Protocols* 2006) zu überarbeiten. Die entsprechende Publikation wurde 2021 von Mitgliedern des ZiSstrans- und des METABOLiST-Konsortiums (Partner HMGU und Partner LMU) erstellt und veröffentlicht (Brix et al. *Nature Protocols* 2021). Da es sich hierbei um ein zentrales Untersuchungsverfahren der Strahlenbiologie mit großer Bedeutung für verschiedene Unterdisziplinen handelt, ist dies als ganz besonderer Erfolg der beiden Konsortien zu werten.

Die Arbeiten zu Radioresistenz und Tumorerogenität wurden erfolgreich weiterentwickelt und in Teilen abgeschlossen:

Unter Federführung des Partners HMGU wurde eine Publikation zur therapierelevanten transkriptomischen Heterogenität von HNSCC-Tumoren abgeschlossen und zur Veröffentlichung angenommen (Weber et al. *Clin Cancer Res* 2021).

Die vom Partner LMU erhobenen zellbiologischen Daten zur Radioresistenz der isolierten Cal33-Zellklone wurden mit den vom Projektpartner HMGU erhobenen Daten der RNASeq-Analysen integriert. Die mit der Radioresistenz angereicherten spezifischen DNA-Schadensreparatur-Regulatoren befinden sich aktuell in der funktionellen In-vitro-Charakterisierung. Ein Tierversuchsantrag zur entsprechenden In-vivo-Charakterisierung wurde erstellt und eingereicht. Vom Projektpartner CUB wurden zusätzlich CyTOF-Analysen durchgeführt. Die Auswertungen laufen.

In Analogie zu den Cal33-Subklonen wurden die Daten von 3 HNSCC-Patientenproben mit jeweils 5 Subklonen prozessiert. Die erhaltenen patientenspezifischen Resistenz-Phänotypen werden aktuell funktionell charakterisiert. Ein Tierversuchsantrag zur entsprechenden In-vivo-Charakterisierung wurde erstellt und eingereicht. Auch hier wurde eine Brücke zum Verbund METABOLiST identifiziert, die aktuell experimentell von den METABOLiST-Partner*innen untersucht wird.

Sonstiges:

Das halbjährliche Treffen des Verbundes fand virtuell am 25.11.2021 statt. Eine zusätzliche abstimmende Videokonferenz wurde am 14.09.2021 abgehalten. Für den Partner LMU nahmen jeweils Dr. Radostin Galabov (PostDoc), Pablo Branz (Medizindoktorand) und Prof. Dr. Kirsten Lauber (Projektleiterin) teil.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die zuletzt berichtete Gesamtverzögerung des Projektvorhabens beim Projektpartner LMU lag bei 15 Monaten (Stand 2021-07). Auf dieser Basis wurde ein Verlängerungsantrag mit Aufstockung gestellt und zur Förderung empfohlen. Wir sind zuversichtlich, dass damit die Weiterbearbeitung des Projekts nach Plan erfolgen kann.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Kongressbeiträge

Plating efficiency-based analysis of clonogenic survival data is severely impaired by cellular cooperation

Brix, N, Samaga, D, Hannel, R, Gehr, K, Zitzelsberger, H, Lauber, K., DeGBS Jahrestagung 2021 (virtuell)

Publikationen

Brix N, Samaga D, Belka C, Zitzelsberger H, Lauber K. (2021) Analysis of clonogenic growth in vitro. *Nature protocols*. 16(11):4963-91

Schoetz U, et al. (2021): Early senescence and production of senescence-associated cytokines are major determinants of radioresistance in head-and-neck squamous cell carcinoma. *Cell Death Dis*. 12(12):1162

Weber P, et al. (2021): Therapy-Related Transcriptional Subtypes in Matched Primary and Recurrent Head and Neck Cancer. *Clinical cancer research* in press

Hansel C, et al. (2021): Metformin Protects against Radiation-Induced Acute Effects by Limiting Senescence of Bronchial-Epithelial Cells. *Int J Mol Sci*. 22(13)

Zuwendungsempfänger: Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen		Förderkennzeichen: 02 NUK 047D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2017 bis 28.02.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 861.553,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Jendrossek	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Im Rahmen des Verbundprojekts ZiSStrans sollen molekulare Zielstrukturen und Signalnetzwerke identifiziert werden, die eine Modulation der zellulären Strahlenantwort in Tumorgewebe von Kopf-Hals-Tumoren erlauben, ohne die Normalgewebstoxizität zu erhöhen. Ausgehend von den im Vorgängerprojekt ZiSS identifizierten Signalnetzwerken der Strahlenantwort werden Zellkultur- und Tiermodelle zur Charakterisierung der Signalwege, zur systembiologischen Modellierung der Netzwerke und zur Validierung identifizierter Netzwerkpräsentanten eingesetzt. Die gewonnenen Hypothesen werden in translationalen Studien an Tumor- und Normalgewebeproben von Patientenkollektiven untersucht, die durch klinische Endpunkte hinsichtlich der Strahlenempfindlichkeit charakterisiert sind.

Dabei soll der wissenschaftliche Austausch und Nachwuchs gefördert werden und zudem die zukunftsweisende Systembiologie in die Strahlenforschung integriert werden.

Das Verbundprojekt besteht aus den sechs Projektpartnern: Abteilung Strahlenzytogenetik, Helmholtz Zentrum München (HMGU; Koordination), Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), Institut für Pathologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin (CUB), Institut für Zellbiologie, Universitätsklinikum Essen (IFZ), Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), Klinik für Strahlenheilkunde Freiburg, Universitätsklinikum Freiburg (UKF).

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Projekt ist Teilprojekt eines Verbundes dessen 4 Arbeitspakete von 6 Projektpartnern in München (BfS, LMU, HMGU), Berlin (CUB), Essen (IFZ) und Freiburg (UKF) gemeinsam bearbeitet werden.

AP1: Netzwerkanalyse und Systemmodellierung

AP2: HNSCC-Tumormodelle und Normalgewebsmodelle zur funktionellen Charakterisierung und präklinischen Validierung von Strahlenantwort-relevanten Netzwerken

AP3: Translationale Validierung von Netzwerken und Markern in Patientengewebe

AP4: Nachwuchsförderung, Training und Interdisziplinärer Austausch

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeiten des IFZ in AP1-4:

AP2: Die Analysen zu potentiellen protektiven Wirkungen des zweiten Immunmodulators auf frühe Normalgewebsveränderungen nach Thoraxbestrahlung wurden weiter nachgearbeitet. Derzeit werden die Gewebe eines gerade abgeschlossenen Experiments histologisch aufgearbeitet und analysiert. Für Revisionsarbeiten eines in enger Zusammenarbeit mit den Projektpartnern

(HMGU, LMU, CUB) erstellten aktuellen Manuskriptes (s. Punkt 5) wurde gemäß den Gutachternvorschlägen ein zusätzliches in vivo Experiment zur Radiosensitivitäts-Modulation von HNSCC-Xenografttumoren durch wiederholte Gabe des SASP-Inhibitors in Kombination mit einer Bestrahlung durchgeführt und die erhaltenen Daten in die Veröffentlichung eingearbeitet. Die in enger Zusammenarbeit mit den Projektpartnern (BfS, HMGU, LMU, CUB) durchgeführten Analysen zur molekularen und funktionellen Charakterisierung des HNSCC Zelllinien-Panels (n=11) und den in vivo Tumorproben des Panels wurden weitergeführt. Ebenso wurde die zell- und radiobiologische Charakterisierung der beiden durch wiederholte in vitro Bestrahlung generierten Klone einer HNSCC-Zelllinie mit unterschiedlicher Radiosensitivität gemäß Arbeitsplan weiter nachgearbeitet; die funktionellen Analysen erfolgen in Abstimmung mit dem BMBF Projekt METABOLiST.

- AP3: Die erhobenen Daten der vom Partner UKF erhaltenen, bereits aufbereiteten retrospektiven Speichelproben wurden quantifiziert (vgl. Zwischenbericht 01/21) und werden derzeit bzgl. eines potentiell prädiktiven Musters für Normalgewebsveränderungen statistisch ausgewertet. Erste Patientenproben zur Analyse der Immunzellzusammensetzung im peripheren Blut wurden von den Partnern BFS/HMGU erhalten (vgl. Zwischenbericht 01/21). In einer trilateralen Telefonkonferenz (28.10.2021; IFZ, BFS, CUB) wurden die auf der Basis der Zellausbeute bei Patienten möglichen Messungen zur Immunzell-Phänotypisierung priorisiert, die derzeit durchgeführt werden. Außerdem wurden in Vorbereitung auf das nächste Projekttreffen die im Rahmen von ZiSStrans erhaltenen potentiellen Markerproteine für die ex vivo Analysen an kultivierten Patienten-Keratinocyten festgelegt.
- AP4: Im Oktober 2021 schloss die naturwissenschaftliche ZiSStrans-Doktorandin Christine Hansel ihre Arbeit „Charakterisierung und Validierung von strahlungsrelevanten Normalgewebefaktoren unter dem Ausschluss tumorpromovierender Eigenschaften“ erfolgreich ab. Bedingt durch die Corona-Pandemie konnte das in München geplante Projekttreffen kurzfristig nicht stattfinden und fand stattdessen am 25.11.21 virtuell in Form einer Videokonferenz statt. Für den Partner IFZ Essen nahmen V. Jendrossek, D. Klein, F. Wirsdörfer, und C. Hansel teil.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die geplante Weiterarbeit folgt dem Arbeitsprogramm mit den bereits dokumentierten zeitlichen Verzögerungen (siehe Punkt 9).

5. Berichte, Veröffentlichungen

Publikationen

Schoetz U, Klein D, Hess J, Shnayien S, Spoerl S, Orth M, Mutlu S, Hennel R, Sieber A, Ganswindt U, Luka B, Thomsen AR, Unger K, Jendrossek V, Zitzelsberger H, Blüthgen N, Belka C, Unkel S, Klinger B, Lauber K. Early senescence and production of senescence-associated cytokines are major determinants of radioresistance in head-and-neck squamous cell carcinoma. *Cell Death Dis.* 2021 Dec 15;12(12):1162.

Poster/Vorträge/Preise

Hansel C, Barr S, Schemann AV, Lauber K, Hess J, Unger K, Zitzelsberger H, Jendrossek V, Klein D. SASP-inhibition protects against radiation-induced acute effects of bronchial-epithelial cells. Virtuelles DeGBS Annual Meeting – 27-29 September 2021 (Preis für den besten aus den Abstracts ausgewählten Vortrag).

Gockeln L, Stuschke M, Jendrossek V, Wirsdörfer F. “CD4+ Foxp3+ regulatory T cells functionally contribute to radiation-induced pulmonary fibrosis. Flash Vortrag Virtuelle Jahrestagung DeGBS 2021 Weitere Tagungsteilnahmen mit Poster/Vortrag/Poster fielen aufgrund der COVID19-Pandemie aus.

Zuwendungsempfänger: Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin		Förderkennzeichen: 02 NUK 047E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2017 bis 28.02.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 625.248,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Blüthgen	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Verbundvorhabens ist die Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signnetzwerken, welche die zelluläre Strahlenantwort in Tumorgewebe von Kopf-Hals Tumoren modulieren. Deren Relevanz wird auch in Normalgeweben überprüft. Außerdem soll eine Übertragung der Erkenntnisse aus Modellsystemen auf menschliche Proben erfolgen. 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), der Abteilung für Strahlenzytogenetik des Helmholtz Zentrums München (HMGU) sowie der Klinik für Strahlenheilkunde des Universitätsklinikums Freiburg (UKF).

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

CUB ist verantwortlich für die systembiologischen Analysen im Konsortialprojekt, die Arbeitsgruppe koordiniert das Arbeitspaket AP1 und alle Arbeiten der CUB werden in AP1 „Netzwerkanalyse und Systemmodellierung“ durchgeführt.

Im Einzelnen gliedert sich das Arbeitsprogramm in folgende Punkte. Jeder dieser Punkte wird in enger Kooperation mit den Konsortialpartnern bearbeitet.

- AP1.1: Identifizierung zentraler Netzwerkmodule der Strahlenantwort
- AP1.2: Identifizierung von Repräsentanten der Modulaktivität
- AP1.3: Implementierung von Nachweismethoden
- AP1.4: Zeitaufgelöste Messung der Netzwerkaktivitäten
- AP1.5: Modellierung der Netzwerke und Identifizierung von Modulationsknoten
- AP1.6: Datenhandling und -management

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum 2. Halbjahr 2021 wurden erste Modelle zu den Einzelzellmessungen mit dem CyTOF erstellt, das neue überprüfbare Hypothesen zur Resistenz- und Sensitivitätsunterschieden in einem isogenen System generiert. Hierzu wurde zum einen eine deutlich genauere Klassifikation des Zellzyklus entwickelt, als auch eine verbesserte Dimensionsreduktion und ein KNN-Clustering, um vorherrschende Signalzustände, wie sie durch die hochdimensionalen Messungen erfasst werden, robust zu charakterisieren. Die Modelle haben nun direkte Vorhersagen über unterschiedliche Kinetiken der DNA-Reparatur sowie des P53 und der MAPK/ERK Signaltransduktion vorhergesagt, die nun in Nachfolgeexperimenten bestätigt werden sollen.

Darüber hinaus wurden auch Metriken entwickelt, um die Heterogenität der Zellpopulationen genauer zu quantifizieren. Dieses nutzen wir nun, um die Abhängigkeit Radiosensitivität von der Heterogenität sowie der Veränderung der Heterogenität der Signalzustände in Zellen zu quantifizieren. Dieses Maß wird nun auf das ZiSS-Trans Panel angewendet, um die Signaltransduktionsheterogenität (CyTOF) und phänotypische Heterogenität (scRNA-seq) dieses Zelllinienpanels zu quantifizieren.

Es wurden außerdem erste Experimente mit dem verbesserten Barcoding-Protokoll durchgeführt, durch des es uns möglich ist, bis zu 128 Bedingungen in einem CyTOF-Experiment zu messen. Eine Daueraufgabe des Teilprojekts ist die Weiterentwicklung und Koordination des Datenmanagements zusammen mit dem HMGU.

4. Geplante Weiterarbeiten

Es sollen weitere Experimente zur Validierung des Signalwegs ZISS1 durchgeführt werden (in enger Kooperation mit dem Partner LMU). Hier werden insbesondere an einem breiten Panel an Modellzelllinien getestet werden, ob Inhibition des Signalwegs Zellen gegenüber Strahlen sensitiviert. Weiterhin sollen die Vorhersagen zur differenziellen Reparaturkinetik sowie der Kinetik von P53 und ERK validiert werden. Das Datenmanagement mit der HMGU wird konstant weiterentwickelt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Georg, P.*; Astaburuaga-Garcia, R.*; Bonaguro, L.*; Brumhard, S.; Michalick, L.; Lippert, L. J.; Kostevc, T.; Gäbel, C.; Schneider, M.; Streitz, M.; Demichev, V.; Gemünd, I.; Barone, M.; Tober-Lau, P.; Helbig, E. T.; Hillus, D.; Petrov, L.; Stein, J.; Dey, H-P.; Paclik, D.; Iwert, C.; Müllleder, M.; Aulakh, S. K.; Djudjaj, S.; Bülow, R. D.; Mei, H. E.; Schulz, A. R.; Thiel, A.; Hippenstiel, S.; Saliba, A-E.; Eils, R.; Lehmann, I.; Mall, M. A.; Stricker, S.; Röhmel, J.; Corman, V. M.; Beule, D.; Wyler, E.; Landthaler, M.; Obermayer, B.; von Stillfried, S.; Boor, P.; Demir, M.; Wesselmann, H.; Suttrop, N.; Uhrig, A.; Müller-Redetzky, H.; Nattermann, J.; Kuebler, W. M.; Meisel, C.; Ralser, M.; Schultze, J. L.; Aschenbrenner, A. C.; Thibeault, C.; Kurth, F.; Sander, L. E.*; Blüthgen, N.* and Sawitzki, B.*: Complement activation induces excessive T cell cytotoxicity in severe COVID-19. *Cell*, 185, 493-512, 2021, * joined first/last authors

Schoetz, U; Klein, D; Hess, J; Shnayien, S; Spoerl, S; Orth, M; Mutlu, S; Hennel, R; Sieber, A; Ganswindt, U; Luka, B; Thomsen, A R; Unger, K; Jendrossek, V; Zitzelsberger, H; Blüthgen, N; Belka, C; Unkel, S; Klinger, B * and Lauber, K *: Early senescence and production of senescence-associated cytokines are major determinants of radioresistance in head-and-neck squamous cell carcinoma. *Cell Death Dis.*, 12: 1162, 2021

Zuwendungsempfänger: Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Friedrichstr. 39, 79098 Freiburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 047F
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt F		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2017 bis 28.02.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 713.690,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Henke	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

ZiSStrans ist das Folgeprojekt zu ZiSS. In ZiSS identifizierte Signalwege der Seneszenz, des Zellzyklus, Immunsystems und von PI3K/Akt werden in weiterführenden Experimenten systembiologisch und funktionell spezifiziert und ihre Deregulation in humanen Proben validiert. Darüber hinaus sollen aus zusätzlichen Daten durch entsprechende Analysen weitere, neue Knotenpunkte und Repräsentanten in den Netzwerken der Strahlenantwort identifiziert werden. Sowohl Zellkulturmodelle als auch Patientenproben, die durch klinische Parameter hinsichtlich der Strahlenempfindlichkeit charakterisiert sind, werden untersucht.

Das Freiburger Projekt ist Teil eines Verbundes, dessen 5 Arbeitspakete von 6 Projektpartnern gemeinsam bearbeitet werden: Bundesamt für Strahlenschutz, AG-SG1.1 (Dr. S. Hornhardt, Dr. M. Gomolka), Helmholtz-Zentrum München, Abteilung für Strahlenzytogenetik (Prof. Dr. H. Zitzelsberger, Dr. J. Heß, Dr. K. Unger), Charité Berlin, Institut für Pathologie (Prof. Dr. Nils Blüthgen), Universitätsklinikum Essen, Institut für Zellbiologie (Prof. Dr. V. Jendrossek), LMU München, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, (Prof. Dr. K. Lauber, Prof. Dr. med. Belka), Universitätsklinik Freiburg, Klinik für Strahlentherapie (Prof. Dr. M. Henke, H. Bunea, Dr. A. Thomsen).

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: „Netzwerkanalyse und Modellierung“ (CUB/HMGU/BfS)
- AP2: Zeitaufgelöste Messung von Netzwerkkomponenten, funktionelle Charakterisierung und präklinische Validierung von Strahlenantwort-relevanten Netzwerken in HNSCC Tumormodellen“ (LMU/HMGU/IFZ)
- AP3: „Zeitaufgelöste Messung von Netzwerkkomponenten, funktionelle Charakterisierung und Validierung von Strahlenantwort-relevanten Netzwerken in Normalgewebs-Modellen“ (IFZ/HMGU/ BfS/UKF)
- AP4: „Translationale Validierung von Netzwerken und Markern in Patientengewebe“ (BfS/HMGU/ LMU/UKF/IFZ)
- AP5: „Nachwuchsförderung, Training und Interdisziplinärer Austausch“ (BfS/CUB/HMGU/LMU/ UKF/IFZ)

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeiten des UKF in AP1 - AP2: entfällt, da im UKF-Teilprojekt nicht vorgesehen.

Arbeiten des UKF in:

- AP3: Die Pandemie-bedingte Begrenzung der Patientenkontakte war im Rahmen der gesetzlichen und klinikinternen Vorgaben nun wieder weitgehend aufgehoben. So konnten im Berichtszeitraum wieder zehn Patienten eingeschlossen werden; klinische Daten und Biomaterialien wurden gewonnen, untersucht oder für gebündelte Analysen asserviert. Kryokonservierte orale Keratinozyten von zehn bereits prospektiv eingeschlossenen Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren wurden für Analysen von (1) zeitabhängiger bestrahlungsinduzierter Genexpression, (2) Transkriptom, (3) Protein-Profil, (4) Zytokin-Sekretion sowie (5) von Doppelstrangbrüchen aufbereitet. Im Austausch mit den Projektpartnern am HGMU und BfS wurde ein Proben-Beschriftungsschlüssel generiert, der jeder einzelnen der bisher versandten gut 1000 Proben einen Code zuweist. Dadurch ist eine klare Zuordnung des gesamten Probenmaterials in der Datenbank gegeben. Die Proben wurden anschließend zu den Projektpartnern versandt. Bestrahlungspläne behandelter ZiSStrans-Patienten wurden aufgearbeitet und klinische Daten zur Analyse der Korrelation Normalgewebsreaktion zu Tumorkontrolle datenbanktechnischvorbereitet.
- AP4: Siehe auch AP3. Daten zur Demographie, Therapie und Therapieeffekt bisher behandelter Patienten wurden erfasst, aktualisiert und unterliegen dem fortwährendem „data-cleaning“. Entsprechende Biomaterialien (Serum, Speichel, Keratinozyten) für die Analyse wurden gewonnen, teilweise versandt oder asserviert.
- AP5: Nachwuchsförderung, Training und interdisziplinärer Austausch erfolgten im Berichtszeitraum (s. auch Bericht des Sprechers, Prof. Dr. Zitzelberger) angesichts der Pandemie ausschließlich telefonisch und im Rahmen von Videokonferenzen. Die Frequenz dieser virtuellen Treffen wurde auf erhöhtem Niveau belassen, um einen ausreichenden Austausch aufrecht zu erhalten.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die geplante Weiterarbeit folgt dem Arbeitsprogramm.

FF-Biopsien/Resektate, Speichelproben, Serumproben und Mundschleimhautbiopsien werden entsprechend geltendem Hygienekonzepts protokollgemäß gesammelt, tiefgefroren gelagert und die klinischen Daten (Demographie, Tu-Charakteristika, Interventionsparameter und Mukositis-Assessments sowie Überlebens- und Tumorkontrolldaten) kontinuierlich erfasst. EDTA- und Heparin-antikoaguliertes Vollblut wird für zelluläre Analysen an den Projektpartner BfS gesendet, der nach Anreicherung der mononukleären Zellen diese an die anderen Partner versendet.

In-vitro-Radiosensitivitätsteste (spread-assay) der Mundschleimhaut-Keratinozyten der neu-rekrutierten Patienten werden wie bisher durchgeführt. Überstände entsprechender spread-assays werden für die SASP-Analyse (LMU) asserviert.

In Zusammenarbeit mit dem BfS werden bisherige Daten-Korrelationen von spread-assay und γ H2AX/53BP1-foci validiert. Die zellulären, in vitro-exkretorischen und Serum-exkretorischer Proteomveränderungen nach Strahlenexposition werden in enger Zusammenarbeit mit dem BfS untersucht.

In Kollaboration mit dem HMGU werden Veränderungen des Transkriptoms nach Bestrahlung in vitro expandierter Keratinozyten weiterhin mit Patientenproben durchgeführt.

Als Grundlage für die angestrebte Korrelation von klinischen Befunden mit Daten der Proteom- und Transkriptom-Analysen werden die Daten-Standardisierungen, -Bereinigungen und Test-Evaluationen durchgeführt.

Die Datenbank zur Erfassung und Analyse sämtlicher Patientenproben, -befunde mit entsprechenden Ergebnissen wird gemeinsam mit Kollegen der CUB und des HGMU weiterentwickelt und Daten eingepflegt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Das methodische Manuskript über die Etablierung von primären Mundschleimhaut-Keratinozyten aus Mikro-Biopsien und die Testung der bestrahlungsveränderten Proliferations- und die Migrationsfähigkeit ex vivo wurde nach Revision von Radiotherapy and Oncology an Clinical and Translational Radiation Oncology transferiert und befindet sich dort aktuell im Review-Prozess

Zuwendungsempfänger: Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz		Förderkennzeichen: 02 NUK 048A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ESKaRa: Epidemiologische Studie zu Kardialen Spätfolgen und Zweitmalignomen nach Radiotherapie bei Brustkrebspatientinnen, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.05.2017 bis 30.09.2021	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 30.09.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 819.068,00 EUR	Projektleiter: Dr. Wollschläger	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Zur Beurteilung kardialer Spätfolgen durch die moderne Radiotherapie besteht weiterer Forschungsbedarf. Insbesondere fehlen aussagekräftige große Studien mit deutschen Patientinnen. Vor diesem Hintergrund wurde im Jahr 2013 die PASSOS-Herzstudie initiiert (BMBF, FKZ: 02NUK026B). Zur PASSOS-Studie gehörten ca. 12.000 ehemalige Brustkrebspatientinnen, die zwischen 1998 und 2008 an den Universitätskliniken Mainz und Ulm (und 16 regionalen Ulmer Netzwerkkliniken) behandelt worden sind. Mehr als 75 % aller Studienteilnehmerinnen der PASSOS-Kohorte erhielten eine RT im Rahmen der Primärtherapie. Die Auswertung der PASSOS-Daten zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Lateralität und dem kardialen Mortalitäts- oder Morbiditätsrisiko. Methodische Einschränkungen der PASSOS-Herzstudie ergeben sich aus der kurzen Beobachtungszeit (durchschnittliche Follow-up Dauer ca. 7 Jahre). Zudem ist die Lateralität möglicherweise ein unzureichendes Proxy für die tatsächliche Dosisbelastung des Herzens. Das ESKaRa-Verbundprojekt ist die Fortsetzung und Erweiterung der PASSOS-Herzstudie.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

ESKaRa ist eine Kohortenstudie mit eingebetteter Fall-Kontroll-Studie. Dabei nutzt ESKARA klinische Daten, die bereits für die Studienteilnehmerinnen der PASSOS-Kohorte erhoben worden sind: prognostische Faktoren, Details der Brustkrebstherapie und kardiovaskuläre Komorbiditäten zum Zeitpunkt der Brustkrebsdiagnose. Darauf aufbauend wird ESKaRa ein zeitlich erweitertes Follow up zur Mortalität durchführen sowie eine erneute Fragebogenerhebung zur kardialen Morbidität. Neben den kardialen Spätfolgen wird ESKaRa zudem den Endpunkt „Zweitumore nach Brustkrebstherapie“ betrachten. Schließlich wird mit optimierten dosimetrischen Ansätzen eine exakte, individuelle Charakterisierung der Strahlenexposition des Herzens erfolgen:

AP1: Mortalitäts-Follow up bis einschließlich 30.06.2018.

AP2a: Fragebogenerhebung zur Erfassung inzidenter kardialer Ereignisse nach RT sowie von Zweitmalignomen (Selbstangabe).

AP2b: Zur systematischen Erfassung von Zweitumoren wird für Mainzer Patientinnen (ergänzend zum Fragebogensurvey) ein Abgleich mit dem Krebsregister in Rheinland-Pfalz durchgeführt. Für Patientinnen aus Ulm sollen alternative Vorgehensweisen geprüft werden (Klinisches Krebsregister Baden-Württemberg, CCC Ulm).

