

HZDR-137

**BMBF-VERBUNDPROJEKT RADEKOR:
SPEZIATION UND TRANSFER VON RADIONUKLIDEN
IM MENSCHEN UNTER BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG VON DEKORPORATIONSMITTELN**

Astrid Barkleit

Teilprojekt A

Abschlussbericht

Wissenschaftlich-Technische Berichte
HZDR-137 · 2025 · ISSN 2191-8708

**WISSENSCHAFTLICH-
TECHNISCHE BERICHTE**

HZDR

HELMHOLTZ ZENTRUM
DRESDEN ROSSENDORF

Wissenschaftlich-Technische Berichte
HZDR-137

Astrid Barkleit

**BMBF-VERBUNDPROJEKT RADEKOR:
SPEZIATION UND TRANSFER VON RADIONUKLIDEN IM
MENSCHEN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
VON DEKORPORATIONSMITTELN**

Teilprojekt A

Abschlussbericht

Druckausgabe: ISSN 2191-8708

Elektronische Ausgabe: ISSN 2191-8716

Die elektronische Ausgabe erscheint unter Creative Commons License (CC BY 4.0):

<https://www.hzdr.de/publications/Publ-41014>

<https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:d120-qucosa2-958542>

2025

Herausgegeben vom

Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf

Bautzner Landstraße 400

01328 Dresden

Germany

Abschlussbericht



BMBF-Verbundprojekt RADEKOR: Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von **Dekorporationsmitteln**

Teilprojekt A

Astrid Barkleit

Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e.V. (HZDR),
Institut für Ressourcenökologie (IRE)

Februar 2025

Förderkennzeichen 02NUK057A
Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2020 – 31.08.2024

Das diesem Bericht zugrundeliegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung unter dem Förderkennzeichen 02NUK057A gefördert.

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Inhaltsverzeichnis

1. Ziele und Aufgabenstellung	3
2. Stand von Wissenschaft und Technik zu Projektbeginn	5
3. Ablauf des Vorhabens	6
3.1 Teilprojekt 3.....	6
3.2 Teilprojekt 6.....	8
4. Wesentliche Ergebnisse	9
4.1 Teilprojekt 3: Experimentelle Bestimmung und thermodynamische Modellierung der Speziation von Cm(III), Eu(III) und U(VI) in den Biofluiden des Verdauungssystems in An- und Abwesenheit von Dekorporationsmitteln.....	9
4.1.1 Speziation von U(VI) in synthetischen Biofluiden des Verdauungssystems	9
4.1.2 Einfluss von Dekorporationsmitteln auf die U(VI) Speziation in den synthetischen Biofluiden des Verdauungssystems.....	10
4.1.3 Wechselwirkungen von U(VI) mit Nierenzellen in An- und Abwesenheit von Dekorporationsmitteln.....	12
4.1.4 Einfluss von potentiellen Dekorporationsmitteln auf die Eu/Cm(III) Speziation in den synthetischen Biofluiden des Verdauungssystems	14
4.1.5 Synthese eines neuen neunzähligen Chelatliganden DEGTA und Komplexierung mit Eu/Cm(III).....	16
4.2 Teilprojekt 6: Bioverfügbarkeit von Radium aus Lebensmitteln und Wechselwirkungen im Verdauungssystem	17
4.2.1 Bioverfügbarkeit ausgewählter Spurenelemente, Schwermetalle und Radionuklide aus Paranüssen	17
4.2.2 Speziation von Eu(III) in den synthetischen Biofluiden des Verdauungssystems unter dem Einfluss von Paranusspulver in An- und Abwesenheit von Dekorporationsmitteln	20
4.3 Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen	20
5. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises	21
6. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten	22
7. Nutzen und Verwertung.....	22
8. Veröffentlichungen.....	23
9. Referenzen	26

1. Ziele und Aufgabenstellung

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

Daraus ergaben sich folgende Aufgaben:

- Bestimmung der Bioverteilung und Verweildauer (Biokinetik) von RN im menschlichen Körper am Beispiel von Radium nach Verzehr von radiumhaltigen Lebensmitteln;
- Wechselwirkungen ausgewählter RN mit Zellen und Biofluiden des menschlichen Verdauungssystems in An- und Abwesenheit von Dekorporationsmitteln;
- Physiologisch basierte biokinetische Modellierung des Einflusses von Dekorporationsmitteln am Beispiel von Americium und dem Chelatbildner DTPA.

Diese Aufgaben wurden in 6 Teilprojekten (TP) bearbeitet:

TP 1: Experimentelle Bestimmung der Bioverteilung und Verweildauer (Biokinetik) von Radionukliden im Körper am Beispiel von Ra(II) nach Verzehr von Ra-haltigen Lebensmitteln

TP 2: Wechselwirkungen von Radionukliden mit Magen-, Darm- und Nierenzellen in An- und Abwesenheit von Dekorporationsmitteln

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

TP 4: Experimentelle Bestimmung und thermodynamische Modellierung der Speziation von Radium in den Biofluiden des Verdauungssystems in An- und Abwesenheit von Dekorationsmitteln

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

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

Das Vorhaben wurde in einem Verbund von 5 Projektpartnern bearbeitet:

- Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf (**HZDR**), Institut für Ressourcenökologie
- Technische Universität Dresden (**TUD**), Professur für Radiochemie und –ökologie sowie Zentrales Radionuklidlabor (ZRNL)
- Leibniz-Universität Hannover (**LUH**), Institut für Radioökologie und Strahlenschutz
- VKTA - Strahlenschutz, Analytik, Entsorgung Rossendorf e.V. (**VKTA**)
- Karlsruher Institut für Technologie, Sicherheit und Umwelt (**KIT**)

Die Teilprojekte wurden folgendermaßen auf die Projektpartner aufgeteilt:

TP 1	TP 2	TP 3	TP 4	TP 5	TP 6
VKTA	TUD	HZDR	LUH	KIT	alle

Die Ziele des Vorhabens beziehen sich auf die in der Bekanntmachung vom 01. April 2019 des BMBF genannten grundlegenden Forschungsarbeiten zum Kompetenzerhalt und zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses in der Strahlenforschung. Das Verbundprojekt bearbeitete Fragestellungen zu den ausgeschriebenen Forschungsthemen Radioökologie, Strahlenschutz und Dosimetrie. Inhalt dieses Verbundprojektes war die Untersuchung des Eintrages, Transportes und der möglichen Wechselwirkungen radioaktiver Stoffe im Menschen. Damit trägt es zur Erweiterung der Kenntnisse zur Bestimmung der Strahlenexposition des Menschen und zur Optimierung von Dekorationsstrategien bei.

Durch die schwerpunktmäßige Ausbildung und Betreuung von Doktorand(inn)en sowie studentischen Hilfskräften, studienbegleitenden Praktika, Bachelor- und Masterarbeiten in den Teilprojekten kam das Vorhaben auch dem Auftrag der

wissenschaftlichen Nachwuchsförderung und dem Kompetenzerhalt insbesondere auf den Gebieten der Radiochemie und Radioökologie nach.

Im Folgenden wird speziell auf das vom HZDR bearbeitete TP 3 „Experimentelle Bestimmung und thermodynamische Modellierung der Speziation von Cm(III), Eu(III) und U(VI) in den Biofluiden des Verdauungssystems in An- und Abwesenheit von Dekorporationsmitteln“ und auf wesentliche Ergebnisse des TP 6 „Bioverfügbarkeit von Radium aus Lebensmitteln und Wechselwirkungen im Verdauungssystem“ eingegangen.

2. Stand von Wissenschaft und Technik zu Projektbeginn

Die chemische Speziation eines Elementes beeinflusst signifikant seine Bioverfügbarkeit, Biokinetik und damit die Toxizität. Bis zum Projektstart beschränkten sich die Untersuchungen zur Speziation von RN in Biofluiden allerdings hauptsächlich auf Blut und Urin [1-5] sowie einige Studien zur Speziation von RN in Organen (Leber, Niere, Knochen) [1-4]. Zudem war die chemische Speziation von U(VI) [6] und Cm/Eu(III) [7, 8] erstmals in natürlichen menschlichen Speichel- und Urinproben im Rahmen eines DFG-Projektes (BE 2234/10-1/2) spektroskopisch bestimmt worden. Darüber hinaus waren im Rahmen des KVVSF-Verbundprojektes TransAqua (BMBF, FKZ 02NUK030F) erste Arbeiten zur Speziation von Cm(III) und Eu(III) in Magen-, Gallen- und Pankreassaft ausgeführt worden [9]. Untersuchungen zur Speziation von U(VI) in den Biofluiden des Magen-Darm-Traktes fehlten dagegen völlig. Lediglich eine Verteilungsstudie von U(VI) in höher- und niedermolekulare Fraktionen im Speichel und Magensaft war bis dahin publiziert worden [10].

Es ist eine notwendige Grundbedingung, dass Dekorporationsmittel die toxischen Metalle bzw. RN stärker komplexieren als biogene Liganden. Zur Dekorporation von Actiniden (An) ist bis heute nur DTPA (Na-, Ca- oder Zn-Salze der Diethylentriaminpentaessigsäure) aus der Gruppe der Polyaminopolycarboxylate zugelassen, allerdings ist die Wirkung für verschiedene An sehr unterschiedlich. Für drei- und vierwertige An wirkt DTPA sehr effektiv, für fünf- und sechswertige eher nicht. Für diese sind Siderophore oder Poly(amino)phosphonate bessere Liganden. Vielversprechend für die effektive Komplexbildung von An sind auch Hydroxypyridinone

[1, 11], wie z.B. das derzeit in einer klinischen Studie Phase 1 getestete 3,4,3-LI(1,2-HOPO) (LIHOPO).

