

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

PTE-N Nr. 14

BMBF geförderte FuE zu
„Nukleare Sicherheitsforschung“

Berichtszeitraum: 1. Juli - 31. Dezember 2016

Projektträger Karlsruhe
Wassertechnologie und Entsorgung
PTKA-WTE

Mai 2017

PTE-Berichte

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

Die Fortschrittsberichtsreihen behandeln folgende Themenschwerpunkte:

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

Die Fortschrittsberichtsreihen sind online verfügbar:

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

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

Vorwort

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

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

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

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

Dem Bericht liegt folgendes Gliederungsprinzip zugrunde:

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

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

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

Inhaltsverzeichnis

1	Verzeichnis der Fördervorhaben gemäß FuE-Themenbereichen.....	1
1.1	<i>Sicherheitsforschung für Kernreaktoren</i>	<i>1</i>
1.2	<i>Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung</i>	<i>5</i>
1.3	<i>Strahlenforschung</i>	<i>7</i>
2	Formalisierte Zwischenberichte	13
2.1	Sicherheitsforschung für Kernreaktoren	13
2.2	Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung.....	61
2.3	Strahlenforschung.....	85
3	Verzeichnis der Forschungsstellen	209

1 Verzeichnis der Fördervorhaben gemäß FuE-Themenbereichen

1.1 Sicherheitsforschung für Kernreaktoren

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

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

- 02 NUK 028B** Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt B: Druckwasserreaktor-Störfallanalysen unter Verwendung des Severe-Accident-Code ATHLET-CD **Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.** 42
- 02 NUK 028C** Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt C: Analyse schwerer Störfälle in LWR zur Evaluierung und Optimierung von Severe-Accident-Maßnahmen **Universität Stuttgart** 44
- 02 NUK 028E** Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt E: Verbesserung des Lower Head-Modelles für Melcor und Melcor-Rechnungen zu Fukushima **Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT)** 46
- 02 NUK 040A** Verbundprojekt UNSCHRO: Experimentelle Untersuchungen und theoretische Beschreibung der Schädigung metallischer Rohrleitungen bei turbulenter Durchströmung im Bereich hoher Drücke und hoher Temperaturen, Teilprojekt A: Mischnähte, Ausströmen **Universität Stuttgart – Otto-Graf-Institut -** 48
- 02 NUK 040B** Verbundprojekt UNSCHRO: Experimentelle Untersuchungen und theoretische Beschreibung der Schädigung metallischer Rohrleitungen bei turbulenter Durchströmung im Bereich hoher Drücke und hoher Temperaturen, Teilprojekt B: Numerische Simulation turbulenter Strömung **Universität Stuttgart** 50
- 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** 52
- 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.** 54
- 02 NUK 041C** Verbundprojekt PANAS: Untersuchungen zu passiven Nachzerfallswärme-Abfuhrsystemen; Teilprojekt C: Übertragung auf industrielle Anwendungen von neuen Modellen zu Verdampfung, Kondensation und Zweiphasen-Naturumlaufstabilität in einem passiven Wärmetransportsystem **AREVA GmbH, Erlangen** 56












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**















1.2 Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung














02 NUK 019F	Verbundprojekt ImmoRad: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung langlebiger Radionuklide durch die Wechselwirkung mit endlagerrelevanten Sekundärphasen; Teilprojekt F	Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn	📖 62
02 NUK 039A	Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethode, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt A	Sondervermögen Großforschung am Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	📖 64
02 NUK 039B	Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethode, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt A	Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.	📖 66
02 NUK 039C	Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethode, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt C	Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	📖 68
02 NUK 039D	Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethode, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt D	Forschungszentrum Jülich GmbH	📖 70
02 NUK 039E	Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethode, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt E	TU München	📖 72
02 NUK 044A	Verbundprojekt SIRIUS: Sekundärionisation radioaktiver Isotope zur orts aufgelösten Ultraspurenanalyse, Teilprojekt A	Leibniz Universität Hannover	📖 74
02 NUK 044B	Verbundprojekt SIRIUS: Sekundärionisation radioaktiver Isotope zur orts aufgelösten Ultraspurenanalyse, Teilprojekt B	Johannes Gutenberg-Universität Mainz	📖 76

1.3 Strahlenforschung

- | | | | |
|--------------------|--|---|-------|
| 02 NUK 017A | Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt A | GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Darmstadt | 📖 86 |
| 02 NUK 017B | Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt B | TU Darmstadt | 📖 88 |
| 02 NUK 017D | Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt D | TU Darmstadt | 📖 90 |
| 02 NUK 017E | Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt E | TU Darmstadt | 📖 92 |
| 02 NUK 017F | Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt F | Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main | 📖 94 |
| 02 NUK 017G | Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt G | Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg | 📖 96 |
| 02 NUK 024B | Verbundprojekt ZiSS: Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die Strahlenüberempfindlichkeit und –resistenz beeinflussen; Teilprojekt 2 | Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Neuherberg | 📖 98 |
| 02 NUK 024C | Verbundprojekt ZiSS: Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die Strahlenüberempfindlichkeit und –resistenz beeinflussen; Teilprojekt 3 | Klinikum der Universität München | 📖 100 |

02 NUK 024D	Verbundprojekt ZiSS: Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die Strahlenüberempfindlichkeit und –resistenz beeinflussen; Teilprojekt 4	Universitätsklinikum Essen	 102
02 NUK 024E	Verbundprojekt ZiSS: Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die Strahlenüberempfindlichkeit und –resistenz beeinflussen; Teilprojekt 5	Charité - Universitätsmedizin Berlin	 104
02 NUK 025A	Verbundprojekt Pränatale Entwicklung: In-vitro-Untersuchungen zur Wirkung von dicht und dünn ionisierender Strahlung auf die pränatale Entwicklung; Teilprojekt 1	GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Darmstadt	 106
02 NUK 025BX	Verbundprojekt Pränatale Entwicklung: In-vitro-Untersuchungen zur Wirkung von dicht und dünn ionisierender Strahlung auf die pränatale Entwicklung; Teilprojekt 2	Hochschule Albstadt-Sigmaringen	 108
02 NUK 025C	Verbundprojekt Pränatale Entwicklung: In-vitro-Untersuchungen zur Wirkung von dicht und dünn ionisierender Strahlung auf die pränatale Entwicklung; Teilprojekt 3	Hochschule für angewandte Wissenschaften - Fachhochschule Aschaffenburg	 110
02 NUK 026A	Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt A	Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Neuherberg	 112
02 NUK 026B	Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt B	Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz	 114
02 NUK 026C	Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt C	Universität Ulm	 116
02 NUK 026D	Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt D	Universitätsmedizin Rostock	 118
02 NUK 026E	Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt E	Universität Leipzig	 120
02 NUK 026F	Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt F	Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München	 122

02 NUK 030A	Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt A	Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Neuherberg	 124
02 NUK 030B	Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt B	Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	 126
02 NUK 030C	Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt C	Friedrich-Schiller-Universität Jena	 128
02 NUK 030D	Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt D	Leibniz Universität Hannover	 130
02 NUK 030E	Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt E	TU München	 132
02 NUK 030F	Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt F	Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.	 134
02 NUK 030G	Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt G	VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V. Rossendorf e. V.	 136
02 NUK 030H	Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt H	Universität Bremen	 138
02 NUK 030I	Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt I	Hochschule Ravensburg-Weingarten	 140
02 NUK 031A	Verbundprojekt LET: Simulation von Hoch-LET-Effekten mittels fokussierter Niedrig-LET-Strahlung; Teilprojekt A	Universität der Bundeswehr München	 142
02 NUK 031B	Verbundprojekt LET: Simulation von Hoch-LET-Effekten mittels fokussierter Niedrig-LET-Strahlung; Teilprojekt B	Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München	 144
02 NUK 031C	Verbundprojekt LET: Simulation von Hoch-LET-Effekten mittels fokussierter Niedrig-LET-Strahlung; Teilprojekt C	Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Neuherberg	 146
02 NUK 031D	Verbundprojekt LET: Simulation von Hoch-LET-Effekten mittels fokussierter Niedrig-LET-Strahlung; Teilprojekt D	GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Darmstadt	 148
02 NUK 032	DNA-Doppelstrangbruchreparatur in Tumoren: Mechanismen und Targets	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	 150

02 NUK 034A	Verbundprojekt NeuroRad: Ein Ansatz zur Bewertung neurologischer Strahlenschäden, Teilprojekt A	TU Darmstadt	 152
02 NUK 034B	Verbundprojekt NeuroRad: Ein Ansatz zur Bewertung neurologischer Strahlenschäden, Teilprojekt B	TU Darmstadt	 154
02 NUK 034C	Verbundprojekt NeuroRad: Ein Ansatz zur Bewertung neurologischer Strahlenschäden, Teilprojekt C	GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Darmstadt	 156
02 NUK 034D	Verbundprojekt NeuroRad: Ein Ansatz zur Bewertung neurologischer Strahlenschäden, Teilprojekt D	Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg	 158
02 NUK 035A	Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Maker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt A	Universität des Saarlandes	 160
02 NUK 035B	Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Maker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt B	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	 162
02 NUK 035C	Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Maker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt C	TU Dresden	 164
02 NUK 035D	Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Maker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt D	Bundesamt für Strahlenschutz, Salzgitter	 166
02 NUK 035E	Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Maker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt E	Medipan GmbH, Dahlewitz	 168
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	 170
02 NUK 036B	Verbundprojekt KAUVIR: Kombination statt Addition – UV bis IR Strahlung in der Krebsentstehung und Alterung, Teilprojekt B	Elbe Kliniken Stade-Buxtehude	 172
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	 174
02 NUK 036D	Verbundprojekt KAUVIR: Kombination statt Addition – UV bis IR Strahlung in der Krebsentstehung und Alterung, Teilprojekt D	TU Darmstadt	 176

02 NUK 037A	Verbundprojekt VERCHROMT: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung, Teilprojekt A	GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Darmstadt	📖 178
02 NUK 037B	Verbundprojekt VERCHROMT: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung, Teilprojekt B	Universitätsklinikum Essen	📖 180
02 NUK 037C	Verbundprojekt VERCHROMT: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung, Teilprojekt C	TU Darmstadt	📖 182
02 NUK 038A	Verbundprojekt Endothelzellen: Effekte niedriger, mittlerer und hoher Strahlendosen auf primäre mikrovaskuläre Endothelzellen unterschiedlicher Normalgewebe; Teilprojekt A	Klinikum rechts der Isar der TU München	📖 184
02 NUK 038B	Verbundprojekt Endothelzellen: Effekte niedriger, mittlerer und hoher Strahlendosen auf primäre mikrovaskuläre Endothelzellen unterschiedlicher Normalgewebe; Teilprojekt B	Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Neuherberg	📖 186
02 NUK 042A	Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt A	Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz	📖 188
02 NUK 042B	Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt B	Johannes Gutenberg-Universität Mainz	📖 190
02 NUK 042C	Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt C	Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH, Bremen	📖 192
02 NUK 042D	Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt D	TU Darmstadt	📖 194
02 NUK 043A	Verbundprojekt COLLAR: Komplexe DNA-Läsionen und deren Bedeutung für die zelluläre Antwort nach Bestrahlung, Teilprojekt A	Forschungszentrum Jülich GmbH	📖 196
02 NUK 043B	Verbundprojekt COLLAR: Komplexe DNA-Läsionen und deren Bedeutung für die zelluläre Antwort nach Bestrahlung, Teilprojekt B	Universitätsklinikum Essen	📖 198
02 NUK 043C	Verbundprojekt COLLAR: Komplexe DNA-Läsionen und deren Bedeutung für die zelluläre Antwort nach Bestrahlung, Teilprojekt C	Universität Rostock	📖 200

02 NUK 045A	Verbundprojekt INSTRA: Integrative Langzeitstudie zur Wirkung niedriger Strahlendosen in der Maus; Teilprojekt A	Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Neuherberg	📖 202
02 NUK 045B	Verbundprojekt INSTRA: Integrative Langzeitstudie zur Wirkung niedriger Strahlendosen in der Maus; Teilprojekt B	Bundesamt für Strahlenschutz	📖 204
02 NUK 045C	Verbundprojekt INSTRA: Integrative Langzeitstudie zur Wirkung niedriger Strahlendosen in der Maus; Teilprojekt C	TU München	📖 206
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	📖 78
02 NUK 046B	Verbundprojekt FENABIUM: Struktur-Wirkungsbeziehungen zwischen f-Elementen und organischen Ligandsystemen mit naturstoffbasierten Bindungsfunktionen in Hinblick auf eine mögliche Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt B	Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.	📖 80
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	📖 82

2 Formalisierte Zwischenberichte

2.1 Sicherheitsforschung für Kernreaktoren

Zuwendungsempfänger: Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Temp- lergraben 55, 52062 Aachen		Förderkennzeichen: 02 NUK 022A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt In-Ex: Innovative Extinktionsphotometrie zur Charakterisierung eines Mehrkomponenten-Aerosols und zur Feuchtemessung; Teilprojekt A: Qualifizierung inno- vativer Extinktionsphotometrie		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2012 bis 31.12.2016	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 826.380,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Allelein	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Im Verbundprojekt bearbeitet der LRST die folgenden Arbeitspakete:

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Das Abschlusstreffen für das Gesamtprojekt fand am 22. und 23. November 2016 in Jülich und Aachen statt.

AP3: Im Berichtszeitraum wurden zwei Messkampagnen zur Qualifizierung der optischen Feuchtesensoren im Kleinversuchsstand durchgeführt. Ziel dieser Versuche war, die Tauglichkeit der Systeme unter Überdruck, erhöhter Temperatur, unter chemisch aggressiven Aerosolen und hohen Feuchten zu zeigen. Dabei wurden die Messgeräte mehrfach diesen extremen Randbedingungen über mehrere Stunden ausgesetzt. Die Versuche wurden „blind“ durchgeführt, sodass erst nach Auswertung der Signale der optischen Messgeräte die eingestellten Bedingungen bekannt gegeben wurden. Beide Messgeräte konnten diesen Bedingungen widerstehen, wobei bei dem System ohne Spülluft die Gläser der Spiegeloberfläche nach den Versuchen verätzt waren und die optischen Bauteile ausgetauscht werden müssen. Für Versuche ohne Überdruck stimmen die Ergebnisse sehr gut mit den konventionellen Messsystemen und den Berechnungen überein. Jedoch hat sich nach einer ersten Auswertung gezeigt, dass der Überdruck einen Einfluss auf die Messergebnisse hat. Eine weitere Qualifizierungsphase wurde mit dem Aerosolspektrometer abgeschlossen. Dabei wurde es Atmosphären mit Unterdruck, Temperaturen bis 180 °C, Dampf und unterschiedlichen Aerosolen im Kleinversuchsstand ausgesetzt. Als Aerosole wurden bei dieser Messkampagne sowohl Einzelaerosole als auch mehrkomponentige Aerosole verwendet.

In der Messkampagne wurde festgestellt, dass das Spülluftkonzept in diesem Messgerät, aufgrund der extremen Randbedingungen, die Verschmutzung der optischen Bauelemente nicht verhindern kann. Dadurch verlor das Messgerät irreversibel über die Dauer der Kampagne zunehmend an Intensität. Nach der Messkampagne wurden die optischen Bauteile untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass eine chemische Zersetzung der Spiegel, bedingt durch die chemisch aggressiven Partikel, zu den Intensitätsverlusten geführt hat.

Zusätzlich ist unter auskondensierenden Bedingungen der Dampf an dem beweglichen Zylinder und seiner Abdeckung kondensiert. Dieses Kondensat gelangte durch die Bewegungen des Zylinders in den Innenraum. Dabei wurde durch die Zylinderbewegung das abgelagerte Kondensat gegen die innenliegenden optischen Bauelemente beschleunigt. Die in dem Kondensat gelösten Partikel verätzten die Oberfläche der Spiegel, sodass eine Umlenkung des Lichtstrahls am Ende der Messkampagne nicht mehr möglich war. Die zweite optische Umlenkung im Messkopf wurde ebenfalls durch die chemischen Eigenschaften der Partikel zerstört. Es konnte gezeigt werden, dass sich am Einlass dieser Umlenkung eine Wirbelströmung ausgeprägt hat. Für diese Art der Strömung ist die bisherige Spülluft nicht ausgelegt. Seit Ende des Berichtszeitraums befindet sich das Messgerät beim Hersteller und wird wieder instand gesetzt. Dennoch konnte mit dem Auswertalgorithmus ein Teil der Versuche analysiert werden. Bei den Versuchen mit Zinnoxid lieferte diese „blinde“ Auswertung gute Übereinstimmung mit erwartetem Aerosol. Für die wasserlöslichen Cäsiumverbindungen war eine eindeutige Identifizierung nicht möglich, weil für Cäsiumhydroxid der Brechungsindex zum Zeitpunkt der Auswertung fehlte. Bei Cäsiumiodid war der Brechungsindex für den Reinstoff vorhanden, jedoch konnte der Algorithmus diesen Stoff nicht zuverlässig nachweisen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Keine.

5. Berichte, Veröffentlichungen

In Zusammenarbeit mit den BMWI Projekten SAAB (BMW 1501454) und THAI (BMW 1501455) wurde ein Vortrag auf der Konferenz NUTHOS-11 in der Special Session gehalten.

Zuwendungsempfänger: Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e. V., Hansastr. 27c, 80686 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 022B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt In-Ex: Innovative Extinktionsphotometrie zur Charakterisierung eines Mehrkomponenten-Aerosols und zur Feuchtemessung; Teilprojekt B: Extinktionsspektrometer zur Feuchtemessung in gemischtphasigen Systemen für die nukleare Sicherheitsforschung		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2012 bis 31.12.2016		Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 699.118,00 EUR		Projektleiter: Steiger

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Umfangreicher Testbetrieb SteamFASP/FASP unter realen Bedingungen:

In der zweiten Jahreshälfte 2016 sollen alle Geräte des Projektes (FASP, SteamFASP und TDLas) in entsprechenden Testreihen ihre Funktion unter Beweis stellen. Die Testbedingungen sollen sich dabei an den Zielspezifikationen orientieren. Dazu gehören hohe Temperaturen bis 200 °C, Drücke bis 6 bar (g) Überdruck und das Vorhandensein verschiedener Aerosole z. B. CsI, CsOH und SnO₂. Parallel dazu sollen aus den gewonnen Erkenntnissen die Geräte weiter hinsichtlich Messverfügbarkeit, Robustheit und Genauigkeit verbessert werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Für die Versuchsreihen wurden zwei Testwochen im Forschungszentrum Jülich eingeplant. Der Versuchsstand mit dem INEX-Behälter wurde vom Projektpartner in Jülich konzipiert, aufgebaut und in Betrieb genommen. In diesem Behälter ist es möglich, die Randbedingungen hohe Temperatur, hohen Druck und verschiedene Aerosole und Aerosolkonzentrationen einzustellen.

Messkampagne 1:

In der ersten Testwoche vom 11.07.16 bis 15.07.16 wurden das SteamFASP und das TDLas erstmalig im INEX-Behälter getestet. Ein kommerziell verfügbares Feuchtemessgerät wurde als Vergleichsgerät eingebaut. Die Temperatur lag im Bereich 170 °C und der Absolutdruck bei 8 bar. Die Beaufschlagung der Geräte mit Aerosolen in geringen Konzentrationen (CsI und SnO₂) und verschiedenen Wasserdampfkonzentrationen überstanden sie ohne Probleme. Alle Systeme waren bis Versuchsende einsatzbereit. Beim Vergleich der Daten der verschiedenen Systeme stellte sich heraus, dass die Messungen des SteamFASP und des TDLas dicht beieinander lagen. Das kommerzielle Messgerät zeigte größere Abweichungen vor allem im hochfeuchten Bereich. Mit einem Plausibilitätscheck wurde festgestellt, dass die Messungen von TDLas und SteamFASP am wahrscheinlichsten sind. Es wird vermutet, dass das kommerzielle System nicht für die Randbedingungen des Versuchs geeignet ist.

Messkampagne 2:

Die zweite Testwoche fand vom 04.10.16 bis 07.10.16 statt. Diese Woche stellte den finalen Test im Projekt dar, da zum Einen alle im Projekt erstellten Geräte zum Einsatz kamen und zum anderen, weil alle vorgesehenen Aerosole (CsI, CsOH, SnO₂) auch in großen Konzentrationen verwendet wurden. Die Temperatur war auf 160 °C und der Druck auf 8 bar absolut eingestellt. Die Feuchte im System wurde durch unterschiedliche Wasserdampfkonzentrationen variiert. Wie in Testwoche 1 wurde ein kommerzielles Gerät zur Kontrolle eingesetzt. Um die Messverfügbarkeit des SteamFASP zu erhöhen, wurde ein mechanischer Schutz für den Messkopf entwickelt, konstruiert und aufgebaut, um ihn vor der aggressiven Umgebung abzusichern.

Bis auf das FASP Gerät haben alle Systeme bis zum Ende der zweiten Testwoche gemessen. Der Messkopf des FASP Gerätes wurde durch ein Eindringen der aggressiven Aerosolen beschädigt und konnte nicht bis zum Ende der Woche Messungen durchführen. Die Ergebnisse der anderen Geräte ähneln denen der ersten Testwoche. Der Verdacht, dass das kommerzielle Messgerät nicht für diese Versuchsbedingungen geeignet ist und größere Abweichungen in hochfeuchten Bereich aufweist, bestätigte sich.

4. Geplante Weiterarbeiten

Projekt zum 31.12.2016 beendet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Temp- lergraben 55, 52062 Aachen		Förderkennzeichen: 02 NUK 022C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt In-Ex: Innovative Extinktionsphotometrie zur Charakterisierung eines Mehrkomponenten-Aerosols und zur Feuchtemessung; Teilprojekt C: Entwicklung eines ef- fizienten Auswertalgorithmus zur Mie-Inversion		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2012 bis 31.12.2016		Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 350.280,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Frank

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die theoretische Untersuchung der Extinktionen für nicht-sphärische Partikel wurde abgeschlossen (AP4.1/Aktion 6.4). Hierbei wurde die Erkenntnis gewonnen, dass nicht-sphärische Partikel ähnliche Extinktionen aufweisen wie die in der Software verwendeten sphärischen Partikel. Des Weiteren führt die hohe Anzahl an Freiheitsgraden von nicht-sphärischen Partikeln zu einem erheblichen Mehraufwand der Invertierung. Dies zeigt, dass die mathematische Modellierung mittels sphärischer Partikel die Realität hinreichend genau beschreibt und zugleich eine effiziente Invertierung ermöglicht.

In der Umsetzung wurde der Algorithmus für die Bestimmung der Größenverteilung auf Mehrkomponenten-Aerosole erweitert und auf Messdaten angewendet (AP5). Die Erweiterung auf Mehrkomponenten-Aerosole bietet die Möglichkeit verschiedene Stoffe in einem Aerosol zu detektieren. Bei vier durchgeführten Blindversuchen konnte in zwei Versuchen das alleinige Vorkommen von Zinndioxid korrekt bestimmt werden. Bei den anderen beiden Versuchen konnte einer von zwei auftretenden Stoffen detektiert werden. Hierbei ist zu beachten, dass in diesen beiden Versuchen mit Cäsiumiodid und Cäsiumhydroxid Stoffe mit nicht bekannten Brechungsindizes vorkamen. Insgesamt konnten Rekonstruktionen in vorher nicht zu erwartender Genauigkeit durchgeführt werden.

Bei den durchgeführten Versuchen hatten Feuchte, Druck und Temperatur keine erkennbare Auswirkung auf das Ergebnis der Inversion. Insgesamt wurden die gemessenen Auslöschungen stark abgeschwächt, was jedoch auf die Verschmutzung des Messkopfes zurückzuführen ist (Aktion 6.5).

4. Geplante Weiterarbeiten

Zur weiteren Qualifizierung des Auswertalgorithmus können nach Reparatur des FASP-Messkopfes weitere Inversionen durchgeführt werden. Hierbei wird Wasser als weiterer Stoff im Aerosol hinzugenommen um den Einfluss von Wasser in das mathematische Modell zu integrieren.

Eine Veränderung der Fragestellung von der Quantifizierung der Anteile der einzelnen Aerosolkomponenten auf die Frage ob eine gewisse Substanz vorhanden ist, stellt eine interessante Forschungsfrage für die Zukunft dar.

5. Berichte, Veröffentlichungen

T. Kyrion: Reconstruction of Refractive Indices from Spectral Measurements of Monodisperse Aerosols, erscheint in: Inverse Problems in Science & Engineering

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 022D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt In-Ex: Innovative Extinktionsphotometrie zur Charakterisierung eines Mehrkomponenten-Aerosols und zur Feuchtemessung; Teilprojekt D: TDLAS basiertes In-situ-Hygrometer		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2012 bis 31.12.2016	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 504.090,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Dreizler	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im zweiten Halbjahr 2016 wurde der Lasermesskopf sowohl in KW 28 als auch in KW 40 in systematischen Vergleichstests im InEx-Behälter am FZJ eingesetzt. Hierbei wurden verschiedene Aerosolkonzentrationen eingestellt. Die in den beiden Messkampagnen erzielten maximalen Temperaturen lagen bei ca. 160 °C und die maximal erzielten Drücke lagen bei 7 bar (relativ).

Die Atmosphäre innerhalb des InEx-Behälters enthielt verschiedene Aerosole und Partikel (CsI, CsOH, SnO₂). Trotz der stark korrosiven Atmosphäre und den harschen Randbedingungen in dem Behälter war die Messverfügbarkeit immer gewährleistet. Die konnte durch einen kontinuierlichen Betrieb über mehrere Tage hinweg gezeigt werden. Die geforderte Robustheit seitens der Optik wurde in allen Punkten erfüllt.

Die Hochgeschwindigkeits-Datenerfassung lässt eine effektive Messwiederholrate von weit schneller als 1 Hz zu.

Zur Beurteilung der Messergebnisse wurde vom FZJ Daten bereitgestellt. Diese Daten beschreiben die aufgrund des Dampfregelventils rechnerisch maximal mögliche relative Feuchte im InEx-Behälter. Die durch das TDL-Laserspektrometer gewonnenen Daten weichen von diesen Daten ab. Dies kann mehrere Ursachen haben. Neben Kondensationseffekten an den im Prozess zahlreich vorhandenen Partikeln kommen auch Temperaturinhomogenität und daraus resultierende Feuchteinhomogenität als Ursache für die Abweichungen in Frage.

4. Geplante Weiterarbeiten

Um den Auswertalgorithmus für die gewonnenen spektroskopischen Daten bei den im InEx-Behälter herrschenden Bedingungen zu validieren wird eine Hochdruck/Hochfeuchte Validationszelle aufgebaut. Bei sehr genau bekannter Wasserbeladung unter Hochdruck und Hochtemperatur Atmosphäre kann die Spektroskopie validiert werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

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

Luigi Biondo, Niels Göran Blume, Björn Alexander Krupa, Sebastian Bürkle, Jan Köser, Dominik Rauen, Andreas Dreizler, Volker Ebert, Hans-Josef Allelein, Steven Wagner: “Fiber coupled diode laser hygrometer for In-situ-Monitoring in a particle-loaded flow for application in nuclear safety research”, Journalbeitrag in Applied Physics B (Special Issue FLAIR2016) (z. Z. (14.03.2017) im Review-Prozess)

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Hamburg-Harburg, Schwarzenbergstr. 95, 21073 Hamburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 023A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SAVE: Sicherheitsrelevante Analyse des Verhaltens von Armaturen, Kreiselpumpen und Einlaufgeometrien unter Berücksichtigung störfallbedingter Belastungen; Teilprojekt A: Untersuchung der Wirbelbildung in Pumpenzulaufbecken und der Auswirkung von Gasmitriss auf nachfolgende Anlagenkomponenten		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.12.2012 bis 31.12.2016	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 781.530,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Schlüter	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- DN200: PIV-Messung im Wirbelkern für den Einlaufwinkel 45° sowie $Fr = 0.5$
- DN200: Messung der Luftkernlängen bei einem Auslaufwinkel von 45° für die Froude-Zahlen 0.5, 0.7, 1.0 und 1.4
- DN15: Durchführung von Laserdoppler-Anemometrie Messungen zur Bestimmung der Tangential und Axialgeschwindigkeiten bei einem Einlaufwinkel von 45° und den Froude-Zahlen 0.5 und 1.0

Modellbildung & Auslegungsempfehlung

- Aufstellung von Auslegungskriterien zur Vermeidung von Gasmitriss in Ansaugstutzen
- Bewertung der durchgeführten wirbelbrechenden Maßnahmen
- Betrachtung der Modelle von ANSI, Jain sowie Burgers-Rott bzgl. der Gültigkeitsbereiche und Praxistauglichkeit
- Abgleich der Simulationsdaten zwischen TUHH und TÜV Nord

4. Geplante Weiterarbeiten

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

- Anfertigung des Abschlussberichtes

5. Berichte, Veröffentlichungen

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

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

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

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

Zuwendungsempfänger: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 023B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SAVE: Sicherheitsrelevante Analyse des Verhaltens von Armaturen, Kreiselpumpen und Einlaufgeometrien unter Berücksichtigung störfallbedingter Belastungen; Teilprojekt B: Untersuchung von Zweiphasenströmungen in einer Kreiselpumpe und in Armaturen mittels tomographischer Bildgebungsverfahren		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.12.2012 bis 31.12.2016		Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 513.320,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Hampel

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP4: Der Versuchsaufbau für die röntgentomographischen Untersuchungen der transienten Zweiphasenströmung in einem Impellermodell wurde fertiggestellt und es erfolgte die Inbetriebnahme. Dabei konnte die einwandfreie Funktionsfähigkeit der Anlage nachgewiesen werden. Anschließend erfolgte die Durchführung der einzelnen Experimente, gemäß einer umfangreichen Messmatrix, wobei alle geplanten Messungen durchgeführt werden konnten. Im Rahmen dieser Messkampagne konnten mit Hilfe der ultraschnellen Röntgentomographie eine Vielzahl wertvoller, zeitlich hochaufgelöster Messdaten der Gas-Flüssigkeits-Phasenverteilung der Zweiphasenströmung im Impellermodell gewonnen werden.
Aufgrund des reibungslosen Ablaufs der Messkampagne, ohne größere Komplikationen und technische Probleme, konnten die im vorherigen Zwischenbericht erwähnten zeitlichen Ver-

zögerungen hinsichtlich des Aufbaus und der Inbetriebnahme der Strömungsschleife hinreichend kompensiert werden.

AP6 + AP8:

Im Berichtszeitraum erfolgte die Aufbereitung der Messdaten aus den Experimenten mit dem Impellermodell. Anschließend erfolgte die Rekonstruktion der überlagerungsfreien Schnittbilder aus den zeitlich hochaufgelösten tomographischen Messdaten. Hierfür kam die am Institut neu entwickelte GPU-basierte tomographische Bildrekonstruktionssoftware zum Einsatz. Durch die Parallelisierung der Rekonstruktionsalgorithmen wurden signifikante Einsparungen bei den für die tomographischen Bildrekonstruktionen notwendigen Rechenzeiten erzielt. Während bisher die Rekonstruktion eines vergleichbaren Messdatensatzes ca. 8 Stunden erforderte, benötigt die neue Rekonstruktionssoftware weniger als 5 Minuten.

Basierend auf den rekonstruierten tomographischen Bildern erfolgte die systematische Auswertung und Analyse der Strömungsverhältnisse. Hierbei ermöglichten die zeitlich hochaufgelösten tomographischen Bilder eine genaue Beschreibung der transienten Phasenverteilungen im Inneren des Modellimpellers. Es konnten wesentliche Eigenschaften der auftretenden Zweiphasenströmung sowie charakteristische Strömungsformen ermittelt werden. Weiterhin wurden die Auswirkungen verschiedener Einflussgrößen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass im Impeller typische Phasenverteilungen auftreten, wobei sich das eingetragene Gas in den einzelnen Impellerkammern zunächst am Eintritt der Kammern und später, mit steigendem Gaseintrag, vornehmlich an der Druckseite der Impellerschaufeln anlagert und von dort nicht abtransportiert wird. Dadurch kommt es zur Bildung einer größeren ausgedehnten Gasagglomeration, welche den effektiven Strömungsquerschnitt in den Impellerkammern stark vermindert. Dadurch wird einerseits der Eintritt der Flüssigkeit in die Impellerkammern erschwert und andererseits wird der Energieeintrag vom Laufrad an die Flüssigkeit durch das agglomerierte Gas stark behindert, was schließlich zu einer maßgeblich Verminderung der Förderleistung der Pumpe führt. Starke Phasenwechselwirkungen treten insbesondere im Nachlauf der größeren Gasagglomerationen auf. Dort kommt es aufgrund von starken Scherkräften zum Abriss kleinerer Gasblasen, welche dann aus dem Laufrad der Pumpe abtransportiert werden.

Die Ergebnisse sind insbesondere auch für die Modellbildung und Erarbeitung von Auslegungsempfehlungen wertvoll. Die Publikation der Ergebnisse ist gegenwärtig in Arbeit.

4. Geplante Weiterarbeiten

Keine.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Schäfer, T.; Szeliga, N.; Bezecny, D.; Richter, S.; Hoffmann, M.; Blömeling, F.; Lawall, R.; Hamberger, M.; Walberer, A.; Schlüter, M.; Hampel, U.: Experimentelle Untersuchung von Armaturen und Kreiselpumpen unter störfallbedingten Belastungen, Poster, 48. Kraftwerkstechnisches Kolloquium, 18.-19.10.2016, Dresden, Deutschland

Szeliga, N.; Bezecny, D.; Richter, S.; Hoffmann, M.; Schlüter, M.; Schäfer, T.; Hampel, U.; Blömeling, F.; Lawall, R.; Hamberger, M.; Walberer, A.: BMBF-Verbundprojekt SAVE: Sicherheitsrelevante Analyse des Verhaltens von Armaturen, Kreiselpumpen und Einlaufgeometrien unter Berücksichtigung störfallbedingter Belastungen, Vortrag (Konferenzbeitrag), 48. Kraftwerkstechnisches Kolloquium, 18.-19.10.2016, Dresden, Deutschland

Szeliga, N.; Bezecny, D.; Richter, S.; Hoffmann, M.; Schlüter, M.; Schäfer, T.; Hampel, U.; Blömeling, F.; Lawall, R.; Hamberger, M.; Walberer, A.: BMBF-Verbundprojekt SAVE: Sicherheitsrelevante Analyse des Verhaltens von Armaturen, Kreiselpumpen und Einlaufgeometrien unter Berücksichtigung störfallbedingter Belastungen, Buchkapitel in: Kraftwerkstechnik 2016, Freiberg: Saxonia Standortentwicklungs- und -verwaltungsgesellschaft mbH, 2016, ISBN 978-3-934409-69-9

Zuwendungsempfänger: TÜV NORD EnSys GmbH & Co. KG, Große Bahnstr. 31, 22525 Hamburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 023C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SAVE: Sicherheitsrelevante Analyse des Verhaltens von Armaturen, Kreiselpumpen und Einlaufgeometrien unter Berücksichtigung störfallbedingter Belastungen; Teilprojekt C: Analytische Untersuchungen der Wirbelbildung in Pumpeneinläufen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.12.2012 bis 31.12.2016		Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 443.808,00 EUR		Projektleiter: Dr. Blömeling

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden die Arbeitspakete AP7 und AP8 bearbeitet.

AP7: Die zweiphasigen Simulationen mit dem Zwei-Fluid-Modell konnten in der letzten Jahreshälfte des Projektes stabilisiert werden. Die aufwendigen Rechnungen erfordern jedoch so viel Zeit, dass sie bis zum Ende der Laufzeit von SAVE nicht beendet werden konnten. Ein Zwischenstand zeigt aber, dass sich nach sehr kurzer Zeit ein den Experimenten entsprechender Luftschauch bildet, wenn die Simulationen mit den Ergebnissen aus den einphasigen Analysen gestartet werden. Dieser ist jedoch nicht dauerhaft stabil. Er wird eingeschnürt und der Luftschauch trennt sich ab. Im Verlauf die-

ses Vorgangs bricht die Rotation im Kernbereich zusammen und der Wirbel muss sich erst wieder aufbauen. Da dieser Prozess noch andauert, werden die Simulationen über das Projektende hinaus weitergeführt.

Parallel zu den zweiphasigen Analysen wurde ein kritischer Betriebszustand simuliert und ausgewertet. Beim kritischen Betriebszustand bildet sich ein Luftschlauch, der sich über die gesamte Überdeckungshöhe des Ansaugstutzens erstreckt. Dies war im großen Tank bei einer Froude-Zahl von 1,2 und einer Überdeckung von 1,47 m der Fall. Mit diesen Parametern wurde eine einphasige CFD-Simulation durchgeführt und anschließend mit Hilfe des Burgers-Rott-Wirbelmodells ausgewertet. Die berechnete Luftkernlänge entsprach mit großer Genauigkeit der Überdeckungshöhe. Insofern konnte der kritische Betriebszustand erfolgreich nachgerechnet werden.

Im Zuge der kostenneutralen Projektverlängerung ist der Arbeitspunkt „Berechnung des tangentialen Impulseintrages“ hinzugekommen. Hierbei wurde der Zusammenhang zwischen der tangentialen Impulskraft und der sich im Behälter einstellenden Zirkulation untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass der Drehimpuls eine bessere Vergleichsgröße darstellt und in einem affin linearen Zusammenhang mit der Zirkulation steht. Dieser Zusammenhang kann ausgenutzt werden, um die Zirkulation ohne aufwendige CFD-Simulation direkt aus den Versuchsparametern zu berechnen.

AP8: Mit Hilfe der bereits im vorherigen Zwischenbericht beschriebenen Parameterstudien und einer Energiebilanz wurden zwei Theoriemodelle entwickelt, mit denen der Saugparameter in den beiden Grenzfällen „sehr geringe Zirkulation“ und „sehr starke Zirkulation“ berechnet werden kann. In Kombination mit dem Burgers-Rott-Modell entstanden daraus Korrelationen zur Berechnung der Luftschlauchlänge bzw. der kritischen Überdeckung. Da in den SAVE-Versuchen überwiegend eine sehr starke Zirkulation entsteht, genügt für diesen Zweck das Modell für sehr starke Zirkulation. Unter Berücksichtigung des Zusammenhangs zwischen Drehimpuls und Zirkulation ist es nun möglich, die Luftschlauchlängen der Versuche mit analytischen Formeln zu berechnen. Weiterhin konnte dieser Modellansatz mit den unabhängigen Versuchsdaten der Moriya-Versuche validiert werden. Ein Vergleich mit den Experimenten von Jain zeigt zudem, dass die beiden theoretischen Ansätze die bei moderater Zirkulation entstehenden Luftschlauchlängen einschließen. Daher ist eine geeignete Interpolation zwischen den beiden Ansätzen sehr vielversprechend.

Darüber hinaus wurden auch Empfehlungen bzw. Erkenntnisse zur Maßstabübertragung und zu wirbelbrechenden Maßnahmen aus den Experimenten und den CFD-Simulationen abgeleitet.

Die letzten Wochen des SAVE-Projektes waren zum großen Teil vom Verfassen des Abschlussberichtes und der dazugehörenden Dokumente geprägt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Das Forschungsvorhaben wurde beendet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Eine Übersicht über die im Teilprojekt erzielten Ergebnisse wurde auf dem diesjährigen Kraftwerkstechnischen Kolloquium am 19.10.2016 in Dresden präsentiert. Ein entsprechender Beitrag ist im Tagungsband enthalten.

Zuwendungsempfänger: KSB Aktiengesellschaft, Johann-Klein-Str. 9, 67227 Frankenthal (Pfalz)		Förderkennzeichen: 02 NUK 023D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SAVE: Sicherheitsrelevante Analyse des Verhaltens von Armaturen, Kreiselpumpen und Einlaufgeometrien unter Berücksichtigung störfallbedingter Belastungen; Teilprojekt D: Experimentelle Qualifizierung von Armaturen unter Normal- und Störfallbedingungen zur Entwicklung verifizierter Methoden		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.12.2012 bis 31.12.2016	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 2.751.350,00 EUR	Projektleiter: Hamberger	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

Zum Nachweis der Funktionsfähigkeit von Armaturen werden folgende Belastungstests durchgeführt:

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

- Schmutzpartikeltest
- Seismische Belastung (statisch auf einem Rütteltest)

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP5: Experimentelle Untersuchungen an Armaturen:

- Alle geplanten Versuche sind durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Nachstehend sind die nächsten Schritte zusammengefasst:

- Auswertung der Ergebnisse, Ableiten von Auslegungsempfehlungen, Verfassen des Berichts.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Kraftwerktechnisches Kolloquium in Dresden, Oktober 2016

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Mommsenstr. 9, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 027A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SINABEL: Sicherheit der Nasslager für abgebrannte Brennelemente: Experimentelle Analyse, Modellbildung und Validierung für System- und CFD-Dodes; Teilprojekt A: Experimentelle und theoretische Untersuchung der Nachwärmeabfuhr von Brennelementen in ausdampfenden Nasslagern		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2013 bis 30.09.2017		Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 574.986,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Hurtado

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Forschungsvorhaben gliedert sich in die folgenden Arbeitspakete:

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP0: Wurde bereits erfolgreich abgeschlossen.

AP1:

- Die Durchführung und Bewertung von Experimenten zu den Szenarien „Ausdampfen“, „Wasserschloss“ und „trockenes Lagerbecken“ wurden mit 50 mm Spaltabstand zwischen dem inneren Bündel und den Rand-/Eckelementen bei Einzelstableistungen von 20W, 50W, 70W und 100W fortgesetzt.
- Die Versuche zum Szenario „Ausdampfen“ wurden ohne Einsatz des Kondensators wiederholt. Dieser wurde ursprünglich eingesetzt, um den entstehenden Dampf zu sammeln und zu kondensieren. Durch

den Einsatz verändern sich die Randbedingungen (Temperatur, Druck, Luftfeuchtigkeit) oberhalb der Versuchsanlage derartig, dass reale Bedingungen nicht abgebildet werden können. Die Instabilitäten/Geysir-Effekte konnten weiterhin beobachtet werden.

- Um die Füllstands- und Zeitabhängigkeit des Versuches/der Entwicklung der Stabtemperaturen zu untersuchen, wurde der Füllstand durch Öffnen des unteren Ventils während des Versuches „Ausdampfen“ gezielt abgesenkt. Die Messdaten zeigen, dass die Temperaturentwicklung stark vom Störfallhergang abhängig ist und nicht primär vom Füllstand.
- Um den Einfluss der Konvektion mit der Umgebungsluft bei den Szenarien „Wasserblockade“ und „trockenes Lagerbecken“ zu untersuchen, wurde die Versuchsanlage am oberen Ende verschlossen. Bei höheren Stableistungen (>20 W/ Stab) zeigte sich, dass die Konvektion mit der Umgebungsluft keinen Einfluss auf die Entwicklung der Staboberflächentemperaturen des Bündels hat. Bei niedrigeren Leistungen ergab sich ein deutlicher Temperaturunterschied (50 K bei 20 W/ Stab) im oberen Bereich - abnehmend mit steigender Anlagentiefe.
- Für den Einsatz des Gittersensors wurde ein Versuchsplan aufgestellt und abgearbeitet. Dieser umfasst neben Vorversuchen mit einem Einzelsensor zum Test der Leistungselektronik zunächst die Untersuchung des Strömungsverhaltens während der Szenarien „Wasserblockade“ und „trockenes Lagerbecken“ mit (20, 50, 100) W/ Stab. Wiederholungen, um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, wurden durchgeführt. Der Einsatz beim Szenario „Ausdampfen“ konnte ebenso erfolgreich durchgeführt werden.
- Die Vorbereitungen für eine konstruktive Anpassung/Verringerung der Spaltbreite wurden durchgeführt.

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

AP4: Weiterführung der Analyse mit ATHLET:

- Die Modellierung der Versuchsanlage ALADIN wurde mit Originalabmessungen unter Beachtung der hydraulischen Durchmesser und Wärmekapazitäten vorgenommen. Die Heizstäbe innerhalb des Bündels wurden zu einem Heizstab mit mittleren physikalischen Eigenschaften unter Beachtung der hydraulischen Durchmesser zusammengefasst wie auch die Rand- und ECKelemente zu einem Nachbarelement.
- Ein erster Vergleich der Messdaten mit den Rechenergebnissen zeigte eine gute Übereinstimmung. Differenzen traten bei der Versuchsdauer bis zum Erreichen definierter Temperaturverteilungen auf. Geysir-Effekte nach dem Freilegen der Messstelle konnten bislang nicht abgebildet werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1:

- Fortsetzung der Versuche zu den einzelnen Szenarien mit angepasstem Spaltabstand (25 mm)
- Auswertung und Vergleich der Versuche untereinander

AP4:

- Physikalisch logische Anpassung des Modells für eine bessere Übereinstimmung mit den Versuchsdaten
- Durchführung einer Sensitivitätsanalyse, um den Einfluss der unterschiedlichen Parameter (z. B. Wärmekapazitäten, Wärmeverluste) auf die Temperaturentwicklungen zu untersuchen

5. Berichte, Veröffentlichungen

Konferenzbeitrag Kraftwerkstechnisches Kolloquium, Kernenergetisches Symposium (Oktober 2016): Partmann, C.; Schuster, C.; Hurtado, A.: “Safety Studies of decay heat removal from spent fuel in evaporating spent fuel pools”

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Mommsenstr. 9, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 027B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SINABEL: Sicherheit der Nasslager für abgebrannte Brennelemente: Experimentelle Analyse, Modellbildung und Validierung für System- und CFD-Dodes; Teilprojekt B: Simulation von Strömung und Wärmetransport unter den Bedingungen eines Lagerbeckens		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2013 bis 30.09.2017		Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 348.852,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Fröhlich

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Aufbauend auf der Geometriemodellierung des IE (INT2) wurden im zweiten Halbjahr 2016 Variantenrechnungen zu Strömung und Wärmetransport im Kopfbereich des IE bei verschiedenen Randbedingungen durchgeführt (INT3). Ausgehend von Ergebnissen einer 2D-Studie wurden zunächst die relevanten Einstellungen für die radiale Randbedingung an den Heizpatronen sowie Fluid- und Festkörper-Stoffwerte für diesen Fall identifiziert. Die Untersuchung der Massestromverteilung zeigte eine ungleichmäßige Durchströmung im Querschnitt, wobei ca. 70 % des Gesamtmassestroms durch Wand- und Eckkanäle verlaufen. Bezogen auf den Flächenanteil am Gesamtquerschnitt fällt der Massestrom im Zentralkanal deutlich geringer aus als erwartet. Die Auswertung der Anteile der verschiedenen Wärmetransportmechanismen ergab, dass die Konvektion mit 54-69 % (im betrachteten Reynoldszahl-Bereich) den größten Beitrag am Wärmetransport ausmacht (INT4). Ein erster Vergleich mit Messergebnissen von TUD-WKET (INT5) ergab Abweichungen im Temperaturniveau und im radialen Temperaturgradienten, die auf diverse Unsicherheiten zurückgeführt werden, die Gegenstand weiterer Untersuchungen sind. Die bisher gewonnenen Erkenntnisse zur Strömung und Wärmetransport im BE konnten erfolgreich in ein Netzwerk-Modell (umgesetzt im Systemsimulationsprogramm SimulationX) zur Abbildung eines Quadranten des IE implementiert werden. Die Parametrierung des Sektormodells erfolgte auf Grundlage der bisher im TP erzielten Ergebnisse. Erste Rechnungen zeigen eine gute Übereinstimmung mit den CFD-Simulationen. Damit bietet dieses Werkzeug die Möglichkeit, effizient Variantenrechnungen durchzuführen sowie bestehende CFD-Simulationen zu ergänzen, um die Modulentwicklung für Integralcodes voranzutreiben (MOD1+MOD2) und instationäre Effekte zu untersuchen (INT7), die mit CFD-Simulation aufgrund des hohen Aufwandes schwer möglich sind.

Die Untersuchung der Strömungszustände am BE-Kopf unter Beeinflussung durch die Luftströmung im Containment wurde in Zusammenarbeit mit dem HZ Dresden-Rossendorf fortgeführt (INT6). An einem Modell, das den Kopfbereich zweier generischer Brennelemente mit darüber liegendem Containment abbildet, wurden Variantenrechnungen bei unterschiedlicher Nachzerfallswärme und Füllstand durchgeführt. Es hat sich gezeigt, dass sich selbst bei stationären Randbedingungen keine stabile Strömung einstellt, sondern stattdessen eine transiente Simulation zur Berechnung der instationären Strömung notwendig ist. Die Ergebnisse machen deutlich, dass Luft weit in den BE-Kopf eindringt und dadurch die mittlere Fluidtemperatur im Kopfbereich absinkt. Die Ergebnisse aus diesem Arbeitspaket wurden auf dem 11. Doktorandenseminar des Kompetenzzentrums Ost für Kerntechnik (KOMPOST) vorgestellt. Es erfolgt mit HZDR ein ständiger Austausch zu den Simulationsvarianten und den Ergebnissen.

Im November 2016 fand ein bilaterales Treffen zwischen HSZG-IPM und TUD-ISM statt. Darin wurde die Versuchsmatrix in Richtung höherer Horizontalgeschwindigkeiten erweitert und der Versuchsaufbau diskutiert. Ziel war die Abstimmung zur Gewinnung gesicherter Randbedingungen und Vergleichsdaten für die CFD-Simulation, ohne die eine verlässliche Simulation oder Validierung nicht möglich ist. Nachdem der Versuchstand nun fertiggestellt ist, wurden die Geometriemodellierung und die Gittererzeugung für das EE abgeschlossen (BED1) und erste Simulationen mit dem numerischen Modell durchgeführt (BED2).

Aufgrund von Verzögerungen im Aufbau der experimentellen Arbeiten bei TUD-WKET und HSZG-IPM wurden bislang vor allem Vorstudien zur Modellierung durchgeführt. Die Validierung ist erst nach Vorliegen gesicherter Messwerte möglich, wodurch der Zeitplan im Teilprojekt zum Berichtszeitpunkt um 3 Monate überschritten wurde.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Simulationen zu den Strömungszuständen am BE-Kopf in Kooperation mit HZDR sollen im ersten Halbjahr 2017 fortgeführt werden, um die Ergebnisse gemeinsam zu veröffentlichen (INT6). In Absprache mit HSZG-IPM sind Variantenrechnungen zum EE (BED2+BED3) geplant, in deren Folge die Validierung des Modells erfolgen soll. Die angesprochenen Abweichungen der CFD-Simulation zum IE sollen im Rahmen einer Studienarbeit durch Beseitigung der Unsicherheiten verringert werden (INT4+INT5). Die Anwendung des entwickelten 1D-Sektormodells soll für Sensitivitätsstudien und zur Bestimmung von Unsicherheiten im Zusammenhang mit dem Einsatz der Messtechnik im IE genutzt werden (MOD3).

5. Berichte, Veröffentlichungen

T. Hanisch, F. Rüdiger und J. Fröhlich: CFD Analysis of heat and mass transfer in the upper part of a generic fuel element under the conditions of an evaporating spent fuel pool. Doktorandenseminar KOMPOST, Dresden, 08.12.2016.

Zuwendungsempfänger: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.; Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 027C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SINABEL: Sicherheit der Nasslager für abgebrannte Brennelemente: Experimentelle Analyse, Modellbildung und Validierung für System- und CFD-Codes; Teilprojekt C: Analyse und CFD-Modellentwicklung der Strömungszustände in ausdampfenden Brennelementen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2013 bis 30.09.2017	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 348.892,00 EUR	Projektleiter: Dr. Krepper	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Während des Berichtszeitraumes wurde das zuvor qualifizierte CFD-Modell eines Lagerbeckens für weiterführende Untersuchungen zum Szenario einer vollständigen Freilegung der Brennelemente angewandt. Dieser Zustand ist im Vergleich zu den Wasserschloss-Szenarien insofern vorteilhaft, als das die Kühlung durch einen Naturumlauf prinzipiell möglich ist. Dies setzt jedoch voraus, dass freie Konvektionspfade existieren, welche einen Kaltgaseinbruch bis zum Beckenboden ermöglichen. Es konnte anhand von mehreren Simulationen mit unterschiedlicher Zerfallswärmeverteilung im Lagerbecken gezeigt werden, dass eine gleichmäßige Verteilung der Brennelemente mit hoher Wärmeleistung zu einer Stagnation der Strömung im Lagergestellbereich führt. Infolgedessen heizen sich die Brennelemente übermäßig stark auf. Durch eine inhomogene Verteilung über den Lagerbeckenquerschnitt lassen sich wiederum Bedingungen schaffen, unter denen die notwendigen Konvektionspfade entstehen können. Die Untersuchungen zeigen, dass sich bei ausreichend starker Sogwirkung auch ein abfallender Kaltgasstrom in den Brennelementen mit geringerer Zerfallswärmeleistung einstellen kann.

Im Berichtszeitraum wurde des Weiteren an der Ermittlung von repräsentativen Randbedingungen für den Kopfbereich der Brennelemente gearbeitet. Diese fanden im Rahmen der geometrieauflösenden Simulationen beim Projektpartner TUD-ISM Verwendung. Im Fokus stand hierbei die Frage, inwiefern ein Kaltgaseinbruch in das Brennelementinnere zu erwarten ist. Die ursprüngliche Einschätzung entsprach der in der verfügbaren Literatur verbreiteten Erwartungshaltung, dass ein Kaltgaseinbruch allenfalls im Kopfbereich der Brennelemente und nur bei geringen Dampfmassenströmen auftritt. Nach einer aufwendigen Qualifizierungsphase des CFD-Modells fand diese Anwendung für ausgewählte Randbedingungen. Entgegen der ursprünglichen Annahme zeigte sich ein deutlicher Kaltgaseinbruch. Dieser bewirkt eine zusätzliche Kühlung, führt aber gleichzeitig zu einer veränderten Atmosphärenzusammensetzung welche ihrerseits eine Auswirkung auf die Oxidation des Hüllrohrmaterials hat.

Darüber hinaus wurde im Berichtszeitraum an der Entwicklung und Qualifizierung eines CFD-Modells für eine geschlossene Reaktorgebäudeatmosphäre gearbeitet. Dies geschah in Anlehnung an eine in der Literatur dokumentierte Siedewasserreaktor-Referenzanlage. Untersucht wurde zunächst die Vollbeladung eines isolierten Lagerbeckens unter der Annahme, dass oberhalb der Brennelemente eine reine Dampf Atmosphäre vorliegt. Die sich entwickelnden Konvektionsmuster weisen hier eine ähnliche Qualität auf, wie bei den Betrachtungen zur offenen Reaktorgebäudeatmosphäre.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im weiteren Verlauf stehen die Betrachtungen zum SWR-Lagerbecken im Fokus. Weitere Szenarien, d. h. unterschiedliche Beckenfüllstände, Atmosphärenzusammensetzungen und räumliche Anordnungen von Brennelementen in Hinblick auf deren Zerfallswärmeleistung sind zu untersuchen. Daraus können Aussagen zur Stabilität der Konvektionsmuster in der Atmosphäre gewonnen werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Rahmen einer Fachtagung der KTG-Fachgruppen wurden die bisher im Rahmen des Projektes durchgeführten Arbeiten präsentiert.

Oertel, R.; Hanisch, T.; Krepper, E.; Lucas, D.; Rüdiger, F.: "Simulation of Boil-off Scenarios in Spent Fuel Pools", Fachtagung der KTG-Fachgruppen, 17.-18.11.2016, Eggenstein-Leopoldshafen

Zuwendungsempfänger: Hochschule Zittau/Görlitz, Theodor-Körner-Allee 16, 02763 Zittau		Förderkennzeichen: 02 NUK 027D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SINABEL: Sicherheit der Nasslager für abgebrannte Brennelemente: Experimentelle Analyse, Modellbildung und Validierung für System- und CFD-Dodes; Teilprojekt D: Dichtegetriebene vertikale Austauschbewegungen und radiales Strahlungsverhalten		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2013 bis 30.09.2017	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 434.394,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Kästner	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Untersuchungsprogramm gliedert sich in 4 Arbeitspunkte.

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

Die Aufgaben der HSZG besitzen unterstützenden Charakter zur Errichtung der 1:1 Integralversuchsanlage an der TUD-WKET. Hierbei werden basierend auf den erworbenen Kenntnissen aus dem Arbeitspunkt AP0 die experimentellen Randbedingungen bestimmt und die Mitwirkung bei Aufstellung der Versuchsmatrix aus den kleinskaligen Experimenten an der HSZG gewährleistet. Außerdem soll in dieser Phase die Unterstützung bei der Auswahl von spezieller Messtechnik aus den im AP0 gewonnenen Erkenntnissen gewährleistet werden. Zum Schluss sollen die Ergebnisse von Integralexperimenten zur Ableitung von Anforderungen an Einzeleffektexperimente zur Parameterbestimmung für die Modellierung von Einzelphänomenen analysiert werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurden nach Absprache mit dem Projektpartner TUD-ISM weitere Versuche mit isothermen Randbedingungen Luft-Luft durchgeführt und die Versuchsmatrix erweitert. Mittels digitaler Bildverarbeitung und Visualisierungstechnik wurde das Strömungsverhalten in der Versuchsanlage DVABEG („Dichtegetriebene Vertikale AustauschBEwegungen von Gasen“) experimentell untersucht. Dabei wurden sowohl die Horizontal- als auch die Vertikalströmung mittels Nebelgeneratoren visualisiert. Die Vertikalströmung wurde im Bereich von $0 < Re < 4000$ für die Austrittsöffnung über dem BE-Kopf und die überströmende Horizontalströmung von $0 < Re < 8000$ variiert.

Bei den Versuchen mit niedrigen Re-Zahlen wurden verschiedene Strömungsregime je nach dem Verhältnis der Vertikalströmung zur Horizontalströmung festgestellt, wobei sich charakteristische Strömungskeile (stabile Scherschichtbildung beim Zusammentreffen von Strömungen unterschiedlicher Richtung) im Strömungszulauf ausbildeten. Diese weisen darauf hin, dass sich unter diesen Randbedingungen der niedrigen Re-Zahlen eine Blockade bzw. ein Behinderung für das Eindringen der Luft in den vertikal stehenden BE-Dummy ausbildet. Die Höhe und die Länge des gebildeten Strömungskeils wurden mit mathematischen Modellen nachgebildet.

Weiterhin wurde ein Montagetest des aufgebauten Gittersensors des Projektpartners TUD-ASP durchgeführt, welcher nach Absprache mit dem Projektpartner TUD-ISM die lokalen Geschwindigkeiten der Vertikalströmung an verschiedenen Messorten (im Kopfbereich und hinter dem Abstandshalter des BE-Dummy) bestimmen soll. Der Montagetest verlief erfolgreich.

4. Geplante Weiterarbeiten

Neben der Ermittlung der lokalen Geschwindigkeiten der Vertikalströmung für Versuche mit Luft-Luft wird der Gittersensor bei ausgewählten Re-Zahlen für Versuche mit Modellgasen-Luft eingesetzt. Der Einfluss der Feuchtigkeit und der Temperatur auf das Strömungsverhalten werden untersucht.

Bei der Beobachtung der Strömung für höhere horizontale Re-Zahlen eignet sich die Markierung mittels Nebels nicht, hier sind die Hitzedrahtanemometer einzusetzen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Im Berichtszeitraum fanden im Rahmen des Projektes folgende Arbeitstreffen statt:

Arbeitstreffen am 20.09.2016 in der Hochschule Zittau/Görlitz zur Vorstellung des Arbeitsstandes aller Projektpartner

Arbeitstreffen am 08.11.2016 in der Hochschule Zittau/Görlitz zur Festlegung der Parameter für CFD-Rechnungen mit TUD-ISM

Es wurde ein Vortrag auf dem Doktorandenseminar des Kompetenzzentrums Ost für Kerntechnik im HZDR am 08.12.16 gehalten:

Chahi, H., Kästner, W., Alt, S.: “Experimental Analysis of Flow behavior above a PWR Assembly during accidents in Storage Pools“, KompOst 2016

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Mommsenstr. 9, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 027E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SINABEL: Sicherheit der Nasslager für abgebrannte Brennelemente: Experimentelle Analyse, Modellbildung und Validierung für System- und CFD-Dodes; Teilprojekt E: Ortsaufgelöste Temperatur- und Gasphasengeschwindigkeitsmessung zur Analyse der Strömungszustände in ausdampfenden Brennelementen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2013 bis 30.09.2017		Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 316.464,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Hampel

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

Im Verbundprojekt besteht Zusammenarbeit mit folgenden Einrichtungen:

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1: Analyse ADELA-Experimente für spezielle Messtechnik, Literaturstudium

AP2: Selektion/Erprobung von Messverfahren

AP3: Entwicklung und Aufbau der Instrumentierung

AP4: Erprobung und Kalibrierung spezieller Instrumentierung an eigenem Strömungsversuchsstand

AP5: Unsicherheitsanalysen

AP6: Einsatz der Strömungsmessverfahren am Integralexperiment, Datenanalysen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP5: Zusätzlich zu den bereits ermittelten Messunsicherheiten wurden zur Bewertung der Genauigkeit (Richtigkeit und Präzision) Wiederholungsmessungen für die Temperatur- als auch die Geschwindigkeitsmessung durchgeführt. So wurden für den Wert der Temperatur $\vartheta = 250 \text{ }^\circ\text{C}$ eine relative Abweichung von $\Delta\vartheta/\vartheta = -0,4 \%$ mit einer Standardabweichung von $s = 0,13 \text{ }^\circ\text{C}$ ermittelt. Für den Wert der Geschwindigkeit von $v = 0,40 \text{ m/s}$ wurde eine relative Abweichung $\Delta v/v = 0,5 \%$ mit einer Standardabweichung von $s = 0,003 \text{ m/s}$ ermittelt. Diese Werte sind exemplarisch, die Wiederholungsmessungen wurden bei weiteren Sollwerten durchgeführt.

AP6: Neben dem Thermoanemometrie-Gittersensor für die ALADIN-Versuchsanlage wurde eine nach demselben Messprinzip arbeitende Instrumentierung für die Bündel-Experimente beim Projektpartner HSZG-IPM entwickelt. Dazu wurden die Geometrie und die Einbauweise angepasst. Die Funktionstüchtigkeit und die Einbauprozedur wurden erfolgreich getestet.