AP3: Fall-Kontroll-Studie mit exakter Dosimetrie: Fälle sind Patientinnen mit kardialen Ereignissen nach RT. Die „kardialen Ereignisse“ wurden in der PASSOS-Vorläuferstudie ermittelt (kardiale Mortalität oder Morbidität). Für Fallpersonen und für Kontrollpersonen (Letztere ohne kardiale Erkrankungen nach RT) wird die Herzdosis individuell auf Basis der Bestrahlungsplanung bestimmt – sowohl für das Ganzherz als auch für relevante Teilstrukturen. Bei Patientinnen, für die kardiale Ereignisse im Rahmen des zweiten Fragebogensurvey (AP2a) festgestellt werden sowie bei zugehörigen Kontrollpersonen wird die Herzdosis geschätzt.

AP4: Statistische Analyse: Dosis-Wirkungs-Analyse mit verschiedenen Endpunkten (Mortalität, Morbidität) unter Berücksichtigung von individuellen Confoundern (Ko-Morbiditäten, Lebensstilfaktoren etc.).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Recherche zum Vitalstatus/zu Todesursachen abgeschlossen/multikausale Codierung der Todesursachen abgeschlossen. Deskriptive Analyse zum Vitalstatus/Lost to Follow-up/Charakterisierung klinischer Basisdaten der Teilkohorten (Mainz/Ulm) wurde abgeschlossen. Rechts-Links Vergleich abgeschlossen, Manuskript erstellt und veröffentlicht.
- AP2a: Fragebogensurvey abgeschlossen. SOPs zur Plausibilitätskontrolle und zu deskriptiven Analyse wurden erstellt. Validierungsstudie (Prüfung der selbstberichteten Angaben zum Gesundheitsstatus durch behandelnde Ärzte) wurde abgeschlossen und Daten eingegeben. Deskriptive Analyse abgeschlossen. Rechts-Links Vergleich abgeschlossen, Manuskript erstellt und veröffentlicht.
- AP2b: Kohortenabgleich mit dem Krebsregister Rheinland-Pfalz abgeschlossen. Der mit dem Krebsregister Baden-Württemberg geplante Abgleich wurde von den dort zuständigen Beauftragten für den Datenschutz nur gestattet, wenn von jeder ehemaligen Patientin (post hoc) die schriftliche Einwilligung eingeholt werden würde. Dies war im gegebenen zeitlichen und finanziellen Rahmen des Projektes nicht umsetzbar. Damit entfällt auch der ursprünglich geplante Abgleich mit dem Krebsregister Bayern. Auswertung der inzidenten Zweitmalignome aus dem Krebsregister Rheinland-Pfalz inkl. SIR-Analyse abgeschlossen. Manuskript begonnen.
- AP3: Datenaustausch mit Ulm inkl. Dosimetrie aller verfügbaren Datensätze ist abgeschlossen.
- AP4: Zusammenführung der verschiedenen Datenquellen aus PASSOS und ESKaRa zu einem Auswertedatensatz für Kohorten-basierte Analysen wie auch für Fall-Kontroll-basierte Analysen erfolgreich abgeschlossen. Berücksichtigt werden: Daten Mortalitätsstudie PASSOS, Daten Inzidenzstudie PASSOS (Fragebogenstudie), Daten Dosimetriestichprobe PASSOS, Dosis-Daten Dosimetriestichprobe ESKaRa Mainz/Ulm/NWK, Status als Fall oder Kontrolle. Dokumentation aller Variablen in einem Codebuch.
Die kombinierte PASSOS/ESKaRa-Dosimetriestichprobe umfasst ca. 1400 Patientinnen mit individueller Herzdosimetrie. Von den ca. 1500 auf Basis der PASSOS-Daten identifizierten Fälle und Kontrollen haben ca. 600 eine individuelle Herzdosimetrie.
Dosis-Wirkungs-Analyse in der Fall-Kontroll-Studie durchgeführt, Manuskript erstellt, eingereicht, nach „major revisions“ überarbeitet und erneut eingereicht.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP2b: Kohortenabgleich mit Krebsregister Rheinland-Pfalz: Fertigstellung der Publikation zu diesem Thema.
- AP4: Abschließen der Publikation zur Dosis-Wirkungs-Analyse. Neue Auswertung zum Thema Einfluss von Lifestyle-Faktoren.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Initiierung des Dissertationsvorhabens „Impact of self-reported alterations in lifestyle factors and cardiac late effects in breast cancer patients“ mit geplanter Veröffentlichung der Ergebnisse. Exposé zur Promotion im Fachbereich eingereicht

Veröffentlicht: Merzenich H, Baaken D, Schmidt M, Bekes I, Schwentner L, Janni W, Woeckel A, Bartkowiak D, Wiegel T, Blettner M, Wollschläger D, Schmidberger H.: Cardiac late effects after 3D conformal radiotherapy in breast cancer patients - a retrospective cohort study in Germany (ESCaRa). *Breast Cancer Research and Treatment* 2022; 191: 147-157. doi 10.1007/s10549-021-06412-3

Eingereicht, mit „major revisions“ begutachtet und erneut eingereicht: Baaken D, Merzenich H, Schmidt M, Bekes I, Schwentner L, Janni W, Woeckel A, Mayr M, Mose S, Merz T, Ghilescu V, Renner J, Bartkowiak D, Wiegel T, Blettner M, Schmidberger H, Wollschläger D.: A nested case-control study on radiation dose-response for cardiac events in breast cancer patients in Germany. *Breast Cancer Research and Treatment*. Under Review

Eingeladener Vortrag: Wollschläger D.: Risk for late cardiac effects after breast cancer radiotherapy - results from dose-response analysis in a large German cohort with contemporary 3D-CRT. *Radiation Oncology Colloquium*, Prof. Stefano Arcangeli, Universität Milano-Bicocca. 11.03.2022

Zuwendungsempfänger: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Planckstr. 1, 64291 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 049A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt BrainRadiationAssay: Etablierung eines <i>in vitro</i> Systems zur Analyse und Prädiktion von Schäden im zentralen Nervensystem nach Exposition mit ionisierender Strahlung in Kombination mit anderen Neurotoxika, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2017 bis 31.12.2022		Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021
Gesamtkosten des Vorhabens: 984.192,00 EUR		Projektleiter: Dr. Schröder

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Strahleninduzierte Schäden des zentralen Nervensystems (ZNS) stellen ein immenses Problem sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie pädiatrischer Tumore dar und führen zu einer progressiven Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten, ähnlich wie sie in Demenz- und Alzheimerpatienten beobachtet wird. Als Ursache wird die Schädigung von Stamm- und/oder Vorläuferzellen im Gehirn und eine damit verbundene gestörte Neurogenese/Neuroregeneration diskutiert, die noch verstärkt wird durch Kombination mit Chemo- und Immuntherapie und/oder anderen Medikationen zur Behandlung von Komorbiditäten. Die genauen Wirkmechanismen dieser Kombinationstherapien auf das gesunde ZNS und insbesondere die Rolle ionisierender Strahlung dabei sind weitgehend unbekannt und es gibt weltweit kein System das es erlaubt, die Diversität dieser chronischen und kumulativen Langzeiteffekte und deren Risiko umfassend zu untersuchen. Im Verbundprojekt BrainRadiationAssay wird daher basierend auf humanen embryonalen Stammzellen (hESZ) ein *in vitro* System entwickelt, das die *in vivo* Entwicklung und Regeneration von Neuronen und Mikroglia, welche als Makrophagen des Gehirns eine Schlüsselrolle sowohl in der Reaktion auf neurotoxische Einflüsse als auch in der Neurogenese selbst spielen, in allen Stadien realistisch nachbildet. So können die Mechanismen der Neurotoxizität von ionisierender Strahlung in Kombination mit anderen Therapieformen systematisch molekularbiologisch und elektrophysiologisch untersucht und potentielle Biomarker zur Prädiktion neurotoxischer Strahlenschäden identifiziert werden. Zusammenfassend stellt das Projekt einen wichtigen Baustein in der besseren Handhabung und Minimierung von strahleninduzierten Langzeitfolgen der Tumordetektion und -behandlung dar.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Verbundvorhaben beinhaltet die folgenden Arbeitspakete (Teilprojekte):

- AP1: Generierung und Charakterisierung von zerebralen Organoiden mit sich aus ihnen entwickelnden pädiatrischen ZNS-Tumoren durch Manipulation von Onkogenen und Tumorsuppressoren; erste Versuche mit Röntgen- und Partikelstrahlen sollen Aufschluss über die Interaktion der Tumorzellen und des sie umgebenden Normalgewebes unter Therapiebedingungen geben (GSI Helmholtzzentrum, Dr. Insa S. Schroeder).
- AP2: Anfertigung und Charakterisierung von Tumororganoid-Schnitten zur Verhinderung von nekrotischen Prozessen bei der Langzeitkultivierung; Etablierung moderner Schnitt-Protokolle und umfangreiche immunzytochemische Färbungen zur Charakterisierung des Systems. Funktionale Analysen zur neuronalen Netzaktivität innerhalb der angefertigten Organoidschnitte mittels Kalzium-Imaging und Mikroelektrodenarray-Technik (Technische Hochschule Aschaffenburg, Prof. Dr. C. Thielemann).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum konnten Organoidschnitte im Air-Liquid-Interface-Kultursystem hinsichtlich der Zellkomposition weiter charakterisiert und für die Untersuchung der Auswirkungen von Röntgenstrahlung (10 Gy, 250 kV, 16 mA, Dosisrate: 1,1 Gy/Minute) benutzt werden. Das Vorhandensein verschiedener Zelltypen und deren Anfälligkeit für Zelltod wurde durch quantitative RT-PCR und Immunfluoreszenzfärbungen von Markern unreifer und reifer Neurone und Gliazellen sowie Proliferations- und Zelltod- und Nekrosemarkern (z. B. Laktatdehydrogenase A) bestimmt. Weiterhin wurden mit den optimierten Protokollen Tumore in einem Organoidmodell, das sowohl neuronale Zellen als auch Astrozyten und Oligodendrozyten enthält, generiert und die ersten Charakterisierungen durchgeführt. Tumore wurden bisher entweder durch die Überexpression von c-Myc als Onkogen oder durch die Deletion von Tumorsuppressorgenen (p53, NF1 und PTEN) generiert. Die Ergebnisse zeigten, dass die Initiation und das Wachstum von Clustern mit erhöhtem cMyc-Gehalt bzw. GFP positivem Signal ein zufälliger und ungleichmäßiger Prozess ist. Um ein besser reproduzierbares Tumormodell zu erzeugen, wurden die c-Myc positiven Zellen basierend auf dem Vorhandensein eines GFP-Signals unter Verwendung von FACS-Sortierung aus Tumororganoiden isoliert. Unmittelbar nach dem Sortieren wurden GFP-positive Zellen entweder in gentechnisch unveränderte Organoide mikroinjiziert oder mit Organoidschnitten kokultiviert. Hier zeigte sich ein deutlicher Überwuchs der genetisch modifizierten Zellen in Organoiden bzw. auf Organoidschnitten, was darauf hindeutet, dass diese Modelle als Gerüst für ein reproduzierbares Tumormodell verwendet werden können. Derzeit werden die generierten Tumore und die entsprechenden Kontrollen durch quantitative RT-PCR und Sequenzierung zur Analyse/Bestätigung zellspezifischer Gene, und durch Immunoblotting und immunohistochemische Färbungen von Kryoschnitten auf spezifische Marker für neuronale und gliale Zellen sowie tumorspezifische Marker untersucht.

4. Geplante Weiterarbeiten

Der Schwerpunkt der Experimente im nächsten Halbjahr wird auf der Herstellung der Organoiden durch die gleichzeitige Überexpression von Onkogenen und die Deletionen von Tumorsuppressorgenen liegen. Anschließende Charakterisierungen und die Untersuchungen der Wirkung von Röntgen- und Partikelstrahlung werden in solchen Modellen (Tumororganoiden sowie in Organoidschnitten kokultiviert mit Tumorzellen) fortgesetzt. Neben der 2D-Bildgebung von Kryoschnitten, wird ein Protokoll zur 3D-Visualisierung von Organoidschnitten, basierend auf der Clearing-Technik des Gewebes und konfokaler Bildgebung, etabliert. Dies wird eine bessere Einsicht in die Zellstrukturen sowie Interaktionen von Tumorzellen mit normalem Gewebe ermöglichen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Kim Sara Jung, Bachelorarbeit "Etablierung von zerebralen Tumororganoiden aus humanen embryonalen Stammzellen", Studiengang Medizin- und Biowissenschaften, Fachbereich Informatik und Mikrosystemtechnik, Hochschule Kaiserslautern

Leon Kaysan, Masterarbeit „Scaffoldtechnologie für neuronale Organoide“, Studiengang Biotechnische Chemie, Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften, Technische Universität Ilmenau, (2021), Teile der Arbeit wurden an der GSI angefertigt

Celine Katharina Schielke, Dissertation „Effekte ionisierender Strahlung auf humane zerebrale Organoide“, Fachbereich Biologie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Zuwendungsempfänger: Technische Hochschule Aschaffenburg, Würzburger Str. 45, 63743 Aschaffenburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 049B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt BrainRadiationAssay: Etablierung eines in vitro Systems zur Analyse und Prädiktion von Schäden im zentralen Nervensystem nach Exposition mit ionisierender Strahlung in Kombination mit anderen Neurotoxika, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2017 bis 31.12.2022	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 678.020,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Thielemann	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Strahleninduzierte Schäden des zentralen Nervensystems (ZNS) stellen ein immenses Problem sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie pädiatrischer Tumore dar und führen zu einer progressiven Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten, ähnlich wie sie in Demenz- und Alzheimerpatienten beobachtet wird. Als Ursache wird die Schädigung von Stamm- und/oder Vorläuferzellen im Gehirn und eine damit verbundene gestörte Neurogenese/Neuroregeneration diskutiert, die noch verstärkt wird durch Kombination mit Chemo- und Immuntherapie und/oder anderen Medikationen zur Behandlung von Komorbiditäten. Die genauen Wirkmechanismen dieser Kombinationstherapien auf das gesunde ZNS und insbesondere die Rolle ionisierender Strahlung dabei sind weitgehend unbekannt und es gibt weltweit kein System das es erlaubt, die Diversität dieser chronischen und kumulativen Langzeiteffekte und deren Risiko umfassend zu untersuchen. Im Verbundprojekt BrainRadiationAssay wird daher basierend auf humanen embryonalen Stammzellen (hESZ) ein in vitro System entwickelt, das die in vivo Entwicklung und Regeneration von Neuronen und Mikroglia, welche als Makrophagen des Gehirns eine Schlüsselrolle sowohl in der Reaktion auf neurotoxische Einflüsse als auch in der Neurogenese selbst spielen, in allen Stadien realistisch nachbildet. So können die Mechanismen der Neurotoxizität von ionisierender Strahlung in Kombination mit anderen Therapieformen systematisch molekularbiologisch und elektrophysiologisch untersucht und potentielle Biomarker zur Prädiktion neurotoxischer Strahlenschäden identifiziert werden. Zusammenfassend stellt das Projekt einen wichtigen Baustein in der besseren Handhabung und Minimierung von strahleninduzierten Langzeitfolgen der Tumordetektion und -behandlung dar.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Verbundvorhaben beinhaltet die folgenden Arbeitspakete (Teilprojekte):

AP1: Generierung und Charakterisierung von zerebralen Organoiden mit sich aus ihnen entwickelnden pädiatrischen ZNS-Tumoren durch Manipulation von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen; erste Versuche mit Röntgen- und Partikelstrahlen sollen Aufschluss über die Interaktion der Tumorzellen und des sie umgebenden Normalgewebes unter Therapiebedingungen geben (GSI Helmholtzzentrum, Dr. Insa S. Schroeder).

AP2: Anfertigung und Charakterisierung von Tumororganoid-Schnitten zur Verhinderung von nekrotischen Prozessen bei der Langzeitkultivierung; Etablierung moderner Schnitt-Protokolle und umfangreiche immunzytochemische Färbungen zur Charakterisierung des Systems. Funktionale Analysen zur neuronalen Netzaktivität innerhalb der angefertigten Organoidschnitte mittels Kalzium-Imaging und Mikroelektrodenarray-Technik (Technische Hochschule Aschaffenburg, Prof. Dr. C. Thielemann).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Trotz des sehr stark eingeschränkten Laborbetriebs während der Covid-19 Pandemie wurden im zweiten Halbjahr 2021 die Arbeiten mit den Neurosphären fortgesetzt. Weitere Versuche mit den zerebralen Organoiden konnten – aufgrund der in Abschnitt 9 beschriebenen Probleme – nicht durchgeführt werden.

Der Schwerpunkt im Berichtszeitraum lag auf der Optimierung der Methode des Calcium-Imaging sowie der semi-automatisierten Auswertung der Ergebnisse. Die Experimente wurden im Rahmen einer Bachelorarbeit mit dem Titel „*Life-Science Engineering zur semi-automatisierten Analyse neuronaler Netzwerke mittels fluoreszenzbasierter Bildgebungsverfahren*“ durchgeführt. In umfangreichen Studien zur Autofluoreszenz der verwendeten Materialien (Zellkulturbehältnisse, verwendete Medien, eingesetzter Farbstoff) und der technischen Parameter zur Bildakquisition (Belichtungszeit, Intensität des Fluoreszenzlichtes) wurde die Bilderfassung und -qualität deutlich verbessert, so dass ein hohes Signal/Rausch-Verhältnis erzielt werden konnte. Dies ermöglichte die Etablierung einer semi-automatisierten Segmentation mit der open-source software Calima sowie einer anschließenden auf Matlab-basierenden und voll-automatisierten Signalerkennung. Durch die Optimierung der einzelnen Parameter wurde des Weiteren der phototoxische Effekt des energiereichen Lichts – das zum Anregen der Fluorophore benötigt wird - auf die Zellen reduziert, so dass diese über einen Zeitraum von 10 Minuten analysiert werden konnten. Dabei zeigten sich nach ca. 6 Minuten synchrone Netzwerkaktivitäten, die ohne die Optimierungen der einzelnen Parameter nicht hätten detektiert werden können.

Des Weiteren wurden die Arbeiten zur digitalen Bildbearbeitung und Analyse durch die Software Metamorph fortgeführt. Im Rahmen einer Studienarbeit wurde eine Herangehensweise zur automatisierten Detektion und quantitativen Analyse von Synapsen in einem neuronalen Netzwerk entworfen, um den Anteil der manuellen Bildbearbeitung zu minimieren.

4. Geplante Weiterarbeiten

Der Schwerpunkt der Experimente im nächsten Halbjahr wird auf der Anwendung der Methode des Calcium-Imaging für pharmakologische Fragestellungen liegen. Dabei soll der Einfluss des Chemotherapeutikums Cisplatin und des Antiepileptikums Levetiracetam auf die Funktionalität der Neurosphären untersucht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Aileen Reusing: Detektion und automatisierte, quantitative Analyse von Synapsen in einem neuronalen Netzwerk, Studienarbeit, Technische Hochschule Aschaffenburg, 2021

Zuwendungsempfänger: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Planckstr. 1, 64291 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 050A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2017 bis 31.01.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 3.335.237,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Fournier	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Aufbauend auf die im GREWIS-Projekt erzielten Ergebnisse soll die Langzeitwirkung von Radonexposition näher untersucht werden, anknüpfend an die Notwendigkeit der Aufklärung biologischer Mechanismen im Niedrigdosis-Bereich, um fundierte Erkenntnisse zur therapeutischen Anwendung zu erarbeiten und die Unsicherheiten in der Einschätzung der Wirkung von niedrigen Dosen insbesondere von α -Strahlung zu reduzieren. Die Radonkammer und die im GREWIS-Projekt etablierten Methoden der physikalischen und biologischen Dosimetrie sollen verwendet werden, um die Aktivitätskonzentrationen in der Lunge von exponierten Mäusen und in einem einfachen Lungenmodell zu quantifizieren, und dabei zwischen Radon und Folgeprodukten zu unterscheiden sowie eine Dosis abzuschätzen. In einem biologischen Lungenmodell sollen Zelltypen mit besonderem Risiko für bleibende genetische Schäden identifiziert werden. In Arbeiten des GREWIS-Projektes wurde in Fettgewebe (*ex vivo*) eine Akkumulation von Radon beobachtet sowie in der ersten Radon-Patientenstudie eine immunmodulierende und entzündungshemmende Wirkung, die sich auch auf Faktoren des Fettgewebes erstreckt. Die Antwort von Fettzellen auf Exposition mit α -Teilchen- bzw. Radon sowie der Zusammenhang zu den beobachteten Veränderungen von Immun-, Gelenk- und Knochenzellen soll in weiteren Patientenstudien sowie durch *ex vivo* Untersuchung von Patientenmaterial und *in vitro* aufgeklärt werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Radon-Diffusion/Löslichkeit und Aerosole
- Radonkammer, Service Strahlenschutz
 - Dosisdeposition von Radon im mechanischen Lungenmodell
 - Radon-Löslichkeit und Konzentration (Gewebe, Organe, Mäuse; mit HPGe-Detektor)
 - Radon-Diffusion in Gewebeschichten (Fett, Knochen, Bindegewebe; in Radonkammer)
 - Exposition von Mäusen in Radonkammer
- AP3: Zytogenetische Untersuchungen
- Etablierung der organotypischen Kultivierung und Differenzierung von HBEZ
 - Genetische, zellbiologische und molekulare Endpunkte (Photonen und α -Bestrahlung)
 - Differenzierungsfähigkeit/Funktionalität der HBEZ nach einer Strahlenexposition
 - Genetische Marker in Patienten(blut) nach Radon-Exposition
- AP4: (Osteo-) immunologische und entzündliche Reaktionen
- Osteo-immunologische Veränderungen in Patientenblut (LD-RT-, RAD-ON02-Studie)
 - Untersuchung von Vorläuferzellen *ex vivo* vor und nach Therapie (LD-RT, RAD-ON02)
 - *Ex vivo* Bestrahlung von Synovial-Gewebe von Patienten und gesunden Spendern
 - Vergleich des Einflusses von Photonen- und α -Strahlung auf OB-Vorläuferzellen
 - Wirkung von Radon-Adsorption in hTNF- α -tg Mäusen;IDO-Expression in Lunge und Haut
 - Adhäsion von Lymphozyten auf Endothelzellen (organotypische), anti-oxidativer Einfluss

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Messungen zur Radonlöslichkeit in humanem Blut, Blutbestandteilen und in chemisch aufgereinigten Blutkomponenten wurden durchgeführt. Die Auswertung des Mausexperiments zum Einfluss aktiver und passiver Transportprozesse wurde weitestgehend abgeschlossen. Die Messtechnik zur Untersuchung des Einflusses verschiedener Umweltparameter auf die Aerosolgrößenverteilung wurde erfolgreich getestet und die Charakterisierung der Bedingungen in der Radonkammer begonnen. Publikationen zur Probandendosimetrie und Radonlöslichkeit wurden eingereicht.
- AP3: Die mFISH Chromosomenanalysen von Patientenproben mit erhöhter Spontanrate an Aberrationen sowie mit einer erhöhten Rate multiaberranter Zellen („rogue cells“) wurden fortgesetzt. Zwei Publikationen wurden veröffentlicht. Die Doktorarbeit über die Differenzierungsfähigkeit von Bronchialepithelzellen nach α - oder Röntgenstrahlung wurde angenommen und erfolgreich verteidigt. Eine Publikation zur Wirkung von dicht und dünnionisierender Strahlung auf humane Bronchialepithelzellen wurde begonnen.
- AP4: Die Experimente zur Adhäsion von peripheren Blutlymphozyten an Endothelzellen wurden publiziert. Die ex vivo Untersuchungen aus Proben des infrapatellaren Fettpads (IPFP) von Patienten (mit Prof. Rehart, Agaplesion-Markus-Krankenhaus Frankfurt/Main) wurden weitergeführt und die Färbung neuer Aktivierungsmarker etabliert. Wegen der Corona-Situation wurden allerdings fast alle Operationen abgesagt. Die RNA Isolierung aus Osteoklasten (OC) auf Knochenplättchen wurde optimiert- CTX (C-terminale Crosslinks) aus Patientenproben wurde weiter analysiert und mit Proben aus Erlangen gepoolt, um eine größere Patientenzahl zu erreichen. Es wurde begonnen, das Th17/Treg-Verhältnis und die Visfatin-Konzentration in den Blutproben von Patienten der RAD-ON02 und IMMO-LDRT Studie zu messen. Die RAD-ON02 Studie wurde kürzlich entblindet, und Analysen und statistische Auswertungen wurden begonnen. Eine Publikation zu OC und dem Einfluss von LDRT auf deren Differenzierung und Aktivität wurde im November eingereicht und ist derzeit in Revision.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Die Messungen zur Radonlöslichkeit in chemisch aufgereinigten Blutkomponenten sollen fortgeführt werden. Ebenfalls sollen die Messungen zur Charakterisierung der Bedingungen in der Radonkammer abgeschlossen und ein Aerosolgenerator in Betrieb genommen werden. Parallel soll ein anatomisches Lungenmodell etabliert und getestet werden. Publikationen zum Lungenmodell, Mikrodosimetrie, Blutmessungen und Mausexperiment sollen vorbereitet bzw. eingereicht werden. Bestrahlungsservice für andere APs ist geplant.
- AP3: Die mFISH Chromosomenanalysen von Patientenproben sollen abgeschlossen werden. Die sich in Vorbereitung befindliche Publikation zur Wirkung von dicht und dünn ionisierender Strahlung auf humane Bronchialepithelzellen soll bei einer Fachzeitschrift eingereicht werden. Die Experimente an Bronchialepithelzellen von jungen gesunden Spendern sollen mit Zellen von älteren Spendern durchgeführt werden, um mögliche Effekte des Alters zu untersuchen.
- AP4: Die Untersuchungen des Aktivierungszustandes des Endothels und die (Adipo-)Zytokin-Freisetzung aus Knie-Gewebeproben von Patienten soll, sobald wieder Operationen durchgeführt werden, durch gesunde Spender (Traumapatienten) erweitert werden. Die Transkriptom-Analysen werden abgeschlossen und eine Erweiterung mit externen Anbietern wird derzeit vorbereitet. Die IMMO LDRT Studie wird unter Einschluss 5, nach Möglichkeit 10 weiterer Patienten fortgeführt. Die Auswertung der RAD-ON02 Patientenproben soll beendet werden. Zur Vorbereitung einer Publikation müssen aufgrund der heterogenen Zusammensetzung des Patientenkollektivs getrennte Auswertungen für die Untergruppen durchgeführt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Paz, N., Hartel, C., Nasonova, E., Donaubauer, A.-J., Frey, B., Ritter, S.: Chromosome Aberrations in Lymphocytes of Patients. Undergoing Radon Spa Therapy: An Explorative mFISH Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 10757
- Hartel C., Nasonova E., Ritter S. and Friedrich T.: Alpha particle exposure induces mainly unstable complex chromosome aberrations which do not contribute to radiation-associated cytogenetic risk. *Radiat Res* 2021
- Eckert D., Rapp F., Tsedeki A.T., Molendowska J., Lehn R., Langhans M., Fournier C., Rödel F. and Hehlhans S.: ROS- and Radiation Source-Dependent Modulation of Leukocyte Adhesion to Primary Microvascular Endothelial Cells, *Cells* 2022, 11(1), 72

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 050B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2017 bis 31.01.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.046.137,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Löbrich	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In dem Projekt GREWIS α soll die genetische und die entzündungshemmende Wirkung von dicht ionisierender Strahlung, insbesondere von Radon untersucht werden. Die hier vorgeschlagene interaktive Forschungsarbeit wird zu einem besseren Verständnis der Wirkung von Radon beitragen und die Auseinandersetzung von jungen Wissenschaftlern mit den vielseitigen Aspekten der Radon-Problematik fördern. Wir erwarten wichtige Erkenntnisse für den Strahlenschutz von langlebigen radioaktiven Isotopen und Verbesserungen in der therapeutischen Anwendung von Radon und der niedrig-dosierten Strahlentherapie nicht maligner Erkrankungen gewinnen zu können. Neben Röntgen- und α -Bestrahlungen sowie Experimenten mit Ionenstrahlen sollen Zellkulturen und Tiere in einer Radonkammer exponiert werden, da die Radon-Exposition im Bereich des Strahlenschutzes und in der Therapie entzündlicher Erkrankungen eine wesentliche Rolle spielt. In Zell- und Tier-Versuchen soll die Entzündungshemmende Wirkung von Radon mit 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.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Vorangegangene Arbeiten in kultivierten Fibroblasten (Rothkamm & Löbrich 2003) zeigten, dass DNA-Doppelstrangbrüche (DSBs) nach einer Bestrahlung mit niedrigen Dosen Röntgenstrahlung (z. B. 10 mGy) nur sehr ineffizient repariert werden. Dies war überraschend, denn DSBs, die nach hohen Dosen entstehen, werden sehr effizient repariert. Erste Hinweise auf den Mechanismus lieferte die Studie von Grudzenski et al., die zeigt, dass die Reparatureffizienz von DSBs nach Röntgenstrahlen vom Level des oxidativen Stresses abhängt. Tatsächlich wird die Reparatureffizienz nach Bestrahlung mit niedrigen Dosen deutlich erhöht, wenn die Zellen vor der Bestrahlung mit Wasserstoffperoxid (einer Chemikalie, die Radikale erzeugt) behandelt werden. Das bedeutet, dass ein ausreichend hohes Niveau von Radikalen (auch: ROS, *Reactive Oxygen Species*) benötigt wird, um eine effektive Reparatur zu initiieren.

