

KOOPERATIVES VERHALTEN IN BIOPHYSIKALISCHEN SYSTEMEN (COOPERATIVITY PHENOMENA IN BIOPHYSICAL SYSTEMS)

Werner Hofmann
Institut für Physik und Biophysik
Universität Salzburg

Stanislav Ciereszko
Institut für Computerwissenschaften und Systemanalyse
Universität Salzburg

Heinz Oberhummer
Institut für Kernphysik
TU Wien

Abstract

We speak of cooperative phenomena, if the behavior of a system composed of several subsystems cannot be explained by the superposition of the individual responses of the various subsystems. In this paper we define a cooperativity factor as a quantitative measure of the cooperative behavior. The transitions between the various discrete states in a given subsystem are simulated by a Markov-process employing Monte Carlo techniques. Two models of radiation-induced carcinogenesis have been selected to discuss the potential cooperative behavior of cells in an organ system exposed to ionizing radiation.

Zusammenfassung

Können die Eigenschaften eines Gesamtsystems nicht durch die Superposition von unabhängigen Wirkungen der einzelnen Subsysteme erklärt werden, so sprechen wir von kooperativem Verhalten. Ziel dieser Arbeit ist es, ein quantitatives Maß für das kooperative Verhalten zu definieren, welches wir als Kooperativitätsgrad bezeichnen. In einem Monte Carlo Rechenmodell werden die Übergänge zwischen

den diskreten Zuständen der Subsysteme durch eine Markovkette kontinuierlich in der Zeit beschrieben. Am Beispiel zweier Modelle der strahlen-induzierten Karzinogenese soll das mögliche kooperative Verhalten von Zellen in einem Organsystem unter Einwirkung ionisierender Strahlung diskutiert werden.

1. Einleitung

Die kooperativen Effekte spielen eine wichtige Rolle in vielen Wissenschaftsbereichen, wie z.B. Physik, Chemie, Biologie, Ökologie und Soziologie [1]. Solche kooperativen Effekte können immer dann auftreten, wenn wir es mit Systemen zu tun haben, welche aus vielen Subsystemen zusammengesetzt sind. Oftmals können die Eigenschaften eines Gesamtsystems nämlich nicht nur durch die Superposition von unabhängigen Wirkungen der einzelnen Subsysteme erklärt werden. Vielmehr sind die einzelnen Subsysteme nicht voneinander unabhängig, sondern wirken zusammen und besitzen ein organisiertes Verhalten, sodaß im Gesamtsystem eine bestimmte beabsichtigte Wirkung auftritt. Wirken die einzelnen Subsysteme vollkommen unabhängig voneinander, so sprechen wir von einem ungeordneten Zustand, sind die einzelnen Subsysteme jedoch miteinander gekoppelt, so ist der Zustand des Gesamtsystems geordnet. Die Ordnung des Gesamtsystems kann graduell von vollkommen ungeordnet bis zu vollkommen geordnet reichen. Die Größe der Kooperativität wird durch einen Parameter bestimmt, welcher Ordnungsparameter genannt wird. Dieser Ordnungsparameter hat mindestens zwei Eigenschaften:

1. Der Ordnungsparameter ist Null im vollkommen ungeordneten Zustand und ist maximal im vollkommen geordneten Zustand.
2. Der Ordnungsparameter bestimmt das Verhalten der einzelnen Subsysteme, indem dieser Wirkungen auf die einzelnen Subsysteme ausübt.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, ein einfaches und sinnvolles quantitatives Maß für das kooperative Verhalten zu definieren, welches wir als Kooperativitätsgrad bezeichnen. Letzterer entspricht dem vorher genannten Ordnungsparameter. Wir werden im folgenden eine solche Definition des Kooperativitätsgrades vorstellen und die Bedeutung anhand von einzelnen Zuständen des Gesamtsystems und in einem einfachen Modell diskutieren. Weiters sollen einige Anwendungsmöglichkeiten unseres Ansatzes des kooperativen Verhaltens gezeigt werden.