Für die Messungen an der ALADIN-Anlage beim Projektpartner TUD-WKET wurden in Absprache folgende Konfigurationen festgelegt:

- a) „Trockenes BE“ - Die Anlage ist zu Versuchsbeginn komplett entleert
- b) „Wasserschloss“ - Der Wasserstand ist gerade so hoch, dass Öffnungen im unteren Bereich des Wasserkastens verschlossen sind
- c) „Ausdampfen“ - Die Anlage ist zu Versuchsbeginn komplett gefüllt.

Für die Konfigurationen wurden bereits Experimente mit Stabileistungen 20 W, 50 W und 100 W durchgeführt. Um Beschädigungen des Sensors beim „Ausdampfen“ durch Geysir-Effekte zu vermeiden, wurden die Versuche zunächst mit 2/3 des maximalen Füllstands durchgeführt.

Beim „trockenen BE“ stellt sich ein Naturumlauf über den Strömungspfad Randspalt/Öffnung Wasserkasten/Unterkanäle des BE-Dummys ein, welcher bei der Konfiguration „Wasserschloss“ versperrt ist. Dies konnte aus dem Vergleich der zeitlichen Verläufe der Temperaturen und der Strömungsgeschwindigkeiten beider Konfigurationen abgeleitet werden. Für die Konfiguration „Ausdampfen“ erfolgte der Nachweis der Konvektionskühlung durch aufsteigenden Dampf.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP6:

HSZG-IPM: Um den geometrischen Bedingungen der DVABEG-Anlage während der Versuche nicht zu verändern, erfolgen der Einbau des Sensors und die Experimente erst nach den Versuchsreihen des Projektpartners.

TUD-WKET: Die durchgeführten Experimente erfolgten bei konstanter Randspaltweite. In weiterführenden Arbeiten wird diese als zusätzlicher Variationsparameter betrachtet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Temp- lergraben 55, 52062 Aachen		Förderkennzeichen: 02 NUK 028A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt A: Analyse von Containment-Phänomenen zur Optimierung von Störfallmaßnahmen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2013 bis 31.08.2016		Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.08.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.034.532,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Allelein

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

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

- AP3: Die Arbeiten am neuen Gebäudekondensatormodul wurden abgeschlossen und mit der Dokumentation der Änderungen begonnen.
- AP5: Die Arbeiten zu den DWR-Quelltermanalysen wurden abgeschlossen und die Ergebnisse im Meilensteinbericht M34 dokumentiert. Bei den SWR-Arbeiten wurden weitere Untersuchungen im Rahmen der Parameterstudie zur Spaltproduktrückhaltung in Wasservorlagen mit dem COCOSYS-Modul SPARC durchgeführt und dokumentiert.
- AP6: Die Bewertung von Gebäudekondensatoren als AM-Maßnahme wurde fortgesetzt, wobei die Einspeisedaten an Dampf und H₂ für einen 2F-Bruch im heißen Strang von den Projektpartnern aus ATHLET-Rechnungen zur Verfügung gestellt wurden.
Eine konkrete Bewertung von Gebäudekondensatoren als AM-Maßnahme ist nicht möglich, da es sich um eine passive Komponente handelt, bei der nur zwischen Einbau und Nicht-Einbau unterschieden werden kann.

4. Geplante Weiterarbeiten

In den verbleibenden Monaten soll der Abschlussbericht fertig gestellt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 028B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt B: Druckwasserreaktor-Störfallanalysen unter Verwendung des Severe-Accident-Code ATHLET-CD		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2013 bis 31.08.2016	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.08.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 203.674,00 EUR	Projektleiter: Dr. Kliem	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

(TPB-AP1):

Der Meilensteinbericht M35 wurde von den beteiligten Projektpartnern durchgesehen und notwendige Korrekturen wurden eingearbeitet. Der Meilensteinbericht wurde auf das Projektlaufwerk (Share-Point) geladen.

(TPB-AP2):

Für die beiden innerhalb dieses Teilvorhabens untersuchten Szenarien Station-Blackout (SBO) und Kühlmittelverluststörfall mit kleinem Leck (SBLOCA mit 50 cm² Leckgröße bei Nichtverfügbarkeit des Sumpfbetriebes) wurden die Wirksamkeit der primärseitigen Druckentlastung, die Einspeisung in den Primärkreis mittels mobiler Pumpen sowie eine verzögerte Einspeisung der kaltseitigen Druckspeicher untersucht. Die Ergebnisse der mit dem Programmcode ATHLET-CD gerechneten umfangreichen Parameterstudien wurden abschließend ausgewertet. Da bei einem Teil der ATHLET-CD-Simulationen unerwünschte Programmabbrüche auftraten, wurden die Simulationen nochmals mit einer feineren Nodalisierung des Kerns wiederholt (40 statt 20 axiale Kontrollvolumina innerhalb der aktiven Zone), wobei die Zahl der Programmabbrüche deutlich reduziert werden konnte. Für die Auswertung der Simulationen kamen für das Vorhaben erstellte PYTHON-Skripte zum Einsatz.

Für die untersuchten Szenarien, die sich ohne zusätzliche Maßnahmen in ein Szenario mit Kernschmelze sowie Zerstörung des Reaktordruckbehälters (RDB) entwickeln, wurde untersucht, ob durch Wassereinspeisung in den Primärkreis mittels eines mobilen Pumpensystems eine beginnende Kernaufheizung oder bereits bestehende partielle Kernschmelze gestoppt werden kann. Dabei konnte für den SBO-Fall gezeigt werden, dass bei Einsatz eines geeigneten mobilen Pumpensystems (nominaler Pumpendruck mind. 16.5 bar, nominaler Massendurchsatz mind. 39 kg/s) eine weitere Kernaufheizung oder eine partielle Kernschmelze bis zum Vorliegen von 20 t geschmolzenen Materials (etwa 12 % des gesamten Kerninventars) gestoppt und der Kern in einen stabilen, kühlbaren Zustand überführt werden kann. Für den SBLOCA-Fall kann der Kern bis zu einer partiellen Schmelze von 15 t (9 % des Kerninventars) wieder in einen stabilen, kühlbaren Zustand überführt werden. Liegen bereits höhere Schmelzemassen vor, so schreitet die Kernschmelze während des Wiederflutens soweit voran, dass das Modell eine Verlagerung von Kernmaterial in das untere Plenum vorhersagt. Für alle derartigen Fälle wird in der Folge durch das verwendete ASTOR-Modell (Modell zur Beschreibung der RDB-Schädigung durch inkrementelle Schadensakkumulation) ein Versagen des RDBs ermittelt.

Die Ergebnisse wurden dokumentiert und der Meilensteinbericht M-B2 auf das Projektlaufwerk geladen. Zusätzlich fließen die Ergebnisse in den Meilensteinbericht M43 ein. Der dafür vom HZDR erstellte Beitrag wurde an IKE (Hauptautor des Berichtes) gesandt. Außerdem wurde ein Beitrag für den Abschlussbericht des Verbundhabens erstellt und an RWTH-LRST (Koordinator für den Meilensteinbericht M99) gesandt.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Kommentierung/Korrektur des Meilensteinberichtes M43 (unter Leitung von IKE)
- Kommentierung/Korrektur des Meilensteinberichtes M99 (unter Leitung von RWTH-LRST)
- Fertigstellung des Abschlussberichtes im Teilprojekt B

5. Berichte, Veröffentlichungen

Jobst, M., P. Wilhelm, Y. Kozmenkov, S. Kliem, A. Trometer, M. Buck, F. Kretzschmar, P. Dietrich: WASA-BOSS Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen: Meilensteinbericht M35 – Simulation postulierter schwerer Störfälle in deutschen DWR. 2016

Wilhelm, P., M. Jobst, Y. Kozmenkov, S. Kliem: WASA-BOSS Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen: Milestone Report M-B2 – Assessment and Optimization of Accident Management Measures. 2016

Zuwendungsempfänger: Universität Stuttgart, Keplerstr. 7, 70174 Stuttgart		Förderkennzeichen: 02 NUK 028C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt C: Analyse schwerer Störfälle in LWR zur Evaluierung und Optimierung von Severe-Accident-Maßnahmen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2013 bis 31.08.2016		Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.08.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 300.276,00 EUR		Projektleiter: Dr. Buck

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP5.1: Bei der Analyse und Dokumentation der Simulationsergebnisse zur Wirksamkeit von Störfallmaßnahmen für DWR und SWR ergaben sich noch Fragestellungen, zu deren Klärung zusätzliche Nachuntersuchungen anhand weiterer Rechenfälle durchgeführt wurden. Teile der Ergebnisse aus den Rechnungen zu SWR sind als Eingangsdaten in Rechnungen von RWTH-LRST (Partner im Verbundprojekt) zum Containmentverhalten eingeflossen.
- AP6.3: Es wurde ein Entwurf des gemeinsamen Projektberichts "Entscheidungsgrundlagen und Empfehlungen für Notfallmaßnahmen" (M43) erstellt, in den die Beiträge der Projektpartner HZDR, KIT-INR, RWTH-LRST und IKE (Federführung) eingeflossen sind.
- AP6.4: Mit der Erstellung des Abschlussberichts zum Teilprojekt C wurde begonnen.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP6.3: Der gemeinsame Projektbericht "Entscheidungsgrundlagen und Empfehlungen für Notfallmaßnahmen" (M43) ist in der Endfassung fertig zu stellen.
- AP6.4: Der Abschlussbericht zum Teilprojekt C ist fertig zu stellen. Daraus ist ein Beitrag für den durch den Koordinator RWTH-LRST zu erstellenden gemeinsamen englischsprachigen Abschlussberichts des Verbundprojekts (Executive Summary) zu extrahieren.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen		Förderkennzeichen: 02 NUK 028E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt E: Verbesserung des Lower Head-Modelles für Melcor und Melcor-Rechnungen zu Fukushima		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2013 bis 31.08.2016	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.08.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 368.530,00 EUR	Projektleiter: Dr. Miassoedov	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

AP2: Simulation des Unfalls in Fukushima mit MELCOR:

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Dieses Arbeitspaket wurde planmäßig in 02/2016 abgeschlossen.

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

Weitere Arbeiten:

Der von KIT-IKET zu liefernde Beitrag zum Gesamt-Abschlussbericht wurde an den Projekt-Koordinator (Universität Aachen) geliefert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Erstellung des Abschlussberichtes für TP-E bis spätestens 28.02.2017.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Universität Stuttgart – Otto-Graf-Institut – Materialprüfanstalt, Pfaffenwaldring 32, 70569 Stuttgart		Förderkennzeichen: 02 NUK 040A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt UNSCHRO: Experimentelle Untersuchungen und theoretische Beschreibung der Schädigung metallischer Rohrleitungen bei turbulenter Durchströmung im Bereich hoher Drücke und hoher Temperaturen, Teilprojekt A: Mischnähte, Ausströmen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2014 bis 30.09.2017	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 541.890,00 EUR	Projektleiter: Schuler	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1: Untersuchungen an einer Mischschweißnaht, im Einzelnen:

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

AP2: Ausströmverhalten aus einem Leck, im Einzelnen:

Teststrecke und Versuchsdurchführung (AP2.1), Messung der Leckströmung (AP2.2), Gekoppelte numerische Simulation (AP2.3), Bewertung der Messergebnisse (AP2.4)

AP3: Berichtswesen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1.1: Laborproben aus dem Bereich der Mischschweißverbindung wurden gefertigt. Das Prüfprogramm wurde planmäßig fortgesetzt.
- AP1.2: Umbaumaßnahmen an der Kreislaufführung zur Durchführung der Bauteilversuche mit Mischschweißnaht wurden durchgeführt. Die Mischschweißmodule wurden gefertigt und mit Thermoelementen instrumentiert.
- AP1.2.1: Bauteilversuche an den Mischschweißnahtmodulen sind abgeschlossen. Die Auswertung der Ergebnisse läuft.
- AP1.2.2: siehe IKE.
- AP1.2.3: Auswertung fortgeschritten.
- AP1.3: Strukturmechanische- und Strömungssimulationsmodelle zur gekoppelten Simulation wurden aufgebaut und Berechnungen fortgeführt
- AP2.1: Erforderliche Umbaumaßnahmen am FSI-Kreislauf zur Durchführung der Leckageversuche wurden erfolgreich abgeschlossen. Der Kondensator zur Kondensation des ausgetretenen Dampfmassenstroms am Leckmodul wurde gefertigt und erfolgreich in Betrieb genommen.
Das Leckmodul wurde in den Kreislauf eingebaut und Versuche mit unterschiedlichen Rissblenden laufen. Es konnten Leckageblenden mit realistischen Ermüdungsrissen hergestellt werden.
- AP2.2: siehe IKE.
- AP2.3: siehe IKE.
- AP2.4: Die ersten Messreihen an Kleinversuchsständen (IKE+MPA) und FSI-Großversuchstand (MPA) wurden ausgewertet, verglichen und zusätzlich analytischen Modellen von WinLeck (GRS) gegenübergestellt.
- AP3: Die bisherigen Erkenntnisse zu AP1 wurden in Form des Abschlussberichts dokumentiert.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1.1: Fortsetzung der Ermüdungsversuche gemäß Prüfplan.
- AP1.2: Vermessung der Strömung.
- AP2.1: Fortsetzung der Messreihen zur Untersuchung der Leckage anhand unterschiedlicher Leckblenden (idealisierte Spalte, äquivalente Durchmesser, Ermüdungsrisse). Erfassung von Druck- und Temperaturzuständen im Spalt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Universität Stuttgart, Keplerstr.7, 70174 Stuttgart		Förderkennzeichen: 02 NUK 040B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt UNSCHRO: Experimentelle Untersuchungen und theoretische Beschreibung der Schädigung metallischer Rohrleitungen bei turbulenter Durchströmung im Bereich hoher Drücke und hoher Temperaturen, Teilprojekt B: Numerische Simulation turbulenter Strömung		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2014 bis 30.09.2017	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 840.216,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Laurien	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Verbundprojekt ist in 3 Arbeitspakete (AP) unterteilt.

AP1: Untersuchungen Mischschweißnaht, i. E.: Werkstoffcharakterisierung (AP1.1), Strömungstechnische Untersuchungen (AP1.2), Versuchskreislauf und Versuchsdurchführung (AP1.2.1), Durchführung der Messungen (AP1.2.2), Auswertung der Messergebnisse (AP1.2.3), Gekoppelte numerische Simulation (AP1.3)

AP2: Untersuchungen zum Ausströmverhalten aus einem Leck, i. E.: Teststrecke und Versuchsdurchführung (AP2.1), Messung der Leckströmung (AP2.2), Gekoppelte numerische Simulation (AP2.3), Bewertung der Messergebnisse (AP2.4)

AP3: Berichtswesen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1.1: Siehe MPA-Bericht (Projekt (02NUK040A).

AP1.2.1: Siehe MPA-Bericht (Projekt (02NUK040A).

AP1.2.2: Strömungstechnische Untersuchung thermischer Vermischung am Thermoelement (TC)-Modul (Installation im FSI-Versuchskreislauf unmittelbar stromab T-Stück) mit eingebauter IKE-Modellschweißnaht (periodische/kontinuierlicher Kaltwassereinspeisung über T-Stück; Variation Periodendauer, Haupt-/Nebenstrang-Massenstrom und -Temperaturdifferenz). Erfassung Fluidtemperaturen im rohrwandnahen Strömungsbereich mit 32 Mikro-Thermoelementen (in 4 Quer-

schnittsebenen mit jeweils am Umfang um 45° versetzten Mikro-Thermoelementen, Datenerfassungsrate 100 Hz).

- AP1.2.3: Messdatenevaluation jeder TC-Messstelle (mittlere Temperatur, effektive Temperaturschwankung (RMS-Wert), Frequenzanalyse (Fourier-Transformation)). Für einige Versuchsbedingungen liegen in den Frequenzspektren einiger Messstellen HCTF (High Cycle Thermal Fatigue) relevante Frequenzmaxima vor. Zusammenfassung experimenteller Ergebnisse in sog. Spektrumkarten zur Bewertung von Strömungsbereichen mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für HCTF induzierte Werkstoffschädigung.
- AP1.3: Erstellung von drei num. Gitternetzen unterschiedlicher geometrischer Auflösung (zw. 1-7 Mio. Zellen). Erste stationäre Simulationsrechnungen zur Überprüfung der Gitternetzqualität.
- AP2.1: Siehe MPA-Bericht (Projekt 02NUK040A).
- AP2.2: Experimentelle Messkampagnen für einphasige Ausströmung an definierter Rissgeometrie am Leakage Flow (LF)-Versuchsstand (Variation abs. Systemdruck 2-10 bar, Inkrement 2 bar, Fluidtemperatur =Raumtemperatur). Erfassung der Leckmassenströme (Messverfahren Coriolis, alt. Differenzdruck) und Bestimmung Strömungswiderstand im Risskanal. Leckmassenströme bei 2 und 4 bar mit Reynolds-Zahlen <2300 stimmen gut mit eindimensionaler Theorie laminare Spaltströmung überein. Bei 6-10 bar entsprechend Reynolds-Zahlen $2300 < Re < 4000$ (Übergang laminar/turbulent) große Abweichungen zwischen Experiment und Theorie nach Colebrook (Strömung an rauher Oberfläche), dagegen für glatte Oberflächen gute Übereinstimmung. Start Versuchsreihen im zweiphasigen Strömungsbereich (bis 120 °C).
- AP2.3: Erstellung num. 3D-Gitternetzmodell der Rissgeometrie mit ANSYS ICEM CFD und Simulationen mit ANSYS CFX für Temperatur-/Druckrandbedingungen entsprechend den Experimenten in AP2.2 (für 2 und 4 bar laminare Rechnung, Annahme in allen Rechnungen Wand hydraulisch glatt). Gute Übereinstimmung berechneter Leckmassenströme mit experimentellen Ergebnissen.
- AP2.4: Noch nicht begonnen.
- AP3: Noch nicht begonnen.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1.1: Siehe MPA-Bericht (Projekt 02NUK040A).
- AP1.2.1: Siehe MPA-Bericht (Projekt 02NUK040A).
- AP1.2.2: Wiederholungsmessungen mit TC-Modul ohne IKE-Modellschweißnaht am FSI-Versuchskreislauf (Überprüfung Einfluss Schweißnahtwurzel im Strömungsvermischungsvorgang). Weitere experimentelle Untersuchungen mit optischen Messverfahren (Bestimmung Strömungsgeschwindigkeitsprofile mit PIV (Particle-Image-Velocimetry), orts- und zeitaufgelöste Messung Fluidtemperaturverteilung in Rohrwandnähe mit LED-NWIF (Nahwand-induzierten Fluoreszenz)).
- AP1.2.3: Auswertung ausgewählter Messkampagnen für Vergleiche mit num. Simulationen.
- AP1.3: Optimierung num. Gitternetze anhand stationärer Simulationsrechnungen. Verwendung optimierter Gitternetzstruktur in instationären Simulations- und LES-Rechnungen. Vergleich Simulationsergebnisse mit experimentellen Daten.
- AP2.1: Siehe MPA-Bericht (Projekt 02NUK040A).
- AP2.2: Weiterführung Versuchsprogramm zweiphasige Leckausströmung mit steigender Temperatur ($T_{max}=170$ °C) und vorhandener Rissgeometrie am LF-Versuchsstand. Untersuchung weiterer Rissgeometrien für ein-/zweiphasigen Leckmassenstrom. Einsatz optischer Messmethoden zur Untersuchung des Ausströmverhaltens. Versuche am FSI-Versuchskreislauf bei realen KKW-Bedingungen ($T_{max}=280$ °C, $p_{max}=80$ bar).
- AP2.3: Verwendung erstellte 3D-Geometrie für Simulation von Leckströmungen mit Phasenübergang. Erstellung erweiterte num. Gitternetzmodelle der gesamten Messstrecke LF-Versuchsstand und des Leck-Moduls FSI-Versuchskreislauf und entsprechende CFD-Simulationen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

M. Zhou, R. Kulenovic, E. Laurien, M. Kammerer, X. Schuler: Investigation on Temperature Fluctuations in Thermal Mixing Pipe Flows by Micro-Thermocouple Measurements, 11th International Topical Meeting on Nuclear Thermal-Hydraulics, Operation and Safety (NUTHOS-10), Gyeongju, Korea, October 09-13, 2016

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Mommsenstr. 9, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 041A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PANAS: Untersuchungen zu passiven Nachzerfallswärme-Abfuhrsystemen; Teilprojekt A: Einzel- und Integraleexperimente sowie theoretische Analysen zu Verdampfung, Kondensation und Zweiphasen-Natriumlaufstabilität in einem passiven Wärmetransportsystem		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2015 bis 31.12.2018		Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.009.512,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Hurtado

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Forschungsvorhaben gliedert sich in die folgenden Arbeitspakete:

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

Seitens der GRS wurden Arbeitspakete wie folgt definiert:

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Abgeschlossen.
- AP2: Die Umsetzung des erweiterten Instrumentierungskonzepts und der Umbau der Anlage für die Versuche am Einzelrohr wurden abgeschlossen. Die Inbetriebnahme der Anlage zur Erprobung der Messtechnik ist erfolgt. Die von der HZDR Innovation GmbH gelieferten Sonden sind eingebaut und werden nach und nach getestet.
- AP3: Noch nicht begonnen (geplanter Zeitraum: 01/2017-03/2018).
- AP4: Die Weiterentwicklung der RAM-ROM-Methode für Naturumlaufsysteme ist in Bearbeitung. Ein erstes vollwertiges Thermohydraulik-Modell wurde unter vereinfachten Annahmen erstellt. Die Proper Orthogonal Dekomposition zur Modellordnungsreduktion wurde anhand der Volumendampfgehaltsverteilung der Heizzone erfolgreich angewendet. Des Weiteren wurde ein vereinfachtes Einkanal-Naturumlaufmodell mit dem Systemcode ATHLET erstellt. Zur Vorbereitung der Überprüfung und Entwicklung von Integralmodellen für den Wärmetransport wurde eine Sensitivitätsanalyse der ATHLET-Modelle sowie weiterer Modelle aus der Literaturrecherche durchgeführt. Hierbei wurde der Einfluss von Sättigungsdruck und Wandtemperatur auf den Wärmeübergang untersucht, um die Modelle untereinander vergleichen und einordnen zu können.
- AP5: Noch nicht begonnen (geplanter Zeitraum: 11/2017-12/2018).
- GRS: Die Kondensationsmodelle KONWAR und Thome wurden in ATHLET implementiert. Es wurde ein Vergleich mit bisherigen experimentellen Ergebnissen sowie Vergleichsrechnungen zur neuen Version ATHLET 3.1A durchgeführt. Die Ergebnisse sind im Halbjahresbericht der GRS (2016_HJ02_PANAS) enthalten.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP3: Durchführung von Experimenten und Auswertung der Daten
- 01/2017: Durchführung von Experimenten zum Wärmeübergang (Einzelrohr)
 - 06/2017: Durchführung von Experimenten zum Wärmeübergang (Rohrbündel)
 - 07/2017: Durchführung von Experimenten zur Naturumlaufstabilität
- AP4: Modellentwicklung und Weiterentwicklung RAM/ROM
- 01/2017: Konkretisierung des entwickelten Thermohydraulik-Modells, um Vereinfachungen zu umgehen.
 - 01/2017: Weiterverfolgen der Modellordnungsreduktions-Methode Proper Orthogonal Dekomposition und Anwendung auf das Gesamtsystem
 - 06/2017: Überprüfung der ATHLET-Modelle hinsichtlich Verdampfung innen und Kondensation außen anhand der experimentellen Daten
 - 09/2017: Neue Integralmodelle für den Wärmetransport an geneigten Rohren werden entwickelt.
- GRS:
- Überarbeitung der Implementierung des Modells von Thome et al. zur Reduktion der dadurch entstandenen höheren Rechenzeiten.
 - Verifizierung des Modells von Thome et al. anhand der Reproduktion vorhandener Rechenergebnisse.
 - Verbindung der gewonnenen Simulationsdaten mit Visualisierungswerkzeugen für Strömungsformen.
 - Validierung der Modelle anhand der experimentellen Daten der Versuchsanlage COSMEA.

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 31.12.2018		Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 787.100,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Hampel

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Eine umfangreiche Literaturstudie zur Modellierung von Mehrphasenströmungen mit Stoff- und Wärmeübergang wurde durchgeführt. Es erfolgte die Einarbeitung in die im HZDR entwickelten CFX-Modellansätze, wie iMUSIG, AIAD und GENTOP.
- AP2: Versuchsstand COSMEA als auch die zum Einsatz kommenden Messsysteme wurden modifiziert. Der TOPFLOW-Dampfkessel wurde verbessert und die Instrumentierung der COSMEA-Versuchsanlage erweitert. Das Datenaufnahmekonzept der konventionellen Röntgen-CT wurde weiter entwickelt, die zusätzlichen Hardware-Konfigurationen und Sensorzusatzinstallationen umgesetzt. Für den Betrieb der ultraschnellen Röntgentomographie (USRCT) wurde zum einen das Konzept für einen modularen Mehrebenen-Detektor in Kombination eines durchstrahlbaren Targets weiter entwickelt.
- AP3: Für die Auswertung der konventionellen Röntgen-CT-Daten wurde ein Script erarbeitet, sodass eine zeitnahe qualitative Einschätzung der Messdatengüte vorgenommen werden kann. Zeitgleich wurden Algorithmen auf Basis von Mehr-Kern CPUs und GPUs programmiert, sodass auch die Messungen mit der UFRCT zeitnah ausgewertet werden können und die zusätzlich gewonnene Messzeit für weitere Messpunkte genutzt werden kann.
- AP4: Für dieses Arbeitspaket wurde eine Simulationsstrategie entwickelt, um die Modellierung zu systematisieren. 3 Schritte wurden definiert:
- Direkte Kontaktkondensation im Rohr
 - Wandkondensation und direkte Kontaktkondensation
 - Wandkondensation und direkte Kontaktkondensation bei Anwendung von GENTOP.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP2: Im 1. Quartal 2017 sollen die Filmdicken- und Wärmestrommessungen am geeigneten Rohr mit konventioneller Röntgen-CT durchgeführt und anschließend so aufbereitet werden, dass Sie für die Validierung der neuen CFD-Modelle genutzt werden können. Weiterhin wird die Konstruktion der USRCT abgeschlossen. Für den Einsatz des Mehrebenen-Detektors werden Vorstudien zur Beschichtung eines durchstrahlbaren Targets mit Wolfram durchgeführt. Im nächsten halben Jahr werden die Festigkeitsmessungen der Titan-Grad 9 Proben durchgeführt und die Teststrecke bereits konstruiert und in Auftrag gegeben. Schließlich wird noch die Eignung von sogenannten SiPMTs als Szintillationslichtwandler geprüft.
- AP4: Bis jetzt wurde der erste Schritt modelliert. Der zweite Schritt ist bis auf notwendige Validierungen fast abgeschlossen. Als nächstes soll der GENTOP-Modellansatz implementiert werden. Anhand experimenteller Resultate soll die Validierung erfolgen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: AREVA GmbH, Paul-Gossen-Str. 100, 91052 Erlangen		Förderkennzeichen: 02 NUK 041C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PANAS: Untersuchungen zu passiven Nachzerfallswärme-Abfuhrsystemen; Teilprojekt C: Übertragung auf industrielle Anwendungen von neuen Modellen zu Verdampfung, Kondensation und Zweiphasen-Naturumlaufstabilität in einem passiven Wärmetransportsystem		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2015 bis 31.12.2018		Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 320.606,00 EUR		Projektleiter: Dr. Walther

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AREVA hat in dieser Projektphase die aus der Entwicklung passiver Systeme und den durchgeführten Experimenten gewonnenen Erfahrungen sowie das Know-how in Bezug auf Störfallszenarien für Kernkraftwerke bei der Versuchsplanung und dem Instrumentierungskonzept wie geplant eingebracht. Hierzu hat AREVA bei der Telefonkonferenz zur Diskussion der Versuchsplanung und Instrumentierungskonzepte in PANAS teilgenommen und im Vorfeld die bestehenden Entwürfe kommentiert und diskutiert. AREVA steht weiterhin mit den Verbundpartnern in Kontakt. Messdaten zu dem Gebäudekondensator der INKA-Anlage wurden auf Anfrage von Herrn Manthey der TUD zur Verfügung gestellt.

4. Geplante Weiterarbeiten

AREVA wird weiterhin bei eventuell notwendigen Teststandmodifikationen und Änderungen des Instrumentierungskonzeptes den Verbundpartnern unterstützend zur Seite stehen.

Hinsichtlich der Entwicklung von Systemcodemodellen aus experimentellen Daten ist im ersten Schritt geplant, einen NOKO-Teststand zu modellieren, um die Genauigkeit der bestehenden Modelle des von AREVA verwendeten Systemcodes S-RELAP5 zu prüfen. Darüber hinaus sollen Wärmeübertragungsmodelle entwickelt werden und mit deren Implementierung in das vorliegende Modell begonnen werden, um im Anschluss daran die beiden Ergebnisse vergleichen zu können.

Hinsichtlich der CFD-Modellentwicklung ist ebenfalls geplant, einen NOKO-Teststand mit CFD abzubilden und die Eignung der bestehenden Wärmeübergangsmodelle zu prüfen. Im Anschluss daran soll mit der Implementierung der entwickelten CFD-Modelle für die primärseitige Kondensation begonnen werden

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Hochschule Deggendorf, Edlmairstr. 6 + 8, 94469 Deggendorf		Förderkennzeichen: 02 NUK 041D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PANAS: Untersuchungen zu passiven Nachzerfallswärme-Abfuhrsystemen; Teilprojekt D: Statische und Dynamische Modellierung der thermischen Kopplung von Fluidphasen und Wärmeüberträgerstrukturen		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Reaktorsicherheit		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2015 bis 31.12.2018	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 308.568,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Leyer	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das PANAS Teilprojekt D behandelt die Modellierung der statischen und transienten Wärmeübertragungsvorgänge einer Zweiphasen- Wasser-Dampf- Strömung sowie die Wärmeüberträgerstrukturen.

Die in der Literatur verfügbaren Modelle werden auf Gültigkeit und Instabilitäten untersucht. Basierend auf kinetischen Modellen werden optimierte Wärmeübergangsmodelle erarbeitet, welche auf Messergebnissen basieren. Diese Messungen zum Wärmedurchgang in geneigten Rohren werden an den Testständen GENEVA der Technischen Universität Dresden und des Teststandes des Helmholtz-Zentrums Dresden-Rossendorf durchgeführt.

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

Die Arbeiten sind in 5 Arbeitspakete unterteilt:

AP1: Literaturstudium zu Zweiphaseninstabilitäten und dynamischen thermischen Kopplungen

AP2: Theoretische Ableitung von Zeitkonstanten aus kinetischen Theorien

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

AP4: Entwicklung von Modellen zur Beschreibung dynamischer thermischer Kopplungen

AP5: Beurteilung der Implementierbarkeit von zeitabhängigen Wärmeübergangs- Mechanismen in bestehende Programm-Strukturen

Zum jetzigen Zeitpunkt ist das Arbeitspaket 1 (Literaturstudie) abgeschlossen und die Arbeiten des Arbeitspaketes 2 (Zeitkonstante) sind begonnen worden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die Telefonkonferenz zur Diskussion der Versuchsplanung und Instrumentierungskonzepte an der GENEVA Anlage im PANAS Projekt fand am 21.07.2016 statt. Die stationäre und transiente Versuchsmatrix wurden erstellt. Die Instrumentierung von GENEVA ist abgeschlossen. Der erste Versuch wurde im Januar durchgeführt. Am darauffolgenden Tag fand das 2. PANAS-Arbeitstreffen statt. Dabei wurden der Status und der Zeitplan dargestellt und die Ergebnisse aus der Literaturrecherche wurden dargelegt. Diese umfassen die einphasige Konvektion, die laminare erzwungene Konvektion, die natürliche Konvektion, die laminare Filmkondensation, die turbulente Filmkondensation und das Keimsieden. Folgendes Ergebnis wurde festgelegt: Es wird ein Arbeitskreis gebildet, worin die Datenaufbereitung abgestimmt wird und die GRS stellt die aktuellste ATHLET-Version (3.1A) für alle Projektpartner bereit. Zukünftig wird dies die einzige Version sein, die fortlaufend durch die GRS upgedated wird. Die Entwürfe der COSMEA Versuchsmatrix im stationären und transienten Zustand wurden erstellt. Aufgrund der Tatsache, dass keine Wärmedurchgangsmessungen an den Rohren in der Dampfkammer der GENEVA durchgeführt werden, wurde ein Meeting zur Definition einer neuen Schnittstelle zwischen der THD und der TUD am 14.12.2016 gehalten. Die Schnittstelle zwischen der TUD und der THD wurde definiert. Die Möglichkeit zur Bearbeitung der GENEVA ist vorgesehen: Es erfolgt eine ATHLET-Simulation für den instabilen Zustand sowie eine CFD-Simulation mit kleinen Control-Volumina. Derzeit wird die Veröffentlichung eines Overviewpapers als Zusammenfassung der Literaturrecherche in Zusammenarbeit mit der TUD und dem HZDR erarbeitet. Die Veröffentlichung beinhaltet die Zusammenfassung der verschiedenen Wärmeübertragungsmodelle und die numerische Berechnung der Sensitivitätsanalyse.

4. Geplante Weiterarbeiten

Der Entwurf für das Overviewpaper wird im Februar eingereicht. Im April soll das Paper veröffentlicht werden. Die kurzfristigen Aufgaben (6 Monate) beinhalten die Simulation weniger Kontrollvolumina eines Rohrs und der gesamten Versuchsanlage mit ATHLET auf Basis der vorhandenen Daten von COSMEA. Die Modelle werden mit den Versuchsdaten verglichen und die Wärmeübertragungskoeffizienten werden untersucht. Des Weiteren wird der instabile Zustand der Zweiphasenströmung berücksichtigt.

Außerdem ist die Teilnahme des Mitarbeiters an einer internationalen Konferenz vorgesehen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Wie bereits in Punkt 3 und 4 erwähnt, arbeitet die THD an einer Veröffentlichung eines Overviewpapers in der Zeitschrift „Journal of Heat and Mass Transfer“. Hierbei ist der Entwurf bereits abgeschlossen, die endgültige Version wird der Zeitschrift im Februar eingereicht.

2.2 Sicherheitsforschung zur nuklearen Entsorgung

Zuwendungsempfänger: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Regina-Pacis-Weg 3, 53113 Bonn		Förderkennzeichen: 02 NUK 019F
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ImmoRad: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung langlebiger Radionuklide durch die Wechselwirkung mit endlagerrelevanten Sekundärphasen; Teilprojekt F		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2013 bis 30.09.2016	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 30.09.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 284.148,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Geisler-Wierwille	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- (A) Synthese abgeschlossen.
- (B) (1) Initiale Auflösung frischer Glasoberflächen und (2) Oberflächencharakterisierung reagierter Glaswürfel mittels AFM: (1) Oberflächenrestrukturierung innerhalb weniger Minuten und (2) Partikelbildung von vermutlich amorpher Kieselsäure auf den reagierten Oberflächen.
- (C) Abgeschlossen (B).
- (D) NanoSIMS-Analyse zeigt Wechselwirkung zwischen Glas und verwendeter Lösung mit teils Entkopplung verschiedener Isotopentracer.
- (E) Ausführliche Reparatur der Pumpenanlage/Vorbereitung der Experimente konnte aus (zeitlichen) Gründen noch nicht stattfinden.
- (F) Keine weiteren Ergebnisse bisher.
- (G) Keine weiteren Ergebnisse bisher.

4. Geplante Weiterarbeiten

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

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

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

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

Zuwendungsempfänger: Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen		Förderkennzeichen: 02 NUK 039A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethode, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2015 bis 28.02.2018		Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.324.928,00 EUR		Projektleiter: Dr. Altmaier

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

AP1: Initialisierungsarbeiten

AP2: Schätzverfahren für thermodynamische Parameter bei erhöhten Temperaturen

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

AP5: Bewertung von Schätzmethode

AP6: Qualitätsmanagement/Dokumentation

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

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

Projektmanagement: Organisation und Durchführung von Projekttreffen, Dissemination, Kommunikation mit Assoziierten Partnern, Planung ThermAc Workshop.

- (i) Ende der Autoklav-Experimente, XAFS steht aus. (ii) Manuskriptentwurf Endrizzi et al. zu U(VI) Arbeiten bei $T=80\text{ °C}$ im internen Review bei INE. (iii) Löslichkeitsexperimente mit U(VI) und Nd(III) bei $T = 25, 50$ und 80 °C als f(I) nahezu abgeschlossen. (iv) Planung und Ansetzen der Redoxexperimente mit Np(V) begonnen. (v) Bereitstellung von Ca/Mg-U(VI)-CO₃(s) Festphasen für Löslichkeitsexperimente.

Arbeiten des Unterauftragnehmers GRS:

- (i) Isopiestic Messungen an Hexacyanoferraten (Messwerte bei 25, 40 und 60 °C). Auswirkung der Temperatur auf osmotische Koeffizienten ist eher schwach ausgeprägt. (ii) Messungen des Einflusses der NaCl-Konzentration auf Redoxpotential gemischter Lösungen von Hexacyanoferrat(II) und Hexacyanoferrat(III). Formalismus zur Umrechnung von Zellspannungen (bzw. Redoxpotentialen) auf Sauerstoff-Partialdruck entwickelt.

Arbeiten des Unterauftragnehmers Amphos21:

- (i) Schätzmethode für Enthalpie/Entropie Daten entwickelt für Systeme U(VI), Nd(III)-Cl und Cm(III)-Cl System. (ii) Literaturreview zur Anwendung von SIT-Korrekturen auf $T > 25\text{ °C}$.

Arbeiten des Unterauftragnehmers PSI-LES:

- (i) Arbeiten an Datenstrukturen für die Graphen-Datenbank ThermoHub. (ii) Entwicklung eines Prototyps von ThermoMatch (früher Pmatch++). Entwicklung der C++-Bibliothek ThermoFun (früher TcorrPT) abgeschlossen. (iii) Beginn Entwicklung Algorithmus zur Formulierung sämtlicher isocoulombischen/iselektrischen Reaktionen. (iv) Planung und Durchführung eines dreitägigen Workshops für Jungwissenschaftler zur Anwendung von GEM-Selektor in ThermAc.

4. Geplante Weiterarbeiten

Projektmanagement: Entwicklung eines Verlängerungsantrags für ThermAc, Organisation und Durchführung von Projekttreffen, Dissemination, Kommunikation mit Assoziierten Partnern.

- (i) Beginn der Löslichkeitsexperimente mit Ca-U(VI)-CO₃(s) Festphasen. (ii) XAFS-Analyse von Np-Festphasen aus Autoklavexperimenten. (iii) Einreichung der Publikation von Endrizzi et al. zu U(VI)-Löslichkeit. (iv) Abschluss der Löslichkeitsexperimente mit U(VI) bzw. Nd(III). Erstellung von Manuskripten. (v) Beginn der Redoxexperimente mit Np(V).

Arbeiten des KIT-Unterauftragnehmers GRS:

- Abschluss der isopiestic Messungen. (ii) Abschluss der Redoxmessungen in NaCl-Lösungen. (iii) Beginn von Redoxmessungen in MgCl₂- und gemischten NaCl/MgCl₂-Lösungen.

Arbeiten des KIT-Unterauftragnehmers Amphos21:

- (i) Anwendung der Schätzmethode in den Systemen U(VI), Nd(III)-Cl, Cm(III)-Cl und Sulfatsystemen (Np(V), Cm(III), U(VI)). (ii) Anwendung von SIT auf $T > 25\text{ °C}$ inklusive Unsicherheitsbetrachtungen.

Arbeiten des KIT-Unterauftragnehmers PSI-LES:

- (i) Implementierung Datenbankserver in BSONIO. (ii) Integration ThermoFun in GEM-Selektor, GEMS4R, GEMSFITS. (iii) Arbeit zu isocoulombischen/iselektrischen Reaktionen unter Einbeziehung der ThermoHub-Datenbank. (IV) Dokumentation der BSONIO- BSONUI-Bibliotheken.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Vortrag M. Altmaier et al. zu „ThermAc Projekt“ bei ISSP17, Schweiz, (2) Vortrag M. Altmaier et al. zu „ThermAc Projekt“ bei Pu-Futures Konferenz (Deutschland), (3) Vortrag Endrizzi et al. bei NRC9 (Finland), (4) Poster Lee et al. bei Pu Futures (Deutschland), (5) Poster Gaona et al. bei „Geothermische Fluide in salinaren Systemen“, Karlsruhe (Germany)

Zuwendungsempfänger: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 039B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethode, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2015 bis 28.02.2018	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 562.819,00 EUR	Projektleiter: Dr. Brendler	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: fortlaufendes Update der Literaturstudie und der darauf aufbauenden Datenbank

AP3:

Das aquatische U(VI)-Sulfat-System wurde hinsichtlich des Einflusses von pH-Wert und Temperatur auf die Speziation untersucht. In sieben Titrationsversuchen bei Temperaturen von 5 bis 60 °C wurden die Emissionsspektren des Systems bei verschiedenen Sulfat-Konzentrationen bis zu einem Stoffmengenverhältnis von $n_{\text{SO}_4^{2-}}/n_{\text{U(VI)}} = 1176/1$ aufgenommen, bei 20 °C wurde die Reihe bis $n_{\text{SO}_4^{2-}}/n_{\text{U(VI)}} = 2857$ weitergeführt. Die spektroskopischen Daten wurden mit Hilfe des Programms SPECFIT32 und der vorhandenen Referenzspektren der Sulfat-Komplexe analysiert. Damit wurden Bildungskonstanten ($\log K$) für drei U(VI)-Sulfat-Komplexe für alle untersuchten Temperaturen berechnet. Diese wurden mit Hilfe der Van't-Hoff Reaktionsisobare und des SIT-Modells auf $\log K^0$ extrapoliert, sodass ein Vergleich mit Literaturwerten möglich wurde. Die ermittelten Werte für UO_2SO_4 und $\text{UO}_2(\text{SO}_4)_2^{2-}$ liegen in recht guter Übereinstimmung mit Daten aus der Literatur, insgesamt ist jedoch eine Abweichung zu etwas höheren Werten zu beobachten. Die Komplexbildungskonstante für $\text{UO}_2(\text{SO}_4)_3^{4-}$ zeigt deutlich größere Abweichungen, passt aber viel besser in das Konzept der stufenweisen Liganden-Addition.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP2:

Vergleich der bestimmten Komplexbildungskonstanten im U(VI)-Sulfat-System mit den Voraussagen der verschiedenen Schätzmethode.

AP3:

Untersuchung der U(VI)-Hydrolyse bei erhöhten Temperaturen mittels TRLFS, UV/Vis und IR-Spektroskopie, um thermodynamische Parameter ermitteln zu können.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Franzen, C., Haubitz, T., Drobot, B., Firkala, T., Brendler, V., Steudtner, R.: U(VI) – SO_4^{2-} complexation at elevated temperature – a combination of spectroscopy and thermodynamic modeling. Vortrag – Goldschmidt 2016, 26.06.-01.07.2016, Yokohama, Japan

Steudtner, R., Müller, K., Drobot, B., Franzen, C., Haubitz, T., Brendler, V.: Uranium(VI) hydrolysis up to 60 °C: A multi-method spectroscopic approach. Vortrag – ThermAc Mid-Term Workshop, 01.12.-02.12.2016, Dresden, Deutschland

Zuwendungsempfänger: Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Grabengasse 1, 69117 Heidelberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 039C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethode, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2015 bis 28.02.2018	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 479.748,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Panak	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- WP1: Die Arbeiten zu WP1 sind abgeschlossen und die entsprechenden Publikationen sind in Vorbereitung.
- WP2: Eine im Vorfeld synthetisierte $\text{Eu}(\text{OH})_3$ -Festphase wurde mittels SEM charakterisiert und ihre Lösungskinetik bestimmt. Die Untersuchungen zur Hydrolyse von Eu(III)

werden aktuell mit dieser Festphase bei $T = 25\text{ °C}$ durchgeführt. Des Weiteren wurden 6 mg einer $\text{Cm}(\text{OH})_3$ -Festphase ausfällt, kaustisch bei 80 °C getempert und anschließend mittels XRD und EXAFS charakterisiert. Mit dieser Festphase wurden erste laserspektroskopische Untersuchungen zur $\text{Cm}(\text{III})$ -Hydrolyse durchgeführt.

- WP3: Die Komplexierung von NpO_2^+ mit Sulfat wurde mit UV/Vis/NIR-Spektroskopie als Funktion der totalen Sulfatkonzentration ($[\text{SO}_4^{2-}]_{\text{tot}}$) und der Ionenstärke (NaClO_4) im Temperaturbereich von 20 bis 85 °C untersucht. Es wurde ausschließlich die Bildung eines 1:1-Komplexes ($[\text{NpO}_2(\text{SO}_4)]^-$) beobachtet, höhere Komplexe traten nicht auf. Mittels der SIT wurde für 20 °C eine thermodynamische Stabilitätskonstante von $\log \beta_{1,20\text{ °C}}^0([\text{NpO}_2(\text{SO}_4)]^-) = 0.83 \pm 0.10$ ermittelt. Die Erhöhung der Temperatur führte zu einem deutlichen Anstieg der Stabilitätskonstanten um ca. eine Größenordnung im untersuchten Temperaturbereich. Eine Anpassung der Temperaturabhängigkeit der Stabilitätskonstante mittels der integrierten Van't Hoff Gleichung zeigte, dass die Komplexierungsreaktion endotherm ist ($\Delta rH_m^0 = 30.3 \pm 2.8\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) und von der hohen Reaktionsentropie ($\Delta rS_m^0 = 119 \pm 9\text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$) getrieben wird. Die im Rahmen der Untersuchungen des $\text{Np}(\text{V})$ -Fluorid-Systems beobachtete Bildung einer Festphase bei $T > 20\text{ °C}$ konnte mittels Absorptionsspektroskopie eindeutig auf eine temperaturabhängige Redoxreaktion unter Bildung von $\text{Np}(\text{IV})$ bei erhöhten Temperaturen zurückgeführt werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

- WP2: Fortführung der Untersuchungen zur Hydrolyse von $\text{Eu}(\text{III})$ und $\text{Cm}(\text{III})$.
- WP3: Auswertung der thermodynamischen Daten zur Komplexierung von $\text{Np}(\text{V})$ mit Fluorid unter Berücksichtigung der beobachteten Festphasenbildung. Installation einer Hochtemperaturzelle und Kopplung mit einem UV/Vis/NIR-Spektrometer. Ausweitung der thermodynamischen Untersuchungen auf einen Temperaturbereich $> 100\text{ °C}$. Publikation der Ergebnisse zum $\text{Np}(\text{V})$ - SO_4^{2-} -System.
- WP4: Charakterisierung und Quantifizierung der temperaturabhängigen Bildung der $\text{Np}(\text{IV})/\text{Np}(\text{V})$ -Fluorid-Festphase. Charakterisierung der $\text{Cm}(\text{OH})_3$ -Festphase mittels Rietveld-Analyse.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Koke, C., Skerencak-Frech, A., Panak, P.J.: The complexation and thermodynamics of $\text{Cm}(\text{III})$ with chloride in diluted to saturated NaCl , LiCl , CaCl_2 and MgCl_2 solution, studied by time resolved laser fluorescence spectroscopy, in preparation.
- Maiwald, M.M., Fellhauer, D., Gaona, X., Skerencak-Frech, A., Altmaier, M., Panak, P.J.: Thermodynamics of the complexation of $\text{Np}(\text{V})$ with SO_4^{2-} in aqueous NaCl and NaClO_4 solutions at elevated temperatures, in preparation.

Zuwendungsempfänger: Forschungszentrum Jülich GmbH, Wilhelm-Johnen-Str., 52428 Jülich		Förderkennzeichen: 02 NUK 039D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethode, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2015 bis 28.02.2018	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 422.181,00 EUR	Projektleiter: Dr. Brandt	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1: *Initialisierungsarbeiten*

AP2: Schätzverfahren für thermodynamische Parameter bei höheren Temperaturen

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

AP4: Quantenchemische Rechnungen

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

AP6: *Qualitätsmanagement/Dokumentation*

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Die Arbeiten wurden abgeschlossen.

AP3: Die Synthesen von Zr-haltigen Phasen bei 25, 40, 50 und 70 °C und zugehöriger Charakterisierung der Feststoffphasen mittels FT-IR, XRD und ICP-OES sind abgeschlossen. Zusätzlich wurden LDH-Proben intern und in Zusammenarbeit mit der Universität Frankfurt, AG Prof. Winkler mittels kalorimetrischer Messungen charakterisiert. Die theoretische Ableitung und Auswertung der experimentellen Daten ist bereits begonnen worden.

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

AP5: Detaillierte geochemische Modellierungen sind zu beiden Systemen erfolgt.

In Zusammenarbeit mit D. Kulik (PSI) wurden vorhandene thermodynamische Literaturdaten, experimentelle Daten und atomistische Simulationen kombiniert. Daraus wurden thermodynamische Daten für die Löslichkeit von RaSO_4 und das System $(\text{Ba,Ra})\text{SO}_4$. Eine Veröffentlichung der Ergebnisse wurde zur Begutachtung eingereicht (Vinograd et al. 2017).

Bei den LDH wurden mit zwei Ansätzen, (1) Ermittlung der freien Gibbs-Energie der LDH Bildung aus den Ergebnissen der LDH-Synthese und (2) Kalorimetrie, unabhängige thermodynamische Datensätze erzeugt. Beide Datensätze stimmen bezüglich der freien Gibbs-Energie überein. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass der Van't Hoff-Ansatz nicht ausreicht, um das Verhalten der LDH korrekt zu beschreiben.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP3: Die Experimente werden wie geplant fortgesetzt, mit einem Schwerpunkt auf der mikroskopischen Charakterisierung.

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

Vinograd, V. L., Kulik, D. A., Brandt, F., Klinkenberg, M., Winkler, B., and Bosbach, D. (2017): Thermodynamics of the solid solution – aqueous solution system $(\text{Ba,Sr,Ra})\text{SO}_4 + \text{H}_2\text{O}$, eingereicht bei Chemical Geology

Zuwendungsempfänger: Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 039E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethode, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2015 bis 28.02.2018		Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 394.116,00 EUR		Projektleiter: Dr. Krüger

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Vorhabensziele:

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

Bezug zu anderen Vorhaben: Teilprojekt im Verbund ThermAc.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Untersuchungsprogramm umfasst folgende Arbeitspakete:

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Methodenevaluierung; AP2: Einkernige Neptunium(V)-Komplexe; AP3: Einkernige Np(VI)-Komplexe, AP4: mehrkernige Np-Komplexe; AP5: Temperaturabhängigkeit der Komplexierung

Methodische Untersuchungen (AP1) wurden mit einer Evaluierung des DFT+U-Ansatzes zur Korrektur von Selbstwechselwirkungsfehlern in der DF-Methode für Np erweitert. Bisherige Ergebnisse zeigen nur kleine Effekte, die die Bestimmung sinnvoller U-Parameter erschweren.

Die Modellierung der Reihe der mononuklearen Np(VI)-Hydroxide (AP3), $\text{NpO}_2(\text{OH})_n^{2-n}$, konnte um das bisher fehlende Pentahydroxid ergänzt werden. Es zeigt eine deutlich geringere

Bildungsenergie durch Anlagerung von OH^- als die anderen Hydroxide, was auf eine starke Repulsion der Hydroxoliganden hinweist. Als alternative Spezies wurden Oxo-Hydroxokomplexe $\text{NpO}_2\text{O}(\text{OH})_n^{n-}$ für $n = 0-3$ betrachtet. Im Vergleich zu einfachen Hydroxiden, aus denen sie durch Wasserabspaltung hervorgehen können, ist wie für U(VI) nur die Spezies $\text{NpO}_2\text{O}(\text{OH})_3^{3-}$ stabiler. Aufgrund der höheren Ladung sind Np(V)-Oxo-Hydroxokomplexe (AP2) weniger stabil als für Np(VI) im Vergleich zu Hydroxiden.

Die Charakterisierung mehrkerniger Np-Hydroxokomplexe (AP4) wurde für Np(VI) anhand von für U(VI) bekannten Strukturen begonnen. Der Dimerkomplex $(\text{NpO}_2)_2(\text{OH})_2^{2+}$ ist wie für U(VI) im Gleichgewicht mit mononuklearen Hydroxidkomplexen. Das O-verbrückte Isomer $(\text{NpO}_2)_2\text{O}^{2+}$ ist im Vergleich mit U(VI) etwas bevorzugt. Bindungslängen und andere geometrische Parameter dieser Spezies sind etwas kürzer und die Komplexe damit etwas kompakter als für U(VI), in Übereinstimmung mit der Actinoidenkontraktion. Der bisher nicht etablierte Komplex $(\text{NpO}_2)_2(\text{OH})_3^{3+}$ ist leicht instabil gegenüber mononuklearen Hydroxiden und durch einen gegenüber $(\text{NpO}_2)_2(\text{OH})_2^{2+}$ deutlich längeren Np-Np-Abstand charakterisiert. Analoge bisher unbekannte dimere Np(V)-Komplexe erwiesen sich als recht stabil gegenüber monomeren Hydroxiden und sind damit sehr wahrscheinlich. Der Vergleich von Isomeren des dreikernigen Np(VI)-Hydroxokomplexes $(\text{NpO}_2)_3(\text{OH})_5^+$ in Analogie zur für U(VI) bekannten Spezies ergab eine zentral O-verbrückte Struktur wie für U(VI) als stabilste. Interessanterweise zeigten sich Strukturen ohne zentrale Verbrückung für Np(VI) relativ stabiler als für U(VI).

Untersuchungen zur bisher rechnerisch kaum behandelten Temperaturabhängigkeit von Actinoidenkomplexen (AP5) wurde am Beispiel der Aquakomplexe und Monohydroxide von Np(V/VI) begonnen. Berechnet wurden Strukturen und Energien bei 25, 50 und 90 °C. Mit steigender Temperatur sinkt die Bindungsenergie von Aqualiganden. Damit wird die Koordinationszahl 4 für Np(V) stabilisiert und bevorzugt. Für Np(VI) sinkt der Energieunterschied zwischen den Koordinationszahlen 4 und 5, so dass eine niedrigere Koordinationszahl möglich wird. In Übereinstimmung mit experimentellen Daten für Np(V) und U(VI) steigt die Energie der ersten Hydrolysereaktion für Np(V) leicht, während sie für Np(VI) sinkt. Diese Trends werden nur erhalten, wenn für alle beteiligten Spezies ihre bevorzugten Koordinationszahlen berücksichtigt werden. Dies bestätigt die berechneten Koordinationszahlen.

4. Geplante Weiterarbeiten

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

I. Chiorescu, S. Krüger, N. Rösch: Quantum Chemical Modeling of Actinide Hydrolysis Complexes, Vortrag, Konferenz ATAS 2016, 7.-10. November 2016, Richland WA, USA.

Zuwendungsempfänger: Leibniz Universität Hannover, Welfengarten 1, 30167 Hannover		Förderkennzeichen: 02 NUK 044A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SIRIUS: Sekundärionisation radioaktiver Isotope zur orts aufgelösten Ultraspurenanalyse, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2016 bis 31.12.2019	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 838.914,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Walther	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Die optimierten Betriebsparameter, die mit Hilfe von Computersimulationen entwickelt wurden, konnten erfolgreich am Hannoverschen Laser-SNMS System getestet werden und führten zu einer deutlichen Steigerung des messbaren Ionensignals. Zur besseren Überwachung der räumlichen Überlagerung von Laserfokus und Sputterwolke wurde ein Kamerasystem installiert.
- AP2: Zur Bestimmung der Nachweisgrenze wurden für Uran, Plutonium und Technetium Verdünnungsreihen hergestellt und mittels Laser-SNMS analysiert. Dabei konnten Uran und Technetium in 1-ppb-Konzentrationen bei einer Probengröße von 200 nl gerade noch eindeutig nachgewiesen werden. Für Plutonium lag die minimal mögliche Konzentration bei 10 ppb. Die Gründe dafür können mit dem Anregungsschema, Oberflächenchemie beim Aufbringen auf den Probenträger oder dem Verhalten während des Sputterprozesses zusammenhängen.
In Kollaboration mit der JGU Mainz wurden mit Laser-SNMS Sättigungs- und Charakterisierungsmessungen mit Sr durchgeführt und verschiedene Konzentrationsreihen

von Sr gemessen. Es konnte bei einem Massengehalt an Strontium von 200 ppt in der Stammlösung bei einer aus 200 nL Lösung hergestellten Probe das Isotopenverhältnis von natürlichem Strontium im Rahmen der Messungengenauigkeit reproduziert werden.

AP3: Um ein geeignetes Probenträgermaterial für Strontiummessungen zu finden, wurden verschiedene Materialien auf ihren Strontiumgehalt mit SIMS (Edelstahl, Kupfer, Reinkupfer, Aluminium) und Laser-SNMS (Aluminium) gemessen. Hierbei stellte sich heraus, dass sich für Untersuchungen an Strontium reines Titan (99,7 %) als Trägermaterial aufgrund von höherem Signal und geringeren Strontiumkontaminationen im Trägermaterial eignet.

Durch Besuche bei anderen Instituten konnten unterschiedliche Alternativen zur SSNTD-Methode untersucht und ausprobiert werden: Im AK Analytik, LUH, wurden zwei Proben vom IRS mit einer μ -RFA untersucht. Im Institute for Radiochemistry der University of Helsinki wurden drei Proben mit einem Beaver von Firma ai4r analysiert. An der Lomonosov Moscow State University wurden mehrere Proben vom IRS mit SSNTD (Filme vom Typ CR-39) sowie REM und EDX untersucht. Die μ -RFA und der Beaver stellten sich für unsere Zwecke als weniger geeignet heraus. Die Untersuchungen mit SSNTD und dem REM in Moskau waren dagegen sehr vielversprechend. So ergab sich z. B. dass sich die Spots teilweise stark in ihrer Größe, Form und der Intensität unterscheiden. Evtl. lassen sich daraus Rückschlüsse auf die Partikelbeschaffenheit ziehen.

Erste Tests des Folientyps CR-39 für die SSNTD wurden am IRS durchgeführt. Die Ergebnisse sind vielversprechend in Bezug auf die Dauer des Experiments und der Qualität der Ergebnisse.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: In Kollaboration mit der JGU Mainz sollen die Simulationen zur zweitstufigen Extraktion vervollständigt und eine kombinierte Datenaufnahme von Laserparametern und Ionensignal entwickelt werden.

Es sollen verschiedene Reduktionsmethoden zur Steigerung der Anzahl der für die Laser-SNMS verfügbaren atomar vorliegenden Radionuklide untersucht und getestet werden.

AP2: Kooperation mit der JGU Mainz zur Herstellung von isotonenreinen, implantierten Testproben zur vergleichenden Effizienzmessung für alle relevanten Radionuklide.

AP3: Analyse von weiteren Umweltproben aus bekannten kontaminierten Regionen z. B. Tschernobyl, Fukushima und Sellafield, auf U, Pu und Sr sowie bereits anderweitig vermessenen Partikeln.

Verbesserung der Probenvorbereitung mit Indium.

Analyse der Tiefenimplantation von Strontium in Bauteilen (Edelstahl) bei der Aufbereitung von Brennstoff unter Druck.

Möglichkeiten zur Isolation gefundener Partikel erarbeiten.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstr. 21, 55122 Mainz		Förderkennzeichen: 02 NUK 044B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt SIRIUS: Sekundärionisation radioaktiver Isotope zur orts aufgelösten Ultraspurenanalyse, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2016 bis 31.12.2019	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 964.500,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Reich	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

Die folgenden Arbeitspakete sind vorgesehen:

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In Zusammenarbeit mit der Firma IONTOF wurde an der TOF-SIMS III Apparatur im Institut für Kernchemie die geplante Erneuerung des Steuerungs- und Datenaufnahmesystems durchgeführt. Da die vorhandene Electron-Floodgun zur Ladungskompensation bei der Messung nichtleitender Proben, wie z. B. Tongestein, nicht mehr mit der neuen Experimentsteuerung kompatibel war, wurde diese gegen eine neuere Version auf Stand eines TOF-SIMS IV ausgetauscht. Hierbei konnten die laterale sowie die Massenauflösung weiter verbessert werden.

Das System wurde für Messungen an Tonsteinproben und hinsichtlich der Identifizierung verschiedener Mineralphasen im Ton charakterisiert. An bereits mit μ -XRD und μ -XANES untersuchten Diffusionsproben in Tongestein konnten als Vorbereitung für Laser-SNMS Messungen im regulären SIMS-Modus durchgeführt werden. Dabei wurde eine Korrelation des Signals von ^{237}Np zu bestimmten Mineralphasen des Tongesteins beobachtet. Mit dem technischen Aufbau bzw. der Implementierung des Lasersystems wurde begonnen.

Im Institut für Physik wurden spektroskopische Studien zum Nachweis von ^{90}Sr mit Laser-SNMS durchgeführt. Weiterhin wurden erstmalig die Hyperfeinstruktur und die Isotopieverschiebung von ^{97}Tc und ^{98}Tc präzise gemessen. Diese Daten ermöglichen die Verwendung von ^{97}Tc als Tracer bei der Ultrapurenanalyse von ^{99g}Tc .

4. Geplante Weiterarbeiten

Nach Ankopplung des Ti:Sa-Lasersystems an das TOF-SIMS III wird das System mit Gd für die laserresonante Nachionisation hinsichtlich optimaler Auflösung und Nachweiseffizienz eingestellt und Messungen an Tonstein-Batchproben mit Laser-SNMS und regulärem SIMS-Modus verglichen. Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse soll die Methode auf bereits mit SIMS charakterisierte Diffusionsproben mit Tongestein angewendet werden.

Die Adaption der jeweiligen Lasersysteme an die spezifischen Gegebenheiten der beiden unterschiedlichen Laser-SNMS Systeme in Mainz und Hannover wird weiter vorangetrieben, was eine automatisierte und auf den Messprozess optimierte Ansteuerung einschließt. Weiterhin soll zur Verbesserung der Nachweiseffizienz der Extraktionsschritt in die beiden Flugzeitmassenspektrometer optimiert werden.