Im letzten Halbjahr wurden Studien hinsichtlich des zugrundeliegenden Mechanismus zu diesem beobachteten Niedrigdosis-Reparaturdefekt fortgesetzt. Aufbauend auf den Vorarbeiten ist unsere Arbeitshypothese, dass niedrige Dosen Röntgenstrahlen zu geringe Mengen von ROS erzeugen, um eine effiziente Reparatur anzuregen. Daher ist die Messung von ROS von großer Wichtigkeit, um die Arbeitshypothese zu bestätigen oder zu widerlegen. Für die ROS-Messung nutzen wir den Farbstoff CellROX (Hersteller: ThermoFisher), der bei Anwesenheit von ROS fluoresziert. Je mehr ROS in der Zelle vorhanden ist, umso stärker ist die Fluoreszenz. Nachdem das Verfahren zunächst nicht sensitiv genug erschien, konnte in umfangreichen Etablierungsexperimenten die Sensitivität des Assays durch die Anpassung von Chemikalien und des Protokolls zur Durchführung verbessert werden. So können nun auch kleine Veränderungen im ROS-Level (z. B. nach Bestrahlung mit niedrigen Dosen) gemessen werden. Experimentell haben wir festgestellt, dass in den Zellen nach einer Bestrahlung mit einer niedrigen Dosis von 10 mGy Röntgenstrahlung in der Tat deutlich weniger ROS entstehen, als bei Bestrahlung mit höheren Dosen (z. B. 100 und 1000 mGy). Dabei zeigt sich eine deutliche Korrelation zwischen hoher Dosis bzw. ROS-Level und effizienter DSB-Reparatur bzw. niedriger Dosis bzw. ROS-Level und ineffizienter Reparatur. Dies bestätigt unsere Vermutung, dass bei niedrigen Dosen nicht genug ROS entstehen, um eine effiziente Reparatur zu aktivieren.

Bereits durchgeführte Studien legen nahe, dass der relevante DSB-Reparaturmechanismus – das sogenannte *Non-Homologous End-Joining* – nach niedrigen Strahlendosen möglicherweise nicht aktiv ist. Als durch ROS regulierbares Zielprotein in diesem Reparaturweg haben wir die DNA-PKcs identifiziert. Wir vermuten eine *indirekte* Aktivierung der DNA-PKcs durch regulatorische Proteine des Redoxstoffwechsels. Ein solcher redox-abhängiger Regulationsmechanismus ist z. B. bei den Peroxiredoxinen (PRDX) bekannt und wurde von Somayajit et al. für die Regulation des Replikationsapparates beschrieben. Erste Experimente deuten tatsächlich auf eine Dosis-abhängige Interaktion zwischen DNA-PK und dem Peroxiredoxin PRDX2 hin. So bewirkt z. B. eine Depletion von PRDX2 durch siRNA eine deutliche Steigerung der Reparatureffizienz nach niedrigen Dosen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Interaktion zwischen DNA-PKcs und PRDX2 soll weiter untersucht und deren Wechselwirkung näher charakterisiert werden. Dazu werden Interaktionsstudien mittels Co-Immunpräzipitation und Proximity Ligation Assay etabliert. Darüber hinaus sind weitere, ergänzende Experimente zum Phosphorylierungsmuster von DNA-PKcs bei verschiedenen Dosen bzw. ROS-Leveln geplant.

Zum Jahresende wurde das Lebendzellmikroskop modernisiert und aufgerüstet. Es wird nun in Betrieb genommen und verschiedene Settings bzw. Softwareeinstellungen überprüft. Anschließend werden wir die Aufnahmebedingungen am Mikroskop optimieren und erste Experimente durchführen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 050C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2017 bis 31.01.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 657.792,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Thiel	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Die geplanten Arbeiten werden sich auf Effekte von Strahlung im Allgemeinen und Radonstrahlung im Besonderen auf Prozesse in Zellen jenseits des Zellkerns konzentrieren. Ein zentrales Element in den Arbeiten beruht auf Befunden, die zeigen, dass eine Bestrahlung von Zellen mit niedrigen Dosen im Zytoplasma von Zellen zu einem raschen Anstieg an ROS führt; diese initiale Zellantwort löst wiederum weitere Signalkaskaden aus, die sowohl für die Immunantwort der Zellen aber auch für neurophysiologische Signalweiterleitungen von Bedeutung sein können.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Untersuchungen zu dem zeitlichen und kausalen Zusammenhang zwischen einer Niedrigdosen-Bestrahlung von Zellen des Immunsystems und von Neuronen und dem folgenden Anstieg an ROS in den Zellen und die sich daraus ergebene Auswirkung auf Signalkaskaden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im letzten Bericht haben wir dargestellt, dass wir nach Begutachtung eines Manuskriptes von Gutachtern Auflagen für zusätzliche Experimente bekommen haben, die für eine Publikation notwendig sind. Diese Arbeiten wurden erfolgreich durchgeführt und das Manuskript zur erneuten Begutachtung eingeschickt. Bei der zweiten Begutachtung wurde jedoch noch ein weiteres Experiment eingefordert, aus dem mehr Information über die direkte Wirkung von Strahlung auf das Signalsystem entnommen werden kann. Das Experiment gestaltete sich als sehr kompliziert, ist aber in den letzten Tagen erfolgreich abgeschlossen worden. In den sehr schönen Messungen können wir nun erstmals nachweisen, dass die Bestrahlung der Zellen zu einer Ausschüttung von Ca^{2+} aus internen Speichern führt. Dieser kritische Schritt ist der Auslöser einer komplexen Signalkaskade, die am Ende zur Immunaktivierung von T-Zellen führt. Im zweiten Arbeitspaket wurde aus mit Radon behandelten arthritischen Mäusen das Gehirn entnommen und dieses auf eine veränderte Proteinexpression im Kontext des Schmerzgedächtnisses überprüft. Hierbei konnten Änderungen beim Auftreten als auch beim Phosphorylierungsgrad verschiedener, für die Langzeitpotenzierung (LTP) wichtiger, Rezeptoren aufgezeigt werden. Zusätzlich wurde durch Radon Behandlung die Menge an Proteinkinase Ca (PKC- α) im Vergleich zu unbehandelten Mäusen signifikant erhöht. Beide Ergebnisse deuten auf eine Unterdrückung der LTP und eine Verschiebung zur Langzeitdepression (LTD) hin. Zusammenfassend lassen die durchgeführten Untersuchungen auf einen hypothetischen molekularen Wirkungsmechanismus für Radon zur Linderung chronischer Schmerzen schließen, welcher direkt mit dem neurosensorischen System interagiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im kommenden Berichtszeitraum werden wir auf Basis der neu gewonnenen Einblicke, die wir aus den gerade abgeschlossenen Experimenten gewonnen haben, versuchen, die Abfolge an Ereignissen zwischen den primären Strahlenschäden und der Freisetzung von Ca^{2+} aus internen Speichern zu verstehen. Konkret geht es dabei um die Frage, ob die durch ionisierende Strahlung induzierten Sauerstoffradikale direkt zur Mobilisierung von Ca^{2+} führen oder ob das über den kanonischen Weg mittels IP_3 als Sekundärem-Botenstoff verläuft. Um den Effekt von Radon auf die LTD detaillierter zu betrachten, sollen weitere für diesen Signalweg typische Rezeptoren wie der GluA2 untersucht werden. Zusätzlich soll die verfügbare Menge an extrazellulärem $\text{TNF}\alpha$ nach α -Bestrahlung bestimmt werden, um die beobachtete PKC α Aktivierung zu erklären. Darüber hinaus soll das arthritische Mausmodell mit B16 Mäusen verglichen werden, um die beobachteten Auswirkungen der induzierten Entzündung auf die LTP besser abschätzen zu können.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Publikationen:

Tandl, D., Sponagel, T., Fuck, S., Smit, T., Hehlhans, S., Jakob, B., Fournier, C., Rödel, F., Roth, B., Moroni, A., Thiel, G.: X-ray irradiation activates immune response in human T-lymphocytes via store-operated Ca^{2+} entry and NFAT activation (J. Gen. Physiol. in Begutachtung)

Zuwendungsempfänger: Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Theodor-W.-Adorno-Platz 1, 60323 Frankfurt am Main		Förderkennzeichen: 02 NUK 050D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2017 bis 31.01.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 710.793,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Rödel	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Die niedrig dosierte Strahlentherapie wird vorwiegend zur Behandlung degenerativ-inflammatorischer, d. h. benigner Erkrankungen eingesetzt. Die ursächlichen Mechanismen, die zur antientzündlichen Wirkung niedrig dosierter Strahlung führen, sind bislang jedoch nur unzureichend geklärt. Arbeiten unserer und anderer Arbeitsgruppen konnten jedoch in den letzten Jahren für viele Effekte eine nichtlineare Dosis-Wirkungsbeziehung nach Röntgen- und Schwerionen-Bestrahlung beobachten, an der entscheidend reaktive Sauerstoffspezies (ROS) beteiligt sind. Diese werden in der Zelle hochpräzise durch antioxidative Enzyme reguliert und führen im Niedrigdosisbereich funktionell zu einer Minderung der Leukozytenadhäsion als einer wesentlichen Komponente der Inflammation. In Teilprojekt D werden als mögliche Regulatoren des oxidativen Systems und der ROS-Produktion in Endothelzellen und Leukozyten der Transkriptionsfaktor Nrf2 sowie micro(mi)RNAs nach Bestrahlung mit Photonen und mit dicht-ionisierenden Strahlenquellen *in vitro*, *in vivo* und in Patientenstudien in enger Kooperation mit AP1 (Maier & Kraft, GSI), AP4 (C. Fournier, GSI) und AP5 (U. Gaipl & B. Frey, UKER) untersucht.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Entsprechend der im Rahmen des Verbundprojektes GREWIS gewonnenen Erkenntnisse ist das Untersuchungsprogramm des Teilprojektes D (Arbeitspaket 6) wie folgt gegliedert:

Task 21: Der erste Themenkomplex beinhaltet Untersuchungen der Nrf2 Aktivität in Endothelzellen und Leukozyten nach Photonen- und Radon-Bestrahlung.

Task 22: Dieses Arbeitspaket befasst sich mit der Analyse von Nrf2 und dessen Targetgenen nach Bestrahlung von Subpopulationen muriner und humaner Lymphozyten.

Task 23: In diesem Themenkomplex sollen die *in vitro* gewonnenen molekularen Erkenntnisse über die differentielle Regulation der ROS-Produktion durch antioxidative Enzyme und miRNAs *in vivo* im Mausmodell sowie in Patientenstudien bestätigt werden.

Task 24: Gegenstand dieses Arbeitspaketes ist die Identifizierung der an der differentiellen Regulation des antioxidativen Systems von Endothelzellen und der Leukozytenadhäsion beteiligten miRNAs mittels spezifischer miRNA Inhibitoren und Next Generation Sequencing (NGS).

Task 25: In weiteren funktionellen Analysen werden die anti-oxidativen Einflüsse auf die Lymphozyten-Adhäsion an Endothelzellen mittels Flow Chamber untersucht.

Task 26: Dieses Arbeitspaket beschäftigt sich mit der Etablierung organotypischer Blutgefäß-Kulturen zur Messung von Lymphozyten-Adhäsion nach Niedrigdosisbestrahlung.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Zur weiteren Untersuchung des anti-oxidativen Systems von Immunzellen nach niedrig dosierter Strahlentherapie (LDRT), wurde die Expression der anti-oxidativen Faktoren *Nuclear factor-erythroid-2-related factor 2* (Nrf2), Catalase, Superoxid-Dismutase 1 (SOD1) und Glutathion-Peroxidase 1 (GPx1) im peripheren Blut von Patienten mit chronisch degenerativen und entzündlichen Erkrankungen (IMMO-LDRT01 Studie; NCT02653079; Erlangen, AP5) bestimmt (n = 40). Diese Daten wurden zusammen mit den Werten aus bereits zuvor untersuchten Patienten (Gesamt n = 61) mit einem Kollektiv aus gesunden Spendern (n = 5) verglichen. Prätherapeutisch zeigte sich eine signifikante Erhöhung der SOD1 mRNA Expression in Patienten im Vergleich zu gesunden Spendern, während im Verlauf der Therapie (1 bis 2 Behandlungsserien mit je 6 x 0,5 Gy Einzeldosis) die SOD1, Catalase und GPx1 Expression leicht und die Nrf2 Expression signifikant abnahmen.

Weitere Experimente zum Einfluss des anti-oxidativen Systems von primären humanen Endothelzellen (HMVEC) auf die anti-inflammatorische Wirkung von LDRT, die in Kooperation mit dem Projektpartner in Darmstadt (GSI, AP4) durchgeführt wurden, zeigten zudem eine verminderte mRNA und Protein Expression der Adäsionsmoleküle *Intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), *Vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) und E-Selectin nach 0,1 Gy Photonen und Kohlenstoff (C)-Ionen Bestrahlung unter physiologischeren laminaren Scherstress-Bedingungen. Dieses lokale Minimum korrelierte mit einer verringerten Leukozytenadhäsion, einer erhöhten Expression anti-oxidativer Faktoren und einer verringerten ROS-Menge. Bei C-Ionen Exposition war das lokale Maximum der Nrf2, SOD1, GPx1 und Catalase Expression und das lokale ROS-Minimum hin zu 0,5 Gy verschoben. Zur Validierung eines direkten Zusammenhangs zwischen Nrf2 und Adhäsion wurden HMVEC Zellen mit dem Nrf2 Aktivator AI-1 behandelt. Nach 24 h wurde die Aktivierung durch Überprüfung der Nrf2 Kern-Translokation mittels Immunfluoreszenzfärbung mikroskopisch bestätigt. Die Nrf2 Aktivierung resultierte in einer signifikant verminderten Oberflächenexpression der Adhäsionsmoleküle ICAM-1, VCAM-1 und E-Selectin (Durchflusszytometrie) auf der Oberfläche von Endothelzellen und bestätigt damit einen direkten Zusammenhang der oxidativen Stressantwort von Zellen und der Leukozytenadhäsion als eines der ersten inflammatorischen Ereignisse.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Isolation der RNA aus Patientenproben, die im Rahmen der RAD-ON02 Studie vom Projektpartner in Erlangen (AP5) gesammelt wurden, wird im nächsten Berichtszeitraum abgeschlossen und mittels quantitativer PCR die Expression von anti-oxidativen Faktoren im Verlauf der Therapie untersucht.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Eckert D, Rapp F, Tsedeke AT, Fournier C, Rödel F, Hehlhans S.: Low-dose irradiation impacts on leukocyte adhesion in a ROS- and radiation source-dependent manner. Abstract bei der 23. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biologische Strahlenforschung e.V. (DeGBS), Hamburg (virtuell), 2021

Eckert D, Rapp F, Tsedeke AT, Molendowska J, Lehn R, Langhans M, Fournier C, Rödel F, Hehlhans S.: ROS- and Radiation Source-Dependent Modulation of Leukocyte Adhesion to Primary Microvascular Endothelial Cells. *Cells*. 2021;11:72

Zuwendungsempfänger: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Schlossplatz 4, 91054 Erlangen		Förderkennzeichen: 02 NUK 050E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2017 bis 31.01.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.292.552,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Gaipf	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Daten zu den ersten 125 Patienten der IMMO-LDRT01 Studie wurden im Rahmen einer Interim Analyse bei *Frontiers in Immunology* publiziert. Des Weiteren wurde das Studienprotokoll für die geplante Placebo-kontrollierte LDRT Studie (IMMO-LDRT02) bei der zuständigen Ethikkommission eingereicht. Im Rahmen der RAD-ON02 Studie wurden die Analysen zur ersten Studienhälfte fertig gestellt. An der Publikation zu den Schmerzdaten sowie den Daten aus der Immunphänotypisierung und dem Multiplex ELISA, zum Vergleich des Effekts von Radon- versus Warmwasserbädern, wird gearbeitet. Die Ergebnisse beider Patientenstudien wurden erfolgreich im Rahmen von Vorträgen und Posterpräsentationen auf der DEGRO Jahrestagung (Juni 2021), der DeGBS Jahrestagung (September 2021) sowie auf der EURADON Herbsttagung (September 2021) vorgestellt. Die entwickelten Erweiterungen zur Immunphänotypisierung wurden erfolgreich in einer Normalspenderkohorte evaluiert. Die zahnmedizinischen Doktorarbeiten zur IMMO-LDRT01 und RAD-ON02 Studie werden derzeit als Monographien verfasst. Die funktionellen Analysen zu den humanen Osteoklasten werden derzeit im Rahmen einer zahnmedizinischen Doktorarbeit fortgeführt. Die PCR Analysen sowie ergänzende ELISA Analysen sollen bis April 2022 abgeschlossen werden. Auch die naturwissenschaftliche Doktorarbeit schreitet gut voran. Im Oktober 2021 fand ein Treffen der Nachwuchswissenschaftler verschiedener APs in Erlangen statt (organisiert in Zusammenarbeit mit AP4), dessen Fokus auf einem Austausch von Daten, der Diskussion von Methoden und Ergebnissen sowie der Planung von gemeinsamen Publikationen lag. Dieses Treffen soll in wechselnder Zusammensetzung regelmäßig stattfinden, um die Zusammenarbeit der einzelnen Gruppen weiter zu stärken. Beim Research Topic „Osteoarticular-immunological interplay in response to disease and therapy“ bei *Frontiers in Immunology* gibt es vier bereits publizierte Veröffentlichungen, von denen zwei aus dem GREWIS Konsortium stammen. Das Paper, welches erstmalig klinische Ergebnisse zu einer Niedrigdosis Behandlung im Patienten mit denen im Tiermodell gewonnenen Erkenntnissen korreliert, wurde bei *Frontiers in Immunology* zur Veröffentlichung angenommen. Ein weiteres Paper, welches in Zusammenarbeit mit AP1, AP4 und AP6 entstanden ist und die bisherigen *in vivo* sowie die im Februar 2021 durchgeführten *ex vivo* Versuche in der Radonkammer behandelt, wurde im Dezember bei *Cells* eingereicht. Auszüge aus dieser Arbeit wurden im Rahmen der Jahrestagung der DEGRO sowie der DeGBS (Auszeichnung dafür mit Vortragspreis) vorgestellt. Eine Projektskizze, welche auf den im Rahmen von GREWIS und GREWISalpha aufgebauten Kooperationen sowie den während des Projekts gewonnenen Erkenntnissen und Kompetenzen aufbaut, wurde beim BMBF im Rahmen der NukSiFutur Ausschreibung eingereicht. Zudem erfolgte die Aufnahme von Dr. Lisa Deloch in das ARIADNemed Mentoring Programm der FAU Erlangen Nürnberg, welches auf dem Weg der Habilitation unterstützend zur Seite stehen und durch Seminare die persönliche und überfachliche Kompetenz der Mentees stärken soll. Die Dissertation, welche sich mit der Charakterisierung des Mausmodells beschäftigt, wurde erfolgreich abgeschlossen. Die (zahn)medizinischen Doktorarbeiten, welche sich mit dem Einfluss von Geschlecht, Entzündungsstatus und Bestrahlung auf die Makrophagenpolarisation beschäftigen, wurden experimentell fertig gestellt und eine Arbeit zur Auswirkung von Strahlungsexposition auf Immuncheckpoint Moleküle wurde publiziert. Die zahnmedizinische Doktorarbeit, welche sich mit dem Einfluss von Röntgenstrahlung auf Chondrozyten beschäftigt, wurde ebenfalls experimentell abgeschlossen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die naturwissenschaftliche Doktorarbeit soll im Q1/22 fertiggestellt sowie ein Manuskript zu den Ergebnissen der RAD-ON02 Studie eingereicht werden. Nach einer zustimmenden Bewertung der Ethikkommission wird die Planung und Initiierung der Placebo-kontrollierten IMMO-LDRT02 Studie priorisiert. Parallel dazu sollen weiterhin Patienten in der IMMO-LDRT01 Studie rekrutiert werden, um eine finale Anzahl von 250 Patienten zu erreichen. Nach der Fertigstellung der naturwissenschaftlichen Promotion soll intensiver an den Analysen zu den humanen Osteoklasten gearbeitet werden. Ein Review Artikel zum aktuellen Wissensstand zur Wirkungsweise von niedrigdosierten Röntgenstrahlen, welche prä-klinische Daten, Studiendaten und generelle Erkenntnisse aus der Klinik umfasst, wird zu verfassen begonnen. Die Daten aus den (zahn-)medizinischen Doktorarbeiten werden für Publikationen vorbereitet. In diesem Rahmen sollen mit Hilfe einer im Frühjahr 2022 startenden medizinischen Doktorarbeit weitere Versuche zur Thematik durchgeführt werden, um die Publikationen weiter aufzuwerten. Das Grundgerüst des DFG Erst-Antrags zur osteoimmunologischen Wirkungsweise von niedrig dosierter Strahlung wurde überarbeitet und der Erst-Antrag soll im Laufe des Jahres 2022 eingereicht werden. Die zusätzlichen Tiermodelle sollen etabliert werden. Die Projektskizze, welche im Rahmen der NukSiFutur Ausschreibung angefertigt wurde, soll im Februar vorgestellt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Donaubauer AJ, et al.: *Front Immunol.* 2021 Oct 12;12:740742
 Wimmer S, et al.: *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 24;22(17):9114

Zuwendungsempfänger: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Planckstr. 1, 64291 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 054A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2020 bis 31.12.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 935.813,00 EUR	Projektleiter: Dr. Jakob	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum 01.07.2021 bis 31.12.2021 wurden im Wesentlichen die Daten der im Mai durchgeführten Kohlenstoffstrahlzeit ausgewertet und darauf basierend die nachfolgenden experimentellen Analysen aufgebaut. In der Kohlenstoffstrahlzeit wurde der Einfluss von Glykolyseinhibition in Kombination mit einer Inhibierung der Gamma-Glutamylcysteine Synthetase zur Verringerung des Glutathionspiegels mittels klonogenem Zellüberleben untersucht. Eine Reduktion des Glutathions und damit der Fähigkeit zur antioxidativen Kapazität konnte für den verwendeten Inhibitor BSO in Vorexperimenten nachgewiesen werden. Die Auswertung ergab, dass bei der verwendeten geringen Konzentration (1 mM) des Glykolyseinhibitors die Bestrahlung mit Kohlenstoffionen unter therapeutischen Bedingungen keine nennenswerte Strahlensensibilisierung bedingte. Die in der Strahlzeit am UNILAC mit hoch LET Kohlenstoff (170 keV/ μm) durchgeführten Reparaturkinetiken zeigten jedoch auch nach dieser geringen Konzentration von 2DG Anzeichen für eine verringerte Reparaturrate in den HT1080 Zellen nach Inhibierung des zellulären Redox-Systems mit BSO. Die Auswertung der mikroskopischen Aufnahmen der anderen getesteten Zelllinien (Hela und HCT116) wurde begonnen, dauert aber noch an. Zudem ergaben erste Messungen mittels 2P-FLIM während der Kohlenstoffstrahlzeit Hinweise auf eine Unterdrückung der strahlungsabhängigen Hochregulation des zentralen Reduktionsfaktors NADPH nach BSO Gabe.

Durch Proliferationsexperimente konnte durch eine weitere Technik die Strahlensensibilisierung der Zellen nach metabolischer Inhibition untermauert werden. Im Hinblick auf eine Wiederholung der Experimente in der kommenden Strahlzeit und für zusätzliche vergleichende Röntgenexperimente wurde eine Optimierung der Inhibitor-konzentration (speziell des 2-DG) für die verwendeten Zelllinien durchgeführt. Eine Gabe von 5 mM 2-DG über die relevante Reparaturzeit von 24 h in niedrig-Glucose Medium (1 g/l Glucose) zeigte eine meist transiente aber deutliche Verringerung der zellulären Proliferation. Es zeigten sich dabei aber auch Sensitivitätsunterschiede zwischen den verwendeten Zelllinien die mit metabolischen Charakteristika wie der respiratorischen und glykolytischen Kapazität einhergehen.

Zudem wurden noch weitere Normalgewebszelllinien und Krebszelllinien unterschiedlichen Ursprungs analysiert um den generellen Metabolismus von Normalgewebszellen und Krebszellen zu untersuchen. Bei dieser Analyse zeigte sich, dass alle Zelllinien eine Mischung aus oxidativer und glykolytischer Energiegewinnung nutzen. Allerdings zeigen die Normalgewebszellen generell eine größere respiratorische Kapazität, während die meisten Krebszelllinien eine größere glykolytische Kapazität besitzen. Dies unterstützt unsere Hypothese, dass eine glykolytische Inhibition eine selektive Strahlensensibilisierung in diesen Krebszelllinien bewirkt.

Aufgrund dieser Ergebnisse und um eine größere Übersicht über das Verhalten bestimmter Krebszellarten zu erhalten, wurden zusätzliche Darmkrebszelllinien (WiDr und SW20) mit in die Versuchsreihe aufgenommen und charakterisiert. Nach einer primären Behandlung wiederauftretender Darmkrebs ist eine der Indikationen bei der eine Bestrahlung mit Kohlenstoffionen vielversprechend ist.