2. Definition des Kooperativitätsgrades © Salzburg; download unter www.biologiezentrum.at

Wir betrachten ein Gesamtsystem, welches aus N einzelnen Subsystemen aufgebaut ist, wobei jedes Subsystem M verschiedene Zustände annehmen kann. Der Gesamtzustand des Systems $I(t)$ zur Zeit t setzt sich additiv aus den einzelnen Zuständen der Subsysteme α

$$I(t) = \sum_{\alpha=1}^N x_{\alpha}(t) \quad (1)$$

zusammen, wobei $x_{\alpha}(t)$ der Zustand des Subsystems α zur Zeit t ist.

Die Definition des Kooperativitätsgrades erfolgt mit Hilfe der Korrelationskoeffizienten für die Autokorrelationen und die Kreuzkorrelationen der einzelnen Subsysteme. Der Korrelationskoeffizient zu verschiedenen Zeiten t und $t + \tau$ ist wie folgt definiert:

$$S_{\alpha\beta}(\tau) = \int dt \frac{(x_{\alpha}(t) - \langle x_{\alpha} \rangle)(x_{\beta}(t+\tau) - \langle x_{\beta} \rangle)}{\sqrt{(x_{\alpha}(t) - \langle x_{\alpha} \rangle)^2 (x_{\beta}(t+\tau) - \langle x_{\beta} \rangle)^2}} \quad (2)$$

$\langle x_{\alpha} \rangle$ Zeitlicher Mittelwert des Subsystems α

$x_{\beta}(t+\tau)$ Zustand des Subsystems β zur Zeit $t+\tau$

$\langle x_{\beta} \rangle$ Zeitlicher Mittelwert des Subsystems β

Für $\tau = 0$ erhalten wir die zeitunabhängigen Korrelationskoeffizienten

$$S_{\alpha\beta} = \int dt \frac{(x_{\alpha}(t) - \langle x_{\alpha} \rangle)(x_{\beta}(t) - \langle x_{\beta} \rangle)}{\sqrt{(x_{\alpha}(t) - \langle x_{\alpha} \rangle)^2 (x_{\beta}(t) - \langle x_{\beta} \rangle)^2}} \quad (3)$$

Für die Autokorrelationen gilt $\alpha = \beta$, während für Kreuzkorrelationen $\alpha \neq \beta$ ist.

Der partielle Kooperativitätsgrad zwischen den Subsystemen α und β wird mit Hilfe der Korrelationskoeffizienten wie folgt definiert:

$$K_{\alpha\beta} \equiv \frac{\int d\tau S_{\alpha\beta}(\tau)}{\frac{1}{2} \int d\tau (S_{\alpha\alpha}(\tau) - S_{\beta\beta}(\tau))}$$

(4)

womit dann der Kooperativitätsgrad des Gesamtsystems durch

$$K \equiv \sum_{\substack{\alpha, \beta=1 \\ \alpha \neq \beta}}^N \frac{K_{\alpha\beta}}{N(N-1)}$$

(5)

definiert werden kann.

3. Bedeutung des Kooperativitätsgrades

Wir wollen in diesem Abschnitt die Bedeutung des Kooperativitätsgrads anhand der folgenden Fälle diskutieren:

3.1 Vollkommen ungeordneter Zustand:

Die einzelnen Subsysteme reagieren zufällig und vollständig unabhängig voneinander. In diesem Fall sind die Kreuzkorrelationskoeffizienten

$$S_{\alpha\beta}(\tau) = 0$$

(6)

während die Autokorrelationskoeffizienten

$$S_{\alpha\alpha}(\tau) \neq 0 \quad S_{\beta\beta}(\tau) \neq 0$$

(7)

Damit ergibt sich für die Kooperativität des Gesamtsystems mit (4) und (5) zu

$$K = 0$$

(8)

3.2 Vollkommen geordneter Zustand

Die einzelnen Subsysteme sind vollständig gekoppelt ($x_\alpha(t) = x_\beta(t)$) und reagieren alle auf gleiche Art und Weise. In diesem Fall ist der Kreuzkorrelationskoeffizient gleich dem Autokorrelationskoeffizient

und der Kooperativitätsgrad ergibt sich mit (4) und (5) zu

$$K = 1 \quad (10)$$

3.3 Teilweise geordneter Zustand:

Die einzelnen Zustände sind teilweise geordnet, was für die Größe des Kreuzkorrelationskoeffizienten bedeutet:

$$0 < S_{\alpha\beta}(\tau) < S_{\alpha\alpha}(\tau) \quad 0 < S_{\alpha\beta}(\tau) < S_{\beta\beta}(\tau) \quad (11)$$