Die Auswertung der bisherigen, mit dem Kooperationspartner Hannover durchgeführten Laser-SNMS Messungen soll abgeschlossen und zwei entsprechende Publikationen vorbereitet werden. Weiterhin werden die Ergebnisse der laserspektroskopischen Präzisionsmessungen am $^{97,98}\text{Tc}$ zur Publikation vorbereitet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

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

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

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Mommsenstr. 9, 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 31.10.2019		Berichtszeitraum: 01.11.2016 bis 31.12.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.123.790,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Weigand

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Im Vorhaben sollen Struktur-Wirkungsbeziehungen zwischen f-Elementen und naturstoffrelevanten Derivate, strukturanlogene tripodale 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 Ligandtypen 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 Ligandtypen: 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

Es wurden erste Phosphorylpyrazolone mit verschiedenen Substitutionsmustern synthetisiert und charakterisiert. Das Komplexbildungsverhalten gegenüber La(III), Eu(III) und Yb(III) als repräsentative Metallionen für leichte, mittlere und schwere Lanthanide wurden UV/Vis-spektroskopisch untersucht. Typische Komplexzusammensetzungen konnten dabei mit Hilfe der Jobschen Methode ermittelt werden. Es gelang, mehrere Europiumkomplexe strukturell durch Röntgenkristallstrukturanalyse zu charakterisieren. Erste Extraktionsstudien im System $\text{La}(\text{NO}_3)_3$, $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3$ bzw. $\text{Yb}(\text{NO}_3)_3$ -H₂O-Puffer/Ligand-CHCl₃ weisen auf differenzierte Extraktionseigenschaften der betrachteten Liganden hin. Insgesamt konnte eine bevorzugte Extraktion von $\text{Yb(III)} > \text{Eu(III)} > \text{La(III)}$ beobachtet werden.

In enger Zusammenarbeit mit dem HZDR (Prof. Stumpf) wurden erste Untersuchungen zur Adsorption von Lanthan, Europium und Curiumionen an Chitin und Chitosan sowie zur spektroskopischen Untersuchung der gebildeten Adsorptionskomplexe (Festkörper-NMR-Spektroskopie, TRLFS, ICP-OES) durchgeführt. Außerdem wurde begonnen, die Voraussetzungen für entsprechende Adsorptionsuntersuchungen an b-Chitinfasern aus Diatomeen sowie an chemisch modifiziertem Chitin/Chitosan zu schaffen.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Darstellung und Charakterisierung von funktionalisiertem Glucosamin sowie erster tripodale Ligandensystemen
- Spektroskopische Studien der Ligand-Metallion-Wechselwirkungen in Lösung
- Durchführung von Kristallisationsexperimenten zur Gewinnung von Einkristallen der Liganden und relevanter Metallkomplexe
- Aufklärung der Ligand- bzw. Komplexstruktur durch Röntgeneinkristallstrukturanalyse
- Thermogravimetrische und dynamische differenzkalorimetrische Untersuchungen der synthetisierten Komplexverbindungen
- Isolierung und Charakterisierung von Chitin
- Darstellung und Untersuchung der Lanthanid- und Actinidkomplexe von Chitin und Chitosan

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V.; Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 046B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt FENABIUM: Struktur-Wirkungsbeziehungen zwischen f-Elementen und organischen Ligandsystemen mit naturstoffbasierten Bindungsfunktionen in Hinblick auf eine mögliche Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Entsorgung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.11.2016 bis 31.10.2019		Berichtszeitraum: 01.11.2016 bis 31.12.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 675.486,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Stumpf

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Durch Bündelung der Forschungsaktivitäten und Expertisen der Verbundpartner wird durch grundlegende Forschung zu den besonderen komplexchemischen Eigenschaften organischer Liganden mit naturrelevanten Bindungsfunktionen sowie vergleichende Studien am Bioliganden Schwammchitin gegenüber ausgewählten Actinid- und Lanthanidelementen ein innovativer Beitrag zur Koordinationschemie der f-Elemente geleistet.

Das Projekt zielt auf eine wesentliche Erweiterung der Kenntnisse zur Koordinationschemie ausgewählter Actinidelemente als Funktion von Oxidationszustand, Ionenladung, und -radius in komplexen wässrigen Systemen unter umweltrelevanten Bedingungen ab. Es werden umfassende Aussagen zur Speziation dieser Elemente sowie mögliche Verteilungs- und Transportmechanismen unter dem Einfluss ausgewählter Komplexbildner mit naturrelevanten Bindungsfunktionen gewonnen, wodurch deren Einfluss auf Bindungsstärke, Transportphänomene und Struktur besser beschrieben wird.

Der mit den Forschungsaktivitäten einhergehende allgemeine Zugewinn an Erkenntnissen zur Actinidchemie wird weitreichende Konsequenzen für die Interpretation spezifischer Wechselwirkungsprozesse dieser Ionen bei ihrer Lagerung, gegebenenfalls nach unkontrollierter Freisetzung bei Störfällen sowie notwendiger Dekontamination belasteter Bereiche in der Umgebung aber auch bei der Abtrennung der hochradioaktiven minoren Actinidionen aus radioaktiven Abfällen haben.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Synthese der Liganden
- AP2: Radionuklide ausgewählter Lanthanide
- AP3: Komplexbildungsstudien
- AP4: Adsorptions- und Desorptionsuntersuchungen
- AP5: Zusammenfassung und Bewertung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Mit Aufnahme der Arbeiten für das Verbundprojekt wurden zwei Doktoranden (Herr Thomas Radoske und Herr Sebastian Schöne) für die Durchführung des Projekts angestellt. Ihr Arbeitsschwerpunkt wird in den Arbeitspaketen AP1, AP3 und AP5 liegen.

AP1: Zum Start des Projektes wurden zwei Serien an Ligandensystemen aus der Gruppe der Amidine und der Schiffischen Basen identifiziert und von Kooperationspartnern synthetisiert. Dadurch ist ein reibungsloser Start der zwei Doktorarbeiten gewährleistet. Arbeiten zur Charakterisierung und Reinheitsbestimmung der Ligandensysteme wurden mittels NMR durchgeführt.

AP2: Arbeiten zu AP2 sind erst ab Ende 2018 geplant.

AP3: Erste Arbeiten zur Komplexierung von Amidinaten und Schiffischen Basen mit Th(IV) und U(IV) sowie deren Charakterisierung mittels SC-XRD, UV/Vis und NMR wurden begonnen.

AP4: Arbeiten zum AP4 sind erst ab Ende 2017 geplant.

AP5: Arbeiten zum AP5 werden aufgenommen, sobald die ersten Serien zur Komplexierung ausgewählter Actinide abgeschlossen sind. Die Publikation der bereits erhaltenen Ergebnisse in peer-reviewed Journalen ist geplant.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Die Charakterisierung der verwendeten Ligandensysteme wird komplettiert. Die verwendeten Ligandensysteme stellen eine Reihe von Verbindungen dar, deren identische Bindungsmotive durch sterisch-unterschiedliche Brücken miteinander verknüpfen sind und so eine definierte Variation der chemische Umgebung der Actinidionen gewährleisten. Erkenntnisse aus den Komplexierungsversuchen (AP3) fließen gegebenenfalls in die Synthese neuer Ligandensysteme ein.

AP3: Die Arbeiten zur Komplexierung von Amidinaten und Schiffischen Basen mit Th(IV) und U(IV) sowie deren Charakterisierung mittels SC-XRD, UV/Vis und NMR wurden komplettiert und sollen zügig zu ersten Publikationen (AP5) der erhaltenen Ergebnisse führen. Die gewonnenen Erkenntnisse aus der Komplexierung von Th(IV) und U(IV) sollen auf Np(IV) übertragen werden.

AP5: Die Publikation der bereits erhaltenen Ergebnisse zu der Komplexierung von Th(IV) und U(IV) mit Amidinaten und Schiffischen Basen in peer-reviewed Journalen sind geplant.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Vorträge:

März, J.: Forschung zu FENABIUM am HZDR, Kick-off-Meeting FENABIUM, Dresden, 14.11.2016

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 31.10.2019	Berichtszeitraum: 01.11.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 489.065,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Kersting	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Hauptziel des Projektes ist die Erweiterung des Kenntnisstandes über die Komplexbildung von Lanthanoid- sowie Actinoiden gegenüber Chelatbildnern mit naturrelevanten Bindungsmustern. Hierbei soll besonders der Einfluss des Oxidationszustandes, der Ionenladung sowie des Ionenradius des f-Elements 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 Projekts neue, ionenselektive Liganden synthetisiert werden. Hierbei handelt es sich um calixarenbasierte Liganden, welche mit naturnahen Bindungsfunktionen substituiert werden sollen, um f-Elemente selektiv zu binden. Chitosan soll dabei als Vorbild dienen. Dabei kann durch die Variation der Anzahl sowie Position der Substituenten am Grundgerüst die Bindungselektivität, Löslichkeit oder das Extraktionsverhalten eingestellt werden. Die Synthese der Komplexe soll in Anlehnung an bereits literaturbekannte Verfahren zur Darstellung ähnlicher Verbindungen erfolgen. Zur ausreichenden Charakterisierung dieser kann ein breites Spektrum moderner Analysemethoden genutzt werden. Dazu zählen unter anderem NMR-Spektroskopie, IR-Spektroskopie, Raman-Spektroskopie, UV/Vis-Spektroskopie, ESI-MS, pH-Potenziometrie, Laserfluoreszenz, isotherme Titrationskalorimetrie und Spektroelektrochemie.

Ein anderer wichtiger Teil des Projektes besteht in der Aufklärung der Struktur der eingesetzten Komplexe sowie deren f-Elementkomplexen in Lösung und im Feststoff. Um Aussagen über die elektronischen Begebenheiten, die Funktion der Strukturelemente sowie die strukturellen Besonderheiten der Zielverbindungen treffen zu können, kann auf Methoden wie Röntgenbeugung oder die EXAFS-Spektroskopie zurückgegriffen werden.

Dieses Projekt wird in Zusammenarbeit mit dem Institut für Ressourcenökologie des Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e.V. durchgeführt (Prof. Dr. T. Stumpf). Hinzukommend ist eine Zusammenarbeit mit den Abteilungen für Chemie und Lebensmittelchemie der Technischen Universität Dresden vereinbart (Prof. Dr. J. Weigand sowie Prof. Dr. E. Brunner).

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Vorhaben ist in insgesamt 5 Arbeitspakete unterteilt. Eine detaillierte Beschreibung der Arbeitspakete ist im Projektantrag tabelliert. Unsere Arbeitsgruppe ist in die Arbeitspakete 1, 3 und 5 involviert. Mit Beginn des Projektes zum 01. November 2016 wurden die Arbeiten zu den Arbeitspaketen aufgenommen (Mitarbeiter: M.Sc. Peter Hahn). Ab dem 01.01.2017 arbeiten auch M.Sc. Anne Mehnert und M.Sc. Tony Zielke an den skizzierten Experimenten.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Zu Beginn der Arbeiten zum Projekt (01. November 2016) wurden unter anderem Literaturrecherchen durchgeführt, um eine erfolgreiche Einarbeitung in den relevanten Themengebieten zu ermöglichen.

Im Rahmen der Laborarbeit wurden die Synthese des alkylierten Calix[4]aren-Grundkörpers sowie dessen dealkylierte Form durchgeführt.

Des Weiteren wurde am Kick-Off-Meeting des Projekts teilgenommen und ein Vortrag gehalten.

Ebenso wurden die Ausschreibungen für den Kauf eines isothermen Titrationskalorimeters (ITC) veranlasst.

4. Geplante Weiterarbeiten

In den nachfolgenden Monaten sollen die Calix[4]aren-Grundgerüste an ihren lower-rim modifiziert werden. Hierbei sollen die eingeführten Substituenten funktionelle Gruppen besitzen, die in natürlichen Systemen, wie zum Beispiel dem Chitosan, vorkommen (z. B. Ester, Imine, Amine, Carbonsäureamide). Hier sind besonders die Donoratome N, S und O zu nennen. Die somit erhaltenen Liganden sollen umfassend strukturanalytisch beschrieben werden.

Im Anschluss soll das Komplexierungsverhalten der erhaltenen Calix[4]aren-Liganden gegenüber ausgewählten Lanthanoid- sowie Actinoidionen untersucht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bis heute sind keine zitierfähigen Publikationen verfasst worden. Ausgewählte Ergebnisse (Vorarbeiten) wurden beim Kick-Off-Meeting am 14. November 2016 in der TU Dresden in einem Vortrag vorgestellt.

2.3 Strahlenforschung

Zuwendungsempfänger: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Planckstr. 1, 64291 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 017A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2012 bis 31.07.2017	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 2.915.981,00 EUR	Projektleiter: Dr. Fournier	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Weitere Messungen zur Quantifizierung der Dosisdeposition bei Radonexposition wurden mit dem mechanischen Lungenmodell durchgeführt. Um die Selektivität der differentiellen Filterung von Zerfallsprodukten gegenüber dem primären Radon zu testen, wurden Messungen mit einem Doppelfilter durchgeführt, sie zeigten dass sich mehr als 90 % der Zerfallsprodukte auf dem Filter abscheiden. Ferner wurde die Auswertung verbessert. Die Messwerte für Radondiffusion durch Polyethylenfolien, mit verbessertem Auswertalgorithmus ausgewertet, entsprechen Literaturwerten. Eine Publikation dieser neuen Methode

und Auswertung wurde verfasst und wird zeitnah eingereicht. Der Umzug der Radonkammer wurde vorbereitet.

- AP3: Die Analyse zur Spontanrate von Chromosomenaberrationen in Lymphozyten gesunder Spender wurde fortgeführt (6300 Zellen von 6 Spendern). Im Vergleich zu Radontherapie-Patienten zeigt sich bislang kein erhöhter Anteil an komplexen Chromosomenschäden, der als Biomarker für dicht ionisierende Strahlung gilt. Um für die 2. Radon-Patientenstudie einen höheren Probendurchsatz zu ermöglichen sowie für die Detektion zytogenetischer Effekte im Niedrigdosis-Bereich wurde die semiautomatische Auswertung dizentrischer Chromosomen (DCScore) etabliert und mit der Erstellung einer Kalibrationskurve (Röntgenstrahlung) begonnen. Bisher wurden 30.000 Metaphasen ausgewertet.
- AP4: (a) Ergänzende Adhäsionsversuche unter laminaren Bedingungen wurden mit Photonen durchgeführt, ausgewertet und mit den bereits ausgeführten Versuchen zusammengefasst. Hypothesen zu den zugrundeliegenden Mechanismen wurden mit AP5 und AP8 erarbeitet und eine erste (technische) Publikation vorbereitet (eingereicht Jan. 2017). In Zusammenarbeit mit AP9 wurden erste Ergebnisse zum Immunstatus in Lunge, Milz und Lymphknoten von röntgenbestrahlten hTNF α -tg Mäusen erzielt, erste Tiere mit Radon bestrahlt und nach 24 Std. untersucht. Wegen der schwankenden Qualität der bisher verwendeten Knochenplättchen wurde in Osteoklasten eine neue Technik zur Untersuchung der Aktivität in vitro in Kollaboration mit Prof. Anderer (BTU-Zellbiologie, Brandenburgische Technische Universität Cottbus-Senftenberg) etabliert, bei der Osteosarkomzellen eine Matrix bilden, auf denen die resorptive Aktivität von Osteoklasten bestimmt wird. Mit der Aufarbeitung der in vitro Daten wurde begonnen. Die Differenzierung und Aktivität von Osteoklasten ex vivo wurde für einen ersten Patienten der IMMO-LDRT Studie in Zusammenarbeit mit AP9 untersucht. Eine Publikation zu den Ergebnissen der ersten Radonstudie (Rad-ON 01) wurde eingereicht. Die Untersuchungen in Gelenkzellen haben gezeigt, dass die Adipokin-induzierte Freisetzung von IL-6 nach Bestrahlung von synovialen Fibroblasten aus RA-Patienten (RASf) reduziert wird, während Differenzierung und Adipokin-Freisetzung von Adipozyten durch Bestrahlung nicht beeinflusst ist.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Der Umzug der Radonkammer wird in der ersten Hälfte 2017 erfolgen. Davor und danach werden die Messungen am Lungenmodell in Zusammenarbeit mit AP2 fortgeführt sowie die Messungen zur Radondiffusion fortgesetzt. Sie sollen mit molekulardynamischen Simulationen aus der Arbeitsgruppe von Prof. Barbara Drossel (TU Darmstadt) verglichen werden und in eine gemeinsame Publikation eingehen.
- AP3: Die Röntgen-Kalibrationskurve für die semiautomatische Auswertung dizentrischer Chromosomen soll vervollständigt werden. Weiterhin sind in vitro Experimente zur Erstellung einer Dosis-Effekt Kurve für die Erzeugung dizentrischer Chromosomen nach Radon- bzw. α -Strahlung geplant. Die Analyse von Chromosomenaberrationen in Knochenmarksproben von bestrahlten Mäusen wird fortgesetzt.
- AP4: (a) Mit AP5 wurden auf Grund der bisherigen Ergebnisse weiterführende Experimente geplant, die die Mechanismen der veränderten Adhäsion nach Bestrahlung klären sollen. Eine weitere Publikation wird vorbereitet. Der Einfluss von weiteren an rheumatoid-arthritischen Erkrankungen beteiligten inflammatorischen Molekülen soll untersucht werden.
- (b) Die Radonbestrahlung von hTNF α -tg Mäusen in der Radonkammer zur Bestimmung des Immunstatus wird fortgesetzt. Die Osteosarcomzell-Matrix wird zur Bestimmung der Osteoklastenaktivität zum Einsatz kommen. Weiterhin soll geklärt werden, welche Signalwege in RASf durch die Stimulierung mit Adipokinen sowie durch die Bestrahlung beeinflusst werden und welche Zellen für die von uns in Patienten nachgewiesene Änderung der Adipokin-Freisetzung verantwortlich sind.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Thangaraj G., Manakov V., Cucu A., Fournier C., Layer P.G.: Inflammatory effects of TNF α are counteracted by X-ray irradiation and AChE inhibition in mouse micromass cultures. *Chem.-Biol. Interac.*, (2016) 259 (Pt B): 313-318

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 017B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2012 bis 31.07.2017		Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 324.660,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Thiel

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die laufenden Arbeiten beschäftigen sich mit der Wirkung von niedrig dosierter Strahlung einschließlich α -Strahlung auf Zellen des Immunsystems:

Die wichtigsten Befunde: Nach eine Reihe von Vorarbeiten, die sich noch auf isolierte Beobachtungen gestützt haben, ergibt sich nun ein kohärentes Bild über die Wirkung von niedrig dosierter Strahlung auf Jurkat-Zellen. Demnach führt Bestrahlung mit Photonen, aber auch mit α -Strahlung, zu einer partiellen Immunaktivierung von Jurkat-Zellen. Die Bestrahlung ruft einer Hochregulation und Clusterbildung von Integrinmolekülen in der Plasmamembran der Zellen hervor. In Folge davon adhärieren die Jurkat-Zellen verstärkt an Endothelzellen, was wiederum mit morphologischen und molekularen Ereignissen einhergeht, die auch für eine Immunstimulation typisch sind. Als Signalschritte, die die Strahlenstimulation mit der Immunantwort verbinden, haben wir Sauerstoffradikale und Ca^{2+} im Cytosol der Zellen identifiziert, die seriell durch den Strahlenstress induziert werden. Ursächlich für die Induktion dieser Signalkette sind vermutlich Einzelstrangbrüche, während DNA-Doppelstrangbrüche keine Rolle spielen. Die neuen Befunde über die Wirkung von Strahlung auf Jurkat-Zellen, ein Modell für akute Lymphatische Leukämie, könnten sehr wichtig für ein Verständnis von Ursachen von Nebenwirkungen haben, die oft nach Strahlentherapie bei Patienten auftreten.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die restliche Laufzeit des Projektes soll genutzt werden, um noch einige experimentelle Lücken zu füllen, die vor einer Publikation der Daten geschlossen werden müssen. Dazu gehört noch die Analyse von typischen Immunantworten, die bei der Stimulation von Lymphozyten induziert werden. Offen sind auch noch Messungen zur Ca^{2+} -Antwort von Jurkat-Zellen auf Bestrahlung.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Publikation:

Voos, P., Yazar, M., Lautenschläger, R., Rauh, O., Moroni, A., Thiel, G. (2016): "The small neurotoxin Apamin blocks not only Small conductance Ca^{2+} activated K^+ channels (SK type) but also the voltage dependent Kv1.3 channel" European Biophysics Journal, in press
 Cucu, A., Shreder, K., Kraft, D., Rühle, P., Klein, G., Thiel, G., Frey, B., Gaipl, U., Fournier, C. (2017): "Decrease of markers related to bone erosion in serum of patients with musculoskeletal disorders after serial low-dose radon spa therapy", submitted for publication

Vorträge/Posterpräsentationen:

Patrick Voos: "Low dose irradiation induces morphological changes and increased adhesion of Jurkat cells", Vortrag GREWIS-Statustreffen am 22.11.2016 in Darmstadt

Patrick Voos: "Ionizing irradiation influences the activation state and K^+ channel composition of T-cells"; Sebastian Fuck: "Response of cellular signal transduction cascades to ionizing radiation". Posterpräsentationen GRK1739&1657-Vernetzungstreffen im Kloster Höchst, Okt. 2016

Abschlussarbeiten:

Alix Spahn (Bachelorarbeit 2016): "Untersuchung der Expression und räumliche Verteilung von verschiedenen Ionenkanälen in Jurkat-Zellen nach Bestrahlung und Aktivierung"

René Lautenschläger (Bachelorarbeit 2016): "Untersuchung der Dosisabhängigkeit des Neurotoxins Apamin auf den humanen Kv1.3 Kanal"

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 017D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2012 bis 31.07.2017	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 832.129,20 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Cardoso	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In dem Verbundprojekt Grewis sollen die genetische und die entzündungshemmende Wirkung von dicht ionisierender Strahlung - insbesondere von Radon - untersucht werden. Neben Röntgen- und Alpha-Bestrahlungen sowie Experimenten mit Ionenstrahlen sollen Zellkulturen und Tiere in einer Radon Kammer exponiert werden, da die Radon-Exposition im Bereich des Strahlenschutzes sowie in der Therapie entzündlicher Erkrankungen eine wesentliche Rolle spielt.

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

Meilenstein AP5:

I. (Monate 1-6)

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

II. (Monate 6-24)

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

III. (Monate 25-42)

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

IV. (Monate 18-24)

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

V. (Monate 43-66)

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

VI. (Monate 49-66)

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im vorliegendem Berichtszeitraum konnten wir nach Weiterentwicklung unseres „High-Content & High-Throughput“ Bildanalyseverfahrens die statistischen Analysen in primären humanen Endothelzellen (HMVEC) zur NF- κ B Aktivierung nach: Röntgen-, Kohlenstoff- und Helium Bestrahlung abschließen. Dazu wurden die Effekte von verschiedene Strahlen-Dosen in Kombination mit bzw. ohne den Entzündungsfaktor TNF α , zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Behandlung (Bestrahlung und TNF α bzw. ohne TNF α) analysiert. Unsere Ergebnisse sind Teil eines gemeinsamen Manuskripts mit Verbundpartnern AP4 (Fournier, GSI), AP7 (Thiel, TU Darmstadt) und AP8 (Rödel, Uni Frankfurt), das im Januar 2017 zur Veröffentlichung eingereicht wird.

Im Zuge unserer weiterentwickelten „High-Content“-Analyse fanden Gespräche und intensiver Ideenaustausch mit Verbundpartnern (AP4) statt, um unsere neuen Analysestrategien auf Osteoclasten-Experimente und auf Adhäsions-Experimente unter dynamischen Bedingungen zu übertragen. Konkret geplante Experimente befinden sich bereits in der Umsetzung (z. B. direkter Vergleich von statischen und dynamischen Zellkulturexperimenten in Bezug auf Strahlungseffekte auf NF- κ B Aktivierung und Zelladhäsion).

Parallel machten wir Fortschritte in Richtung eines 3D-Zellkultursystems, das die Wechselbeziehungen verschiedener Zelltypen berücksichtigt. Zu diesem Zweck konnten wir in ersten Machbarkeitsstudien Fibroblasten mittels 5-Azacytidin (5-AzaC) in verschiedene gelenk- und bindegewebs-relevante Zelltypen differenzieren (z. B. Osteocyten, Osteoclasten, Chondrozyten, Adipocyten). Momentan arbeiten wir an der Zelltypvalidierung und parallel an der Transdifferenzierung von Zellen in 3D-Zellkulturen

4. Geplante Weiterarbeiten

Im Laufe der nächsten sechs Monate planen wir:

- Anwendung unserer neu etablierten Bildanalyseroutine auf dynamische Zellkulturbedingungen (etabliert von AP4)
- Anwendung und Erweiterung unsere Analysemethoden auf Osteoclastenexperimente (mit AP4)
- die Optimierung von Probenprozessierung und Auswertung sowie die statistische Analyse generierter Maus-Gelenkpräparate nach Radonbehandlung
- Kombination von 3D Kulturen und Transdifferenzierung mit Bestrahlung und TNF α Behandlung

5. Berichte, Veröffentlichungen

A. Ludwig, P. Zhang, F. D. Hastert, S. Meyer, C. Rausch, H. D. Herce, U. Müller, A. Lehmkuhl, I. Hellmann, C. Trummer, C. Storm, H. Leonhardt, M. C. Cardoso (2016): Binding of MBD proteins to DNA blocks Tet1 function thereby modulating transcriptional noise. *Nucleic Acids Research*, doi: 10.1093/nar/gkw1197

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 017E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2012 bis 31.07.2017	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.007.984,40 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Löbrich	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In diesem Teilprojekt soll am Mausmodell untersucht werden, wie sich Radongas im Körper verteilt und ob eine Anreicherung in bestimmten Organen zu beobachten ist. Dazu werden die durch Radonzerfälle bzw. durch Zerfälle der Tochternuklide induzierten DNA-Doppelstrangbrüche (DSBs) über den hochsensitiven γ H2AX-53BP1-Foci Assay nachgewiesen und quantifiziert. Nach der Radonexposition wurde eine inhomogene Verteilung von Radon im Körper festgestellt, wobei in der Lunge eine höhere Focus-Anzahl festgestellt wurde als in den anderen analysierten Organen. Um von der Anzahl der γ H2AX-Foci Rückschlüsse auf die applizierte Dosis zu ziehen, wird eine bekannte Dosis-Wirkungsbeziehung zugrunde gelegt. Dazu wurde eine entsprechende Analyse der Lunge von Röntgen-bestrahlten Mäusen durchgeführt. Diese zeigte, dass die induzierte Focus-Anzahl nach der Bestrahlung mit 10 mGy Röntgenstrahlen mit der Focus-Induktion durch Radon (440 kBq/m^3) und dessen Tochternukliden vergleichbar ist. Allerdings muss an dieser Stelle berücksichtigt werden, dass DNA-Schäden nach einem α -Zerfall komplexer sind als nach einer Bestrahlung mit Röntgenstrahlen. Dadurch kann ein γ H2AX-Focus nach der Radonexposition mehrere sogenannte geclusterte DSBs repräsentieren. Diese Foci sind typischerweise signalintensiver und etwas größer als Foci, die durch Röntgenstrahlen induziert wurden. Mittels einer zeitaufwendigen Messung der Größe und der Intensität von insgesamt über tausend Foci anhand von hochauflösenden mikroskopischen Aufnahmen der Lunge von unbestrahlten, Radon-exponierten oder Röntgen-bestrahlten Mäusen wurde die Anzahl der geclusterten DSBs im Focus abgeschätzt. Mit diesem Korrekturfaktor kann die Anzahl der DSBs für die Dosisberechnung mittels der bekannten Focus-Induktion nach der Bestrahlung mit Röntgenstrahlen entsprechend angepasst werden. Über einen weiteren Korrekturfaktor, der derzeit in kultivierten Zellen etabliert wird, soll für eine unterschiedliche Induktion von γ H2AX-Foci bei gleicher applizierter Dosis nach Bestrahlung mit Röntgenstrahlen bzw. α -Teilchen korrigiert werden.

Bei der Analyse der Reparatur nach der Radonexposition wurde in der Lunge eine verlangsamte Reparatur der DSBs festgestellt. Diese war aufgrund der vorliegenden komplexen Brüche, die durch den Zerfall von Radon und dessen Tochternukliden induziert werden, nicht unerwartet und stimmt mit Beobachtungen anderer Studien überein. Um das genetische Risiko nach einer Radonexposition besser beurteilen zu können, ist ein Verständnis des Reparaturweges grundlegend. Bekanntermaßen reparieren die analysierten G1-Zellen ihre DSBs über die kanonische Nichthomologe-Endverknüpfung. Der zugrundeliegende Mechanismus bzw. welche zusätzlichen Faktoren an der Reparatur von komplexen DSB beteiligt sind, war jedoch unklar. Zur gezielten Untersuchung der Reparatur von komplexen DNA-Schäden wurde α -Teilchen-Strahlung genutzt. Frühere Studien konnten bereits zeigen, dass die langsame Komponente zur Reparatur von komplexen Schäden einen Unterweg des NHEJ darstellt, der Artemis- und ATM-Funktionen zur Prozessierung der Bruchenden benötigt. In aktuellen Studien konnte gezeigt werden, dass die komplexen bzw. langsam reparierenden DSBs in G1 resektiert werden und anschließend mittels c-NHEJ repariert werden. Dies wurde experimentell durch den Nachweis von pRPA am DSB gezeigt. RPA bindet schnell an entstehende einzelsträngige DNA in der Zelle, um diese vor nukleolytischem Verdau zu schützen. Über weitere molekulare Studien wurde gezeigt, dass dieser Unterweg des c-NHEJ Reparaturwegs von der Kinase Plk3 reguliert wird.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die biodosimetrische Analyse weiterer Tiere (44 kBq/m^3) bzw. weiterer Zeitpunkte (24 h und 7 d nach Beendigung der Radonexposition) soll fortgeführt werden. Zusätzlich sollen zu jedem Zeitpunkt auch die Gewebe von mit Röntgenstrahlen bestrahlten Mäusen als Referenz untersucht werden. Nach Beendigung der Radon-Experimente mit den TNF-alpha Mäusen werden auch diese in die Analyse mit eingeschlossen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

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

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

R. Biehs, M. Steinlage, O. Barton, et al.: "DNA double-strand break resection occurs during non-homologous end-joining in G1 but is distinct from resection during homologous recombination", Mol. Cell. 2017

Zuwendungsempfänger: Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Theodor-W.-Adorno-Platz 1, 60323 Frankfurt am Main		Förderkennzeichen: 02 NUK 017F
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt F		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2012 bis 31.07.2017		Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 483.408,00 EUR		Projektleiter: Prof. Dr. Rödel

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Entsprechend der zuvor formulierten Hypothese ist das Untersuchungsprogramm in folgende Arbeitspakete (AP) gegliedert.

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In Arbeiten unserer Arbeitsgruppe und der Kooperationspartner (TP Fournier) konnte bislang gezeigt werden, dass sowohl die Photonen-/Röntgenbestrahlung als auch Schwerionenbestrahlung im Niedrigdosisbereich eine diskontinuierliche Dosis-Wirkungsbeziehung im Hinblick auf Expression/Aktivität von Komponenten des antioxidativen Systems in Endothelzellen aufweist (Large et al., 2014, 2015). Eine erhöhte Menge an reaktiven Oxygen-Spezies (ROS) und residuellen DNA-Schäden bei 0,5 Gy scheint dabei in direktem Zusammenhang mit einer verminderten Leukozytenadhäsion zu stehen. Auf molekularer Ebene zeigte sich eine verminderte Expression des Transkriptionsfaktors Nrf2 bei 0,5 Gy, was eine verringerte Expression von antioxidativen Enzymen (SOD, Catalase, Glutathion-peroxidase) zur Folge hatte und damit zu einer erhöhten ROS-Menge beitrug. Im Berichtszeitraum wurden zur weiteren Untersuchung der bestrahlungsabhängigen Nrf2 Regulation die Expression zusätzlicher miRNAs, für die ein Einfluss auf die Nrf2-Expression bekannt war, nach niedrig-dosierter Photonenbestrahlung von Endothelzellen in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Simone Moertl (Helmholtz-Zentrum München) weiter untersucht. Während in unseren vorangegangenen Arbeiten für die Expression der miR-21 eine lineare Dosiswirkungsbeziehung ermittelt wurde, zeigte die miR-27 Expression einen biphasischen Verlauf. Interessanterweise wiesen auch miR-200a und c, die zur Inhibition von Keap2, einen negativen Regulator von Nrf2, beitragen, eine nicht-lineare Dosiswirkungsbeziehung mit lokalen Minima im Bereich von 0,1 bis 0,5 Gy auf. Damit könnten sie maßgeblich an der diskontinuierlichen Regulation von Nrf2 und weiteren Faktoren des antioxidativen Systems nach Niedrigdosisbestrahlung beteiligt sein.

Im vorliegenden Berichtszeitraum wurde zudem der Einfluss von niedrig-dosierter Strahlung auf die Induktion von ROS und die DNA-Reparatur in Leukozyten untersucht. Dazu wurden mittels Dichtegradientenzentrifugation die Leukozyten von verschiedenen Probanden in drei unabhängigen Versuchen isoliert und 24 h nach Photonen-Bestrahlung der intrazelluläre ROS-Gehalt sowie residuelle γ H2AX/53BP1 nukleäre Foci bestimmt. Auch Leukozyten zeigten, ähnlich wie die von uns zuvor untersuchten Endothelzellen, eine diskontinuierliche Dosis-Wirkungsbeziehung hinsichtlich der strahleninduzierten Produktion von ROS und der Anzahl residueller DNA-Schäden. Jedoch lag bei diesen Zellen das lokale Maximum bei 0,7 Gy. Diese Daten weisen auf eine zelltypspezifische Regulation des antioxidativen Systems nach Niedrigdosisbestrahlung hin, was für die Strahlentherapie von benignen Erkrankungen aber auch von malignen Erkrankungen im Hinblick auf das Normalgewebe von großer Bedeutung ist.

4. Geplante Weiterarbeiten

In weiteren Arbeiten wird die DNA-Reparatur, Expression von antioxidativen Enzymen (AP1, AP3) und von Danger Signalen (AP2) in Leukozyten sowie die Auswirkungen auf das Adhäsionsverhalten an Endothelzellen nach Niedrigdosis-Bestrahlung im Detail untersucht. Weiterhin werden die an der Regulation von Nrf2 beteiligten miRNAs und deren Einfluss auf eine Dosis-abhängige diskontinuierliche Regulation des Transkriptionsfaktors und seiner Target Gene durch Behandlung von an der Immunantwort beteiligten Zellen mit spezifischen miRNA-Inhibitoren (AP3) näher analysiert. Im Rahmen von AP4 wird der Einfluss des antioxidativen Systems zudem am Modell der hTNF- α transgenen Maus in vivo untersucht.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Rödel, F., Seegenschmiedt, M.H.: "Introduction to radiation biology when treating hyperproliferative benign diseases" in Werker PMN, Dias, J., Reichert, B., Wach, W.: Dupuytren Disease and Related Diseases – The Cutting Edge. Springer Verlag 2016

Zuwendungsempfänger: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Schlossplatz 4, 91054 Erlangen		Förderkennzeichen: 02 NUK 017G
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt G		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2012 bis 31.07.2017		Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 636.516,00 EUR		Projektleiter: PD Dr. Gaipf

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Für die IMMO-LDRT01 Studie (NCT02653079), welche Immunmodulationen und Schmerzreduktion durch lokal applizierte niedrigdosierte Röntgenstrahlen bei Patienten mit schmerzhaft entzündlichen Erkrankungen untersucht konnten bereits 25 Patienten rekrutiert werden. Bei 18 Patienten wurde die Immunphänotypisierung aus Vollblut bereits zu den Zeitpunkten vor und direkt nach Therapie durchgeführt und die Ergebnisse werden gerade ausgewertet. Die Ergebnisse der bereits abgeschlossenen RAD-ON01 Studie, welche erstmals Immunmodulationen im Verlauf einer seriellen Radonbalneologie zeigt, wurden zur Publikation in *Autoimmunity* angenommen. Weiterführende Analysen zeigten, dass insbesondere die Therapie-induzierte Reduktion des Aktivierungsmarkers CD69 auf T-Zellen signifikant mit der verminderten Schmerzwahrnehmung korreliert, ebenso wie eine erhöhte Konzentration an TGF-beta in Woche 6 nach Therapie. IL-18 kristallisiert sich als prognostischer Faktor heraus. Es sind zwei weitere Publikationen, welche die Auswirkungen der Radontherapie auf das Herz-Kreislauf-System und die erwähnten Zytokin-Modulationen zeigen, in Arbeit. Die Planungen und Vorbereitungen für die RAD-ON02-Folgestudie wurden fortgeführt. Dennoch kann die Studie, aufgrund ihrer Einstufung als AMG-Studie durch das BfArM, erst im Herbst 2017 starten. Die Promotion zu den Patientendaten konnte erfolgreich am 21.07.2016 abgeschlossen werden.

Schlüsselexperimente, wie die Vermessung von Immunzellen bestrahlter hTNF- α transgener Mäuse in den Milzen, Lungen und Lymphknoten wurden in Zusammenarbeit mit AP4 erfolgreich durchgeführt. Es zeigte sich, dass vor allem in den Lungen Immunzellen durch Niedrigdosis-Röntgenbestrahlung moduliert werden: Dendritische Zellen und Th17 Zellen nahmen ab, wohingegen eine Zunahme von regulatorischen T Zellen beobachtet wurde. Diese Effekte sind in Analogie zu den Patientenergebnissen aus der RAD-ON01 Studie. Des Weiteren wurde die Extraktion von Synovialflüssigkeit aus den Kniegelenken transgener Tiere für weiterführende Versuche etabliert. Eine Publikation, welche große Teile der Dissertation zu den prä-klinischen Modellsystemen enthält, ist nahezu abgeschlossen und wird im Februar 2017 bei *Annals of the Rheumatic Diseases* eingereicht werden. Im Rahmen der im Q2 2016 begonnenen Masterarbeit wurde herausgefunden, dass Überstände von bestrahlten *fibroblast-like synoviocytes* (FLS) die Expression von Oberflächenmarkern auf Makrophagen beeinflussen können: eine Reduktion von CD86 als typischer M1 Marker wurde ab einer Dosis von 0.5Gy beobachtet, wohingegen insbesondere nach Bestrahlung mit 0.5Gy die CD206 Expression als typischer M2 Marker zunahm. Dies spricht für eine anti-entzündliche Wirkweise der niedrigdosierten Röntgenstrahlung. Diese Ergebnisse sind Teil eines Abstracts, welcher beim international renommierten *EWRR (European Workshop for Rheumatology Research)*, März 2017, Athen) in Form einer Posterpräsentation sowie einer Kurzveröffentlichung in *Annals of the Rheumatic Diseases* angenommen wurde. Die Vermessung der FLS, Osteoklasten sowie Osteoblasten mittels qPCR zeigte, dass niedrig dosierte Röntgenstrahlung diese Zellen nicht nur in ihrem Wachstum, Differenzierbarkeit sowie Zytokinsekretion beeinflussen können, sondern auch einen Einfluss auf die Genexpression haben.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die klinischen Studien zum Monitoring des Immunstatus bei Patienten im Verlauf einer Strahlentherapie/-exposition werden fortgeführt. Dadurch soll ein umfangreicher Datenpool zur Generierung von prognostischen und prädiktiven Immunbiomarkern geschaffen werden. Außerdem werden die aufwendigen Vorbereitungen für den Start der RAD-ON02 Studie nach AMG fortgeführt.

Die Fertigstellung der Dissertation die prä-klinischen Modellsysteme betreffend ist für Februar 2017 geplant. Die im Q2 2016 begonnene Masterarbeit wird am 1.3.2017 abgegeben werden. Die für eine Folgepublikation notwendigen Experimente im nicht-entzündlichen System (Wild-Typ Mäuse) nach Bestrahlung werden abgeschlossen. Weitere *in vivo* Bestrahlungen mit X-Rays werden, nach dem Austausch der Röntgenröhre in Erlangen im Januar 2017, durchgeführt. Die vielversprechenden Ergebnisse aus den Schlüsselexperimenten bieten die Grundlage für zahlreiche weiterführende Versuche mit Röntgenstrahlung und Radonexposition in der Radonkammer bei der GSI, welche eine Aufstockung der Mauszahlen notwendig machen. Deswegen sollen die hTNF- α transgenen Mauspopulationen in Erlangen mit neuen Zuchtpaaren aufgefrischt werden. So soll insbesondere zusammen mit AP4 die Zusammensetzung der Immunzellen in der Lunge *nach* Exposition mit X-Rays und Radon im Detail untersucht werden. AP4 wird sich auch an den geplanten Zeitverlauf-Versuchen innerhalb des AP9 in Erlangen beteiligen und vor allem die Lungen der Tiere zu den verschiedenen Zeitpunkten nach Bestrahlung untersuchen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

(a) Rühel et al.: *Int J Mol Sci.* 2016 Aug 11;17(8). pii: E1316. doi: 10.3390/ijms17081316. (b) Wunderlich et al.: *Front Biosci (Landmark Ed).* 2017 Jan 1;22:348-369. (c) Derer, Spiljar et al.: *Front Immunol.* 2016 Dec 22;7:610. doi: 10.3389/fimmu.2016.00610. (d) Hartmann et al.: *Strahlenther Onkol.* 2016 Nov;192(11):806-814.

Zuwendungsempfänger: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 024B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ZiSS: Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die Strahlenüberempfindlichkeit und –resistenz beeinflussen; Teilprojekt 2		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2012 bis 28.02.2017	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 416.227,00 EUR	Projektleiter: Dr. Unger	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

AP3: „Integrative Datenanalyse“

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

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

Um den Einfluss der potentiell Radiosensitivitäts-modulierenden Kandidatengene FancA und MCM7 in HNSCC-Zellen zu untersuchen, wurden tumorigene HNSCC-Zelllinien (Cal33) mit Doxycyclin-induzierbarer Expression beider Kandidatengene generiert. Die stabilen Subklone wurden an AP5 für die *in vivo* Analysen übergeben. Für FancA konnte weder *in vitro* noch *in vivo* eine signifikante Steigerung der Strahlenresistenz in Cal33-Zellen nachgewiesen werden. Da es sich um eine sehr resistente HNSCC-Zelllinie handelt, wurde der Einfluss von FancA in Koloniebildungstests nach gamma-Bestrahlung ebenfalls in Kombination mit dem Chemotherapeutikum 5-FU untersucht. Auch hier zeigte sich kein Einfluss von FancA auf die Radiosensitivität in Cal33-Zellen. Für das Kandidatengen MCM7 konnte *in vitro* keine erhöhte Radiosensitivität nach gamma-Bestrahlung im Koloniebildungstest gezeigt werden (Zellgemisch und Subklone). Nach zusätzlicher 5-FU-Behandlung vor Bestrahlung zeigte sich ein Trend zu besserem Überleben MCM7-überexprimierender Zellen bei hohen Dosen. Für weitere Endpunkte nach Bestrahlung (Zellviabilität, Zellzyklus und Apoptose) konnte kein Einfluss der induzierten MCM7-Expression nachgewiesen werden. *In vivo* führte die MCM7-Induktion jedoch zu einer tendenziellen Steigerung der Strahlenresistenz dieser Zellen (AP5). Um die MCM7-Expression und deren prognostischen Wert in Patientenproben zu untersuchen, wurden immunhistochemische Analysen von MCM7 in Gewebeproben von 28 Kopf-Hals-Tumor-Patienten (schlechte Prognosegruppe: n=13; gute Prognosegruppe: n=15) durchgeführt. Die Quantifizierung der Färbung erfolgte mit Hilfe der Definiens Software. Es konnte keine differenzielle MCM7-Expression in den beiden Prognosegruppen gezeigt werden. Darüber hinaus war kein Unterschied im Gesamtüberleben oder Rezidiv-freien Überleben der Patienten in Abhängigkeit der MCM7-Expression zu sehen.

Die Ergebnisse zur mechanistischen Aufklärung der FancA-vermittelten erhöhten Strahlenresistenz, welche aus den Untersuchungen humaner Keratinozytenzellen mit FancA-Überexpression gewonnen wurden, konnten im Journal Cancer Letters veröffentlicht werden.

AP3: „Integrative Datenanalyse“

Die mRNA Microarray Analysen aus der Charakterisierung der Zellkulturmodelle strahlenresistenter Tumorzellen und Normalgewebe mit normaler und ausgeprägter Strahlenempfindlichkeit wurden in einer vergleichenden Analyse integriert um Hypothesen für die zentralen molekularen Mechanismen der Strahlenempfindlichkeit zu gewinnen. Hierbei wurden als zentrale Module die molekularen Signalwege Seneszenz, Zellzyklus, Immunsystem und PI3K/Akt identifiziert. Die zentralen Gene dieser Signalwege sollen bezüglich einer strahlenmodulierenden Wirkung in einem möglichen Folgeprojekt systembiologisch charakterisiert werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

Transcriptomic analyses of the radiation response in head and neck squamous cell carcinoma subclones with different radiation sensitivity: time-course gene expression profiles and gene association networks. Michna A, Schötz U, Selmansberger M, Zitzelsberger H, Lauber K, Unger K, Hess J. Radiat Oncol. 2016 Jul 26;11:94. doi: 10.1186/s13014-016-0672-0

Natural Cubic Spline Regression Modeling Followed by Dynamic Network Reconstruction for the Identification of Radiation-Sensitivity Gene Association Networks from Time-Course Transcriptome Data. Michna A, Braselmann H, Selmansberger M, Dietz A, Hess J, Gomolka M, Hornhardt S, Blüthgen N, Zitzelsberger H, Unger K. PLoS One. 2016 Aug 9;11(8):e0160791. doi: 10.1371/journal.pone.0160791

Genomic amplification of Fanconi anemia complementation group A (FancA) in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): Cellular mechanisms of radioresistance and clinical relevance. Hess J, Unger K, Orth M, Schötz U, Schüttrumpf L, Zangen V, Gimenez-Aznar I, Michna A, Schneider L, Stamp R, Selmansberger M, Braselmann H, Hieber L, Drexler GA, Kuger S, Klein D, Jendrossek V, Friedl AA, Belka C, Zitzelsberger H, Lauber K. Cancer Lett. 2017 Feb 1;386:87-99. doi: 10.1016/j.canlet.2016.11.014

Zuwendungsempfänger: Klinikum der Universität München, Marchioninstr. 15, 81377 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 024C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ZiSS: Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die Strahlenüberempfindlichkeit und –resistenz beeinflussen; Teilprojekt 3		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2012 bis 28.02.2017	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 497.520,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Lauber	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Arbeitspaket 6: Einfluss potenziell radiosensitiverender und radioprotektiver Substanzen

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

AP6.2: *In vitro*-Analyse der Strahlenwirkung nach Modulation durch Substanzen, die zielgerichtet in Signalwege angreifen, die im Rahmen des Projektverbundes als potentielle Ziel-

strukturen für eine therapeutische Manipulation der Strahlenempfindlichkeit identifiziert wurden (LMU/CUB)

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Ad 1.: Die Generierung von strahlenresistenten/strahlensensitiven HNSCC-Zelllinien-Klonen wurde erfolgreich abgeschlossen. Die erhöhte Radioresistenz/Radiosensitivität der erhaltenen Klone wurde *in vitro* überprüft, und die Zell-Klone bzw. abgeleitete Proben davon wurden an AP1/2/3 und AP5 zur weiteren Charakterisierung *in vitro* und *in vivo* übergeben.

Ad 2.: Im Rahmen der Charakterisierung der Radioresistenz der parentalen HNSCC-Zelllinien konnten die strahlungsinduzierte Seneszenz und die Ausbildung des Seneszenz-assoziierten sekretorischen Phänotyps (SASP) als zentrale Mechanismen der inhärenten Radioresistenz identifiziert werden. Zur weiteren Aufklärung dieser Mechanismen wurden detaillierte Untersuchungen der SASP-Produktion auf mRNA- und Sekretom-Ebene (AP1) durchgeführt. Diese Daten befinden sich aktuell noch in Auswertung, um zentrale Regulatoren und potentielle Zielstrukturen für eine Mechanismus-basierte therapeutische Intervention zu identifizieren.

Die bereits entwickelten Kombinationstherapie-Ansätze mit SASP-Inhibitoren wurden in Kooperation mit AP5 in ihrer Therapie-Sequenz *in vivo* optimiert. In explantierten Tumorproben wurden SASP-Analysen auf mRNA- und Sekretom-Ebene (AP4) durchgeführt. Mit Abschluss der Auswertung dieser Daten, befindet sich eine Publikation in Vorbereitung (siehe auch Ad 3).

Ad 3.: Die radiosensibilisierende Wirkung eines SASP-Inhibitors wurde in Kollaboration mit AP5 *in vivo* untersucht. Nach Erprobung verschiedener Fraktionierungs- und Therapie-Regime konnte eine optimierte Kombinationstherapie entwickelt werden, die im Vergleich zu einer alleinigen Bestrahlung einen signifikant verbesserten Therapie-Erfolg zeigt. Die molekularbiologische Aufarbeitung der gewonnenen Gewebeproben wurde in Kooperation mit AP5 und AP4 durchgeführt. Mit Abschluss der Auswertung dieser Daten, befindet sich eine Publikation in Vorbereitung.

4. Geplante Weiterarbeiten

Das formulierte Arbeitsprogramm für AP6 wird wie geplant weiter bearbeitet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Publikationen

Michna A., Schotz U., Selmsberger M., Zitzelsberger H., Lauber K., Unger K., Hess J.: Transcriptomic analyses of the radiation response in head and neck squamous cell carcinoma sub-clones with different radiation sensitivity: time-course gene expression profiles and gene association networks. *Radiat Oncol.* 2016;11:94

Hess J., Unger K., Orth M., Schotz U., Schuttrumpf L., Zangen V., Gimenez-Aznar I., Michna A., Schneider L., Stamp R., Selmsberger M., Braselmann H., Hieber L., Drexler G.A., Kuger S., Klein D., Jendrossek V., Friedl A.A., Belka C., Zitzelsberger H., Lauber K.: Genomic amplification of Fanconi anemia complementation group A (FancA) in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): Cellular mechanisms of radioresistance and clinical relevance. *Cancer Letters* 2017;386:87-99

Zuwendungsempfänger: Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen	Förderkennzeichen: 02 NUK 024D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ZiSS: Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die Strahlenüberempfindlichkeit und –resistenz beeinflussen; Teilprojekt 4	
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung	
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2012 bis 28.02.2017	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 518.964,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Jendrossek

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeiten des IFZ in AP5.1 und 5.2: Entfällt, da nicht vorgesehen.

Arbeiten des IFZ in AP6.1 und 6.3:

Die *in vivo* Untersuchungen zur Radiosensitivitäts-Modulation von HNSCC Xenografttumoren (zwei Zelllinien) durch einen weiteren *in vitro* als radio-sensibilisierend identifizierten small

moleculare Inhibitor (Substanz 2) wurden fortgeführt. Dabei wurden die Kombinationstherapien aus der wiederholten Gabe von Substanz 2 mit unterschiedlichen Gesamt-Bestrahlungsdosen (fraktionierte Bestrahlung: 5x2 Gy und 10x2 Gy) mit den Effekten der Einzeltherapien und einer Lösungsmittelkontrolle (LM) im Xenograftmodell verglichen. In zusätzlichen Versuchen wurden die Gewebe für funktionelle Analysen unmittelbar nach Therapieende entnommen und an den Partner LMU für Analysen bezüglich der Expression verschiedener Markergene (Partner LMU) weiter gegeben.

Die Überprüfung der in vivo Strahlensensitivität der drei Varianten einer tumorigenen HNSCC Zelllinie mit veränderter Radiosensitivität (erhalten vom LMU, vgl. Zwischenbericht 2015/2) ist Gegenstand aktueller Untersuchungen und wird bis Februar 2017 durchgeführt. Die ex vivo Proben aus diesen Versuchen werden für die Omics-Analysen an den Partner HMGU weiter gegeben. Die Inhibitor-Experimente bzgl. eines ersten Kandidatengens (Analysen zur Identifikation von Signalnetzwerken mit Bedeutung für die Normalgewebstoxizität; vgl. Zwischenbericht 2015/2) sind abgeschlossen und z. T. bereits veröffentlicht (Klein et al. 2016). Erste in vivo Inhibitor-Behandlungen bzgl. eines zweiten Kandidatengens, das strahlungs-induziert im Normalgewebe vermehrt exprimiert wird, sind bereits abgeschlossen und werden derzeit analysiert. Hierbei wurde zusätzliche in vivo Experimente in einem Mausstamm mit Defizienz für dieses Kandidatengen durchgeführt. Bei beiden Experimentalserien wurden Gewebe isoliert; derzeit werden diese Proben analysiert und die Experimente ausgewertet.

Zusätzlich zu den geplanten Arbeiten wurden aus in vivo Experimenten erste Gewebeproben generiert, die für die im Rahmen des Folgeprojektes ZiSSTrans geplanten Analysen der Modulation durch ZiSS genutzt werden können.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die geplante Weiterarbeit folgt dem Arbeitsprogramm.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Neue Publikationen:

Klein D, Steens J, Wiesemann A, Schulz FC, Kaschani F, Roeck K, Yamaguchi M, Wirsdörfer F, Kaiser M, Fischer J, Stuschke M, Jendrossek V.: Mesenchymal stem cell therapy protects lungs from radiation-induced endothelial cell loss by restoring superoxide dismutase 1 expression. *Antioxid Redox Signal*. 2016 Aug 29 [Epub]

Hess J, Unger K, Orth M, Schötz U, Schüttrumpf L, Zangen V, Gimenez-Aznar I, Michna A, Klein D, Jendrossek V, Friedl AA, Belka C, Zitzelsberger H, Lauber K.: Genomic amplification of Fanconi anemia complementation group A (FancA) in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): Cellular mechanisms of radioresistance and clinical relevance. *Cancer Lett*. 2017 Feb 1;386:87-99. doi: 10.1016/j.canlet.2016.11.014

Wirsdörfer F, Jendrossek V.: The Role of Lymphocytes in Radiotherapy-Induced Adverse Late Effects in the Lung. *Front. Immunol* 2016, Dec 14;7:591. doi: 10.3389/fimmu.2016.00591 (Review)

Poster-Präsentationen:

Wirsdörfer F, de Leve S, Cappuccini F, Klein D, Ritchey JW, Blackburn MR, Westendorf AM, Stuschke M, Jendrossek V.: CD73 aggravates radiation-induced lung fibrosis: from molecular mechanisms to novel treatment concepts radiation-induced lung fibrosis: from molecular mechanisms to novel treatment concepts. Radiation Research Society Annual Meeting 2016, Waikoloa Village, Hawaii, United States

de Leve S, Wirsdörfer F, Cappuccini F, Stuschke M, Jendrossek V.: CD73/adenosine contributes to radiation-induced immune changes and pro-fibrotic signaling in the irradiated lung. GBS Meeting Erlangen (Poster; Travel Award)

Zuwendungsempfänger: Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin		Förderkennzeichen: 02 NUK 024E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ZiSS: Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die Strahlenüberempfindlichkeit und –resistenz beeinflussen; Teilprojekt 5		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2012 bis 28.02.2017	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 445.866,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Blüthgen	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die Software zur Rekonstruktion der Netzwerke mit Hilfe der Likelihood-basierten MRA wurde soweit weiterentwickelt, dass sie publiziert werden kann, und eine Publikation befindet sich in Vorbereitung. Außerdem wurde die Software als R-Paket zusammenstellt, so dass sie auch von dritten problemlos benutzt werden kann. Eine Publikation wird derzeit erstellt.

Eine neue Methode um Netzwerke zu rekonstruieren wurde fertiggestellt. Diese Methode beruht auf Methoden der diskreten Optimierung und der Analyse von Ko-linearitäten von Perturbationsmessungen. Die gleichen Daten, die zur MRA genutzt werden, können auch durch diese Methode untersucht werden. Gleichzeitig ist diese Methode aber auch geeignet, um deutlich größere Netzwerke zu untersuchen und die Netzwerke de novo zu erstellen. Diese Methode wird nun zur Publikation vorbereitet.

Das Protokoll zur Aufarbeitung von Gewebeproben wurde in Kooperation mit der AG Lauber optimiert, so dass die identifizierten Seneszenz-assoziierten sekretorischen Phänotyps (SASP)-Faktoren direkt aus Gewebe untersucht werden können Gewebeproben für die SASP-Faktoren wurden generiert und wurden aufbereitet (siehe 4.).

4. Geplante Weiterarbeiten

Es wurden im Dezember 2017 von der AG Lauber (LMU) Proben sowohl von Zelllinien als auch von Geweben an die Charite geschickt, die in den ersten Monaten 2017 gemessen werden. Hier soll der Fokus auf Untersuchungen der SASP-Faktoren im Gewebe liegen, um die Relevanz der SASP-Faktoren in einem patientennäheren Modellsystem nachzuweisen. Abschließend sind Perturbationsexperimente geplant, bei denen Signalwege in den HNSCC-Subklonen mit niedermolekularen Inhibitoren blockiert und Änderungen in Signalwegsaktivitäten und SASP gemessen werden sollen. Aus diesen Daten soll zum einen ein tieferes Verständnis der beteiligten Signalwege, die den SASP Phänotyp kontrollieren, entwickelt werden, zum anderen soll ein Modell der Signalwege erstellt werden, um mögliche therapeutische Eingriffspunkte zu simulieren.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Planckstr. 1, 64291 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 025A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Pränatale Entwicklung: In-vitro-Untersuchungen zur Wirkung von dicht und dünn ionisierender Strahlung auf die pränatale Entwicklung; Teilprojekt 1		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2012 bis 31.12.2016	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 419.760,00 EUR	Projektleiter: Dr. Ritter	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Verbundvorhaben beinhaltet die folgenden Arbeitspakete (Teilprojekte):

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Unsere Forschungsergebnisse zur Wirkung von ionisierender Strahlung auf die entodermale Differenzierung wurden abgeschlossen und eine Veröffentlichung (doi: 10.1089/scd.2016.0277) erstellt, die in den kommenden Wochen bei *Stem Cells and Development* in gedruckter Form erscheint (siehe Abschnitt 5). Die Entwicklung einer videobasierten Analyse- und Messmethode zur Ermittlung der Schlagfrequenz von Herzzellen wird derzeit zur Publikation vorbereitet. Diese Entwicklung stellte einen großen Gewinn für das Projekt dar, weil herkömmliche Methoden zur Ermittlung der Schlagfrequenz bzw. Elektrophysiologie von Kardiomyozyten, wie die Patch Clamp Analyse, nicht eingesetzt werden konnten, da letztere keine zeitabhängigen Veränderungen oder die Untersuchung komplexer kardialer Muskelstränge ermöglichen.

Die Analyse von DNA-Reparaturmechanismen in hES-Zellen nach Bestrahlung ergab selbst nach einer Erholungsphase von vier Tagen noch eine verminderte Expression von GADD45g (growth arrest and DNA damage-inducible protein gamma), einem Induktor der Apoptose. Weiterhin wurden im Rahmen der Doktorarbeit von S. Nitsch weitere Zeitpunkte (30 min – 48 h) nach Bestrahlung in Bezug auf die Änderung von Markern der DNA-Reparatur untersucht.

Fortgeführt wurde die Analyse der Schlagfrequenz von Kardiomyozyten, die aus bestrahlten hES-Zellen (1 Gy Röntgenstrahlen) generiert wurden. Hier kann zweifelsfrei bestätigt werden, dass diese nie die Schlagfrequenz von Kardiomyozyten erreichen, die aus nichtbestrahlten hES-Zellen hergestellt werden. Somit hat die Bestrahlung von Stammzellen mit 1 Gy Röntgenstrahlung eine eindeutig schädigende Wirkung auf die kardiale Entwicklung. Die genauen Wirkmechanismen werden in der Doktorarbeit von S. Nitsch weiter untersucht. Da schon im frühen Stadium der Bildung kardialer Vorläuferzellen ein signifikanter Unterschied zwischen bestrahlten und unbestrahlten Proben beobachtet werden konnte, sollen primär die Regulatoren dieses Entwicklungsschritts analysiert werden.

Bei der immunzytochemischen Untersuchung der aus hES-Zellen generierten Kardiomyozyten und ihrer epithelialen/endothelialen Begleitzellen konnten noch keine wesentlichen Fortschritte erzielt werden. Die komplexe Struktur der differenzierten Zellen erschwerte eine Untersuchung mittels konfokaler Mikroskopie und führte zu erheblichen Autofluoreszenzen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Auch wenn das Projekt am 31.12.2016 endete, werden verschiedene Arbeiten in einer Doktorarbeit fortgeführt (siehe Abschnitt 3). Des Weiteren werden noch drei Publikationen vorbereitet, die auf Projektergebnissen basieren.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Luft S., O. Arrizabalaga, I. Kulish, E. Nasonova, M. Durante, S. Ritter, I.S. Schroeder: Ionizing radiation alters human embryonic stem cell behavior and their differentiation into definitive endoderm, *Stem Cells and Development* (in press)

Schroeder I., S. Nietsch, F. Braun, M. Scholz, S. Ritter: Cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells respond with functional and transcriptional alterations to chemical stress and ionizing radiation, GSI-Report 2016-1, p202

Bothe, A.: Untersuchung der Wirkung von ionisierender Strahlung auf Säugetierzellen, Praktikumsbericht, (Universität Frankfurt, Masterstudiengang Biophysik) (2016)

Zuwendungsempfänger: Hochschule Albstadt-Sigmaringen, Anton-Günther-Str. 1, 72488 Sigmaringen		Förderkennzeichen: 02 NUK 025BX
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Pränatale Entwicklung: In-vitro-Untersuchungen zur Wirkung von dicht und dünn ionisierender Strahlung auf die pränatale Entwicklung; Teilprojekt 2		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2013 bis 31.12.2016	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 267.744,00 EUR	Projektleiter: Dr. Kadereit	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Verbundvorhaben beinhaltet die folgenden Arbeitspakete (Teilprojekte):

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die Arbeiten konnten nach der Energiesanierung des Gebäudes nicht wie geplant im September 2016 wieder aufgenommen werden, da die Umbauten länger andauerten als geplant. Der Arbeitsplan hat sich dadurch um 2-3 Monate verzögert.