4. Geplante Weiterarbeiten

Geplant sind weitere Analysen der Zellproliferation und des klonogenen Überlebens mit angepassten Inhibitor-konzentrationen sowohl mit Röntgenstrahlung als auch in den anstehenden Strahlzeiten an der GSI um die oben aufgeführten Resultate zu bestätigen. Um den Effekt der Strahlenqualität auf eine verminderte Reparatur zu untersuchen soll mittels γH2AX und 53BP1 Färbungen und mikroskopischer Auswertung die DNA Doppelstrangbruchreparaturkinetiken nach Ionen- und Röntgenstrahlung verglichen werden. Da die Inhibition der Glykolyse bei einigen der Krebszelllinien die Strahlensensitivität erhöht, soll in zukünftigen Experimenten dieser Effekt durch Ausweitung auf die Inhibition der Redoxregulation verstärkt werden. Diese Inhibitoren greifen in die Redoxregulierung der Zellen ein und sollen so zu weiteren DNA-Schäden und einem verminderten Überleben beitragen. Für das Panel an Darmkrebszelllinien werden dazu das schon zuvor genutzte BSO verwendet und um den Thioredoxininhibitor Auranofin erweitert. Für die weiteren, getesteten Normal- und Krebszelllinien wird der NQO1-Inhibitor ES-936 ausgetestet, der aufgrund der dann unterdrückten Chinonreduktion zu einem erhöhten oxidativen Stresslevel und DNA Schädigung durch Sauerstoffradikale beitragen soll.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Averbeck N. et al.: The ubiquitin ligase RNF138 cooperates with CtIP to stimulate resection of complex DNA double-strand breaks in human G1-phase cells. IJMS (in Revision)

Zuwendungsempfänger: Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen	Förderkennzeichen: 02 NUK 054B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt B	
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung	
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2020 bis 31.12.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021
Gesamtkosten des Vorhabens: 913.833,01 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Iliakis

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- Etablierung des Knockdowns von CTCF und Cohesin mithilfe der RNA Interferenz in normalen humanen Fibroblasten und Epithelzellen sowie in humanen Tumorzellen. Außerdem Einarbeitung in CRISPR/Cas9 Technologie für Knockout Experimente von CTCF in A549 Zellen.
- Untersuchung der Rolle von CTCF und Cohesin auf verschiedene DSB Reparaturwege mithilfe von U2OS Reporter Assay Zelllinien sowie tiefergehende Analyse hinsichtlich der HRR mittels Rad51 Foci Analyse in der S/G2-Phase des Zellzyklus mithilfe konfokaler Mikroskopie.
- Untersuchung der Rolle von PAR in der Rekrutierung von CTCF und Cohesin an DNA Schäden. Hier sollen verschiedene PARP1 Inhibitoren sowie PARP1^{-/-} A549 Zellen genutzt werden (in Zusammenarbeit mit AP2).
- Analyse des Einflusses von CTCF und Cohesin auf DSB Reparatur durch klassische Nicht-Homologe Endverknüpfung (cNHEJ) nach hoher Strahlendosis (5 - 40 Gy) mittels PFGE sowie im Niedrigdosisbereich durch die Auswertung von γ H2AX Foci mittels konfokaler Mikroskopie. Fokus liegt hier auch auf der γ H2AX Fokusgröße (in Zusammenarbeit mit AP1). Zusätzlich sollen DNA-PK Inhibitoren eingesetzt werden, um die Funktion der alternativen Endverknüpfung (altEJ) ebenfalls zu untersuchen.
- Untersuchung der Rolle von CTCF und Cohesin auf die ATM und ATR Signalwege und die G2-Kontrollpunktaktivierung. Hier soll zwischen Zellen, die in der S- bzw. G2-Phase bestrahlt wurden, unterschieden werden. Zusätzlich soll der S-Phase Kontrollpunkt mithilfe der Inkorporation von radioaktiv markiertem Thymidin analysiert werden.
- Mittels klassischer Zytogenetik soll die Bildung von Chromosomenaberrationen in normalen humanen Fibroblasten und RPE-1 hTert Zellen untersucht werden, in denen CTCF bzw. Cohesin herunterreguliert wurde. Fokus liegt hier auf der G1- bzw. G2-Phase.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Eine siRNA basierte Herunterregulierung von CTCF sowie SMC1 (Untereinheit von Cohesin) führte zu einer moderaten Sensitivierung von RPE-1 hTert Zellen nach Bestrahlung (niedrig-LET). Um zu untersuchen, wie CTCF die Signalübertragung und Reparatur nach Doppelstrangbruch-Induktion beeinflusst, wurden verschiedene Signal- wie auch Reparaturproteine mithilfe der Immunfluoreszenzmikroskopie untersucht. Unter Verwendung einer zeitlich begrenzten EdU-Behandlung (Thymidinanalog) und der damit einhergehenden Markierung von S-Phase-Zellen, konnte in der Analyse zwischen Zellen unterschieden werden, die sich zum Zeitpunkt der Bestrahlung in der G1-Phase, in der S-Phase oder in der G2-Phase befanden. Die Untersuchung von γ -H2AX Foci nach CTCF Knockdown zeigte nur eine minimale Erhöhung im Vergleich zur Kontrollgruppe, was sich im Wesentlichen auf Zellen, die in der S- und G2-Phase bestrahlt wurden, vor allem im Niedrig-Dosis-Bereich (0.5 Gy) beschränkt. Die Bildung von 53BP1 Foci hingegen zeigte keine Veränderung nach CTCF Herunterregulierung. Die Resektion in G2-Phase Zellen, gemessen an der Bildung von RPA70-Foci, dagegen war deutlich niedriger als in Kontrollzellen, vor allem bei höherer Dosis (2 Gy). Vorläufige Experimente hinsichtlich der Untersuchung von Rad51 Foci (DSB Reparatur durch HR) zeigten kleine Effekte durch CTCF Knockdown, die nun genauer untersucht werden sollen. Auch die Aktivierung des G2-Kontrollpunktes nach Bestrahlung wurde durch CTCF Knockdown nicht signifikant beeinflusst. Es ist nun wichtig zu untersuchen, ob weitere Verbesserungen in der Effizienz des CTCF Knockdowns größere Effekte auf die oben genannten Endpunkte sichtbar macht. Die siRNA vermittelte Herunterregulierung von CTCF und SMC1 konnte nun auch in humanen Fibroblasten (82-6 hTert) und humanen Adenokarzinomzellen (A549) etabliert werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

- CAPH (Condensin I), CAPD3 (Condensin II) sowie SMC2 (gemeinsame Unterheit beider Condensine) sollen ebenfalls in Fibroblasten und Adenokarzinomzellen herunterreguliert werden, um mögliche zelltypspezifische Unterschiede herauszufinden.
- Um eventuelle Unterschiede der Rolle von CTCF, Cohesin und Condensin I+II in der Signalübertragung und Reparatur von DSBs zwischen niedrigen und hohen Strahlungsdosen aufzufindig zu machen, sollen die bereits beschriebenen Endpunkte unter erweiterten Dosispektren untersucht werden.
- Die Experimente, die im Mai 2021 an der GSI durchgeführt wurden, sollen während der Strahlzeiten im März 2022 am UNILAC wiederholt werden. Zusätzlich sollen für diese Experimente Zellen verwendet werden, in denen entweder Cohesin oder Condensin I+II herunterreguliert wurde.
- Der Einfluss des CTCF Knockdowns auf die resektionsabhängige DSB-Reparatur soll weiter erforscht werden. Dazu soll u. a. der DNA-PKcs Inhibitor NU7441 verwendet werden, um den Hauptreparaturweg c-NHEJ auszuschalten.
- Außerdem soll der Einfluss der Herunterregulierung von CTCF, Cohesin und Condensin I+II auf die Bildung von Chromosomenaberrationen (z. B. Translokationen) mithilfe der klassischen Zytogenetik in humanen Epithelzellen, Fibroblasten und Tumorzellen bestimmt werden. Hier soll zunächst der Fokus auf Zellen in der G2-Phase des Zellzyklus gelegt werden, da in dieser Phase alle Reparaturwege aktiv sein können.

5. Berichte, Veröffentlichungen

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

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

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 054C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2020 bis 31.12.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 804.799,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Löbrich	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Bisherige Studien konnten zeigen, dass BRCA2-defiziente Tumorzellen durch einen Verlust von Rad52 effektiv abgetötet werden. Eigene Vorarbeiten gaben Hinweise darauf, dass dies auf die Nutzung eines fehlerbehafteten Reparaturwegs (Alt-NHEJ) zurückzuführen ist, der zur Ausbildung toxischer chromosomaler Veränderungen führt. Dieser Prozess, welcher durch die Polymerase Pol θ vermittelt wird, scheint von Rad52 unterdrückt zu werden.

Im ersten Teil des Teilprojekts soll diese Hypothese überprüft und das Wechselspiel von Rad52 und Pol θ an resektierten DSBs genauer charakterisiert werden. Dadurch sollen die Mechanismen, die zur Empfindlichkeit von BRCA2-defizienten Tumoren gegenüber einer Rad52-Inhibierung beitragen, genauer verstanden und ein wichtiger Beitrag für den Einsatz von Rad52-Inhibitoren in der Krebstherapie geleistet werden.

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

1. Teil: In unseren Studien, die wir in diesem Berichtszeitraum zur Veröffentlichung gebracht haben, konnten wir die noch unverstandenen Hintergründe der synthetischen Letalität von BRCA2 mit Rad52 und Pol θ aufklären. Unsere Arbeiten verdeutlichen, dass resektierte DSBs in BRCA2-defizienten Zellen über den Weg des Pol θ -vermittelten Alt-NHEJ repariert werden, was das Überleben dieser Zellen sichert. Wird Pol θ in BRCA2-defizienten Zellen depletiert, sind mit der HR und dem Alt-NHEJ beide Wege zur Reparatur resektierter DSBs defekt, was zu persistierenden DSBs, der Ausbildung von Mikrokernen und letztlich zum Zelltod führt. Das Alt-NHEJ ist dabei auf den Zeitraum der Mitose begrenzt und wird in der G2-Phase durch BRCA2 und Rad52 unterdrückt. Werden diese beiden Faktoren zusammen herunterreguliert, führt eine vorzeitige Nutzung des Alt-NHEJ in der G2-Phase zur Ausbildung chromosomaler Fusionen, was meist letale Ereignisse darstellt und somit die synthetische Letalität von BRCA2 mit Rad52 erklären kann.

2. Teil: In unseren bisherigen Arbeiten konnten wir zeigen, dass ATRX für einen in Wildtyp-Zellen dominierenden Unterweg der HR essentiell ist. In ATRX-defizienten Zellen erfolgt der HR-Prozess dagegen über den Unterweg des *synthesis-dependent strand-annealing* (SDSA), der von der Aktivität der Helikase RecQ5 abhängt. Eine Depletion von RecQ5 resultiert folglich in ATRX-defizienten Zellen in einem starken Reparaturdefekt, während dies in Zellen mit ATRX kaum Effekte hat. Die bisher gewonnenen Erkenntnisse basieren auf der Untersuchung strahleninduzierter, zwei-endiger DSBs. In der Krebstherapie werden aber häufig Agenzien eingesetzt, die ein-endige DSBs während der Replikation verursachen (z. B. Topoisomerase- oder PARP-Inhibitoren). Im weiteren Verlauf des Projekts wollen wir daher die Bedeutung der beiden HR-Unterwege für die Reparatur solcher Replikations-assoziiierter DSBs bestimmen. Erste Experimente nach Behandlung mit dem Topoisomerase-Inhibitor CPT deuten darauf hin, dass beide HR-Unterwege an der Reparatur Replikations-assoziiierter DSBs beteiligt sind. So zeigen ATRX-profiziente HeLa-Zellen nach ATRX-Depletion einen deutlichen Reparaturdefekt für CPT-induzierte DSBs. ATRX-defiziente U2OS-Zellen konnten diese DSBs dagegen effizient reparieren, was auf eine Reparatur dieser Schäden über den SDSA-Weg hindeutet.

4. Geplante Weiterarbeiten

1. Teil: Im weiteren Verlauf des Projekts sollen die zellulären Prozesse der Rad52-vermittelten Restriktion des Alt-NHEJ auf den Zeitraum der Mitose genauer charakterisiert werden.

2. Teil: In den bisher durchgeführten Studien konnten wir eine unterschiedliche Bedeutung der beiden HR-Unterwege bei der Reparatur strahleninduzierter DSBs in Wildtyp-Zellen und ATRX-defizienten Tumorzellen nachweisen. Erste Versuche mit CPT deuten darauf hin, dass dies bei Replikations-assoziierten DSBs ähnlich sein könnte. Diese Annahme soll in den weiterführenden Arbeiten durch den Einsatz weiterer S-Phase-schädigender Agenzien bestätigt werden. Außerdem soll untersucht werden, wie die Wahl des HR-Unterwegs durch eine Expression von ATRX in ATRX-defizienten Zellen beeinflusst wird.

5. Berichte, Veröffentlichungen

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

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

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

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

Zuwendungsempfänger: Leibniz-Institut für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut e. V. (FLI), Beutenbergstr. 11, 07745 Jena		Förderkennzeichen: 02 NUK 055A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Radiometabolom: Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2020 bis 31.12.2022	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 336.499,00 EUR	Projektleiter: Dr. Pospiech	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Metabolom, Kinom und Transkriptom nach ionisierender Bestrahlung in der S-Phase
- AP2: Einfluss von extranukleären Signalkaskaden und Stoffwechselwegen auf die DNA-Reparatur und -Schadensantwort nach Bestrahlung in der S-Phase
- AP3: Einfluss von extranukleären Signalkaskaden und Stoffwechselwegen auf den DNA-Replikationsstress nach Bestrahlung
- AP4: Evaluierung der in den vorgeordneten APs identifizierten Modulatoren der Strahlensensibilität in Hinblick auf eine therapeutische Intervention

Die AP1 und 2 werden hauptverantwortlich durch den Verbundpartner geleitet.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im hier abgefragten Berichtszeitraum (01.07.2021 – 31.12.2021) wurde das zuvor etablierte Synchronisationsprotokoll verwendet, um Proben für metabolomische Analysen zu generieren. Dabei wurde zunächst der Arbeitsablauf zur Fertigstellung der methanolischen Extrakte optimiert und die Eignung für die Metabolomanalyse verifiziert. Im Anschluss wurden zellzyklus-synchronisierte Proben mit einem hohen Anteil an Zellen in der späten G1-Phase, der frühen S-Phase und mittleren bis späten S-Phase sowie asynchrone Kontrollproben gesammelt. Diese waren zusätzlich unbehandelt oder IR-bestrahlt. Insgesamt konnten so Proben von 6 biologischen Replikaten an unsere Verbundpartner an der Universität Dresden übergeben werden. Diese waren in der Lage, Metabolom-Analysen von hoher Qualität zu produzieren. Diese werden zurzeit durch die Projektpartner Prof. Cordes in Dresden im Detail ausgewertet. Da das von uns entwickelte Protokoll der Zellzyklus-Synchronisation durch Kombination von Cdk4/6 und Cdk1-Inhibition neu ist und eine bessere Synchronisation von S-Phase-Zellen erreicht wurde als mit einschlägigen Methoden, bereiten wir die Daten zu unserer neuen Methode zur Publikation vor.

Des Weiteren wurden die Auswirkungen einer pharmakologischen Hemmung von PARP1, den Proteinkinasen der DNA-Schadensantwort, ATM, Atr sowie DNA-PK bzw. die Aktivierung des mTOR Komplexes 1 auf die Strahlenempfindlichkeit von Zellen basierend auf der *High Content Analysis* untersucht. S-Phase-Zellen können dabei mittels des Einbaus des Thymidinanalogs EdU und dem DNA-Gehalt identifiziert werden. DNA-Schäden (γ H2AX) und Zahl der überlebenden Zellen wurden ausgewertet. Bei der Auswertung wurde erkannt, dass es schwierig ist, aus den bisherigen Versuchen Aussagen über zellzyklus-spezifische Sensibilisierung der Zellen zu treffen. Deshalb sind weiterführende Versuche geplant (siehe unten).

Obwohl im Berichtszeitraum guter Fortschritt im Projekt zu verzeichnen war, konnten frühere Verzögerungen der experimentellen Arbeiten nicht kompensiert werden. Zudem gibt es weiterhin Corona-bedingte Einschränkungen im Arbeitsbetrieb unseres Institutes sowie vereinzelt Verzögerungen bei der Lieferung von Verbrauchsmaterialien.

4. Geplante Weiterarbeiten

Der Schwerpunkt für das erste Halbjahr 2022 ist die Fortsetzung der begonnenen High Content Analysen mit synchronisierten Zellpopulationen (siehe oben). Die Veröffentlichung des entwickelten Protokolls zur Zellzyklussynchronisation steht an. Nach Auswertung der Metabolomdaten durch den Verbundpartner werden die Effekte neuer potentieller Modulatoren der Strahlenempfindlichkeit von Zellen in der S-Phase charakterisiert.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20251 Hamburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 055B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Radiometabolom: Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2020 bis 31.12.2022	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 256.960,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Borgmann	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Metabolom, Kinom und Transkriptom nach ionisierender Bestrahlung in der S-Phase
- AP2: Einfluss von extranukleären Signalkaskaden und Stoffwechselwegen auf die DNA-Reparatur und -Schadensantwort nach Bestrahlung in der S-Phase
- AP3: Einfluss von extranukleären Signalkaskaden und Stoffwechselwegen auf den DNA-Replikationsstress nach Bestrahlung
- AP4: Evaluierung der in den vorgeordneten APs identifizierten Modulatoren der Strahlensensibilität in Hinblick auf eine therapeutische Intervention

Die AP1 und 4 werden hauptverantwortlich durch den Verbundpartner geleitet.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im hier zusammengefassten Berichtszeitraum (01.07.2021 – 31.01.2021) wurden Experimente zur Herstellung von in der S-Phase synchronisierten Zellen durchgeführt. Dazu wurden MDA-MB-231 Zellen durch die Inhibitoren, CDK1 (RO3306) und Mimosine, synchronisiert und hinsichtlich ihrer erfolgreichen Anreicherung von Zellen in der S-Phase überprüft. Es konnte ein robustes Protokoll zur Synchronisierung in Kooperation mit den beiden anderen Projektpartnern etabliert werden. Aktuelle Experimente widmen sich der Strahlensensibilitätsuntersuchung in Abhängigkeit der Zellzyklusphase an synchronisierten Zellkulturen.

Aufgrund der Corona-Situation besteht weiterhin ein eingeschränkter Laborbetrieb. Das Personal arbeitete häufig aufgrund von Quarantänemaßnahmen und limitierter Personenzahl im Labor im Homeoffice und es bestehen weiterhin lange Lieferzeiten für benötigte Agenzien.

4. Geplante Weiterarbeiten

Weitere Untersuchungen zur Strahlenempfindlichkeit in Abhängigkeit des Zellzyklus in synchronisierten Zellkulturen unter Einwirkung verschiedener Inhibitoren werden durchgeführt bzw. abgeschlossen. Aktuell werden die ersten Metabolomanalysen des Dresdener Kooperationsprojektes diskutiert, verantwortliche Metabolite charakterisiert und ihre Bedeutung für die Strahlenempfindlichkeit analysiert.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 055C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Radiometabolom: Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2020 bis 31.12.2022	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 337.786,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Cordes	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Metabolom, Kinom und Transkriptom nach ionisierender Bestrahlung in der S-Phase
- AP2: Einfluss von extranukleären Signalkaskaden und Stoffwechselwegen auf die DNA-Reparatur und -Schadensantwort nach Bestrahlung in der S-Phase
- AP3: Einfluss von extranukleären Signalkaskaden und Stoffwechselwegen auf den DNA-Replikationsstress nach Bestrahlung
- AP4: Evaluierung der in den vorgeordneten APs identifizierten Modulatoren der Strahlensensibilität in Hinblick auf eine therapeutische Intervention

Die AP1 und 4 werden hauptverantwortlich durch den Verbundpartner geleitet.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im hier abgefragten Berichtszeitraum (01.07.2021 – 31.12.2021) wurden die Forschungsarbeiten an diesem Teilprojekt durch die Corona-Pandemie weiter verzögert. Um das Projekt wenigstens in einem essentiellen Teilaspekt weiterzuführen, übernahmen Mitarbeiter der Forschungsgruppe die Probenvorbereitung und -sammlung für die Metabolom-Analyse. Aufgrund der Größe dieses Teilprojekts nahm sowohl die Probensammlung als auch die Probenanalyse durch die Metabolom-core facility der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, einige Monate in Anspruch. Die erste Metabolomanalyse ist bereits abgeschlossen und zeigt neben einer sehr hohen Qualität des Probensatzes auch verwertbare und vielversprechende Daten. Die Daten werden zur Identifizierung von Modulationen spezifischer Stoffwechselwege innerhalb unterschiedlicher S-Phasezeiten tiefergehender ausgewertet. Der Metabolomdatensatz wurde bereits allen Parteien des Konsortiums in Jena und Hamburg zur Verfügung gestellt.

Des Weiteren wurde mit Unterstützung von Fr. Gräber die Problematik der personellen Weiterführung des Teilprojekts Dresden diskutiert und es wurde eine Lösung gefunden. Eine Doktorandenstelle wurde ausgeschrieben und ein geeignete(r) KandidatIn wird in den zurzeit stattfindenden Vorstellungsgesprächen ausgewählt. Aufgrund der Tatsache, dass diese Doktorandenstelle nur für weitere zwei Jahre finanziert wird, ist eine Weiterführung durch ein zu beantragendes Drittmittelprojekt seitens Prof. Cordes notwendig.

4. Geplante Weiterarbeiten

Sobald die ausgeschriebene Doktorandenstelle besetzt ist, werden die experimentellen Arbeiten wie vorgesehen und gemäß dem beschriebenen Untersuchungsprogramm durchgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 057A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2020 bis 31.12.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 673.430,00 EUR	Projektleiter: Dr. Barkleit	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

TP3/AP1: Die Speziation von Uran(VI) in den Biofluiden des Verdauungstraktes wurde mit Hilfe von zeitaufgelöster Laserfluoreszenz bei tiefen Temperaturen (cryo-TRLFS) experimentell bestimmt. Im neutralen Speichel (pH=7) dominieren Carbonat, Phosphat und Calcium als Liganden, im sauren Magensaft (pH=1) wurden neben dem freien Uranyl-Kation UO_2^{2+} auch Uranylchlorid und -hydrogenphosphat sowie möglicherweise Mucin als Komplexbildner detektiert. Im leicht basischen Gallen- und Pankreassaft (pH=8) dominiert jeweils Uranylcarbonat, im Pankreassaft scheint auch das Protein Pankreatin an der Komplexbildung des Urans beteiligt zu sein.

TP3/AP3: Die Speziation von Uran in den Biofluiden wurde mit der Software Hydra/Medusa mittels literaturbekannter Komplexstabilitätskonstanten berechnet. Die berechneten Speziationen bestätigen die experimentell gefundenen dominierenden Spezies und sind in guter Übereinstimmung mit den Speziationsberechnungen von Sutton und Burastero (Chem. Res. Toxicol. 2004).

TP3/AP4: Syntheseversuche zur Modifikation des medizinisch angewandten Dekorporationsmittels DTPA blieben bislang erfolglos. Deshalb wurden Speziationsuntersuchungen mit Europium und den kommerziell erhältlichen Substanzen Octandihydroxamsäure (suberohydroxamic acid, SHA) und Ethylenglykol-bis-(2-aminoethyl)-N,N,N',N'-tetraessigsäure (EGTA) durchgeführt. Die Wechselwirkung von SHA mit Eu wurde mit TRLFS, Isothermaler Titrationskalorimetrie (ITC) und NMR-Spektroskopie experimentell untersucht. Außerdem wurde das System mittels ESI-MS in Kooperation mit dem Verbundpartner LUH in Hannover untersucht. Alle Methoden bestätigen, dass die Wechselwirkung relativ schwach und erst ab einem pH-Wert ab 7 zu beobachten ist. TRLFS-Experimente haben gezeigt, dass SHA auf die Speziation von Europium in den Biofluiden keinen Einfluss hat und damit als Dekorporationsmittel nicht geeignet ist. Die konzentrations- und pH-abhängigen TRLFS-Untersuchungen zur Wechselwirkung von EGTA mit Europium zeigen schon ab pH 3 eine starke Komplexbildung.

TP3/AP6: Zur Bestimmung von Komplexstabilitätskonstanten und weiteren thermodynamischen Daten der Systeme Eu-SHA und Eu-EGTA wurden spektrophotometrische Titrations- und ITC-Messreihen gemessen. Diese werden derzeit ausgewertet.

Mit Arbeiten zum gemeinschaftlichen TP 6 aller Projektpartner wurde noch nicht begonnen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Der Einfluss von potentiellen Dekorporationsmitteln (Komplexbildner) auf die Speziation von Uran in den Biofluiden soll mittels cryo-TRLFS untersucht werden. Experimente zur Wechselwirkung von Uran mit Nierenzellen werden in Kooperation mit dem Verbundpartner TUD im Zelllabor des zentralen Radionuklidlabors der TUD durchgeführt.

Syntheseversuche zur Modifizierung kommerzieller Dekorporationsmittel werden fortgesetzt. Der Einfluss von EGTA und anderer potentieller Dekorporationsmittel auf die Speziation von Europium in den Biofluiden wird untersucht. TRLFS-Untersuchungen zur Reaktion von EGTA mit Curium werden begonnen.

Die Kooperation mit dem Verbundpartner LUH zur Anwendung von ESI-MS zur Charakterisierung der Systeme wird fortgesetzt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 057B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2020 bis 31.03.2024	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 933.486,00 EUR	Projektleiter: Dr. Heller	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Vorarbeiten Zellkultur
- AP2: Untersuchungen mit Nierenzellen
- AP3: Untersuchungen mit Magenzellen
- AP4: Untersuchungen mit Darmzellen
- AP5: Zellfreie Experimente
- AP6: Projektmanagement und -leitung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurde die Stelle des/r Biologisch-Technischen Assistenten/in ausgeschrieben und zum 01.01.2022 besetzt.

Die experimentellen Arbeiten im Berichtszeitraum konzentrierten sich insbesondere auf das AP5. Die Komplexbildung von Eu mit dem Dekorporationsmittel HEDP (Etidronsäure) wurde im wässrigen System bei pH 1 – 12 tiefergehend untersucht. Mittels NMR wurden die Säurekonstanten von HEDP bestimmt. Die ermittelten Werte stimmen mit publizierten Daten gut überein und ergänzen diese (pK_{s1} und pK_{s5}). Mittels quantenphysikalischer Rechnung (DFT) wurden die energetisch stabilsten HEDP-Spezies und deren theoretische Infrarot (IR)-

Spektren berechnet. Ein Vergleich mit den experimentellen Spektren des Ligandsystems erlaubte die Zuordnung der gemessenen Banden zu verschiedenen Schwingungsmoden und zeigte eine sehr gute Übereinstimmung im gesamten pH-Bereich. Die mit steigendem pH-Wert schrittweise Deprotonierung der beiden Phosphonatgruppen im HEDP führt dabei zu einer Rotverschiebung der jeweiligen IR-Banden. Zudem wurden die bei verschiedenen pH-Werten gebildeten Eu-HEDP-Niederschläge mittels ATR-FT-IR untersucht. An Hand der Spektren zeigte sich, dass zwei verschiedene Komplexe vorliegen: einer im sauren Bereich und einer bei nahneutralen bis alkalischen pH-Werten. Zur Klärung der Frage, ob die gebildeten Niederschläge kristalliner, amorpher oder polymerer Natur sind, wurden die gleichen Proben mittels Röntgendiffraktometrie (XRD) untersucht. Die Stöchiometrie der gebildeten Eu-HEDP-Komplexe wurde mittels Massenspektrometrie mit Elektronenspray-Ionisation (ESI-MS) untersucht.