Wie die RN-Speziation in biogenen Fluiden mit einer Vielzahl an anorganischen und organischen Liganden sowie konkurrierenden Kationen durch die Dekorporationsmittel beeinflusst wird, war zum Projektstart ebenfalls weder experimentell noch durch thermodynamische Berechnungen untersucht worden.

3. Ablauf des Vorhabens

3.1 Teilprojekt 3

In **TP 3** wurde erstmals die Speziation von U(VI) in den Biofluiden des Verdauungstraktes (Speichel, Magen, Pankreas, Galle) mittels zeitaufgelöster laserinduzierter Fluoreszenzspektroskopie (TRLFS) ermittelt. Die Biofluide wurden in Anlehnung an ein international anerkanntes Protokoll, welches sich an der menschlichen Physiologie orientiert, synthetisiert (Unified Bioaccessibility Method [UBM], entwickelt von der Bioaccessibility Research Group of Europe [BARGE]) [9, 12, 13]. Analog zu den Speziationsuntersuchungen von Eu(III) und Cm(III) im Verdauungssystem [9] (KVSF-Verbundprojekt „TransAqua“, BMBF 02NUK030F) wurden TRLF-Spektren der einzelnen Bestandteile der synthetischen Biofluide und verschiedener definierter Mischungen gemessen, anhand derer die dominierenden Bindungspartner qualitativ identifiziert wurden. Durch Spektrenanalyse der Summenspektren von U(VI) in den Biofluiden mittels Linearkombination der Spektren der Einzelbestandteile in Kombination mit mathematischer Analyse mittels paralleler Faktoranalyse (PARAFAC) wurden die Speziesverteilungen quantifiziert. Ergänzend dazu wurde die Speziation thermodynamisch berechnet und mit der experimentell ermittelten Speziation verglichen.

Aufbauend auf diesen Experimenten für U(VI) und den Ergebnissen für Eu(III) und Cm(III) aus dem KVSF-Verbundprojekt „TransAqua“ [9] wurde für die drei Metallionen die Änderung der Speziation im Verdauungssystem unter dem Einfluss des bisher einzigen kommerziell zugelassenen Dekorporationsmittels DTPA und weiterer potentieller Kandidaten aus den Gruppen der Polyaminocarboxylate (EDTA, EGTA), Polyphosphonate (HEDP) und Hydroxypyridinone (LIHOPO) untersucht (Strukturen siehe Abbildung 1). Die Wechselwirkungen von Eu(III), Cm(III) und U(VI) mit den

einzelnen Dekorporationsmitteln sowie in Mischungen mit den Biofluiden des Verdauungstraktes wurden hauptsächlich spektroskopisch mittels TRLFS und NMR untersucht und durch theoretische Berechnungen mittels Dichte-Funktional-Theorie (DFT) ergänzt.

Das TP 3 wurde in folgende Arbeitspakete (AP) untergliedert:

AP 1: Speziationsuntersuchungen von U(VI) in den Biofluiden des Verdauungstraktes

AP 2: Einfluss von Dekorporationsmitteln auf die U(VI)-Speziation

AP 3: Thermodynamische Modellierung der U(VI)-Speziation

AP 4: Einfluss von Dekorporationsmitteln auf die An/Ln(III)-Speziation

AP 5: Thermodynamische Modellierung der An/Ln(III)-Speziation

AP 6: Bestimmung von fehlenden Stabilitätskonstanten für U(VI) und An/Ln(III)

Die Arbeiten wurden im Rahmen ihrer Dissertationen von den Doktoranden Daniel Butscher und Sebastian Friedrich durchgeführt.

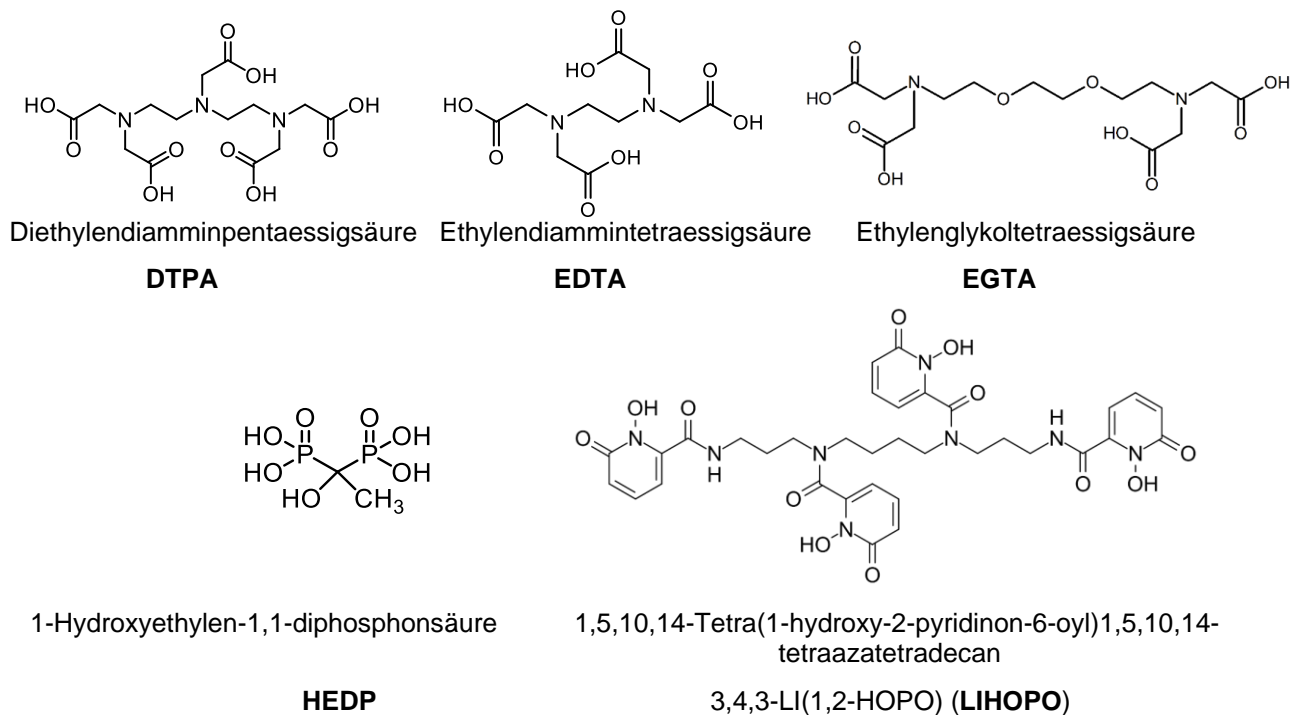


Abbildung 1: Ausgewählte (potentielle) Dekorporationsmittel.

3.2 Teilprojekt 6

Das **TP 6** wurde von allen Verbundpartnern gemeinsam durchgeführt, um die Synergieeffekte, die sich durch die verschiedenen Expertisen und Methoden der Partner anboten, optimal zu nutzen.

Vom Projektpartner VKTA wurden geeignete Paranusproben ausgewählt und die Gehalte ausgewählter Bestandteile quantitativ bestimmt. Das Paranusmehl wurde vom HZDR mit den nach dem modifizierten UBM-Protokoll [9, 12] synthetisierten Biofluiden gemischt und der Verdauungsvorgang simuliert [13]. Die Elementkonzentrationen wesentlicher Spurenelemente und Schwermetalle (Se, Sr, Ba, La, Eu, U) wurden nach jedem Verdauungsschritt mittels ICP-MS bestimmt. Vom VKTA wurden die Ra-Konzentrationen vor und nach dem simulierten Verdauungsvorgang radioanalytisch bestimmt. Aus diesen Daten wurden die Bioverfügbarkeiten dieser Elemente errechnet. Die Änderung der Speziation von Eu(III) und U(VI) in den Biofluiden unter dem Einfluss von Paranusmehl wurde mittels TRIFS untersucht. Die Speziation von Ra(II) wurde von LUH mittels ESI-MS untersucht. An der TUD sollten die Wechselwirkungen ausgewählter Schwermetalle unter dem Einfluss von Paranusmehl auf ausgewählte Zellen des Magen-Darm-Traktes untersucht werden.

Das TP 6 wurde in folgende AP untergliedert:

AP 1: Vorbereitung der Paranusproben (VKTA)

AP 2: Reaktion der Paranusproben mit Biofluiden des Verdauungssystems (HZDR)

AP 3: Speziationsbestimmung von Ra(II)/Eu(III) in den Biofluiden (LUH, HZDR)

AP 4: Wechselwirkungen der nahrungsmittelhaltigen Biofluide mit Zellkulturen (TUD)

AP 5: Quantitative Analyse der Ra(II)/Eu(III)-Gehalte in den einzelnen Biofluid- und Zellkompartimenten (VKTA)

AP 6: Biokinetische Modellierung der Verteilung von Ra(II)/Ln(III) (KIT)

Die Arbeiten des HZDR wurden im Wesentlichen im Rahmen einer Bachelorarbeit von Jiyoung Eum durchgeführt.

4. Wesentliche Ergebnisse

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

4.1.1 Speziation von U(VI) in synthetischen Biofluiden des Verdauungssystems

Die U(VI)-Speziation in den einzelnen Biofluiden des Gastrointestinaltraktes (GIT; Speichel, Magensaft, Gallensaft und Pankreassaft) sowie in den Mischungen Magen (Speichel + Magensaft), Dünndarm (Gallensaft + Pankreassaft) und der Gesamtmischung (GIT) wurde mittels Laserfluoreszenzspektroskopie bei tiefen Temperaturen (cryo-TRLFS) bestimmt. Die gemessenen Spektren wurden durch parallele Faktoranalyse (PARAFAC) ausgewertet, wobei man jeweils die Anzahl der unterschiedlichen Spezies und deren Einzelspektren erhält. Durch den Vergleich der Spektren mit denen von Modellverbindungen lassen sich die einzelnen Spezies konkreten Urankomplexen zuordnen.