Im Rahmen einer Masterarbeit (Schneider, 2016, vorherige Berichtsperiode) hatten wir gezeigt, dass nach Bestrahlung von frühen neuralen Stammzellen die Morphologie der ausdifferenzierenden Zellen sich erheblich von den unbestrahlten Zellen unterschied, mit herkömmlichen Mittel dieser Unterschied aber nicht quantifizierbar war. Daher haben wir begonnen eine neue Auswertmethode auszuarbeiten. Dabei werden die Zellen auf einen Chip adhärirt, der Impedanz an Zellmembranen misst (CAN-Chip: Cell Adhesion Noise Spectroscopy, Firma Venneos). Zellen unterschiedlicher Morphologie können so vermessen werden und Unterschiede quantifiziert werden. Im Rahmen einer externen (in Kooperation mit der Firma Venneos) experimentell zum Abschluss gebrachten Masterarbeit, wurden bereits entsprechende Versuche teils in der Firma, teils an der Hochschule ausgeführt und werden derzeit noch ausgewertet. Dabei wurden auch die Effekte von Röntgenstrahlung auf die Reifung der Vorläuferzellen untersucht, indem bestrahlte neurale Vorläuferzellen zu Neurosphären gereift wurden und über 1 Woche lang auf den CAN-Chips vermessen wurden. Es konnten Unterschiede zwischen bestrahlt und unbestrahlt festgestellt werden. Die Daten werden derzeit ausgewertet. Im Rahmen einer abgeschlossenen Bachelorarbeit wurde erfolgreich der neu-etablierte Single-Cell-Assay auf hiPS-Zellen übertragen und es konnten ebenfalls in hiPS-Zell-derivierten neuralen Vorläuferzellen eindeutige Schädigungen durch Röntgenbestrahlung erfasst werden. Interessanterweise waren dabei die Genexpressionsdaten nicht deckend mit den Daten in hESC-derivierten neuralen Vorläuferzellen. Auch wurde eine neue Doktorandin gewonnen und eingearbeitet, die bereits erste Versuche im Projekt durchgeführt hat. Es wurde ebenfalls begonnen eine Publikation über diese Ergebnisse zusammen zu stellen.

4. Geplante Weiterarbeiten

In den nächsten 2-3 Monaten werden kostenneutral weitere Impedanzmessungen von bestrahlten neuralen Vorläuferzellen die aus hESC und hiPS-Zellen generiert werden, durchgeführt und deren Auswertungen vorgenommen werden. Es werden weiterhin PCR-Daten ausgewertet und ein Manuskript vervollständigt und eingereicht. Auch wird ein Manuskript über die Impedanzmessungen geschrieben werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Korneck, M. (2016): Development of an induced pluripotent stem cell (iPSC) - based assay to detect ionizing radiation - induced damage to neuroectoderm progenitor cells. Bachelorarbeit, HS Albstadt Sigmaringen

Hermle, P. (2016): Development of an in vitro assay for testing neural toxicity of pharmaceuticals with potential for automation and high throughput screening. Bachelorarbeit HS Albstadt Sigmaringen

Zuwendungsempfänger: Hochschule für angewandte Wissenschaften – Fachhochschule Aschaffenburg, Würzburger Str. 45, 63743 Aschaffenburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 025C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Pränatale Entwicklung: In-vitro-Untersuchungen zur Wirkung von dicht und dünn ionisierender Strahlung auf die pränatale Entwicklung; Teilprojekt 3		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2012 bis 31.12.2016	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 206.532,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Thielemann	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Verbundvorhaben beinhaltet die folgenden Arbeitspakete (Teilprojekte):

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Fokus der im Berichtszeitraum durchgeführten Arbeiten stand die erneute Analyse der bisher gewonnenen Daten der Neurosphären (NS) mit einem neuen Spike-Detektionsverfahren, das in enger Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Stark an der Hochschule in Aschaffenburg entwickelt wurde. Die erneute Evaluation der Daten war erforderlich, da das Signal-Rausch Verhältnis der dreidimensionalen NS schlechter ist als bei konventionellen zweidimensionalen Zellmodellen (Zwischenbericht 2016) und daher den Einsatz von komplexeren Algorithmen erfordert. Bei dieser neuen Herangehensweise wird das üblicherweise verwendete Schwellwertverfahren um einen zusätzlichen Evaluationsschritt mit dem SWTTEO Algorithmus (Lieb et al., 2017, eingereicht beim *Journal of Neural Engineering*) erweitert, der nicht nur die Höhe der Signalamplituden, sondern auch deren Form berücksichtigt. Bei der Anwendung dieses Verfahrens hat sich einerseits gezeigt, dass selbst Signale mit einer sehr geringen Amplitudenhöhe detektiert werden können und andererseits weniger falsch-positive Signale erfasst werden. Dies ermöglicht es die neuronalen Signale der NS zuverlässiger zu analysieren.

Vergleicht man die Ergebnisse miteinander, die durch die beiden unterschiedlichen Spike Detektionsverfahren generiert wurden, so kann man einen ähnlichen Entwicklungsverlauf der Netzwerkaktivität erkennen. Erwartungsgemäß wurde jedoch mit dem kombinierten Verfahren aus Schwellwertberechnung und SWTTEO eine höhere Anzahl an elektrischen Signalen detektiert. So wurden beispielsweise bei einer Kultur am ersten Tag nach der Aussaat auf die MEA Chips mit dem alleinigen Schwellwertverfahren eine Spikeanzahl von 1787 detektiert, während die neue Herangehensweise eine Anzahl von 2084 Spikes erfasste.

Die Datenanalyse der elektrophysiologischen Charakterisierung der NS auf den MEA Chips wurde im Berichtszeitraum abgeschlossen. Die Publikation der Ergebnisse wird derzeit vorbereitet und soll in den kommenden Wochen im Journal *Biosensor ans Bioelectronics* eingereicht werden. Des Weiteren hat Fr. Mayer damit begonnen ihre Doktorarbeit anzufertigen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Laufzeit des Vorhabens endete am 31.12.2016. Derzeit werden noch 2 Publikationen vorbereitet, die auf den Ergebnissen dieses Projektes basieren. Interessante Aspekte, die im Rahmen des Pränatal Projektes nicht bearbeitet werden konnten, sollen in einem bereits beantragten Folgeprojekt untersucht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Arrizabalaga, O., S. Sadeghi, M. Mayer, J. Baur and S. Ritter: Establishment of human embryonic neural stem cells as in vitro model for radiation risk assessment, GSI Report 2016-1, p 201

Mayer M, O. Arrizabalaga, S. Ritter, C. Thielemann: Human embryonic stem cell derived neurospheres form functional networks on microelectrode arrays, GSI Report 2016-1, p 205

Zuwendungsempfänger: Helmholtz-Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 026A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2013 bis 31.12.2016	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.059.340,00 EUR	Projektleiter: Dr. Eidemüller	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

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

AP5 implementiert die Ergebnisse von AP1-4 in numerisch effizienter Weise als Anwendung mit graphischer Benutzeroberfläche, die flexibel entweder das Risiko bei definierter Organdosis berechnet oder vergleichend für verschiedene Therapie-/Untersuchungsmodalitäten darstellt. Dabei werden neben den Risikowerten auch die entsprechenden Unsicherheitsintervalle berechnet.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In AP2 war anvisiert, dass für den Vergleich zwischen Dosen aus dem Bestrahlungsplan und aus Monte-Carlo-Transportrechnungen neben hausinternen Programmen der Universität Rostock auch Monte-Carlo-Programme der HMGU verwendet werden. Trotz intensiver Bemühungen konnte dies nicht mehr durchgeführt werden, da der verbliebene Zeitrahmen des Projektes nicht ausreichte (Förderende September 2016), um den HMGU-Datensatz in ein Format zu überführen, dass von der Bestrahlungsplanung akzeptiert wurde. Dies hat für die Er-

füllung der wissenschaftlichen Ziele des Projektes keine Konsequenzen, da diese Arbeiten bereits über den ursprünglichen Projektrahmen hinausgingen und erste Ergebnisse der Universität Rostock vorliegen. Die begonnene Kooperation soll außerhalb des PASSOS-Projektes fortgeführt werden.

In AP3 wurde ein Artikel über den quantitativen Einfluss der Körperstatur auf die individuelle Dosis in der Nuklearmedizin eingereicht. Die Arbeiten zur Unsicherheits- und Sensitivitätsanalyse in der Dosisbestimmung in der Nuklearmedizin wurden abgeschlossen, und ein Entwurf für einen wissenschaftlichen Artikel verfasst. Die vorhandenen Daten wurden an AP5 übergeben.

Im niedrigen und mittleren Dosisbereich sind nun für alle Organe Risikomodelle vor allem auf Basis der Atombombenüberlebenden (LSS) entwickelt, für die wichtigsten einzeln, für weitere Organe gruppiert. Im Hochdosis-Bereich wurden von den Mainzer Partnern Risikoeffizienten für die Haupt-Risikoorgane von Lunge, Herz und kontralaterale Brust sowie für weitere Organe übermittelt. Der Übergangsbereich der Modelle zwischen niedrigen und hohen Dosen wurde analysiert und mit den Partnern diskutiert. Zum zeitlichen Verlauf des Risikos für Herzerkrankungen nach Strahlentherapie finden sich in der Literatur widersprüchliche Aussagen. Deshalb wurde dieses Thema nochmals eigens untersucht und Dr. Darby in die Diskussion einbezogen, die an bedeutenden Studien zu diesem Thema beteiligt war.

Basierend auf den von AP2 erstellten Daten für verschiedene Radiotherapie-Techniken wurden Vorhersage-Modelle für die Dosis-Volumen-Histogramme der nahen Organe erstellt. Die Modelle wurden für das Herz, ipsilaterale und kontralaterale Lunge sowie für die kontralaterale Brust formuliert; dies sind die Organe, die das Spätfolgenrisiko am meisten beeinflussen, weil sie bei Brustkrebstherapie oft eine vergleichsweise hohe Dosisbelastung bekommen und gleichzeitig ein hohes Strahlenrisiko aufweisen. Unter Berücksichtigung der Verwendbarkeit der Modelle im klinischen Alltag wurde neben der Tumorage nur eine begrenzte Zahl (4-5) der einflussreichsten anatomischen Parameter verwendet. Die Modelle ermöglichen es, die Unterschiede in den Dosis-Volumen-Histogrammen zwischen individuellen Patientinnen sowie zwischen verschiedenen Techniken zum großen Teil zu reproduzieren. Unsicherheiten der Modelle wurden evaluiert. Die erstellten Modelle können damit als Vorhersage-Modelle für die PASSOS-Software für die Stratifizierung der Patientinnen und deren Risikoabschätzung benutzt werden.

Mit der Integration der von den anderen APs bereitgestellten Modelle in die Software wurde fortgefahren. Die dazu notwendigen Daten wurden aufbereitet. Die Software wurde entwickelt und erlaubt es, Strahlenrisiken verschiedener Endpunkte wie Krebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen abzuschätzen bezüglich (a) hoher Dosen in der Strahlentherapie (b) niedriger Dosen, die bei Herzuntersuchungen auftreten oder (c) vom Benutzer eingegebener Dosen. Die dosimetrischen Daten, die im PASSOS-Projekt von den Kliniken für die verschiedenen Strahlentherapie-Modalitäten generiert wurden, wurden aufbereitet und in das Programm aufgenommen. Es wurde diskutiert, die PASSOS-Software auch zur Patientenkommunikation zur Nutzen/Risiko-Abschätzung insbesondere bei der Strahlentherapie zu verwenden, und welche Erweiterungen dafür vorgenommen werden müssen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die bisherigen Ergebnisse zur Unsicherheits- und Sensitivitätsanalyse in der Dosisbestimmung in der Nuklearmedizin (AP2) werden demnächst in einem peer-reviewed Journal eingereicht.

Die finalen Risiko- und Dosismodelle müssen in die Software eingebaut werden. Das Software-Paket erhält eine graphische Oberfläche. Nach Test und Dokumentation soll das Programm in Abstimmung mit den Partnern in der Klinik getestet werden.

Wissenschaftliche Weiterarbeiten betreffen insbesondere die Interpolation der Risiken zwischen hohen und niedrigen Dosen (vor allem bei Lungenkrebs), Auswahl der anatomischen Parameter zur besseren individualisierten Dosis- und Risikoabschätzung, Verbesserung der Risikovorhersage für Herzerkrankungen aufgrund individueller Risikofaktoren (z. B. aufgrund des PROCAM Wertes) sowie Definitionen zur Nutzen/Risiko-Abschätzung.

Die PASSOS Ergebnisse sollen in Publikationen veröffentlicht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

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

Zvereva, A.; Petoussi-Henss, N.; Li, W. B.; Schlattl, H.; Oeh, U.; Zankl, M.; Graner, F. P.; Hoeschen, C.; Nekolla, S. G.; Parodi, K.; Schwaiger, M.: Effect of Blood Activity on Dosimetric Calculations for Radiopharmaceuticals, *Physics in Medicine and Biology*, 61 (2016), 7688-7703

Zvereva, A.; Schlattl, H.; Zankl, M.; Becker, J.; Petoussi-Henss, N.; Yeom, Y. S.; Kim, C. H.; Hoeschen, C.; Parodi, K.: Feasibility of reducing differences in estimated doses in nuclear medicine between a patient and a reference phantom, *Physica Medica*, under Review

Zuwendungsempfänger: Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz		Förderkennzeichen: 02 NUK 026B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2013 bis 31.12.2016	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 795.048,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Blettner	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1: Epidemiologische Studie von Herz-Kreislaufisrisiken nach Brustkrebstherapie:

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

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

AP4: Personalisierte Risiken für Spätfolgen nach Strahlenexposition:

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Aufbau einer Kohorte am Standort Mainz: Status abgeschlossen, Mortalitäts Follow-up: Status abgeschlossen. Codierung der Todesursachen nach ICD10: Status abgeschlossen. Befragung noch lebender Patientinnen zur kardialen Morbidität: Status abgeschlossen. Validierung der (Selbst-) Angaben zur kardialen Morbidität bei niedergelassenen Ärzten: Status „abgeschlossen“. Plausibilitätsprüfungen: Status „abgeschlossen“. Statistische Analyse: Mortalitätsanalyse abgeschlossen. Abgleich der PASSOS-Kohorte mit den Daten der Gutenberg Herzstudie (GHS, www.Gutenberg-Gesundheitsstudie.de): Antrag von Studienleitung der GHS bewilligt. Vorlage des Datenschutzkonzeptes beim Beauftragten für den Datenschutz (DSB) Rheinland-Pfalz. Schriftliche Antwort auf die Einwände des DSB am 16.9. 2016. Antwort des DSB steht aus.

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

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

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1:

- Abgleich der PASSOS-Kohorte mit den Daten der Gutenberg Herzstudie (GHS, www.Gutenberg-Gesundheitsstudie.de)
- Statistische Analyse „Morbiditätsauswertung“ (Fertigstellung bis zur Abgabe des Abschlussberichtes Mitte 2017)
- Vergleich der Selbstangaben zur Morbidität mit Angaben durch behandelnde Hausärzte

AP4:

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

Merzenich H, Bartkowiak D, Schmidberger H, Schmidt M, Schwentner L, Wiegel T, Woeckel A, Wollschläger D, Blettner M.: 3D-conformal radiotherapy is not associated with the long-term cardiac mortality in breast cancer patients – a retrospective cohort study in Germany (PASSOS-Heart Study). *Breast Cancer Res Treat* Nov 2016; DOI: 10.1007/s10549-016-4042-2

Wollschläger D, Karle H, Stockinger M, Bartkowiak D, Buehrdel S, Merzenich H, Wiegel T, Schmidberger H, Blettner M.: Predicting heart dose in breast cancer patients who received 3D conformal radiation therapy. *Health Phys* 2017; 112:1-10.

Manuskripte in Vorbereitung:

Heart atlas for retrospective cardiac dosimetry in breast cancer radiotherapy: A multiinstitutional study on inter-observer contouring variations and their dosimetric impact.

Wollschläger D, Merzenich H, Bartkowiak D, Schmidberger H, Schmidt M, Schwentner L, Wiegel T, Woeckel A, Blettner M.: Long-term cardiac morbidity in breast cancer patients - a retrospective cohort study in Germany (PASSOS-Heart Study).

Prävalenz kardialer Erkrankungen bei Brustkrebspatientinnen im Vergleich mit der weiblichen Allgemeinbevölkerung: wie gesund sind Krebspatientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose? Einreichg. f. „Dt. Ärzteblatt internat“.

Zuwendungsempfänger: Universität Ulm, Helmholtzstr. 16, 89081 Ulm		Förderkennzeichen: 02 NUK 026C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2013 bis 31.12.2016	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 283.332,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Wiegel	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

Phasen der PASSOS-Herzstudie am Standort Ulm sind:

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

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

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

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

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

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

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

Alle epidemiologischen Abfragen konnten im geplanten Zeitraum abgeschlossen werden.

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

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

4. Geplante Weiterarbeiten

Projektarbeiten am Standort Ulm von Frauenklinik und Strahlentherapie sind abgeschlossen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

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

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

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

Wollschläger et al.: Predicting heart dose in breast cancer patients who received 3D conformal radiation therapy. *Health Phys.* 2017 Jan.;112(1):1-10

Merzenich et al.: 3D conformal radiotherapy is not associated with the long-term cardiac mortality in breast cancer patients: a retrospective cohort study in Germany (PASSOS-Heart Study). *Breast Cancer Res Treat.* 2016 Nov 1 [Epub ahead of print]

Zuwendungsempfänger: Universitätsmedizin Rostock, Schillingallee 35, 18057 Rostock		Förderkennzeichen: 02 NUK 026D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2013 bis 31.12.2016	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 372.000,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Hildebrandt	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- Aufbau Datenbank mit anonymisierten klinischen und dosimetrischen Daten: Die primäre Datenbank (Excel-Format) kann ins ASCII Format konvertiert und somit zum Datenaustausch mit den Projektpartnern entsprechend formatiert werden.
- Konturierung und dosimetrische Erfassung von Risikoorganen: Die Patientendatenbank enthält inzwischen 81 Patienten. Diese sind vollständig konturiert und bzgl. verschiedener in PASSOS vereinbarter Techniken dosimetrisch erfasst (3D-CRT fertig, IMRT 15 Patienten fertig).

- Bewertung der Bestrahlungsplanungs-Techniken/Algorithmen: Wie bereits im vergangenen Zwischenbericht erwähnt, wurde erfolgreich an einem Programm zur Extrahierung der Dosis-Volumen Beziehungen an der Universität Rostock gearbeitet. Dieses Programm wird zur endgültigen Datenübertragung aller Patientendaten an die Epidemiologen verwendet. Erste Daten wurden an das Helmholtz Zentrum München bereits übermittelt.
- Phantommessungen für Dosisabschätzung: Bisher keine neuen Ergebnisse.
- Dosisberechnung bei Brachytherapie: Inzwischen wurde erfolgreich an einem Programm gearbeitet, welches die Dosismatrix des Brachytherapie-CTs in den CT Datensatz der PASSOS-Konturierung integriert. Erste dosimetrische Daten wurden auf dem vergangenen Projektreffen in Leipzig bereits vorgestellt.
- Dosisverteilung in entfernt gelegenen Risikoorganen anhand der Konturierung eines Ganzkörper-CTs: Mit Hilfe eines Ganzkörper CTs einer anonymisierten Patientin konnten an der Universität Rostock die kompletten Knochenstrukturen sowie z. B. auch der Uterus konturiert und erstmals Dosisbelastungen des Knochenmarks bei der Behandlung des Mammakarzinoms bei Anwendung verschiedener Techniken abgeschätzt werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Keine.

4. Geplante Weiterarbeiten

Abschlussbericht in Vorbereitung.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Universität Leipzig, Ritterstr. 26, 04109 Leipzig		Förderkennzeichen: 02 NUK 026E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2013 bis 31.12.2016	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 317.424,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Wolf	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

III. Patienten-Datenbank:

- Erstellen einer Patientendatenbank der erfassten Parameter

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Keine.

4. Geplante Weiterarbeiten

Abschlussbericht in Vorbereitung.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 026F
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt F		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2013 bis 31.12.2016	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 329.328,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Schwaiger	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Nach Genehmigung des Ethikantrages für MRT-Herz-Untersuchung in Ruhe und unter pharmakologischer Belastung von Patientinnen ca. fünf Jahre nach Bestrahlung von Mammatumoren begannen im zweiten Halbjahr 2016 die Untersuchungen. Bei diesen Therapien wurden Teile des Herzmuskels bestrahlt und potentiell geschädigt. Mittels der funktionellen MR-Untersuchung, die ja ohne den Einsatz ionisierender Strahlung auskommt und damit eine sehr hohe Akzeptanz bei den Patientinnen haben sollte, wurden regionale Effekte hinsichtlich struktureller und funktioneller Veränderung evaluiert. Diese Sequenzen für schnelle MRT- Herzscans wurden optimiert und zeigen gute Ortsauflösung. Somit wurde die Wahrscheinlichkeit, auch kleine Schäden zu entdecken, verbessert. Es gelang uns, die Bestrahlungspläne der Klinik für Strahlentherapie in die bei uns entwickelte Analysesoftware zu integrieren und somit eine Vergleichbarkeit

zwischen der Bestrahlung und der MRT-Messung zu erreichen, die unseres Kenntnisstandes nach so noch nicht umgesetzt werden konnte.

Im Berichtszeitraum wurden nunmehr 10 Patientinnen rekrutiert und erfolgreich untersucht. Die Rekrutierung erfolgte leider nicht in der Geschwindigkeit wie geplant und aufgrund der initialen positiven Antworten der kontaktierten Patientinnen zu hoffen war. Die Probleme ergeben sich auf mehreren Ebenen. Im Gegensatz zu früheren Erfahrungen ist die Bereitschaft der Patientinnen geringer, sich einer klinischen Untersuchung zu unterziehen, die ihnen einen unmittelbaren Vorteil verspricht. Das mag zum einen am schon fortgeschrittenen Alter liegen. Zum anderen – und es besteht hier natürlich ein Zusammenhang mit dem vorher Gesagten – ist die Auslastung der Bildgebungssysteme an der Klinik (hier: PET/MRT) sehr hoch, sodass nicht immer auf die konkreten Terminwünsche der Patientinnen eingegangen werden konnte. Erfreulicherweise konnte bislang in keiner Patientin ein bestrahlungsinduzierter Schaden im Bereich des Herzens nachgewiesen werden und die ermittelten Flussreserven befinden sich im altersgemäßen Normbereich. Obwohl die PET/MR- und PET/CT-Messmethoden zeitlich minimiert wurden, gelang es nicht, kinetische Daten neuer, herzspezifischer PET-Tracer zu erfassen. In vier Patienten (eine kardiologische und drei onkologische Fragestellungen als Referenz) wurde nur eine Untersuchung mit einem neuen Tracer zur Erfassung der sympathischen Innervation durchgeführt. In diesen Fällen war die Auslastung der klinischen Systeme (PET/MR und PET/CT) so hoch, dass die notwendigen 2-3 Ganzkörperaufnahmen nicht mit dem klinischen Betrieb vereinbar waren.

Parallel zu den Versuchen der personalisierten Dosimetrie wurden die Effekte untersucht, die sich aus der Beschaffung einer neuen, dedizierten Herzkamera im Jahre 2013 ergeben haben, um die Ergebnisse in einen gewissen Kontext zu stellen. Dieses System ist technisch gesehen eine deutliche Verbesserung der konventionellen SPECT-Kameras, die auf dem Angerprinzip beruhen. Das neue System verwendet statt Kristallen und Photomultiplier zum Nachweis der Gammaquanten Cadmium-Zink-Tellurid-Detektoren, die effizienter arbeiten. Zudem deckt diese Kamera einen größeren Blickwinkel ab, so dass sich insgesamt eine höhere Effizienz ergibt. Aufgrund dieser Eigenschaften haben wir die injizierte Dosis der Radiopharmaka zur Bestimmung der Durchblutung des Herzmuskels um 20 % reduziert und eine strikte Anpassung der injizierten Dosis an das Patientengewicht umgesetzt. Es ergibt sich so eine 20 %ige Reduktion der Strahlenbelastung, wenn man diese mit einem nichtpatientenspezifischen Modell berechnet. Diese Reduktion liegt im Bereich der Änderung der Abweichung, die sich zwischen nichtpatientenspezifischen und patientenspezifischen Modellen unter Kenntnis der individuellen Kinetik berechnet. Im Bereich der PET/CT- und PET/MR-basierten Herzperfusion konnte aufgrund der technischen Weiterentwicklung der bildgebenden Systeme ebenfalls eine deutliche Reduktion der injizierten Dosis belegt werden. Wurden auf konventionellen PET-Systemen und PET/CT der ersten Generation noch insgesamt 780 MBq (2*340 MBq) injiziert, führen wir heute die Untersuchung mit einer Dosis von 500 MBq (2x250 MBq) durch.

4. Geplante Weiterarbeiten

Wir haben aufgrund der Rekrutierungsprobleme die Einschlusskriterien der Studie erweitert und werden nun auch solche Patientinnen einschließen, die im Rahmen ihrer Therapie zusätzlich eine Chemotherapie erhielten, sofern damals keinerlei Beeinträchtigung der Herzfunktion bestand. Wir werden auf eigene Kosten diese Studie über das Ende des Förderzeitraumes hinaus weiterführen, da wir uns einen deutlichen Erkenntnisgewinn versprechen.

Gleiches gilt für die Dosimetrie neuer Tracer: nachdem am Helmholtz Zentrum eine leistungsfähige Infrastruktur zu personalisierter Dosimetrie geschaffen wurde, werden wir die im Förderzeitraum entstandenen Kontakte zwischen unseren beiden Einrichtungen auch über das Ende der Förderung hinaus nutzen, um kinetische Daten im Bereich kardiovaskulärer, aber auch tumorspezifischer Radiotracer auszuwerten.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Für die bereits vorliegenden Daten aus früheren Studien (TIM-1, TIM-2, Bombesin) wurde an einer Publikation mit Helmholtz Zentrum München mitgearbeitet, das die Rolle des Blutes in der personalisierten Dosimetrie untersucht. Diese Arbeit wurde nunmehr bei „Physics in Medicine and Biology“ publiziert. Die Ergebnisse der Untersuchung von Strahleneffekten auf den Herzmuskel mittels MRT Herzperfusion werden bis Ende 2017 vorliegen und dann zur Publikation eingereicht werden.

Zuwendungsempfänger: Helmholtz-Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 030A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2013 bis 31.05.2017	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.582.482,00 EUR	Projektleiter: Dr. Tschiersch	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1.2: Bisher wurden 16 Laborexperimente mit Schneesäulen durchgeführt, die an der Oberfläche und homogen im Schnee verteilt mit Cs-134 kontaminiert wurden. Für variierende Zyklen von Schmelz- und Frostperioden wurden Parameter für den Wasser- und Radionuklidtransport bestimmt, die nun in einfache Modellgleichungen zur Quantifizierung des Stoff-

- transports einfließen. Für die letzten beiden Wintersaisons wurden die am Zugspitzplatt im Schnee deponierten Konzentrationen der Radionuklide Be-7, Pb-210 und Cs-137 bestimmt und mit Hilfe der Schnee-Wasser-Äquivalente für das Einzugsgebiet der Partnach bilanziert.
- AP1.3: Die Anfang Juni erhaltenen AMS-Ergebnisse für Neuschneeproben aus dem Winter 2015/2016 sowie Proben aus einem Gesamtprofil des über den gesamten Winter akkumulierten Schnees stimmen mit den Ergebnissen der Proben aus dem Winter 2014/2015 überein. Die Gehalte an Pu-Isotopen und Am-241 liegen im ag/kg Bereich. In einer Probe konnte ein Eintrag von Saharastaub nachgewiesen werden. Die Ergebnisse werden für eine Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift zusammengefasst.
- AP2.5: Die Tracerdaten aus den Cs-Transportexperimenten konnten erfolgreich modelliert und Sorptionskoeffizienten aus den Experimenten abgeschätzt werden. Es wurden in Grundwasser vorkommende Bakterien in Batch-Versuchen kultiviert, entweder in der Abwesenheit oder Gegenwart von radioaktivem Cs-134. Eine ATP-Analyse zeigte einen Abfall der mikrobiellen Aktivität über die Zeit, die sich aber zwischen den Ansätzen nicht signifikant unterschied. Ebenfalls nicht signifikant waren Ergebnisse zur Untersuchung der metabolischen Diversität (EcoPlate Test). Die Ergebnisse waren allerdings unabhängig von der getesteten Cs-Aktivität. Das heißt, dass Cs in den verwendeten geringen Dosen natürliche mikrobielle Gemeinschaften im Grundwasser nicht beeinflusst haben.
- AP3.1: Basierend auf dem biokinetischen Modell von Taylor wurden die Unsicherheiten und die Verteilungsfunktion von S-Werten für Ce-141 und Ce-144 bestimmt. Daraus können interne Dosen nach bekanntem MIRD- bzw. ICRP-Schema berechnet werden. Es wird eine Software in C# entwickelt, die erlaubt, die Dosiskoeffizienten samt ihrer Unsicherheiten für ausgewählte Lanthanoide zu berechnen. Dazu werden eine statistische Methode zur Generierung von Samples (Latin-Hypercube-Sampling-Methode) sowie eine Methode zum Lösen von Differenzialgleichungen (Rosenbrock-Methode) implementiert.
- AP4.2: Modellrechnungen mit ++Systems zur Verbreitung von Radionukliden in Trinkwasserversorgungs- und Abwassersystemen werden abgeschlossen. Die Dosisberechnungen zur Abschätzung der Exposition der Bevölkerung nach einem Radionuklideintrag in Trinkwasserversorgungssysteme wurden durchgeführt und zur Modelverifizierung mit der Literatur verglichen.
- AP5: Am 2.-3.11.2016 wurde in Neuherberg der dritte Workshop zum Thema „Biokinetics of Radionuclides after Ingestion of Liquids“ durchgeführt. Nach Übersichtsvorträgen gab Dr. A. Bos, Herausgeber der Zeitschrift „Radiation Measurements“, eine Einführung zum Thema „How to write a scientific publication“. Von TransAqua finanzierten Doktoranden und Postdocs verfassten zu ihren Arbeiten ein Abstract, das am zweiten Tag von erfahrenen Wissenschaftlern begutachtet wurde. An der DPG/ENTRIA Physikschule „Radiation Exposure and Disposal Options for Nuclear Waste“ (5.-16.08.2016 in Bad Honnef) beteiligte sich eine Nachwuchswissenschaftlerin von TransAqua. Die Teilnahme von zwei Doktoranden an internationalen Konferenzen wurde unterstützt. Schließlich wurde der Aufenthalt von einem Studenten an einem Partnerlabor von TransAqua finanziert („Laboraustausch“).

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Arbeitspakete werden entsprechend des jeweiligen Balkenplans zu Ende geführt.

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

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen		Förderkennzeichen: 02 NUK 030B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2013 bis 31.05.2017	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 164.749,00 EUR	Projektleiter: Dr. Breustedt	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Arbeitspaket 2.1 ist in drei Teilschritte unterteilt:

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- Messungen zu Temperaturabhängigkeiten
- Weiterentwicklung des Auslese- und Analyseprogramms
- Programmierung einer softwarebasierten Koinzidenzmessung

4. Geplante Weiterarbeiten

- Weitere Arbeit an der Programmierung einer softwarebasierten Koinzidenzmessung
- Wasserausbreitungssimulationen zur Identifizierung bestmöglich geeigneter Einsatzorte
- Aufbau einer Detektorkühlung zur Rauschreduzierung
- Validierungen der Simulationsergebnisse
- Das Auslese- und Analyseprogramm soll in seiner Handhabung und seinen Möglichkeiten den Anforderungen entsprechend weiterentwickelt werden.
- Optimierung des Prototyps mit dazugehöriger Charakterisierung

5. Berichte, Veröffentlichungen

Posterpräsentation ICRM-LLRMT Seattle, September 2016

Zuwendungsempfänger: Friedrich-Schiller-Universität Jena, Fürstengraben 1, 07743 Jena		Förderkennzeichen: 02 NUK 030C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2013 bis 31.05.2017	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 398.304,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Büchel	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Es werden drei wichtige Lithotypen untersucht:

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

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

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Im Laufe des derzeitigen Berichtszeitraumes wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.
- AP2: Aus den Grundwasserproben wurde die DNA extrahiert mit dem Ziel, die mikrobielle Diversität mittels Mikrobiomanalyse vollständig bestimmen zu können.
- AP3: Die im vorherigen Zwischenbericht beschriebenen Mikrokosmen-Versuche zeigten, dass *Arthrobacter* sp. sowohl Vanadium als auch Uran immobilisiert. Die Ergebnisse der Mikrokosmen mit *Cryptococcus* sp. zeigten hingegen keinen Hinweis auf (Im)Mobilisierung (Bock, 2016). Gammaskopmetrische Messungen (VKTA Dresden) der Kulturüberstände deuten auf einen Einfluss von *Mucor* sp. auf die Mobilisierung von ²²⁶Ra hin. Um diese These zu bestätigen, werden derzeit die Rückstellproben der Mikrokosmen-Versuche gammaskopmetrisch untersucht. Zur weiteren Charakterisierung der Isolate wurden diese auf Siderophorenproduktion hin getestet. Es konnte nachgewiesen werden, dass sowohl *Mucor* sp. als auch *Verticillium* sp. Siderophore produzieren. Bei den Hefe-Isolaten sowie *Arthrobacter* wurden hingegen keine Siderophore nachgewiesen.

Erweiterter Teilbereich:

Anhand der gammaskopmetrischen Untersuchungen an einem Bohrkern aus dem Laacher See konnten drei verschiedene Tiefen-Alters-Modelle (CIC-, CF-CSR- und CRS-Modell) erstellt werden. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass das CRS-Modell nur sehr geringe Abweichungen zu den Zeitmarkern aufweist und somit für die Altersdatierung besser geeignet ist. Die Analyse des Bohrkerns erfolgte bis in eine Tiefe von 44 cm. Das Sediment in dieser Schicht stammt laut Modell aus den Jahren 1813-1852 (Schöneck, 2016).

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Die Hydrochemische Kartierung des Buntsandsteins im Bereich der Halde Hattorf soll erweitert und abgeschlossen werden.
- AP2: Weitere Gesteinsproben aus der Umgebung des Kreuznacher Rhyoliths werden gammaskopmetrisch (VKTA, Dresden) und geochemisch charakterisiert.
- AP3: Die Analyse der Siderophore sowie Fluoreszenzmikroskopie und LA-ICP-MS der Interaktionen der Mikroorganismen mit Schiefer ist Inhalt einer weiteren Master-Arbeit. Zudem werden Publikationen erstellt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bock, S. (2016): Einfluss von Mikroorganismen auf die Freisetzung von Elementen/Radionukliden aus Schwarzschiefer-Proben. Bachelorarbeit, Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Burow, K., Grawunder, A., Pietschmann, S., Harpke, M., Schäfer, D., Bock, S., Dietrich, N., Merten, D., Kothe, E., Büchel, G. (2016): Impact of microorganisms on element mobilization in water-rock-interactions. 15th symposium on remediation Jena.

Schöneck, C. (2016): Radiometrische Datierungen und sedimentpetrographische Untersuchungen von Sedimenten im Laacher See. Masterarbeit, Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Zuwendungsempfänger: Leibniz Universität Hannover, Welfengarten 1, 30167 Hannover		Förderkennzeichen: 02 NUK 030D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2013 bis 31.05.2017	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 317.916,00 EUR	Projektleiter: Dr. Riebe	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Die Freisetzung von Radionukliden aus kerntechnischen Anlagen im Rahmen zulässiger Emissionen führt zu einer diffusen Belastung von großräumigen Reservoirs wie der Atmosphäre, den Ozeanen und Binnengewässern und der Böden. Im Rahmen des Verbundprojektes „Strahlung und Umwelt III: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen (TransAqua)“ wird im vorliegenden Arbeitspaket die Sensitivität von Trinkwassergewinnungsgebieten – einem nicht überdeckten Grundwasserleiter und zweier Talsperren – gegenüber dem Eintrag von künstlichen Radionukliden untersucht. Basierend auf dem Förderkonzept "Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt" des BMBF bietet es die Möglichkeit zur Ausbildung qualifizierten Nachwuchses in der Radioökologie und eröffnet aufgrund der Relevanz für die Beurteilung von radioaktiven Altlasten und auch im Hinblick auf Fragen der Langzeitauswirkungen von Endlagern radioaktiver Abfälle Zukunftsperspektiven für Nachwuchswissenschaftler.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Zusammenstellung der Kenntnisse über Stoffkreisläufe (Stoffflüsse, Inventare, Austauschzeiten, Reaktionen)
- AP2: Organisation der Probenahme, Einrichtung der Messstellen
- AP3: Entnahme von Gewässer-, Sediment- und Bodenproben
- AP4: Vorbereitung der Proben für die Analyse (radiochemische Trennung etc.)
- AP5: Messungen (LSC/AMS/ICP-MS/Gammaspektrometrie), Auswertung der Ergebnisse
- AP6: Modellierung, Langzeitsicherheitsanalyse

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Die theoretischen Vorarbeiten zu den Stoffkreisläufen der Elemente H, C, Sr, Cs, I, Pu und der Einordnung der Radionuklide ^3H , ^{14}C , ^{90}Sr , ^{137}Cs , ^{129}I , $^{239}\text{Pu}/^{240}\text{Pu}$ in diese Kreisläufe sind abgeschlossen.
- AP2: Die Beprobung zweier Talsperren im Westharz (Söse- und Granetalsperre) musste wegen zu niedriger Wasserstände erneut verschoben werden und soll im Spätwinter/Frühjahr nachgeholt werden. Die Entnahme der letzten Grundwasserproben aus dem Messnetz der BGR ist ebenfalls für das zeitige Frühjahr geplant.
- AP3: Die Entnahme von großvolumigen Proben aus den Grundwassermessstellen des Wasserversorgers enercity wurde im November/Dezember durchgeführt.
- AP4: Die Herstellung von Gamma-Messpräparaten aus großvolumigen Wasserproben wurde fortgesetzt. Für die gleichzeitige Abtrennung von ^{90}Sr und Plutonium-Isotopen aus solchen Probenmengen sind zusätzliche Vorversuche nötig, da das Verfahren infolge der hohen Salzfracht in den untersuchten Wässern weiterhin unbefriedigende Ergebnisse liefert.
- AP5: Die Bestimmung von ^{137}Cs der ersten Wasserproben ergab lediglich für Oberflächen- und Regenwasser messbare Ergebnisse, die bei $2,1 \pm 0,3$ bis $3,9 \pm 0,3 \text{ mBq L}^{-1}$ lagen. Die Messungen der Grundwasserproben lagen unterhalb der Nachweisgrenze. Für die Bodenproben lagen die Werte zwischen $5,5 \pm$ und $10,0 \pm 0,5 \text{ Bq kg}^{-1}$. Für die Bestimmung von ^{90}Sr in den Bodenproben findet zurzeit eine Validierung anhand von entsprechendem Referenzmaterial statt. Darüber hinaus wurde eine Bestimmung von K, Na, Ca, Mg und Sr für Wasser- und Bodenproben mittels ICP-OES durchgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Durchführung der Beprobung von Grundwasser aus Multilevel-Messstellen und Talsperren
- Wiederholung der ^{14}C -Bestimmung für Grundwasser mit zusätzlichen Proben aus weiteren Tiefen
- Vorbereitung der Proben für die Bestimmung von ^{90}Sr und Plutoniumisotopen, Messung von ^{137}Cs für die Gamma-Präparate

5. Berichte, Veröffentlichungen

- A.A.A. Osman, S. Bister, B. Riebe, A. Daraoui, C. Vockenhuber, L. Wacker, C. Walther: Radioecological investigation of ^3H , ^{14}C , and ^{129}I in natural waters from Fuhrberger Feld catchment, Northern Germany. *Journal of Environmental Radioactivity* 165, 243-252
- S. Faßbender (2016): Nachweis von Radionukliden in norddeutschen Trinkwasserreservoirien. Masterarbeit, Leibniz Universität Hannover, 89 S.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 030E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2013 bis 31.05.2017	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 140.292,00 EUR	Projektleiter: Prof. Schönert	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

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

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

Entsprechend der Fortschritte werden Messungen an Schneeproben durchgeführt.

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Wie bereits im vorherigen Bericht wurde die Entwicklung der Methoden zum höchstempfindlichen Nachweis von Spaltnukliden fortgesetzt. Wegen der hohen Spaltausbeuten und ihrer langen Halbwertszeiten sind ^{99}Tc und ^{93}Zr , aber auch ^{79}Se (mit etwas geringerer Spaltausbeute), sehr wichtige Nuklide bei der Sicherheitsbewertung in der Umwelt. Das größte Problem bei der massenspektrometrischen Bestimmung von ^{99}Tc das stabile Isobar ^{99}Ru , beim ^{93}Zr das stabile Isobar ^{93}Nb und beim ^{79}Se das stabile Isobar ^{79}Br . Wir haben uns im zweiten Halbjahr 2016 darauf konzentriert die Effizienzen und die Nachweisempfindlichkeiten für die genannten Isotope zu erhöhen. Als Methode wurde unser GAMS System eingesetzt. Hier geschieht die Isobaren-Trennung mittels eines gasgefüllten Magneten plus einer Ionisationskammer mit 5 Anoden. Während unsere bisherige Empfindlichkeit für ^{99}Tc bei etwa $99\text{Tc} \approx 1 * 10^7$ Atomen pro Probe lag, konnten wir dies auf $\approx 6 * 10^6$ Atomen verbessern. Bei dem Verhältnis $^{93}\text{Zr}/\text{Zr}$ liegen wir jetzt bei $6 * 10^{-11}$ (bisher $2 * 10^{-10}$), und beim $^{79}\text{Se}/\text{Se}$ haben wir auf Anrieb $5 * 10^{-12}$ erreicht. Durch geeignete Einstellungen bei der Daten-Aufnahme erhoffen wir weitere Verbesserungen zu erzielen.

Ein wichtiger Punkt bei der Messung von ^{99}Tc ist die Verwendung eines anderen langlebigen Tc Isotopes als Spike bei der Chemie aber auch bei der AMS-Messung der Proben. Geeignet ist hierbei ^{97}Tc ($T_{1/2} = 4 \times 10^6 \text{a}$). Da dies nicht kommerziell erhältlich ist, mussten wir es uns selber herstellen. Dazu wurde hochangereichertes ^{96}Ru mit thermischen Neutronen bestrahlt und dabei das kurzlebige ^{97}Ru ($T_{1/2} = 2.9 \text{d}$) erzeugt. Dies zerfällt dann über Elektroneneinfang zum ^{97}Tc . Da jedoch noch Spuren von ^{102}Ru im angereicherten Material vorhanden sind wurde gleichzeitig auch ^{103}Ru ($T_{1/2} = 39.35 \text{d}$) erzeugt. Nach zwei Halbwertszeiten Abklingzeit (einige kBq Restaktivität) werden wir gegen Ende Februar 2017 die Trennchemie Ru-Tc durchführen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Entsprechend des Antrages sind die Weiterarbeiten geplant.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Vorträge:

G. Korschinek et al.: AMS of ^{93}Zr : passive absorber versus gas-filled-magnet, ECAART 12, Jyväskylä, Finland, 03.07.2016 bis 06.07.2016

Zuwendungsempfänger: Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 030F
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt F		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2013 bis 31.05.2017	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 596.288,00 EUR	Projektleiter: Dr. Arnold	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP3.2:

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

AP4.3:

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP3.2: Aus den bisherigen spektroskopischen Untersuchungen mittels TRLFS (time-resolved laser-induced fluorescence spectroscopy) des Gastrointestinaltraktes konnte das Glycoprotein Mucin und die N-Acetylneuraminsäure (NANA), ein Zuckermolekül des Mucins, als wichtige Bindungspartner mit Eu(III) und Cm(III) identifiziert werden. Zur Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen dem Protein Mucin und Eu(III)/Cm(III) wurden verschiedene spektroskopische Bindungsstudien (IR, NMR, ESI-MS, ITC, CD) durchgeführt. Die ESI-MS-Untersuchungen wurden in Kooperation mit dem Verbundprojekt-Partner Leibniz-Universität Hannover durchgeführt. Aufgrund der ungeordneten Struktur und großen molekularen Masse des Glycoproteins konnten weder Stabilitätskonstanten berechnet noch weitere Aussagen über mögliche Bindungspartner mit den Schwermetallionen erhalten werden. Die Auswertung der ESI-MS-Ergebnisse steht jedoch noch aus. Das Zuckermolekül NANA weist eine einfachere Struktur auf und konnte mittels IR und NMR untersucht werden. Dabei wurden Messungen bei unterschiedlichen pH-Werten durchgeführt. Ab einem pH-Wert von 6 sind starke strukturelle Veränderungen des Zuckers zu beobachten, was auf eine Konformationsänderung des Moleküls hinweist. Die TRLFS-Experimente mit Cer(III) und wichtigen Blutkomponenten (Transferrin, Albumin, Serum) haben gezeigt, dass die Proteine die Cer-Fluoreszenz so stark quenchen, dass kein Signal mehr sichtbar ist und somit die Methode für Speziationsuntersuchungen von Cer im Blut nicht geeignet ist. Dagegen haben die gleichen TRLFS-Experimente (Vorunters.) mit Eu(III) eine Eignung der Untersuchungsmethode für Eu(III) gezeigt.

AP4.3: Die mit Hilfe von EXAFS- und XANES-Messungen nachgewiesene U(VI)-Reduktion im Flutungswasser von Königstein durch anaerobe Mikroorganismen (bei Zugabe von 10 mM Glycerin) wurde im Weiteren durch TRLFS Messungen und Bestimmung der Fe(II)- und Sulfat-Konzentration vervollständigt. Dabei konnte eine zeitabhängige Abnahme der U(VI)-Intensität im Laserspektrum durch TRLFS beobachtet werden. Diese stimmt mit den vorab gemessenen Werten des gemessenen Redoxpotentials überein. Auch eine über die Zeit abnehmende Sulfat-Konzentration konnte nachgewiesen werden. Zusammen mit den vorangegangenen Ergebnissen deutet dies auf eine mikrobielle Reduktion durch Sulfat-reduzierende Bakterien hin (SRB). Bei der zeitlichen Bestimmung der Fe(II)-Konzentration konnte hingegen keine Ab- oder Zunahme beobachtet werden. In weiteren Experimenten wurde die Uran-Speziation im Gram-negativen Bakterienstamm *Acidovorax facilis* untersucht. Mit Hilfe von EF-TEM/EELS und STEM/HAADF/EDX konnte mikroskopisch und analytisch nachgewiesen werden, dass das Uran in den ersten Minuten und Stunden des Experimentes an der äußeren Membran bindet. Die Aufnahme des Urans in den phosphatreichen Inklusionen im Zytoplasma (Polyphosphat-Granulate) findet erst nachfolgend statt. EF-TEM/EELS Analysen, die nach einer 48-stündigen Uran-Inkubation gemacht wurden, bestätigen Uran-Phosphatverbindungen in den Inklusionen. ATR FT-IR und TRLFS Untersuchungen zeigten, dass zu Beginn der Exp. carboxylische Bindungen mit Uran dominierten. So zeigen Vergleichsspektren mit Uranyl-Peptidoglycan Übereinstimmungen der Emissionsbanden. Des Weiteren konnten auch phosphorylische Bindungen nachgewiesen werden. TRLFS Untersg. geben Hinweise auf Uranyl-Lipopolysaccharid-Komplexe.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP3.2: Die Strukturänderungen des Zuckermoleküls NANA, speziell unter dem Einfluss von Eu(III), werden mit Hilfe theoretischer Berechnungen (DFT) weiter untersucht. Zudem sind Experimente zur Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen Eu(III) und NANA mit ESI-MS (in Kooperation mit dem Verbundprojektspartner Leibniz-Universität Hannover) geplant. In Kooperation mit Frau Dr. Höllriegl (HMGU) werden die Ce(III)-Gehalte in den Blutproben aus TP 3.1 (HMGU) mittels ICP-MS bestimmt, um die biokinetische Verteilung von Cer bestimmen zu können. Die TRLFS-Experimente zur Untersuchung der Speziation von Eu(III) im Blut mit wichtigen Blutkomponenten (z. B. Serum, Transferrin, Albumin) werden fortgeführt.

AP4.3: In weiterführenden Experimenten soll die U(VI)-Reduktion im industriellen Großmaßstab überprüft werden. Dazu wird eine Pilotanlage mit ca. 100 L installiert. Das Flutungswasser wird mit N₂ begast und mit Glycerin versetzt. Anschließend wird die Anlage luftdicht verschlossen und bei 30 °C für 6 Wochen inkubiert. In festgelegten Zeitabschnitten werden Proben genommen, die dann auf die U(VI)-Reduktion mittels TRLFS untersucht werden. Nach Beendigung des Versuchs wird der pH-Wert durch Zugabe von NaOH angehoben und somit das in Lösung befindliche U ausgefällt. Zusätzlich werden Proben genommen, um mittels DNA-Isolierung die mikrobielle Diversität zu bestimmen. ATR FT-IR und TRLFS Spektren sollen Hinweise zur zeitabhängigen Bindung des Urans an die Zellkomponenten geben.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- A. Barkleit et al. (2016): Trivalent f-elements in human saliva: A comprehensive speciation study by time-resolved laser-induced fluorescence spectroscopy and *Dalton Trans.* DOI: 10.1039/c6dt03726g
 Wilke et al. (2016): Spectroscopic studies on the interaction of europium(III) and curium(III) with components of the human mucosa. 10th Biometals conference, 10.-15.07.2016, Dresden, Deutschland – VORTRAG

Zuwendungsempfänger: VKTA - Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 030G
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt G		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2013 bis 31.05.2017	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 326.236,00 EUR	Projektleiter: Dr. Walther	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Forschungsvorhaben umfasst folgende Teilaufgaben:

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die Versuche zur Radium-Freisetzung aus Kaolin bei unterschiedlichen Salzkonzentrationen wurden abgeschlossen. Letzte Fragestellungen für die Versuche mit den in der Versuchsreihe (1-110 g/L) geringen Salzkonzentrationen 1 und 5 g/L wurden durch weitere Untersuchungen ausgeräumt. Durch eine zusätzliche Membranfiltration konnten die Einflüsse von Feststoffrückständen auf die gemessenen Aktivitätskonzentrationen weitgehend beseitigt werden. Die Ergebnisse zeigen nun über alle Salzkonzentrationen hinweg vergleichbare Anteile von elementspezifischen physiko-chemischen Prozessen (Lösung, Sorption,...) und nuklidspezifischem α -Rückstoß.

Der Einfluss der Korngröße, und damit der spezifischen Oberfläche des Feststoffes auf den Übergang von Radium in Lösung, wird anhand des Gesteins Rhyolith untersucht. In den bisherigen Versuchen wurde mit sinkender Korngröße und damit steigender BET-Oberfläche ein Anstieg der $^{224}\text{Ra}/^{228}\text{Ra}$ - Aktivitätsverhältnisse in Lösung festgestellt, wie erwartet nimmt der Einfluss des α -Rückstoßes zu. Weitere Versuche wurden notwendig, da entgegen der Annahme für ^{226}Ra keine Abhängigkeit von der Korngröße ermittelt wurde, während für ^{228}Ra eine mit steigender spezifischer Oberfläche abnehmende Aktivitätskonzentration in Lösung bestimmt wurde. Um mögliche Ursachen, wie eine unvollständige Trennung von Feststoff und Flüssigkeit oder eine unvollständige Trennung der Korngrößenfraktionen auszuschließen, wurden Nasssiebung des Gesteins und eine zusätzliche Filtrationsstufe bei der Herstellung der Messprobe eingeführt. Die bisherigen Ergebnisse wurden erneut bestätigt. Weiterhin zeigt die ^{226}Ra -Aktivitätskonzentration keine Abhängigkeit von der BET-Oberfläche, während für ^{228}Ra eine mit zunehmender BET-Oberfläche abnehmende Aktivitätskonzentration in Lösung bestimmt wurde.

Für Versuche mit Materialien aus Porenspeichern steht der Teil eines Bohrkerns aus einer geothermischen Bohrung im Norddeutschen Becken (Waren) zu Verfügung. Der Kern ist gekennzeichnet durch eine Wechsellagerung von Sandstein und Ton. Da sich in den Materialien die Metalle unterschiedlich anreichern, war eine Trennung der Schichten zur weiteren Untersuchung angestrebt. Dies konnte nicht erfolgreich umgesetzt werden, da die Schichten keine gleichmäßig durch den Bohrkern verlaufenden Schichtgrenzen aufwiesen. In der resultierenden Probe aus allen Lagen wurden für ^{238}U und ^{232}Th spezifische Aktivitäten von 33 Bq/kg bzw. 44 Bq/kg gemessen. Die Bohrkernprobe wird für weitere Freisetzungsversuche verwendet.

Die Zusammenarbeit innerhalb des Teilprojektes 2 wurde fortgesetzt. Vor allem mit dem Teilprojekt 2.4 erfolgte ein verstärkter Austausch hinsichtlich weiterer Versuche, welche sowohl analytisch als auch durch Bewertung der radiologischen Untersuchungen unterstützt werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Durchführung von Experimenten wird fortgesetzt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Degering, D., Dietrich, N., Krüger, F., Köhler, M.: Enhanced Radium concentrations in highly saline geothermal fluids – unavoidable or preventable? Der Geothermie Kongress 2016, Essen, 30.11. – 01.12. 2016

Zuwendungsempfänger: Universität Bremen, Bibliothekstr. 1, 28359 Bremen		Förderkennzeichen: 02 NUK 030H
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt H		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2013 bis 31.05.2017	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 391.716,00 EUR	Projektleiter: Dr. Fischer	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Ziel von AP1.1 ist die Entwicklung eines Modelles für Fließgewässer (tidenabhängiger Teil der Weser), welches basierend auf Messdaten natürlicher und künstlicher Radionuklide die Konzentrationsverläufe vom Einleiter über Wasser und Schwebstoffe bis zu den Flusssedimenten beschreibt. In AP4.1 soll ein Modell für die Partitionierung und Speziation von natürlichen und künstlichen Radionukliden in und außerhalb von Kläranlagen entwickelt werden. Zur Validierung und Verfeinerung des Modells sollen Aktivitätsmessungen in den einzelnen Anlagenkompartimenten vorgenommen werden. Vorgesehenes Untersuchungsgebiet ist die Stadt Bremen mit der städtischen Kläranlage Seehausen bzw. dem Fluss Weser. Die Ergebnisse sind für die Prognose der Radionuklidausbreitung nach einem Eintrag im städtischen Bereich und möglicherweise auch für Emissionen aus kerntechnischen Anlagen anwendbar.

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

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1.1: Fließgewässer

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

AP4.1: Kläranlage

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

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

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- Es wurde ein zweidimensionales Modell zur Simulation der Dynamik von ^{131}I in Flusswasser und Sedimenten nach einem Eintrag aus einer Punktquelle entwickelt. Da die Simulationsergebnisse sich im Allgemeinen mit den gemessenen Werten decken, ist anzunehmen, dass das Modell in der Lage ist, realistische Aktivitätskonzentrationen im Wasser und in Ufersedimenten der Weser nach dem Eintrag aus der Kläranlage zu berechnen und möglicherweise im Ereignisfall sogar vorauszusagen (AP1.1).
- Zurzeit wird eine Doktorarbeit verfasst, die die in diesem Projekt durchgeführten Arbeiten umfasst (AP1.1).
- Das Kläranlagenmodell wurde übersichtlicher gestaltet und zugleich strukturell modifiziert, sodass am Ablauf der einzelnen Teilkompartimente bei Bedarf jeweils die ^{131}I -Konzentration sowie der Anteil des koagulierbaren Iods in Abhängigkeit von der Zeit bestimmt werden können. Für eventuelle zukünftige Vergleiche mit experimentellen Daten können auch die 24 h-Mittelwerte bestimmt werden (AP4.1).
- Zurzeit werden im Algorithmus des Modells numerische Instabilitäten beseitigt, die unter bestimmten Bedingungen auftreten (AP4.1).

4. Geplante Weiterarbeiten

- Die semi-quantitative Sensitivitätsanalyse der Modellparameter soll fortgeführt werden. Insbesondere soll untersucht werden, wie stark Parameter wie der Anteil an koagulierbarem Iod im Zulauf oder der Flockenschichtspiegel in den Nachklärbecken die zeitliche Entwicklung der ^{131}I -Aktivität im Ablauf beeinflussen (AP4.1)
- Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Studien im Projektbericht (AP1.1 und AP4.1)

5. Berichte, Veröffentlichungen

Auf der Tagung „II INTERNATIONAL CONFERENCE ON RADIOECOLOGICAL CONCENTRATION PROCESSES“ vom 06. - 09.11.2016 in Sevilla wurde sowohl ein Vortrag mit dem Titel „A dynamic model for the transport of ^{131}I through a municipal wastewater treatment plant“ gehalten (AP4.1) als auch ein Poster mit dem Titel „Modeling ^{131}I Distribution in a Tidal River“ präsentiert (AP1.1).

Es ist vorgesehen, eine oder mehrere Veröffentlichungen zu den in AP1.1 gewonnenen Erkenntnissen bei internationalen Fachzeitschriften einzureichen.

Die Ergebnisse zur ^{131}I -Verteilung an verschiedenen Entnahmestellen in der Kläranlage und deren Interpretation wurden in einem Artikel zusammengefasst und zur Veröffentlichung unter dem Titel „The physicochemical distribution of ^{131}I in a municipal wastewater treatment plant“ beim Journal of Environmental Radioactivity eingereicht. Ein weiterer Artikel über das Modell, die Simulationsergebnisse und den Vergleich mit den Probenkampagnen von 2008 und 2016 wird zurzeit bearbeitet (AP4.1).

Zuwendungsempfänger: Hochschule Ravensburg-Weingarten, Doggenriedstraße, 88250 Weingarten		Förderkennzeichen: 02 NUK 030I
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt I		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2013 bis 31.05.2017	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 139.260,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Klemt	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

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

Dies hat zur Folge, dass auch viele Jahre nach dem Cs-Fallout noch nennenswerte Mengen Cs aus dem Einzugsgebiet in den See transportiert werden. Die Aktivitätskonzentration im Seewasser und der Transfer in Wasserpflanzen und Fische sind relativ hoch. Der Vorse, etwa 30 km nördlich des Bodensees, ist ein eutropher See, der intensiv zur Befischung genutzt wird. Im Sinne einer langfristigen Strahlenschutzvorsorge soll das Verhalten von Radiocäsium in diesem Seesystem untersucht werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Es soll das ^{137}Cs im Boden des Einzugsgebietes, die Aktivitätskonzentration im Wasser, in den Schwebstoffen des Sees, in Wasserpflanzen sowie in verschiedenen Arten von Fischen gemessen werden. Zusätzlich sollen ^{137}Cs im Sediment und die ^{137}Cs -Bindung an das Sediment untersucht werden.

Die Konzentration der Cs-Konkurrenzen K^+ und NH_4^+ sowie die O_2 -Konzentration, der pH-Wert und die Temperatur des Wassers sollen bestimmt werden. Die zeitabhängige Verteilung und der Transport des ^{137}Cs im Seesystem soll dann mit Hilfe von Compartment-Modellen bzw. mit Sedimentations-Diffusionsmodellen verstanden werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Es wurden monatliche Messungen der ^{137}Cs Aktivitätskonzentration in Wasser und in Schwebstoffen des Vorsees durchgeführt. Im Wasser des Vorsees war die ^{137}Cs -Aktivitätskonzentration im Vergleich zu den letzten beiden Jahren relativ hoch (zwischen 6 und 24 Bq/m^3). Die saisonale Variation des ^{137}Cs -Konzentration im Wasser ist deutlich größer als in den vorangegangenen Jahren. Die mittlere ^{137}Cs -Aktivitätskonzentration in Schwebstoff-

fen betrug 300 Bq/kg. Der mittlere K_d^{tot} -Messwert ist daher relativ niedrig ($30 \cdot 10^3$ L/kg). Die Konzentration des Konkurrenz-Ions K^+ im Vorseewasser variierte zwischen 0,5 und 1,8 mg/L. Die maximale NH_4^+ -Konzentration war mit 0,13 mg/L deutlich geringer als die entsprechende K^+ -Konzentration. Der zeitliche Verlauf der Konkurrenzionen-Konzentrationen ist in Übereinstimmung mit dem der vorangegangenen Jahre. Die Verteilung der spezifischen ^{137}Cs -Aktivität im Wasser ist mit den K^+ , H^+ und Ca^{2+} Verteilungen korreliert.

Proben der Wasser- und Uferpflanzen wurden entnommen und gammaspektrometrisch untersucht. Die ^{137}Cs Verteilung in Pflanzenteilen der Makrophyten ist je nach Art sehr unterschiedlich. Die ^{137}Cs -Aktivitätskonzentration in Tausendblatt positiv korreliert mit der Konzentration von Cs-Konkurrenzionen in Wasser und Sonnenstunden, und erstaunlicherweise negativ korreliert mit der Konzentration von ^{137}Cs im Wasser.

In diesem Herbst wurden aus dem Vorsee 23 Proben von verschiedenen Fischarten untersucht. Die Aktivitätskonzentrationen liegen in der gleichen Größenordnung wie in den letzten Jahren.

Eine Bilanzierung der Verteilung von ^{137}Cs in verschiedenen Kompartments des Vorsees ergab, dass das Einzugsgebiet mit $1,3 \cdot 10^{10}$ Bq an ^{137}Cs kontaminiert ist und noch eine wichtige sekundäre ^{137}Cs -Kontaminationsquelle für den See ist. Zurzeit befinden sich 99,3 % des gesamten ^{137}Cs -Bestandes des Sees innerhalb der weichen organischen Sedimente.

4. Geplante Weiterarbeiten

In der ganzen Projektlaufzeit werden monatlich (bis Februar 2017) die ^{137}Cs Aktivitätskonzentration in Wasser und Schwebstoffen, die Konzentration der Cs-Konkurrenzionen K^+ und NH_4^+ sowie O_2 -Konzentration, pH-Wert und Temperatur des Wassers bestimmt.