In der Zellkultur wurden alle restlichen Zelllinien beschafft und Zellstocks angelegt. Darüber hinaus wurde mit den Arbeiten zum AP2 begonnen. Wachstumskurven von NRK-52E-Zellen in verschiedenen Nährmedien wurden aufgenommen, verglichen und die Wachstumsparameter bestimmt. Als gemeinsames Medium für alle Zelllinien wurde Pyruvat-haltiges Standardmedium definiert. Zur Bestimmung der Zellvitalität wurde der XTT-Assay etabliert und optimiert. Auch das Protokoll zur Zellzählung wurde etabliert und validiert. Vorversuche zur Löslichkeit von HEDP und Eu in Zellkulturmedium zeigten, dass HEDP bis in den millimolaren Bereich sehr gut löslich ist, Eu jedoch zu Ausfällungen im Medium führt. Der Einfluss des HEDP auf die Zellen wurde mittels XTT-Assay untersucht und zeigte keinen Einfluss auf die Zellvitalität bis zu einer Konzentration von 1 mM.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im AP5 wird die Identifizierung und Charakterisierung der gebildeten Eu-HEDP-Komplexspezies fortgeführt. Hierfür werden in Zusammenarbeit mit dem HZDR/IRE die mittels TRIFS, ART-FT-IR, DFT und XRD erhaltenen Daten vergleichend zusammengeführt. Mit den Verbundpartnern der LUH werden weitere ESI-MS-Messungen durchgeführt. Zudem werden die Niederschläge an der TUD mittels Festkörper-NMR (^{31}P und ^{13}C) untersucht. Schlussendlich sollen aus diesen Daten Aussagen zur Struktur der verschiedenen Eu-HEDP-Komplexe abgeleitet und damit Komplexbildungskonstanten aus den TRIFS-Daten berechnet werden. Im Anschluss wird die Komplexbildung von Eu mit DTPA mittels TRIFS untersucht.

Im AP2 werden die Dosis-Wirkungskurven von HEDP und Eu + HEDP nach 8, 24 und 48 h Expositionszeit bestimmt und, wenn möglich, daraus die entsprechenden Konzentrationen bei 50 % Zellvitalität (EC_{50} -Werte) berechnet. Gleiche Experimente werden mit HEK-293-Zellen sowie mit U(VI) durchgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Leibniz Universität Hannover, Welfengarten 1, 30167 Hannover		Förderkennzeichen: 02 NUK 057C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2020 bis 31.12.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 391.375,00 EUR	Projektleiter: Dr. Riebe	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Umfassende Literaturrecherche
- AP2: Synthese der Ra(II)-haltigen Komplexe
- AP3: Charakterisierung von Referenzverbindungen mit massenspektrometrischen Methoden
- AP4: Speziation/Charakterisierung von An/Ln(III) und U(VI) Verbindungen in den Biofluiden in An- und Abwesenheit der Dekorporationsmittel
- AP5: Zusammenfassung/Vergleich der experimentell und rechnerisch ermittelten Ergebnisse

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP2: Zur Bestimmung von Radiumverbindungen in den nach UBM (BARGE) hergestellten Biofluiden wurde in ersten Versuchen Barium als inaktives Homolog eingesetzt. Mit seinen sieben stabilen Isotopen zeigt Barium ein charakteristisches Muster in Massenspektren, das die Identifikation bariumhaltiger Verbindungen deutlich erleichtert. Zur Speziation von Radium und Barium in Biofluiden wurden die entsprechenden Fluide (Speichel, Magensaft, Pankreassaft, Gallenflüssigkeit) ohne die Verwendung von Proteinen hergestellt, im Verhältnis 1:100 verdünnt und der pH-Wert nachkorrigiert.
- AP3: Für die Messung der Verbindungen aus AP2 wurden 10 μM BaCl_2 hinzugegeben und die Proben mittels nano-ESI gemessen. Als dominierende Spezies wurde das freie Ion Ba^{2+} festgestellt. Eine signifikante Komplexbildung konnte in den Biofluiden nicht beobachtet werden. Die von verschiedenen Herstellern angebotenen Proteine beinhalten in der Regel größere Mengen an Füll- und Trägerstoffen wie Laktose oder Sorbitol. Die erforderliche Separation von Protein und Träger vor der Messung wird durch Fällung des Proteins mit anschließender Dialyse oder chromatographische Methoden erreicht. Neben ESI-Messungen wurden an metallorganischen Verbindungen erste Messungen zur Untersuchung möglicher Bindungen durchgeführt. Dazu wurden eigens Proben hergestellt und mittels NMR und FT-IR untersucht.
- AP4: Es wurden Liganden, wie sie das HZDR an Europium testet, auch an Barium getestet, um ein für beide Elemente wirksames Dekorporationsmittel zu finden. Ein Beispiel hierfür ist n,n'-Dihydroxyoctanediamide. Europiumhaltige Proben mit Komplexbildnern wurden für den Projektpartner vom HZDR mittels ESI-MS gemessen und die Speziation bestimmt. Für die zukünftige Synthese von in der Literatur beschriebenen, nicht käuflich erwerblichen Liganden wurde zudem eine Schlenktechnik etabliert.
- AP5: Neben der experimentellen Bestimmung der Speziation von Ra(II) ist auch die Modellierung von großer Bedeutung für dieses Teilprojekt. Als Grundlage dafür dient das Programm PhreeqC. Des Weiteren muss eine geeignete Datenbank für Spezies von Ra(II)/Ba(II) in Lösung gewählt werden. Als Einführung in die thermodynamische Modellierung haben die Bearbeiter des Projekts an einem Workshop des *Thermochemical Database (TDB) Project* der NUCLEAR ENERGY AGENCY teilgenommen.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Messung der kompletten Biofluide mit Ba und ^{226}Ra , einschl. organischer Komponenten wie Proteinen
- Bestimmung von Gleichgewichtskonstanten metallorganischer Verbindungen in Biofluiden für zukünftige Modellierung
- quantitative Bestimmung unter physiologischen Bedingungen unlöslicher Ra-Spezies nach Filtration mittels Gammastrahlungsspektrometrie
- Synthese nicht kommerziell erhältlicher Liganden und deren Überprüfung hinsichtlich Eignung als Dekorporationsmittel
- Untersuchung der Speziation von Ra(II)/Ba(II) nach Zugabe der Komplexbildner unter physiologischen Bedingungen

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 057D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorationsmitteln, Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2020 bis 31.12.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 406.245,00 EUR	Projektleiter: Dr. Walther	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Teilprojekt D des Verbundprojektes umfasst folgende Teilaufgaben:

- AP1: Zur Bestimmung sehr kleiner Aktivitätskonzentrationen von ^{228}Ra im Urin werden methodische Arbeiten zur Optimierung einer vorhandenen Methode durchgeführt, um ein für den Routinebetrieb geeignetes radiochemisches Trennverfahren zu entwickeln.
- AP2: Den unter Punkt 4 geplanten Probandenstudien geht die Beschaffung von Paranüssen und geeigneten Heilwässern voran. Zur Charakterisierung der Nahrungsmittel und gleichzeitiger Validierung werden ^{226}Ra und ^{228}Ra mit den entsprechend optimierten Methoden bestimmt und die Analysenwerte mittels Gammaskopimetrie überprüft.
- AP3: Die sorgfältige Vorbereitung der Probandenstudien (Punkt 4) umfasst die Werbung von potentiellen Teilnehmern und deren ausführliche Information über Ablauf und notwendige Aufgaben sowie die Bereitstellung der notwendigen Sachmittel (Behälter für 24-h-Ausscheidungsproben, Protokolle) in ausreichender Menge.
- AP4: In zeitlich genügendem Abstand werden zwei Probandenstudien mit denselben Teilnehmern durchgeführt, in deren Verlauf eine definierte Menge an Paranüssen bzw. Heilwasser zu einem definierten Zeitpunkt verzehrt wird. Nach einem vorgegebenen Zeitplan werden über einen Zeitraum von ca. 35 Tagen 24-h-Ausscheidungsproben (Urin, Stuhl) gesammelt und in sogenannten Verzehrprotokollen die aufgenommenen Nahrungsmittel dokumentiert.
- AP5: Den Probandenstudien schließt sich die sorgfältige Analyse von ^{226}Ra und ^{228}Ra mittels Gammaskopimetrie, Alphaspektrometrie und β -Messung nach radiochemischer Trennung an.
- AP6: Aus den Aktivitätswerten werden die täglichen Ausscheidungsraten, die auf die verzehrte Aktivität normierten Ausscheidungsraten sowie der zeitliche Verlauf der Ausscheidungsraten von ^{226}Ra und ^{228}Ra bestimmt.
- AP7: In enger Zusammenarbeit mit den anderen Teilprojekten werden radiochemische Analysen von Radiumisotopen und ICP-MS-Messungen dreiwertiger Lanthanide durchgeführt sowie Paranüsse und Heilwässer für weiterführende Untersuchungen zur Verfügung gestellt.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Zur Verbesserung der Wiederfindung von $^{226}\text{Ra}/^{228}\text{Ra}$ ist das radiochemische Trennverfahren hinsichtlich des nasschemischen Aufschlusses (1) und des ersten Anreicherungs-schrittes (2) optimiert worden.

(1) Unter Anwendung des Mikrowellenverfahrens sind ca. 50 nasschemische Aufschlüsse unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt worden:

- Probenaufbereitung: gemahlene Nüsse oder Asche der bei 550 °C verbrannten Nüsse
- Staffelung der Einwaage: 0,2 bis 1,0 g
- Chemikalien: 65 % HNO_3 ; 30 % H_2O_2 oder 65 % HNO_3 ; 32 % HCl ; 48 % HF

Von jedem Aufschluss sind Ca, Sr, Ba, Se, La, Eu, Th und U mittels ICP-MS bestimmt worden. Die Erdalkalielemente sind deutliche Gradmesser für die Güte des Aufschlusses, wobei Ba als chemisches Analogon von Ra eine besondere Bedeutung zukommt. Eine Steigerung der Einwaage bei gleichbleibenden Säuremengen kann zu drastischen Verminderung ihrer Konzentration in der Aufschlusslösung führen. Die Verwendung von HF erzielt bei den Nussaschen höhere Konzentrationen an Ca, Sr, Ba in den Aufschlüssen als das System $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{O}_2$.

(2) Bei Aufschlusslösungen mit geringen Salzkonzentrationen kann durch die Kombination der $\text{Fe}(\text{OH})_3$ mit einer CaHPO_4 -Fällung die Wiederfindung der Radiumisotope um 20-50 % gesteigert werden.

Neben Paranüssen sind auch Pekannüsse und Cashewkerne untersucht worden. Während Paranüsse einen durchschnittlichen Glührückstand von 3,7 % aufweisen, liegt dieser für Pekannüssen bei 1,9 % und für Cashewkerne bei 6,2 %.

Paranüsse zeichnen sich im Vergleich zu Cashewkernen und Pekannüssen durch hohe Konzentrationen an Ca, Sr und Ba aus, was auf einen nicht vollständig verstandenen Anreicherungsmechanismus des Paranussbaums zurückzuführen ist:

- Paranüsse: 1600-2200 $\mu\text{g/g}$ Ca, 180-220 mg/g Sr, 1600-2200 $\mu\text{g/g}$ Ba
- Cashewkerne: 350 $\mu\text{g/g}$ Ca, 1 $\mu\text{g/g}$ Sr, 4,4 $\mu\text{g/g}$ Ba
- Pekannüsse: 680 $\mu\text{g/g}$ Ca, 13 $\mu\text{g/g}$ Sr, 4,2 $\mu\text{g/g}$ Ba

Bei der Vergleichsanalyse mit einem anderen Labor sind sechs Lebensmittelaschen auf ^{226}Ra untersucht worden. Nach einem mehrstufigen Aufschluss (HNO_3 , HCl , HClO_4 , HF) von ca. 10 g Asche ist für die sehr kleinen spezifischen Aktivitäten von 1,6-6,5 mBq/g Asche eine sehr gute Übereinstimmung mit nur kleinen Abweichungen von 0,4-5,2 % (Ausnahme: 24,5 %) erreicht worden.

Die Bestimmung von ^{228}Ra sollte auf das Trennverfahren für ^{226}Ra aufbauen, indem sich ein weiterer Trennschritt für die Abtrennung der Tochter ^{228}Ac unter Verwendung von Cer als Träger und Ausbeutetracer über DGA-Resin anschließt. Die Abtrennung von Cer von Ca, Ba, Sr und Ra erfolgt mit einer Wiederfindung von nahezu 100 %. Doch aufgrund der Abtrennung des Cers in den vorangehenden Schritten der Gesamtmethode muss ein anderer Ansatz mit der Kombination von Ba und Cer als Ausbeutetracer für ^{228}Ra bzw. ^{228}Ac erarbeitet werden.

Zwei Vakuumböden mit 12 bzw. 4 Säulenplätzen, entsprechendes Zubehör und zwei stufenlos regelbare Vakuumpumpen sind angeschafft worden. Bisher gibt es 3 Interessenten zur Teilnahme an den zwei Verzehrstudien.

4. Geplante Weiterarbeiten

Abweichend von der Bestimmung von ^{226}Ra soll die Analyse von ^{228}Ra direkt von der Fällung über DGA-Resin und anschließende LSC-Messung von ^{228}Ac erfolgen. Die Kalibrierung der LSC-Messmethode hinsichtlich der Messeffizienz von ^{228}Ac ist aufgrund der Emission sehr ähnlich energieverteilter Beta-Teilchen mit einem ^{89}Sr -Standard geplant.

Zeitnah werden größere Chargen von Paranüssen zur Durchführung von Homogenitätstest mittels Gammaskopmetrie und zur Durchführung der ersten Verzehrstudie erworben.

Die Werbung der Probanden wird abgeschlossen und die erste Verzehrstudie wird vorbereitet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen		Förderkennzeichen: 02 NUK 057E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2020 bis 31.12.2023		Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021
Gesamtkosten des Vorhabens: 317.343,00 EUR		Projektleiter: Raskop

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Nachdem 2020 erfolgreich ein Doktorand akquiriert werden konnte, verzögerte sich Pandemie bedingt seine Anstellung. Aufgrund von Corona Vorschriften und Visum Regelungen, konnte er seine Projektarbeit erst im März 2021 starten. Deshalb könnte eine kostenneutrale Verlängerung notwendig werden, um alle Ziele zu erreichen.

TP5: Die im letzten Berichtszeitraum begonnene Literaturstudie über die zurzeit gängige Inkorporationsüberwachung und Dosisberechnung von Americium und die Auswirkungen bei der Aufnahme in den menschlichen Körper wurde erfolgreich abgeschlossen. Die wichtigsten Expositionspfade (Inhalation, Ingestion) wurden analysiert und beschrieben. Weiterhin wurden auch die am häufigsten benutzten Modelle analysiert. Es wurde ein Kompartiment Modell definiert und als mathematisches Simulationsmodell am KIT implementiert. Erste Rechnungen für die Aufnahme von Americium über die Atemwege zeigen, dass etwa 95 % des Americiums innerhalb von 100 Tagen aus dem Körper ausgeschieden wird. Diese Ergebnisse stimmen mit empirischen Daten aus den Beobachtungen von Unfallopfern überein.

TP6: Dieses Teilprojekt wurde noch nicht gestartet.

4. Geplante Weiterarbeiten

TP5: Nach der erfolgreichen Erstellung und Implementierung eines Kompartiment Modells und der Berechnung der Americium Konzentrationen werden im nächsten Schritt die effektiven Dosen für alle Organe berechnet. Die jetzige Implementierung mit 46 Kompartimenten soll weiter verfeinert werden.

TP6: Der Beitrag zu diesem Teilprojekt startet erst in der 2. Hälfte des Projekts.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Universität Heidelberg, Grabengasse 1, 69120 Heidelberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 058A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt NANOSTRANG: Einflüsse strahleninduzierter, multipler und einzelner spezifisch-targetierter DNA-Strangschäden auf die übergeordnete meso- und nanoskalige Chromatinarchitektur und die Topologie von Reparaturfoci, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 30.09.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 361.100,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Hausmann	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

H1, H2, H3: Vom Verbundpartner Jülich standen Jurkat Zell-Präparate mit 125 IUdR und nicht radioaktiver IUdR Markierung in früher und später S-Phase und Kontrollen zur Analyse zur Verfügung. Die Zellen waren zur Schadensanreicherung in der nächsten G1-Phase eingefroren und Aliquots wurden nach dem Auftauen nach 30 min, 1 h, 3 h und 5 h fixiert. Als Kontrollen wurden Zellen nach 10 Gy low-LET Bestrahlung analysiert. Die geometrischen Daten für γ H2AX und 53BP1 wurden ausgewertet. Für γ H2AX wurde eine höhere Anzahl an Clustern in Heterochromatinumgebung als in Euchromatinumgebung gefunden. Die Reparaturaktivität war in Heterochromatin 1 h nach Reparaturbeginn am aktivsten, wohingegen sie in Euchromatin das Aktivitätsmaximum bereits nach 0.5 h erreichte. Die γ H2AX Clustergrößen und -formationen in Euchromatin und Hete-

rochromatin waren ähnlich. Die 53BP1 Cluster zeigten bei allen IUdR Behandlungen im Vergleich zu γ H2AX eine deutlich größere Signanzahl, was für eine räumliche Überdeckung (Umlagerung) der γ H2AX Cluster spricht. Die γ H2AX Cluster zeigten unabhängig von der IUdR Behandlung immer gleiche Größen, die was auf eine funktionelle Clusterformation hindeutet. Jedoch waren die Cluster bei IUdR Behandlung stets kleiner als nach low-LET Strahlenexposition. Dieses Verhalten lag auch bei 53BP1 vor.

H3: Es wurden Eigenschaften von Heterochromatin an nicht bestrahlten Zellen untersucht und im Zusammenhang mit genetischen Aktivitäten ein Arbeitsmodell über die funktionale Bedeutung der Heterochromatinarchitektur entwickelt (siehe Publikation Erenpreisa et al.).

H1, H2, H3: Zellen wurden in Lösung einem Radiopharmakon mit ^{177}Lu (ca. 100 mGy) ausgesetzt und Markerregionen (γ H2AX, 53BP1, Mre11, pATM) analysiert. Das Clusterverhalten wurde in Bezug auf Heterochromatin (H3K9me3 Marker) bewertet. γ H2AX liegt ca. 90x dichter in den Clustern als außerhalb vor. 53BP1 (130x dichter in den Clustern als außerhalb) überlappt ebenfalls γ H2AX und kommt im Vergleich zu MRE11 vermehrt vor. γ H2AX Cluster kolokalisieren kaum mit den H3K9me3-Signalen, was insgesamt für weniger komplexe Schäden und eine NHEJ-Reparaturpräferenz spricht. Im Gegensatz zu 53BP1 sind MRE11 Cluster im Schnitt ca. 40 % kleiner als die von H2AX und liegen innerhalb von diesen.

H1, H3: Es wurden 3 Zellsysteme hinsichtlich γ H2AX und Heterochromatin (H3K9me3) untersucht: a) normal proliferierende Fibroblasten; b) kontaktinhibierte Fibroblasten (quieszent) aus Langzeitkulturen (6 Monate); c) teilungsreaktivierte Fibroblasten aus Langzeitkulturen. Der Grundzustand der Zelltypen unterschied sich in der Heterochromatinarchitektur. Während Heterochromatin in quieszenten Zellen im ganzen Zellkern relaxiert vorlag, zeigte sich in proliferierenden Zellen eine Netzwerkorganisation des Heterochromatins mit abgrenzbaren Clustern. Nach Bestrahlung mit 2 Gy low-LET glichen a) und b) ihre Architektur kurzfristig (ca. 1,5 h) an. 6 h nach Bestrahlung erwies sich jedoch die jeweilige Vorgeschichte der Zelle als dominant weswegen die Heterochromatinarchitektur sich unterschiedlich weiterentwickelte. Heterochromatin bzw. die Zellen scheinen eine Gedächtnisstruktur entwickelt zu haben, die den Chromatinzustand nach Stressreaktion zurückführt. Zusätzlich wurde die Schadensbildung und -reparatur durch γ H2AX Clusteranalysen untersucht.

H1, H2: Die räumliche Organisation von γ H2AX und pATM wurde in HeLa Zellen nach Hyperthermiebehandlung (43 °C) und Bestrahlung (1 Gy Röntgen) analysiert. Es ließen sich Unterschiede in der γ H2AX-Verteilung und -Clusterung feststellen, wobei es ein regelmäßiges geometrisch und topologisch ähnliches Verhalten bei strahleninduzierten Clustern nicht aber bei thermisch induzierten gibt.

H5: Es wurde begonnen eine beschleunigte Steuerung der optischen Elemente in LapView zu programmieren und die elektronischen Elemente zur schrittgenauen Steuerung von Filterkomponenten zu modernisieren (Zusammenarbeit mit der hauseigenen Elektronikabteilung) und auf das Projekt zu optimieren.

4. Geplante Weiterarbeiten

H1, H2, H3: Fortsetzung der Auswertungen, insbesondere topologische Analysen, und Zusammenfassung der Ergebnisse in Publikationen.

H4: lokalisationsmikroskopische Analysen und Auswertungen.

H5: Fertigstellung der Komponenten und Steuersoftware.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Hausmann M, Neitzel C, Hahn H, Winter R, Falkova I, Heermann DW, Pilarczyk G, Hildenbrand G, Scherthan H, Falk M (2021) Space and time in the universe of the cell nucleus after ionizing radiation attacks: a comparison of cancer and non-cancer cell response. *Med. Sci. Forum* 3: 15. <https://doi.org/10.3390/IECC2021-09219>

Erenpreisa J, Krigerts J, Salmina K, Gerashchenko BI, Freivalds T, Kurg R, Krufczik M, Winter R, Zayakin P, Hausmann M, Giuliani A (2021) Heterochromatin networks: topology, dynamics, and function (a working hypothesis). *Cells* 10: 1582. <https://doi.org/10.3390/cells10071582>

Vortrag (DeGBS Jahrestagung), M. Hausmann: „Chromatin radiation damage response: Perspectives on Schrödinger’s aperiodic crystals of life“ (eingeladener Vortrag anlässlich der Verleihung des Ulrich Hagen Preises der DeGBS an M. Hausmann)

Vortrag (DeGBS Jahrestagung), R. Winter: „Heterochromatin network organization and repair dynamics after DNA radiation damaging analyzed by localization microscopy and algebraic topology“

Zuwendungsempfänger: Universität des Saarlandes, Campus, 66123 Saarbrücken		Förderkennzeichen: 02 NUK 058B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt NANOSTRANG: Einflüsse strahleninduzierter, multipler und einzelner spezifisch-targetierter DNA-Strangschäden auf die übergeordnete meso- und nanoskalige Chromatinarchitektur und die Topologie von Reparaturfoci, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 30.09.2023		Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021
Gesamtkosten des Vorhabens: 244.868,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Rube

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- WPR1: Durch Immunogold-Markierung erfolgt die Visualisierung verschiedener Reparaturfaktoren mittels TEM; hierdurch kann die Bedeutung unterschiedlicher Reparaturwege für die Schadensregulierung euchromatischer und heterochromatischer Brüche untersucht werden.
- WPR2: Durch vergleichende Zuordnung der verschiedenen Graustufen zu Eu- und Heterochromatin kann die Chromatindichte im TEM eingeschätzt werden.
- WPR3: Die Chromatin-Konformation an den unterschiedlichen Schadensorten kann durch den Nachweis verschiedener Histon-Modifikationen zusätzlich charakterisiert werden.
- WPR4: Durch die Markierung der freien Bruchenden mittels modifizierter TUNEL Analyse kann die Verteilung der strahleninduzierten DSBs im Zellkern direkt nachgewiesen werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In Kooperation mit dem Verbundpartner Jülich wurden die Protokolle für die Fixierung und Einbettung der TEM Proben nach der ^{125}I UdR Markierung der Zellen weiter verbessert. Nach Optimierung konnten Zell-Proben mit guter Qualität und insbes. ohne Artefakte generiert werden. Vom Verbundpartner Jülich wurden Jurkat Zell-Präparate mit Inkorporation des Radionuklids ^{125}I UdR und nicht radioaktiver IudR Markierung (als Kontrollen) in früher und später S-Phase zur Verfügung gestellt. Die Zellen waren zur Schadensanreicherung in der nächsten G1-Phase eingefroren worden und Aliquots wurden für die TEM Analyse zu verschiedenen Zeitpunkten (5 min; 30 min; 1 h; 8 h) fixiert. Darüber hinaus wurden zum Vergleich Jurkat Zellen mit 1 Gy bzw. 2 Gy bestrahlt (niedrig-LET Strahlung) und nach 5 min, 30 min, 1 h und 8 h für die TEM Analysen fixiert.