Im Speichel (pH ~ 7) dominiert mit ca. 90 % ein gemischter Uranylkomplex, der Phosphat, Carbonat und Ca^{2+} enthält. Im Magensaft (pH ~ 1) wird Uran zu ca. 75 % durch das Glykoprotein Mucin komplexiert. Minore Spezies mit jeweils ca. 10 % sind Uranylhydrogenphosphat und das Uranyl-Aquo-Ion. In der Mischung von Speichel und Magensaft im Magen (pH ~1.5) verschiebt sich die U(VI)-Speziation im Vergleich zum reinen Magensaft nur leicht: ca. 70 % Mucin- und ca. 30 % Hydrogenphosphatkomplex.

Im Pankreassaft (pH ~ 7.5) liegt aufgrund des sehr hohen Carbonatgehaltes fast ausschließlich (ca. 95 %) Uranylcarbonat vor. In der Gallenflüssigkeit (pH ~ 8) dominiert mit ca. 85 % ebenfalls der Uranylcarbonatkomplex, der Rest des Urans wird durch verschiedene Substanzen des Gallenextraktes komplexiert. Eine genaue Zuordnung ist jedoch nicht möglich, da der Gallenextrakt ein natürliches Produkt ist, welches aus einer Vielzahl anorganischer und organischer Substanzen (Gallensalze, Metallionen, Alkohole, Cholesterole, Phospholipide, Proteine u.a.) besteht.

In der Mischung der beiden Biofluide Pankreassaft und Gallenflüssigkeit im Dünndarm (pH ~ 8) ändert sich die Speziation von Uran im Vergleich zu den beiden einzelnen Biofluiden nur wenig: Es liegt fast ausschließlich (ca. 95 %) Uranylcarbonat vor.

In der Gesamtmischung aller vier Biofluide (GIT, pH ~ 7) ist ebenfalls Uranylcarbonat mit ca. 95 % die dominante Spezies.

Eine Veröffentlichung der Ergebnisse in einer internationalen peer-review Zeitschrift ist in Vorbereitung (siehe Kapitel 8).

4.1.2 Einfluss von Dekorationsmitteln auf die U(VI) Speziation in den synthetischen Biofluiden des Verdauungssystems

Mehrzählige Liganden, wie z. B. Polyaminocarboxylate (EDTA, EGTA, DTPA), können Dioxoanionen wie das Uranylion UO_2^{2+} aufgrund ihrer Struktur nur schlecht komplexieren. Bisphosphonate oder Hydroxypyridinone sind flexibler und damit besser geeignet, UO_2^{2+} in der äquatorialen planaren Ebene zu koordinieren. Deshalb wurden die potentiellen Dekorationsmittel HEDP und LIHOPO (siehe Abbildung 1) für diese Untersuchungen ausgewählt.

Die quantitative Änderung der Speziation von Uran in der GIT-Biofluidmischung durch Zugabe von HEDP bzw. LIHOPO wurde mittels cryo-TRLFS untersucht. Die Lumineszenzspektren sind in Abbildung 2 dargestellt. Bei Zugabe von HEDP wird eine Rotverschiebung der Peaks vom Uranylcarbonat beobachtet (Abbildung 2A + B), was auf eine Verdrängung des Carbonats und eine Umkomplexierung des Urans zu einer Uranyl-HEDP-Spezies hindeutet. Bei Zugabe von LIHOPO wird eine Abnahme der Lumineszenz beobachtet (Abbildung 2D + E), was durch Quenchprozesse des Liganden oder der neu entstehenden Uranyl-LIHOPO-Spezies bewirkt wird. Mithilfe von PARAFAC wurde die Abnahme der Konzentration des Uranylcarbonatkomplexes und die zunehmende Bildung des Uranylkomplexes mit HEDP bzw. LIHOPO quantifiziert (siehe Abbildung 2C + F). Als Vergleichswert wurde ein DC_{50} -Wert definiert, bei welchem 50 % des Carbonats durch HEDP bzw. LIHOPO verdrängt wurden. Der DC_{50} für LIHOPO und HEDP ist ähnlich (siehe Abbildung 2C + F), d. h. beide Komplexbildner scheinen unter diesem Aspekt etwa gleich gut als Dekorationsmittel für Uran nach oraler Ingestion im Verdauungstrakt geeignet zu sein.

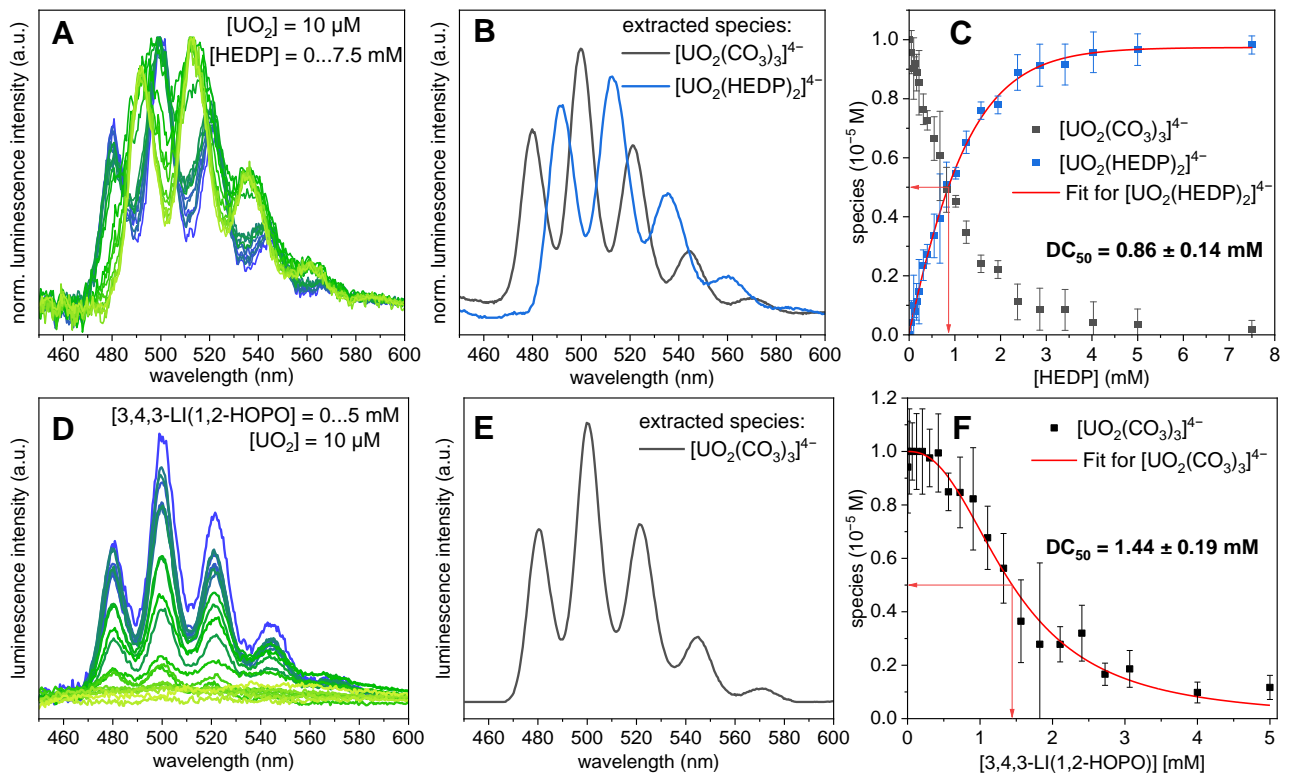


Abbildung 2. Ligandverdrängung an Uran in GIT durch HEDP (A-C) bzw. LIHOPO (D-F).
 A und D: Lumineszenzspektren;
 B und E: mit PARAFAC extrahierte Spektren der einzelnen Spezies;
 C und F: mit PARAFAC berechnete Speziesverteilungen

Für ein besseres grundlegendes Prozessverständnis auf molekularer Ebene wurde außerdem das Komplexierungsverhalten von HEDP und LIHOPO gegenüber Uran mithilfe verschiedener spektroskopischer Methoden (TRLFS, UV-Vis, NMR), kombiniert mit DFT-Rechnungen genauer untersucht.

So konnten z.B. durch Multikern-NMR-Messungen (1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{17}O) am Uranyl-LIHOPO-System mehrere unterschiedliche Spezies identifiziert werden. In wässriger Lösung bilden sich, abhängig von Konzentration und pH-Wert, hauptsächlich 1:1- und 1:2- (Metall:Ligand-) Komplexe. Unter bestimmten Bedingungen bildet sich zudem eine unlösliche Spezies, welche nach Auflösung in DMSO als 2:1-Komplex identifiziert wurde. Die durch NMR ermittelte Struktur konnte durch DFT-Rechnungen bestätigt werden (siehe Abbildung 3).