Die Analyse der mathematischen Modelle hinsichtlich der verschiedenen Kompartments des Vorsees (Zeitabhängigkeit der Aktivitätskonzentration in Wasser, Fischen und Tausendblatt, und der Tiefenverteilung in Sedimenten und Böden) sowie die Optimierung der freien Parameter der Modelle ergaben bereits brauchbare Ergebnisse und wird weiter fortgesetzt.

Für die Charakterisierung des Vorsees und seinem Einzugsgebiet liegen mittlerweile ausreichend Daten vor.

5. Berichte, Veröffentlichungen

II International Conference on Radioecological Concentration Processes, (Sevilla, 6-9 November 2016):

Poster: Establishment of a Cs-137 inventory flow analysis in a eutrophic lake ecosystem. T. Ries, V. Putyrskaya, E. Klemt

Vortrag: Modeling of Cs-137 input into the sediment and its vertical distribution within the sediment of a shallow eutrophic lake. V. Putyrskaya, T. Ries, E. Klemt, K. Wöllhaf).

Zuwendungsempfänger: Universität der Bundeswehr München, Werner-Heisenberg-Weg 39, 85579 Neubiberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 031A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt LET: Simulation von Hoch-LET-Effekten mittels fokussierter Niedrig-LET-Strahlung; Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2013 bis 31.05.2017	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 851.064,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Dollinger	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Projekts ist ein verbessertes grundlegendes Verständnis der erhöhten biologischen Wirksamkeit (RBW) von dicht-ionisierender Strahlung durch strahlenbiologische Experimente mit räumlich fokussierter Dosisapplikation von Niedrig-LET-Strahlung, wodurch Eigenschaften der räumlichen Dosisverteilung von Schwerionenbestrahlung simuliert werden. Im vorliegenden Teilprojekt sollen die Möglichkeiten für strahlenbiologische Experimente mit fokussierter Ionenapplikation am Rasterionenmikroskop SNAKE erweitert werden, um zum einen weitere strahlenbiologische Endpunkte, z. B. Test der Koloniebildungsfähigkeit, zugänglich zu machen und zum anderen die applizierte räumliche Dosisverteilung gezielt variieren zu können. In enger Zusammenarbeit mit Teilprojekt B soll diese Bestrahlungsmethodik genutzt werden um strahlenbiologisch relevante Daten zu gewinnen, welche die Validierung und Weiterentwicklung von Computermodellen zur Berechnung von RBW in Abhängigkeit des LET und der Ionengeschwindigkeit ermöglichen (Teilprojekt C und D).

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Entwicklung von Zellüberlebensexperimenten mit fokussierten Ionenstrahlen.
- Erhöhung der Bestrahlungsraten und damit der Bestrahlungsflächen.
- Entwicklung von speziellen Zellwachstumsbehältern, welche die mechanische Beschränkung der Zellwachstumsfläche erlaubt.
- AP2: Verkleinerung des Strahldurchmessers und gezielte Variation des Strahldurchmessers.
- Charakterisierung von fluoreszierenden Kernspurdetektoren zur Vermessung des Strahlprofils.
- Vermessung des Strahlprofils in Abhängigkeit der Bestrahlungsparameter zur Identifikation limitierender Faktoren.
- AP3: Variation der Energie und Ionensorte (Deuteronen, alpha-Teilchen, Li) der fokussierten Ionenstrahlen zur Erweiterung der Modifikationsmöglichkeiten der Dosisverteilung.
- AP4: Durchführung von strahlenbiologischen Experimenten mit fokussierten Ionenstrahlen am Rasterionenmikroskop SNAKE.
- AP5: Bewertung der experimentellen Ergebnisse und der Berechnungen in Zusammenarbeit mit allen beteiligten Arbeitsgruppen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Für die geplante Etablierung der PCC Methode (premature chromosome condensation) zur Chromosomenkondensation für die Messung von Aberrationen in Lymphozyten durch Teilprojekt B wurde die Geometrie dieses Zelltyps in Zusammenarbeit mit Teilprojekt B vermessen. Die Geometrie stellt eine wesentliche Größe für die Interpretation der Daten und für den geplanten Vergleich mit den PARTRAC Simulationen dar. In Experimentbedingungen fixierte Zellkerne wurden mit Dapi gefärbt und mittels konfokaler Laser-Scanning-Mikroskopie visualisiert. Der Mittelwert der maximalen Zellquerschnittsfläche wurde hieraus zu $(31,2 \pm 0,7) \mu\text{m}^2$ bestimmt, die Breite der Verteilung beträgt lediglich 13 %. (AP4)

Zur Verbesserung der Fokusgröße und zur Erhöhung des für Zellbestrahlungen zur Verfügung stehenden Teilchenstroms wurde eine Quadrupol Spule zur Korrektur des aktuell dominierenden Abbildungsfehlers erster Ordnung, des rotational Misalignment, designt, konstruiert sowie installiert. Der erste Test wird Anfang Februar erfolgen. (AP2)

Die im vorangegangenen Berichtszeitraum gewonnenen Daten zu Abbildungsfehlern höherer Ordnung am Rasterionenmikroskop SNAKE wurden quantitativ ausgewertet. Es zeigen sich vor allem beim Scannen des Mikrostrahls über die Probe Aberrationen erster und zweiter Ordnung. Es wurde eine detaillierte 2D Analyse der Geometrie und der damit bedingten Felder der aktuell verwendeten elektrostatischen Scaneinheit mittels der Methode finiter Elemente durchgeführt. Aktuell sind die Breite der Ablenkplatten sowie deren Parallelität limitierend für die optischen Eigenschaften beim Scannen über die Probe. (AP2)

Im Berichtszeitraum wurden in Zusammenarbeit mit Teilprojekt B zwei Strahlzeiten von 9 bzw. 5 Tagen mit 55 MeV Kohlenstoff und 33 MeV Lithium Ionen durchgeführt. (AP4)

4. Geplante Weiterarbeiten

In der restlichen Projektlaufzeit soll die installierte Quadrupol-Korrekturspule getestet und charakterisiert werden. (AP2)

Des Weiteren ist geplant, eine neue Scaneinheit für den Mikrostrahl zu designen. Mithilfe einer 3D-Simulation (finite Elemente Methode) der Felder der Scaneinheit sollen die notwendigen Parameter und deren Toleranzen bestimmt werden. Es sollen Möglichkeiten der Fertigung mit der notwendigen Präzision eruiert werden. (AP2)

In der restlichen Projektlaufzeit sind noch zwei Strahlzeiten mit insgesamt 17 Tagen geplant. Hierin sollen Messungen/Bestrahlungen in Kollaboration mit Teilprojekt B mit fokussierten 55 MeV Kohlenstoffionen, 33 MeV Lithiumionen und 20 MeV Protonen durchgeführt werden. (AP4)

Im Falle einer Verlängerung der Projektlaufzeit sollen insbesondere die Chromosomenaberrationen mittels PCC Methode unabhängig von Zellzyklusarresten bestimmt werden, so dass ein systematischer Vergleich mit der Berechnung von Chromosomenaberrationen mittels PARTRAC zu ermöglichen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Low LET proton microbeam to understand high-LET RBE by shaping spatial dose distribution; C. Greubel, K. Ilicic, T. Rösch, J. Reindl, C. Siebenwirth, M. Moser, S. Girst, D. W.M. Walsh, T. E. Schmid, G. Dollinger; Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B (2016), available online; Doi: 10.1016/j.nimb.2016.11.032

Zuwendungsempfänger: Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 031B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt LET: Simulation von Hoch-LET-Effekten mittels fokussierter Niedrig-LET-Strahlung; Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2013 bis 31.05.2017	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 333.636,00 EUR	Projektleiter: PD Dr. Schmid	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Projekts ist ein verbessertes grundlegendes Verständnis der erhöhten biologischen Wirksamkeit von dicht-ionisierender Strahlung mit Hilfe von neuartigen experimentellen Ansätzen. Als Read-out werden sowohl zytotoxische als auch genotoxische Effekte der unterschiedlichen Bestrahlungsarten in einzelnen Tumorzellen qualitativ und quantitativ bestimmt. Neben Protonen werden auch Experimente mit Deuteronen, Li-, B-, C- und O-Ionen durchgeführt, um die unterschiedliche relative biologische Wirksamkeit (RBW) als Folge von Fokussierung und LET zu charakterisieren. In enger Zusammenarbeit mit Teilprojekt A soll diese Bestrahlungsmethodik optimiert werden, um weitere strahlenbiologisch relevante Daten zu gewinnen, welche die Validierung und Weiterentwicklung von Computermodellen zur Berechnung von RBW in Abhängigkeit des LET und der Ionengeschwindigkeit ermöglichen (Teilprojekt C und D).

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Etablierung eines modifizierten Zellüberlebensstest für geringe Zellzahlen
- AP2: Messung dizentrischer Chromosomenaberrationen nach Ionenmatrixbestrahlungen im Vergleich zu homogener Bestrahlung
- AP3: Zellüberlebensexperimente nach Ionenmatrixbestrahlungen im Vergleich zu homogener Bestrahlung
- AP4: Untersuchung der DNS Reparaturkinetik nach Ionenmatrixbestrahlungen im Vergleich zu homogener Bestrahlung
- AP5: Untersuchung von Genexpressionsveränderungen mit Hilfe der Real-Time-PCR nach verschiedener Fokussierung
- AP6: Vergleichende Experimente mit Protonen, Deuteronen, Lithium-, Kohlenstoff und Sauerstoffionen, um die unterschiedliche relative biologische Wirksamkeit (RBW) als Folge von Fokussierung und LET zu charakterisieren

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Juli 2016 fand am MLL-Beschleuniger in Garching eine Strahlzeit mit 55 MeV Kohlenstoffionen (hohe LET) und 33 MeV Lithiumionen (mittlere LET) statt. In der Kohlenstoffstrahlzeit hat man den Einfluss der zufälligen Bestrahlung mit Kohlenstoffionen im Vergleich zu der fokussierten Bestrahlung auf das Zellüberleben untersucht. Die Auswertung ergab signifikante Unterschiede, die für die Verbesserung der Simulationen für das Teilprojekt D wichtig sind. Weiterhin wurde in dieser Strahlzeit zum ersten Mal ein Zellüberlebensexperiment mit Lithiumionen durchgeführt, wo der Einfluss der Fokussierung auf die relative biologische Wirksamkeit analysiert wurde. Die ersten Ergebnisse zeigten auch für Lithiumionen, die eine LET haben, die zwischen Protonen und Kohlenstoffionen liegt, eindeutige Unterschiede bei steigender Anzahl der applizierten Partikel pro Punkt.

Zusätzlich wurde in der Dezember Kohlenstoffstrahlzeit die mFISH-Methode kombiniert mit PCC (premature chromosome condensation) das erste Mal an humanen Blutlymphozyten erfolgreich eingesetzt, um die Anzahl der Chromosomenaberrationen (AP2) bei dem Kohlenstoffionenstrahl quantitativ zu bestimmen. Die experimentelle Messung der Chromosomenaberrationen in humanen Blutlymphozyten soll der besseren Vergleichbarkeit mit dem PARTRAC-Modell dienen, weil die PARTRAC-Simulationsdaten basierend auf humanen Lymphozyten generiert wurden. Die jetzt neu gewonnenen Daten sind eine wichtige Grundlage für die Berechnungen mit dem PARTRAC Modell (Teilprojekt C).

Weiterhin wurde im Berichtszeitraum eine Methode etabliert, die es ermöglicht auch nicht-adhärenente Zellen (humane Blutlymphozyten) mit Ionen am MLL- Beschleuniger in Garching zu bestrahlen. Hierfür wurde erfolgreich eine Referenzkurve mit 200 kV Röntgenstrahlung mit humanen Blutlymphozyten erstellt um den zytogenetischen Schaden mit der mFISH/PCC Methode zu analysieren.

4. Geplante Weiterarbeiten

Für Februar 2017 ist eine Strahlzeit mit Lithiumionen (mittlere LET) geplant. Eine weitere Strahlzeit mit 20 MeV Protonen (niedrige LET) und Kohlenstoffionen am MLL-Beschleuniger in Garching soll im April 2017 stattfinden. In dieser Februarstrahlzeit mit Lithiumionen wird das letzte noch ausstehende Zellüberlebensexperiment (AP3) durchgeführt. Diese Experimente mit Protonen, Lithium- und Kohlenstoffionen dienen dazu die unterschiedliche relative biologische Wirksamkeit (RBW) als Folge von Fokussierung und LET zu charakterisieren (AP6).

Im April 2017 wird mit Hilfe der mFISH/PCC-Methode die Anzahl der Chromosomenaberrationen (AP2) an humanen Lymphozyten bei fokussierten Protonen- und Kohlenstoffionenstrahl quantitativ bestimmt. Gerade diese Versuche sind von sehr hoher Bedeutung für das Teilprojekt (C), um das PARTRAC Modell zu verbessern.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Eine weitere gemeinsame Publikation (in Zusammenarbeit mit den Teilprojekten A und D) mit den gewonnenen Daten aus den Zellüberlebensversuchen (AP3) ist in Vorbereitung und soll in Kürze eingereicht werden.

Zuwendungsempfänger: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 031C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt LET: Simulation von Hoch-LET-Effekten mittels fokussierter Niedrig-LET-Strahlung; Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2013 bis 31.05.2017		Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 238.179,00 EUR		Projektleiter: Dr. Friedland

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Projekts ist ein verbessertes grundlegendes Verständnis der erhöhten biologischen Wirksamkeit von dicht-ionisierender Strahlung mit Hilfe von neuartigen experimentellen Ansätzen und weiterentwickelten theoretischen Modellen. Im vorliegenden Teilprojekt sollen das biophysikalische Simulationsprogrammpaket PARTRAC weiterentwickelt und die darin verwendeten Modelle und Ansätze validiert werden, um die Abschätzung von Strahlenrisiken nach Bestrahlung mit Ionen zu verbessern und um Ergebnisse der spurstrukturbasierten Modellrechnungen im Rahmen der therapeutischen Anwendung ionisierender Strahlen für deren Optimierung einsetzbar zu machen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Erweiterung von PARTRAC hinsichtlich der Modellierung von Bestrahlungen in Form einer Matrix einzelner Ionen und fokussierter Ionenbündel.
- AP2: Modellierung initialer DNA-Schäden und dizentrischer Chromosomenaberrationen nach Ionenmatrixbestrahlungen im Vergleich zu Literaturdaten.
- AP3: Konzeption, Entwicklung und Test eines Modells der Zellinaktivierung auf der Basis des DNA-Reparaturmodells in PARTRAC und Parameteroptimierung anhand von Literaturdaten.
- AP4: Vergleich von im Rahmen des Projekts neu gewonnenen experimentellen Daten für Ionenmatrixbestrahlungen mit Modellrechnungen für die betrachteten Endpunkte.
- AP5: Modellrechnungen zur Zellinaktivierung unter exemplarischen Bedingungen bei einer Ionen-Strahlentherapie.
- AP6: Vergleichende Modellrechnungen mit PARTRAC und LEM zu Dosisverteilungen, initialen DNA-Schäden und deren Auswirkungen unter verschiedenen Bestrahlungsbedingungen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die Simulationsrechnungen zur Ausbeute dizentrischer CA nach Bestrahlung mit fokussierten Bündeln von Protonen, Li- und C-Ionen wurden mit dem auf 1000 Zellen erweiterten Basisdatensatz fortgesetzt. Durch Parameteroptimierung konnten die bislang bestehenden Diskrepanzen zu den Experimenten deutlich verringert und damit sowohl der Strahlenqualitätseinfluss für die drei Ionenarten als auch der Fokussierungseffekt bis zur Matrix mit 7,6 μm Kantenlänge gut beschrieben werden. Verbleibende Unterschiede bei der größten Matrix (10,6 μm Kantenlänge) können durch Sonderfaktoren wie etwa LET-abhängig verringerte Chromosomenkondensation bedingt sein. Weitere Simulationsrechnungen zielten darauf ab, für die Anteile noch unverbundener DNA-Enden nach einem Tag Reparaturzeit eine Zunahme mit wachsendem LET der Primärteilchen zu erhalten, wie es nach anderen Untersuchungen zu erwarten ist. Dies ist zwar erreicht worden, doch ist damit bislang für Lithium noch keine optimale Wiedergabe der gemessenen Ausbeuten dizentrischer CA erreicht worden (AP4).

Für einen derzeit experimentell erstellten Referenzdatensatz zur Bildung von dizentrischen CA nach Röntgenbestrahlung sind Simulationsrechnungen durchgeführt worden, die einen Test für die Prognosefähigkeit des aktuellen Modells darstellen (AP4).

Der im vergangenen Berichtszeitraum entwickelte Ansatz, dass das Zellüberleben dem Anteil von Zellen mit CA direkt korreliert ist, hat sich für den verbesserten Parametersatz zur Simulation von CA weiter bestätigt, sowohl für Experimente mit fokussierten Ionenstrahlen im Rahmen dieses Projekts als auch für Literaturdaten hinsichtlich Zellüberleben nach Bestrahlung mit Röntgenphotonen, Alphateilchen und einer Kombination aus beiden Strahlenarten (AP3).

4. Geplante Weiterarbeiten

Die weiteren Arbeiten werden sich auf die Erstellung und Publikation eines Manuskripts über die Arbeiten im Rahmen des Projekts konzentrieren. In diesem Zusammenhang werden weitere Parameterstudien durchgeführt, um die Sensitivitäten wichtiger Parameter auf die Simulationsergebnisse auszutesten. Sofern neue Ergebnisse aus Experimenten im Rahmen der Teilprojekte A und B vorgelegt werden, sollen entsprechende Modellrechnungen durchgeführt und gegebenenfalls Parameteroptimierungen vorgenommen werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Ein Manuskript über Arbeiten zur Charakterisierung von DNA Doppelstrangbrüchen (DSB) anhand eines neuen Schemas aus DSB-Orten, DSB-Clustern und DSB-Multiplizitäten ist eingereicht und in überarbeiteter Fassung nach Review erneut eingereicht worden.

Arbeiten im Rahmen des Projekts wurden präsentiert beim GBS 2016 Annual Meeting in Erlangen, 26. - 28. September 2016 und beim 62nd Annual International Meeting der RRS in Waikoloa Village, HI, USA, 15. - 19. Oktober 2016.

Zuwendungsempfänger: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Planckstr. 1, 64291 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 031D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt LET: Simulation von Hoch-LET-Effekten mittels fokussierter Niedrig-LET-Strahlung; Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2013 bis 31.05.2017	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 264.450,00 EUR	Projektleiter: Dr. Friedrich	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Microbeams erlauben die gezielte Untersuchung der Interaktion von DNA Schäden verschiedener Teilchenspuren. Die wichtige Rolle geclusterter Schäden für den biologischen Effekt ist hinreichend belegt, die mikroskopische Beschreibung jedoch unklar. Das Local-Effect-Model (LEM) beinhaltet eine mechanistische Beschreibung der Schadensinteraktion und ihren Einfluss auf Zell- bzw. Gewebeschädigung. Ein Vergleich der Vorhersagen mit Zellüberlebensmessungen verspricht daher, Modellvorstellungen konkret prüfen zu können. Im Projekt sollen Modellvorstellungen präzisiert werden, die eine zuverlässige Beschreibung der RBW erlauben. Auch wird die Erweiterung auf andere biologische Endpunkte angestrebt.

Die durchzuführenden Arbeiten umfassen Erweiterungen des LEM im Hinblick auf die experimentellen Vorhaben an SNAKE. Darauf aufbauend sollen Simulationsrechnungen durchgeführt werden, um experimentelle Bedingungen auszuwählen, die besonders sensitiv auf die jeweiligen spezifischen Modellannahmen sind. Im Rahmen des Vergleichs mit dem PARTRAC-Modell sollen auch Sensitivitätsanalysen für eine Fehlerabschätzung durchgeführt werden. Die 2. Projekthälfte wird zur Modellentwicklung auf Grund gewonnener Daten verwendet.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Entwicklung von Zellüberlebensexperimenten mit fokussierten Ionenstrahlen (UniBwM/TUM)
- AP2: Verkleinerung des Strahldurchmessers und gezielte Variation des Strahldurchmessers (UniBwM)
- AP3: Fokussierte Protonen unterschiedlicher Energie, Deuteronen, Li- Ionen (UniBwM/TUM)
- AP4: Entwicklung von Assays zur Untersuchung anderer Endpunkte (TUM)
- AP5: Durchführung von strahlenbiologischen Experimenten mit fokussierten Ionenstrahlen am Rasterionenmikroskop SNAKE (UniBwM/TUM)
- AP6: Modellentwicklung und Validierung HMGU (HMGU)
- AP7: Modellentwicklung und Validierung GSI Darmstadt (GSI, Teilprojekt D)
- AP8: Auswertung und Bewertung der experimentellen und theoretischen Ergebnisse (alle beteiligten Gruppen)

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die „Drei Skalen Theorie“ (Arbeitstitel), die verschiedenen räumlichen Skalen biologische Wirkmechanismen zuordnet, die gemeinsam die erhöhte Wirksamkeit von Ionenstrahlung erklären, wurde an weiteren Ionensorten und –energien systematisch untersucht. Dabei wurde evident, dass vor allem in der Bragg-Peak Region, wo hoch-LET Strahlung dominiert, alle Skalen beitragen, während bei höheren Energien, etwa im Eingangskanal bei therapeutischen Strahlen, vorwiegend die μm Wechselwirkung von Doppelstrangbrüchen zur Wirksamkeit nennenswert beiträgt.

Im Zuge einer Einordnung der im Projekt erreichten Ergebnisse in den existierenden Forschungskontext wurde die relevante Literatur sorgfältig untersucht und auf Konferenzen mit Experten im Gebiet eingehend diskutiert. Frühere strahlenbiologische Experimente die der Frage nach relevanten Skalen nachgingen konnten somit im Rahmen der im Projekt erarbeiteten Modelle neu interpretiert werden. Noch nicht aufgelöste Widersprüche konnten auch gefunden werden, und diese gilt es entsprechend in geplanten Veröffentlichungen darzustellen, um potentielle Modellgrenzen aufzuzeigen bzw. weiteren Nachforschungsbedarf zu motivieren. Die Vorbereitung entsprechender Veröffentlichungen stand anschließend im Zentrum der durchgeführten Arbeiten. In diesem Zuge wurden auch weiter einlaufende experimentelle Daten analysiert und interpretiert, was die erreichten Kernaussagen des Projektes erneut unterstützte. Somit kann aus Sicht des Teilprojektes die Arbeit hinsichtlich Modellentwicklung, -anwendung und Interpretation der Daten als abgeschlossen betrachtet werden.

Nachdem Ende November 2016 die nominelle Förderlaufzeit des Teilprojektes beendet war, wurden freie Valenzen des Teilprojektleiters darauf verwendet, eine mögliche Verallgemeinerung der Erkenntnisse von räumlichen hin zu raum-zeitlichen Betrachtungen der Schadenswechselwirkung zu prüfen. Es zeigten sich viele offene Fragestellungen und experimentelle sowie theoretische Möglichkeiten, diese zu beantworten. Somit konnte ein neues Forschungsvorhaben, das an die hier bearbeitete Thematik direkt anschließt, erarbeitet werden.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die nominelle Laufzeit des Teilprojektes ist abgelaufen und die ursprünglich aufgeworfenen Fragestellungen weitgehend beantwortet, sodass keine kontinuierliche Bearbeitung projektgebundener wissenschaftlicher Fragestellungen mehr stattfindet. Dennoch liegt ein weiterer Schwerpunkt auf der Ergebnisverwertung. Es ist geplant, weitere Publikationen zum Projekt auf den Weg zu bringen, die die experimentellen und theoretischen Ergebnisse kritisch vor dem Hintergrund der Frage nach der Natur komplexer Strahlenschädigung der DNA diskutieren.

5. Berichte, Veröffentlichungen

T. Buch et al.: Modeling radiation effects of ultrasoft X-rays on the basis of amorphous track structure, eingereicht zu Radiation Research (2016)

Zuwendungsempfänger: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20251 Hamburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 032
Vorhabensbezeichnung: DNA-Doppelstrangbruchreparatur in Tumoren: Mechanismen und Targets		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2014 bis 30.06.2021	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 2.100.891,60 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Rothkamm	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

DNA-Doppelstrangbrüche (DSB) sind nach ionisierender Bestrahlung die wichtigsten DNA-Schäden. Zellen verfügen daher über ein komplexes Netzwerk, diese Schäden zu erkennen und erfolgreich zu reparieren. Bezüglich dieses Netzwerkes zeigen Tumorzellen im Vergleich zu Normalzellen deutliche Abweichungen. Dies betrifft die Initiierung, die Regulierung als auch die Effektivität der verschiedenen Reparaturwege. Diese Abweichungen in der DSB-Reparatur bieten die außerordentliche Chance, neue Zielstrukturen für eine spezifische Inaktivierung von Tumorzellen zu etablieren. Das primäre Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es daher, diese tumorspezifischen Veränderungen der DSB-Reparatur zu erfassen und die dafür verantwortlichen molekularen Mechanismen aufzuklären. Darauf aufbauend sollen neue Targets für eine zielgerichtete Inaktivierung von Tumoren identifiziert werden, um damit langfristig höhere Heilungsraten für Tumormpatienten zu erreichen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1: Alternatives Endjoining

Mittels funktioneller Tests (Reparaturplasmide; Nachweis von Reparaturfoci) soll die Regulation der DSB-Reparatur und vor allem die Bedeutung des alternativen Endjoinings primär in Prostata Tumoren untersucht und Ansätze zur zielgerichteten Therapie basierend auf dem „Synthetic Lethality“-Konzept entwickelt werden.

AP2: Homologe Rekombination (HR) und Replikation

Ihre Interaktion und die Bedeutung der in vielen Brusttumoren eingeschränkten HR-Funktion als Ansatz für die selektive Tumorinaktivierung sollen mittels Biomarkern und funktionellen Assays untersucht werden.

AP3: EGFR und ERK-Signalwege

Beeinflussen die zelluläre Strahlenreaktion und DSB-Reparaturwege in vielen Tumoren. Hier sollen die zu Grunde liegenden Mechanismen erforscht und Möglichkeiten der tumorspezifischen Strahlensensibilisierung in Kopf-Hals-Tumoren und Glioblastomen erforscht werden.

AP4: HPV-Infektion

Es sollen die bei HPV-assoziierten Kopf-Hals-Tumoren beobachteten Störungen der DNA-Schadensantwort näher charakterisiert und darauf aufbauend Biomarker zur Stratifizierung sowie Ansätze für angepasste Behandlungsstrategien entwickelt werden.

AP5: Lehre in Strahlenbiologie & Experimenteller Radioonkologie

Lehrinhalte in Bachelor-, Master- und Medizinstudiengängen sollen auf vielfältige Weise mit aktuellen Forschungsfragen aus Medizin und Naturwissenschaften verknüpft werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Die Ergebnisse zur ERG-vermittelten Verschiebung zum alternativen Endjoining wurden durch zusätzliche Untersuchungen an frischen Prostatatumoren ergänzt. Weitere Arbeiten zur Identifizierung von Reparaturdefekten und zur Etablierung geeigneter diesbezüglicher Biomarker wurden begonnen (M1.2 & M1.3).
- AP2: Experimentelle Studien wurden begonnen, die auf die Etablierung von Biomarkern zur Identifikation von HR-Defekten abzielen (M2.3).
- AP3: Weitere Untersuchungen zur strahlensensibilisierenden Wirkung, dem zu Grunde liegenden Mechanismus und Identifikation der Targets des Multikinaseinhibitors Sorafenib wurden durchgeführt. Während ca. ein Viertel aller HNSCC durch Sorafenib radiosensitiviert werden konnte, hatte Sorafenib keine radio- oder chemosensitivierende Wirkung auf Glioblastomzellen (Riedel et al 2016). Arbeiten zur Identifikation und Verifikation der beteiligten Signalwege haben begonnen und erste Schritte auf der Suche nach geeigneten Biomarkern zur Unterscheidung von „Responders“ und „Non-responders“ wurden unternommen.
- AP4: Die Charakterisierung der DSB-Reparatur in HPV-positiven im Vergleich zu HPV-negativen Kopf-Halstumorzellen (M4.2) wurde abgeschlossen. Hierbei zeigte sich kein einheitliches Bild, aber durchaus eine generell stärkere Beeinträchtigung in HPV+-Zellen, obwohl die Cisplatinempfindlichkeit etwa gleich ist (Busch et al 2016). Erste Ansätze zur gezielten Sensitivierung von HPV+-HNSCC durch pharmakologische Hemmung der G2-Zellzykluskontrolle haben sich als vielversprechend erwiesen (Busch et al., im Druck).
- AP5: In einem gemeinsamen interdisziplinären Proseminar mit Prof. Gerald Kirchner (ZNF, Uni Hamburg) wurden die Unfallabläufe, Emissionen und gesundheitlichen Folgen der größeren nuklearen Unfälle der letzten Jahrzehnte erarbeitet. Die kontinuierliche Aktualisierung und Forschungsvernetzung der anderen Lehrinhalte wurde fortgeführt.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Weitere Arbeiten zur Identifizierung von Reparaturdefekte und geeigneter Biomarker.
- AP2: Etablierung von Biomarkern für HR-Defekte in Brusttumoren.
- AP3: Weitere Untersuchungen zur strahlensensibilisierenden Wirkung, dem zu Grunde liegenden Mechanismus und Identifikation der Targets des Multikinaseinhibitors Sorafenib.
- AP4: Identifikation von robusten Biomarkern für DDR und DSB-Reparatur in HPV-pos HNSCC.
- AP5: Fortführung der Aktualisierung und interdisziplinären Vernetzung des Lehrprogramms.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Boyd PS, Struve N, Bach M, Eberle JP, Gote M, Schock F, Cremer C, Kriegs M, Hausmann M (2016): Clustered localization of EGFRvIII in glioblastoma cells as detected by high precision localization microscopy. *Nanoscale* 8, 20037-20047
- Busch CJ, Kröger MS, Jensen J, Kriegs M, Gatzemeier F, Petersen C, Münscher A, Rothkamm K, Rieckmann T (im Druck): G2-checkpoint targeting and radiosensitization of HPV/p16-positive HNSCC cells through the inhibition of Chk1 and Wee1. *Radiother Oncol* doi: 10.1016/j.radonc.2016.11.017
- Kriegs M, Kasten-Pisula U, Riepen B, Hoffer K, Struve N, Myllynen L, Braig F, Binder M, Rieckmann T, Grénman R, Petersen C, Dikomey E, Rothkamm K (2016): Radiosensitization of HNSCC cells by EGFR inhibition depends on the induction of cell cycle arrests. *Oncotarget* 7, 45122-45133
- Riedel M, Struve N, Müller-Goebel J, Köcher S, Petersen C, Dikomey E, Rothkamm K, Kriegs M (2016): Sorafenib inhibits cell growth but fails to enhance radio- and chemosensitivity of glioblastoma cell lines. *Oncotarget* 7, 61988-61995

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 034A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt NeuroRad: Ein Ansatz zur Bewertung neurologischer Strahlenschäden, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2014 bis 30.06.2019	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.130.602,80 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Löbrich	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Vorhabensziel dieses Projekts ist die Untersuchung der biologischen Wirkung geringer Dosen ionisierender Strahlung auf das sich entwickelnde Gehirn. Langfristig soll so eine verbesserte Risikoabschätzung für strahleninduzierte neurologische Spätfolgen sowie ein erweitertes Verständnis der molekularen Mechanismen der biologischen Strahlenantwort von neuronalen Stammzellen gewonnen werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1: Dieses Arbeitspaket untersucht die relative Bedeutung der unterschiedlichen Reparaturwege für, durch Strahlung induzierte, DNA Doppelstrangsbrüche (DSBs) während der Differenzierung neuronaler Stammzellen zu Oligodendrozyten, Astrozyten und Neuronen. Darüber hinaus soll auch die Beteiligung unterschiedlicher DNA-Reparaturproteine an den jeweiligen Reparaturwegen in Abhängigkeit des Differenzierungsstatus aufgeklärt werden. Diese Untersuchungen sollen mit der Hilfe von in vitro kultivierten neuronalen Stammzellen durchgeführt werden, die zu den verschiedenen Zelltypen differenziert und zu verschiedenen Differenzierungsstadien bestrahlt werden. Für diese Arbeiten sollen sowohl Zelllinien, als auch frisch isolierte Stammzellen aus der Subventrikulärzone bzw. dem Hippocampus unterschiedlich alter Mäuse verwendet werden. Damit trägt dieses AP zu einem besseren Verständnis zu den sich im Laufe der Embryonalentwicklung beständig verändernden Mechanismen der strahleninduzierten DNA-Reparatur bei.

AP2: Im zweiten AP sollen die im ersten AP gewonnenen Erkenntnisse mit der in vivo Situation verglichen werden. Die Wahl des DNA-Reparaturweges sowie die Beteiligung unterschiedlicher DNA-Reparaturproteine soll nach der Bestrahlung von Wildtyp-Mäusen unterschiedlichen Alters (embryonal bis postnatal) für die verschiedenen Zelltypen des Gehirns untersucht werden. Diese Informationen sollen daraufhin in die geplanten Untersuchungen zur Empfindlichkeit der unterschiedlichen Zelltypen gegenüber Bestrahlung einfließen. Für die detaillierte Untersuchung der Rolle einzelner Proteine auf Reparatur und Überleben sollen zusätzliche Versuche mit Knockout-Mäusen durchgeführt werden. Langfristiges Ziel dieses APs ist es also, den Einfluss von DNA-Reparatur auf das Überleben und die genomische Integrität unterschiedlicher Zelltypen des zentralen Nervensystems nach Bestrahlung zu evaluieren.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Im letzten Halbjahr wurde in diesem Arbeitspaket die Rolle der unterschiedlichen DNA-Reparaturwege (homologe Rekombination (HR), Nicht homologes End Joining (NHEJ), alternatives nicht homologes End Joining (alt-NHEJ)) bei der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen (DNA-DSBs) in neuronalen Stammzellen (NSZs) untersucht. Darüber hinaus wurde die Reparatur von heterochromatischen DNA-DSBs (ATM-abhängige DNA-Reparatur) analysiert. Dafür wurden die jeweiligen Reparaturwege gezielt mittels "small molecule inhibitors" ausgeschaltet. Um eine bessere Einordnung der erzielten Ergebnisse zu ermöglichen, wurde zeitgleich auch die Bedeutung der bereits genannten Reparaturwege in embryonalen Stammzellen (ESZs) und somatischen Zellen (SZs) untersucht. Als Modellsystem für letztere dienten embryonale Mausfibroblasten. Parallel dazu wurden Untersuchungen zur Rolle von ausgesuchten DNA-Reparaturproteinen in ausdifferenzierten Neuronen vorgenommen. Hierfür wurde die Reparatur von ausdifferenzierten Neuronen der Mausretina in Wildtyp- sowie von Mäusen mit Mutationen in bestimmten DNA-Reparaturwegen (DNA-PK-defiziente bzw. ATM-defiziente Mäuse) vergleichend analysiert. Die Ergebnisse zeigen, dass sich NSZs in ihrem Reparaturverhalten nicht wesentlich von SZs, dafür aber deutlich von ESZs unterscheiden. Sowohl in NSZs als auch in SZs führte die Inhibition von ATM in G1- und G2-Phase-Zellen zu einer Beeinträchtigung der langsamen Reparaturkomponente, welche für die heterochromatische DNA-Reparatur verantwortlich ist. Die Inhibition des NHEJ-Faktors DNA-PK beeinflusst dagegen in G1-Phase-Zellen sowohl die langsame als auch die schnelle Komponente, während in G2-Phase-Zellen nur die schnelle Komponente betroffen ist. Das Ausschalten des HR-Faktors Rad51 führt erwartungsgemäß lediglich zu Veränderungen in der langsamen Reparaturkomponente von G2-Phase-Zellen.

Deutliche Unterschiede gegenüber NSZs und SZs ergaben die Untersuchungen der ESZs: In letzteren stellte sich in G1-Phase-Zellen nach DNA-PK Inhibition lediglich ein Defekt in der schnellen Reparaturkomponente ein. Die langsame Komponente war dagegen nicht beeinträchtigt: Die Zellen zeigten eine effiziente Reparatur der bis dahin verbliebenen DNA-DSBs. Diese langsame DSB-Reparatur konnte durch die zusätzliche Inhibition von PARP1 verhindert werden. Dies zeigt, dass es sich bei der hier einsetzenden Reparatur um alt-NHEJ handelt. Immunfärbungen gegen pRPA zeigen dementsprechend auch, dass die so reparierten DNA-DSBs der dafür nötigen Resektion von DNA-Bruchenden unterzogen werden. In NSZs sowie in SZs konnte für die langsame Reparaturkomponente zwar ebenfalls Resektion mittels pRPA-Färbungen nachgewiesen werden, in diesem Fall zeigte die zusätzliche Inhibition von PARP1 jedoch keinen Effekt. Die Reparatur erfolgte hier also weiterhin mittels NHEJ.

Die ebenfalls analysierten ausdifferenzierten Neurone der Mausretina in den verschiedenen Mausstämmen zeigten keine Veränderung mehr gegenüber dem Reparaturverhalten der NSZs: In DNA-PK defizienten Neuronen ist sowohl die schnelle als auch die langsame Komponente betroffen. ATM-defiziente Neurone zeigen eine Beeinträchtigung in der langsamen Reparaturkomponente.

AP2: Im letzten Halbjahr wurden die geplanten *in vivo* Versuche zur Bestrahlung von postnatalen Rad54- bzw. Nek1-defizienten Mäusen, bei denen die DNA-Reparatur mittels homologer Rekombination (HR) nicht funktional (Rad54 Knockout) bzw. evtl. eingeschränkt ist (Nek1 Knockout), erfolgreich abgeschlossen. Für alle Tiere liegen nun genug bestrahlte Exemplare vor, um statistisch gesicherte Aussagen über die unmittelbaren Folgen dieser Defekte treffen zu können. Gleichzeitig konnten im letzten Halbjahr erstmals erfolgreich Bestrahlungen von Embryonen zum Entwicklungsstadium E14.5 durchgeführt werden. Die hierfür benötigten Injektionen von EdU bzw. BrdU waren von den gewählten Konzentrationen ausreichend um eine Bestimmung der Zellzyklusphase, in der sich die zu untersuchenden Zellen zum Zeitpunkt der Bestrahlung befanden, zu gewährleisten. Diese Versuche werden im laufenden Halbjahr fortgesetzt und sollen ebenfalls abgeschlossen werden. Dies ermöglicht einen Vergleich des Anteils, den die Reparatur mittels HR an der gesamten Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen in verschiedenen Entwicklungsstadien (E14,5 vs. P4) ausmacht. Die für diesen Vergleich notwendige Bestimmung des Anteils von HR an der gesamten DNA-Reparatur in P4 Mäusen ist im letzten Halbjahr so gut wie abgeschlossen worden.

Auch in der Bestimmung der Abhängigkeit der nach Bestrahlung verbleibenden DNA-Doppelstrangbrüche von der Zellzyklusphase, in der sich die bestrahlten Zellen zum Bestrahlungszeitraum befunden haben, konnten Fortschritte gemacht werden: S- und G2-Phase-Zellen zeigen deutlich erhöhte residuale Bruchzahlen gegenüber G1-Phase-Zellen. Diese Arbeiten werden in diesem Jahr fortgeführt und sollen abgeschlossen werden.

Die ebenfalls im letzten Halbjahr angestrebten Untersuchungen zur Rolle des alternativen End Joining (alt NHEJ) Reparaturweges in ausdifferenzierten Neuronen konnten ebenfalls vorangetrieben werden. Die für die *in vivo* Experiment zur Verfügung stehenden Inhibitoren für das PARP1-Protein konnten mit der Hilfe von *in vitro* Experimenten an Mausfibroblasten auf Ihre Wirksamkeit getestet werden. Entgegen unserer ursprünglichen Arbeitshypothese stellte sich dabei jedoch heraus, dass diese Inhibitoren in unseren Händen keinen Einfluss auf die Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen in 53BP1-defizienten Mausfibroblasten haben. Diese Zellen sind es jedoch, für die wir eine verstärkte Bedeutung von alt-NHEJ prognostizieren. Allerdings stehen unsere Daten bereits veröffentlichten Resultaten aus anderen Arbeitsgruppen gegenüber, in denen PARP1-Inhibition die Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen in 53BP1-defizienten Zellen beeinträchtigte. Dementsprechend müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden, bevor an eine genauere Untersuchung der *in vivo* Situation gedacht werden kann. Diese Untersuchungen würden dann u. a. zum Vergleich der Situation in neuronalen Stammzellen aus AP1 dienen.

4. Geplante Weiterarbeiten

Unser Befund, dass es in neuronalen Stammzellen im Zuge der langsamen Reparaturkomponente zur Resektion kommt, ist überraschend: Die Resektion von Bruchenden ohne sich anschließende homologe Rekombination wird bislang mit dem Verlust genetischer Information in Verbindung gebracht. Unsere Daten zeigen jedoch, dass dieses Phänomen sogar in embryonalen Stammzellen auftritt, deren genomische Stabilität von entscheidender Bedeutung für das Überleben eines Organismus ist. Dies lässt, zusammen mit anderen Hinweisen aus der Literatur, nun sogar vermuten, dass Resektion die Voraussetzung für einen besonders fehlerfreien Reparaturweg sein könnte. Ein solcher Reparaturweg wäre jedoch nicht nur für stetig proliferierende Stammzellen, sondern auch für Neurone von entscheidender Bedeutung: Neurone haben eine außergewöhnlich lange Lebensdauer, so dass die in dieser Zeit durch fehlerhafte Reparatur auftretenden Mutationen in großer Menge akkumulieren und somit zu Fehlfunktionen oder zur Entartung führen könnten. Gerade diese Zellen würden also vielmehr eine möglichst fehlerfreie Reparatur benötigen. Um diese Hypothese zu testen sollen im nächsten Halbjahr sowohl Neurone auf das Auftreten von Resektion in ihrer langsamen Reparaturkomponente hin untersucht sowie die Bedeutung von Resektion mittels der Untersuchung von embryonalen Stammzellen genauer analysiert werden. Darüber hinaus soll wie geplant das Zellzyklus-Checkpoint-Verhalten von neuronalen Stammzellen mit denen von embryonalen Stammzellen und somatischen Zellen verglichen werden.

Im zweiten Arbeitspaket sollen die begonnenen Tierversuche mit embryonalen Mäusen abgeschlossen werden und die Auswertung der dadurch gewonnenen Daten im Hinblick auf die Bedeutung von homologer Rekombination bezüglich der DNA-Reparatur und des zellulären Überlebens fortgesetzt werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 034B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt NeuroRad: Ein Ansatz zur Bewertung neurologischer Strahlenschäden, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2014 bis 30.06.2019	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 899.352,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Laube	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Vorhabensziel dieses Projekts ist die Untersuchung der biologischen Wirkung geringer Dosen ionisierender Strahlung auf das sich entwickelnde Gehirn. Langfristig soll so eine verbesserte Risikoabschätzung für strahleninduzierte neurologische Spätfolgen sowie ein erweitertes Verständnis der molekularen Mechanismen der biologischen Strahlenantwort von neuronalen Stammzellen gewonnen werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP3: Ziel des Projekts ist die Erfassung der Auswirkungen geringer Strahlendosen auf die DNA-Reparaturkapazität und die physiologische Funktionalität ausdifferenzierter Astrozyten und Oligodendrozyten in vivo und in vitro.
- AP4: In dem vorliegenden Arbeitspaket wird der Einfluss ionisierender Strahlung auf die morphologische und funktionelle Ausbildung von Neuronen und neuronaler Netzwerke während der neuronalen Differenzierung von NSZ untersucht.
- A8: Ziel dieses Arbeitspaketes ist es, anhand verhaltensbiologischer Analysen bestrahlter Mäuse (embryonal bis postnatal) eine Risikoabschätzung niedriger Strahlendosen für die Entwicklung des Gehirns zu ermöglichen. Ein Schwerpunkt der Untersuchungen wird auf der Korrelation neurologischer Auffälligkeiten und von Defiziten im räumlichen Lernen mit dem Bestrahlungszeitpunkt liegen, um besonders strahlenempfindliche Phasen der Entwicklung des Gehirns zu identifizieren.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP3: Die im letzten Bericht beschriebene erfolgreiche Differenzierung der J1-NSC (J1-neural stem cell) Zelllinie ermöglichte es nun die Reparaturkinetik der Deszendenten untereinander und mit der undifferenzierten Zelllinie zu vergleichen. Strahlen-induzierte 53BP1-Foci in Astrozyten wurden auffällig schnell innerhalb der ersten vier Stunden repariert und nahezu vollständig nach 8 h beseitigt. Mittlerweile konnte die Reparaturkinetik von Neuronen und Oligodendrozyten nach Niedrigdosis-Bestrahlung ebenfalls aufgenommen werden. Dabei stellte sich heraus, dass nach einer Bestrahlungsdosis von 500mGy die Neurone ein deutlich höheres 53BP1-Foci Aufkommen zeigen als die Astrozyten. Auch die Reparatur ist bei den Neuronen langsamer und ineffizienter als bei den Astrozyten. In ersten Versuchen wurde nun die Wirkung des Neurotransmitters Glutamat auf die Schadensinduktion und –reparatur untersucht. Die Hypothese ist, dass Glutamat an spezifischen Promotor-Stellen im Genom von Neuronen Doppelstrangbrüche induziert, was zur Folge hat, dass gezielt early-response Gene transkribiert werden. Nach nur einer Stunde Glutamat-Behandlung stieg die Anzahl der Foci in den Neuronen massiv an. Auffällig ist, dass nur in den Neuronen eine Glutamat-bedingte Foci-Induktion zu erkennen ist, nicht jedoch in den Gliazellen. Die Analyse der Reparaturkinetik ergab, dass in Gegenwart von Glutamat durch Strahlung induzierte Foci schneller und besser repariert werden. Die Astrozyten und Oligodendrozyten zeigen hingegen keine Veränderung der Re-

paraturkinetik nach Glutamatbehandlung. Die Ergebnisse weisen stark daraufhin, dass die Reparatur von DBSs in Neuronen durch die Aktivierung von Glutamat-Rezeptoren beeinflusst wird.

AP4: Die bereits zu Beginn des Projektes beschriebene Beobachtung, dass ionisierende Strahlung bereits bei einer Dosis von 500 mGy zu einer Erhöhung des auswärtsgerichteten Kalium-Stroms führt, konnte vor allem mit der Zunahme dieser „delayed rectifier“ Leitfähigkeit in Zusammenhang gebracht werden. Mit Hilfe von Immunfluoreszenzmikroskopischen Aufnahmen konnte eine Veränderung in der Verteilung des Kv1.1 in bestrahlten J1 Zellen festgestellt werden. Interessanterweise tritt diese veränderte Verteilung auch während der ersten Tage des Differenzierungsverlaufs auf. Darüber hinaus zeigen einige der bestrahlten Zellen die Expression des frühen Differenzierungsmarkers Doublecortin. Beides weist auf eine durch Niedrigdosis ausgelöste selbstinduzierte Differenzierung von neuronalen Stammzellen hin.

In dem vorangegangenen Projekt-Report wurde des Weiteren die Hypothese eines durch Photonen-Bestrahlung initiierten NO-Radikal Anstiegs in den neuronalen Stammzellen beschrieben. In dem nun zurückliegenden Projektabschnitt konnten hierzu weitere wichtige Beobachtungen gemacht werden, welche die Hypothese der NO-vermittelten Veränderung in der Ionenkanalaktivität stützen. So wurde 24 Stunden nach NO-Donor (NOC-18) Zugabe ein dosisabhängiger Anstieg der auswärtsgerichteten Leitfähigkeit beobachtet, welcher in Größe und Verlauf der Zunahme nach Bestrahlung entspricht. Ebenso konnten wir, wie nach Bestrahlung mit Photonen, außerdem das Auftreten des Differenzierungsmarkers Doublecortin 72 Stunden nach NO-18 Zugabe detektieren. Eine direkt im Anschluss nach Zugabe des NO-Donor (NOC-7) durchgeführte Messung führte hingegen zu einer Erniedrigung der Kaliumleitfähigkeit, wie auch schon in einer früheren Publikation beobachtet werden konnte. Man kann also davon ausgehen, dass Röntgen-Strahlung und die damit einhergehende NO-Produktion die Anzahl der in der Membran vorhandenen Kanäle beeinflusst.

AP8: Die zweite Stelle für dieses Arbeitsprojekt wurde ausgeschrieben und ab dem 15.01.2017 mit Frau Selina Kahl besetzt. Wie im letzten Zwischenbericht dargelegt, wurden im zweiten Halbjahr 2016 weitere C57bl/6 Mäuse mit 500 mGy Röntgenstrahlen am zehnten Tag nach Geburt (P10) bestrahlt. Zudem wurde die Anzahl der Tiere in der nicht bestrahlten Kontrollgruppe erhöht. Die verhaltensbiologischen Untersuchungen fanden wieder zwei Monate nach Bestrahlung statt. Es konnte bestätigt werden, dass nach einer Bestrahlung bei P10 mit 500 mGy keine Unterschiede in den motorischen Fähigkeiten oder dem Gleichgewicht der Mäuse auftreten. Wie auch schon im letzten Zwischenbericht erläutert, wurden die Mäuse im Anschluss daran im Elevated Zero Maze hinsichtlich ihres Aktivitäts-, Angst- und Explorationsverhaltens untersucht. Auch nach Erhöhung der Gruppengröße konnte in diesem Test gezeigt werden, dass sich die 500 mGy Gruppe nicht von der Kontrollgruppe unterschied. Als nächstes wurde wiederum der Morris Water Maze (MWM) Test durchgeführt, um das räumliche Lernverhalten zu analysieren. Die Auswertung des MWM Tests bestätigt die vorhergehenden Ergebnisse und ergibt insgesamt starke Hinweise auf Defizite im räumlichen Lernverhalten nach einer Bestrahlung mit 500 mGy.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im AP3 soll nun die DSB-Induktion mit Glutamat-Inhibitoren verhindert werden, um die Vermutung zu verifizieren, dass tatsächlich Glutamat ausschlaggebend für die erhöhte Foci-Anzahl in den Neuronen ist. Zusätzlich soll geklärt werden, ob spezifische Gene durch die DSB-Induktion abgelesen werden, dazu soll die Topoisomerase II β inhibiert werden, die entscheidend für die Transkription ist. Außerdem soll mit Hilfe von Immunfluoreszenz-Färbungen die Zusammensetzung der Glutamatrezeptoren identifiziert werden.

Im AP4 soll im nächsten Schritt die Zunahme von Stickstoff-Radikalen nach Bestrahlung auf die Selbst-Erneuerung sowie die Differenzierung von J1 mit Hilfe eines NO-sensierenden Fluoreszenz-Proteins nachgewiesen werden. Des Weiteren soll die Kausalität der hier entwickelten Hypothese in dem folgenden Projektabschnitt überprüft werden, indem sowohl NO-Radikalfänger als auch spezifische Kanalblocker eingebracht werden um die durch Röntgen-Strahlung ausgelösten Effekte rückgängig zu machen.

Im AP8 ist geplant die Strahlungsdosis auf 250 mGy zu verringern um mögliche Effekte bei noch geringerer Dosis zu überprüfen. Des Weiteren sollen histologische Analysen mit Hirngewebe der oben untersuchten Tiere durchgeführt werden, um mögliche Auswirkungen einer Niedrigdosisbestrahlung auf zellulärer Ebene festzustellen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Mehrere Poster-Beiträge zum SfN-Kongress im November 2016 in San Diego.

Zuwendungsempfänger: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Planckstr. 1, 64291 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 034C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt NeuroRad: Ein Ansatz zur Bewertung neurologischer Strahlenschäden, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2014 bis 30.06.2019	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 406.411,00 EUR	Projektleiter: Dr. Ritter	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Die wissenschaftlichen Ziele des Projekts sind einerseits die Verbesserung der Risikoabschätzung für strahleninduzierte neurologische Spätfolgen und zum anderen ein erweitertes Verständnis der biologischen Strahlenantwort von neuronalen Stammzellen (NSZ). Hierzu wird ein großes methodisches Spektrum eingesetzt. Es reicht von der Charakterisierung der molekularen Mechanismen der Strahlenantwort auf Einzelzellebene über die Erfassung von Effekten auf das Gehirngewebe bis hin zur Bewertung längerfristiger neurologischer Folgen für den Organismus. Um diese Ziele zu erreichen, arbeiten am Forschungsvorhaben Partner mit ausgewiesener strahlen- bzw. neurobiologischer Expertise eng zusammen. Da es bisher nur wenige Daten zur Wirkung von dicht-ionisierenden Strahlen gibt, wird im Rahmen unseres Arbeitspaketes der Einfluss von Teilchenstrahlen (z. B. Kohlenstoff- oder Heliumionen) auf die neuronale Entwicklung näher untersucht. Als Modellsystem dienen murine NSZ, die auch von den anderen Verbundpartnern genutzt werden. Ergänzend sind Versuche mit humanen NSZ geplant. Zunächst soll untersucht werden, inwieweit dicht-ionisierende Strahlung die Fähigkeit von NSZ zur Selbsterneuerung und Differenzierung beeinflusst. Weiterhin sollen zytogenetische Untersuchungen durchgeführt werden, um nähere Informationen über die Genauigkeit der DNA-Reparaturprozesse nach einer Strahlenexposition zu erhalten. Da die Migration ein wichtiger Vorgang bei der Bildung des Nervensystems ist, soll die Fähigkeit der NSZ zu wandern in einem „Migrationstest“ gemessen werden. Für alle ausgewählten Endpunkte werden entsprechende Experimente mit Röntgenstrahlen durchgeführt. Neben dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn leistet das Forschungsvorhaben einen wichtigen Beitrag zur Nachwuchsförderung und zum Kompetenzerhalt in der Strahlenforschung. Die jungen Projektmitarbeiter erhalten eine intensive wissenschaftliche Aus- bzw. Weiterbildung mit interdisziplinärer Kompetenz in Strahlenforschung, Neurobiologie, Molekularbiologie und Verhaltensforschung. Weiterhin wird in Vorlesungen und Praktika um potenziellen wissenschaftlichen Nachwuchs geworben.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Verbundvorhaben wird von mehreren Arbeitsgruppen aus drei Einrichtungen, d. h. der Technischen Universität Darmstadt (TUD), dem GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung (GSI) und der Universitätsklinik Erlangen (UE) durchgeführt. Es beinhaltet die folgenden Arbeitspakete (AP):

- AP1: DSB-Reparatur in neuronalen Zellen in unterschiedlichen Differenzierungsstadien (TUD)
- AP2: Strahlenempfindlichkeit neuronaler Stammzellen *in vivo* (TUD)
- AP3: *Self-renewal* und Differenzierung neuronaler Stammzellen (TUD)
- AP4: Morphologie und Funktionalität sich entwickelnder Neurone und neuronaler Netzwerke (TUD)
- AP5: Einfluss von dicht-ionisierender Strahlung auf die neuronale Entwicklung *in vitro* (GSI)
- AP6: Analyse histomorphologischer Veränderungen im Gehirn von bestrahlten Mäusen (TUD)
- AP7: Physiologische Untersuchungen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (UE)
- AP8: Verhaltensbiologische Untersuchungen bestrahlter Mäuse (TUD)

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurde näher untersucht, inwieweit ionisierende Strahlung die Stammzeleigenschaften und die Differenzierungsfähigkeit von NSZ beeinflusst. NSZ, die routinemäßig auf 2-dimensionalen Oberfläche kultiviert werden, wurden mit 1 Gy Röntgenstrahlen bzw. 0.25 Gy oder 0.5 Gy Kohlenstoffionen (ausgedehnter Bragg Peak, LET=Energie 75 keV/μm) bestrahlt. Anschließend wurde unter Mitarbeit einer Masterstudentin die Genexpression (qPCR Analyse) der neuralen Stammzellmarker Nestin, Pax6 und Sox2 über einen Zeitraum von 14 Tagen überprüft. Das Experiment weist darauf hin, dass die getesteten Strahlenbedingungen die Stammzeleigenschaften der NSZ nicht beeinträchtigen. In weiteren Versuchen muss dieser Befund erhärtet werden.

Für die Differenzierung von NSZ zu Neuronen oder Gliazellen wird in der Regel ein dreidimensionales (3D) Modell genutzt, d. h. die Zellen werden als sogenannte Neurosphären (NS) kultiviert. Eine Bachelorstudentin hat zunächst die 3D-Kultivierung für die im Forschungsvorhaben verwendeten NSZ als Massenkultur in Zellkulturflaschen (für Genexpressionsanalyse) oder als einzelne NS in 96-well Platten (zur Bestimmung der NS-Bildungsfähigkeit) optimiert. Erfolgreich wurden NS mit einer vergleichbaren Größe generiert und deren Aggregation minimiert. Erste Expressionsanalysen zeigen, dass 18 Tage alte NS neuronale Marker wie DCX, SNAP25 und SYP exprimieren, während der Astrozytenmarker GFAP und der Vorderhinmarker FoxG1 nicht nachgewiesen wurden. Weiterhin wurde die NS-Bildungsfähigkeit von NSZ nach Röntgenbestrahlung (2 Experimente, Dosisbereich: 0-2 Gy) bestimmt. Wurde der Assay einen Tag nach der Bestrahlung durchgeführt, sank die NS-Bildungsfähigkeit mit zunehmender Dosis ab. Wurde der Assay dagegen 2 Tage nach der Exposition durchgeführt, war eine deutliche Erholung der Zellen erkennbar. Parallel zu diesen Messungen wurde RNA isoliert, um zu überprüfen, inwieweit ionisierende Strahlung nicht nur das Zellüberleben, sondern auch die Differenzierungsfähigkeit der neuralen Zellen in 3D-Kultur beeinflusst. Die Proben sollen in Kürze analysiert werden (siehe Abschnitt 4).

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Experimente zum Zellüberleben und der Differenzierungsfähigkeit von NSZ mit Hilfe des Neurosphärenassays sollen intensiviert werden. Der Schwerpunkt soll dabei auf der Untersuchung der Wirkung von Protonen und Kohlenstoffionen liegen. Die Energien der Ionenstrahlen werden so gewählt, dass sie den Bereich abdecken, der in der Tumorthherapie eingesetzt wird (ca. 50-230 MeV/u für Protonenstrahlen und 85-430 MeV/u für Kohlenstoffionenstrahlen). Es ist geplant, jeweils mindestens fünf Dosen zu applizieren (Dosisbereich: 0.1 bis 2 Gy) und die relative biologische Wirksamkeit (RBW) der Protonen- und Kohlenstoffionenstrahlen zu bestimmen. Die RBW-Werte sollen dann mit Literaturdaten für NSZ und deren differenzierte Abkömmlinge verglichen werden. Weiterhin sollen in den gebildeten Neurosphären die Expression neuraler Marker mit Hilfe der PCR Technik analysiert werden und in Zusammenarbeit mit der Gruppe von Frau Prof. Thielemann (Aschaffenburg) die Studien zur Funktionalität der gebildeten Neurone fortgesetzt werden. Schließlich sollen unsere Forschungsergebnisse zur genetischen Stabilität von bestrahlten NSZ zusammengefasst und publiziert werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Arrizabalaga, O., S. Sadeghi, M. Mayer, J. Baur and S. Ritter: Establishment of human embryonic neural stem cells as in vitro model for radiation risk assessment, GSI Report 2016-1, p 201
 Mayer M, O. Arrizabalaga, S. Ritter, C. Thielemann: Human embryonic stem cell derived neurospheres form functional networks on microelectrode arrays GSI Report 2016-1, p 205
 Munoz Rizzo, L.: Effects of ionizing radiation on mammalian cells, Research Internship Report (2016)
 Ney, D.: Characterization of neural stem cells and neurospheres, Research Internship Report (2016)

Zuwendungsempfänger: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Schloss- platz 4, 91054 Erlangen		Förderkennzeichen: 02 NUK 034D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt NeuroRad: Ein Ansatz zur Bewertung neurologischer Strahlenschäden, Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2014 bis 30.06.2019	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 401.520,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Uder	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel dieses Projektes ist es, durch Kombination anatomischer und funktioneller Daten eine möglichst vollständige in vivo Struktur-Funktions-Charakterisierung des Mausgehirns nach Bestrahlung vorzunehmen. Wir nehmen hiermit eine nicht-invasive Risikoabschätzung strahleninduzierter neurologischer Spätfolgen am Mausmodell vor und zeigen unmittelbar eine translationale Perspektive für die Klinik auf. Die fMRT-Analyse soll funktionelle Veränderungen von Aktivitäten im Gehirn der in utero und postnatal zu unterschiedlichen Zeitpunkten und mit unterschiedlichen Dosen bestrahlten Mäuse liefern. Diese Ergebnisse werden direkt mit den Ergebnissen aus den Verhaltensstudien (AP8) korreliert. Die hochaufgelösten MR Anatomien erfassen die Strukturveränderungen im Gehirn und dienen zunächst als Atlasreferenzsystem sowie zur direkten Integration der histologischen Untersuchungen (AP6). Hiermit können also Gehirnbereiche definiert werden, die funktionell und/oder strukturell Veränderungen aufzeigen und in denen man daher nach Effekten auf zellulär-molekularer Ebene suchen sollte.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Mit adulten Kontrolltieren sowie zukünftig den Ras51 ko Tieren, nach 500 mG bzw. 250 mG P10 Bestrahlung wird zunächst eine „Resting-state“ Aufnahme und anschließend ein fMRT Experiment mit thermisch nozizeptiver Stimulation aufgenommen. Direkt im Anschluss wird nochmals eine „Resting-state“ Aufnahme durchgeführt, um im Vergleich vor und nach nozizeptiver Stimulation, dynamisch-plastische Effekte der Änderungen der Verbindungsstrukturen im Gehirn zu untersuchen. Im Anschluss kann, je nach Befundlage von TP8 (Verhalten), eine Charakterisierung der anderen sensorischen Systeme in einem fMRT Experiment mit multimodaler Stimulation erfolgen. Abschließend wird eine höheraufgelöste Anatomie an den Positionen der funktionellen Bilddaten aufgenommen. Die Daten werden quantitativ mit besonderem Fokus auf die Graphtheorie ausgewertet und entsprechend visualisiert. Auf Ebene der Gruppenstatistik erfolgt synergetisch die Zusammenführung der Ergebnisse aus den anderen TPs, insbesondere die zellulären in vivo Daten aus TP2, die Standardhistologie aus TP6 und die Verhaltensdaten aus AP8.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In einer ersten experimentellen Phase wurden 5 Mäuse 10 Tage P10 mit 500 mGray bestrahlt und im adulten Zustand sowohl ihr Verhalten (AG Laube) als auch Veränderungen in der zentralnervösen Prozessierung von Schmerz mittels BOLD fMRT und Verhalten (AG Hess) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (n=5) untersucht. Hierzu wurden die Tiere im MR-Scanner mit 40 °C und 45 °C sowie nozizeptiven 50 °C und 55 °C Hitzereizen stimuliert. Anschließend wurde die mittels einer GLM determinierte stimulus-spezifische Gehirnaktivierung sowie die Konnektivität zwischen den aktivierten Regionen analysiert. Zusätzlich wurden die Tiere eine „Resting-state“-Messung ohne Stimulation unterzogen und mit dem zuvor etablierte „MultiSeed“-Verfahren untersucht. Trotz der geringen Anzahl konnten z. T. signifikante Unterschiede zwischen bestrahlten und nichtbestrahlten Tieren sowohl im „Resting-state“ als auch bei Schmerzprozessierung festgestellt werden. Die „Resting-state“-Netzwerke der bestrahlten Tiere waren vor allem im Bereich des „Default mode“-Netzwerkes beeinträchtigt und weisen insgesamt einen niedrigeren „Small-World-Index“, i.e. geringerer Informationsfluss auf als die der Kontrolltiere. Bei der Schmerzprozessierung zeigen die bestrahlten Tiere eine verstärkte Beteiligung subkortikaler Strukturen (v. a. Thalamus) und eine reduzierten Einfluss von Kortex und Hippocampus. Dies gilt sowohl für die stimulus-spezifische Aktivierung als auch für die Konnektivität. Zur besseren statistischen Absicherung der oben beschriebenen Effekte wurde die Anzahl der Tiere zunächst um je 6 auf insgesamt 11 Tiere für die 500 mGray Gruppe erhöht. Weiterhin wurden die ersten 5 Tiere mit 250 mGray P10 gemessen und werden z. Zt. ausgewertet. Zudem wurden die Verhaltensversuche für die Bestimmung der individuellen Hitzeschmerzschwelle der Tiere der „Hargreaves-Test“ sowie für die mechanische Schwelle der von-Frey-Test für alle gemessenen Tiere durchgeführt. Am Ende der funktionellen fMRT Experimente wurden die Tiere perfundiert, hochaufgelöst im MRT anatomisch gescannt und abschließend zur histologischen Untersuchung nach Darmstadt gebracht.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Publikation zu dem etablierten „Resting-state“-Analyseverfahren ist fertig und wird eingereicht. Ende März 2017 kommen weitere 9 Tiere mit 250 mGray P10 Bestrahlung zur fMRT Untersuchung aus Darmstadt und werden mittels Verhaltenstest, fMRT sowie hochaufgelöstem MRT untersucht. Als nächstes werden die gleichen Bestrahlungen bei den Rad51ko Mäusen durchgeführt und wiederum mittels Hargreaves/von-Frey Verhaltenstests und (f)MRT untersucht. Weiterhin befinden sich die hochaufgelösten anatomischen Daten in der VBM Prozessierungspipeline, was noch einige Zeit in Anspruch nehmen wird.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Erfreulicherweise bekamen wir für unseren Posterbeitrag mit den ersten 500 mGray Tieren auf dem deutschen Schmerzkongress 2016 in Mannheim den Posterpreis zugesprochen. Die Daten sind auch auf der diesjährigen ISMRM zur Präsentation angenommen.