Die ersten TEM-Ergebnisse der ^{125}I UdR markierten Zellen zeigen, dass der sehr frühe Zeitpunkt (5 min nach dem Auftauen) nur sehr wenige Schäden mit den Markern pKu70 und 53BP1 anzeigt; nach 30 min sind deutlich mehr Schäden nachweisbar, und das Schadens-Maximum zeigt sich bei 1 h nach dem Auftauen. Die eingefrorenen Zellen müssen zunächst ihre normalen physiologischen Prozesse im Rahmen ihrer Erwärmung wieder aufnehmen; dementsprechend erfordert die effektive Schadendetektion zunächst etwas Zeit, um die DNA-Reparaturfaktoren an den Schadensort zu rekrutieren. Das typische Schadensmuster zeigt einzelne pKu70 Beads (die noch unreparierte Brüche markieren) und einzelne 53BP1 Beads (die auch bereits reparierte Brüche anzeigen) immer in Randbereichen des Heterochromatins, aber nicht im kompakten Heterochromatin. Bei ^{125}I UdR Inkorporation in der späten S-Phase zeigen die Zellen hingegen deutlich mehr DNA Schäden, wahrscheinlich aufgrund der Akkumulation der Zerfälle im dicht kompakten Heterochromatin. Bemerkenswerterweise finden sich keine Anhäufungen (Cluster) von pKu70 oder 53BP1 (wie dies beispielsweise bei hoch-LET Strahlung beobachtet wurde); möglicherweise da die Reichweite der Auger-Elektronen mit ca. 2 nm zu gering ist um gleichzeitig multiple Brüche zu induzieren.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Markierung von weiteren DNA-Schadensmarkern des nicht-homologen End-Joinings (NHEJ) und der homologen Reparatur soll etabliert und die TEM-Auswertungen sollen entsprechend fortgesetzt werden. Ggf. Etablierung der automatisierten Auswertung der Immungold-Beads zur Quantifizierung der Reparaturfaktoren. Die Ergebnisse sollen zu Publikationsmanuskripte zusammengefasst werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Focused Ion Microbeam Irradiation Induces Clustering of DNA Double-Strand Breaks in Heterochromatin Visualized by Nanoscale-Resolution Electron Microscopy; Lorat Y, Reindl J, Isermann A, Rube C, Friedl AA, Rube CE. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 16;22(14):7638. doi: 10.3390/ijms22147638. *Int J Mol Sci.* 2021. PMID: 34299263

Nuclear Fragility in Radiation-Induced Senescence: Blebs and Tubes Visualized by 3D Electron Microscopy; Freyter BM, Abd Al-Razaq MA, Isermann A, Dietz A, Azimzadeh O, Hekking L, Gomolka M, Rube CE. *Cells.* 2022 Jan 13; 11(2):273. doi: 10.3390/cells11020273. *Cells.* 2022. PMID: 35053389

Zuwendungsempfänger: Forschungszentrum Jülich GmbH, Wilhem-Johnen-Str., 52428 Jülich		Förderkennzeichen: 02 NUK 058C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt NANOSTRANG: Einflüsse strahleninduzierter, multipler und einzelner spezifisch-targetierter DNA-Strangschäden auf die übergeordnete meso- und nanoskalige Chromatinarchitektur und die Topologie von Reparaturfoci, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2020 bis 30.09.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 255.775,18 EUR	Projektleiter: Dr. Kriehuber	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Mittels Auger-Elektronen-Emitter-markierten Oligonukleotiden und Basenanaloga werden in ausgewählten Zelllinien gezielt DNA-Schäden induziert. Über spezifische Markierungstechniken sowie die Auswahl von Oligonukleotiden können dabei an definierten Orten im Genom neben einzelnen auch multiple DNA-Schäden induziert werden. Mittels hochauflösenden Mikroskopieverfahren (Fluoreszenz-Lokalisationsmikroskopie (Teilprojekt Heidelberg) und Transmissions-Elektronenmikroskopie (Teilprojekt Homburg)) werden die topologischen Veränderungen der Chromatinumgebung nach erfolgter Schädigung und während der darauffolgenden Reparaturprozesse systematisch in der näheren und ferneren Umgebung des Schadensortes untersucht. Hierzu werden Hetero- und Euchromatin mittels Antikörper sowie repetitive Sequenzen mittels fluoreszenten Oligonukleotiden spezifisch markiert und analysiert. Topologien der Strangbrüche (Bruchenden), Targetregionen (γ H2AX-Foci) und Reparaturfoci (Rekrutierung von relevanten DNA-Reparaturproteinen) werden mittels hochauflösender Mikroskopieverfahren detektiert und mittels mathematischer Verfahren analysiert. Durch systematischen Vergleich sollen charakteristische Parameter der Chromatin- und Reparaturfoci-Architektur ermittelt und die Bedeutung für den Reparaturverlauf und der intrinsischen Strahlenresistenz der ausgewählten Zellen korreliert werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- G1: Etablierung geeigneter Zelllinien.
- K1.1: Induktion von DNA Doppelstrangbrüchen im Eu- und Heterochromatin.
- K1.2: Setzen spezifischer DNA-Schäden in alpha-Satelliten.
- K1.3: Spezifische DNA-Schädigung in ALU-/L1-Elementen.
- K2: Quantifizierung der DNA Schäden mittels 53BP1 Antikörperfärbung.
- G2: Erstellung von Zusammenfassungen (Berichte) und Publikationen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

K1.1: Um, wie vom Kooperationspartner Heidelberg vorgeschlagen, Doppelstrangbrüche in Abhängigkeit vom Chromatinstatus zu untersuchen, wurde die Co-Färbung von 53BP1 mit H3K9me3 (Heterochromatin) etabliert und optimiert. Danach wurden fixierte und bestrahlte

G1-Zellen, die zuvor mit ^{125}I -UdR in der frühen bzw. späten S-Phase puls-gelabelt wurden, bzgl. 53BP1/H3K9me3 co-gefärbt und an den Kooperationspartner verschickt.

Des Weiteren wurden Zellen synchronisiert und in der späten S/G2M Phase eingefroren bzw. auf Eis mit 3 Gy und 10 Gy gamma-bestrahlt und anschließend zu verschiedenen Zeitpunkten für die Elektronen- bzw. Fluoreszenzmikroskopie fixiert. Dabei zeigte sich, dass ein G2-Arrest bis zu 5 h nach Bestrahlung induziert wurde. Nach Bestrahlung wurden die fixierten Proben für die Elektronenmikroskopie an den Kooperationspartner verschickt.

K2: Zellen wurden mit ^{125}I -UdR in der frühen bzw. späten S-Phase puls-gelabelt und, nachdem sie in die G1-Zellzyklusphase eingewandert waren, zur Akkumulation von radioaktiven Zerfälle eingefroren. Nach dem Erreichen von definierten Zerfällen pro Zelle (AZ) wurden die Zellen aufgetaut und zu definierten Zeiten fixiert, mit γ -H2AX Antikörpern „gefärbt“ und analysiert. Als interne Kontrollen dienten G1-Zellen, die zuvor auf Eis gamma-bestrahlt wurden.

Alle exponierten Proben zeigten 1 h nach Exposition ein γ H2AX-Foci Maximum pro Zelle; genauer wurden 20 Foci (späte S(G1) nach 158 AZ), 17 Foci (frühe S(G1) nach 125 AZ) bzw. 14 Foci (G1-Zellen nach 2 Gy Gammastrahlung auf Eis) detektiert. Die dazugehörigen drei Kontrollen zeigten dagegen zum gleichen Zeitpunkt nur ca. 0,3 Foci. Die mit ^{125}I -UdR exponierten Zellen, die ca. 2000 Zerfälle akkumulierten, wurden mittels Durchflusszytometrie analysiert, wobei ca. 76-84 % der Zellen 1 h nach Auftauen ein starkes γ H2AX-positives Signal zeigten, welches gleichzeitig, indirekt, belegt, dass ein Großteil der Zellen mit ^{125}I -UdR erfolgreich markiert war.

K1.1, K1.2 und K1.3: Um radioaktive Zerfälle im nicht eingefrorenen Zustand akkumulieren zu können, wurden Zellen über mehrere Tage bei 4 °C unter Verwendung verschiedener Puffersysteme inkubiert (Hibernationsexperimente) und danach wieder in Kultur genommen. Experimente mit verschiedenen Puffern zeigten teils hohe Apoptoseraten von >90 %. Durch den Zusatz von Deferoxamin (DFO) in den Puffern konnte die Apoptoseraten erfolgreich verringert werden, wobei dies bei Proben mit TiProtec- bzw. PlegiStore mit 0,25 mM DFO-Zugabe am effektivsten zu beobachten war mit nur ca. 30 % bzw. 38 % apoptotischen Zellen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Das Schadensmaß der exponierten Zellen hinsichtlich DNA Doppelstrangbruch-Induktion wird in weiteren Experimenten weiterführend quantifiziert. Experimente mit ^{125}I -UdR-Markierung in der frühen bzw. späten S-Zellzyklusphase mit anschließenden Einlaufen der Zellen in die G1-Zellzyklusphase werden durchgeführt. Des Weiteren sollen bereits eingefrorene G2/M- und G1-Zellen auf Trockeneis gamma-bestrahlt, aufgetaut und zur weiteren Analyse fixiert werden. Darüberhinaus soll die Antikörperfärbung für MRE11 etabliert und die Doppelfärbung mit γ H2AX-Antikörpern optimiert werden. Weitere Co-Antikörperfärbungen für γ H2AX/53BP1 sowie mit H3K9me3/ γ H2AX sollen etabliert werden. Nach Optimierung der verschiedenen Antikörperfärbeprotokolle sollen diese auf gamma- und ^{125}I exponierten Zellen angewendet und die Zellproben den Kooperationspartnern zur Verfügung gestellt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Unverricht-Yeboah, M.: Induction of chromosomal aberrations after exposure to the Auger electron emitter Iodine-125, the β -emitter Tritium and Caesium-137 γ -rays, Kurzvortrag, Jahrestagung DeGBS 2021, virtuell, 2021

Zuwendungsempfänger: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Oberschleißheim		Förderkennzeichen: 02 NUK 061A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 31.12.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 897.237,00 EUR	Projektleiter: Dr. Selmansberger	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

In AP1 sollen aus existierenden und neu generierten Transkriptomdaten veränderte Stoffwechselwege in Abhängigkeit von der therapeutischen Strahlenantwort identifiziert werden. Die Verknüpfung mit Metabolitdaten (MALDI-MSI, ICR-MS) derselben Patienten soll zu einem integrierten Transkriptom-Metabolit-Netzwerk (Gen-Metabolit-Netzwerk) führen und die Identifikation von Zielstrukturen zur Modulation der Strahlenantwort ermöglichen. Integration von Metabolit- und Transkriptomdaten, generiert aus *in vitro*, *in vivo* und klinischen Proben.

In AP4 soll eine umfassende Tiefen-Charakterisierung der Metabolome aus den Patientenproben (Tumor- und Normalgewebe, Serum, Speichel) gewonnen werden. Auf Basis der daraus resultierenden Daten sollen sowohl veränderte Stoffwechselwege in ihrer Gesamtheit als auch einzelne Markermoleküle zur Patientenstratifizierung im Hinblick auf die Therapieantwort erarbeitet werden. Metabolische Marker sollen daraufhin in Serumproben gezielt verfolgt und validiert werden. Ziel ist die Erarbeitung von systemisch zirkulierenden Biomarkern, die eine individuelle Vorhersage der Strahlenantwort erlauben. Des Weiteren werden in AP4 zeitaufgelöste Metabolitenprofile der *In-vitro*- und *In-vivo*-Modelle erstellt und mit Daten der anderen Arbeitspakete integriert.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Das Projektteam konnte durch die Einstellung eines Doktoranden mit hervorragenden Kenntnissen in der bioinformatischen Datenanalyse verstärkt werden. Es wurde ein detailliertes Konzept für das Promotionsprojekt entwickelt, welches unter anderem die Analyse von RNAseq Daten aus Xenograft-Resektaten beinhaltet. Im Berichtszeitraum wurde ein Analysekonzept und eine Publikationsstrategie in Zusammenarbeit mit den anderen Projektpartnern anhand der Cal33-Xenograft Daten erarbeitet sowie die Datengenerierung für die SSC040 Zelllinie durchgeführt (AP3). Die Analyse von transkriptomischen Daten aus klinischen HNSCC Proben (TCGA und eigenes Kollektiv) ermöglichte eine metabolische Charakterisierung mittels einer individuellen Anreicherungsanalyse auf „KEGG metabolic pathways“ und deutet auf das Vorliegen verschiedener metabolischer Subtypen in HNSCC hin. Zur Erweiterung des eigenen klinischen Kollektivs wurden RNAseq Libraries aus Tumormproben (n = 60) generiert. Um die m/z-Spezies in den vorliegenden MALDI-MSI Daten zu annotieren, wurden klinische Samples von „fresh frozen“ Tumorgewebe vorbereitet und an AP4 übergeben.

AP4: Hochaufgelöste Massenspektren des HNSCC Zelllinienpanels (n=14, aus AP1) enthielten 3778 massenspektrometrische Signale, die durch eindeutige Summenformeln beschrieben werden konnten. Mittels Varianzanalysen (ANOVAs), Primärkomponenten Analysen sowie k-Nearest Neighbor Netzwerk Analysen (KNN) konnten die Zelllinien metabolisch charakterisiert werden. Sechs Zellkultur-Gruppen sind insbesondere durch schwefelhaltige Metabolite sowie durch mehrere Varianten von Aminosäuren, Lyso-PEs, Lyso-PCs und Carnitine charakterisiert. Der distinkte Metabolismus schwefelhaltiger Substanzen, die für die zelluläre Antwort auf oxidativen Stress und den Energiemetabolismus von Bedeutung sind, trägt somit weiter zur funktionellen Aufklärung der unterschiedlichen Strahlensensitivitäten bei. Des Weiteren starteten Arbeiten, um den Einfluss des CD44v6 Rezeptors auf den Metabolismus und des Lipidoms zu erfassen (Zusammenarbeit mit AP3/AP1). Hierzu wurden 12 T FT/ICR MS und LC-MS Spektren vollständig erzeugt und ausgewertet. Es wurde eine innovative Datenauswertung, die gezielt nach peroxidierten Lipiden und deren Produkte sucht, entwickelt und umgesetzt. Die Datenvisualisierung für die Publikation wird gegenwärtig abgeschlossen. Ein Protokoll für eine in der Klinik einfach durchzuführende Speichelprobenentnahme und eine analytisch störungsfreie Analyse wurde in enger Absprache mit den Klinikern der LMU (AP3) definiert und wird derzeit validiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Weitere Charakterisierung der metabolischen Subtypen in HNSCC auf transkriptomischem Level mit Hilfe eines vergrößerten klinischen Kollektivs. Integration weiterer molekularer Daten wie genomischer Mutations- und Kopienzahldaten, massenspektrometrischer Daten aus klinischen Proben und die Klassifikation der vorliegenden Zelllinien in metabolische Subtypen, als Vorbereitung zur *in vitro/in vivo* (AP1, AP2, AP3) Charakterisierung der metabolischen Subtypen und spezifischer massenspektrometrischer Messungen (AP4). Abschließende Analyse der RNAseq Xenograft Daten aus Cal33 und SSC040 Zelllinien, mit dem Ziel der funktionellen Charakterisierung der vorliegenden Behandlungsgruppen (Metformin Behandlung und/oder Bestrahlung). Stratifikation von Patientenkollektiven mittels therapieassoziiertes 5-miRNA Signatur und Identifikation von differentiellen Netzwerkmodulen zwischen der prognostischen Hoch- und Niedrigrisikogruppen, nach Integration von miRNA sowie mRNA Expressionsdaten, mit dem Ziel potentielle Zielstrukturen und Wirkstoffe zur Modulation der (Strahlen-)Therapieantwort zu identifizieren.

AP4: Die Selektion geeigneter HNSCC Zelllinien und die Definition der korrespondierenden Bestrahlungsexperimente müssen auf Basis der gegenwärtigen Ergebnisse beschlossen werden. Die Metabolomanalysen der Zelllinien-spezifischen Strahlenantworten sind durchzuführen. Die Eignung des gewählten Protokolls für die Speichelsammlung vor OP wird zeitnah geprüft.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 1, 45147 Essen	Förderkennzeichen: 02 NUK 061B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt B	
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung	
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 31.12.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021
Gesamtkosten des Vorhabens: 610.514,00 EUR	Projektleiter: Dr. Matschke

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das übergeordnete Ziel dieses Verbundprojekts ist die Identifizierung von Stoffwechselprozessen, die die zelluläre Strahlenantwort und das Therapieansprechen in Tumorgewebe von Kopf-Hals Tumoren beeinflussen. Stratifizierung von Patienten mittels metabolischer Marker und Modulation der Strahlenantwort durch Perturbation von metabolischen Zielstrukturen *in vitro* und *in vivo*. Etablierung eines prospektiven klinischen Kollektivs mit Gewebe-, Blut- und Speichelproben. Im Verbundprojekt METABOLiST, bestehend aus 3 Partner (HMGU, LMU München und IFZ Essen) werden Vorarbeiten und Daten aus dem BMBF-geförderten Projekt ZiSStrans aufgegriffen und neu generierte Daten und Erkenntnisse zwischen den Projekten ausgetauscht. Dabei soll der wissenschaftliche Nachwuchs gefördert und die Systembiologie und metabolische Forschung in die Strahlenforschung integriert werden.

Im Teilprojekt AP2 sollen metabolische Anpassungsreaktionen von Tumor- und Normalgewebszellen nach Exposition gegenüber ionisierender Strahlung *in vitro* in Echtzeit systematisch charakterisiert werden. Außerdem soll die funktionelle Relevanz der für die Radiosensitivität als kritisch identifizierten Gen/Metabolit-Netzwerke überprüft und die Eignung identifizierter metabolischer Engpässe als Target für die therapeutische Modulation der Radiosensitivität validiert werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP2: Die erforderliche Optimierung der experimentellen Parameter für die Messung der basalen metabolischen Veränderungen mittels Seahorse XFe96 Bioanalyzers ist für 14 von 14 HNSCC Zelllinien abgeschlossen. Die systematische Charakterisierung der Zeitaufgelösten Strahleninduzierten metabolischen Veränderungen dauert momentan noch an.

Im Verbund METABOLiST wird die, im ZiSstrans als einer von 3 HNSCC-Patientenproben mit jeweils 5 Subklonen radiobiologisch charakterisierte HNSCC-Patientenprobe mit einem metabolischen Resistenz-Phänotyp, einer systematischen metabolischen Untersuchung *in vitro* unterzogen. Dazu ist die erforderliche Optimierung der experimentellen Parameter für die Messung der basalen metabolischen Veränderungen mittels Seahorse XFe96 Bioanalyzers abgeschlossen und die Analyse von zeitaufgelösten Strahleninduzierten metabolischen Veränderungen gestartet. Als eine weitere Brücke zum Verbundprojekt ZiSstrans werden *in vitro* Daten zum Einfluss einer Perturbation des Komplex-I der Atmungskette durch Metformin auf die Radiosensitivität der HNSCC Zelllinien generiert. Hier wird eine Zeitaufgelöste Analyse von Strahleninduzierten systemischen metabolischen Veränderungen mittels Seahorse XFe96 Bioanalyzers durchgeführt. Die generierten Daten befinden sich derzeit in der Auswertung. Zusätzlich werden Proben für die Genexpressionsanalysen mittels RNASeq (für AP1) und Massenspektrometrie-Untersuchungen mittels LC/MS (für AP4) generiert und werden in der demnächst an die Projektpartner für die Analyse übergeben.

Die Einarbeitung der Doktorandin in die für das Projekt erforderlichen Methoden, u. a. die Kultivierung der HNSCC Zelllinien sowie deren Kryokonservierung, metabolische Charakterisierung mittels Seahorse Bioanalyser als auch die methodische Vorbereitung der Proben für die Massenspektrometrie-Untersuchungen (AP4) und Genexpressionsanalysen mittels RNASeq (AP1) ist erfolgt.

Das halbjährliche Treffen des Verbundes METABOLiST fand virtuell am 25.11.2021 statt. Vom Partner IFZ Essen nahmen J. Matschke und K. Eul teil.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die geplante Weiterarbeit folgt dem Arbeitsprogramm.

5. Berichte, Veröffentlichungen

J. Matschke eingeladener Vortrag im Rahmen eines Agilent Webinars am 21.09.21; Titel: Identification of metabolic mechanisms driving cancer cell radiation resistance and associated therapeutic opportunities

J. Matschke eingeladener Vortrag auf der virtuellen Jahrestagung der DeGBS am 28.09.21; Titel: Dissecting the metabolic response of cancer cells to ionizing radiation reveals metabolic bottlenecks of cancer cells exposed to radiotherapy

J. Matschke eingeladener Vortrag im Rahmen der Fördervereinssitzung des Instituts für Zellbiologie (IFZ) am 29.09.21; Titel: Metabolische Abhängigkeiten als molekulares Ziel zur Überwindung der Strahlenresistenz

Publikationen:

Kryzstofiak A, Szymonowicz K, Hlouschek J, Xiang K, Waterkamp K, Larafa S, Goetting I, Vega-Rubin-de-Celis S, Theiss C, Matschke V, Hoffmann D, Jendrossek V, Matschke J.: Metabolism of Cancer Cells Commonly Responds to Irradiation by a Transient Early Mitochondrial Shutdown. *iScience* 2021 Oct 28;24(11):103366. doi: 10.1016/j.isci.2021.103366

Hansel C., Hlouschek J., Xiang, K., Melnikova M., Thomale J., Helleday T., Jendrossek V., Matschke J.: Adaptation to Chronic-Cycling Hypoxia Renders Cancer Cells Resistant to MTH1-Inhibitor Treatment Which Can Be Counteracted by Glutathione Depletion. *Cells*. 2021 10(11), 3040. doi: 10.3390/cells10113040

Zuwendungsempfänger: Klinikum der Universität München, Marchionenstr. 15, 81377 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 061C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2021 bis 31.12.2023	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 454.653,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Lauber	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

Folgende Ziele und Arbeitspakete wurden im Projektantrag formuliert:

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im berichteten Zeitraum fand der experimentelle Forschungsbetrieb am LMU Klinikum pandemiebedingt immer noch mit leichten Einschränkungen statt. Um Patient*innen und klinisch tätiges Personal zu schützen, wurden die Home-Office-Regelungen für das forschende Personal verlängert. Experimentelles Arbeiten war nur in reduzierter Form des Normalbetriebs möglich. Dies betraf weiterhin vor allem die im Projekt geplanten tierexperimentellen Arbeiten, da von behördlicher Seite mit Nachdruck empfohlen wurde, tierexperimentelle Arbeiten auf ein absolutes Minimum zu beschränken (um bei einem eventuellen Covid-19-Ausbruchsgeschehen vorzeitige Versuchsabbrüche zu vermeiden). Allerdings konnten weitere Verzögerungen der Projektbearbeitung verhindert werden, da Auswertearbeiten, der geplante Tierversuchsantrag, Manuskripte und Publikationen auch mit eingeschränktem experimentellem Betrieb finalisiert werden konnten.

Der Tierversuchsantrag für die vorgesehenen Arbeiten wurde fertiggestellt und bei der zuständigen Behörde eingereicht. Er befindet sich aktuell in Begutachtung. Parallel wurden weitere Schnittstellen zum BMBF-Verbundprojekt ZiSStrans (02NUK047) identifiziert und ausgearbeitet. Hierzu gehören bereits bewilligte tierexperimentelle Vorhaben und Projektansätze mit bereits vorliegenden hochdimensionalen Datensätzen:

Aus einer im Berichtszeitraum veröffentlichten gemeinsamen Publikation mit dem ZiSStrans-Verbund (Schoetz et al. Cell Death Dis 2021) liegen RNA-Sequenzierungsdaten von HNSCC-Xenotransplantaten vor, die mit Radiotherapie +/- Perturbation des Komplex-I der Atmungskette durch Metformin behandelt wurden. Die Kombinationstherapie war mit einer signifikanten Verbesserung des Radiotherapie-Erfolgs verbunden, und die RNA-Seq-Daten wurden an den Partner HMGU für gezielte Auswertungen im Hinblick auf Veränderungen von Stoffwechselprozessen weitergegeben. Mit analogem Behandlungsschema wurden in Zusammenarbeit mit dem Partner IFZ Essen weitere In-vivo-Proben von Xenotransplantaten anderer HNSCC-Zelllinien für RNA-Sequenzierungsanalysen generiert und zur Auswertung an den Partner HMGU weitergegeben.

Eine weitere Schnittstelle zum ZiSStrans-Verbund (02NUK047) ließ sich über die metabolischen und lipidomischen Implikationen der Expression eines Stammzelloberflächen-Rezeptors in HNSCC-Modellen identifizieren. Es wurden Zellkulturproben +/- Rezeptor-Knockdown und +/- Bestrahlung generiert, die vom Partner HMGU hochauflösenden Massenspektrometrie-Untersuchungen (12T-FT/ICR-MS-Spektren) und LC/MS-Lipidom-Analysen unterzogen wurden. Die Auswertungen bzw. Ergebnisse wurden in engem Austausch mit dem Partner HMGU besprochen und befinden sich aktuell in Finalisierung.

Ebenfalls als Schnittstelle zum ZiSStrans-Verbund (02NUK047) wurde aus Heterogenitätsanalysen in primären HNSCC-Kulturen aus Patientenmaterial eine Assoziation von Radioresistenz mit der transkriptomischen Anreicherung bestimmter metabolischer Stoffwechselwege identifiziert. Die zugehörigen HNSCC-Kulturen (Explantatkultur aus einem Patienten mit je 5 isolierten Subklonen) wurden zur weiteren metabolischen Charakterisierung an den Partner IFZ Essen weitergegeben.

Die aus dem ZiSStrans-Verbund hervorgegangene Publikation zur eingeschränkten Robustheit der Plattierungseffizienz-basierten Auswertung von Klonogenitätsdaten (Brix et al. Radiat Oncol 2020) hat unter den strahlenbiologischen Kolleg*innen große Aufmerksamkeit gefunden. Auf Basis dieser Publikation wurden wir eingeladen, das Standard-Protokoll der Methode (Franken et al. Nature Protocols 2006) zu überarbeiten. Die entsprechende Publikation wurde 2021 von Mitgliedern des ZiSStrans- und des METABOLiST-Konsortiums (Partner HMGU und Partner LMU) erstellt und veröffentlicht (Brix et al. Nature Protocols 2021). Da es sich hierbei um ein zentrales Untersuchungsverfahren der Strahlenbiologie mit großer Bedeutung für verschiedene Unterdisziplinen handelt, ist dies als ganz besonderer Erfolg der beiden Konsortien zu werten.

Die Sammlung klinischer Proben findet – wie im Projektantrag beschrieben – im Rahmen der klinischen Kooperationsgruppe "Personalisierte Radiotherapie von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region" statt.

Sonstiges:

Das erste halbjährliche Treffen des Verbunds fand virtuell am 26.11.2021 in Anbindung an das ZiSStrans-Treffen statt. Zusätzlich wurden verschiedene abstimmende Videokonferenzen abgehalten. Für den Partner LMU Klinikum nahmen jeweils Nikko Brix (PostDoc) und Prof. Dr. Kirsten Lauber (Projektleiterin) teil.