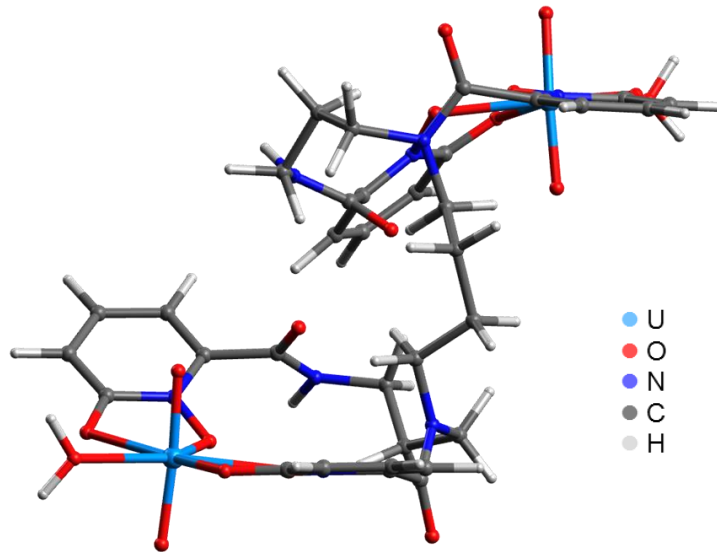


Abbildung 3. Mit DFT berechnete Struktur des $(\text{UO}_2)_2$ -LIHOPO-Komplexes in DMSO

Auch konnte mittels Multikern-NMR-Spektroskopie (^1H , ^{13}C , ^{31}P) die Komplexbildung von Uran mit HEDP im Multikomponentensystem aller 4 Biofluide (GIT-Mischung) aufgeklärt werden. Während sich im binären System in wässriger Lösung, abhängig von Konzentration und pH-Wert, hauptsächlich die 1:1- und 1:2-Komplexe bilden, wurde in der GIT-Mischung durch Vergleich mit entsprechenden Referenzsystemen ein heterobimetallischer polynuklearer U-HEDP-Ca-Carbonat-Komplex als dominierende Spezies identifiziert.

Mehrere Manuskripte zur Veröffentlichung der Ergebnisse in internationalen peer-review Zeitschriften sind in Vorbereitung (siehe Kapitel 8).

4.1.3 Wechselwirkungen von U(VI) mit Nierenzellen in An- und Abwesenheit von Dekorporationsmitteln

Eines der wesentlichsten Ausscheidungsorgane von toxischen Stoffen aus dem menschlichen Körper ist die Niere. Deshalb standen im Verbundprojekt RADEKOR die Wechselwirkungen verschiedener RN mit Nierenzellen im Fokus. Der Hauptteil dieser Untersuchungen wurde vom Projektpartner der TUD im Teilprojekt 2 durchgeführt. Einige Untersuchungen mit Uran wurden vom Doktoranden D. Butscher vom HZDR durchgeführt und werden deshalb hier kurz zusammengefasst.

Die Zytotoxizität und die intrazelluläre Aufnahme von U(VI) in menschliche und Rattennierenzellen wurde untersucht und mit denen von Ba(II) und Eu(III) verglichen (Abbildung 4). Die Zytotoxizität von U(VI) nimmt mit steigender Aufnahme in die Zellen zu. Beide Vorgänge sind dabei zeit- und konzentrationsabhängig. Es wird deutlich mehr U(VI) in den Zellen akkumuliert als Ba(II) und Eu(III). Entsprechend stärker ist der Einfluss von U(VI) auf die Lebensfähigkeit der Zellen.

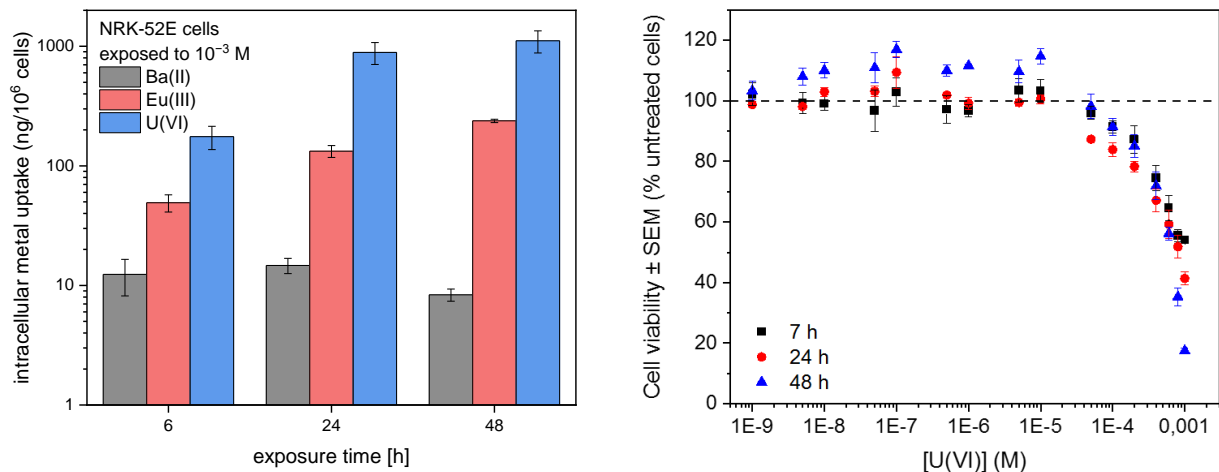


Abbildung 4. Links: Intrazelluläre Aufnahme von Uran (blau) in Rattennierenzellen im Vergleich zu Barium (grau) und Europium (rot)
Rechts: Zeit- und konzentrationsabhängige Lebensfähigkeit der Zellen unter Einfluss von Uran

Darüber hinaus wurde die Speziation von U(VI) im Zellkulturmedium und in der Zellsuspension mittels TRLFS bestimmt. Im Medium liegt U(VI) hauptsächlich als Uranylcarbonat vor. Beim Übergang in die Zellen ändert sich die Bindungsform und in den Zellen koexistieren zwei dominante Uranylspezies: eine mit phosphatischer bzw. phosphorylischer und eine mit carbonatischer bzw. carboxylischer U(VI)-Bindung.

Die ausführlichen Ergebnisse der Wechselwirkungen von U(VI) mit Nierenzellen im Vergleich zu Eu(III) und Ba(II) sind in der gemeinsamen Publikation von D. Butscher und C. Senwitz (TUD) dargestellt [14]:

Senwitz, C.; Butscher, D.; Holtmann, L.; Vogel, M.; Steudtner, R.; Drobot, B.; Stumpf, T.; Barkleit, A.; Heller, A.: *Effect of Ba(II), Eu(III), and U(VI) on rat NRK-52E and human HEK-293 kidney cells in vitro*. Science of the Total Environment 923, **2024**, 171374-171394. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.171374

Der Einfluss der potentiellen Dekorporationsmittel HEDP und LIHOPO auf die Aufnahme von U(VI) in die Zellen und deren Lebensfähigkeit wurde im Vergleich zu DTPA als dem bisher einzigen kommerziell genutzten Dekorporationsmittel untersucht. Erwartungsgemäß beeinflusst DTPA die Uranaufnahme nicht. In Gegenwart von HEDP wird jedoch deutlich weniger U(VI) von den Zellen aufgenommen. LIHOPO dagegen erhöht die Uranaufnahme, wenn es im Überschuss zugegeben wird. Die Zytotoxizität korreliert mit den veränderten Uranakkumulationen. DTPA bewirkt keine Änderung. Bei Anwesenheit von HEDP ist die Zelllebensfähigkeit der Zellen stark erhöht und entspricht fast der von unbehandelten Zellen. Die Anwesenheit von LIHOPO in Kombination mit U(VI) dagegen senkt die Lebensfähigkeit der Zellen im Vergleich zu U(VI) allein stark ab. Das bedeutet, dass HEDP einen protektiven Effekt auf die Nierenzellen hat, da wahrscheinlich eine U-HEDP-Spezies gebildet wird, die von den Zellen nicht aufgenommen werden kann. LIHOPO dagegen scheint mit U(VI) einen zellgängigen Komplex zu bilden. Da LIHOPO selbst toxisch auf die Zellen wirkt [15], kann zu diesem Zeitpunkt nicht unterschieden werden, ob die erhöhte Toxizität auf den Liganden oder einen U-LIHOPO-Komplex zurückzuführen ist. DTPA bildet keine Komplexe mit U(VI) und beeinflusst deshalb auch nicht die Wirkung von U(VI) auf die Zellen.

Zu den Ergebnissen der Zellexperimente sei angemerkt, dass die *in-vitro*-Untersuchungen als steady-state-Experimente durchgeführt wurden. Die Ergebnisse sind also nicht direkt auf ein Durchflusssystem, wie es *in-vivo* normalerweise vorliegt, übertragbar.

Eine Veröffentlichung der Ergebnisse zum Einfluss der Dekorporationsmittel in Gegenwart von U(VI) in einer internationalen peer-review Zeitschrift ist in Vorbereitung (siehe Kapitel 8).

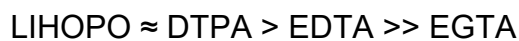
4.1.4 Einfluss von potentiellen Dekorporationsmitteln auf die Eu/Cm(III) Speziation in den synthetischen Biofluiden des Verdauungssystems

Zur effektiven Komplexierung der sphärischen Ln/An(III)-Ionen sind sowohl Chelatliganden aus der Gruppe der Polyaminocarboxylate als auch Hydroxypyridinone geeignet, während sich HEDP wegen der Bildung schwerlöslicher Komplexe im physiologischen pH-Bereich als ungeeignet für Ln/An(III) herausgestellt hat [16].

Deshalb wurden EDTA, EGTA, DTPA und LIHOPO (siehe Abbildung 1) für verschiedene Experimente ausgewählt.

Die quantitative Änderung der Speziation von Eu/Cm(III) in der GIT-Biofluidmischung durch Zugabe von EGTA, EDTA, DTPA bzw. LIHOPO wurde mittels TRLFS untersucht und die Konzentrationsänderungen quantitativ mittels PARAFAC bestimmt.

Als Vergleichswert wurde wieder der DC_{50} -Wert definiert, bei welchem 50 % der komplexierenden Liganden der GIT-Mischung durch das Dekorationsmittel verdrängt wurden. Es zeigte sich, dass LIHOPO eine etwas höhere (Eu) bzw. ähnliche (Cm) Ligandaustauscheffizienz hat im Vergleich zum bisher kommerziell genutzten DTPA. Beide sind wiederum deutlich effizienter als die Polyaminocarboxylate EDTA und EGTA. Damit ergibt sich für Eu/Cm(III) folgende Reihenfolge in der Effizienz der Bioligand-Verdrängung in der GIT-Mischung:



Eine Veröffentlichung dieser Ergebnisse in einer internationalen peer-review Zeitschrift ist in Vorbereitung (siehe Kapitel 8).