Zuwendungsempfänger: Universität des Saarlandes, Campus, 66123 Saarbrücken	Förderkennzeichen: 02 NUK 035A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Marker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt A	
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung	
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2014 bis 31.12.2018	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016
Gesamtkosten des Vorhabens: 613.602,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Rube

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Ziel dieses Forschungsverbundes ist es, durch den Nachweis spezifischer DNA Reparaturfoci (RF) biologische Marker für die individuelle Strahlenempfindlichkeit bzw. das individuelle Strahlenrisiko zu etablieren. Dementsprechend sollen in zusammenhängenden Untersuchungen die wissenschaftlichen und technischen Voraussetzungen für die klinische Anwendung von RF geschaffen werden:

AP2: Akkumulation von RF nach Niedrig-Dosis-Bestrahlung

Im Rahmen einer protrahierten Niedrig-Dosis-Bestrahlung soll die Akkumulation von RF in verschiedenen Normalgeweben unter Verwendung von Mausstämmen mit unterschiedlicher Reparaturkompetenz untersucht werden. Insbesondere soll analysiert werden, in welchem Ausmaß DNA Schäden in den ausdifferenzierten Funktionszellen und gewebespezifischen Stamm- und Vorläuferzellen verschiedener Organgewebe nach repetitiver Strahlenexposition mit sehr niedrigen Dosen akkumulieren. Darüber hinaus sollen die biologischen Auswirkungen einer DNA Schadensakkumulation hinsichtlich Zellfunktion sowie die pathophysiologischen Konsequenzen einer wiederholten Strahlenexposition mit niedrigen Dosen hinsichtlich der Organfunktion analysiert werden.

AP4: Akkumulierte RF als Marker des Normalgeweberisikos

Bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren soll untersucht werden, inwieweit unter einer Radiotherapie akkumulierende RF in Blutlymphozyten, Normal- und Tumorgewebe als Indikator für das individuelle Normalgeweberisiko bzw. Tumoransprechen genutzt werden können. Während der fraktionierten Radiotherapie soll die Akkumulation von RF in den Blutlymphozyten, den Normalgewebs- und Tumorzellen bestimmt und mit der Bestrahlungsdosis, dem Bestrahlungsvolumen, den individuell aufgetretenen Nebenwirkungen, der applizierten Chemotherapie sowie dem jeweiligem Therapieansprechen korreliert werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP2: DNA Reparatur-profiziente und -defiziente Mäuse werden täglich bis zu 10 Wochen mit niedrigen Dosen (100 mGy bzw. 10 mGy) bestrahlt. Nach 2, 4, 6, 8 bzw. 10 Wochen werden in den verschiedenen Organ Geweben (Gehirn, Haut, Herz, Lunge, Niere, Testis) die RF sowohl in ausdifferenzierten Funktionszellen als auch in Gewebe-spezifischen Stammzellen (spermatogonische Stammzellen in Testis, epidermale Stammzellen der Haarbalgregion) ausgezählt und charakterisiert, um eine potentielle Akkumulation von DNA Schäden zu erfassen. Es sollen mögliche Unterschiede in der Akkumulation von RF in den verschiedenen Funktionszellen und insbesondere in den langlebigen Stamm-/Vorläuferzellen untersucht und zusätzlich mittels der Transmissions-Elektronen-Mikroskopie (TEM) charakterisiert werden.

AP4: Bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren wird vor Therapiebeginn durch die Bestimmung von RF in ex-vivo bestrahlten Blutlymphozyten die individuelle DNA Reparaturkapazität und somit die Strahlenempfindlichkeit des einzelnen Patienten bestimmt. Während der fraktionierten Radiotherapie werden persistierende RF durch wöchentliche Blutanalysen bestimmt und die potentiell akkumulierenden RF mit der individuellen Reparaturkapazität eines Patienten (gemessen anhand prätherapeutisch gewonnener, in vitro bestrahlter Blutlymphozyten) korreliert. Auch soll geprüft werden, inwieweit die im Normal- bzw. Tumorgewebe akkumulierten RF mit der Normalgewebsreaktion bzw. dem Tumoransprechen korrelieren.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP2: Am Linearbeschleuniger erfolgte die tägliche Niedrig-Dosis-Bestrahlung mit 100 mGy bei juvenilen und adulten C57BL6 Mäusen über einen Zeitraum von 4 Wochen. Nach 1, 2, 3 bzw. 4 Bestrahlungswochen wurden die Tiere 72 Stunden nach der letzten Strahlenexposition zur Organentnahme getötet. Um Langzeitschäden zu erfassen, wurden darüber hinaus Versuchstiere 1, 3, bzw. 6 Monate nach der letzten Bestrahlung (20 x 100 mGy) getötet. In der Immunfluoreszenz-Mikroskopie konnten durch Stammzellmarker (DCX, SOX2) die unterschiedlichen neuronalen Stamm-/Vorläuferzellen in der Hypocampusregion des Gehirns identifiziert und quantifiziert werden. Zur Erfassung einer potentiellen Akkumulation von DNA Schäden erfolgte die Quantifizierung der RF in den Neuronen des Kortex und der Hypocampusregion im adulten und juvenilen Gehirn. Um den Einfluss einer fraktionierten Niedrig-Dosis-Bestrahlung auf die hippocampale Neurogenese zu erfassen, wurden Proliferation und Apoptose durch Immunfluoreszenzfärbungen für Ki67 bzw. Caspase-3 erfasst. Die funktionelle Integration neu gebildeter Neurone im Dentate Gyrus wurde durch die Flächenmessung DCX-positiver Dendriten ermittelt. Um die Bedeutung der Mikroglia für eine potentielle Neuroinflammation im Rahmen der fraktionierten Niedrig-Dosis-Bestrahlung zu untersuchen, wurden die iba1-positiven Mikrogliazellen ausgezählt.
- AP4: Bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren wurden vor und während der Radiotherapie Blutproben gewonnen, und die RF wurden in den in-vitro bzw. in-vivo bestrahlten Blutlymphozyten quantifiziert. Die ermittelten Foci-Werte wurden mit der applizierten Bestrahlungsdosis, dem entsprechendem Bestrahlungsvolumen, den individuell aufgetretenen Nebenwirkungen sowie der applizierten Chemotherapie korreliert. Darüber hinaus wurden diese strahleninduzierten DNA Schäden mit Hilfe der Transmissions-Elektronenmikroskopie (TEM) in der Chromatin-Ultrastruktur charakterisiert. Die Ergebnisse werden zu einem Manuskript zusammengefasst.
- Bei einem Patienten mit Li-Fraumeni Syndrom (TP53 Mutation), der aufgrund eines spinal metastasierendem Hirntumors eine kraniospinale Bestrahlung erhielt, wurden die Foci in den Blutlymphozyten wöchentlich während sowie nach der Radiotherapie bestimmt. In den Blutlymphozyten war eine deutliche Akkumulation von DNA Schäden zu beobachten. TEM-Analysen der Blutlymphozyten zeigten zahlreiche unreparierte DNA Schäden. mFISH Untersuchungen ergaben zahlreiche, komplexe Chromosomen-Aberrationen infolge der Radiotherapie, als Ausdruck einer genomischen Instabilität. Die Ergebnisse wurden in einem Publikationsmanuskript zusammengefasst und eingereicht.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP2: Im Rahmen der Gehirnentwicklung soll der Einfluss einer fraktionierten 100mGy-Bestrahlung auf die Anzahl der verschiedenen Stamm- und Vorläuferzellen sowie auf die neuronale Vernetzung untersucht werden. Mit dem Nukleotidanalogen 5-Bromo-2-Deoxyuridin (BrdU), welches den Versuchstieren systemisch injiziert wird, soll die Zellneubildung unter fraktionierter Niedrig-Dosis-Bestrahlung mithilfe spezifischer BrdU-Antikörper immunhistochemisch nachgewiesen werden.
- AP4: Durch systematische in-vitro-Untersuchungen soll die Induktion und Reparatur von DNA Schäden vergleichend in Normalgewebs- und Tumorzellen nach Strahlenexposition durch die Foci-Quantifizierung mittels IFM und deren ultrastrukturelle Charakterisierung mittels TEM untersucht werden. In Kooperation mit der AG C. von Neubeck/M. Krause werden auch in FADU Xenograft-Tumoren die RF vor und nach Strahlenexposition in unterschiedlich oxygenierten bzw. proliferierenden Tumorregionen bestimmt und mittels TEM ultrastrukturell charakterisiert.

5. Berichte, Veröffentlichungen

- Persistent DNA damage in spermatogonial stem cells after fractionated low-dose irradiation of testicular tissue. Grewenig A, Schuler N, Rube CE. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92 (5): 1123-1131
- Ultrastructural insights into the biological significance of persisting DNA damage foci after low doses of ionizing radiation. Lorat Y, Schanz S., Rube CE. *Clin Cancer Res*. 2016 Nov 1;22(21):5300-5311
- Clustered double-strand breaks in heterochromatin perturb DNA repair after high linear energy transfer irradiation. Lorat Y, Timm S, Jakob B, Taucher-Scholz G, Rube CE. *Radiother Oncol*. 2016 Oct;121(1):154-161
- Increasing genomic instability during cancer therapy in a patient with Li-Fraumeni syndrome. Schuler N, Palm J, Schmitz S, Lorat Y, Rube CE. *Radiation Oncology* 2017, submitted

Zuwendungsempfänger: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20251 Hamburg		Förderkennzeichen: 02 NUK 035B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Marker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2014 bis 31.12.2018	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 820.920,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Dikomey	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel der beiden Projekte AP3 und AP6 ist es Reparaturfoci als Marker der individuellen Strahlenempfindlichkeit zu etablieren sowie Reparaturfoci als Marker der genomischen Instabilität bzw. der homologen Rekombination zu etablieren.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP3:

Versuch V3.1: Reparaturfoci als Marker der individuellen Strahlenempfindlichkeit

Versuch V3.2: Verschiebung der DSB-Reparatur zum PARP-EJ

Versuch V3.3: Etablierung eines Tumorzellarrays

Versuch V3.4: RF in Tumorbiopsien nach ex-vivo Bestrahlung

AP6:

Versuch V6.1: Genomische Instabilität von Tumorzellen

Versuch V6.2: Genomische Instabilität von Normalzellen

Versuch V6.3: Zelluläre Strahlenempfindlichkeit von Tumorzellen

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP3, V3.3 und V3.4:

Die Analyse von Reparaturfoci und Charakterisierung der DSB-Reparatur am Array aus 30 Tumorzelllinien und an Tumorbiopsien wurde weiter fortgesetzt. Die kombinierte Analyse von Markern für Proliferation, Hypoxie und Foci in ex vivo-Proben wurde erfolgreich etabliert. Nach initialen Schwierigkeiten sind nun die ersten Experimente mit Reparaturinhibitoren erfolgreich verlaufen.

AP6, V6.3:

Die ersten Versuche zur Bestimmung der zellulären Strahlenempfindlichkeit der verschiedenen Tumorzelllinien wurden begonnen.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP3, V3.3:

Fortführung der Analyse von RF und Charakterisierung der DSB-Reparatur am Array aus 30 Tumorzelllinien.

AP3, V3.4:

Weiterentwicklung funktioneller Tests an aus frischen Tumorbiopsien gewonnenen Proben. Die Analyse von Reparaturphänotypen in ex vivo-Proben soll standardisiert und auf Reproduzierbarkeit getestet werden.

AP6, V6.3:

Durchführung der ersten Versuche zur Bestimmung der zellulären Strahlenempfindlichkeit der verschiedenen Tumorzelllinien.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Bakr A, Köcher S, Volquardsen J, Petersen C, Borgmann K, Dikomey E, Rothkamm K, Mansour WY, (2016): Impaired 53BP1/RIF1 DSB mediated end-protection stimulates CtIP-dependent end resection and switches the repair to PARP1-dependent end joining in G1. *Oncotarget* 7, 57679-57693

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Dresden, Mommsenstr. 9, 01069 Dresden		Förderkennzeichen: 02 NUK 035C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Marker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2014 bis 31.12.2018	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 213.756,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Krause	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Ziel des Vorhabens ist es, durch den Nachweis von spezifischen DNA-Reparaturfoci (RF) biologische Marker für die individuelle Strahlenempfindlichkeit bzw. das individuelle Strahlenrisiko zu etablieren. Dazu soll eine zusammenhängende Untersuchung verschiedener Aspekte in der Anwendung von RF vorgenommen werden.

Ein Bezug zu anderen Arbeitsprojekten (AP) besteht wie folgt:

AP5.1 - AP6 bzgl. zellulärer Strahlenempfindlichkeit der HNSCC (Borgmann, Mansour, UKE2)

AP5.2 - AP4 bzgl. ex vivo Bestrahlung von Gewebebiopsien (Fleckenstein, Rube, UKS2)

AP5.3 - AP7 bzgl. Automatisierung der RF-Detektion (Fritz, Roggenbuck, MED)

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

In Dresden erfolgt die Bearbeitung des AP5: „RF als potentielle Marker der Tumorstrahlenempfindlichkeit“. Unter Nutzung von an der Technischen Universität Dresden etablierten und gut charakterisierten humanen Tumormodellen sowie einer histologischen, Mikromilieu-korrigierten semiautomatisierten Bildanalyse wird das Potential der RF als Biomarker für die Prädiktion der Strahlenempfindlichkeit von Tumoren in vivo bestimmt. Die Methodik wird dabei für den Einsatz an menschlichen Tumorbiopsien sowie für den Hochdurchsatz (High Throughput) weiterentwickelt und validiert, um zukünftig die lokale Tumorkontrolle besser vorhersagen und mögliche Strahlenschäden an gesundem Gewebe einsparen zu können.

AP5.1: Prädiktion der Strahlenempfindlichkeit von Tumoren

An zehn Tumormodellen wird die Anzahl der DNA-RF/Zelle nach Bestrahlung von Tumoren in vivo mittels histologischer, Mikromilieu-korrigierter semi-automatisierter Bildanalyse ermittelt und mit vorhandenen Ergebnissen zur Tumorkontrollwahrscheinlichkeit korreliert.

AP5.2: Etablierung eines Klinik-relevanten ex vivo Assays

An Tumorbiopsien soll ein standardisierter und in der klinischen Routine einfach anwendbarer ex vivo Assay zur Bestimmung der intrinsischen Strahlenempfindlichkeit mittels DNA-RF etabliert werden.

AP5.3: Entwicklung einer „High Throughput“ Methodik

In Zusammenarbeit mit dem Projektpartner Medipan GmbH (AP7) soll ein Verfahren zur automatischen Quantifizierung von RF entwickelt werden, welches an den in AP5.1 und AP5.2 erstellten Bilddateien validiert wird.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP5.1: Prädiktion der Strahlenempfindlichkeit von Tumoren

Die Tumoren von sieben Tumormodellen wurden vollständig immunhistochemisch und mittels Immunfluoreszenz gefärbt; ein weiteres Modell wurde gestartet. Die gefärbten Proben wurden eingescannt bzw. es wurden Stack-Aufnahmen erstellt. Die randomisierte und verblindete Auswertung der RF ist für vier Tumormodelle beendet und für zwei weitere Tumormodelle begonnen.

AP5.2: Etablierung eines Klinik-relevanten ex vivo Assays

Zur Untersuchung der Dosis- und der Zeit-abhängigen DNA-Reparatur mittels RF wurden die Gewebeproben von drei Tumormodellen immunhistologisch und mittels Immunfluoreszenz gefärbt, diese eingescannt bzw. es wurden Stack-Aufnahmen erstellt, und die randomisierte sowie verblindete RF-Auswertung für alle begonnen. Für zwei Tumormodelle ist die Untersuchung zur Dosis- und Zeitabhängigkeit abgeschlossen.

AP5.3: Entwicklung einer „High Throughput“ Methodik

Im Berichtszeitraum haben mehrere Treffen zwischen Medipan und dem UKD stattgefunden. Der Austausch von Bilddateien wurde fortgesetzt.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP5.1: Prädiktion der Strahlenempfindlichkeit von Tumoren

Die histologischen Untersuchungen werden fortgeführt. Nach vollständiger Analyse aller Proben eines Tumormodells erfolgt die Entblindung der Proben und die Korrelation der Ergebnisse mit Daten zur Tumorkontrollwahrscheinlichkeit.

AP5.2: Etablierung eines Klinik-relevanten ex vivo Assays

Die histologischen Untersuchungen werden fortgeführt. Nach vollständiger Analyse aller Proben eines Tumormodells erfolgt die Entblindung der Proben und der Vergleich von ex vivo gewonnenen Daten mit in vivo Experimenten.

AP5.3: Entwicklung einer „High Throughput“ Methodik

Die Frequenz an Projektbesprechungen sowie der Austausch von Bilddateien soll beibehalten werden. Die manuell ermittelten RF Daten aus AP1 und AP2 sollen mit Ergebnissen der entwickelten Software an Immunfluoreszenzbildern verglichen werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Jahrestagung Gesellschaft für Biologische Strahlenforschung, 26.-28.09.2016, Erlangen: The γ H2AX foci assay – improvements for a possible clinical application, von Neubeck et al., Poster
 DKTK Annual Retreat, 10.-11.10.2016, Heidelberg: Prediction of radiation responses via the γ H2AX foci assay: translation for a clinical application, Rassamegevanon et al., Poster
 HZDR PhD Seminar, 17.-19.10. 2016, Oberwiesenthal: Preclinical and clinical evaluation of γ H2AX as potentially predictive biomarker for radiosensitivity, Meneceur et al., Vortrag
 Summer School in Translational Cancer Research, Albufeira, Portugal, 24.-28. Oktober 2016: Preclinical and clinical evaluation of γ H2AX as potentially predictive biomarker for radiosensitivity, Meneceur et al., Poster; Translation of the gammaH2AX (gH2AX) foci assay for clinical use: a study in head and neck squamous cell carcinomas (hHNSCC), Rassamegevanon et al., Poster
 DKTK-/CCCC Workshop: DNA Repair, 25.11.2016. Berlin: The γ H2AX assay – predicting radiation response based on DNA repair capacity, von Neubeck et al., Vortrag

Zuwendungsempfänger: Bundesamt für Strahlenschutz, Willy-Brandt-Str. 5, 38226 Salzgitter		Förderkennzeichen: 02 NUK 035D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Marker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2014 bis 31.12.2018	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 266.628,00 EUR	Projektleiter: Dr. Gomolka	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Ziel dieses Forschungsverbundes ist es, durch den Nachweis spezifischer DNA Reparaturfoci (RF) biologische Marker für die individuelle Strahlenempfindlichkeit bzw. das individuelle Strahlenrisiko zu etablieren. Dementsprechend sollen in zusammenhängenden Untersuchungen die wissenschaftlichen und technischen Voraussetzungen für die klinische Anwendung von RF geschaffen werden.

Der Projektteil D ist Teilprojekt eines Verbundes bestehend aus 8 Arbeitspaketen, welcher von der Universität des Saarlandes koordiniert wird und von Projektpartnern aus Wissenschaft und Industrie in München (BfS), Homburg/Saar (Uni Saarland), Hamburg (Uni Hamburg) und Dresden (Uni Dresden, Firma Medipan) bearbeitet wird:

- AP1: RF als Marker einer chronischen Strahlenexposition
- AP2: Akkumulation von RF bei Niedrigdosis-Bestrahlung
- AP3: RF als Marker der individuellen Strahlenempfindlichkeit
- AP4: Akkumulation von RF in der Strahlentherapie
- AP5: RF als Marker der Tumorstrahlenempfindlichkeit
- AP6: RF als Marker einer genomischen Instabilität
- AP7: Automatisierung der RF-Detektion
- AP8: Qualitätsmanagement

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1 (BfS): RF als Marker einer chronischen Strahlenexposition

Es ist zu klären, ob eine chronische Strahlenexposition zu einer Akkumulation von spezifischen RF führt und außerdem die Induktion von DSB und deren Reparatur verändert. Als Untersuchungskollektiv stehen kryokonservierte Lymphozytenproben von nach Alter und Rauchen angeglichenen 300 hoch (Working Level Month > 300) und 100 niedrig (WLM < 50) exponierten Bergarbeitern zur Verfügung. In einem Teilkollektiv dieser Biobank wird die Strahlenexposition durch chromosomale mFISH-Analyse von 75 repräsentativen Probanden verifiziert. Hierbei werden chromosomale Aberrationen wie Translokationen und dizentrische Chromosomen untersucht. Im gleichen Teilkollektiv werden verschiedene RF analysiert, wie z. B. gammaH2AX, ATM, 53BP1.

- Versuch 1 (V1.1): Akkumulation von RF
Nachweis von verschiedenen RF in einem Kollektiv von 75 gut charakterisierten hoch und niedrig exponierten Bergarbeitern
- Versuch 2 (V1.2): Adaption nach chronischer Exposition
Auswirkung der chronischen Strahlenexposition auf die Zahl der durch in-vitro-Bestrahlung erzeugten Schäden und deren Reparatur
- Versuch 3 (V1.3): Validierung der in-vivo Strahlenexposition mittels mFISH, Vergleich mit RF-Daten

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

V1.1: Der Nachweis von verschiedenen RF mittels Immunfluoreszenz in hoch und niedrig exponierten Uran-Bergarbeitern erfordert eine Methodenetablierung. Dazu sollten verschiedene Proteine, die an der Signalisierung

von DNA-Doppelstrangbrüchen und der Reparatur mittels nicht-homologer Reparatur beteiligt sind, in kryokonservierten G0-Lymphozyten oder in der radiosensitiven, lymphoblastoiden Zelllinie 4060-200 nach akuter Strahlenexposition nachgewiesen werden: γ H2AX, 53BP1, MDC1, MRE11, Rad50, NBS1, pATM, RNF8, Artemis, XRCC4, BRCA1 und Rap80, zusätzlich wurde die Liste um DNA-PK und RIF1. Eine Reparatur-Kinetik zu verschiedensten Zeitpunkten (1 h, 4 h, 6 h, 8 h und 24 h) nach Bestrahlung mit verschiedenen Bestrahlungsdosen (0Gy, 1Gy, 4Gy, 8Gy) wurde erstellt. Dabei zeigte sich jeweils ein Anstieg der RF von γ -H2AX, 53BP1, pATM, MDC1, Rap80 und NBS1 nach Bestrahlung. Für Artemis und BRCA1 konnte nur in der untersuchten Zelllinie eine Foci-Bildung nach Bestrahlung beobachtet werden. Für RNF8 und XRCC4 zeigten sich strahlungsunabhängige Signale, für MRE11 und Rad50 konnten keine Signale beobachtet werden. Als nächstes werden Reparatur-Kinetiken und Dosis-Wirkungs-Beziehungen für diese Proteine erstellt. Zusätzlich wird für jedes Proteine die softwarebasierte und automatisierte Auswertung der RF und der Immunfluoreszenz-Assay technisch angepasst, um optimale und verlässliche Ergebnisse zu erhalten.

V1.2: Die Aussagekraft zur Strahlenempfindlichkeit des RF Assays wird an Lymphozyten von strahlenempfindlichen Kindern überprüft mit acht strahlenempfindlichen Kindern (Ataxia Telangiectasia: ATM Mutation mit klinischer Auffälligkeit, Universität Düsseldorf) und zehn gesunden Kindern im Alter von drei bis 20 Jahren als Kontrollgruppe. Die gesammelten Blutproben wurden mit 1Gy und 4Gy in einer Cs-137 Quelle exponiert und mit einer Sham exponierten Probe verglichen. Nach mFISH-Auswertung wurden für AT-Patienten nach Bestrahlung auf 100 Zellen im Mittel 34 dizentrische Chromosomen, 35 einfache Chromosomenaustausche, 8 komplexe Chromosomenaustausche und 35 Chromosomenbrüche ohne einen Austausch beobachtet. Unbestrahlt zeigen die Zellen der strahlenempfindlichen Kinder eine geringere, aber bereits relativ hohe Anzahl an Chromosomenschäden. Es konnten auf 100 Zellen 5 dizentrische Chromosomen, 7 einfache Chromosomenaustausche, 0,4 komplexe Chromosomenaustausche und 8 Chromosomenbrüche ohne einen Austausch beobachtet werden. Im Vergleich dazu zeigte die Kontrollgruppe nach Bestrahlung auf 100 Zellen im Mittel 16 dizentrische Chromosomen, 13 einfache Chromosomenaustausche, 2 komplexe Chromosomenaustausche und 8 Chromosomenbrüche ohne einen Austausch. Unbestrahlt zeigen die Zellen auf 100 Zellen 0,7 dizentrische Chromosomen, 0,8 einfache Chromosomenaustausche, 0,2 komplexe Chromosomenaustausche und 1,7 Chromosomenbrüche ohne einen Austausch. In der Analyse der Reparaturfoci von γ -H2AX zeigten sich bei der Kontrollgruppe 1 Stunde nach der Bestrahlung mit 1Gy fünf bis zehn Foci pro Zelle. Bei der Auswertung der AT Patienten wurden drei Individuen identifiziert, die eine hohe Anzahl an Foci pro Zelle hatten (8 bis 10) und drei Individuen mit einer deutlich geringeren Anzahl (2-3). Zusätzlich wurde beobachtet, dass alle Individuen der Kontrollgruppe den induzierten Schaden über die Zeit reparieren konnten. AT Patienten mit einer hohen Anzahl an Foci 1 Stunde nach Bestrahlung waren ebenfalls in der Lage den Schaden adäquat zu reparieren. AT Patienten mit einer geringen Foci Anzahl 1 Stunde nach Bestrahlung zeigten eine deutlich schlechtere Reparatur des induzierten Schadens.

Am 25. September 2016 fand das zweite Jahrestreffen des Verbundes im Vorfeld der jährlichen Tagung der Gesellschaft für biologische Strahlenwirkung (GBS) in Erlangen statt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die geplante Weiterarbeit erfolgt nach dem Arbeitsprogramm.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Posterbeiträge:

M. Bucher, U. Roessler, S. Hornhardt, U. Kulka, G. Dückers, P. Lankisch, A. Borkhardt, H.J. Kirlum, C.E. Rübe, E. Meese, Ausrele Kesminiene, M. Gomolka: Genome stability and DNA repair capacity after in vitro irradiation in a small collective of young Ataxia telangiectasia patient. 14th Biennial Meeting of the DGDR „DNA Repair“, 12.-16.9.2016, Essen und 19th Annual Meeting of the Society for Biological Radiation Research, 26.-28.9.2016, Erlangen

Vorträge:

M. Bucher, U. Rößler, S. Hornhardt, U. Kulka, M. Gomolka: Genome stability and DNA repair capacity after in vivo irradiation in a small collective of young Ataxia telangiectasia patients. 5th International Workshop on the Causes of Childhood Leukemia vom 14. bis 16.11.2016, München

M. Bucher: DNA Schadensmarker zum Nachweis individueller Strahlenempfindlichkeit und chronischer Strahlenexposition. Doktorandenkolloquium der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Universitätsklinikum des Saarlandes über den aktuellen Stand der Doktorarbeit, 26.11.2016, Saarbrücken

Zuwendungsempfänger: Medipan GmbH, Ludwig-Erhard-Ring 3, 15827 Dahlewitz		Förderkennzeichen: 02 NUK 035E
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Marker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt E		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2014 bis 31.12.2018	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 723.729,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Roggenbuck	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Vorhabens ist die automatisierte Erkennung und Auswertung von DNA-Reparaturfoci (RF) zur Bearbeitung großer Probenmengen mittels des AKLIDES® Nuk-Systems. Dies beinhaltet die Entwicklung und Testung von Software sowie die Beschleunigung des Analyseablaufs im Vergleich zur manuellen Auswertung. Schwerpunkt ist die Analyse von DNA-Doppelstrangbrüchen in Lymphozyten mittels gammaH2AX. Gemeinsam mit dem Partner BfS (AP1) geht es um Vergleichsuntersuchungen von Proben nach low-dose Strahlenbelastungen bei Bergarbeitern. Der Partner UKE (AP3+AP6) wird in seinen Vorhaben untersuchen, welche Marker zur Erkennung der individuellen Strahlenempfindlichkeit besonders geeignet sind. Die Marker mit dem größten Potenzial sollen bevorzugt in die Software des AKLIDES® Nuk-Systems implementiert werden. In Zusammenarbeit mit dem Partner OncoRay (AP5) soll die Automatisierung des Nachweises von RF im Tumorgewebe etabliert werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP7.1: Analyse von Blutlymphozyten charakterisierter Spender für die Testung von: Reproduzierbarkeit, Stabilität, Sensitivität, Spezifität für den Nachweis von RF
Bestimmung der optimalen Ausgabeparameter
Validierung durch Lymphozytenarray und Proben chronisch exponierter Bergarbeiter (AP1)
- AP7.2: Automatisierung des Nachweises verschiedener RF für Tumorklinien (AP6)
Anwendung bei individueller Strahlenempfindlichkeit und genomischer Instabilität
- AP7.3: Automatisierung des RF Nachweises für Tumorgewebeschnitte (AP5) und für Tumorkarray (AP6)
Implementierung und Testung verschiedener Ausgabeparameter

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Vom Projektpartner OncoRay wurden umfangreiche Bilddaten zur Verfügung gestellt die systematisch in das entwickelte Software-Framework eingelesen wurden. Neben der Bildeingabe ist auch die automatische Bildaufnahme inklusive Ansteuerung der Gerätetechnik sowie Bildparametereinstellung abgeschlossen.

Anhand dieser Bilddaten wurde ein neues Verfahren basierend auf Heat-Maps entwickelt und implementiert um die Gewebeverläufe in fluoreszenzmarkierten Gewebeschnitten zu analysieren. Die Schwierigkeit bestand vor allem in der Heterogenität und häufig nicht eindeutigen Charakterisierbarkeit der Gefäße. Hierbei wurden in Absprache mit dem Projektpartner relevante Teilmerkmale beschrieben und in Form einzelner Heatmap-Regionen extrahiert. Diese Heatmap-Regionen beschreiben über Wahrscheinlichkeiten die Lage des Gefäßes anhand eines Merkmales. Durch die anschließende Überlagerung der einzelnen Heatmap-Regionen gelang eine Detektion des Gewebeverlaufes mit hoher Korrelation zu den manuellen Analyseergebnissen welcher als Vorbefund vorlag. Anschließend wurden an das detektierte Gefäß angrenzende Zellkerne über die Lage im 2D Raum beschrieben und hinsichtlich morphologischer Merkmale geeignete Zellkerne für die yH2AX Analyse ausgewählt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im weiteren Verlauf sollen die extrahierten Zellkerne hinsichtlich ihrer Doppelstrangbrüche bei verschiedenen Dosisseinheiten analysiert und charakterisiert werden. Versuchsreihen mit verschiedenen. Aufnahmemodalitäten für die Darstellung und Optimierung der Doppelstrangbrüche sind eingeplant. Hierbei ist vor allem der Abgleich mit den Vorbefunden notwendig. Umfangreiche Bilddaten stehen vom Projektpartner zur Verfügung. Des Weiteren ist geplant neue Proben mit dem entwickelten Framework zu erfassen und durch Überlagerung von Hellfeld und Fluoreszenzaufnahmen adäquat zu beschreiben.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Statustreffen, 26.09.2016 Präsentation aktueller Stand, Vortrag, Alexey Elimport
Projekttreffen 10/2016 und 12/2016, Dresden/Oncoray,
Vorbereitung einer gemeinsamen Publikation

Zuwendungsempfänger: IUF - Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gGmbH, Auf'm Hennekamp 50, 40225 Düsseldorf		Förderkennzeichen: 02 NUK 036AX
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KAUVIR: Kombination statt Addition – UV bis IR Strahlung in der Krebsentstehung und Alterung, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2015 bis 31.08.2019	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 892.529,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Boukamp	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

UVA, -B, sichtbares Licht (VIS) und Infrarot (IR) haben jeweils ein unterschiedliches biologisches Wirk- und Schädigungsprofil. Für das Verständnis der schädlichen Wirkung für den Menschen und einer daraus resultierenden relevanten Risikoabschätzung ist es essentiell, die kombinierte Aktion von UV- bis IR-Strahlung in ihrer biologischen Wirksamkeit in Modellsystemen der Haut zu untersuchen. Durch die Analyse unterschiedlicher Parameter in 2D- und Gewebe-relevanten 3D organotypischen Kulturen (OTK) sowie in vivo in der Mauhaut wollen wir die Wirkmechanismen kombinierter Strahlung auf zellulärer und (epi)genetischer Ebene aufklären.

Dafür wird eine kombinierte und bezüglich UVA und -B Strahlenintensität variable Strahlenquelle für alle AGs entwickelt. Die Forschungsschwerpunkte der Verbundpartner sind: Gewebe- und Telomerlängenregulation (AG1), epigenetische Kontrolle zellulärer Funktionen auf DNA- bzw. Histon-Ebene (AG2), IR-Signaling, Mitochondrienintegrität und AhR-Signaling (AG3), DNA Reparatur und Damage Signaling (AG4). Die enge Zusammenarbeit der interdisziplinär aufgestellten AGs schafft Synergieeffekte, die neben der wissenschaftlichen Diskussion den Austausch von Methoden und Materialien, gemeinsame Publikationen sowie die Ausbildung von Nachwuchswissenschaftlern betreffen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Im Teilprojekt A werden folgende Arbeitspakete bearbeitet:

- 2.1) Führt chronische Kombinationsbestrahlung mit UV-VIS-IR zur tumorigenen Transformation der HaCaT Zellen? • genetisches Profil/Tumorbildung/Invasion
- 2.2) Welche Rolle spielt die Gewebeorganisation für das Schadensprofil durch eine Kombinationsbestrahlung? • Störungen von Gewebsorganisation und Differenzierung/Proliferation und Apoptose/Induktion einer Schadenskaskade/Telomerlängenregulation in Epidermis und Dermis.
- 2.3) Welche Rolle spielen Alters-abhängige Veränderungen in der dermalen Matrix auf das epidermale Schadensprofil nach Kombinationsbestrahlung? • AGE-OTKs: Keratinozyten mit gealterten Fibroblasten/HaCaT Zellen mit gealterten Fibroblasten (Invasion)
- 2.4) Welche Rolle spielen off Target Effekte der Immunsuppressiva für die Entstehung von UV-induzierten Hautcarcinomen? • Langzeitbehandlung (10 Wochen) von HaCaT Zellen mit Cyclosporin A/Einfluss von auf die Epithel-Mesenchym Interaktion (RNA Expressionsanalyse)/Einfluss von Cyclosporin A plus Kombinationsbestrahlung mit UV-VIS-IR

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

2) • Ein Verifizierungs-OTK Experiment mit den unterschiedlichen Seren wurden durchgeführt. Dieses bestätigte die unterschiedlichen Phänotypen. Speziell zeigte es die Anhängigkeit der Invasionsfähigkeit der Tumorzellen vom Serum. Darüber hinaus wurden die RNA Expressionsanalysen von OTK Ansätzen in zwei unterschiedlichen Seren weiter aufgearbeitet. Dies bestätigte, dass trotz gleichem Aufbau und gleicher Zellen (identische Fibroblasten und Keratinozyten) das Expressionsprofil signifikant differierte. So bestand z. B. ein vierfacher Unterschied in der Zahl differentiell exprimierter Gene. Hierzu gehörte auch die starke Suppression später Differenzierungsgene in einem Serum, was natürlich einen direkten Einfluss auf die terminale Differenzierung des Epithels in dieser OTK hatte. Gleichermaßen waren Gene, die unter den Begriffen Zellbewegung, Migration und Invasion zusammengefasst werden, konträr reguliert.

Funktionelle Analysen zur Proliferation und Differenzierung mittels Immunfluoreszenz, die für die Fertigstellung der Publikation erforderlich sind, wurden begonnen und werden jetzt vervollständigt.

Material der OTKs wurde nach Buxtehude gesendet für den Nachweis der Schädigung (CpD, Damage Foci) und bezüglich der epigenetischen Regulation.

Die erste Lampe wurde am IUF implementiert und Vorversuche zur Bestrahlung von OTKs begonnen.

2.2) • Das Wiederholungsexperiment zur chronischen Bestrahlung (3x/Woche für 4W) der dermalen Äquivalente (DEs) mit UVA konnte erfolgreich abgeschlossen werden. Zusammenfassend kommt es durch die Bestrahlung von 2 bis 8 J/cm² zu einem ca. 10 %igen Vitalitätsverlust (Verringerung des Metabolismus). Erst ab 10 J/cm² tritt ein deutlicher Verlust (-26 %) auf und steigt bei 12 J/cm² auf -52 % an. Die Abnahme der Fibroblastenzahl bleibt mit ca. 10 % insgesamt konstant. Jedoch weist die Kernmorphologie ab 8 J/cm² deutliche Veränderungen auf. Es kommt zu pyknotischen Kernen speziell im unteren Teil des DEs. Bei 12 J/cm² sind dann alle Kerne pyknotisch. UVA führt selbst bei geringer Dosis zur Telomerverkürzung. Eine darüberhinausgehende Dosisabhängigkeit war jedoch nicht erkennbar.

- Wenn die Fibroblasten zusammen mit Keratinozyten (Hautäquivalent) bestrahlt wurden, zeigte sich interessanterweise ein ganz anderes Bild. Bereits bei einer Strahlendosis von 2 J/cm² UVA kam es zu einem deutlichen Fibroblastenverlust (-35 %) und erreichte bereits bei 6 J/cm² nahezu 100 %. Mit dem Verlust der Fibroblasten korrelierte epidermale Atrophie und ein verringerter Metabolismus (ca. -35 %). Interessanterweise kam es auch nicht zur Telomerverkürzung; eher bestand ein Trend zur Verlängerung.

- Die Bestrahlung mit UVA+B hatte interessanterweise keinen so großen Einfluss auf die Fibroblastenzahl. Es kam zu einer Verminderung aber selbst bei 8 J/cm² UVA + 17 mJ/cm² UVB waren noch 30 % der Fibroblasten vorhanden – offensichtlich genügend, um Epithelatrophy zu verhindern. Entsprechend war auch der Metabolismus wenig beeinträchtigt. Bei geringer UVA+B Dosis kam es zu statistisch signifikanter Telomerverlängerung und nur bei höchster Dosis (8 J/cm² +17 mJ/cm²) zu einer leichten Verkürzung.

- Im Epithel führt UV Bestrahlung zu einer anderen Telomerlängenregulation: durch UVA alleine kam es bei allen Bedingungen zu einer leichten Verlängerung. Mit UVA+B dagegen nur bei der geringen Strahlendosis (2J/cm² UVA + 4 mJ/cm²). Bei der höchsten Dosis war, wie bei den Fibroblasten eine leichte Verkürzung nachweisbar. D. h. in die Telomerlängenregulation gehen neben der Bestrahlungsdosis und UV Zusammensetzung (UVA versus UVA+B) auch die Interaktion zwischen Epithel und Dermis ein.

2.4) • Um die molekulare Veränderungen der CsA Behandlung zu erfassen, wurden HaCaT OTKs mit CsA (10 µg/ml) für 2 Wochen behandelt und das Epithel einer RNA Expressionsanalyse (Illumina, Core Facility DKFZ) unterzogen. Ebenso wurde von HaCaT-ras A5 Epithelien eine RNA Expressionsanalysen (3 Wochen CsA) durchgeführt. Neben der im Vorbericht dargelegten spezifischen Induktion der Differenzierung in beiden Zelltypen wurden auch Faktoren (DEFB4, CXCL14, IGFL1) analysiert, die die Differenzierung regulieren sollen und die nachweislich in den Kulturen verstärkt exprimiert wurden. Behandlung der Kulturen mit diesen Faktoren führte aber nicht zu verstärkter Differenzierung, d. h. diese Faktoren waren offensichtlich nicht für den Differenzierungsphänotyp verantwortlich.

Ein Aspekt ist auch eine verbesserte Langlebigkeit der HaCaT OTKs durch CsA. Dies konnte durch mehrere Wiederholungsexperimente bestätigt werden (gute Vitalität bis zu 6 Wochen während das Epithel in den Kontrollen bereits nach 4 Wochen atrophisch ist). Um hierfür mögliche regulatorische Konsequenzen zu ermitteln, wurden von 4-Wochen-alten HaCaT Kulturen Genexpressionsanalysen durchgeführt. Als potentiell aktivierte Pathways wurden HGF-, Integrin- und Oncostatin M Signaling angezeigt.

- Immunsuppression durch die Behandlung mit CsA führt zur „Carcinomatous Catastrophe“ mit oft einer Vielzahl von Hautcarcinomen in UV-exponierten Hautbereichen. Um die zusätzliche Rolle von UV Strahlung zu ermitteln, wurden NHEK, HaCaT und HaCaT-ras A5 Zellen in OTKs bei gleichzeitiger Behandlung mit CsA [10 µg/ml] 3x/Woche für 3 Wochen mit UVA+B (5J/cm²//6.25 mJ/cm²) bestrahlt. Die Charakterisierung des ersten Ansatzes ergab keine drastischen genregulatorischen Veränderungen. Möglicherweise wird schon durch UV Bestrahlung die Differenzierung induziert. Durch einen neuen Kooperationsansatz (Dr. Galle, Leipzig) wird es nun möglich, die Expressionsdaten in einer wesentlich profunderen Weise auszuwerten und damit hoffentlich neue und verbesserte Erkenntnisse bezüglich der Regulation durch CsA und UV zu erzielen.

4. Geplante Weiterarbeiten

2) • erste OTK Experiment mit der KAUUVIR Lampe, zur Strahlensitivität und Temperaturkontrolle; • Austausch von OTK Material der Serumexperimente mit Buxtehude für den Nachweis von Schädigung und epigenetischer Regulation für die Zusammenfassung in einer Publikation.

2.2) • Auswertung der chronischen Bestrahlungsexperimente bezüglich Matrixorganisation (Pikro-Siriusrot Färbung) und Damage Pathway Aktivierung (IIF von pATM, γH2AX, PAR und 53BP1) und Analysen zum Mechanismus der Telomerlängenregulation durch UV Bestrahlung.

2.3) • erste Ansätze zu Rolle zur UV-Abhängigkeit bei der Alterung durch die neue Doktorandin

2.4) • Fortführung der Auswertung der RNA Mikroarrayanalysen speziell der UV-behandelten Kulturen in Kooperation mit Dr. Jörg Galle, Leipzig; • Auswertung der RNA Mikroarray Analyse des dermalen Kompartiments der CsA-behandelten Kulturen zum Nachweis der Rolle des Stromas, in Kooperation mit Dr. Jörg Galle, Leipzig; • Verifizierung der RNA Daten.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Vortragseinladungen:

1.-4. September 2016: 7th International Conference on Oxidative Stress in Skin Biology and Medicine Andros, Greece “TGFβ-dependent aging of normal human fibroblasts: A role for chronic UV radiation”

22. September 2016: Deutscher Hautkrebs Kongress Dresden, „AEK meets ADO – EMT, Tumorerinvasion und Angiogenese“ Organisator und Chair des AEK Symposiums

3. Oktober 2016: EACR Conference: Goodbye Flat Biology: 3D Models & the Tumor Microenvironment, „Vemurafenib hyperactivates RAF-MEK-ERK and causes epidermal hyperkeratosis and tumor cell invasion”

Veröffentlichungen – Fertigstellung zur Publikation

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 31.08.2019	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 891.400,00 EUR	Projektleiter: Dr. Greinert	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Der Zusammenhang der einzelnen spektralen Komponenten im solaren Spektrum ist komplex und im Einzelnen nicht verstanden. Durch den Einsatz der Kombinationsstrahlung soll besser verstanden werden, wo Unterschiede zur Einzelbestrahlung auftreten und Erkenntnisse gewonnen werden, wie sich solare Strahlung in ihren biologischen Effekten von eher „artifizierter“ Einzelbestrahlung unterscheiden kann. Ziel der Arbeiten ist es, die Bedeutung von zellulären Antworten und Reparaturprozessen für die Hautkrebsentstehung nach Induktion von UV-Schäden durch Kombinationsstrahlung (UV-VIS-IR) im Detail zu erforschen. Dazu ist es notwendig, (i) die Schadensinduktion und im besonderen Maße die nachfolgende DNA-Reparatur nach Kombinationsstrahlung im Vergleich zu anderen UV-Strahlenqualitäten (UVA und UVB) zu untersuchen; (ii) unterschiedliche Expositionsmuster (chronisch vs. akut) miteinander zu vergleichen; (iii) UV-VIS-IR-induzierte epigenetische Veränderungen in „nativem Material“ und in Zelllinien aus Tumormaterial zu charakterisieren; (iv) molekulare und zelluläre Antwort mittels Ausschalten oder Aktivierung von Schlüsselfaktoren zu beeinflussen. Es ist das Ziel, bei den Punkten (i) – (iv) insbesondere den Einfluss von microRNAs und epigenetischen Faktoren (DNA-Methylierung, Histon-Methylierung) zu bestimmen.

In Kooperation mit AG1 (Heidelberg) werden Zellkulturproben (humane Keratinozytenzelllinie) und OTKs (organotypische Kultur) untersucht, die mit einer chronischen oder akuten Kombinationsbestrahlung behandelt sind. In Kooperation mit AG3 (Düsseldorf) werden Schadeninduktion und Reparatur der in vivo mit UV-VIS-IR bestrahlten Mausproben untersucht. Die Messungen zu Reparaturkinetiken und Histonmodifikationen werden eng mit AG4 (Darmstadt) koordiniert.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Untersuchung der epigenetischen Veränderungen (z. B. globale DNA-Methylierung, Promotor-Methylierung oder Histonmodifikationen) und der Expressionsänderungen von microRNAs nach chronischer oder akuter Bestrahlung mit einer UV-VIS-IR Kombinationsbestrahlung.
- AP2: Charakterisierung der epigenetischen Veränderungen in „nativem Material“ und in Zelllinien aus Tumormaterial.
- AP3: Untersuchung welche Faktoren und Mediatoren nach UV-VIS-IR auftretende epigenetische Modifikationen bewirken.
- AP4: Messung von Reparaturkinetiken nach Kombinationsbestrahlung.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP2: Erweiterte Bestimmung der Promotormethylierung und Transkriptionsanalyse krebsrelevanter Gene in den sieben SCC-Zelllinien und nativen Geweben.

Ergebnisse: Bei der globalen Methylierung konnte im Vergleich zur HaCaT Zelllinie eine Hypomethylierung bei vier der sieben SCC-Linien (Met-1, Met-2 und Met-4 und SCL-II) detektiert werden. Der Methylierungsgrad liegt bei diesen vier SCC-Linien zwischen 32 % und 45 %, während HaCaT Zellen eine Methylierung mit 54 % aufweisen. Eine globale Hypomethylierung, ein wichtiges Merkmal für die Krebszellen, konnte auch bei fünf der sechs nativen SCC-Tumoren festgestellt werden (~ 40 % in den Tumoren versus ~ 65 % in den Hautproben). Auch die Promotor-Methylierung für die „epigenetischen Schreiber“ (epigenetic writers, DNMT1, DNMT3a, DNMT3b) wurde bestimmt. Eine niedrige Methylierung mit ~ 3 % für DNMT1 und eine hohe Methylierung mit 95 % für DNMT3a konnte sowohl in den SCC Linien als auch in HaCaT gemessen werden. Auch bei den nativen Geweben konnte kein abweichender Methylierungsgrad in den SCC Tumoren detektiert werden. Im Gegensatz zu DNMT1 und DNMT3a konnte eine aberrante Promotor-Methylierung für DNMT3b in fünf SCC-Linien detektiert werden. Met-2, SCL-I und SCL-II zeigen im Vergleich zu der HaCaT-Linie eine Hypermethylierung und Met-1 und SCC-13 zeigen eine Hypomethylierung. In dem nativen SCC Material ist die Methylierung für DNMT3b nicht verändert. Abweichende Promotor-Methylierung für hTERT, p16, miR-124-3p und miR-203a-3p konnte auch in einzelne SCC Linien, und in SCC Gewebeproben beobachtet werden. Keine Methylierungsänderung konnte für EZH2, XPB und XPC in SCC Linien und in SCC Tumorgewebeproben detektiert werden. Anschließend wurde die Transkription von den drei DNMTs bestimmt. In SCC Linien ist die Transkription von DNMT1 und DNMT3a unverändert. DNMT3b ist in SCL-I, SCL-II und SCC-13 hochreguliert und in Met-2 runterreguliert. In nativen SCC Tumoren konnte eine Reduzierung der DNMT1 Transkription ungefähr um das zweifache gemessen werden. Die Transkription von DNMT3a und DNMT3b ist in SCC Tumoren nicht verändert. Es konnte keine Korrelation zwischen der Transkriptionsänderung von DNMT3b in Zelllinien und DNMT1 in Tumorgeweben mit dem Methylierungsstatus des Promotors festgestellt werden. Es konnte allerdings eine positive Korrelation zwischen der globalen Hypomethylierung mit der Reduzierung des DNMT1-Transkripts hergestellt werden.

AP3: Messung der DNMT-Aktivität in den sieben SCC-Zelllinien und zwei nicht-pathogenen Keratinozyten-Ziellinien HaSk-pw und HaCaT.

Ergebnisse: Die beiden Keratinozyten-Ziellinien HaSk-pw und HaCaT weisen annähernd die gleiche DNMT-Aktivität auf. Die Analyse der DNMT-Aktivität der SCC-Linien zeigt in ersten Ergebnissen, dass sie in zwei Gruppen geteilt werden können. Die Met-Linien des Primärtumors (Met-1) und des Rezidivs (Met-2) desselben Patienten zeigen im Vergleich zu den Keratinozyten-Zelllinien eine leicht verringerte Aktivität, die in der Lymphknoten-Metastase (Met-4) leicht erhöht ist. Dagegen zeigen die vier SCC-Linien verschiedener Patienten eine allgemein erhöhte DNMT-Aktivität. Besonders interessant dabei ist, dass der DNMT-Aktivitätslevel mit Zunahme des Differenzierungsgrades der Tumoren ansteigt. Somit zeigte die SCC-13 Linie, die am meisten differenziert ist, die höchste DNMT-Aktivität und die SCL-II Linie (am wenigsten differenziert) die niedrigste DNMT-Aktivität.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Messung der globale DNA-Methylierung und Promoter-Methylierung und der Expressionsänderungen von krebsrelevanten Genen nach akuter Bestrahlung mit einer UV-VIS-IR Kombinationsbestrahlung.

AP3: Bestimmung der DNMT-Aktivität nach akuter Bestrahlung mit einer UV-VIS-IR Kombinationsbestrahlung.

AP4: Messung der Viabilität der Zellen und Bestimmung der Schadensinduktion nach der Kombinationsbestrahlung in humanen Keratinozyten.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: IUF – Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gGmbH, Auf'm Hennekamp 50, 40225 Düsseldorf		Förderkennzeichen: 02 NUK 036C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KAUVIR: Kombination statt Addition – UV bis IR Strahlung in der Krebsentstehung und Alterung, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2014 bis 31.08.2019	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 602.574,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Krutmann	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das solare Spektrum der Sonne enthält unterschiedliche spektrale Komponenten: UVA, UVB, sichtbares Licht (VIS) und Infrarot (IR), die jeweils ein sehr unterschiedliches biologisches Wirk- und Schädigungsprofil aufweisen. Für das Verständnis der schädlichen Wirkung für den Menschen und für eine daraus resultierende relevante Risikoabschätzung ist es essentiell, die kombinierte Aktion von UV- bis IR-Strahlung in ihrer biologischen Wirksamkeit in Modellsystemen der Haut zu untersuchen. Durch die Analyse unterschiedlicher Parameter in 2D- wie auch in speziellen, Gewebe-relevanten 3D-organotypischen Kulturen (OTKs) zur Identifizierung und Langzeitregeneration der epidermalen Stammzellen und der in vivo Maushaut soll es ermöglicht werden, die Wirkmechanismen kombinierter Strahlung auf zellulärer und (epi)genetischer Ebene aufzuklären.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Führt die Kombinationsbestrahlung in primären dermalen Fibroblasten zu einer Beeinflussung der mitochondrialen Integrität und der Funktion des Proteasoms?
- AP2: Führt die Kombinationsbestrahlung in primären humanen Keratinozyten zur Aktivierung des Arylhydrocarbonrezeptor Signalwegs?
- AP3: Führt die akute Kombinationsbestrahlung in vivo zu gleichen Ergebnissen?
- AP4: Welche Konsequenz hat chronische Kombinationsbestrahlung in vivo?
- AP5: Führt IRA bzw. Kombinationsbestrahlung zur Immunsuppression?

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Arbeitspaket 1, 2: Wirkung der Kombinationsbestrahlung auf dermale und epidermale Hautzellen.

Ergebnisse:

Die Bestrahlungseinheit wurde im November 2016 in unserem Labor installiert. In den ersten Versuchen verglichen wir die akute zelluläre Stressantwort nach Kombinationsbestrahlung bzw. Einzelbestrahlung unter Verwendung physiologisch relevanter Dosen. Hierfür wurden Keratinozyten entweder simultan mit einer Kombination bestehend aus UVB+UVA+VIS bzw. UVB+UVA bestrahlt oder einzeln mit jeweils UVB oder UVA. In diesen Versuchen konnten wir zeigen, dass i) die Expression AHR-regulierter Gene nach Kombinationsbestrahlung sich von der unterscheidet, die nach einer UVB- bzw. UVA-Einzelbestrahlungen zu beobachten ist, und ii) dass diese Unterschiede vor allem Gene betreffen, die nicht-kanonisch reguliert werden.

Arbeitspakete 3, 4 und 5: Die für die in vivo Versuche vorgesehene Bestrahlungseinheit wird in der ersten Hälfte des Jahres 2017 ausgeliefert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Arbeitspaket 1: In den nächsten Experimenten werden wir die oben beschriebenen Versuche ausweiten und zusätzlich sequentielle Bestrahlungen in das Bestrahlungsprotokoll integrieren. Zudem werden wir die Spezifität unserer Ergebnisse untersuchen und die Hypothese prüfen, dass die beobachteten Unterschiede vor allem AHR-Zielgene und hier wiederum non-kanonisch regulierte betreffen.

Arbeitspakete 3, 4 und 5: Nach Installation, Inbetriebnahme und Validierung der Bestrahlungseinheit werden wir mit der Durchführung der in vivo Versuche beginnen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 036D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt KAU VIR: Kombination statt Addition – UV bis IR Strahlung in der Krebsentstehung und Alterung, Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2014 bis 31.08.2019	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.024.872,00 EUR	Projektleiter: Dr. Rapp	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das solare Spektrum enthält unterschiedliche spektrale Komponenten: UVA, -B, sichtbares Licht und Infrarot, die jeweils ein unterschiedliches biologisches Wirk- und Schädigungsprofil aufweisen. Für das Verständnis der schädlichen Wirkung für den Menschen und für eine daraus resultierende relevante Risikoabschätzung ist es essentiell, die kombinierte Aktion von UV- bis IR-Strahlung in ihrer biologischen Wirksamkeit in Modellsystemen der Haut zu untersuchen. Durch die Analyse unterschiedlicher Parameter in 2D- wie auch in speziellen 3D-organotypischen Kulturen zur Identifizierung und Langzeitregeneration der epidermalen Stammzellen und der in vivo Maushaut soll es ermöglicht werden, die Wirkmechanismen kombinierter Strahlung auf zellulärer und (epi)-genetischer Ebene aufzuklären.

Teilprojekt D befasst sich mit folgenden Fragen: Realisierung und Validierung der Strahlungsquelle mit unterschiedlichen spektralen Anteilen. Charakterisierung des DNA Schadens der Kombinationsstrahlung im Vergleich zu den einzelnen Strahlqualitäten. Charakterisierung der DNA Reparaturkinetiken der Kombinationsbestrahlung im Vergleich zu den einzelnen. Differenzierte DNA Schadensprofile in Zellen die der Hautalterung unterlegen sind.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Für die Umsetzung wird eine kombinierte und bezüglich UVA und -B variable Strahlenquelle für alle AGs entwickelt. Die Forschungsschwerpunkte der Verbundpartner sind: Gewebe- und Telomerregulation (AG1); epigenetische Kontrolle zellulärer Funktionen auf DNA- bzw. Histon-Ebene (AG2); IR-Signaling/Mitochondrienintegrität und AhR-Signaling (AG3); DNA Reparatur und Damage Signaling (AG4); Die enge Zusammenarbeit der interdisziplinär aufgestellten AGs schafft Synergieeffekte, die neben der wissenschaftlichen Diskussion den Austausch von Methoden und Materialien, gemeinsame Publikationen sowie die Ausbildung von Nachwuchswissenschaftlern betreffen.

Die Arbeitspakete und Meilensteine des Teilprojekts D sind:

- Konstruktion, Charakterisierung und Validierung der Strahlungsquelle
Planung, Simulation und praktische Umsetzung der Konstruktion der Kombinationsstrahlenquelle inklusive Einkopplung in ein Mikroskop (MS1)
- Wellenlängenabhängigkeit der DNA Schadensantwort
Charakterisierung der Schadensantwort im Lebendzellsystem bei Kombinations- und Einzel-Bestrahlung (MS2+3)
- DNA Schadensprofile der Kombinationsbestrahlung
Messung der DNA Schadensprofile nach isolierter und kombinierter Exposition (MS4)

- DNA Schadensantwort und Zellalterung
Vergleichende Charakterisierung der DNA Reparatur in gealterten, Chondrozyten-ähnlichen Fibroblasten und nicht gealterten Fibroblasten, unter Verwendung der Lebendzellmikroskopie (MS5).

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Berichtszeitraum wurde die kombinierte Bestrahlungsanlage als Prototyp fertig gestellt und die elektronische Steuerung der Anlage verbessert. Die Software zur Steuerung wurde realisiert und getestet. Darüber hinaus wurde die Anlage erneut komplett spektrometrisch charakterisiert und die eingebauten Spektrometer kalibriert. Anschließend erfolgte die Fertigstellung der Bestrahlungsanlagen für die Projektpartner. Das erste Serienmodell wurde im November an die AG Krutmann in Düsseldorf geliefert und im Rahmen des Verbundtreffens installiert. Ende Dezember wurde die zweite Bestrahlungsanlage an die AG in Buxtehude ausgeliefert. Die verbleibenden Anlagen werden momentan komplettiert. Im Rahmen des Verbundtreffens im November in Düsseldorf wurden die Bestrahlungsparameter für die gemeinsamen Experimente diskutiert und im Folgenden festgeschrieben. Diese basieren auf dem Referenzspektrum ASTM G173-03 und der aus der spektrometrischen Vermessung erhaltenen Bestrahlungsstärken. Mit der fertiggestellten Bestrahlungsapparatur wurden im Berichtszeitraum folgende Untersuchungen durchgeführt: Koloniebildungsassay für alle isolierten Spektralbereiche an HaCaT Zellen. Für die HaSKpw wurde festgestellt, dass diese keine definierten Kolonien bilden, deshalb werden jetzt Zellzahlbestimmungen/Wachstumskurven nach Bestrahlung durchgeführt. Ebenfalls wurden die Koloniebildungsassays für die kombinierten Expositionen durchgeführt. Die DNA Schadensinduktion für die isolierten Spektralbereiche wurde mittels CPD und 6-4-Photoprodukt in beiden Zelllinien wiederholt. Der Einfluss auf den Zellzyklus wurde nach den isolierten spektralen Banden um die Messungen der kombinierten Bestrahlung erweitert. Die Schadensinduktion wurde darüber hinaus mittels Comet-assays für die isolierten Spektralbereiche bestimmt und wird momentan um die Kombinationen der spektralen Bereiche erweitert.