4. Geplante Weiterarbeiten

Das Projekt wird wie im Projektantrag geplant weiterbearbeitet. Die bisherige Verzögerung des Projektvorhabens beim Projektpartner LMU Klinikum liegt bei 4 Monaten und wurde bereits berichtet. Weitere Verzögerungen konnten trotz des immer noch eingeschränkten experimentellen Betriebs verhindert werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Kongressbeiträge:

Covid-19-bedingt fand die Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biologische Strahlenforschung (DeGBS) virtuell statt. Folgender Beitrag aus METABOLiST wurde vorgestellt: Plating efficiency-based analysis of clonogenic survival data is severely impaired by cellular cooperation. Brix, N, Samaga, D, Hennel, R, Gehr, K, Zitzelsberger, H, Lauber, K; DeGBS Jahrestagung 2021 (virtuell)

Publikationen:

Brix N, Samaga D, Belka C, Zitzelsberger H, Lauber K. (2021): Analysis of clonogenic growth in vitro. Nature protocols. 16(11):4963-91

Schoetz U, Klein D, Hess J, Shnayien S, Spoerl S, Orth M, Mutlu S, Hennel R, Sieber A, Ganswindt U, Luka B, Thomsen AR, Unger K, Jendrosseck V, Zitzelsberger H, Bluthgen N, Belka C, Unkel S, Klingner B, Lauber K. (2021): Early senescence and production of senescence-associated cytokines are major determinants of radioresistance in head-and-neck squamous cell carcinoma. Cell Death Dis. 12(12):1162

Zuwendungsempfänger: Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 064A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovasculatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2021 bis 31.01.2025	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.182.531,00 EUR	Projektleiter: Dr. Sievert	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In diesem Verbundprojekt sollen akute und chronische, lokale und abkopale Strahlenschäden an Endothelzellen und Perizyten aus gesunden und malignen Geweben systematisch untersucht werden und mit Effekten auf das Immunsystem korreliert werden. Im vorliegenden Teilprojekt sollen Endothelzellen und Perizyten aus dem Herzen, Gehirn und Glioblastom nach Bestrahlung (Einzeldosen: 0, 8, 16 Gy, fraktionierte Dosen: 0, 4 x 2, 8 x 2 Gy) vergleichend analysiert werden. Vorarbeiten aus dem vorangegangenen Verbundprojekt weisen darauf hin, dass ionisierende Strahlen eine chronische Inflammation am Herz-Endothel auslösen, die u. a. über PPAR alpha reguliert wird. Zudem reagieren Endothelzellen und Perizyten aus langsam/nicht proliferierenden gesunden und proliferierenden Tumor-Geweben auf ionisierende Strahlung unterschiedlich. Daher sollen im aktuellen Forschungsvorhaben die Wirkungen von PPAR alpha regulierende anti-inflammatorische und anti-tumorale Substanzen wie Fenofibrat und Cannabidiol untersucht werden. Dabei werden Endothelzellen und Perizyten aus gesunden langsam/nicht proliferierenden Geweben (Herz, Gehirn) und malignen proliferierenden Geweben (Glioblastom) der Maus nach *in vivo* Bestrahlung isoliert und vergleichend analysiert (Dr. Sievert). Zudem sollen die neurophysiologische Vitalität und Funktionalität an Hirnschnittpräparaten des Hippocampus von Mäusen nach der Bestrahlung und potentiell kompensatorische Effekte von Fenofibrat und Cannabidiol untersucht werden (Prof. Rammes). Neben der Regulation von PPAR alpha und des Fettstoffwechsels liegt der Fokus auf der Untersuchung von Inflammations-, Adhäsions-, Proliferation und Apoptose-Parametern. Ziel des Vorhabens ist es, Normalgewebs-Endothelzellen und Perizyten optimal vor unerwünschten Nebenwirkungen einer Bestrahlung zu schützen und Tumoren-Endothelzellen gegenüber ionisierender Bestrahlung zu sensibilisieren.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- Arbeitspakete 1-6: Strahlentherapie (Dr. Sievert), Arbeitspakete 7-10: Anästhesiologie (Prof. Rammes)
- AP1: Optimierung der Wirkung von Fenofibrat und Cannabidiol auf Endothelzellen und Perizyten nach unterschiedlichen Strahlendosen (Einzeldosis, fraktionierte Dosen) *in vitro*.
- AP2: Vergleichende Analysen der Strahlensensitivität von isolierten Endothelzellen und Perizyten aus proliferierenden Geweben (Glioblastom) und langsam/nicht proliferierenden Geweben (Herz, Gehirn) vor und nach Fenofibrat- bzw. Cannabidiol-Behandlung *in vivo*.
- AP3: Bestimmung des Zelltodmechanismus (Apoptose, Seneszenz) von proliferierenden und langsam/nicht proliferierenden Endothelzellen und Perizyten (Glioblastom, Herz, Gehirn) sowie Tumorzellen nach Bestrahlung vor und nach Fenofibrat- bzw. Cannabidiol-Behandlung *in vivo*.
- AP4: Phänotypische Charakterisierung der Proteinexpression primärer Endothelzellen und Perizyten aus nicht bestrahlten und bestrahlten Gewebe (Herz, Gehirn, Glioblastom) vor und nach Fenofibrat- bzw. Cannabidiol-Behandlung.
- AP5: Histologische und immunhistologische Analysen an Normal- und Tumorgewebe nach Bestrahlung und funktionelle Charakterisierung (tube formation, Ausrichtung unter Flussbedingungen, Lymphozytenadhäsion) primärer Endothelzellen aus nicht bestrahlten und bestrahlten Normal- und Tumor-Gewebe vor und nach Fenofibrat bzw. Cannabidiol-Behandlung.
- AP6: Erfassung der anti-inflammatorischen und anti-tumoralen Effekte von Fenofibrat und Cannabidiol in Kombination mit ionisierender Bestrahlung und Erstellung eines Modells zu den biologischen Mechanismen der strahleninduzierten Pathogenese am Gefäßsystem von Normal- und Tumorgewebe.

- AP7: Quantifizierung der synaptischen Transmission und synaptischen Plastizität (LTP) von Mäusen nach Bestrahlung und Gabe von Fenofibrat oder Cannabidiol.
- AP8: Quantifizierung der Dichte der neuronalen Dornfortsätze (Spine Density) in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis.
- AP9: Bestimmung der Astrozyten-abhängigen Synapseneliminierung.
- AP10: Bestimmung der Mikroglia Polarisation zur Identifizierung neuroinflammatorischer Prozesse.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Mit der CT-bildgestützten Hochpräzisionsbestrahlungsmaschine „Small Animal Radiation Research Platform“ wurde die linke Hirnhälfte von jungen Mäusen (5 Wochen) mit 2, 8 und 20 Gy bestrahlt und nach 3 Tagen, 5 und 10 Wochen bezüglich Funktion (Langzeitpotenzierung (LTP)) und Gefäßdichte im Hippocampus, einer wichtigen Region für Lern- und Gedächtnis-Leistung, analysiert. Um Sehnerven und Nervenzellen im Cerebellum zu schonen, wurde der vordere und hintere Bereiche des Gehirns bei der Bestrahlung ausgeschlossen. Mit dieser Bestrahlungsplanung wurde sichergestellt, dass die linke Hemisphäre (40 %) die komplette Dosis erhielt, während die rechte Hemisphäre (40 %) sowie der vorderer (5 %) und hintere (15 %) Bereich aufgrund von Streustrahlung eine Dosis von 2,7 %, 3 % bzw. 5,4 % bekam. Immunhistologische Färbungen (γ -H2A.X) haben die Bestrahlung des gesamten linken Hippocampus bestätigt. Dadurch konnte erstmalig der Langzeiteffekt der Bestrahlung im Hippocampus untersucht werden, wenn nur ein Hippocampus bestrahlt wurde (AP2 und 5). Im Vergleich zu den nicht bestrahlten Kontrollen (sham) konnten wir 10 Wochen nach der Bestrahlung mit 2, 8 und 20 Gy eine signifikante dosisabhängige Reduzierung von LTP sowie eine reduzierte mikrovaskuläre Gefäßdichte (20 Gy) im bestrahlten Hippocampus zeigen (AP5 und 7). Diese Erkenntnisse (Fan et al.) geben Einblicke in potentielle Strahlenschäden des Gehirns und liefern hilfreiche Strategien für Teilhirnbestrahlungen, um junge Patienten mit Hirntumoren vor kognitiven Schäden zu schützen.

Das etablierte Bestrahlungsprotokoll für junge Mäuse wurde für ältere Mäuse (10 Wochen) angepasst. Das LTP Signal im linken Hippocampus wurde separat nach Bestrahlung (16 Gy) sowie nach täglicher Behandlung mit Cannabidiol bzw. der Trägersubstanz (Kontrolle) nach 4 Wochen analysiert. Im Vergleich zu den nicht bestrahlten Kontrollen konnten wir auch bei älteren Mäusen eine Reduzierung von LTP im bestrahlten Hippocampus nachweisen. Zudem konnten wir zeigen, dass weder die Trägersubstanz (DMSO, Tween, NaCl-Lösung) noch Cannabidiol (100 mg/kg/Körpergewicht) einen Einfluss auf die Induktion von LTP ausübt. Aktuell werden Experimente durchgeführt, die den Effekt von Cannabidiol auf das LTP-Signal von bestrahlten Hirnhälften untersucht (AP5 und 7).

In einem weiteren Projektabschnitt wurden in Zusammenarbeit mit der AG Tapio die Effekte von Fenofibrat auf das Herzgewebe 20 Wochen nach lokaler Herzbestrahlung (16 Gy) mittels Proteomik, Immunblotting und ELISA untersucht (AP2). Wir konnten zeigen, dass Fenofibrat die negativen Effekte der Bestrahlung, die zu Beeinträchtigungen verschiedener Signalwege (Fettstoffwechsel, mitochondriale Atmungskette, Redoxreaktion, Gewebemöostase, endotheliale NO-Signalisierung und Entzündungsreaktion) führen, kompensieren kann (Azimzadeh et al.). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Fenofibrat bei der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen nach einer Strahlenbelastung einen großen Nutzen haben könnte.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Messungen der Funktionalität (LTP) an Hirnschnittpräparaten des Hippocampus sollen fortgeführt werden. Für eine Vergrößerung der Gruppengrößen werden Messungen an Hirnschnittpräparaten durchgeführt, die entweder bestrahlt oder mit Cannabidiol bzw. der Trägersubstanz behandelt wurden. Zudem soll der Effekt von Cannabidiol an bestrahlten Hirnschnittpräparaten bestimmt werden (AP5 und 7).

Mit in vivo Versuchen soll die Wirkung von Cannabidiol auf Tumorzellen untersucht werden. Neben dem Tumorstadium stehen insbesondere Zelltodmechanismen (Apoptose) im Fokus (AP3).

Das Protokoll zur Isolierung von Endothelzellen und Perizyten aus dem Gehirn soll optimiert werden (AP4).

5. Berichte, Veröffentlichungen

Omid Azimzadeh, Vikram Subramanian, Wolfgang Sievert, Juliane Merl-Pham, Kateryna Oleksenko, Michael Rosemann, Gabriele Multhoff, Michael J. Atkinson, Soile Tapio: Activation of PPAR α by fenofibrate attenuates the effect of local heart high dose irradiation on the mouse cardiac proteome. *Biomedicines*. 2021

Hengyi Fan, Wolfgang Sievert, Julian Hofmann, Selina J. Keppler, Katja Steiger, Xènia Puig-Bosch, Bernhard Haller, Gerhard Rammes, Gabriele Multhoff: Partial-brain radiation-induced microvascular cognitive impairment in juvenile murine unilateral hippocampal synaptic plasticity. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2021

Zuwendungsempfänger: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Oberschleißheim		Förderkennzeichen: 02 NUK 064B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2021 bis 31.01.2025	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 739.043,00 EUR	Projektleiter: Dr. Tapio	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Ziel des vorliegenden Projektes ist es, akute und chronische sowie lokale und abkopale Strahlenschäden an Endothelzellen und Perizyten aus gesunden und malignen Geweben zu untersuchen und mit Effekten auf das Immunsystem zu korrelieren. Der Schwerpunkt von dem Teilprojekt B ist es, die mögliche Schutzwirkung von Fenofibrat oder Cannabidiol, beide Agonisten von Transkriptionsfaktor PPAR alpha, vor den späten Strahlenschäden zu untersuchen. Wir werden die Proteom-Antworten von Zellen vergleichen, die aus Herz, Gehirn oder Tumor von scheinbestrahlten und lokal bestrahlten Mäusen mit oder ohne Agonist-Behandlung isoliert wurden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Optimierung der Methoden zu Proteinextraktion und Proteinausbeute.
- AP2: Vergleichende Proteom-Analyse von Endothelzellen und Perizyten aus scheinbestrahlten und bestrahlten Geweben von unterschiedlicher Herkunft mit oder ohne Agonist-Behandlung.
- AP3: Durchführung der Bioinformatik-Analyse der Proteomik-Daten.
- AP4: Validierung der Proteomik-Daten mittels Immunblotting, Enzymaktivitätstests, gezielter Transkriptomik-Analyse und ELISA.
- AP5: Integrierung der Daten zu einem Modell über den biologischen Mechanismus der strahleninduzierten Pathogenese (zusammen mit Teilprojekt 1).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die experimentelle Arbeit mit den Mäusen unter Verwendung von Bestrahlung und Agonisten hat, wie im Tierversuchsantrag (Teilprojekt A) vorgesehen, begonnen. Allerdings haben wir (Teilprojekt B) noch kein isoliertes Zellmaterial aus diesen Versuchen erhalten können. Stattdessen haben wir mit der Optimierung der Proteomik-Plattform unter Verwendung kleinerer Mengen von Material aus früheren Experimenten begonnen.

Stattdessen haben wir mit der Optimierung der Proteomik-Plattform unter Verwendung kleinerer Mengen von Material aus früheren Experimenten begonnen.

Strahleninduzierte Herz-Kreislauf-Erkrankungen werden mit einer metabolischen Änderung des Herzens in Verbindung gebracht, die hauptsächlich auf die Inaktivierung des Transkriptionsfaktors Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor alpha (PPAR α) zurückzuführen ist, wodurch einige Enzyme des Fettstoffwechsels gehemmt werden. Das Ziel dieser Vorstudie war es, die potenzielle schützende Wirkung von Fenofibrat, einem bekannten Agonisten von PPAR α , auf die strahleninduzierte kardiale Toxizität zu untersuchen. Zu diesem Zweck verglichen wir das kardiale Proteom von Fenofibrat- und Placebo-behandelten Mäusen 20 Wochen nach lokaler Herzbestrahlung (16 Gy) mittels markierungsfreier Proteomik-Analyse. Die Beobachtungen wurden durch Immunblotting, Enzymaktivitätstests und ELISA weiter validiert. Die Analyse zeigte, dass die Einnahme von Fenofibrat Signalwege wiederherstellte, die durch die Bestrahlung negativ beeinflusst worden waren, einschließlich die Signalwege des Lipidstoffwechsels, der mitochondrialen Atmungskette, der Redoxreaktion, der Gewebehomöostase, der endothelialen NO-Signalisierung und des Entzündungsstatus. Die hier vorgestellten Ergebnisse deuten darauf hin, dass die PPAR α -Aktivierung durch Fenofibrat die durch die Bestrahlung hervorgerufenen Veränderungen des kardialen Proteoms abschwächt. Diese Ergebnisse deuten auf einen potenziellen Nutzen der Verabreichung von Fenofibrat bei der Vorbeugung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen nach einer Strahlenbelastung hin.

4. Geplante Weiterarbeiten

Demnächst werden wir die vergleichende Proteom-Analyse von Endothelzellen und Perizyten aus scheinbestrahltem und bestrahltem Herz mit oder ohne Fenofibrat- oder Cannabidiol-Behandlung durchführen (Material von Teilprojekt A).

5. Berichte, Veröffentlichungen

Azimzadeh, O., von Toerne, C., Subramanian, V., Sievert, W., Multhoff, G., Atkinson, M. J., Tapio, S.: Data-Independent Acquisition Proteomics Reveals Long-Term Biomarkers in the Serum of C57BL/6J Mice Following Local High-Dose Heart Irradiation. *Front Public Health*. 2021 Jul 2;9:678856

Azimzadeh O, Subramanian V, Sievert W, Merl-Pham J, Oleksenko K, Rosemann M, Multhoff G, Atkinson MJ, Tapio S.: Activation of PPAR α by Fenofibrate Attenuates the Effect of Local Heart High Dose Irradiation on the Mouse Cardiac Proteome. *Biomedicines*. 2021 Dec 6;9(12):1845

Zuwendungsempfänger: Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Fahnenbergplatz, 79098 Freiburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 064C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikro- vaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2021 bis 31.01.2025	Berichtszeitraum: 01.07.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 806.321,81 EUR	Projektleiter: Dr. Niedermann	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In diesem Verbundprojekt sollen akute und chronische, lokale und aboskopale Strahlenschäden an Endothelzellen und Perizyten aus gesunden und malignen Geweben systematisch untersucht werden und mit Effekten auf das Immunsystem korreliert werden. In diesem Teilprojekt werden Tumormodelle mit einem bestrahlten und einem nicht bestrahlten Tumor eingesetzt. Zunächst werden die Auswirkungen von nicht-ablativer bzw. ablativer Bestrahlung auf primäre Tumor-Endothelzellen und Tumor-Perizyten mit und ohne Immuntherapie untersucht. Neben dem Zellüberleben und anderen radiobiologischen Parametern soll der Schwerpunkt auf Untersuchungen des bestrahlungsinduzierten inflammatorischen Phänotyps liegen. Dabei sollen auch inflammatorische Effekte der Tumorbestrahlung auf Endothelzellen und Perizyten von Herz und Lunge (systemische inflammatorische Normalgewebseffekte) untersucht werden. Anschließend möchten wir die Effekte einer zusätzlichen Gabe von Fenofibrat und Cannabidiol bei alleiniger Radiotherapie und bei kombinierter Radio- Immuntherapie analysieren. Dabei sollen Dosen von Fenofibrat bzw. Cannabidiol verwendet werden, die einen Schutz von Normalgewebs-Endothelzellen verleihen, und, wenn möglich, auch einen anti-tumoralen bzw. radiosensitivierenden Effekt haben. Neben der Wirkung auf das lokale und aboskopale Tumorwachstum sollen dann wieder die radiobiologischen Effekte auf Tumor- und Normalgewebsendothelien sowie deren Inflammationsstatus untersucht werden. Ziel dieses Teilprojektes ist es, neben der potenziell protektiven Wirkung der PPAR alpha regulierenden Substanzen auf die Mikrovaskulatur von Normalgeweben auch deren Einfluss auf Tumorendothelien und auf die anti-tumoralen Effekte kombinierter Strahlen-/Immuntherapien zu untersuchen. Aufgrund der bekannten anti-tumoralen und strahlensensitivierenden Wirkung dieser Substanzen erwarten wir neben einer Abmilderung der Strahlenschäden an Normalendothelien auch eine bessere Wirksamkeit kombinierter Strahlen- und Immuntherapien.

Zusammenarbeit mit Klinik für Radioonkologie, Klinikum rechts der Isar (TU München) Dr. Sievert (02NUK064A) und mit HMGU Institut für Strahlenbiologie Dr. Tapio (02NUK064B). Folgevorhaben von 02NUK038 „Verbundprojekt Endothelzellen: Effekte niedriger, mittlerer und hoher Strahlendosen auf primäre mikrovaskuläre Endothelzellen unterschiedlicher Normalgewebe.“

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- Tumorbestrahlung (ablativ bzw. nicht-ablativ) +/- Immuntherapie sowie Isolierung von Endothelzellen und Perizyten aus bestrahltem und nicht bestrahltem Tumor sowie Lunge und Herz.
- Erfassung direkter und indirekter genotoxischer Effekte auf Endothelzellen und Perizyten aus bestrahltem und nicht bestrahltem Tumor sowie Lunge und Herz.

- Phänotyp- und Proteom-Analysen (Inflammationsstatus) von Endothelzellen und Perizyten aus bestrahltem und nicht bestrahltem Tumor sowie Lunge und Herz.
- Erfassung antitumorale Effekte nach Tumorbestrahlung +/- Immuntherapie +/- Fenofibrat oder Cannabidiol.
- Radiobiologische Analysen nach Tumorbestrahlung +/- Immuntherapie +/- Fenofibrat oder Cannabidiol.
- Phänotyp- und Proteom-Analysen vor allen Dingen zur Charakterisierung des Inflammationsstatus von Endothelzellen und Perizyten aus bestrahltem und nicht bestrahltem Tumor sowie Lunge und Herz nach Tumorbestrahlung +/- Immuntherapie +/- Fenofibrat oder Cannabidiol.
- Funktionelle Analyse von Endothelzellen unter physiologischen Fluss/Scherstressbedingungen nach Tumorbestrahlung +/- Immuntherapie +/- Fenofibrat oder Cannabidiol.
- Erstellung eines Modells zu den biologischen Mechanismen der strahlen-induzierten Pathogenese an der Mikrovaskulatur mit und ohne Fenofibrat oder Cannabidiol zusammen mit den anderen Teilprojekten.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Wir haben u. a. daran gearbeitet, Protokolle mit geeigneten Settings für die Analyse von isolierten Endothelzellen und Perizyten mittels Mehrfarbendurchflusszytometrie weiter zu verbessern, um eine erhöhte Anzahl an Oberflächen- und anderen zellulären Markern bei geringerer Zellzahl analysieren zu können (Arbeitspaket 1). Des Weiteren sind wir dabei, kombinierte Radio/Immuntherapien in syngenen Mausmodellen zu charakterisieren, für die anti-tumorale Effekte durch Monotherapie mit Fenofibrat bzw. Cannabidiol beschrieben worden sind. Die Therapien basieren auf nicht-ablativer und ablativer hypofraktionierter Bestrahlung (3 x 8 Gy, 1 x 20 Gy). Ein Ziel dabei war, die Isolierung von Tumor-Endothelzellen, Tumor-Perizyten und von malignen Tumorzellen aus bestrahlten und nicht bestrahlten Tumoren zu verbessern. Wir haben strahleninduzierte inflammatorische Veränderungen der Proteinexpression bei diesen isolierten Zellen mittels Durchflusszytometrie bestimmt. Daneben wurde damit begonnen, DNA-Doppelstrangbrüche zu analysieren. Des Weiteren haben wir daran gearbeitet, die Isolierung von Endothelzellen und Perizyten aus dem Herzen zu verbessern.

4. Geplante Weiterarbeiten

In den nächsten Monaten möchten wir die Experimente zur Erfassung inflammatorischer Veränderungen an Endothelzellen und Perizyten aus bestrahlten und nicht bestrahlten Tumoren sowie dem Herzen fortsetzen und geplante Experimente zur Erfassung der Strahlensensitivität von Tumor-Endothelzellen, Tumor-Perizyten und der malignen Tumorzellen des bestrahlten Tumors nach nicht-ablativer (3 x 8 Gy) und ablativer (1 x 20 Gy) RT +/- Immuntherapie im Vergleich zu nicht bestrahlten Mäusen (Sham RT) durchführen. U. a. sollen strahleninduzierte DNA-Reparatur-Foci, Zellzyklusveränderungen, Zelltod und Seneszenz direkt *ex vivo* zu verschiedenen Zeitpunkten nach hRT bestimmt werden. Die Analyse von DNA-Doppelstrangbrüchen, Zelltod und ROS (reaktive Sauerstoffspezies) in Endothelzellen und Perizyten von abkopalem Tumor, Herz und linkem Lungenflügel (potentielle Bystandereffekte) mittels Durchflusszytometrie und Immunhistochemie zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Primärtumorbestrahlung ist ebenfalls geplant. Neben den oben erwähnten möchten wir auch andere RT-Dosis- und Fraktionierungsschemata untersuchen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

E. Firat, G. Niedermann. Abscopal effect by ablative RT on lung metastases in an oligoprogressive tumor model. *Radiotherapy&Oncology* Vol. 161, Suppl. 1, S592-S593
 R. Luo, K. Onyshchenko, L. Wang, E. Firat, G. Niedermann. Comparison of the Potency of Clinically Relevant Platinum Derivatives to Enhance the Abscopal Effect. *Int. J of Radiation Oncology Biology Physics* Vol. 111, issue 3, Suppl. S122

Zuwendungsempfänger: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Oberschleißheim		Förderkennzeichen: 02 NUK 065A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2021 bis 30.09.2024	Berichtszeitraum: 01.10.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 438.975,00 EUR	Projektleiter: Dr. Hürkamp	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Untersuchungsprogramm ist in zwei Arbeitspakete (AP) mit folgenden Themen gegliedert:

AP1.1: (Kerstin Hürkamp, NN (Doktorand), Jochen Tschiersch, Stephanie Combs)

Atem- und Raumluft: Radionuklide in der Atemluft von Patienten und der Raumluft in nuklearmedizinischen Einrichtungen

AP3: (Weibo Li, NN (Doktorand), Kerstin Hürkamp)

Biokinetische Modelle: Biokinetische Modellierung und interne Dosisabschätzung für Klinikpersonal und Patienten auf der Basis experimenteller Messdaten

Das Teilprojekt A befasst sich mit der Erfassung (Messung, Modellierung, Dosimetrie) signifikanter Expositionen durch die Inhalation von Therapienukliden, die mit der Medikation und Versorgung der Patienten betraut sind. Die aufgenommene Strahlendosis ist essentiell für die Abschätzung des quantitativen Gesundheitsrisikos am Arbeitsplatz.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Der Kooperationsvertrag wurde aufgesetzt und final am 18.11.2021 von allen Partnern unterschrieben.

Das Kick-off-Meeting zum Projekt fand am 30.11.2021 als Online-Meeting statt. Kollaborationen mit den Partnern in den Münchner Kliniken und die gemeinsame Nutzung der Labore mit Fa. SARAD GmbH (AP1.2) wurden besprochen. Literaturrecherchen zur Nutzung von Atemmasken für die Messung von Radon in der Atemluft sowie zur Entwicklung von biokinetischen Modellen für ^{223}Ra und ^{225}Ac wurden durchgeführt. Für die biokinetische Modellierung wurde die notwendige Literatur zum Aufsetzen der Modelle nach ICRP (*International Commission on Radiological Protection - Occupational Intake of Radionuclides Series*) gesichtet, die Transfer-Faktoren für die Kompartimentmodelle extrahiert und die Modelle für Radium und Actinium mit allen Folgeprodukten entsprechend der Zerfallsketten von ^{223}Ra und ^{225}Ac für Patienten aufgesetzt.

Die beiden Doktorandenstellen für beide Arbeitspakete wurden ausgeschrieben (<https://www.helmholtz-munich.de/karriere/offene-stellen/index.html>). Die Akquise nach geeigneten Kandidaten läuft.

Ein Projektlaufwerk zum Austausch von Daten mit den Projektpartnern, die Zugriff auf die Datencloud erhalten haben, wurde angelegt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Arbeiten werden entsprechend der Arbeitspaketbeschreibungen fortgeführt. Die Akquise nach geeigneten Bewerbern für die ausgeschriebenen Stellen geht weiter. Die Vorstellungsgespräche werden durchgeführt und Doktorand*inn eingestellt. In AP1.1 werden mit den Kollegen der Fa. SARAD (AP1.2) die gemeinsamen Experimente unter Nutzung der Radonkalibrierkammer in Dresden geplant.

Für das AP3 werden den ICRP-Modellen die Atemwegstrakt-Modelle (HRTM – *human respiratory tract model*) zugefügt, um die biokinetischen Modelle für die Exhalation und Inhalation der Radionuklide anzupassen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 065B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2021 bis 30.09.2024	Berichtszeitraum: 01.10.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 146.857,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Weber	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Sammlung und Analyse von Proben
Patientenuntersuchungen
- AP2: Erstellung und Validierung der kinetischen Modelle auf Basis nichtinvasiver Bildgebung
Möglichkeit der Modellvereinfachung, Parameter-Festlegung
- AP3: Synchronisation der Ergebnisse mit Projektpartnern
- AP4: Evaluation der Ergebnisse und Publikationen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Wir haben mit der Sammlung und Analyse von Patientenproben angefangen und arbeiten an der Erweiterung der Patientenkohorte (AP1).

Für AP2 haben wir mit einem neuen Protokoll zur dynamischer PSMA (prostataspezifisches Membranantigen) PET/CT und PET/MRT Bildgebung begonnen, und zwar in zwei Zeitfenstern – 0-20 min und 20-60 min nach der Radiotracerinjektion direkt im Scanner und mit verschiedener räumlicher Abdeckung, um beide Dynamiken adaptiv erfassen zu können.

Die frühe dynamische Aufnahme (0-20 min) wird in Einbettposition (25 cm, im Scanbereich der Prostata) durchgeführt, um die frühe Radiotracergabe mit hoher zeitlicher Auflösung einzufangen.