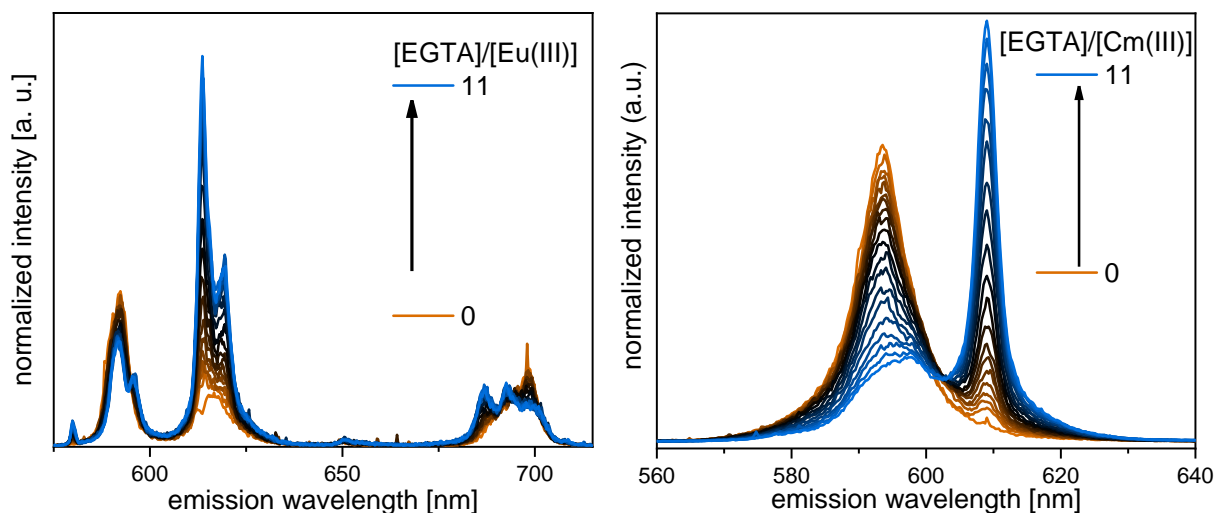


Abbildung 5. Spektrophotometrische Titrations von Eu(III) (links) bzw. Cm(III) (rechts) mit EGTA zur Bestimmung der Komplexstabilitätskonstanten

Um die Komplexbildung von Eu/Cm(III) mit Dekorationsmitteln in Multikomponentensystemen wie den Biofluiden des Verdauungssystems auf molekularer Ebene besser verstehen und modellieren zu können, wurden durch die Kombination von verschiedenen Methoden (TRLFS, NMR, isotherme Titrationskalorimetrie ITC) robuste thermodynamische Daten für die Komplexe mit EDTA und EGTA bestimmt.

Mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie wurden die Deprotonierungskonstanten pK_a der Liganden validiert. Komplexstabilitätskonstanten $\log\beta$ wurden für Eu(III) und Cm(III) mittels spektrophotometrischer Titration bestimmt (siehe Abbildung 5 und Tabelle 1). Zusätzlich wurden für die Eu(III) -Komplexe mit ITC neben den Komplexstabilitätskonstanten auch die Reaktionsenthalpien ΔH , Entropien ΔS und Gibbs-Energien ΔG ermittelt.

Die detaillierten Ergebnisse sind in der Publikation von S. Friedrich et al. zu finden [17]:

Friedrich, S.; Sieber, C.; Drobot, B.; Tsushima, S.; Barkleit, A.; Schmeide, K.; Stumpf, T.; Kretzschmar, J.: *Eu(III) and Cm(III) Complexation by the Aminocarboxylates NTA, EDTA, and EGTA Studied with NMR, TRLFS, and ITC – An Improved Approach to More Robust Thermodynamics*. *Molecules* 28(12), **2023**, 4881. DOI: 10.3390/molecules28124881

4.1.5 Synthese eines neuen neunzähligen Chelatliganden DEGTA und Komplexierung mit Eu/Cm(III)

Um das Komplexbildungsverhalten von Polyaminocarboxylaten gegenüber dreiwertigen Ln/An(III) systematisch zu untersuchen, wurde ein neuer neunzähliger Chelatligand, Diethylenglykol-bis(3-aminopropylether)- N,N,N',N' -tetraessigsäure (DEGTA), synthetisiert (Abbildung 6).

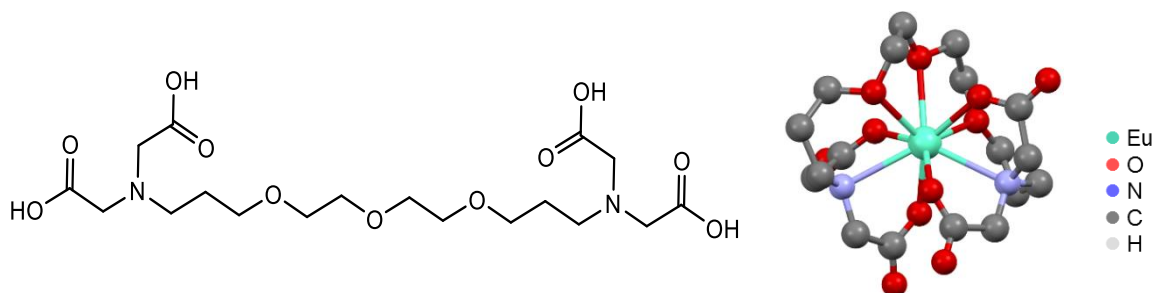


Abbildung 6. Links: Struktur von DEGTA (Diethylenglykol-bis(3-aminopropylether)- N,N,N',N' -tetraessigsäure). Rechts: Mit DFT berechnete Struktur von Eu(DEGTA)

Tabelle 1. Komplexstabilitätskonstanten der 1:1-Komplexe von Eu(III) und Cm(III) mit den Liganden (L) EDTA, EGTA, DTPA und DEGTA ($I = 0.1 \text{ M}$)

	EDTA	EGTA	DTPA	DEGTA
$\log\beta (\text{EuL})$	17.0 ± 0.1	17.9 ± 0.1	22.56 ± 0.14 [18]	16.3 ± 0.1
$\log\beta (\text{CmL})$	17.5 ± 0.1	18.6 ± 0.1	22.64 ± 0.13 [18]	17.9 ± 0.1

Dieser Ligand ergänzt die Reihe des sechszähligen EDTA und der achtzähligen Liganden EGTA und DTPA (siehe Abbildung 1). Da Ln/An(III) üblicherweise neunfach sphärisch koordiniert sind, könnte DEGTA in einem 1:1-Komplex theoretisch alle Koordinationsstellen des Metallions besetzen, im Gegensatz zu DTPA und EGTA, welche nur acht Koordinationsstellen besetzen und jeweils ein H₂O-Molekül am Metallion verbleibt. Analog verbleiben bei EDTA drei H₂O-Moleküle am Metallion. Nach dem steigenden Trend der Komplexstabilitätskonstanten der EDTA-, EGTA- und DTPA-Komplexe mit Eu/Cm(III) (siehe Tabelle 1) wurde daher erwartet, dass der entsprechende Komplex mit DEGTA noch stabiler ist. Durch TRLFS- und NMR-Experimente zeigte sich jedoch, dass DEGTA zwar alle neun Koordinationsstellen an Eu/Cm(III) besetzt, aber die Eu/Cm-DEGTA-Komplexe, wahrscheinlich wegen sterischer Hinderung des langkettigen Moleküls, etwas schwächer als die entsprechenden EGTA-, EDTA- und DTPA-Komplexe sind. Dieser Trend wurde durch DFT-Rechnungen bestätigt.

Die detaillierten Ergebnisse sind in der Publikation von S. Friedrich et al. zu finden [19]:

Friedrich, S.; Näder, A.; Drobot, B.; Kretzschmar, J.; Stumpf, T.; Barkleit, A.: *Synthesis of nonadentate ligand diethylene glycol-bis(3-aminopropyl ether)-N,N,N',N'-tetraacetic acid DEGTA and its complexation behavior towards trivalent lanthanides and actinides*. *Inorganic Chemistry*, **2025**. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.4c05049.

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

4.2.1 Bioverfügbarkeit ausgewählter Spurenelemente, Schwermetalle und Radionuklide aus Paranüssen

Für die Untersuchungen wurde kommerziell erhältliches entöltes Paranussmehl verwendet. Der Verdauungsprozess wurde mit den synthetischen Biofluiden (Speichel, Magensaft, Gallenflüssigkeit, Pankreasflüssigkeit) des Gastrointestinaltraktes (GIT) nach dem international anerkannten Protokoll UBM, welches die menschliche Physiologie sehr gut widerspiegelt, simuliert [9, 12, 13].

Die Gehalte der Spurenelemente Selen (Se), Strontium (Sr), Barium (Ba), Lanthan (La), Europium (Eu) und Uran (U), welche auf den Menschen chemotoxisch wirken können, wurden im Paranussmehl und in jedem Schritt der Verdauungssimulation

mittels ICP-MS bestimmt. Der Gehalt des radiotoxischen Alphaemitters Radium-226 (^{226}Ra) wurde im Paranusmehl mittels Gammaskpektrometrie und in der GIT-Biofluidmischung nach der Verdauungssimulation mittels Alphaspektrometrie nach radiochemischer Trennung bestimmt. Die radiochemischen Ra-Analysen wurden vom Projektpartner VKTA durchgeführt.