Daraus ergibt sich wieder mit (4) und (5) die Beziehung

$$0 < K < 1 \quad (12)$$

4. Systemparameter des Modells

Wir wollen in diesem Abschnitt die Systemparameter des Modells diskutieren. Wir definieren hierzu folgende Größen:

α, β	Indizes zur Kennzeichnung der Subsysteme ($\alpha, \beta = 1, \dots, N$)
j, k	Größen zur Kennzeichnung der Zustände eines Subsystems ($j, k = 1, \dots, M$)
$Q_{\alpha}(j, k)$	Übergangsrate im Subsystem α für einen Übergang vom Zustand j zum Zustand k <u>ohne</u> Kopplung zwischen den einzelnen Subsystemen (nicht-kooperative Übergangsrate)
$QQ_{\alpha\beta}(j, k)$	Zusätzliche Übergangsrate im Subsystem α für einen Übergang vom Zustand j zum Zustand k , wenn sich das Subsystem β im Zustand k befindet (kooperative Übergangsrate)
$QT_{\alpha}(j, k)$	Gesamte Übergangsrate im Subsystem α für einen Übergang vom Zustand j zum Zustand k unter Berücksichtigung der Kopplung mit allen anderen Subsystemen.

Für den Zusammenhang zwischen diesen einzelnen Übergangsraten gilt:

$$QT_{\alpha}(j,k) = Q_{\alpha}(j,k) + \sum_{\alpha,\beta=1; \beta \neq \alpha}^N QQ_{\alpha\beta}(j,k) \quad (13)$$

Im Falle keiner Kopplung zwischen den einzelnen Subsystemen gilt

$$QQ_{\alpha\beta}(j,k) = 0 \quad (14)$$

und die gesamte Übergangsrate wird gleich der nicht-kooperativen Übergangsrate

$$QT_{\alpha}(j,k) = Q_{\alpha}(j,k) \quad (15)$$

Im Falle positiver Kopplung gilt

$$QQ_{\alpha\beta}(j,k) > 0 \quad (16)$$

und die gesamte Übergangsrate ist von den Zuständen in den anderen Subsystemen abhängig

$$QT_{\alpha}(j,k) > Q_{\alpha}(j,k). \quad (17)$$

Wir definieren einen Zeilenvektor

$$Q(j,k) = [Q_1(j,k), Q_2(j,k), \dots, Q_N(j,k)] \quad (18)$$

und eine Matrix

$$QQ(j,k) = \begin{vmatrix} 0 & QQ_{12}(j,k) & QQ_{1N}(j,k) \\ QQ_{21}(j,k) & 0 & QQ_{2N}(j,k) \\ QQ_{N1}(j,k) & QQ_{N2}(j,k) & 0 \end{vmatrix} \quad (19)$$

Für die Abhängigkeit der nicht-kooperativen und kooperativen Übergangsraten von einem Ordnungsparameter U haben wir folgende einfache Annahmen getroffen:

(i) Die Übergangsraten sollen in allen Subsystemen gleich groß sein; d.h. die Elemente des Spaltenvektor $Q(j,k)$ und die Nicht-Diagonalelemente der Matrix $QQ(j,k)$ sollen alle gleich sein.

(ii) Die einzelnen nicht-kooperativen Übergangsraten vom Zustand j zum Zustand k sollen in der folgenden Form gegeben sein:

$$Q(j,k) = C_0(j,k) + C_1(j,k) U \quad (20)$$

wobei die Matrizen C_0 und C_1 unabhängig von U sind.

(iii) Die kooperativen Übergangsraten sollen proportional zu den nicht-kooperativen Übergangsraten sein, wobei die Matrix der Kopplungsparameter mit $\lambda(j,k)$ bezeichnet wird:

$$QQ(j,k) = \lambda(j,k)Q(j,k) \quad (21)$$

für jedes j und k .