Die spätere dynamische Aufnahme (20-60 min) ist eine Teilkörper- bzw. Ganzkörperaufnahme, die im Sweep-Modus und mit fünfminütigen Zeitrahmen durchgeführt wird, um die spätere Radiotraceraufnahme einzufangen.

Zwischen den zwei Aufnahmen bleiben die Patienten im Scanner liegen und bekommen kein Furosemid, um sowohl die intensive Radiotraceranreicherung in der Urinblase während des Scans zu meiden als auch den Patientenkomfort zu erhöhen. Diese Modifikation des klinischen Protokolls ist logistisch anspruchsvoll und erzeugt Datenmengen, die über das klinisch übliche Maß weit hinausgehen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Erweiterung der Patientenkohorte – weitere Sammlung von Proben und deren Analyse, Erstellung der kinetischen Modelle.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Klinikum der Universität München, Marchioninstr. 15, 81377 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 065C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2021 bis 30.09.2024	Berichtszeitraum: 01.10.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 285.199,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Ziegler	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Die ^{225}Ac -PSMA Therapie stellt eine vielversprechende Therapiealternative für das fortgeschrittene Prostatakarzinom bei unzureichendem Ansprechen auf die ^{177}Lu -PSMA dar. Jedoch existiert bisher keine klinische ^{225}Ac -Bildgebung, so dass die Patienten-spezifische Pharmakokinetik und insbesondere die Ausscheidung des ^{225}Ac und seiner Tochternuklide bisher größtenteils unbekannt ist. Zudem dient die Patienten-spezifische Bildgebung als Basis für die individualisierte Dosimetrie. Im Rahmen des Projekts soll eine klinische Bildgebung des ^{225}Ac bzw. der Tochternuklide realisiert und in Kombination mit Probenmessungen (Urin, Blut) die Pharmakokinetik und Dosimetrie des ^{225}Ac untersucht werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Aktuell wird an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des LMU Klinikums die $^{225}\text{Ac}/^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Kombitherapie angeboten. Die Kombination beider Radionuklide soll das Therapieansprechen begünstigen, während ^{177}Lu zusätzlich als Surrogat für die Dosimetrie verwendet werden kann. Durch diese Konstellation ergibt sich im Rahmen des Arbeitspaketes die Möglichkeit des direkten in-vivo Vergleichs der Pharmakokinetik beider Radiotherapeutika. Letzteres ist insbesondere im Hinblick auf die Stabilität des ^{225}Ac -PSMA-Moleküls von großem Interesse. Da die therapeutische Aktivitätsmenge des ^{177}Lu -PSMA die des ^{225}Ac -PSMA deutlich übersteigt (z. B. Schema 1000 MBq ^{177}Lu -PSMA und 8 MBq ^{225}Ac -PSMA) wird in der kombinierten $^{177}\text{Lu}/^{225}\text{Ac}$ -Bildgebung die untere Gammalinie der ^{225}Ac -Zerfallskette ausgehend von dem Tochter nuklid ^{221}Fr (218 keV) durch die des ^{177}Lu (208 keV) überstrahlt. Zunächst kann jedoch angenommen werden, dass ^{177}Lu und ^{221}Fr einer ähnlichen Pharmakokinetik unterliegen, da bis zum ersten Zerfall das ^{225}Ac -PSMA-Molekül als stabil angenommen werden kann und der Zerfall der Töchter bis zu ^{213}Bi quasi instantan geschieht. Somit wurde der Fokus der bisherigen Bildgebungsansätze auf die Gammalinie des ^{213}Bi gesetzt (440 keV).

Eine erste SPECT-Bildgebung der ^{213}Bi -Linie konnte bereits im Phantom realisiert und etabliert werden. Daraufhin wurde für die $^{177}\text{Lu}/^{225}\text{Ac}$ -PSMA-Kombinationstherapie das klinische Standardmessprotokoll für ^{177}Lu um die Messung der ^{213}Bi -Linie erweitert. Diese kombinierte Bildgebung konnte für 8 Patienten (1000 MBq/8 MBq $^{177}\text{Lu}/^{225}\text{Ac}$ -PSMA-I&T) 24 h nach Injektion angewendet werden. Ein Vergleich der Anreicherung in Metastasen und Nieren zeigte eine starke und signifikante Korrelation für beide Radiotherapeutika, jedoch zeigte sich insbesondere eine erhöhte Anreicherung für ^{213}Bi in den Nieren. Diese Beobachtung könnte insbesondere mit nach dem Zerfall des ^{225}Ac ungebundenen ^{213}Bi in Zusammenhang stehen.

Aufgrund der aktuellen Messzeit von 1 h (Gesichtsfeld 30 cm) wird die kombinierte $^{177}\text{Lu}/^{225}\text{Ac}$ -Bildgebung aktuell nur 24 h nach Injektion durchgeführt. Für die Bestimmung der effektiven Halbwertszeit in Läsionen und Organen ist jedoch mindestens ein weiterer Bildgebungszeitpunkt von Nöten. Aus diesem Grund soll das Protokoll zusätzlich um eine kürzere planare Szintigrafie erweitert werden, die sowohl 24 als auch 48 h nach Injektion durchgeführt werden kann.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im nächsten Schritt ist die Akquise weiterer Patientendaten im hybriden Modell (SPECT und planare Szintigrafie) geplant. Zur weiteren Validierung der Bildgebungsergebnisse, werden nun zusätzlich Blut- und Urindaten erhoben. Auf Basis aller gesammelten Daten soll zunächst ein Vergleich der effektiven Halbwertszeiten für ^{177}Lu und ^{225}Ac bzw. ^{213}Bi für Nieren, Läsionen, Blut und Urin stattfinden. Speziell das $^{177}\text{Lu}/^{213}\text{Bi}$ -Verhältnis im Urin kann mit dem zugehörigen gemessenen Verhältnis in den Nieren korreliert werden. Das hybride Bildgebungsmodell soll des Weiteren für eine erste Dosisabschätzung in Organen und Läsionen herangezogen werden.

Die Bildgebung der Gammalinie von 218 keV soll zunächst in weiterführenden Phantom und Simulationsstudien untersucht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Abstract: Untersuchung der Nieren- und Tumoranreicherung innerhalb der $^{225}\text{Ac}/^{177}\text{Lu}$ -PSMA-I&T Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mittels quantitativer Multi-Isotop SPECT. A. Delker, M. Schleske, I. Berg, F. J. Gildehaus, M. Zacherl, V. Wenter, J. Brosch-Lenz, L. Kaiser, A. Todica, P. Bartenstein, S. Ziegler, H. Ilhan, L. Beyer, G. Böning. Angenommen als Vortrag auf der NuklearMedizin 2022, Leipzig, 27.-30. April 2022

Zuwendungsempfänger: VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 065D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2021 bis 30.09.2024	Berichtszeitraum: 01.10.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 240.400,00 EUR	Projektleiter: Dr. Großmann	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Entwicklung von routinetauglichen Methoden zur Bestimmung von ^{223}Ra und ^{225}Ac in Urin und Stuhl
- AP2: Ausscheidungsanalytik von Patienten sowie Beschäftigten und pflegenden Familienangehörigen und Abschätzung der Strahlenexposition
- AP3: Analytik von Probenmaterial der anderen Arbeitspakete
- AP4: Überlegungen zur Übertragung auf ^{227}Th -haltige Radiopharmaka

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Es wurde sich in die theoretischen Grundlagen der im VKTA in einem Vorgängerprojekt entwickelten Methode zur Bestimmung von ^{226}Ra eingelesen, um Ansatzpunkte für mögliche Optimierungsschritte zu finden.

Im Rahmen einer Literaturrecherche wurde der aktuelle wissenschaftliche Stand hinsichtlich der Analysemethoden für ^{223}Ra und ^{225}Ac in Ausscheidungsproben ermittelt. Dabei zeigte sich, dass aktuell einige Arbeitsgruppen bereits an Analysemethoden für Ra-Nuklide gearbeitet haben. Dabei wurden verschiedenste Herangehensweisen, Chemikalien bzw. Austauscherharze und Messverfahren verwendet. Es bleibt zu prüfen, ob sich aus den verschiedenen Ansätzen Möglichkeiten zur Verbesserung der bestehenden Inhouse-Labormethode ableiten.

Besonders interessant und vielversprechend erschien u. a.:

- Der Einsatz von EDTA in verschiedenen Konzentrationen, vor allem in höherer Konzentration (M. Straub et al., *Analytica chimica acta*, 2018);
- Elektrolyse von Ra aus der ethanolischen Lösung (M. Straub et al., *Analytica chimica acta*, 2018);
- Die Schnellmethode zur Bestimmung von ^{226}Ra unter Verwendung von DGA und AGMP1 (N. Guérin et al., *Radiation Protection Dosimetry*, 2019);
- Die Trennung von Actinium, Radium und Thorium durch Kombination Anionen-/Kationenaustauscher oder UTEVA- und RE-Resin (S.M. Pérez-Moreno et al., *Journal of Environmental Radioactivity*, 2019; M.S. Al-Masri et al., *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2020).

Benötigte Chemikalien/Austauscherharze für Optimierungsversuche wurden beschafft bzw. bestellt.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Vorbereitung von Versuchen in der Methodenentwicklung: Sammlung von Urinproben.
- Erprobung der ^{226}Ra -Methode für Urinproben und Anpassen an diese Matrix. Diese Methode dauert zurzeit noch mindestens 5 Tage von der Probennahme bis zur Messung und ist somit zu langwierig für das kurzlebige ^{223}Ra , bildet aber den Ausgangspunkt zur Methodenentwicklung in diesem Arbeitspaket.
- Arbeiten zur Methodenentwicklung unter besonderer Berücksichtigung zur Reduzierung zeit-aufwendiger Schritte. Ziel ist Reduktion des Bearbeitungszeitraum der Probenpräparation auf max. 2 Tage.
- Schrittweise Änderung der bestehenden Methode für ^{226}Ra unter Einbeziehung von Erkenntnissen aus der Literaturrecherche.
- Anwendung von ^{227}Ac als Mutternuklid von ^{223}Ra in Urinproben zum Test der Methode.
- Literaturrecherche zur Analyse von ^{225}Ac in Ausscheidungsproben sowie erste Labortests.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: SARAD GmbH, Wiesbadener Str. 10, 01159 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 065E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2021 bis 30.09.2024	Berichtszeitraum: 01.10.2021 bis 31.12.2021	
Gesamtkosten des Vorhabens: 356.264,00 EUR	Projektleiter: Oeser	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Zur palliativen Behandlung von metastasierendem, kastrationsrefraktärem Prostatakrebs werden zunehmend neue nuklearmedizinische Therapieansätze in deutschen Kliniken verfolgt, bei denen z. T. flüchtige Radionuklide von den Patienten ausgeschieden werden. Dazu gehören neben dem bereits zugelassenen Radium-223 (^{223}Ra) insbesondere Therapien mit Lutetium-177 oder Actinium-225 markierten Liganden des „Prostata Spezifischen Membran Antigens“ (PSMA I&T, PSMA-617) und Radiopeptiden (DOTATATE). Bei einer Radionuklidtherapie werden dem Patienten hohe Aktivitäten an Radionukliden appliziert. Diese Radionuklide und ihre Folgeprodukte werden vom Patienten über die Atemluft, die Haut, den Urin und den Stuhl zum großen Teil wieder ausgeschieden. Klinikpersonal und Angehörige der Patienten sind während und nach der Therapie über die emittierte Gamma- und Bremsstrahlung, aber auch die Raumluft, die Atemluft oder über Hautkontaminationen in Folge der Versorgung der Patienten einer erhöhten Strahlenexposition ausgesetzt. Dabei sind die Strahlendosen für Ärzte, klinisches Personal und andere involvierte Personen so niedrig wie möglich zu halten (ICRP 2007, 2007a). Im Verbundprojekt soll deshalb untersucht werden, welche Expositionen durch die behandelten Patienten in der Klinik entstehen, wie hoch die effektiven Dosen für Klinikpersonal und Angehörige sein werden und wie sie minimiert werden können. Eine individualisierte Dosimetrie der nuklearmedizinischen Therapien, die die Berechnung der erzielten Tumordosis sowie der Strahlenexposition von Risiko-Organen des einzelnen Patienten beinhaltet, soll den Einsatz der Radionuklide optimieren. Damit soll gleichzeitig der Strahlenschutz für Patient, Klinikpersonal und Angehörige verbessert werden (COUNCIL DIRECTIVE 2013/59/EURATOM).

Abhängig von den Arbeitsplatzbedingungen kann der routinemäßige Umgang bei Produktion und Handling der Radiopharmaka (insbesondere ^{223}Ra sowie dessen Folgeprodukt ^{219}Rn) Radionuklide im Kontrollbereich in nuklearmedizinischen Einrichtungen in die Luft freisetzen, die zu einem erheblichen Risiko der Exposition des Personals mit Dosen über 1 mSv a⁻¹ durch chronische Inkorporation führen (Carneiro et al., 2015). Zudem erhöht der Umgang mit Patienten, die flüchtige Radionuklide exhalieren, das Risiko einer beruflichen Exposition wie auch der der Angehörigen durch Inkorporation erheblich (Hänscheid et al., 2003). Inwieweit bei dem Einsatz von Lu-177 das Personal kontaminiert werden kann, ist zu klären.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1.2: Optimierung der Messtechnik

- Entwicklung eines geeigneten Messalgorithmus zur Bestimmung der luftgetragenen Aktivität von Ac-225
- Konzeption, Konstruktion und Erstellung der Test- und Kalibrierumgebung
- Konzeption, Konstruktion und Fertigung Probenahme-Einrichtungen für Raumluft und Atemluft
- Implementierung des Messalgorithmus in Messgerät
- Test, Optimierung und Kalibrierung der Messgeräte
- Test und Einsatz unter realen Klinikbedingungen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Für die Bestimmung der Aktivitätskonzentration von Ac-225 wurde ein Algorithmus entwickelt, der den Einfluss der Radon-Folgeprodukte berücksichtigt und die erforderlichen Nachweisgrenzen im Bereich einiger 10 mBq/m^3 ermöglicht. Die Aerosole werden auf einem Filter abgeschieden, der nach einer definierten Abklingzeit alphaspektroskopisch analysiert wird. Zunächst wurde die zu erwartende Form der Alpha-Spektren unter Berücksichtigung verschiedener Tailings modelliert. Die Tailings entstehen durch unterschiedlichen Energieverlust der Alpha-Teilchen auf dem Weg zum Detektor bedingt durch die Partikelgröße, den Luftspalt und das verwendete Filtermaterial. Anhand dieser Modellspektren konnten die zur Analyse nutzbaren Energiebereiche und Spektrallinien definiert werden. Im Anschluss wurde in einer geschlossenen Kammer eine Atmosphäre mit Ac-225 hergestellt, um die modellierte Spektren-Form zu verifizieren. Es konnte eine sehr gute Übereinstimmung zwischen Modell- und akquiriertem Spektrum festgestellt werden. Allerdings war bei den Tests weder eine Variation der Größe der Aerosole noch die Erzeugung einer definierten Aktivitätskonzentration möglich. Gleichzeitig wurden Untersuchungen zu den Ablagerungen von Aerosolen auf Teilen der Probenahme-Einrichtungen durchgeführt. Dabei wurde festgestellt, dass etwa ein Promille der Aktivität nicht auf dem Filter, sondern auf dem Detektor selbst bzw. den umgebenden Oberflächen abgeschieden wurde. Hier besteht Handlungsbedarf, um die Akkumulierung des Untergrundsignals zu vermeiden. Es wurde eine Recherche bezüglich definierter Partikel-Generierung durchgeführt, um eine homogene und steuerbare Aerosolatmosphäre (Partikelgröße und Aktivitätskonzentration) herstellen zu können. Kontakte zu potentiellen Partnern wurden bereits hergestellt. Aktuell erfolgt eine Literatur-Recherche bezüglich der zu erwartenden Partikel-Größenverteilung in der Raum- und Atemluft.













4. Geplante Weiterarbeiten













Im nächsten Schritt soll eine Kalibriereinrichtung entwickelt und hergestellt werden, die eine quantitative Bewertung des entwickelten Messalgorithmus und damit auch eine Geräte-Kalibrierung ermöglicht. Da es weltweit bisher keine vergleichbaren Anlagen gibt, ist mit erheblichen Entwicklungs- und Testaufwand zu rechnen.

5. Berichte, Veröffentlichungen


Keine.

3 Verzeichnis der Forschungsstellen





Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Fahnbergplatz, 79098 Freiburg	
02 NUK 047F	Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt F  114
02 NUK 064C	Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt C  170
Bundesamt für Strahlenschutz, Willy-Brandt-Str. 5, 38226 Salzgitter	
02 NUK 047B	Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt B  106
Charité - Universitätsmedizin Berlin, Hindenburgdamm 30, 14195 Berlin	
02 NUK 047E	Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt E  112
Elbe Kliniken Stade-Buxtehude GmbH, Bremervörder Str. 111, 21682 Stade	
02 NUK 036B	Verbundprojekt KAUVIR: Kombination statt Addition – UV bis IR Strahlung in der Krebsentstehung und Alterung, Teilprojekt B  92
Forschungszentrum Jülich GmbH, Wilhelm-Johnen-Straße, 52428 Jülich	
02 NUK 053A	Verbundprojekt iCross: Integrität von Endlagersystemen für radioaktive Abfälle - Skalenübergreifendes Systemverständnis und Systemanalyse, Teilprojekt A  36
02 NUK 056B	Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt B  48
02 NUK 058C	Verbundprojekt NANOSTRANG: Einflüsse strahleninduzierter, multipler und einzelner spezifisch-targetierter DNA-Strangschäden auf die übergeordnete meso- und nanoskalige Chromatinarchitektur und die Topologie von Reparaturfoci, Teilprojekt C  158
02 NUK 059D	Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt D  62
02 NUK 060C	Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt C  72
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Schlossplatz 4, 91054 Erlangen	
02 NUK 050E	Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt E  130
02 NUK 059E	Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt E  64

- | | |
|--|---|
| Friedrich-Schiller-Universität Jena, Fürstengraben 1, 07743 Jena | |
| 02 NUK 066B | Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt B  80 |
| Gesellschaft für Analgen- und Reaktorsicherheit (GRS) gGmbH, Schwertner-gasse 1, 50667 Köln | |
| 02 NUK 062D | Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt D  26 |
| GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Planckstr. 1, 64291 Darmstadt | |
| 02 NUK 049A | Verbundprojekt BrainRadiationAssay: Etablierung eines in vitro Systems zur Analyse und Prädiktion von Schäden im zentralen Nervensystem nach Exposition mit ionisierender Strahlung in Kombination mit anderen Neurotoxika, Teilprojekt A  118 |
| 02 NUK 050A | Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt A  122 |
| 02 NUK 054A | Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt A  132 |
| Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden | |
| 02 NUK 041B | Verbundprojekt PANAS: Untersuchungen zu passiven Nachzerfallswärme-Abfuhrsystemen; Teilprojekt B: Untersuchungen zu Kondensationsprozessen im Notkondensator und numerische Simulation einer passiven Wärmeabfuhrkette  16 |
| 02 NUK 053B | Verbundprojekt iCross: Integrität von Endlagersystemen für radioaktive Abfälle - Skalenübergreifendes Systemverständnis und Systemanalyse, Teilprojekt B  38 |
| 02 NUK 056C | Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt C  50 |
| 02 NUK 057A | Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt A  144 |
| 02 NUK 059B | Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt B  58 |
| 02 NUK 060A | Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt A  68 |
| 02 NUK 066A | Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt A  78 |


Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung GmbH – UFZ, Permoserstr. 15, 04318 Leipzig

- 02 NUK 053E Verbundprojekt iCross: Integrität von Endlagersystemen für radioaktive Abfälle - Skalenübergreifendes Systemverständnis und Systemanalyse, Teilprojekt E  44


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

- 02 NUK 047A Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt A  104
- 02 NUK 061A Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt A  160
- 02 NUK 064B Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt B  168
- 02 NUK 065A Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt A  172



Helmholtz-Zentrum Potsdam Deutsches GeoForschungsZentrum GFZ, Telegrafenberg, 14473 Potsdam

- 02 NUK 053D Verbundprojekt iCross: Integrität von Endlagersystemen für radioaktive Abfälle - Skalenübergreifendes Systemverständnis und Systemanalyse, Teilprojekt D  42



Hochschule für angewandte Wissenschaften – Fachhochschule Aschaffenburg, Würzburger Str. 45, 63743 Aschaffenburg

- 02 NUK 049B Verbundprojekt BrainRadiationAssay: Etablierung eines in vitro Systems zur Analyse und Prädiktion von Schäden im zentralen Nervensystem nach Exposition mit ionisierender Strahlung in Kombination mit anderen Neurotoxika, Teilprojekt B  120



IUF – Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gGmbH, Auf'm Hennekamp 50, 40225 Düsseldorf

- 02 NUK 036AX Verbundprojekt KAU VIR: Kombination statt Addition – UV bis IR Strahlung in der Krebsentstehung und Alterung, Teilprojekt A  90
- 02 NUK 036C Verbundprojekt KAU VIR: Kombination statt Addition – UV bis IR Strahlung in der Krebsentstehung und Alterung, Teilprojekt C  94




Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Theodor-W.-Adorno-Platz 1, 60323 Frankfurt am Main

- 02 NUK 050D Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt D  128
- 02 NUK 060E Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt E  76



Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Kaiserstr. 12, 76131 Karlsruhe
--

- 02 NUK 059F Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt F  66
- 02 NUK 062A Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt A  20


Klinikum der Universität München, Marchioninstr. 15, 81377 München

- 02 NUK 047C Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt C  108
- 02 NUK 061C Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt C  164
- 02 NUK 065C Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt C  176


Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München
--

- 02 NUK 064A Verbundprojekt Radio-EC-2: Kompensation strahleninduzierter Inflammation an der Mikrovaskulatur durch inflammationshemmende Substanzen, Teilprojekt A  166
- 02 NUK 065B Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt B  174



Leibniz-Institut für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut e. V. (FLI), Beutenbergstr. 11, 07745 Jena
--

- 02 NUK 055A Verbundprojekt Radiometabolom: Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?, Teilprojekt A  138



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  100


Leibniz Universität Hannover, Welfengarten 1, 30167 Hannover

- 02 NUK 057C Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln, Teilprojekt C  148
- 02 NUK 066C Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt C  82





Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Templergraben 55, 52062 Aachen
--

- 02 NUK 060B Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt B  70
- 02 NUK 060D Verbundprojekt AcE: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung von Actiniden mittels Einbau in endlagerrelevante Festphasen, Teilprojekt D  74


SARAD GmbH, Wiesbadener Str. 10, 01159 Dresden

- 02 NUK 065E Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt E  180


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

- 02 NUK 053C Verbundprojekt iCross: Integrität von Endlagersystemen für radioaktive Abfälle - Skalenübergreifendes Systemverständnis und Systemanalyse, Teilprojekt C  40
- 02 NUK 056A Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt A  46
- 02 NUK 057E Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorationsmitteln, Teilprojekt E  152
- 02 NUK 059A Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt A  56




THD - Technische Hochschule Deggendorf, Dieter-Görlitz-Platz 1, 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  18


Technische Universität Berlin, Straße des 17. Juni 135, 10623 Berlin

- 02 NUK 056D Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt D  52


Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt
--


- 02 NUK 036D Verbundprojekt KAU VIR: Kombination statt Addition – UV bis IR Strahlung in der Krebsentstehung und Alterung, Teilprojekt D  96
- 02 NUK 042D Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt D  102
- 02 NUK 050B Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt B  124


02 NUK 050C Verbundprojekt GREWISalpha: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender α -Strahlung, Teilprojekt C  126


02 NUK 054C Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt C  136

Technische Universität Dresden, Helmholtzstr. 10, 01069 Dresden

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  14


02 NUK 046A Verbundprojekt FENABIUM: Struktur-Wirkungsbeziehungen zwischen f-Elementen und organischen Ligandsystemen mit naturstoffbasierten Bindungsfunktionen in Hinblick auf eine mögliche Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt A  32

02 NUK 055C Verbundprojekt Radiometabolom: Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?, Teilprojekt C  142


02 NUK 057B Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionuklid im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorationsmitteln, Teilprojekt B  146

02 NUK 063 Entwicklung einer quantitativen Methode zur Kernmaterialverifikation  28


Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München

02 NUK 062C Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt C  24


Universität Bremen, Bibliothekstr. 1, 28359 Bremen


02 NUK 056E Verbundprojekt KRIMI: Kinetik der Radionuklidimmobilisierung durch endlagerrelevante Mischkristalle, Teilprojekt E  54













Universität des Saarlandes, Campus, 66123 Saarbrücken

02 NUK 058B Verbundprojekt NANOSTRANG: Einflüsse strahleninduzierter, multipler und einzelner spezifisch-targetierter DNA-Strangschäden auf die übergeordnete meso- und nanoskalige Chromatinarchitektur und die Topologie von Reparaturfoci, Teilprojekt B  156

Universität Heidelberg, Grabengasse 1, 69117 Heidelberg

02 NUK 058A Verbundprojekt NANOSTRANG: Einflüsse strahleninduzierter, multipler und einzelner spezifisch-targetierter DNA-Strangschäden auf die übergeordnete meso- und nanoskalige Chromatinarchitektur und die Topologie von Reparaturfoci, Teilprojekt A  154

02 NUK 059C Verbundprojekt f-Char: Spektroskopische Charakterisierung von f-Element-Komplexen mit soft donor-Liganden, Teilprojekt C  60

- | | |
|--|--|
| Universität Leipzig, Ritterstr. 26, 04109 Leipzig | |
| 02 NUK 046C | Verbundprojekt FENABIUM: Struktur-Wirkungsbeziehungen zwischen f-Elementen und organischen Ligandsystemen mit naturstoffbasierten Bindungsfunktionen in Hinblick auf eine mögliche Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt C  34 |
| Universität Stuttgart, Keplerstr. 7, 70174 Stuttgart | |
| 02 NUK 062B | Verbundprojekt CPC-HD: Physikalische Vorgänge des Wärmeübergangs nach der Siedekrise (Post-CHF) unter hohen Druckparametern, Teilprojekt B  22 |
| Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen | |
| 02 NUK 047D | Verbundprojekt ZiSStrans: Zielstrukturen der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt D  110 |
| 02 NUK 054B | Verbundprojekt VERCHROMT II: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung II, Teilprojekt B  134 |
| 02 NUK 061B | Verbundprojekt METABOLiST: Einfluss veränderter Stoffwechselwege auf die therapeutische Strahlenantwort von Tumoren, Teilprojekt B  162 |
| Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20251 Hamburg | |
| 02 NUK 032 | DNA-Doppelstrangbruchreparatur in Tumoren: Mechanismen und Targets  88 |
| 02 NUK 055B | Verbundprojekt Radiometabolom: Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?, Teilprojekt B  140 |
| Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz | |
| 02 NUK 042A | Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt A  98 |
| 02 NUK 048A | Verbundprojekt ESKaRa: Epidemiologische Studie zu Kardialen Spätfolgen und Zweitmalignomen nach Radiotherapie bei Brustkrebspatientinnen, Teilprojekt A  116 |
| VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden | |
| 02 NUK 057D | Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorationsmitteln, Teilprojekt D  150 |
| 02 NUK 065D | Verbundprojekt ExperT: Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien, Teilprojekt D  178 |
| 02 NUK 066D | Verbundprojekt RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziationsprozesse, Teilprojekt D  84 |