Entöltes Paranusmehl weist sehr hohe Konzentrationen an Ba und Sr auf, deutlich weniger Se und Spuren von Eu und La (siehe Tabelle 2). Diese Werte stimmen mit denen in der Literatur überein [20-22]. Die Schwankungsbreite ist jedoch sehr groß, da Paranüsse ein Naturprodukt sind und die Konzentrationen stark von der Bodenzusammensetzung und anderen Umweltfaktoren abhängen [20-22]. Der Gehalt an ^{226}Ra liegt ebenfalls im Bereich der veröffentlichten Daten [23]. Der Gehalt an U ist sehr gering und liegt im Bereich der Nachweisgrenze unserer eingesetzten Analysemethoden, deshalb wurde auf eine weitere Untersuchung von U in Paranüssen verzichtet.

Wir haben den Verdauungsprozess simuliert, um die Bioverfügbarkeit der oben genannten Elemente aus Paranüssen zu ermitteln (siehe Tabelle 2). Alle Elemente zeigen eine schrittweise Freisetzung aus dem Paranusmehl, beginnend mit dem Speichel, gefolgt von der Magenmischung (Speichel + Magensaft) und schlussendlich in der kompletten Mischung aller vier Biofluide (GIT) (siehe Abbildung 7). Dies ist einerseits auf die zunehmende Zeit und andererseits auf die allmähliche Zunahme der Anzahl und Konzentration der Enzyme bei der schrittweisen Zugabe der Biofluide zurückzuführen. Beides fördert den Auflösungsprozess des Paranusmehls.

Tabelle 2. Konzentrationen ausgewählter Elemente im Paranusmehl und Freisetzung in der GIT-Biofluidmischung nach dem simulierten Verdauungsprozess

Element	Paranusmehl ($\mu\text{g/g}$)	nach Verdauung ($\mu\text{g/g}$)	Bioverfügbarkeit (%)
Se	9.9 ± 0.9	8.4 ± 0.5	85 ± 5
Sr	640 ± 30	330 ± 30	52 ± 5
Ba	7100 ± 400	134 ± 5	1.9 ± 0.1
La	0.031 ± 0.003	0.008 ± 0.004	26 ± 13
Eu	0.47 ± 0.05	0.13 ± 0.03	28 ± 6
RN	(mBq/g)	(mBq/g)	
^{226}Ra	74 ± 5	1.5 ± 0.2	2.1 ± 0.3

Die sehr hohe Bioverfügbarkeit von Se (85 %) ist bekannt und lässt sich dadurch erklären, dass fast alle in Paranüssen vorkommenden Se-Spezies, insbesondere die Verbindungen mit den Aminosäuren Methionin (SeMet) und Cystein (SeCys), sehr gut wasserlöslich und damit bioverfügbar sind [20, 21]. Für die anderen untersuchten Metalle sind Daten zur Bioverfügbarkeit selten (Sr, Ba) oder bisher unbekannt (La, Eu, Ra).

Ba weist die geringste Bioverfügbarkeit auf (~2 %), was sehr wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, dass es in Paranüssen als nahezu unlösliches BaSO₄ vorliegt [21]. Ra zeigt eine ähnliche Bioverfügbarkeit wie Ba. Dies war zu erwarten, da bekannt ist, dass RaSO₄ ebenfalls sehr schwer löslich ist und Ra in Gegenwart von Sulfat mit Ba präzipitiert. Im Gegensatz dazu ist das leichtere Erdalkalimetall Sr mit ~50 % wesentlich besser bioverfügbar, was auf eine höhere Löslichkeit von SrSO₄ im Vergleich zu Ba/RaSO₄ zurückzuführen sein könnte. Die Speziation von Sr in Paranüssen ist jedoch bisher noch unbekannt.

Die Lanthanide La und Eu sind mit fast 30 % nur mäßig bioverfügbar. Auch für diese Gruppe von Metallen ist bisher keine Speziation oder Bindungsform in Paranüssen bekannt.

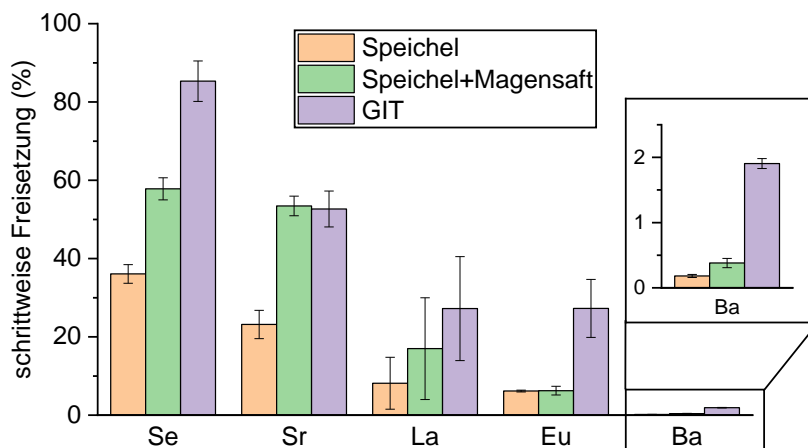


Abbildung 7. Schrittweise Freisetzung ausgewählter Elemente aus Paranussmehl beim simulierten Verdauungsvorgang.

Eine positive Schlussfolgerung dieser Untersuchung ist, dass das (zumindest in geringen Mengen) gesunde Se hoch bioverfügbar ist, während die radio- bzw. chemotoxischen Schwermetalle nur mäßig bis sehr schlecht bioverfügbar sind. Der Verzehr geringer Mengen von Paranüssen ist also nicht gesundheitsschädlich.

4.2.2 Speziation von Eu(III) in den synthetischen Biofluiden des Verdauungssystems unter dem Einfluss von Paranusspulver in An- und Abwesenheit von Dekorporationsmitteln

Für Eu(III) wurde mittels TRLFS die Speziation in den Verdauungsflüssigkeiten vergleichend mit und ohne Paranusmehl sowie mit und ohne potentielle Dekorporationsmittel (EDTA, DTPA, LIHOPO) bestimmt. Der größte Unterschied in der Eu-Speziation wurde in der Magenmischung (Speichel+Magensaft) beobachtet, wahrscheinlich aufgrund der signifikanten Erhöhung des pH-Wertes in Gegenwart von Nahrungsbrei von $\text{pH} \approx 1.5$ auf $\text{pH} \approx 3-4$. Die Speziationsänderung durch den Einfluss von Dekorporationsmitteln war mit und ohne Paranusmehl ungefähr gleich, das heißt, die Wirksamkeit der Dekorporationsmittel im Verdauungstrakt wird durch den Einfluss von Nahrungsmitteln nur unwesentlich beeinflusst.

Eine Veröffentlichung der Ergebnisse des TP 6 in einer internationalen peer-review Zeitschrift ist in Vorbereitung (siehe Kapitel 8).

4.3 Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen

Mit den Verbundpartnern bestand eine regelmäßige und intensive Zusammenarbeit zur Erreichung der Projektziele.

Regelmäßige Laboraustausche erfolgten mit den Verbundpartnern der TUD:

- Der Doktorand D. Butscher vom HZDR führte Zellexperimente im Zentralen Radionuklidlabor (ZRNL) der TUD durch.
- Der Doktorand C. Senwitz von der TUD führte während der unfallbedingten siebenmonatigen Arbeitsunfähigkeit der Projektleiterin der TUD, Dr. A. Heller (01/2021-07/2021), hauptsächlich TRLFS-Experimente am HZDR durch und wurde durch HZDR-Mitarbeiter betreut und unterstützt.
- Während einer fünfmonatigen Schließzeit des Radiochemischen Laborgebäudes des HZDR wegen Umbaumaßnahmen (11/2021-03/2022) konnten wesentliche Projektarbeiten beim Verbundpartner der TUD im ZRNL durchgeführt werden.
- TRLFS- und ICP-MS-Messungen wurden z.T. für die Mitarbeiter des Verbundpartners TUD am HZDR durchgeführt, z.T. führten die Mitarbeiter diese Messungen selbst im HZDR durch.

Beim Verbundpartner der LUH wurden regelmäßig Messungen mit ESI-MS durchgeführt.

Das Teilprojekt 6 war ein gemeinsames Teilprojekt aller Projektpartner:

- Quantitative radiochemische Analysen wurden vom VKTA durchgeführt.
- Die Simulation des Verdauungsvorgangs mit synthetischen Biofluiden und Paranusmehl mit anschließender quantitativer Analyse und Speziationsbestimmung von Eu(III) wurde vom HZDR durchgeführt.
- Speziationsuntersuchungen zu Ba(II) und Ra(II) wurden an der LUH durchgeführt.
- Untersuchungen zu Wechselwirkungen der Verdauungsbiofluide mit Zellen fanden an der TUD statt.

Der Doktorand Sebastian Friedrich hat einen dreimonatigen Forschungsaufenthalt zur wissenschaftlichen Weiterbildung in der Arbeitsgruppe von Prof. Suzanne Bart, Faculty of Inorganic Chemistry, Purdue University, West Lafayette, Indiana, USA, absolviert.

5. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Für das Teilprojekt A (02NUK057A) mit einer Laufzeit von 42 Monaten (01.07.2020-31.12.2024) und einer kostenneutralen Verlängerung von 8 Monaten (01.01.2024-31.08.2024) wurde eine Zuwendung in Höhe von insgesamt 673.430,00 € (inklusive Gemeinkosten) bewilligt. Der weitaus größte Anteil der Ausgaben betraf dabei die Personalkosten. Mit diesen Mitteln wurden hauptsächlich 2 Wissenschaftler zur Durchführung der umfangreichen experimentellen Arbeiten mit dem Ziel der Promotion finanziert. Der zweitgrößte Ausgabenposten betraf die Anschaffung einer Glovebox für den nuklearen Einsatz, welche zur Durchführung der Experimente mit Radionukliden und unter Inertgasbedingungen zwingend notwendig war.

Für weitere Details wird auf die Zwischennachweise und Schlussrechnung der Drittmittelverwaltung des HZDR verwiesen.

6. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten

Innerhalb des Berichtszeitraums wurden - entsprechend dem im Projektantrag dargestellten Vorhaben - sämtliche Forschungsarbeiten durchgeführt und alle formulierten Projektziele konnten erreicht werden. Der dabei erbrachte Arbeitsaufwand war angemessen und lag im Rahmen der Projektplanung.

7. Nutzen und Verwertung

Die in diesem Projekt erhaltenen Ergebnisse leisten einen wichtigen Beitrag, um das generelle Verständnis zur Wechselwirkung von RN mit Zellen und Biofluiden des menschlichen Verdauungssystems wesentlich zu erweitern und fundamental zu verbessern.

Der Nutzen der wissenschaftlichen Ergebnisse lässt sich wie folgt zusammenfassen:

- Die ermittelten thermodynamischen Daten können direkt in vorhandene Datenbanken eingepflegt und zur thermodynamischen Berechnung der Speziation von RN in biologisch relevanten Medien genutzt werden.
- Der Einfluss von gängigen und potentiellen Dekorationsmitteln auf die Wechselwirkungen von RN mit Biofluiden und Zellen konnte quantifiziert werden. Dies stellt eine fundierte Grundlage für die Bewertung dieser Substanzen bis hin zur Entwicklung neuartiger Agenzien dar.
- Die Quantifizierung der Bioverfügbarkeit verschiedener RN und Spurenelemente erweitert das Verständnis biokinetischer Prozesse. Die erhaltenen Daten können direkt in biokinetische Modelle für die Verbesserung und Erweiterung biokinetischer Modellierungen einbezogen werden.

Die erhaltenen Ergebnisse ermöglichen eine verbesserte Risikoabschätzung bei der Inkorporation von RN in umweltrelevanten bzw. unfallbedingten Konzentrationen.

Durch die Einbeziehung von Studierenden zur Anfertigung von Abschlussarbeiten (BSc, Dr. rer. nat.) wurde ein wichtiger Beitrag zum Kompetenzerhalt und –ausbau in Radiochemie, Radioökologie und Strahlenschutz geleistet.

8. Veröffentlichungen

Die Ergebnisse dieses Teilprojektes wurden bzw. werden in internationalen peer-review Fachzeitschriften publiziert. Des Weiteren wurden die Ergebnisse bei verschiedenen nationalen und internationalen Fachkonferenzen vorgestellt und diskutiert. Außerdem wurde eine Bachelorarbeit bereits abgeschlossen und zwei Doktorarbeiten werden derzeit angefertigt.

Publikationen in internationalen Fachzeitschriften

Friedrich, S.; Sieber, C.; Drobot, B.; Tsushima, S.; Barkleit, A.; Schmeide, K.; Stumpf, T.; Kretzschmar, J.: *Eu(III) and Cm(III) Complexation by the Aminocarboxylates NTA, EDTA, and EGTA Studied with NMR, TRLFS, and ITC – An Improved Approach to More Robust Thermodynamics*. *Molecules* 28(12), **2023**, 4881.

DOI: 10.3390/molecules28124881

Senwitz, C.; Butscher, D.; Holtmann, L.; Vogel, M.; Steudtner, R.; Drobot, B.; Stumpf, T.; Barkleit, A.; Heller, A.: *Effect of Ba(II), Eu(III), and U(VI) on rat NRK-52E and human HEK-293 kidney cells in vitro*. *Science of the Total Environment* 923, **2024**, 171374-171394.

DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.171374

Friedrich, S.; Näder, A.; Drobot, B.; Kretzschmar, J.; Stumpf, T.; Barkleit, A.: *Synthesis of nonadentate ligand diethylene glycol-bis(3-aminopropyl ether)-N,N,N',N'-tetraacetic acid DEGTA and its complexation behavior towards trivalent lanthanides and actinides*. *Inorganic Chemistry*, **2025**

DOI: 10.1021/acs.inorgchem.4c05049.

Publikationen in Vorbereitung bzw. in Planung

Barkleit, A., Eum, J., Walther, D., Kretzschmar, J.: *In-vitro bioaccessibility and speciation of trace elements from brazil nuts*. *International Journal of Molecular Sciences*, 2025.

Butscher, D., Steudtner, R., Kretzschmar, J., Stumpf, T., Barkleit, A., Heller, A.: *Impact of decorporation agents on U(VI) cytotoxicity and uptake onto/in rat and human renal cells*. *Science of the Total Environment*, 2025.

Butscher, D., Steudtner, R., Kretzschmar, J., Stumpf, T., Barkleit, A.: *Impact of decorporation agents on U(VI) speciation in synthetic biofluids of the digestive system*. *Science of the Total Environment*, 2025.

Friedrich, S., Drobot, B., Kretzschmar, J., Bok, F., Stumpf, T., Barkleit, A.: *Effectiveness of different complexing agents on the displacing of biological important ligands from Eu(III) and Cm(III) in artificial biofluids*. *Journal of Hazardous Materials*, 2025.

Friedrich, S., Kretzschmar, J., Waurick, L., Stumpf, T., Barkleit, A.: *Deuteration of chelating agents*. *Journal of the American Society*, 2025.

Kretzschmar, J., Butscher, D., Stumpf, T., Barkleit, A.: *Complex formation of U(VI) with 3,4,3-LI(1,2-HOPO)*. Nature Chemistry, 2025.

Kretzschmar, J., Friedrich, S. et al.: *Complex formation of ⁴³Ca with chelating agents*. Nature Chemistry, 2025.

Beiträge auf Fachkonferenzen

19th Radiochemical Conference RadChem, 15.-20.05.2022, Marianske Lazne, Czech Republic:

Barkleit, A.; Heller, A.; Walther, C.; Walther, D.; Raskob, W.: Speciation and transfer of radionuclides in the human organism especially taking into account decorporation agents (RADEKOR) – a joint project. **Poster**.

Butscher, D.; Barkleit, A.; Stumpf, T.: Spectroscopic investigation of the speciation of uranium(VI) in the biofluids of the human digestive system. **Vortrag**.

Friedrich, S.; Holtmann, L.; Kretzschmar, J.; Barkleit, A.; Stumpf, T.: Complexation of Eu(III) in artificial digestive media by aminopolycarboxylic acid EGTA. **Vortrag**.

5th International Conference on Radioecology & Environmental Radioactivity (ICRER), 04.-09.09.2022, Oslo, Norwegen:

Barkleit, A.; Heller, A.; Walther, C.; Walther, D.; Raskob, W.: RADEKOR: Speciation and transfer of radionuclides in the human organism especially taking into account decorporation agents – a joint project. **Poster**.

Actinides revisited, 21.-23.09.2022, Dresden:

Friedrich, S.; Holtmann, L.; Kretzschmar, J.; Drobot, B.; Stumpf, T.; Barkleit, A.: Complexation of Eu(III) and Cm(III) by EGTA related aminopolycarboxylic acids. **Poster**.

Jahrestagung der Fachgruppe Nuklearchemie 2022, 04.-06.10.2022, Bergisch Gladbach:

Butscher, D.; Senwitz, C.; Steudtner, R.; Heller, A.; Stumpf, T.; Barkleit, A.: Untersuchung der Wechselwirkung von Uran(VI) mit den Biofluiden des menschlichen Verdauungssystems sowie mit Nierenzellen. **Poster**.

International workshop on Advanced Techniques in Actinide Spectroscopy & Speciation, Techniques and Facilities for Radioactive Materials at Synchrotron Light Sources (ATAS-AnXAS), 17.-21.10.2022, Grenoble, Frankreich:

Friedrich, S.; Kretzschmar, J.; Drobot, B.; Stumpf, T.; Barkleit, A.: Complexation of Eu(III) and Cm(III) by EGTA related aminopolycarboxylic acids. **Vortrag**.

Butscher, D.; Steudtner, R.; Stumpf, T.; Barkleit, A.: Investigation of the interaction of uranium(VI) with the biofluids of the human digestive system. **Vortrag**.

KERNthemen2023 - Impulse. Kompetenzen. Projekte. 03.-04.05.2023, Dresden:

Barkleit, A.: RADEKOR - Speziation und Transfer von Radionukliden im Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Dekorporationsmitteln. **Vortrag**.

7th International Conference on Environmental Radioactivity (ENVIRA), 17.-22.09.2023, Sevilla, Spanien:

Butscher, D.; Senwitz, C.; Heller, A.; Stumpf, T.; Barkleit, A.: Influence of Eu(III) and U(VI) on rat and human kidney cells. **Vortrag.**

Friedrich, S.; Kretzschmar, J.; Drobot, B.; Stumpf, T.; Barkleit, A. Influence of EDTA and EGTA on the Eu(III)/Cm(III) speciation in the human digestive system. **Vortrag.**

10th International Conference on Nuclear and Radiochemistry (NRC), 25.-30.08.2024, Brighton, United Kingdom:

Barkleit, A.; Friedrich, S.; Butscher, D.; Kretzschmar, J.; Drobot, B.; Stumpf, T.: „Effect of decorporation agents on the speciation of lanthanides and actinides in artificial biofluids of the human digestive system”. **Vortrag.**

International workshop on Advanced Techniques in Actinide Spectroscopy & Speciation, Techniques and Facilities for Radioactive Materials at Synchrotron Light Sources (ATAS-AnXAS), 07.-11.10.2024, Karlsruhe, Deutschland:

Barkleit, A.; Friedrich, S.; Butscher, D.; Kretzschmar, J.; Drobot, B.; Steudtner, R.; Stumpf, T.: „Influence of chelating agents on lanthanide and actinide speciation in artificial bodyfluids”. **Vortrag.**

Jahrestagung der Fachgruppe Nuklearchemie 2024, 05.-07.11.2024, Karlsruhe, Deutschland:

Barkleit, A.; Friedrich, S.; Butscher, D.; Kretzschmar, J.; Stumpf, T.; Heller, A.: “RADEKOR: Speciation and Transfer of Radionuclides (RN) in the Human Organism Especially Taking into Account Decorporation Agents (DA) – a Joint Project, Part I”. **Poster.**

Abschlussarbeiten

Bachelorarbeit (BSc)

Eum, J.: Bioaccessibility of heavy metals and radionuclides from Brazil nuts by artificial biofluids of the digestive system in vitro and speciation of Eu(III) and U(VI) in those biofluids. **2024**, TU Dresden.