4. Geplante Weiterarbeiten

In den nächsten Wochen werden die zwei verbleibenden Bestrahlungsanlagen ausgeliefert und der Mikroskop-Einkoppler für die Lebendbestrahlung wird validiert und an die Zellsysteme angepasst (MS1). Dafür wurden die Transfektionsbedingungen der Zelllinien bereits optimiert, um die transienten DNA Reparatur Reporter zu exprimieren. Momentan werden im Rahmen einer Meisterarbeit (Juliane Joswig, „DNA damage profiling after solar irradiation using enzyme modified comet assay“) die DNA-Schadensinduktionen der kombinierten Spektralbereiche sowie die Charakterisierung der DNA Schäden mittels des enzym-modifizierten Comet-assays durchgeführt (MS4). Ebenfalls kommen direkte Vergleiche zwischen alkalischem und neutralem Comet-assay zum Einsatz um die Fragen nach DNA Doppelstrangbrüchen sowie nach „clustered“ DNA Schäden zu untersuchen. Des Weiteren werden die Untersuchungen zum Einfluss der kombinierten spektralen Exposition auf den Zellzyklus abgeschlossen und mit den bereits vorhandenen Ergebnissen zu den isolierten spektralen Bereichen gemacht. Mit der Fertigstellung der Mikroskopeinkopplung der Bestrahlungsquelle werden im kommenden Berichtszeitraum die Untersuchungen zur Rekrutierung der Reparaturproteine im Lebendzellsystem realisiert werden (MS 2+3).

5. Berichte, Veröffentlichungen

Wolf C., Rapp A., Berndt N., Staroske W., Schuster M., Dobrick-Mattheuer M., Kretschmer S., König N., Kurth T., Wiczorek D., Kast K., Cardoso MC., Günther C., Lee-Kirsch MA. 2016: Nature Communications 7:11752. RPA and Rad51 constitute a cell intrinsic mechanism to protect the cytosol from self DNA

Bachelorarbeit Elena Tonchevska „Dose dependent effects of combined UVA and UVB solar radiation on keratinocyte cell physiology“ 2016

Zuwendungsempfänger: GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Planckstr. 1, 64291 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 037A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt VERCHROMT: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2014 bis 31.08.2018	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 992.585,00 EUR	Projektleiter: Dr. Jakob	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In dem hier vorgestellten Projekt soll der Einfluss der Organisation des Chromatins in Säugerzellen auf die Strahlenantwort und Reparatur der erzeugten Schäden untersucht werden. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei in dem Wechselspiel von Chromatinstruktur und Schadenskomplexität, wie sie bei Verwendung dichtungisierender Teilchenstrahlung auftritt. In Zusammenarbeit der Arbeitsgruppen Prof. Dr. M. Löbrich (TU Darmstadt) und Prof. Dr. G. Iliakis (Universität Duisburg-Essen) werden dazu verschiedene Schwerpunkte bearbeitet und die übergeordnete Fragestellung aus unterschiedlichen Blickwinkeln angegangen. Über das Ziel hinaus, wissenschaftliche Ergebnisse und Erkenntnisse zu gewinnen, soll wissenschaftlicher Nachwuchs ausgebildet werden, um so zum Kompetenzerhalt in der Strahlenforschung beizutragen. Dazu dient die Einstellung von Doktoranden und die Rekrutierung beziehungsweise Weiterbeschäftigung von talentierten Postdoktoranden, die neben der eigentlichen Forschungsarbeit durch die Vernetzung im Verbundprojekt sowie die regelmäßigen Seminare über strahlenbiologische und strahlenbiophysikalische Themen an die Strahlenforschung herangeführt bzw. die vorhandenen Kenntnisse vertieft werden.

Im Teilprojekt (AP1: Einfluss der Chromatinstruktur und strukturbildender Faktoren auf die frühen Ereignisse von Reparaturprozessen nach Bestrahlung) der GSI liegt der Schwerpunkt der Untersuchungen in der Wechselwirkung heterochromatischer und chromatinmodulierender Faktoren auf die Reparatur komplexer DNA Schäden nach Teilchenbestrahlung. Hierbei wird besonders der Einfluss der Komplexität auf die Auswahl des Reparaturweges untersucht, aber auch die räumliche Lage und gegebenenfalls Umorganisation der Schäden bezüglich des nukleären Heterochromatins im zeitlichen Verlauf der Schadensprozessierung und Reparatur mit einbezogen. Ein besseres Verständnis dieser zellulären Vorgänge und insbesondere die Rolle der Chromatinkompaktierung beziehungsweise der räumlichen Lage der DNA Schäden sollen bessere Vorhersagen und Risikoabschätzungen möglich machen. Strahlenbiologisch relevante molekularbiologische und mechanistische Erkenntnisse können dazu beitragen, die Strahlentherapie von Tumoren im Sinne kombinatorischer Therapieansätze weiterzuentwickeln.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP1: Erfassung und Identifizierung strahlungsinduzierter Interaktionspartner strukturbildender heterochromatischer Faktoren. Bestimmung der Relevanz dieser Faktoren oder Interaktionen für die räumlich-zeitliche Organisation der DNA Reparatur und deren Ausgang. Optimierung und Erweiterung von Methoden/Techniken zur Beobachtung und Quantifizierung strahlungsabhängiger Chromatindekondensation. Geklärt werden soll auch die Größenverteilung der Schadensdomänen als Grundlage für die Weiterentwicklung des „Local Effect Models zur Übertragung experimenteller Daten aus Röntgenstrahllexperimenten auf die Effekte nach Teilchenbestrahlung“.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die Analysen der Experimente der Strahlzeiten wurden fortgeführt. Eine tragende Rolle von HP1 bei der Relokalisation und Reparatur von schwerioneninduzierten DNA-Doppelstrangbrüchen (DSBs) im Hete-

rochromatin (HC) ließ sich nicht nachweisen. Darüber hinaus war durch fehlendes HP1 die strahlungsabhängige Dekondensation der Chromocenter nicht signifikant verändert.

Neben HP1 wurde auch der Einfluss der poly-(ADP)-ribosylierung untersucht. Dazu wurde zunächst die PARP-Inhibition mit BMN673 (von Prof. Iliakis) sowie PJ34 und Olaparib etabliert. In Laserkontrollexperimenten konnte die in der Literatur beschriebene Veränderung der Chromatin-dekondensation unter PARPi bestätigt werden. Nach Schwerionenbestrahlung (He, 76 keV/μm) zeigte sich, unabhängig vom verwendeten Parp-Inhibitor, tendenziell eine etwas geringere lokale Chromatindekondensation. Bezüglich der Relokalisation von HC-DSBs nach Microbeam-Bestrahlung (Au 4,8 MeV/u) bewirkte lediglich Olaparib eine leichte Verzögerung.

Die Ubiquitin-Ligase RNF138 wurde im Zusammenhang mit der Resektions-abhängigen Reparatur komplexer, Ionen-induzierter DSBs untersucht. Bisher war die Funktion von RNF138 in der DSB-Reparatur ausschließlich für G2-Phase-Zellen beschrieben. Zur Untersuchung der Beteiligung von RNF138 in G1-Zellen wurde zunächst das HeLa.S-Fucci-Zellsystem etabliert um Zellen zellzyklus-spezifisch zu beobachten bzw. durchflusszytometrisch zu sortieren. Mit Hilfe dieses Zellsystems konnte bereits die Expression von RNF138 auch in G1 nachgewiesen werden. Ein siRNA-vermittelter Knockdown von RNF138 wurde etabliert. Eine Depletierung von RNF138 führte zu einer deutlichen Reduktion von CtIP-positiven Zellen 30 min nach Bestrahlung mit Kohlenstoffionen nicht nur in S/G2-Zellen, sondern auch in G1-Zellen. Dies legt eine Beteiligung der RNF138 vermittelten Ubiquitinierung in der Regulation der DSB-Reparatur auch in G1-Zellen nahe.

Zur biochemischen Charakterisierung und Identifizierung von strahlungsabhängigen Interaktionspartnern und deren Abhängigkeit von Parp1/2 und RNF138 wurde damit begonnen ein geeignetes Protokoll zur Chromatinfractionierung zu etablieren. Die Modifikation herkömmlicher Protokolle erwies sich als notwendig, da diese vor allem darauf ausgelegt sind Histone, nicht jedoch ans Chromatin gebundene Proteine zu isolieren.

4. Geplante Weiterarbeiten

Fortführung der Auswertungen der Strahlzeitproben. Um Fragenstellungen mit Ionenstrahlung außerhalb der Strahlzeiten angehen zu können, werden zudem Alpha-Bestrahlungen zum Einsatz kommen.

Da sich bei den Experimenten mit PARP-Inhibition nur leichte Veränderungen zeigten, soll der Einfluss von Sirtuin6 bezüglich der DSB Reparatur untersucht werden. Sirt6 agiert upstream von Parp1, und weist darüber hinaus eine Histondeacetylase-Aktivität auf und rekrutiert Chromatinremodeller wie SNF2H. Mittels des in der Gruppe etablierte FLIM System sollen Veränderungen der Chromatindichte unter Einfluss von PARP bzw. Sirtuin Inhibitoren untersucht werden.

Für weitere Untersuchungen zu RNF138 soll eine stabile humane RNF138 ko-Zelllinie mittels CRISPR/Cas9 generiert werden, um eine Restaktivität auszuschließen. Damit soll der Einfluss von RNF138 auf die Resektion komplexer DSBs weiter untersucht werden. Außerdem soll mit RNF138-GFP die Rekrutierung von RNF138 in G1-Zellen nach alpha-Bestrahlung untersucht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Y. Lorat, S. Timm, B. Jakob, G. Taucher-Scholz and C.E. Rube (2016): Clustered double-strand breaks in heterochromatin perturb DNA repair after high linear energy transfer irradiation. *Radiother Oncol.* 121, 154-161

Heslich, A., Taucher-Scholz, G and Jakob, B.: „Regulation Of Local Chromatin Decondensation And Relocation Of Heterochromatic DNA Double Strand Breaks After Targeted Heavy Ion Irradiation”, EERS Konferenz 2016, Amsterdam (Niederlande), (Vortrag)

Barent, C, Taucher-Scholz, G and Averbek, N.: „Polymerase θ plays no crucial role in the repair of heavy-ion-induced complex DNA double-strand breaks“. GBS Annual Conference 2016, (Poster)

Abdollahi, E., Taucher-Scholz, G and Jakob, B.: „Heterochromatic DNA Repair: Establishing Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy to Monitor Radiation-Induced Chromatin Decondensation“. GBS Annual Conference 2016, (Poster)

Tonnemacher, S., Schubert, I., Becker, G., Taucher-Scholz, G. and Jakob, B.: „Correlative Light and Electron Microscopy – Detection of radiation induced DSBs using Fluorescence Microscopy and SEM“. GBS Annual Conference 2016, (Poster)

Zuwendungsempfänger: Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen		Förderkennzeichen: 02 NUK 037B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt VERCHROMT: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2014 bis 31.08.2018	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 752.328,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Iliakis	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Seit vielen Jahren war die gängige Hypothese in der Strahlenbiologie, dass DSB Reparatur ausschließlich durch die Mechanismen des D-NHEJ und der HRR stattfindet. Allerdings zeigen neuere Arbeiten, die zu einem wesentlichen Anteil aus unserem Institut kommen, dass, bei Versagen des D-NHEJ, nicht HRR sondern eine alternative, backup Form von NHEJ (B-NHEJ) die Funktion von D-NHEJ übernimmt. In den letzten Jahren ist auch das Zusammenwirken von genomischer Architektur und Protein-Modifikation bei der DSB Reparatur in den Fokus geraten. Welcher Reparaturweg gewählt wird, scheint neben der Komplexität des Schadens, auch von der Chromatinstruktur im Schadensbereich bestimmt zu werden. Ziel des vorliegenden Projektes ist es, den Einfluss der Chromatinstruktur auf die Funktion des B-NHEJ zu untersuchen und zu testen, inwiefern die starke Einschränkung dieses Reparaturweges, die in G0 Zellen beobachtet wird, auf die Kondensierung des Chromatins zurückzuführen ist.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Die Rolle der Kondensierung des Chromatins auf die Hemmung von B-NHEJ. DAPI-Färbung in Kombination mit quantitativer Bildanalyse wird für die Quantifizierung der Kondensierung des Chromatins eingesetzt.
- AP2: Der Einfluss von induzierten Änderungen der Chromatinstruktur durch hypotonische Behandlung auf den B-NHEJ in G0-Zellen.
- AP3: Die Zusammenhänge zwischen der Änderung der DNA Methylierung und der Chromatin Kondensierung einerseits und zwischen der Änderung der DNA Methylierung und B-NHEJ andererseits. Dafür wird die Behandlung mit 5-Aza-C und die damit assoziierten Änderungen der Chromatinstruktur durch DAPI Färbung erfasst und quantifiziert. Ziel ist es, unter optimierten Behandlungsbedingungen, die eine maximale Veränderung in der Chromatinstruktur verursachen, die B-NHEJ Aktivität zu quantifizieren. Die DNA Methylierung wird auch mittels Elisa bestimmt und durch Sequenzierung von Bisulfit modifizierter DNA in Gruppen von 3-6 CpGs verifiziert.
- AP4: Der Methylierungsstatus von G0 und G1 Zellen wird untereinander und mit Parametern, die die B-NHEJ Aktivität beeinflussen, verglichen.
- AP5: Der Einfluss von miRNAs, die die Expression von DNA Methyltransferase (DNMT1) regulieren, auf die Aktivität von B-NHEJ.
- AP6: Die Auswirkungen von Proteinen der HP1 Familie durch Überexpression bzw. Suppression mittels RNA-Interferenz auf die B-NHEJ Aktivität.
- AP7: Da Zellen mit Defekten in DNA-PKcs keine Hemmung von B-NHEJ in G0 zeigen, sollen die Wechselwirkungen von DANN-PK auf die Chromatinstruktur analysiert werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im bisherigen Verlauf des Projektes wurde die Chromatinstruktur zunächst durch Veränderung der Tonizität verändert. Dafür wurde hypo- und hypertones Medium verwendet um das Chromatin zu relaxieren bzw. zu kondensieren. Unter diesen Bedingungen wurde die Reparatureffizienz des alt-EJ sowohl in exponentiell wachsenden Kulturen als auch in Plateau-Phase bzw. serum-deprivierten Kulturen mittels PFGE untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass eine Dekondensierung des Chromatins keinen detektierbaren Einfluss auf die Reparatur von DSBs hat, während die Kondensierung des Chromatins die Reparatureffizienz des alt-EJ verschlechtert. Diese Ergebnisse wurden sowohl in Maus- als auch in Hamster- und humanen Zellen erlangt.

Des Weiteren wurde die DSB Reparatur unter dem Einfluss von hypo- und hypertonen Bedingungen im Allgemeinen mithilfe der konfokalen Mikroskopie untersucht. Hierfür wurde der Fokus vor allem auf γ H2AX als DSB-Marker gelegt. Außerdem wurden weitere Indikatoren für DSB Reparatur (pATM und 53BP1) und für HRR und Resektion (Rad51 und RPA) untersucht. Eine Dekondensierung der Chromatinstruktur durch hypotone Bedingungen hat im Vergleich zur Kondensierung durch hypertones Medium einen weniger starken Einfluss auf die Reparatur. Allerdings konnten bei beiden Bedingungen erhebliche Verschlechterungen (vor allem bei HRR und Resektion) festgestellt werden.

Um die Chromatinstruktur in einer spezifischeren Art und Weise zu verändern und die zugrunde liegenden Mechanismen verstehen zu können, wurden verschiedene Inhibitoren eingesetzt: Natriumbutyrat (HDAC-Inhibitor), Chaetocin (Methyltransferase-Inhibitor) und Trichostatin A (HDAC-Inhibitor). Alle drei Inhibitoren haben eine Relaxierung des Chromatins zur Folge, was mittels Immunofluoreszenzfärbung gegen H3K9Ac und Durchflusszytometrie bestätigt werden konnte. In PFGE Experimenten in Maus- und humanen Zellen konnte gezeigt werden, dass die Behandlung sowohl mit Chaetocin als auch mit Trichostatin A eine Verbesserung der Reparatureffizienz des alt-EJ hervorruft.

4. Geplante Weiterarbeiten

- Der Einfluss von die Chromatinstruktur verändernden Inhibitoren (Natriumbutyrat, Chaetocin, Trichostatin A) soll ebenfalls im Hinblick auf die DSB Reparatur im Allgemeinen mittels der konfokalen Mikroskopie untersucht werden. Fokus liegt hier auf γ H2AX, 53BP1, pATM, RPA und Rad51.
- Der Einfluss der DNA Methylierung auf die Chromatinstruktur soll in den drei Zellsystemen standardisiert und als Ansatz für Versuche auf die DNA Reparatur eingesetzt werden. Eine Methode für die Erfassung des Methylierungszustands der Zellen soll gefunden und optimiert werden, um anschließend standardmäßig zum Einsatz kommen zu können.
- Das CRISPR/Cas9 System soll genutzt werden, um gezielt Doppelstrangbrüche in Bereichen mit bekanntem Methylierungsstatus zu induzieren. Die Reparatur des DSBs in diesen Bereichen soll mithilfe der Immunofluoreszenz-Mikroskopie untersucht werden. Mit diesem System sollen Unterschiede in der Reparatur nach Behandlung mit verschiedenen miRNAs, die die Expression von DNMT1 regulieren, aufgezeigt werden.
- Die Überexpression bzw. Suppression von HP1 Proteinen soll in exponentiell wachsenden und Plateau-Phase Zellen mithilfe der RNA-Interferenz hinsichtlich der alt-EJ Aktivität untersucht werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 037C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt VERCHROMT: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2014 bis 31.08.2018	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 719.412,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Löbrich	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Der Schwerpunkt des Projekts liegt auf der Untersuchung der Chromatindynamik während der Homologen Rekombination (HR) in der G2-Phase und der Mitose. Mit der Erforschung dieses wissenschaftlichen Feldes soll ein Beitrag zum besseren Verständnis zur Entstehung von Chromosomenaberrationen und chromosomalen Instabilitäten geleistet werden. Dies umfasst die Untersuchung von HR-assoziierten Vorgängen in der Mitose. Hierbei stellt sich die Frage, welche HR-Intermediate die Mitose durchlaufen und welches Schicksal die Zellen im darauf folgenden Zellzyklus erfahren.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Bisherige Vorarbeiten haben gezeigt, dass Chromatinremodellierer, wie zum Beispiel ATRX und Rad54, Funktionen bei der Homologen Rekombination einnehmen. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen soll nun im Rahmen dieses APs untersucht werden, bei welchen Schritten der HR die Chromatin-verändernden Funktionen dieser Proteine benötigt werden. Durch die Anwendung der RNA-Interferenz (si- und sh-RNA) und der Herstellung von Knock-out-Zelllinien (CRISPR/Cas9) soll die genaue Funktion dieser Chromatinremodellierer bei einzelnen Schritten der HR mittels fluoreszenzmikroskopischer Methoden und biochemischer Interaktionsstudien analysiert werden.
- AP2: Im zweiten AP soll untersucht werden, mit welchen HR-Intermediaten die Zellen in die Mitose laufen, um welche Strukturen es sich hierbei handelt und welche Proteine an diesen Prozessen beteiligt sind. In der Mitose ist das Chromatin im Gegensatz zur G2-Phase stark kondensiert, so dass sich die Frage stellt, welche HR-assoziierten Proteine an unreparierten DSBs verweilen können und möglicherweise in der Mitose weiterhin Reparaturprozesse durchführen. Um diese Fragestellung zu erörtern, sollen bekannte HR-Proteine, welche an unterschiedlichen Schritten der HR beteiligt sind und somit spezifisch an verschiedene HR-Intermediate binden, in den verschiedenen Phasen der Mitose mikroskopisch visualisiert und charakterisiert werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Im bisherigen Verlauf des Projekts konnte etabliert werden, dass ATRX eine Funktion bei der Reparatur von DSBs durch den Prozess der HR besitzt. Des Weiteren wurde die Aminosäuren-Sequenz des ATRX-Proteins analysiert und es wurde neben den bereits bekannten Domänen für die DNA-Bindung und die ATPase-Aktivität eine bislang unbeschriebene Interaktionsdomäne für PCNA identifiziert. Mit Hilfe einer Co-Immunpräzipitation konnte nun nach Induktion von DSBs eine direkte Interaktion von ATRX und PCNA bestätigt werden. Im vorherigen Berichtszeitraum wurde weiterhin ein GFP-gekoppeltes ATRX-Plasmid erworben und die jeweiligen Domänen mittels site-directed mutagenesis so mutiert, dass sie unfunktional für die entsprechenden Eigenschaften sind. Um die Bedeutung dieser Proteindomänen für die DSB-Reparatur zu bestimmen, wurden Zellüberlebensstudien mit ATRX-defizienten Zellen durchgeführt, welche mit den entsprechend mutierten Plasmiden komplementiert wurden. Für jede der untersuchten Domänen resultierte ein Funktionsverlust dabei in einer erhöhten Sensitivität der Zellen gegenüber Agenzien, die DSBs erzeugen, welche HR-abhängig repariert werden. Dies ist ein deutlicher Hinweis darauf, dass alle untersuchten Proteindomänen und die von ihnen vermittelten Funktionen für eine effiziente HR von Bedeutung sind. In weiteren Studien soll diese Schlussfolgerung nun verifiziert und die Funktion von ATRX während der HR genauer bestimmt werden.
- AP2: Dieses Arbeitspaket wurde im vorherigen Berichtszeitraum abgeschlossen, da alle Ziele bereits erreicht wurden. So konnte im Rahmen dieses Arbeitspakets gezeigt werden, dass Zellen mit fortgeschrittenen HR-Intermediaten in die Mitose eintreten können, um diese dort weiter zu prozessieren. Eine DNA-Reparatursynthese in der Mitose als letzter Schritt der HR wurde mittlerweile zudem durch eine in Nature publizierte Arbeit (Minocherhomji S. et al., Replication stress activates DNA repair synthesis in mitosis, Nature 528, 286 – 290) genauer beschrieben.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Die Funktionen der mutierten ATRX-Domänen sollen in weiteren zellulären Ansätzen genauer untersucht werden. Durch fluoreszenzmikroskopische Ansätze, die eine präzise Untersuchung des DSB-Reparaturverhaltens erlauben, soll die Funktion von ATRX und den unterschiedlichen mutierten Proteindomänen genauer bestimmt werden. Die Interaktion von ATRX mit PCNA legt eine Bedeutung von ATRX für die PCNA-vermittelte DNA-Reparatursynthese während der HR nahe. Um diese Annahme zu überprüfen, soll ein neuer Ansatz etabliert werden, der eine Visualisierung der DNA-Reparatursynthese ermöglicht. Damit soll überprüft werden, ob eine ATRX-Defizienz oder eine Mutation in den wichtigen Proteindomänen tatsächlich in einer verminderten DNA-Reparatursynthese resultiert.
- AP2: Das zweite Arbeitspaket wurde bereits abgeschlossen. Um weiterhin kompetitiv im Feld der DNA-Reparaturforschung arbeiten zu können, wurde die gesamte Aufmerksamkeit auf das Arbeitspaket 1 gelenkt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Spies, J., Waizenegger, A., Barton, O., Sürder, M., Wright, W.D., Heyer, W.-D., and Löbrich, M. (2016): Nek1 Regulates Rad54 to Orchestrate Homologous Recombination and Replication Fork Stability. Mol. Cell. doi:10.1016/j.molcel.2016.04.032

Zuwendungsempfänger: Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 038A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Endothelzellen: Effekte niedriger, mittlerer und hoher Strahlendosen auf primäre mikrovaskuläre Endothelzellen unterschiedlicher Normalgewebe; Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2015 bis 31.12.2019	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 762.720,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Multhoff	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Neben der linearen dosis-abhängigen Zunahme des Krebsrisikos nach Bestrahlung werden sog. „deterministische“ Effekte diskutiert, die nach Überschreiten eines Schwellenwerts zu Hypoplasien und Zelluntergang im Normalgewebe führen können. Epidemiologische Studien zu strahleninduzierten kardiovaskulären und zerebrovaskulären Effekten und experimentelle Daten zu Strahlen-induzierten immunologischen Reaktionen untermauern die Zweifel an der „Schwellenwert“-Hypothese. Das kritischste Zielgewebe später Schäden nach niedrigen und mittleren Strahlendosen ist die Mikrovaskulatur d. h. am Endothel sensitiver Organe. Risikoanalysen niedriger und mittlerer Strahlendosen und -dosisraten und deren Mechanismen sollen im vorliegenden Forschungsvorhaben an Labortieren untersucht werden. Zielsetzung dieses Antrages ist es, primäre Endothelzellen aus unterschiedlichen Organsystemen nach zielgerichteter Bestrahlung in hoher Qualität reproduzierbar zu gewinnen (Siewert et al. PLoS One 2014) und molekular zu charakterisieren.

Arbeitshypothese: Epidemiologische Studien belegen, dass eine niedrig-dosierte Bestrahlung am Herzen nach einer 5 bis 20-jährigen Latenzzeit die Häufigkeit von Myokard-Infarkten signifikant erhöht, obwohl das Herz über viele Jahre hinweg als eines der strahlenresistentesten Organe angesehen wurde (Schultz-Hector et al. 2007). Unsere Arbeitshypothese besagt, dass ionisierende Strahlung chronische Entzündungen in der Mikrovaskulatur auslöst, die langfristig dann Schäden am Kardiovaskulären System am Herzen verursachen können. Mit unserer neu entwickelten Methode können wir lebende und funktionell aktive primäre mikrovaskuläre Endothelzellen aus verschiedenen Geweben der Maus (Sievert et al. 2014; Pressler 2008) in verschiedenen Altersgruppen isolieren.

Zusammenarbeit mit HMGU Institut für Strahlenbiologie Dr. Tapio (02NUK038B). Folgevorhaben von 02NUK007E (Verbundprojekt „Individuelle Strahlenempfindlichkeit und genomische Instabilität“).

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- Aufklärung der funktionellen Änderungen von pathogener Relevanz in mikrovaskulären Endothelzellen (mECs) isoliert aus Herz, Haut, Leber und Lunge von C57Bl/6 Mäusen nach Bestrahlung mit unterschiedlichen Strahlendosen (0,2 Gy, 2 Gy, 4 Gy, 8 Gy, 16 Gy).
- Vergleichende phänotypische Charakterisierung von frisch isolierten mECs aus nicht bestrahlten und bestrahlten (2 Gy, 4 Gy, 8 Gy, 16 Gy) Tieren mittels Durchflusszytometrie.
- Analyse der migratorischen Kapazität von mECs unter statischen Kulturbedingungen und unter Fluss-/Scherstressbedingungen (IBIDI System) (Riederer et al. 2008).
- Interaktion von mECs (nicht bestrahlt und bestrahlt) mit Subpopulationen von Leukozyten unter statischen Bedingungen und unter Fluss/Scherstressbedingungen.
- Erfassung der histologischen und immunhistologischen Änderungen von nicht bestrahlten und mit niedrigen Dosen bestrahlten mECs. Quantifizierung der infiltrierenden Lymphozyten.
- Vergleichende Proteom-Analyse von ECs aus Schein-bestrahlten und bestrahlten Geweben von unterschiedlicher Herkunft.
- Vergleichende Transkriptom-Analysen von ECs aus Schein-bestrahlten und bestrahlten Geweben von unterschiedlicher Herkunft.
- Integrierung der Daten zu einem Modell über den biologischen Mechanismus der strahlen-induzierten Pathogenese.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Ad 1. Primäre vitale Endothelzellen (ECs) aus Herz und Lunge, mit einer Reinheit von 97 %, wurden nach *in vivo* Bestrahlung mit höheren Strahlendosen (8, 16 Gy) phänotypisch und funktionell charakterisiert. Derzeit werden Langzeiteffekte 30 und 40 Wochen nach *in vivo* Bestrahlung (8, 16 Gy) untersucht. Es zeigte sich, dass vor allem das Adhäsionsmolekül ICAM-1 über sehr lange Zeiträume nach Bestrahlung signifikant erhöht bleibt.

Ad 2. Da primärer Endothelzellen aus dem Herzen unter statischen und unter Flussbedingungen (IBIDI) bereits signifikante Unterschiede hinsichtlich ihrer Genexpression aufweisen, werden derzeit Proteinanalysen hierzu durchgeführt, um die Genexpressionsdaten zu bestätigen.

Ad 3. Bestrahlung beeinflusst die migratorischen Eigenschaften von primären Endothelzellen aus dem Herzen.

Ad 4. Eine erhöhte Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen führte zu einer verstärkten Adhäsion von Thrombozyten und Lymphozyten an bestrahlte primäre Endothelzellen.

Ad 5. Es wurden neue Marker wie z. B. CD14 und Fat, Mucosialin, VCAM-1 und VE-Cadherin in die Oberflächenanalysen der Endothelzellen aufgenommen.

Ad 6-7. Vergleichende Proteom/Transkriptom-Analyse von primären Endothelzellen aus dem Herzen nach Bestrahlung wurden in Kooperation mit Frau Soile Tapio durchgeführt. Die Proteom- und Transkriptom-Analyse zeigen Veränderungen im Energie-Metabolismus des Insulin IGF-PI3K-Akt Signal Transduktionsweg. Darüber hinaus zeigte sich eine verfrühte Seneszenz, oxidativer Stress und eine erhöhte Inflammation in bestrahlten Endothelzellen.

Ad 8. Es sind bislang jedoch noch keine mathematischen Modelle entwickelt worden, die die biologischen Mechanismen der strahlen-induzierter Pathogenese exakt beschreiben können.

4. Geplante Weiterarbeiten

Ad 1. Erste Teilbestrahlungen mit Hilfe des CT bildgestützten Bestrahlungsgerätes SARRP sind am Herzen von Mäusen durchgeführt worden, um die klinische Situation besser widerzuspiegeln. Ziel dieser Untersuchungen ist es herauszufinden, inwieweit eine Herzteilbestrahlung gesunde Teile des Herzens negativ beeinflussen kann. Zudem sollen die Effekte einer Herzteilbestrahlung auf das Lungenendothel untersucht werden. Des Weiteren soll mit Hilfe des Phasenkontrast-CTs (Bruker) frühzeitig eine Lungenfibrose diagnostiziert werden.

Ad 2. Die Genexpressionsanalysen primärer Endothelzellen sollen vergleichend in bestrahlten und unbestrahlten Teilen des Herzens sowie im Endothel von benachbarten Lungengeweben nach einer Herzteilbestrahlung vergleichend untersucht werden, um das Ausmaß des Schadens am Herz- und Lungenendothel zu analysieren.

Ad 3. Die migratorische Kapazität primärer Endothelzellen soll nach Organteilbestrahlung untersucht werden und mit dem Expressionsmuster von Adhäsions-, Progenitor-, Fettstoffwechsel, Proliferation und Entzündungsparametern korreliert werden.

Ad 4. Die Interaktion von Leukozyten und Endothelzellen soll bildgebend mit Hilfe des IBIDI Systems untersucht werden.

Ad 5. Die Rolle von membran-gebundenem (Murakami et al. 2015) und extrazellulärem Hsp70 in Exosomen auf primäre Endothelzellen soll vor und nach Bestrahlung vergleichend untersucht werden. Effekte einer Bestrahlung auf Liganden von NK Zellen (z. B. Hsp70, MICA) sollen hierbei im Vordergrund stehen (Shevtsov & Multhoff 2016; Isernhagen et al. 2016).

Ad 6-7. Vergleichende Proteom/Transkriptom Analysen von Blutlymphozyten aus Mäusen nach Herzbestrahlung sollen in Kooperation mit dem Labor von Frau Soile Tapio durchgeführt werden.

Ad 8. Es ist weiter geplant, mathematische Modelle zu entwickeln, um biologische Mechanismen der strahlen-induzierter (niedrig- vs hoch-dosiert) Pathogenese zu beschreiben, und um Vorhersagen über potentielle strahlenbiologische Schäden am Normalendothel treffen zu können.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Shevtsov M, Multhoff G: Immunological and translational aspects of NK cell-based antitumor immunotherapies. *Front Immunol* 7:492, 2016

Isernhagen A, Schilling D, Monecke S, Shah P, Elsner L, Walter L, Multhoff G, Dressel R: The MICA 129Met/Val dimorphism affects plasma membrane expression and shedding of the NKG2D ligand MICA. *Immunogenetics* 68(2): 109-123, 2016

Multhoff G, Habl G, Combs SE: Rationale of hyperthermia for radio(chemo)therapy and immune responses in patients with bladder cancer: Biological concepts, clinical data, interdisciplinary treatment decisions and biological tumour imaging. *Int J Hyperthermia* 32(4): 455-463, 2016

Zuwendungsempfänger: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 038B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt Endothelzellen: Effekte niedriger, mittlerer und hoher Strahlendosen auf primäre mikrovaskuläre Endothelzellen unterschiedlicher Normalgewebe; Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2015 bis 31.12.2019	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 367.263,00 EUR	Projektleiter: Dr. Tapio	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Ziel des vorliegenden Projektes ist es, die Wirkung niedriger, mittlerer und hoher Dosen ionisierender Strahlung in einem Bereich zwischen 0,2 Gy und 16 Gy auf mikrovaskuläre Endothelzellen (ECs) gewonnen aus unterschiedlichen Normalgeweben zu studieren. Im Besonderen sollen die Interaktionen zwischen mikrovaskulären ECs und Immuneffektorzellen in vitro und im Mausmodell untersucht werden. Wir werden uns auf Herz, Subkutis, Leber und die Lunge als Hochrisiko-Organ konzentrieren.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Vergleichende Proteom-Analyse von ECs aus Schein-bestrahlten und bestrahlten Geweben von unterschiedlicher Herkunft.
- AP2: Vergleichende Transkriptom-Analysen von ECs aus Schein-bestrahlten und bestrahlten Geweben von unterschiedlicher Herkunft.
- AP3: Integrierung der Daten zu einem Modell über den biologischen Mechanismus der strahlen-induzierten Pathogenese.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

In dem Zwischenbericht von 31.07.2016 ist die etablierte Plattform schon beschrieben. Hieran wurde nichts weiter verändert. Zusätzlich zu den schon beschriebenen Analysen mit bestrahlten humanen Koronarendothelzellen, den sekretierten Proteinen (Sekretom) und die Auswirkungen letzterer auf nicht bestrahlten Empfängerzellen, wurde das Projekt mit einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe Claudia Fournier am GSI, Darmstadt, erweitert. In Darmstadt wurde die Detektion verschiedener Cytokine und Chemokine mittels der Luminex-Technologie durchgeführt. Die Betrachtung des Sekretoms und der Empfängerzellen erfolgte vor dem Hintergrund biologischer Signalmechanismen, die den sogenannten „Bystander“-Effekt induzieren. Hier galt es die Übertragung der Signale nachzuweisen und zugleich neue Erkenntnisse über die Signalmoleküle zu gewinnen, was zweifelsohne von großer Relevanz für die Strahlenimmunologie ist. Die Analyse erfolgte auf Basis folgender Qualitätsanforderungen: mindestens zwei einzigartige („unique“) Peptide, eine Deregulation um den Faktor zwei und ein q-Wert kleiner als 0,05. Hieraus resultierten nach Röntgenbestrahlung mit 10 Gy

in den bestrahlten Zellen 271, im Sekretom 383 und in den Empfängerzellen neun deregulierte Proteine. Die Analyse der funktionalen Zusammenhänge der differentiell exprimierten Proteine mittels Ingenuity-Software zeigte, dass insbesondere der Interferon-Signalweg hervortritt, welcher in allen drei untersuchten Kompartimente (bestrahlte Zellen, Sekretom, Empfängerzellen) durch deregulierte, in Entzündungsprozessen involvierte Proteine charakterisiert wurde. Hierbei konnten zwischen den bestrahlten Zellen und deren Sekretom 40 gemeinsame deregulierte Proteine identifiziert werden, welche auf eine Involvierung der langfristigen immanenten Immunantwort nach Bestrahlung hindeutet. In Empfängerzellen konnte eine Induktion der Immunantwort auf Transkriptom Ebene validiert werden. Weiterhin erfolgte eine Verifizierung verschiedener Proteine mittels der Immunblot-Technologie. Diese bestätigte ebenfalls die immun-modulatorische Antwort der Zellen, verbunden mit einer verstärkten Zell-Zell-Kommunikation 14 Tage nach der Bestrahlung.

4. Geplante Weiterarbeiten

Mithilfe der erfolgten Validierung ist ein Manuskript in Vorbereitung. An diese Studie anknüpfend ist eine Untersuchung frei-schwimmender, primärer Mausendothelzellen nach Bestrahlung geplant, um Realbedingungen möglichst effektiv zu simulieren und dessen Einfluss auf das Proteom zu definieren. Weiterhin ermöglicht uns die vorliegende Analyse die Optimierung des experimentellen Arbeitsablaufs für die Untersuchung der Proben des Klinikums rechts der Isar, Arbeitsgruppe Multhoff (scheinbestrahlte und bestrahlte Endothelzellen aus verschiedenen Mausgeweben). Diese werden auf dieselbe Weise analysiert, wie hier und in den vorherigen Zwischenberichten beschrieben wurde. Eine Analyse des Proteoms bestrahlter Mausmelanom Endothelzellen wird in Kürze beginnen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Poster: Jos Philipp, Omid Azimzadeh, Juliane Merl-Pham, Donna Lowe, Ken Raj, Michael J. Atkinson und Soile Tapio: Ionizing radiation leads to senescence and inflammation in human coronary artery endothelial cells, EUPA 2016, 22.-25.06.2016, Istanbul

Vortrag: Jos Philipp: Ionizing radiation leads to senescence and inflammation in human coronary artery endothelial cells; GBS 2016, 26.-28.09.2016, Erlangen

Zuwendungsempfänger: Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz		Förderkennzeichen: 02 NUK 042A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2015 bis 31.08.2018	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 2.095.956,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Blettner	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Ziel des Vorhabens ist die Erforschung des Zusammenhangs zwischen therapeutischer Strahlenexposition im Kindesalter mit genetischen Veränderungen in Bezug auf Langzeitfolgen. Dies soll mit epidemiologischen Methoden im Rahmen einer Kohorten-Studie zur Auswertung der im DKKR erfassten Zweittumor-Ereignisse untersucht werden (AP1). Mit einer molekularepidemiologischen Fall-Kontroll-Studie werden Zellproben von Personen ohne Tumorereignis mit denen von Patienten von primären und sekundären Tumoren in Bezug auf das Genom und Genexpression vor und nach Bestrahlung verglichen (AP2). Die notwendigen statistischen und bioinformatischen Mittel werden in AP3 entwickelt. Strahlenbedingte epigenetische Veränderungen in der Genregulation werden in AP4 untersucht. Untersuchungen auf genomischer Ebene zur Erforschung spontaner und strahleninduzierter Veränderungen der Telomere (AP7a) und dosimetrische Untersuchungen zur Ganzkörperdosisbelastung durch strahlentherapeutische Behandlungen mittels strahleninduzierter genomischer Läsionen (AP7b) sind geplant.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Epidemiologische Auswertung von im DKKR erfassten Second-Tumor Ereignissen nach therapeutischer Exposition zu Strahlung (SCAR)
- AP2: Fall-Kontroll-Studie zu Krebserkrankungen im Kindesalter und molekularer Epidemiologie (KIKME) - Genomweite Analyse von Unterschieden in der strahlenassoziierten, genetischen Krebs susceptibility
- AP3: Statistische Techniken zur integrativen genomweiten Analyse
- AP4: Copy-Number-Variation und Methylierung vor und nach Bestrahlung
- AP7a: Genomische Stabilität bei Malignomerkkrankungen im Kindesalter
- AP7b: Biologische Dosimetrie nach Radiotherapie
- AP Koord.: Koordination des ISIBELA-Verbundes sowie der Aus- und Weiterbildung

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Die vom DKKR erhaltenen Kohortendaten wurden erfolgreich ausgewertet. Insgesamt wurden 1262 Fälle von Folgeneoplasien identifiziert. Mittels Vergleichsdaten des RKI konnte ein SIR von 5,8 für Männer und 7,0 für Frauen errechnet werden. Die finale Kohorte der Fall-Kontroll-Studie wurde definiert und Fragen zur Dosimetrie geklärt. Eine Datenbank zur systematischen Erhebung der Therapiedaten wurde erstellt
- AP2: Im Verlauf des letzten Halbjahrs wurden weitere Patienten mit Sekundärneoplasie und die dazu gematchten Patienten mit Primärneoplasien in der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie rekrutiert. Darüber hinaus wurden Rekrutierungen in der Wohnortnähe der Patienten durchgeführt. Erste krebsfreie Kontrollpatienten wurden im Zentrum für Orthopädie rekrutiert. Für alle Fibroblastenzelllinien wurde ein Backup in der Pathologie der Universitätsmedizin Mainz eingeführt. Weitere Vorversuche wurden durchgeführt
- AP3: Genexpressions- sowie Methylierungsrohdaten, die in den Vor- und Hauptversuchen von AP2 und AP4 anfielen, wurden prozessiert und mit statistischen Verfahren ausgewertet. Für die Analyse von hochdi-

mensionalen „single nucleotide polymorphism“ (SNP) Daten durch “deep Boltzmann Machines” (DBM), einem Deep Learning Ansatz, wurde ein neues Trainingsverfahren entwickelt und evaluiert. Dieses Verfahren (partDBM) erlaubt ein effizientes Lernen von Korrelationsstrukturen durch DBMs, auch bei einer kleinen Stichprobengröße. Simulationsstudien sowie ein Anwendungsbeispiel zeigten, dass der Einsatz von DBMs, die mit dem neuen Verfahren trainiert wurden, zu einem Powergewinn bei der Auswertung von hochdimensionalen SNP Daten führt.

- AP4: Es wurden mit drei SN-, und drei PN- Ziellinien Bestrahlungsexperimente mit (0, 2, 5, 8) Gy durchgeführt und nach 15 min, 2 h und 24 h die RNA und DNA isoliert. Genomweite Methylierungsanalysen wurden in Kooperation mit Würzburg für die drei SN und PN Zelllinien durchgeführt. Diese werden nach Lieferung der Datensätze ausgewertet und mit den RNA-Sequenzierungsdaten korreliert. Es wurden von 24 SN und 23 PN CGH-Datensätze generiert und mit RNA-Seq Daten korreliert. Bestrahlte, fixierte und hybridisierte Zellkulturen für das FISH-Experiment wurden mittels Laser Scanner Mikroskop untersucht. Teilauswertungen liegen für zwei Kontrollzelllinien vor. Alle Kooperationen verlaufen wie geplant. Aufgrund der Kündigung der Doktorandin ergeben sich personelle Änderungen.
- AP7a: Bestrahlungsexperimente mit 9 Triplets, d. h. 27 Zelllinien von 3 gematchten Spendern (Kontrolle, PN und SN) der GenkiK/KIKME Phase I Fibroblasten, wurden erfolgreich durchgeführt. Bisher zeigen die Ergebnisse zwar individuelle Variationen des klonogenen Zellüberlebens nach Bestrahlung sowie in den Raten basaler und strahleninduzierter Chromosomenschäden zwischen allen Spendern, nicht jedoch zwischen den zu untersuchenden Studienpopulationen (Kontrolle, PN und SN). Aufgrund der replikativen Telomerverkürzung in Fibroblasten in vitro ist ein Vergleich der absoluten Telomerlängen in Fibroblasten und Speichelproben der GenKiK/ISIMEP Phase II-Spender geplant.
- AP7b: Die Analyse von DNA Doppelstrangbrüchen in peripheren Leukozyten von 4 Patienten (2x Orthovoltgerät, 2x Linearbeschleuniger) zeigen bisher keine Unterschiede in der Dosisbelastung der Patienten zwischen den Bestrahlungstechniken.

4. Geplante Weiterarbeiten

- AP1: Das Studienprotokoll sowie der Auswertepan zum zweiten Projektteil werden erstellt. Es beginnt die Datenerhebung der Therapiedaten für Fälle und Kontrollen
- AP2: In den nächsten sechs Monaten werden weitere Probanden rekrutiert. Des Weiteren soll damit angefangen werden die bereits kultivierten Zellen gematchter Triplets in den Hauptversuchen Bestrahlungsexperimenten zu unterziehen und DNA sowie RNA zu extrahieren.
- AP3: Das partDBM Verfahren wird weiter optimiert und anhand von weiteren Anwendungsbeispielen evaluiert. Weiterhin wird der Effekt der Verwendung von unabhängigen Trainingsdaten zur Erhöhung der Power evaluiert. Des Weiteren werden Techniken für die Visualisierung der durch die partDBMs gelernten Muster entwickelt. Parallel werden weitere Methylierungs- und Genexpressionsdaten aus AP2 und AP4 analysiert.
- AP4: Die erhobenen Datensätze werden ausgewertet und miteinander korreliert. Es werden Bestätigungsexperimente vorbereitet und durchgeführt (QPCR, BisPCR Immuno-Fish). Die geplanten qPCR Experimente werden von einer Medizin-Doktorandin durchgeführt. Die 3D FISH-Experimente sowie die Hybridisierung der übrigen Objektträger der 3D-FISH Versuchsreihe werden ausgewertet. Anschließend werden die Ergebnisse für die Untersuchung der GenKIK/KIKME Fibroblasten angewendet.
- AP7a: Sukzessive Kultivierung und Bestrahlung der GenkiK/KIKME I Fibroblasten und parallele Auswertung der gewonnen Proben.
- AP7b: Fortlaufende Patientenrekrutierung

5. Berichte, Veröffentlichungen

HEC 2016 München Assessing the performance of deep belief networks in characterizing the landscape of DNA repair mutations. Moritz Hess, Danuta Galetzka, Sebastian Zahnreich, Thomas Hankeln, Heinz Schmidberger
 Evaluation of sample size estimation tools for differentially expressed RNA-seq. Maria Blettner, Manuela Maron and Harald Binder

Zuwendungsempfänger: Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstr. 21, 55122 Mainz		Förderkennzeichen: 02 NUK 042B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2015 bis 31.08.2018	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 518.880,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Hankeln	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Der Forschungsverbund ISIBELA verfolgt das übergeordnete Ziel, den Zusammenhang zwischen einer Strahlenexposition und der Entstehung von Folgeoplasien bei Primärtumoren im Kindesalter zu erforschen. Die Verbundpartner (Universitätsmedizin Mainz, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Technische Universität Darmstadt, Leibniz Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie Bremen) untersuchen die Fragestellung unter Anwendung epidemiologischer, biostatistischer, radiobiologischer, zell- und molekularbiologischer sowie genetischer Arbeitstechniken. Durch Anwendung von Hochdurchsatz-Genomforschung sollen insbesondere mögliche genetische Prädispositionen für die Entstehung strahleninduzierter Krebserkrankungen aufgedeckt werden. Erkenntnisse zur strahleninduzierten Karzinogenese könnten zu einer Optimierung strahlentherapeutischer Behandlungsansätze führen.

Im Teilprojekt B an der Johannes Gutenberg Universität Mainz werden standardisierte Verfahren zur Anwendung von Hochdurchsatz-Sequenzierungstechnologie (NGS) im Rahmen multizentrischer epidemiologischer Studien entwickelt und die entsprechenden Sequenzdaten für das Projekt produziert (Teilprojekt 8).

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Absprache und Synchronisierung der Arbeitsschritte für die NGS-Analysen
- AP2: RNA-Sequenzierung von Zellkultur-Proben vor und nach radioaktiver Bestrahlung
- AP3: DNA-Sequenzierung des Genoms ausgewählter Probanden
- AP4: Replikation der genetischen Daten in einem zweiten unabhängigen Probandenkollektiv

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Im Rahmen von Vorversuchen im Förderzeitraum wurden weitere 52 RNA Proben humaner Fibroblasten-Zellkulturen (erhalten von AP2 und AP4) zu RNA aufgearbeitet und mit dem Illumina-Verfahren sequenziert. Wie in den bisherigen Versuchen wurden sowohl die Dosis der Bestrahlung als auch die Zeit bis zu Extraktion der RNA variiert. Die Proben wurden gemäß der von uns festgelegten Standards (beschrieben in Bericht 1/2016) überführt, gelagert und qualitativ begutachtet. Alle der 52 eingegangenen RNA-Proben erfüllten die Qualitätsanforderungen und wurden daher zur Konstruktion von Sequenzierbibliotheken verwendet. Die Sequenzierung wurde jeweils mit einer angestrebten Sequenziertiefe von ca. 20 Mio Reads pro Bibliothek gemäß der Standardprotokoll der Firma Illumina für „single read“/„high output“-Läufe auf einem HiSeq2500-Sequencer durchgeführt. Die Daten wurden zu weiteren Auswertung per FTP an das IMBEI transferiert. Die Details der Abläufe sind im Bericht 1/2016 erläutert.

Zur Verbesserung der Dokumentation der Sequenzierparameter sowie der Ergebnisse und deren Qualität wurde ein Perl-Script zum Auslesen der Sequenzierstatistik-Ausgabe des HiSeq2500 neu etabliert.

4. Geplante Weiterarbeiten

Nach Analyse der bisherigen Daten werden zusätzliche Ergebnisse aus abschließenden Vorversuchen benötigt. Diese werden im Laufe des ersten Quartals 2017 erwartet. Anschließend wird mit dem Beginn der Hauptversuchsreihe gerechnet.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH, Achterstr.30, 28359 Bremen		Förderkennzeichen: 02 NUK 042C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2015 bis 31.08.2018	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 438.337,00 EUR	Projektleiter: Dr. Marron	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Die Erforschung des Zusammenhangs zwischen Strahlenexposition und Krebsentstehung im Kindesalter sowie der Entwicklung von Folgeerkrankungen als Langzeitfolge stellen das übergeordnete Ziel des ISIBELA Forschungsverbundes dar. Die enge Zusammenarbeit mit weiteren drei Verbundpartnern (Universitätsmedizin Mainz, Johannes Gutenberg-Universität Mainz und Technische Universität Darmstadt) verknüpft verschiedenste Herangehensweisen aus der molekularen Epidemiologie, der Biostatistik, der Genomik, der Molekularbiologie und der Radiodosimetrie. Durch diese umfassende Betrachtung der Zusammenhänge von strahleninduzierten Krebserkrankungen und genetischer Disposition können grundlegende Informationen zu den Mechanismen der Karzinogenese gewonnen werden. Diese können zu Optimierungen in der Strahlentherapie herangezogen werden und als Grundlage zur Entwicklung von Markern für eine genetische Krebsdisposition nach Expositionen durch Strahlung (z. B. nach Strahlentherapie oder Strahlenunfällen) dienen. Das Teilprojekt C am Standort Bremen ist dabei für die wissenschaftliche Leitung des Arbeitspaketes 2 (AP2) des ISIBELA Verbundes zuständig. Dieses Arbeitspaket beschäftigt sich mit der Durchführung der molekular-epidemiologischen Fall-Kontroll-Studie KIKME (Krebserkrankungen im Kindesalter und molekulare Epidemiologie) und der genomweiten Identifizierung von Genen und Gen-Strahlen-Interaktionen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Leitung und Design der Fall-Kontroll-Studie KIKME, in der ehemalige Kinderkrebspatienten mit und ohne Folgeerkrankung 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

In der betreffenden Förderperiode wurden wie geplant neue Verfahrensanweisungen für die Vor-Ort-Rekrutierung als Alternative zur Rekrutierung in Mainz für alle Fälle (SN und PN) erstellt und etabliert. Allen Probanden wird nun die Möglichkeit geboten, die Studienteilnahme in der Nähe ihres Wohnortes durchzuführen. Sowohl die Rekrutierungsunterlagen als auch die Studien-Datenbanken wurden angepasst. Für jeden Probanden der Vor-Ort-Rekrutierung wurde individuell ein niedergelassener Hautarzt als Kooperationspartner gesucht und die Entnahme der Hautproben organisiert. In drei weiteren Wellen wurden insgesamt 101 Personen mit Folgeneoplasie und 551 Personen mit Primärneoplasie vom Deutschen Kinderkrebsregister angeschrieben. Die Einwilligungsraten liegen aktuell für SN bei 31 % und für PN bei 20 %. Über die Hälfte aller Probanden hat die Vor-Ort-Rekrutierung vorgezogen. Durch die Umstellung des Studiendesigns, welche jetzt zusätzlich die Vor-Ort-Rekrutierung enthält, konnte die Einwilligungsrate bei den SN um 13 % und bei den PN um 4 % erhöht werden. Aktuell konnten mit 55 Hautarztpraxen in ganz Deutschland Kooperationsvereinbarungen abgeschlossen werden.

Anfang Oktober 2016 fand erneut die Schulung der neuen Ärzte für die Rekrutierung der Kontrollen im Zentrum für Orthopädie der Universitätsmedizin Mainz statt. Auf Grund komplexer Organisationsstrukturen zwischen Operateuren und Rekrutierungsärzten konnte die Rekrutierung erst Anfang Dezember 2016 gestartet werden. Die Programmierung der Proben-Datenbank wurde abgeschlossen und die ersten vorhandenen Informationen zu den Fibroblastenzelllinien, Speichel- und Blutproben konnten in die Datenbank eingepflegt werden.

Wie geplant wurden weitere Vorversuche durchgeführt, um einen etwas höheren Niedrigdosis-Bereich (100 mGy) zu evaluieren. Dafür wurden von zwei verschiedenen Fällen (1 SN und 1 PN) und drei verschiedenen Kontrollen jeweils vier Proben von gezählten und G0 synchronisierten Zelllinien hochgezogen, sodass für insgesamt 20 Experimente Proben mit Zelllinien vorlagen. Für jeden Probanden wurden jeweils vier Proben vier verschiedenen Bestrahlungsdosen (0 Gy, 50 mGy, 100 mGy, 2000 mGy) ausgesetzt. Jedes Experiment wurde nach zwei Stunden beendet, die RNA extrahiert und die Quantität und Qualität gemessen. Die RNA-Sequenzierungen sind für alle Vorversuche abgeschlossen und die Readverteilungen überprüft.

4. Geplante Weiterarbeiten

Im Laufe des nächsten Halbjahres sollen Algorithmen zur Zuordnung programmiert und erste Matchgruppen gebildet werden. Des Weiteren soll die Dateneingabe in die Proben-Datenbank weitergeführt und damit begonnen werden die Studiendaten in die Studien-Datenbank einzupflegen.

Die Vorversuchsdaten werden statistisch ausgewertet, um anschließend die Bestrahlungsdosen für die Hauptversuche festzulegen. Die Zellen von gematchten Triplets sollen in den Hauptversuchen den festgelegten drei Bestrahlungsexperimenten pro Proband unterzogen werden. Jedes Experiment wird nach zwei Stunden beendet, die RNA extrahiert und die RNA-Sequenzierungen analysiert. Zeitgleich wird aus unbestrahlten Proben der Probanden DNA extrahiert, die Quantität und Qualität gemessen und einer „whole genome“ DNA-Sequenzierung unterzogen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt		Förderkennzeichen: 02 NUK 042D
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt D		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2015 bis 31.08.2018	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 805.884,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Löbrich	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Das Gesamtziel des Vorhabens liegt in der Erforschung des Zusammenhangs zwischen einer genetischen Prädisposition und der Entstehung von Krebs im Kindesalter. Die Rekrutierung der Probanden, Etablierung der Zelllinien, molekulare/zelluläre Untersuchungen werden von verschiedenen Arbeitsgruppen durchgeführt, die eng verzahnt arbeiten. Schwerpunkt der von der Arbeitsgruppe Prof. Löbrich durchgeführten Arbeitspakete 5 und 6 ist es, zelluläre Untersuchungen mit molekularen Analysen zu komplementieren, um einen tieferen Einblick in die einer Tumorentstehung zugrunde liegenden molekulargenetischen Ursachen zu erlangen. Dabei wird untersucht, inwieweit sich Checkpoint- und Reparaturkapazität im Hinblick auf für die Krebsentstehung vorbelasteten Personen von gesunden Probanden unterscheidet. Genomische Analysen sollen Einblick in mögliche genetische Ursachen der Krebsentstehung liefern. Schließlich sollen die Daten der verschiedenen Endpunkte korreliert und gemeinsam veröffentlicht werden.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

AP5: DSB-Reparatur- und G2/M-Checkpoint-Messungen und Genomanalysen prädisponierter Personen:

Im Rahmen des ISIMEP-Projekts wurden rund 40 Zelllinien aus Biopsien von Patienten mit einer sekundären Neoplasie nach einem Ersttumor im Kindesalter sowie Zelllinien aus Biopsien von Patienten mit einer primären Neoplasie im Kindesalter ohne 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.

AP6: Identifizierung genetischer Prädispositionen der spontanen und strahleninduzierten Karzinogenese im Zusammenhang mit Doppelstrangbrüchen und Zellzykluskontrolle:

Nach der Induktion von DNA-Doppelstrangbrüchen (DSBs) durch z. B. Röntgenstrahlung verlangsamen Zellzyklus-Checkpoints die Proliferation, um den Reparaturmechanismen Zeit für die Beseitigung der Läsionen zur Verfügung zu stellen. Störungen in der DNA-Schadensantwort können zu einer erhöhten Chromosomeninstabilität und letztlich zur Entstehung von Krebs führen. Die im Rahmen des Kooperationsprojektes AP2 rekrutierten ca. 300 Zelllinien aller drei Patientengruppen (primäre Neoplasie, sekundäre Neoplasie und gesunde Kontrollgruppe) werden mit einem halbautomatischem Screening-Verfahren auf ihr Zellzyklusverhalten und ihre Reparaturkapazität nach hohen und niedrigen Dosen ionisierender Strahlung untersucht. Diese Daten werden statistisch ausgewertet und mit den epidemiologischen und molekulargenetischen Resultaten korreliert.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP5:

Die Zelllinien der GenKIK-Studie aus der ersten Förderperiode ISIMEP, d. h. insgesamt 20 Zelllinien aus Biopsien von Patienten mit Zweittumor nach Ersttumor im Kindesalter sowie 20 Zelllinien von Patienten mit einer primären Neoplasie im Kindesalter ohne Zweittumor, wurden bei unserem Kooperationspartner in Mainz durch weitere 20 Zellkulturen von gesunden, gematchten Probanden ergänzt. In der ersten Förderperiode wurden bei der Analyse der DNA-Doppelstrangbrüche nach einer Bestrahlung der Zellen mit hohen Dosen keine signifikanten Unterschiede zwischen den jeweils 20 Zelllinien der beiden Patientengruppen festgestellt. Erstaunlicherweise zeigten nach einer Bestrahlung mit niedrigen Dosen die Zelllinien der Patienten mit sekundärer Neoplasie im Durchschnitt höhere Focilevel als die Zelllinien von Patienten mit einer primären Neoplasie. Da mittlerweile die Methoden sowie das automatische Auswertesystem optimiert wurden, werden um einerseits dieses Resultat zu validieren und um andererseits die Vergleichbarkeit der Ergebnisse aller 60 Zelllinien zu gewährleisten, sämtliche Zelllinien, einschließlich derer, die schon in der ersten Förderperiode analysiert wurden, auf ihre individuelle Reparaturkapazität nach niedrigen Strahlendosen hin untersucht. Aktuell wurden die Versuche mit 47 der 60 Zelllinien durchgeführt, von rund 50 % dieser Zelllinien wurden mittels unseres halbautomatischen Scanningsystems Bilddateien generiert, welche nun sukzessive analysiert werden.

Zusätzlich zur Untersuchung der Reparaturkapazität der Patientenzelllinien beschäftigten wir uns eingehender mit der Frage, durch welche molekularen Mechanismen die von uns beobachtete Verringerung der Reparatur-Effizienz nach niedrigen Dosen Röntgenstrahlung verursacht wird. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Effizienz der DSB-Reparatur, 24 h nach Bestrahlung gemessen, anscheinend vom initialen DNA-Schadenslevel abhängt. Es wurde beobachtet, dass Zellen, die mit höheren Strahlendosen behandelt wurden, in der Lage sind, die induzierten DSBs effizient zu reparieren. Werden Zellen hingegen mit 10 mGy oder einer geringeren Strahlendosis bestrahlt, verringert sich die Reparatur-Effizienz signifikant. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen ist, dass auch andere DNA-Schäden an einer erfolgreichen Aktivierung der DSB-Reparatur beteiligt sind. Es ist bekannt, dass ionisierende Strahlung neben DSBs auch Einzelstrangbrüche und Basenschäden verursacht und diese zusätzlichen Schäden Einfluss auf die DSB-Reparatur haben. Um diese Vermutung zu testen, wurden die Zellen vor der Bestrahlung einer niedrigen Konzentration Wasserstoffperoxid (H_2O_2) ausgesetzt. H_2O_2 erzeugt Radikale, die wie ionisierende Strahlung auch Einzelstrangbrüche und Basenschäden verursachen. Erstaunlicherweise konnten nur die vorbehandelten Zellen alle strahleninduzierten γ H2AX-Foci innerhalb von 24 h reparieren. Der oxidative Schaden, respektive der erhöhte oxidative Stresslevel innerhalb der Zelle, erzeugt durch die Vorbehandlung mit H_2O_2 , war demnach in der Lage, die DSB-Reparatur deutlich zu beeinflussen beziehungsweise anzuregen und somit die Reparatur-Effizienz maßgeblich zu erhöhen.

AP6:

Mit diesem Arbeitspaket konnte noch nicht begonnen werden, da uns noch keine Zelllinien vorliegen.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP5: Reparatur-Kapazität:

Die jetzt laufenden Experimente mit den ersten 47 Zelllinien werden fortgeführt und auf alle 60 vorliegenden Zelllinien ausgedehnt, da inzwischen die Verfahren zur Kultivierung, Färbung und softwaregestützten Auswertung seit dem Ende des Vorgängerprojektes ISIMEP weiter verbessert wurden.