Dissertationen (Dr.rer.nat.)

Butscher, D.: Spektroskopische Untersuchungen des Einflusses verschiedener Dekorporationsmittel auf die Speziation von U(VI) in den Biofluiden des menschlichen Verdauungssystems und in Nierenzellen. **2025**, TU Dresden – in Vorbereitung

Friedrich, S.: Einfluss von Dekorporationsmitteln auf die Speziation dreiwertiger Lanthanide und Actinide in den Biofluiden des menschlichen Verdauungssystems. **2025**, TU Dresden – in Vorbereitung

9. Referenzen

1. Ansoborlo, E., Amekraz, B., Moulin, C., Moulin, V., Taran, F., Bailly, T., Burgada, R., Henge-Napoli, M.H., Jeanson, A., Den Auwer, C., Bonin, L. and Moisy, P., *Review of actinide decorporation with chelating agents*. Comptes rendus: Chimie, 2007. **10**(10-11): 1010-1019. DOI: 10.1016/j.crci.2007.01.015.
2. Ansoborlo, E., Bion, L., Doizi, D., Moulin, C., Lourenco, V., Madic, C., Cote, G., Van der Lee, J. and Moulin, V., *Current and future radionuclide speciation studies in biological media*. Radiation Protection Dosimetry, 2007. **127**(1-4): 97-102. DOI: 10.1093/rpd/ncm258.
3. Ansoborlo, E., Prat, O., Moisy, P., Den Auwer, C., Guilbaud, P., Carriere, M., Gouget, B., Duffield, J., Doizi, D., Vercouter, T., Moulin, C. and Moulin, V., *Actinide speciation in relation to biological processes*. Biochimie, 2006. **88**(11): 1605-1618. DOI: 10.1016/j.biochi.2006.06.011.
4. Bresson, C., Chartier, F., Ansoborlo, E. and Ortega, R., *Analytical tools for speciation in the field of toxicology*. Radiochimica Acta, 2013. **101**(6): 349-357. DOI: 10.1524/ract.2013.2046.
5. Paquet, F., Frelon, S., Cote, G. and Madic, C., *The contribution of chemical speciation to internal dosimetry*. Radiation Protection Dosimetry, 2003. **105**(1-4): 179-184. DOI: 10.1093/oxfordjournals.rpd.a006219.
6. Osman, A.A.A., Geipel, G. and Bernhard, G., *Interaction of uranium(VI) with bioligands present in human biological fluids: the case study of urea and uric acid*. Radiochimica Acta, 2013. **101**(3): 139-147. DOI: 10.1524/ract.2013.2010.
7. Heller, A., Barkleit, A. and Bernhard, G., *Chemical Speciation of Trivalent Actinides and Lanthanides in Biological Fluids: The Dominant in Vitro Binding Form of Curium(III) and Europium(III) in Human Urine*. Chemical Research in Toxicology, 2011. **24**(2): 193-203. DOI: 10.1021/tx100273g.
8. Barkleit, A., Wilke, C., Heller, A., Stumpf, T. and Ikeda-Ohno, A., *Trivalent f-elements in human saliva: A comprehensive speciation study by time-resolved laser-induced fluorescence spectroscopy and thermodynamic calculations*. Dalton Transactions, 2017. **46**: 1593-1605. DOI: DOI: 10.1039/C6DT03726G
9. Wilke, C., Barkleit, A., Stumpf, T. and Ikeda-Ohno, A., *Speciation of the trivalent f-elements Eu(III) and Cm(III) in digestive media*. Journal of Inorganic Biochemistry, 2017. **175**: 248-258. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2017.07.020.
10. Frelon, S., Houpert, P., Lepetit, D. and Paquet, F., *The chemical speciation of uranium in water does not influence its absorption from the gastrointestinal tract of rats* Chemical Research in Toxicology, 2005. **18**(7): 1150-1154. DOI: 10.1021/tx049662i.
11. Abergel, R.J., Durbin, P.W., Kullgren, B., Ebbe, S.N., Xu, J.D., Chang, P.Y., Bunin, D.I., Blakely, E.A., Bjornstad, K.A., Rosen, C.J., Shuh, D.K. and Raymond, K.N., *Biomimetic actinide chelators: an update on the preclinical development of the orally active hydroxypyridonate decorporation agents 3,4,3-LI(1,2-HOPO) and 5-LIO(Me-3,2-HOPO)*. Health Physics, 2010. **99**(3): 401-407. DOI: 10.1097/HP.0b013e3181c21273.
12. Wragg, J., Cave, M., Taylor, H., Basta, N., Brandon, E., Casteel, S., Gron, C., Oomen, A. and van de Wiele, T., *Inter-laboratory Trial of a Unified Bioaccessibility Procedure*. 2009: British Geological Survey Open Report OR/07/027, Keyworth, Nottingham. p. 90.
13. Guerra, A., Etienne-Mesmin, L., Livrelli, V., Denis, S., Blanquet-Diot, S. and Alric, M., *Relevance and challenges in modeling human gastric and small intestinal digestion*. Trends in Biotechnology, 2012. **30**(11): 591-600. DOI: 10.1016/j.tibtech.2012.08.001.
14. Senwitz, C., Butscher, D., Holtmann, L., Vogel, M., Steudtner, R., Drobot, B., Stumpf, T., Barkleit, A. and Heller, A., *Effect of Ba(II), Eu(III), and U(VI) on rat NRK-52E and human HEK-293 kidney cells in vitro*. Science of the Total Environment, 2024. **923**: 20. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.171374.
15. Senwitz, C., Vogel, M., Drobot, B., Barkleit, A., Stumpf, T. and Heller, A., *Impact of DTPA and 3,4,3-(LI-1,2-HOPO) on Eu(III) interactions with renal cells in vitro*. Science of the Total Environment, 2025. **966** DOI: 10.1016/j.scitotenv.2025.178736.

16. Heller, A., Senwitz, C., Foerstendorf, H., Tsushima, S., Holtmann, L., Drobot, B. and Kretzschmar, J., *Europium(III) Meets Etidronic Acid (HEDP): A Coordination Study Combining Spectroscopic, Spectrometric, and Quantum Chemical Methods*. *Molecules*, 2023. **28**(11): 16. DOI: 10.3390/molecules28114469.
17. Friedrich, S., Sieber, C., Drobot, B., Tsushima, S., Barkleit, A., Schmeide, K., Stumpf, T. and Kretzschmar, J., *Eu(III) and Cm(III) Complexation by the Aminocarboxylates NTA, EDTA, and EGTA Studied with NMR, TRLFS, and ITC-An Improved Approach to More Robust Thermodynamics*. *Molecules*, 2023. **28**(12): 20. DOI: 10.3390/molecules28124881.
18. Thakur, P., Conca, J.L., Dodge, C.J., Francis, A.J. and Choppin, G.R., *Complexation thermodynamics and structural studies of trivalent actinide and lanthanide complexes with DTPA, MS-325 and HMDTPA*. *Radiochimica Acta*, 2013. **101**(4): 221-232. DOI: 10.1524/ract.2013.2018.
19. Friedrich, S., Näder, A., Drobot, B., Kretzschmar, J., Stumpf, T. and Barkleit, A., *Synthesis of nonadentate ligand diethylene glycol-bis(3-aminopropyl ether)-N,N,N',N'-tetraacetic acid DEGTA and its complexation behavior towards trivalent lanthanides and actinides*. *Inorganic Chemistry*, 2025 DOI: 10.1021/acs.inorgchem.4c05049.
20. Lima, L.W., Stonehouse, G.C., Walters, C., El Mehdawi, A.F., Fakra, S.C. and Pilon-Smits, E.A.H., *Selenium Accumulation, Speciation and Localization in Brazil Nuts (Bertholletia excelsa H.B.K.)*. *Plants-Basel*, 2019. **8**(8): 17. DOI: 10.3390/plants8080289.
21. da Silva, E.C., Duran, N.M., Lessa, J.H.D., Ribeiro, P.G., Wadt, L.H.D., da Silva, K.E., de Lima, R.M.B., Batista, K.D., Guedes, M.C., de Oliveira, R.C., de Carvalho, H.W.P., dos Reis, A.R., Lopes, G. and Guilherme, L.R.G., *Unraveling the accumulation and localization of selenium and barium in Brazil nuts using spectroanalytical techniques*. *Journal of Food Composition and Analysis*, 2022. **106**: 10. DOI: 10.1016/j.jfca.2021.104329.
22. da Silva, E.G., Mataveli, L.R.V. and Arruda, M.A.Z., *Speciation analysis of selenium in plankton, Brazil nut and human urine samples by HPLC-ICP-MS*. *Talanta*, 2013. **110**: 53-57. DOI: 10.1016/j.talanta.2013.02.014.
23. Koeder, C. and Keller, M., *Radium levels in Brazil nuts: A review of the literature*. *Nutrition Bulletin*, 2024: 11. DOI: 10.1111/nbu.12717.

HZDR
HELMHOLTZ ZENTRUM
DRESDEN ROSSENDORF

Bautzner Landstr. 400
01328 Dresden, Germany
Phone +49 351 260-3136
Fax +49 351 260-13136
Email a.barkleit@hzdr.de
<http://www.hzdr.de>