Mechanistische Studien: die im vergangenen Berichtszeitraum begonnenen Studien hinsichtlich des Niedrigdosis-Effektes und des Einflusses von Radikalen auf die Reparatur-Effizienz werden fortgeführt.

AP6: Die im Rahmen der KIKME-Studie Phase II rekrutierten Zelllinien (Stand Januar 2017: rund 40 Stück) werden nach erfolgter Pseudonymisierung durch Frau Dr. Marron (AP2) nach Darmstadt gebracht, dort vervielfältigt, kryokonserviert und sowohl auf ihre Reparaturkapazität als auch auf die Checkpoint-Sensitivität hin untersucht. Die Ergebnisse sollen mit den bisherigen Daten aus der GenKIK-Studie verglichen werden.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Forschungszentrum Jülich GmbH, Wilhelm-Johnen-Str., 52428 Jülich		Förderkennzeichen: 02 NUK 043A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt COLLAR: Komplexe DNA-Läsionen und deren Bedeutung für die zelluläre Antwort nach Bestrahlung, Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2015 bis 30.06.2018	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 569.567,00 EUR	Projektleiter: Dr. Kriehuber	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Zentrales Ziel des Vorhabens ist die Charakterisierung der zellzyklusabhängigen zellulären DNA-Schadensantwort nach Induktion von DNA-Doppelstrangbrüchen (DSB) unterschiedlicher Komplexität in Abhängigkeit der Lokalisation des Schadens im Chromatin. Hierbei soll im Besonderen aufgeklärt werden, welche Faktoren die Auswahl der involvierten Reparaturprozesse bestimmen und inwieweit die unterschiedliche Komplexität der DNA-Läsionen die Güte (Fehlerhaftigkeit) der Reparatur beeinflussen und wie dies sich in der zyto- und genotoxischen Schädigung der Zellen widerspiegelt.

Hierzu sollen über geeignete Auger Elektronen Emitter (AEE) unterschiedlicher Halbwertszeiten, Energien und durchschnittlich emittierten Elektronen pro Zerfall und über diverse β -Emitter DNA-Läsionen von unterschiedlicher Komplexität in die DNA eingeführt werden. Aufgrund der kurzen Reichweite von Auger Elektronen soll durch gezielte Positionierung der AEE über AEE-markiertem-UdR und AEE-markierten DNA Triplex-bildenden Oligonukleotiden exklusiv Bereiche des Eu- und Heterochromatins geschädigt werden und die Qualität der Schadensprozessierung in Relation zur Lokalisation und Komplexität des induzierten DSB zellzyklusabhängig untersucht werden. Über gezielte Schädigung von eingeführten DNA-Konstrukten soll des Weiteren die molekulare Signatur von Mutationsereignissen charakterisiert werden. Die genexpressionsbasierte Analyse von Signalwegen soll Hinweise darauf geben, welche zellulären Prozesse die Auswahl der involvierten Reparaturmechanismen steuern.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Das Projekt ist in 2 Arbeitspakete/Hauptfragestellungen untergliedert:

AP1: Wie unterscheidet sich die Reparatur von komplexen DSB die in heterochromatischen Bereichen lokalisiert sind im Vergleich zu euchromatisch lokalisierten DSB? Dazu soll in synchronisierten Jurkat, SCL-II und NIH 3T3 Zellen ein Puls-Labeling mit ^{125}I -UdR/ ^{123}I -UdR oder ^3H -UdR in früher bzw. später S-Phase durchgeführt werden, so dass exklusiv entweder eu- bzw. heterochromatische Bereiche der DNA gelabelt werden. Nachfolgend soll der Einfluss der Schäden in hetero- und euchromatischen Bereichen auf Zellzyklusverlauf, die DSB Reparatur und die Genexpression untersucht werden.

AP2: Wie unterscheidet sich die Qualität der Reparatur von DSBs unterschiedlicher Komplexität auf dem Level des einzelnen Bruches? Zu diesem Zweck soll ein Genreporterkonstrukt erstellt und stabil in das Genom von SCL-II Zellen integriert werden. Der verwendete Genreporter verfügt über TFO-Bindesequenzen, so dass mit Hilfe von ^{125}I und ^{131}I markierten TFOs sequenzspezifische Schäden, unterschiedlicher Komplexität erzeugt werden können. Nach Reparatur der induzierten DNA-Läsionen soll das Konstrukt mittels einer Pull-Down Reaktion aus der genomischen DNA der Zellen aufgereinigt und hinsichtlich Mutationsfrequenz, -typ und -lokation untersucht werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Mittels zentrifugaler Elutriation konnten bei den Zelllinien Jurkat und SCL-II effektiv G1-Phase Zellen isoliert werden, die anschließend rekultiviert wurden, um den Eintritt in die S-Phase zu untersuchen. Dabei wurden die Zellen zu verschiedenen Zeitpunkten mit EdU bzw. EdU/¹²⁵I-UdR puls-gelabelt (1 h). Erste Auswertungen zeigen bei Jurkat-Zellen, dass nur ein geringer Teil der Zellen aus G1 synchron in die S-Phase einwandert. Neben der Elutriation wurde auch die Synchronisierung in G1 nach Aphidicholin bzw. Lovastatin Behandlung in Jurkat und SCL-II Zellen untersucht. Nach Aphidicholin-Behandlung wurden die Zellen zu verschiedenen Zeitpunkten mit EdU puls-gelabelt, um den Verlauf der S-Phase zu bestimmen.

AP2: Die für den verwendeten Genreporter spezifischen I-125 markierten TFO wurde in einen SCL-II p2RT Klon mittels Transfektion eingebracht und dieser zur Zerfallsakkumulation für mehrere Wochen gelagert. Nach der anschließenden Pull-Down basierten Aufreinigung des Genreporter-Vektors aus der genomischen DNA des Klons wurden Blue-White-Screening Analysen zur Bestimmung der Mutationsfrequenz durchgeführt. Dabei konnte im Vergleich zur Kontrolle eine 1,3-fach erhöhte Mutationsrate festgestellt werden. Dagegen führte die Transfektion mit einem unspezifisch bindenden I-125 markierten TFO im gleichen Klon zu keiner Erhöhung der Mutationsfrequenz.

Ergänzend zu den bereits vorliegenden SCL-II p2RT Klonen wurde zu Vergleichszwecken RPE-1 Zellen verwendet um weitere stabile p2RT Klone zu erzeugen. Insgesamt konnten dabei 4 stabile Klone verifiziert werden. Die Menge der integrierten p2RT Konstrukte lag zwischen 1 und 4 Kopien je Genom.

4. Geplante Weiterarbeiten

AP1: Weitere Optimierungsarbeiten zum Puls-Labeling von Jurkat und SCL-II Zellen mit I-UdR und EdU in der frühen bzw. späten S-Phase des Zellzyklus. Parallel dazu wird das Puls-Labeling nach Synchronisierung der Zellen mittels Chemikalien weiter untersucht. Nach Puls-Labeling mit EdU in der späten bzw. frühen S-Phase soll nachfolgend überprüft werden, ob EdU mit Hetero- bzw. Euchromatin kolokalisiert.

AP2: Verwendung der neuen RPE-1 p2RT Klone für weitere I-125-TFO Transfektionsexperimente und die Bestimmung der Mutationstypen in den bereits isolierten Genreportern mittels PCR und Sequenzierung.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Keine.

Zuwendungsempfänger: Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen		Förderkennzeichen: 02 NUK 043B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt COLLAR: Komplexe DNA-Läsionen und deren Bedeutung für die zelluläre Antwort nach Bestrahlung, Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2015 bis 30.06.2018	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 1.526.088,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Iliakis	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

1.1 UDE-1: Untersuchung der biologischen Effekte komplexer DNA-Läsionen in der Form von DSB-Clustern mit Hilfe eines eigens entwickelten Modellsystems zur gezielten Induktion von DSB mit einer Restriktionsendonuklease (I-SceI).

1.2 UDE-2: Weiterentwicklung des vorliegenden Modellsystems zur Induktion von DSB Clustern. Dazu sollen Systeme zur induzierbaren Expression und Destabilisierung von I-SceI eingeführt werden. Diese würden eine bessere zeitliche Kontrolle der DSB-Induktion und dadurch eine bessere Approximation der Situation nach Exposition an ionisierende Strahlung ermöglichen.

1.3 UDE-3: Der Effekt der erhöhten DSB Komplexität durch kombinierte Behandlung mit Cisplatin und ionisierende Strahlung (IR) auf die Strahlensensitivierung von Lungenkarzinomen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

UDE-1: Bereits vorhandene klonale CHO Zelllinien mit Integrationen des Systems zur Induktion von DSB-Clustern sollen um Klone mit zusätzlichen Integrationen erweitert werden. Das System soll in eine immortalisierte humane Fibroblasten-Zelllinie eingebracht und eine Batterie an Klonen mit unterschiedlicher Anzahl von Integrationen generiert werden. Der Einfluss der DSB-Cluster auf das Zellüberleben in sämtlichen klonalen Zelllinien soll getestet werden. Der Einfluss von DSB-Clustern auf die Entstehung von chromosomalen Aberrationen soll bestimmt werden. Die Einwirkung von DSB-Clustern auf die genomische Stabilität soll anhand der Detektion einer Vielzahl genomischer Veränderungen durch Next Generation Sequencing (NGS) untersucht werden. Der Einfluss der Abstände zwischen den I-SceI Sites auf die Letalität des Clusters wird geprüft. Die Auswirkung von DSB-Clustern mit inkompatiblen Enden sowie der Resektion auf die Zellletalität wird ermittelt.

UDE-2: Parameter für eine regulierte Aktivierung der I-SceI Endonuklease im Zellkern sollen ermittelt werden. Dafür wird die Expression von mit Glucocorticoid-Rezeptor- (GCR) und Destabilisierungsdomänen (DD) gekoppelter I-SceI Proteine in Abhängigkeit der Konzentrationen der jeweiligen Liganden und ihrer Inkubationszeiten und die daraus resultierende Induktion von DSB gemessen. Im Folgenden soll das System zur induzier- und regulierbaren Expression von I-SceI in die im Rahmen von AP3 generierten Zelllinien, die bereits Integrationen des Systems zur Induktion von DSB-Clustern durch I-SceI enthalten, eingebracht werden. Dies ermöglicht eine bessere zeitliche Kontrolle der DSB Induktion und erlaubt es, den Prozess der Transfektion und den damit verbundenen Stress für die Zellen zu vermeiden. In den so erzeugten modifizierten Zellklonen sollen dann ebenfalls das Zellüberleben, die Bildung von Chromosomenaberrationen sowie weitere genomische Alterationen (NGS) in Folge der Induktion von DSB-Clustern untersucht werden.

UDE-3: Mögliche Parameter für die Cisplatin- und Strahlenresistenz werden gesucht und Strategien entwickelt um diese zu umgehen. Hierzu wollen wir die Wirkung von Cisplatin und IR induzierten komplexen DNA Schäden auf die Checkpoint-Aktivierung im Zellzyklus, die Wahl der Reparaturwege, genomische Instabilität und Strahlenempfindlichkeit in nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomzelllinien (NSCLC) bewerten. Die Beziehung zwischen diesen funktionellen Endpunkten und möglichen Prädiktoren (Aktivierung unterschiedlicher Reparaturwege, Zellzyklusphasenabhängigkeit, Akkumulation residualer Schäden während fraktionierter Bestrahlung, die Chromatinstruktur, d. h. Histonmodifizierungen und EGFR Status der Zellen) werden analysiert.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

UDE-1: Das zuvor in CHO Zelllinien eingeführte und getestete System zur Induktion von DSB unterschiedlicher Komplexität wurde in humane Zelllinien überführt. Dazu wurden neue rekombinante Konstrukte erstellt und in das "Sleeping beauty" Transposon Plasmid integriert. Auf diese Weise konnte auf Basis einer humanen Tumorzelllinie (A549) und zweier immortalisierter, normaler Zelllinien (RPE-1[epithelial] und 82-6 hTert [Fibroblasten]) eine Batterie von Klonen mit Integrationen der Konstrukte zur Induktion von komplexen DSBs erzeugt werden. Diese enthalten nun stabil integrierte Konstrukte mit I-SceI Schnittstellen in jeweils einer der folgenden Konfigurationen: Ein Konstrukt mit je zwei I-SceI Schnittstellen mit entweder 50, 100 oder 200 bp Abstand zwischen den Erkennungssequenzen, oder ein Konstrukt mit je vier I-SceI Schnittstellen mit 200, 62 und 200 bp Abstand zwischen den Erkennungssequenzen. Diese Klone müssen charakterisiert werden.

UDE-2: Anfängliche Probleme mit der Stabilität der induzier- und regulierbaren I-SceI Expressionskonstrukte konnten überwunden werden. Das System erlaubt nun zuverlässig eine wesentlich bessere zeitliche Kontrolle der DSB Induktion und vermeidet den Prozess der Transfektion und den damit verbundenen zellulären Stress. Das Expressionskonstrukt, für die mit dem Estrogenrezeptor (ER) sowie einer Destabilisierungsdomäne fusionierten I-SceI-Endonuklease soll in allen der unter 4. UDE-1 neu erzeugten humanen Zelllinien zur Anwendung kommen.

UDE-3: Cisplatin induzierte DNA Adduktbildung (Pt-[GG]) wurde mit Hilfe kommerzieller (Mab CP9/19) und in der Arbeitsgruppe von PD Dr. Thomale (Institut für Zellbiologie) etablierter Antikörper (Mab R-C18) fluoreszenzmikroskopisch nachgewiesen. Im Gegensatz zu R-C18 war der einzige kommerzielle Antikörper nicht geeignet die entsprechenden Addukte adäquat zu bestimmen. Mit Hilfe des Mab R-C18 konnte eine linear von der Cisplatinkonzentration abhängige Addukthäufung nach einer Inkubationszeit von 4 h gemessen werden. Wird Cisplatin nach einer initialen Inkubation von 4 h wieder ausgewaschen so nimmt die Intensität der Cisplatinaddukte, als Zeichen für Reparatur ab. Die Bildung von Cisplatinaddukten war in Cisplatin resistenten Zellen (klonogenes Überleben) deutlich schlechter als in sensitiven Zellen. Initiale Experimente zur Ko-lokalisierung von Cisplatinaddukten und Reparaturfoci (γ H2AX, 53BP1, Rad51) wurde begonnen. Diese gestaltet sich insofern als schwierig als die Cisplatinaddukte und Reparaturfoci unterschiedlich harsche Permeabilisierungsbedingungen erfordern, die sich zum Teil gegenseitig ausschließen. Kombinierte chemo-radiotherapie ist ein wichtiger Ansatz um die Sensitivität von Tumoren zu steigern. Unsere bisherigen Ergebnisse mit Metformin, ein Standardmedikament in der Behandlung von Diabetespatienten, zeigt eine deutliche Sensitivierung von Tumorzelllinien gegenüber Cisplatin und Strahlentherapie, welche sehr wahrscheinlich über die Hemmung der Expression des Reparaturproteins ERCC1 geht.

4. Geplante Weiterarbeiten

UDE-1: Sämtliche zuvor in CHO Zelllinien angewandten Untersuchungsmethoden (Überleben, Immunofluoreszenz, Lebend-Zell-Mikroskopie, Cytogenetik) sollen nun verwendet werden um zu überprüfen ob die zuvor in Naegertierzellen gemachten Beobachtungen auch auf menschliche Zellen zutreffen. Voraussetzung dafür ist die Charakterisierung der Klone auf Anzahl von Integrationen zur Induktion von komplexen DSBs.

UDE-2: Die erfolgreiche Implementierung des regulierbaren, stabil integrierten Systems zur I-SceI Expression mit gezielt einsetzbarem rapidem Abbau der Nuklease wird nicht nur eine bessere Annäherung an die reale Situation nach einmaliger Kurzzeitbestrahlung ermöglichen, sondern eröffnet auch Möglichkeiten zur Untersuchung der Wirkung von unterschiedlich lang fortgesetzter Induktion von DSB. Die Anwendung des Systems auf humane Zelllinien erfolgt im Anschluss an die Charakterisierung der Klone die im Rahmen von UDE-1 erzeugt wurden.

UDE-3: Die Charakterisierung der NSCLC Linien bezüglich der Bildung und Reparatur von Pt-[GG] Addukten wird fortgeführt. Die Methode zur Ko-lokalisierung von Pt-[GG] Addukten und Reparaturfoci (γ H2AX, 53BP1, Rad51) wird weiter optimiert. Die Untersuchungen zum Einfluss von Methformin auf die kombinierte Cisplatin- und Strahlenbehandlung wird mittels Koloniebildung und Plaquemonolayer-Überlebensstest weiter untersucht. Die molekularen Mechanismen der Wirkung von Methformin werden evaluiert.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Schipler, A., Mladenova, V., Soni, A., Nikolov, V., Saha, J., Mladenov, E. and Iliakis, G.: Chromosome thripsis by DNA double strand break clusters causes enhanced cell lethality, chromosomal translocations and 53BP1-recruitment; *Nucleic acids research*, DOI: 10.1093/nar/gkw487

Zuwendungsempfänger: Universität Rostock, Universitätsplatz 1, 18055 Rostock		Förderkennzeichen: 02 NUK 043C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt COLLAR: Komplexe DNA-Läsionen und deren Bedeutung für die zelluläre Antwort nach Bestrahlung, Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2015 bis 30.06.2018	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 237.438,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Wolkenhauer	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

Die transkriptionellen Veränderungen nach DNA Schädigungen werden basierend auf Messungen von Genexpressionsdaten durch das Collar-Konsortium sowie von Datenerhebungen externer Quellen (TRANSFAC, String Datenbank) genutzt um genregulatorische Netzwerke, die zelluläre Mechanismen und regulatorische Interaktionen von DNA Schadensantworten beschreiben, vorher zu sagen. Zu diesem Zweck werden neue Herangehensweisen für die Kombination heterogener Netzwerkinterferenzen entwickelt und anhand von Computermodellen und experimentellen Genexpressionsdaten evaluiert. In Zusammenarbeit mit der Universität Duisburg-Essen und dem Forschungszentrum Jülich wird ein bioinformatischer Arbeitsablauf für die Datenanalyse von Sequenzierungen zu Genexpressionen erstellt und in Folge dessen zelluläre Antworten nach unterschiedlich komplexen Doppelstrangbrüchen untersucht. Außerdem werden die durch Doppelstrangbrüchen induzierten Einflüsse auf Hetero- und Euchromatin (via ^{125}I -UdR) in den drei Zellzyklusphasen (G2, G1, S Phase) untersucht. Das Rahmenkonzept beinhaltet eine multivariate, statistische Analyse, Algorithmen zur Mustererkennung und eine funktionelle Analyse wichtiger Signalwege, die aktive Veränderungen zeigen.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

- AP1: Identifizierung und Auswahl von öffentlich verfügbaren und geeigneten Genexpressionsdatensätzen
- AP2: Entwicklung eines halbautomatischen bioinformatischen Arbeitsablaufes für die Analyse von Genexpressionsdaten und weiterführenden Datentypen
- AP3: Untersuchung von genomweiten Expressionsveränderungen nach der Anpassung und der zielgerichteten Schädigung an Hetero- und Euchromatin
- AP4: Vorhersage von genregulatorischen Netzwerken die zelluläre Antworten nach strahlungsinduzierten DNA-Doppelstrangbrüchen aufzeigen
- AP5: Entwicklung eines Arbeitsablaufes für die Prozessierung von „Next Generation Sequencing“ Daten um genomische Veränderungen, generiert durch Anhäufung von Doppelstrangbrüchen, aufklären zu können

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

- AP1: Es wurden zusätzliche Datenbanken (Protein-Protein Wechselwirkungen, miRNA-target Wechselwirkungen) recherchiert, die in den halbautomatischen Arbeitsablauf für die Datenvorverarbeitung integriert werden können.
- AP2: Verschiedene Arten von Genexpressionsanalysen wurden durchgeführt, basierend auf ionisationsstrahlungs-relevanten, öffentlich verfügbaren Mikroarray Datensätzen, die sich auf dem Gene Expression Omnibus (GEO) befinden. Die Analysen führten nicht zur Identifikation von signifikanten Kandidaten für strahlungs-reagierende Gene in allen untersuchten Datensätzen. Um dennoch eine Pipeline zu entwickeln, wurden öffentlich verfügbare multiplen Sklerose (MS) Datensätze analysiert. Eine Datenanalyse Pipeline wurde entwickelt, die im Kontext von ionisierender Strahlung wiederverwendet werden kann. Kürzlich wurden Kandidaten für ionisationsstrahlungs-relevante Gene gefunden, jedoch werden weitere statistische Analysen benötigt, um die Qualität dieser Signatur abzusichern.
- AP4: Die kürzlich veröffentlichte Datenanalyse Pipeline basierend auf MS Mikroarrays sagte fehlregulierte Mechanismen vorher, die eine Rolle in MS spielen könnten. Diese Datenanalyse Pipeline soll anhand der experimentellen Daten des Konsortiums getestet und mit Gensignaturen aus öffentlich verfügbaren Datensätzen von GEO verglichen werden.
- AP5: Das bereits eingeführte Score-System wurde erweitert und umfasst nun die Qualität der strukturellen Variationen (SVs), deren Abdeckung im Genom, die Identifizierung der SVs durch unabhängige Algorithmen sowie die Integration von validierten SVs aus Datenbanken. Das Score-System nimmt eine Klassifizierung der SVs im Bereich zwischen 0 (Minimum) und 1 (Maximum) vor und ermöglicht eine geordnete Einteilung in valide, nicht valide und dazwischen liegende SVs.

4. Geplante Weiterarbeiten

Anhand der ausgewählten Tools und des entwickelten Klassifizierungsalgorithmus für die Analyse von SVs und der Genexpression werden mit Hilfe von Testdaten, die durch die Projektpartner bereitgestellt werden, die aktuellen Workflows weiterhin optimiert. Die Integration der verwendeten Tools in weitere technisch orientierte Workflow Management Systeme, wie zum Beispiel Snakemake, wird geprüft.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Freiesleben S., Hecker M., Zettl UK., Fuellen G., Taher L.: „Analysis of microRNA and Gene Expression Profiles in Multiple Sclerosis: Integrating Interaction Data to Uncover Regulatory Mechanisms.“ (Nature Scientific Reports 2016, doi:10.1038/srep34512)

Wolfien M.: Vortrag über „NGS based analysis for structural DNA variation with applications to radiation research“ auf dem 19. Treffen der Gesellschaft für Biologische Strahlenforschung (GBS) in Erlangen (26.9.-28.09.2016)

Zuwendungsempfänger: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg		Förderkennzeichen: 02 NUK 045A
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt INSTRA: Integrative Langzeitstudie zur Wirkung niedriger Strahlendosen in der Maus; Teilprojekt A		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2016 bis 31.12.2018	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 988.930,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Graw	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In der Frage niedriger Dosen ionisierender Strahlen besteht dringender Forschungsbedarf sowohl hinsichtlich der Dosis-Wirkungs-Beziehungen als auch hinsichtlich der biologischen Mechanismen. Bereits vor Beginn des Projekts wurden die Mäuse einmalig im Alter von 10 Wochen mit Dosen zwischen 0 Gy und 0,5 Gy (^{60}Co) bestrahlt und die Auswirkungen auf das Auge und das Verhalten der Mäuse beiderlei Geschlechts im Verlauf der folgenden 2 Jahre betrachtet. In dieser Zeit wurden systematisch biologische Proben verschiedener Organe, Blutzellen und Plasma gesammelt. Diese Proben werden mit vielfältigen molekularen und „OMICs“-Untersuchungen einschließlich einer systembiologischen Analyse auf strahleninduzierte Veränderungen untersucht. Das Ziel des Verbundes ist es, ein ganzheitliches Verständnis der Wirkung niedriger Dosen ionisierender Strahlen auf einen Säugetierorganismus zu erhalten. Das Vorhaben leistet einen Beitrag zum Förderschwerpunkt „Strahlenforschung“ und hier insbesondere zur Nachwuchsförderung auf dem Gebiet der Strahlenbiologie im Rahmen des „Kompetenzverbund Strahlenforschung - KVSF“.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Die Augenruppe (HMGU-Auge; Jochen Graw; AP1) untersucht die Auswirkungen niedriger Strahlendosen auf die Linse und die Retina.

Das Verhaltensteam (HMGU-Verhalten; Sabine Hölter; AP2) untersucht die Auswirkungen niedriger Strahlendosen auf das Verhalten von Mäusen und Veränderungen im Gehirn.

Die Transkriptomgruppe (HMGU-ZYTO, Kristian Unger, AP5) analysiert die Transkriptomprofile in einem Teil der asservierten Organe.

Die Bestrahlungsgruppe (HMGU-AMSD, Helmut Schlattl; Z1) berät die Projektpartner hinsichtlich einer optimierten Bestrahlungsplanung betreut den nötigen Anlagenbetrieb.

Die Pathologie-Gruppe (HMGU-Patho, Frauke Neff; Z2) führt eine standardisierte Sektion der wichtigsten Organe aller Mäuse aus der Studie durch.

Die Datenintegrations-Gruppe (HMGU-ICB, Fabian Theis; Z3) verknüpft die Daten der einzelnen Arbeitspakete und führt eine systembiologische Analyse durch.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Augenuntersuchungen (HMGU-Auge; Jochen Graw)

Eingebettete Augen wurden histologisch und immunhistologisch (DNase-IIb, 8-OHG) untersucht. Eine Metabolom-Analyse von Linsen und Plasma wurde durchgeführt.

AP2: Verhalten (HMGU-Verhalten; Sabine Hölter)

Bei den Verhaltensuntersuchungen konnten keine Geschlechts- oder Genotyp-Unterschiede bezüglich der Empfindlichkeit gegenüber niedrigen Strahlendosen festgestellt werden. Vor allem die höchste Strahlendosis (0,5 Gy) scheint zum Beobachtungszeitpunkt 4 Monate nach Bestrahlung das soziale/olfaktorische Gedächtnis zu beeinträchtigen. Betrachtet man beide Geschlechter und Genotypen zusammen, dann zeigt sich, dass selbst die niedrigste Strahlendosis (0,063 Gy) 18 Monate nach Bestrahlung einzelne Verhaltensweisen beeinflusst.

AP5: Transkriptomanalyse (HMGU-ZYTO; Kristian Unger)

Von dem Schilddrüsengewebe des 24 Monate Zeitpunkts nach 0,5 Gy Bestrahlung wurden Gefriersezienschnitte und Referenz Hematoxylin gefärbte Schnitte angefertigt. Etwa die Hälfte der Schnitte wurde histologisch von einem Pathologen begutachtet.

Z1: Bestrahlung (HMGU-AMSD; Helmut Schlattl)

Es wurden 48 Mäuse mit einer Dosisleistung von 0,063 Gy/min und einer Gesamtdosis von 0,5 Gy mit einer ⁶⁰Co-Quelle bestrahlt. Als Kontrollgruppe wurden weitere 48 Mäuse scheinbestrahlt (Gesamtdosis: 0 Gy).

Z2: Pathologie (HMGU-PATHO; Frauke Neff)

Im Berichtszeitraum wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Z3: Datenintegration (HMGU-ICB; Fabian Theis)

Es wurde der geplante Server beschafft und erste Daten überspielt.

4. Geplante WeiterarbeitenAP1: Augenuntersuchungen (HMGU-Auge; Jochen Graw)

Es sind immunhistologische Färbungen mit den Antikörpern Ki67 und γ H2AX geplant. Mit Linsenorganokulturen werden Bestrahlungsversuche durchgeführt, um Strahleneffekte direkt an der Linse nachzuvollziehen. Für die Untersuchung auf zellulärer Ebene werden Zelllinien des Wildtyp- und des Mutantenstamms etabliert und für Bestrahlungen genutzt.

AP2: Verhalten (HMGU-Verhalten; Sabine Hölter)

Wir etablieren die Protokolle für die immunhistochemischen Analysen des Gehirns und wiederholen die Verhaltensexperimente der 0,5 Gy-Kohorte 4 Monate nach der Bestrahlung.

AP5: Transkriptomanalyse (HMGU-ZYTO; Kristian Unger)

Aus bereits isolierter und im Hinblick auf ihre Qualität begutachtete RNA aus Vollblutproben (n=180), welche den Mäusen monatlich über 18 Monate abgenommen wurden, werden die transkriptomischen Profile bestimmt. Nach Abschluss der pathologischen Begutachtung wird aus histologisch auffälligen Schilddrüsengewebe RNA isoliert, um Transkripte zu messen.

Z1: Bestrahlung (HMGU-AMSD; Helmut Schlattl)

Es werden die geplanten Bestrahlungen an Organ- und Zellkulturen durchgeführt.

Z2: Pathologie (PATHO; Frauke Neff)

Veränderungen der Seneszenz, der Apoptoserate, der Entzündungsreaktion sowie der DNA-Reparatur werden immunhistochemisch und durch *in-situ*-Hybridisierung untersucht.

Z3: Datenintegration (HMGU-ICB; Fabian Theis)

Die Sammlung von weiteren Daten wird auf dem nun vorhandenen Server durchgeführt und erste statistische Hypothesen mit integrativem Fokus werden untersucht.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Ainsbury EA, Barnard S, Bright S, Dalke C, Jarrin M, Kunze S, Tanner R, Dynlacht JR, Quinlan RA, Graw J, Kadhim M, Hamada N.: Ionizing radiation induced cataracts: Recent biological and mechanistic developments and perspectives for future research. *Mutat Res.* 2016;770:238-261.

Zuwendungsempfänger: Bundesamt für Strahlenschutz, Willy-Brandt-Str. 5, 38226 Salzgitter		Förderkennzeichen: 02 NUK 045B
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt INSTRA: Integrative Langzeitstudie zur Wirkung niedriger Strahlendosen in der Maus; Teilprojekt B		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2016 bis 31.12.2018	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 262.634,00 EUR	Projektleiter: Dr. Kulka	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In der Frage niedriger Dosen ionisierender Strahlen besteht dringender Forschungsbedarf sowohl hinsichtlich der Dosis-Wirkungs-Beziehungen als auch hinsichtlich der biologischen Mechanismen. Bereits vor Beginn des Projekts wurden die Mäuse einmalig im Alter von 10 Wochen mit Dosen zwischen 0 Gy und 0,5 Gy (^{60}Co) bestrahlt und die Auswirkungen auf das Auge und das Verhalten der Mäuse beiderlei Geschlechts im Verlauf der folgenden 2 Jahre betrachtet. In dieser Zeit wurden systematisch biologische Proben verschiedener Organe, Blutzellen und Plasma gesammelt. Diese Proben werden mit vielfältigen molekularen und „OMICS“-Untersuchungen einschließlich einer systembiologischen Analyse auf strahleninduzierte Veränderungen untersucht. Das Ziel des Verbundes ist es, ein ganzheitliches Verständnis der Wirkung niedriger Dosen ionisierender Strahlen auf einen Säugetierorganismus zu erhalten. Das Vorhaben leistet einen Beitrag zum Förderschwerpunkt „Strahlenforschung“ und hier insbesondere zur Nachwuchsförderung auf dem Gebiet der Strahlenbiologie im Rahmen des „Kompetenzverbund Strahlenforschung - KVSF“.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Untersuchungen von Markern für Herz-Kreislauf- und Entzündungserkrankungen (AP3; Ulrike Kulka, Sabine Hornhardt, Maria Gomolka, Monika Hauptmann, Ute Rößler):

AP1: Untersuchungen am Plasma:

Das gesammelte und isolierte Blutplasma wird für die Bestimmung inflammatorischer Faktoren und Stoffwechselmetaboliten verwendet.

AP2: Untersuchungen an der Milz:

Durch Proteomanalysen wurden Proteine identifiziert, die möglicherweise als Kandidaten für Strahlenempfindlichkeit angesehen werden können. Diese Daten wurden an humanen lymphblastoiden Zelllinien und Fibroblastenzellen erhoben und sollen nun an den Milzzellen der Mäuse verifiziert werden.

AP3: Untersuchungen an der Leber:

In kryokonserviertem Material der Mäuseleber soll die Strahlenantwort auf der Ebene der Phosphoproteine mittels Proteomics untersucht werden.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

AP1: Untersuchungen am Plasma:

Die geplanten Untersuchungen von inflammatorischen Faktoren in wissenschaftlich-technischer Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Dr. Stefan Lehr am Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie des Deutschen Diabetes Zentrum Düsseldorf (Unterauftragnehmer) bearbeitet. Dabei werden mit Hilfe des Multiplex Immunassays Veränderungen in bekannten strahlenantwort-relevanten Cytokinen/Chemokinen durchgeführt. Als Vorversuch wurde Blutplasma einer homogenen Gruppe unbestrahlter Mäuse gemessen. Die Ergebnisse geben Aufschluss über die individuelle Varianz innerhalb der Stichprobe. Die Ergebnisse dienen dazu, Strategie und Auswahl der Proben endgültig zu ermitteln.

AP2: Untersuchungen an der Milz:

Die Untersuchung von Kandidatenproteinen in Milzextrakten wird mittels Westernblot-Methode durchgeführt. Es wurden erste Vorversuche mit Gewebeproben durchgeführt (Überprüfung von Signalen SOD2 und MCM7), um die Durchführbarkeit der Westernblot-Methode an Gewebeextrakten zu testen. Die speziellen Milzextrakte werden dann parallel zu den bei 3. untersuchten Leberextrakten hergestellt.

AP3: Untersuchungen an der Leber:

Die Expression von Proteinen in der Leber soll mit der 2D-DIGE-Methode (Proteomanalyse) untersucht werden. Mit Hilfe einer speziellen Anreicherungs-methode (Proteominer, Fa. BioRad) können hoch konzentrierte Proteine (z. B. aus Blut) entfernt werden. Das bestehende Protokoll wurde auf Leberproteinextrakte optimiert, um falls nötig die Konzentration an Blutproteinen minimieren zu können.

Parallel dazu wurden für die Proteomanalyse 24 cm lange Fokussierungstreifen mit Probeleber getestet. Es wurde ein Protokoll mit der einsetzbaren Proteinmenge, bestauflösendem pH-Gradienten und optimalen Auftrennungsbedingungen ermittelt.

Anschließend wurden die drei eingefrorenen Leberteile, die von jeder der Mäuse asserviert wurden, der ersten Analysegruppe (Mutanten, Bestrahlung 0.5 Gy, 12 h) zusammengeführt und unter flüssigem Stickstoff im Mörser pulverisiert. Für die Proteomanalyse wurde ein Teil in den passenden Puffer überführt und die Proteinkonzentration bestimmt.

Vorversuche zur Analyse des Phosphoproteoms mit der 2D-technik wurden durchgeführt.

Im Moment werden die ersten Auftrennungen mittels DIGE-Technik durchgeführt.

Das BfS beteiligte sich an allen Arbeiten zur Asservierung der Mausorgane.

Das zweite Jahrestreffen des Verbundes fand als INSTRA Retreat vom 15.-16.11.2016 in Schloss Mariakirchen, Arnstorf, statt.

4. Geplante Weiterarbeiten

Die Weiterarbeit wird nach Arbeitsplan durchgeführt.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Posterbeitrag: Hauptmann M, Dalke C, Rößler U, Hölter-Koch S, Tapio S, Unger K, Schlattl H, Neff F, Theis F, Kulka U, Graw J, Gomolka M, Hornhardt S.: LIFETIME STUDY IN LOW-DOSE IRRADIATED MICE FOCUSING ON MARKER FOR CARDIOVASCULAR AND INFLAMMATORY DISEASE. GBS-Tagung, 26.-28-09.2016, Erlangen

Zuwendungsempfänger: Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München		Förderkennzeichen: 02 NUK 045C
Vorhabensbezeichnung: Verbundprojekt INSTRA: Integrative Langzeitstudie zur Wirkung niedriger Strahlendosen in der Maus; Teilprojekt C		
Zuordnung zum FuE-Programm: Nukleare Sicherheitsforschung: Strahlenforschung		
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2016 bis 31.12.2018	Berichtszeitraum: 01.07.2016 bis 31.12.2016	
Gesamtkosten des Vorhabens: 208.353,00 EUR	Projektleiter: Prof. Dr. Atkinson	

1. Vorhabensziele/Bezug zu anderen Vorhaben

In der Frage niedriger Dosen ionisierender Strahlen besteht dringender Forschungsbedarf sowohl hinsichtlich der Dosis-Wirkungs-Beziehungen als auch hinsichtlich der biologischen Mechanismen. Bereits vor Beginn des Projekts wurden die Mäuse einmalig im Alter von 10 Wochen mit Dosen zwischen 0 Gy und 0,5 Gy (60 Co) bestrahlt und die Auswirkungen auf das Auge und das Verhalten der Mäuse beiderlei Geschlechts im Verlauf der folgenden 2 Jahre betrachtet. In dieser Zeit wurden systematisch biologische Proben verschiedener Organe, Blutzellen und Plasma gesammelt. Diese Proben werden mit vielfältigen molekularen und „OMICS“-Untersuchungen einschließlich einer systembiologischen Analyse auf strahleninduzierte Veränderungen untersucht. Das Ziel des Verbundes ist es, ein ganzheitliches Verständnis der Wirkung niedriger Dosen ionisierender Strahlen auf einen Säugetierorganismus zu erhalten. Das Vorhaben leistet einen Beitrag zum Förderschwerpunkt „Strahlenforschung“ und hier insbesondere zur Nachwuchsförderung auf dem Gebiet der Strahlenbiologie im Rahmen des „Kompetenzverbund Strahlenforschung - KVSF“.

2. Untersuchungsprogramm/Arbeitspakete

Vergleichende Proteom-Analyse von Hippocampus und Cortex Schein-bestrahlter und bestrahlter Wildtyp- und heterozygoter (Ercc2) Mausmutanten. Erkenntnisse der in-vivo Beobachtungen werden in-vitro unter Verwendung zweier Zellmodelle (HT22- und Ntera2-Zellen) vertieft.

Analyse strahlen-induzierter Proteom-Veränderungen im Herz von Wildtyp- und heterozygoter (Ercc2) Mausmutanten.

Proteom-Analyse mesenchymaler Stammzellen (MSCs) von Wildtyp- und heterozygoter (Ercc2) Mausmutanten. Fokus hierbei liegt auf Proteinen, die mit dem Verlust der Stammzell-Multipotenz, Differenzierung und Seneszenz in Zusammenhang stehen.

3. Durchgeführte Arbeiten und Ergebnisse

Die Analysen der Verhaltenstests zeigen, dass unabhängig vom Genotyp die meisten Effekte 18 Monate nach Bestrahlung auftreten. Aufgrund dieser Daten wurde die Proteom-Analyse der Hippocampi dieser Mäuse durchgeführt. Für das Protein-Profilung wurde eine markierungsfreie („label-free“) LS-MS/MS Quantifizierung angewendet und mit der Software „Progenesis Q1“ ausgewertet. Die Ergebnisse der Proteom-Analyse zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Strahlendosen, abhängig von Geschlecht und Genotyp.

Des Weiteren wurden die Protein-Daten unter Verwendung des Software-Tools „INGENUITY Pathway Analysis“ von QIAGEN bioinformatisch ausgewertet. Dabei wurden deregulierte Proteinnetzwerke identifiziert. Zentral koordinierende Proteine der betroffenen Signalwege wurden mit Immunblot-Analysen validiert. Einer der zentralen deregulierten Signalwege nach Bestrahlung ist der PI3K/Akt Signalweg. Dieser spielt eine wichtige Rolle in der Erhaltung der normalen Funktionalität von Neuronen, indem die Apoptose blockiert und die Proteinbiosynthese induziert wird. Durch Westernblot-Analyse zentraler Proteine, wie die Proteine Akt und mTor, konnte die Relevanz in der Strahlenantwort verifiziert werden. Zudem wurden persistente strahleninduzierte Veränderungen in Rezeptoren, wie zum Beispiel im Ephrin Rezeptor, gefunden. Diese Rezeptoren sind Teil der Entstehung von Langzeit-Potentialen von Neuronen, die ausschlaggebend für neuronale Aktivitäten wie Lernen und Gedächtnis sind. Diese Ergebnisse können die in den Verhaltenstests beobachteten Veränderungen erklären.

4. Geplante Weiterarbeiten

Zusätzlich wird die von Hippocampi extrahierte RNA durch quantitative Transkriptom-Analyse untersucht. Auf diesen Daten basierend ausgewählte mikro-RNAs werden unter Einsatz von Echtzeit-PCR-basiertem miRNA-Nachweis (Taq-Man) gemessen. Anschließend werden die in-vivo gewonnenen Erkenntnisse unter Verwendung zweier Zellmodelle (HT22- und Ntera2-Zellen) vertieft. HT22-Zellen sind immortalisierte Neurone von murinen Hippocampus-Zellen, die schon als Modellsystem für die Untersuchung der Wirkung ionisierender Strahlung verwendet worden sind. Die humane embryonale Karzinom-Stammzelllinie Ntera2 dient als Modellsystem, um den Strahleneffekt auf den Differenzierungsprozess von Stammzellen zu terminal differenzierten Zellen zu untersuchen.











Die Herzproben werden parallel zu den Gehirnproben nach gleichem Ablauf bearbeitet. Die ausgewerteten LS-MS/MS Proteom-Daten werden wiederum Anhand von Transkriptom-Analysen und Immunblot-Techniken validiert. Die MSCs, die aus dem Knochenmark der zu untersuchenden Tiere isoliert wurden, werden kurzzeitig für die Proteom-Analyse in-vitro propagiert und hinsichtlich der Expression von Stammzell-Markern charakterisiert. Speziell werden Proteine untersucht, die mit Verlust der Stammzell-Multipotenz, mit einer verstärkten spontanen Differenzierung sowie beschleunigter Seneszenz im Zusammenhang stehen.

5. Berichte, Veröffentlichungen

Veröffentlichung: Hladik D, Tapio S.: Effects of ionizing radiation on the mammalian brain. *Mutat Res.* 2016;770(Pt B):219-230.

Poster: D. Hladik, et al.: Proteome analysis of murine hippocampus 18 month after total body low-dose irradiation. GBS, 26.-28.09.2016, Erlangen.






3 Verzeichnis der Forschungsstellen

- | | |
|---|---|
| AREVA GmbH, Paul-Gossen-Str. 100, 91052 Erlangen | |
| 02 NUK 041C | Verbundprojekt PANAS: Untersuchungen zu passiven Nachzerfallswärme-Abfuhrsystemen; Teilprojekt C: Übertragung auf industrielle Anwendungen von neuen Modellen zu Verdampfung, Kondensation und Zweiphasen-Naturumlaufstabilität in einem passiven Wärmetransportsystem  56 |
| Bundesamt für Strahlenschutz, Willy-Brandt-Str. 5, 38226 Salzgitter | |
| 02 NUK 035D | Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Marker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt D  166 |
| 02 NUK 045B | Verbundprojekt INSTRA: Integrative Langzeitstudie zur Wirkung niedriger Strahlendosen in der Maus; Teilprojekt B  204 |
| Charité - Universitätsmedizin Berlin, Hindenburgdamm 30, 14195 Berlin | |
| 02 NUK 024E | Verbundprojekt ZiSS: Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die Strahlenüberempfindlichkeit und –resistenz beeinflussen; Teilprojekt 5  104 |
| 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  172 |
| Forschungszentrum Jülich GmbH, Wilhelm-Johnen-Straße, 52428 Jülich | |
| 02 NUK 039D | Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethode, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt D  70 |
| 02 NUK 043A | Verbundprojekt COLLAR: Komplexe DNA-Läsionen und deren Bedeutung für die zelluläre Antwort nach Bestrahlung, Teilprojekt A  196 |
| Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung angewandter Forschung e. V., Hansastr. 27 c, 80686 München | |
| 02 NUK 022B | Verbundprojekt In-Ex: Innovative Extinktionsphotometrie zur Charakterisierung eines Mehrkomponenten-Aerosols und zur Feuchtemessung; Teilprojekt B: Extinktionsspektrometer zur Feuchtemessung in gemischtphasigen Systemen für die nukleare Sicherheitsforschung  16 |
| Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Schlossplatz 4, 91054 Erlangen | |
| 02 NUK 017G | Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt G  96 |
| 02 NUK 034D | Verbundprojekt NeuroRad: Ein Ansatz zur Bewertung neurologischer Strahlenschäden, Teilprojekt D  158 |







Friedrich-Schiller-Universität Jena, Fürstengraben 1, 07743 Jena

- 02 NUK 030C Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt C  128








GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Planckstr. 1, 64291 Darmstadt
--

- 02 NUK 017A Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt A  86
- 02 NUK 025A Verbundprojekt Pränatale Entwicklung: In-vitro-Untersuchungen zur Wirkung von dicht und dünn ionisierender Strahlung auf die pränatale Entwicklung; Teilprojekt 1  106
- 02 NUK 031D Verbundprojekt LET: Simulation von Hoch-LET-Effekten mittels fokussierter Niedrig-LET-Strahlung; Teilprojekt D  148
- 02 NUK 034C Verbundprojekt NeuroRad: Ein Ansatz zur Bewertung neurologischer Strahlenschäden, Teilprojekt C  156
- 02 NUK 037A Verbundprojekt VERCHROMT: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung, Teilprojekt A  178


Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 400, 01328 Dresden

- 02 NUK 023B Verbundprojekt SAVE: Sicherheitsrelevante Analyse des Verhaltens von Armaturen, Kreiselpumpen und Einlaufgeometrien unter Berücksichtigung störfallbedingter Belastungen; Teilprojekt B: Untersuchung von Zweiphasenströmungen in einer Kreiselpumpe und in Armaturen mittels tomographischer Bildgebungsverfahren  24
- 02 NUK 027C Verbundprojekt SINABEL: Sicherheit der Nasslager für abgebrannte Brennelemente: Experimentelle Analyse, Modellbildung und Validierung für System- und CFD-Codes; Teilprojekt C: Analyse und CFD-Modellentwicklung der Strömungszustände in ausdampfenden Brennelementen  34
- 02 NUK 028B Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt B: Druckwasserreaktor-Störfallanalysen unter Verwendung des Severe-Accident-Code ATHLET-CD  42
- 02 NUK 030F Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt F  134
- 02 NUK 041B Verbundprojekt PANAS: Untersuchungen zu passiven Nachzerfallswärme-Abfuhrsystemen; Teilprojekt B: Untersuchungen zu Kondensationsprozessen im Notkondensator und numerische Simulation einer passiven Wärmeabfuhrkette  54
- 02 NUK 046B Verbundprojekt FENABIUM: Struktur-Wirkungs-beziehungen zwischen f-Elementen und organischen Ligandsystemen mit naturstoffbasierten Bindungsfunktionen in Hinblick auf eine mögliche Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt B  80


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

- 02 NUK 024B Verbundprojekt ZiSS: Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die Strahlenüberempfindlichkeit und –resistenz beeinflussen; Teilprojekt 2  98
- 02 NUK 026A Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt A  112
- 02 NUK 030A Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt C  124
- 02 NUK 031C Verbundprojekt LET: Simulation von Hoch-LET-Effekten mittels fokussierter Niedrig-LET-Strahlung; Teilprojekt A  146
- 02 NUK 038B Verbundprojekt Endothelzellen: Effekte niedriger, mittlerer und hoher Strahlendosen auf primäre mikrovaskuläre Endothelzellen unterschiedlicher Normalgewebe; Teilprojekt B  186
- 02 NUK 039B Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethoden, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt B  66
- 02 NUK 045A Verbundprojekt INSTRA: Integrative Langzeitstudie zur Wirkung niedriger Strahlendosen in der Maus; Teilprojekt A  202


Hochschule Albstadt-Sigmaringen, Anton-Günther-Str. 51, 72488 Sigmaringen
--

- 02 NUK 025BX Verbundprojekt Pränatale Entwicklung: In-vitro-Untersuchungen zur Wirkung von dicht und dünn ionisierender Strahlung auf die pränatale Entwicklung; Teilprojekt 2  108


Hochschule für angewandte Wissenschaften – Fachhochschule Aschaffenburg, Würzburger Str. 45, 63743 Aschaffenburg

- 02 NUK 025C Verbundprojekt Pränatale Entwicklung: In-vitro-Untersuchungen zur Wirkung von dicht und dünn ionisierender Strahlung auf die pränatale Entwicklung; Teilprojekt 3  110



Hochschule Ravensburg-Weingarten, Doggenriedstr., 88250 Weingarten

- 02 NUK 030I Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt I  140


Hochschule Zittau/Görlitz, Theodor-Körner-Allee 16, 02763 Zittau

- 02 NUK 027D Verbundprojekt SINABEL: Sicherheit der Nasslager für abgebrannte Brennelemente: Experimentelle Analyse, Modellbildung und Validierung für System- und CFD-Dodes; Teilprojekt D: Dichtegetriebene vertikale Austauschbewegungen und radiales Strahlungsverhalten  36



IUF – Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gGmbH, Auf'm Hennekamp 50, 40225 Düsseldorf

- 02NUK 036AX Verbundprojekt KAUVIR: Kombination statt Addition – UV bis IR Strahlung in der Krebsentstehung und Alterung, Teilprojekt A  170
- 02 NUK 036C Verbundprojekt KAUVIR: Kombination statt Addition – UV bis IR Strahlung in der Krebsentstehung und Alterung, Teilprojekt C  174


Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Theodor-W.-Adorno-Platz 1, 60323 Frankfurt am Main

- 02 NUK 017F Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt F  94




Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstr. 21, 55122 Mainz

- 02 NUK 042B Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt B  190
- 02 NUK 044B Verbundprojekt SIRIUS: Sekundärionisation radioaktiver Isotope zur orts aufgelösten Ultrapurenanalyse, Teilprojekt B  76


Klinikum der Universität München, Marchioninstr. 15, 81377 München

- 02 NUK 024C Verbundprojekt ZiSS: Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die Strahlenüberempfindlichkeit und –resistenz beeinflussen; Teilprojekt 3  100


Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München

- 02 NUK 026F Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt F  122
- 02 NUK 031B Verbundprojekt LET: Simulation von Hoch-LET-Effekten mittels fokussierter Niedrig-LET-Strahlung; Teilprojekt B  144
- 02 NUK 038A Verbundprojekt Endothelzellen: Effekte niedriger, mittlerer und hoher Strahlendosen auf primäre mikrovaskuläre Endothelzellen unterschiedlicher Normalgewebe; Teilprojekt A  184



KSB Aktiengesellschaft, Johann-Klein-Str. 9, 67227 Frankenthal (Pfalz)











- 02 NUK 023D Verbundprojekt SAVE: Sicherheitsrelevante Analyse des Verhaltens von Armaturen, Kreiselpumpen und Einlaufgeometrien unter Berücksichtigung störfallbedingter Belastungen; Teilprojekt D: Experimentelle Qualifizierung von Armaturen unter Normal- und Störfallbedingungen zur Entwicklung verifizierter Methoden  28

Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH, Achterstr. 30, 28359 Bremen

- 02 NUK 042C Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt C  192

Leibniz Universität Hannover, Welfengarten 1, 30167 Hannover

- 02 NUK 030D Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt D  130
- 02 NUK 044A Verbundprojekt SIRIUS: Sekundärionisation radioaktiver Isotope zur orts aufgelösten Ultrapurenanalyse, Teilprojekt A  74




- | | |
|---|---|
| Medipan GmbH, Ludwig-Erhard-Ring 3, 15827 Dahlewitz | |
| 02 NUK 035E | Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Maker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt E  168 |
| Rheinisch Westfälische Technische Hochschule Aachen, Templergraben 55, 52062 Aachen | |
| 02 NUK 022A | Verbundprojekt In-Ex: Innovative Extinktionsphotometrie zur Charakterisierung eines Mehrkomponenten-Aerosols und zur Feuchtemessung; Teilprojekt A: Qualifizierung innovativer Extinktionsphotometrie  14 |
| 02 NUK 022C | Verbundprojekt In-Ex: Innovative Extinktionsphotometrie zur Charakterisierung eines Mehrkomponenten-Aerosols und zur Feuchtemessung; Teilprojekt C: Entwicklung eines effizienten Auswertalgorithmus zur Mie-Inversion  18 |
| 02 NUK 028A | Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt A: Analyse von Containment-Phänomenen zur Optimierung von Störfallmaßnahmen  40 |
| Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Regina-Pacis-Weg 3, 53113 Bonn | |
| 02 NUK 019F | Verbundprojekt ImmoRad: Grundlegende Untersuchungen zur Immobilisierung langlebiger Radionuklide durch die Wechselwirkung mit endlagerrelevanten Sekundärphasen; Teilprojekt F  62 |
| Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Grabengasse 1, 69117 Heidelberg | |
| 02 NUK 039C | Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethoden, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt C  68 |
| Sondervermögen Großforschung beim Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen | |
| 02 NUK 028E | Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt E: Verbesserung des Lower Head-Modelles für Melcor und Melcor-Rechnungen zu Fukushima  46 |
| 02 NUK 030B | Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt B  126 |
| 02 NUK 039A | Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethoden, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt A  64 |
| Technische Hochschule Deggendorf, Edlmairstr. 6+8, 94469 Deggendorf | |
| 02 NUK 041D | Verbundprojekt PANAS: Untersuchungen zu passiven Nachzerfallswärme-Abfuhrsystemen; Teilprojekt D: Statische und Dynamische Modellierung der thermischen Kopplung von Fluidphasen und Wärmeüberträgerstrukturen  58 |

Technische Universität Darmstadt, Karolinenplatz 5, 64289 Darmstadt
--


- | | | |
|--------------------|--|-------|
| 02 NUK 017B | Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt B | 📖 88 |
| 02 NUK 017D | Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt D | 📖 90 |
| 02 NUK 017E | Verbundprojekt GREWIS: Genetische Risiken und entzündungshemmende Wirkung von dicht-ionisierender Strahlung: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Radon in Zell- und Tier-Modellen und in Radon-Patienten; Teilprojekt E | 📖 92 |
| 02 NUK 022D | Verbundprojekt In-Ex: Innovative Extinktionsphotometrie zur Charakterisierung eines Mehrkomponenten-Aerosols und zur Feuchtemessung; Teilprojekt D: TDLAS basiertes In-situ-Hygrometer | 📖 20 |
| 02 NUK 034A | Verbundprojekt NeuroRad: Ein Ansatz zur Bewertung neurologischer Strahlenschäden, Teilprojekt A | 📖 152 |
| 02 NUK 034B | Verbundprojekt NeuroRad: Ein Ansatz zur Bewertung neurologischer Strahlenschäden, Teilprojekt B | 📖 154 |
| 02 NUK 036D | Verbundprojekt KAU VIR: Kombination statt Addition – UV bis IR Strahlung in der Krebsentstehung und Alterung, Teilprojekt D | 📖 176 |
| 02 NUK 037C | Verbundprojekt VERCHROMT: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung, Teilprojekt C | 📖 182 |
| 02 NUK 042D | Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt D | 📖 194 |

Technische Universität Dresden, Mommsenstr. 9, 01069 Dresden




- | | | |
|--------------------|---|------|
| 02 NUK 027A | Verbundprojekt SINABEL: Sicherheit der Nasslager für abgebrannte Brennelemente: Experimentelle Analyse, Modellbildung und Validierung für System- und CFD-Dodes; Teilprojekt A: Experimentelle und theoretische Untersuchung der Nachwärmeabfuhr von Brennelementen in ausdampfenden Nasslagern | 📖 30 |
| 02 NUK 027B | Verbundprojekt SINABEL: Sicherheit der Nasslager für abgebrannte Brennelemente: Experimentelle Analyse, Modellbildung und Validierung für System- und CFD-Dodes; Teilprojekt B: Simulation von Strömung und Wärmetransport unter den Bedingungen eines Lagerbeckens | 📖 32 |
| 02 NUK 027E | Verbundprojekt SINABEL: Sicherheit der Nasslager für abgebrannte Brennelemente: Experimentelle Analyse, Modellbildung und Validierung für System- und CFD-Dodes; Teilprojekt E: Ortsaufgelöste Temperatur- und Gasphasengeschwindigkeitsmessung zur Analyse der Strömungszustände in ausdampfenden Brennelementen | 📖 38 |

- 02 NUK 035C Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Maker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt C  164
- 02 NUK 041A Verbundprojekt PANAS: Untersuchungen zu passiven Nachzerfallswärme-Abfuhrsystemen; Teilprojekt A: Einzel- und Integraleexperimente sowie theoretische Analysen zu Verdampfung, Kondensation und Zweiphasen-Natriumlaufstabilität in einem passiven Wärmetransportsystem  52
- 02 NUK 046A Verbundprojekt FENABIUM: Struktur-Wirkungs-beziehungen zwischen f-Elementen und organischen Ligandsystemen mit naturstoffbasierten Bindungsfunktionen in Hinblick auf eine mögliche Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt A  78


Technische Universität Hamburg-Harburg, Schwarzenbergstr. 95, 21073 Hamburg
--

- 02 NUK 023A Verbundprojekt SAVE: Sicherheitsrelevante Analyse des Verhaltens von Armaturen, Kreiselpumpen und Einlaufgeometrien unter Berücksichtigung störfallbedingter Belastungen; Teilprojekt A: Untersuchung der Wirbelbildung in Pumpenzulaufbecken und der Auswirkung von Gasmitriss auf nachfolgende Anlagenkomponenten  22

Technische Universität München, Arcisstr. 21, 80333 München
--

- 02 NUK 030E Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt E  132
- 02 NUK 039E Verbundprojekt ThermAc: Aufklärung von Thermodynamik und Speziation von Actiniden bei höheren Temperaturen in Kombination von Schätzmethoden, spektroskopischen und quantenmechanischen Methoden; Teilprojekt E  72
- 02 NUK 045C Verbundprojekt INSTRA: Integrative Langzeitstudie zur Wirkung niedriger Strahlendosen in der Maus; Teilprojekt C  206


TÜV NORD EnSys GmbH & Co. KG, Große Bahnstr. 31, 22525 Hamburg

- 02 NUK 023C Verbundprojekt SAVE: Sicherheitsrelevante Analyse des Verhaltens von Armaturen, Kreiselpumpen und Einlaufgeometrien unter Berücksichtigung störfallbedingter Belastungen; Teilprojekt C: Analytische Untersuchungen der Wirbelbildung in Pumpeneinläufen  26


Universität Bremen, Bibliothekstr. 1, 28359 Bremen

- 02 NUK 030H Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt H  138



Universität der Bundeswehr München, Werner-Heisenberg-Weg 39, 85579 Neubiberg
--

- 02 NUK 031A Verbundprojekt LET: Simulation von Hoch-LET-Effekten mittels fokussierter Niedrig-LET-Strahlung; Teilprojekt A  142


Universität des Saarlandes, Campus, 66123 Saarbrücken
--

- 02 NUK 035A Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Maker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt A  160



Universität Leipzig, Ritterstr. 26, 04109 Leipzig
--

- 02 NUK 026E Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt E  120
- 02 NUK 046C Verbundprojekt FENABIUM: Struktur-Wirkungs-beziehungen zwischen f-Elementen und organischen Ligandsystemen mit naturstoffbasierten Bindungsfunktionen in Hinblick auf eine mögliche Mobilisierung in der Umwelt, Teilprojekt C  82


Universität Rostock, Universitätsplatz 1, 18055 Rostock
--

- 02 NUK 043C Verbundprojekt COLLAR: Komplexe DNA-Läsionen und deren Bedeutung für die zelluläre Antwort nach Bestrahlung, Teilprojekt C  200


Universität Stuttgart, Keplerstr. 7, 70174 Stuttgart

- 02 NUK 028C Verbundprojekt WASA-BOSS: Weiterentwicklung und Anwendung von Severe Accident Codes – Bewertung und Optimierung von Störfallmaßnahmen; Teilprojekt C: Analyse schwerer Störfälle in LWR zur Evaluierung und Optimierung von Severe-Accident-Maßnahmen  44
- 02 NUK 040B Verbundprojekt UNSCHRO: Experimentelle Untersuchungen und theoretische Beschreibung der Schädigung metallischer Rohrleitungen bei turbulenter Durchströmung im Bereich hoher Drücke und hoher Temperaturen, Teilprojekt B: Numerische Simulation turbulenter Strömung  50




Universität Stuttgart – Otto-Graf-Institut – Materialprüfanstalt, Pfaffenwaldring 32, 70569 Stuttgart
--

- 02 NUK 040A Verbundprojekt UNSCHRO: Experimentelle Untersuchungen und theoretische Beschreibung der Schädigung metallischer Rohrleitungen bei turbulenter Durchströmung im Bereich hoher Drücke und hoher Temperaturen, Teilprojekt A: Mischnähte, Ausströmen  48

Universität Ulm, Helmholtzstr. 16, 89081 Ulm

- 02 NUK 026C Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt C  116

Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen

- 02 NUK 024D Verbundprojekt ZiSS: Identifizierung von molekularen Zielstrukturen und Signalnetzwerken, die Strahlenüberempfindlichkeit und –resistenz beeinflussen; Teilprojekt 4  102
- 02 NUK 037B Verbundprojekt VERCHROMT: Erkennung, Verarbeitung und biologische Konsequenzen von Chromatinschäden nach Teilchenbestrahlung, Teilprojekt B  180
- 02 NUK 043B Verbundprojekt COLLAR: Komplexe DNA-Läsionen und deren Bedeutung für die zelluläre Antwort nach Bestrahlung, Teilprojekt B  198

- | | |
|--|--|
| Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20251 Hamburg | |
| 02 NUK 032 | DNA-Doppelstrangbruchreparatur in Tumoren: Mechanismen und Targets  150 |
| 02 NUK 035B | Verbundprojekt DNA-Reparaturfoci: DNA-Reparaturfoci als Marker der individuellen Strahlenempfindlichkeit, Teilprojekt B  162 |
| Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz | |
| 02 NUK 026B | Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt B  114 |
| 02 NUK 042A | Verbundprojekt ISIBELA: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen, Teilprojekt A  188 |
| Universitätsmedizin Rostock, Schillingallee 35, 18057 Rostock | |
| 02 NUK 026D | Verbundprojekt PASSOS: Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin; Teilprojekt D  118 |
| VKTA – Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e. V., Bautzner Landstr. 128, 01328 Dresden | |
| 02 NUK 030G | Verbundprojekt TransAqua: Transfer von Radionukliden in aquatischen Ökosystemen; Teilprojekt G  136 |