5. Beispiele für Modellrechnungen

Der zeitliche Verlauf des Markov-Prozesses (Abb.1) wird durch ein Monte-Carlo Programm mit 10.000 aufeinander folgenden Schritten generiert, wobei die Übergangswahrscheinlichkeit $W_\alpha(j,k)$ mit der gesamten Übergangsraten $QT_\alpha(j,k)$ im System α exponentiell in der Zeit t verteilt ist [2]:

$$W_\alpha(j,k) = \exp\{-QT_\alpha(j,k) t\} \quad (22)$$

Damit werden mit den Beziehungen (2) die Korrelationskoeffizienten $S_{\alpha\beta}(\tau)$ errechnet, um daraus mit (4) und (5) den Kooperativitätsgrad K zu erhalten. Das Ergebnis für den zeitlichen Mittelwert $\langle I \rangle$ für das Gesamtsystem ist in Abb.2 als Funktion des externen Ordnungsparameters U dargestellt. Man sieht, daß im Fall keiner Kopplung, welcher dem ungeordneten Zustand entspricht, eine lineare Beziehung zwischen $\langle I \rangle$ und U entsteht. In diesem Fall errechnet sich der Kooperativitätsgrad zu $K = 0$. Nimmt die Kopplung zwischen den einzelnen Subsystemen zu, erhalten wir mit steigendem Kooperativitätsgrad eine mehr und mehr sigmoide Form der Kurve. Es stellt sich also heraus, daß unsere Definition für den Kooperativitätsgrad eine Beschreibung des kooperativen Verhaltens gibt und tatsächlich ein sinnvolles quantitatives Maß für die Kooperativität darstellt.

Die Brauchbarkeit unseres Ansatzes zur Beschreibung des kooperativen Verhaltens von Subsystemen im Rahmen eines übergeordneten Gesamtsystems soll am Beispiel zellulärer Schäden in einem Organ bei Einwirkung ionisierender Strahlung gezeigt werden. Für dicht ionisierende Strahlung werden bei in-vitro Zellversuchen fast ausschließlich lineare Dosis-Effekt-Kurven beobachtet [3] [4]. Dennoch kann am Beispiel der strahleninduzierten Karzinogenese in Tierversuchen und epidemiologischen Untersuchungen beobachtet werden, daß die Zahl der Krebserkrankungen nicht linear mit der Dosis ansteigt, sondern meist einen sigmoiden Verlauf im niedrigen und mittleren Dosisbereich aufweist [5]. Nimmt man an, daß an der Karzinogenese mehrere Zellen eines Organsystems beteiligt sind, so kann die Abweichung von der Linearität als kooperatives Verhalten aller beteiligten Zellen interpretiert werden, wobei die Größe des Kooperativitätsgrads K das Ausmaß der Abweichung bestimmt. Eine alternative Erklärung für den Verlauf der Dosis-Effekt-Kurve ist ein mögliches kooperatives Verhalten mehrerer subzellulärer Systeme, z.B. von sensitiven DNS-Targets, innerhalb einer Zelle.

Die möglichen biologischen Zustände einer Zelle, d.h. ob sie ungeschädigt ("Grundzustand") oder subletal geschädigt, letal geschädigt oder transformiert ("angeregte Zustände") ist, können als Zustände des Zellsystems mit definierten Übergangsraten aufgefaßt werden. Rückläufige Prozesse, wie z.B. Reparatur oder Repopulation, können dabei durch entsprechende Übergangsraten auf einfache Weise berücksichtigt werden. Damit kann das kooperative Verhalten als alternative Interpretation zur Treffertheorie [6] angesehen werden: eine bestimmte Zahl von Treffern in einer Zelle oder Zellverband, die ist für die Induzierung eines bestimmten biologischen Strahleneffektes nötig ist, kann auch als die Zahl der Zellkompartments oder Zellen interpretiert werden, die miteinander kooperativ in Wechselwirkung stehen. Während die Treffertheorie eine rein statistische Theorie ist, kann im Kooperativitätsmodell mit zunehmender Dosis, d.h. mit steigenden Besetzungszahlen in den angeregten Zuständen, der Kooperativitätsgrad zunehmen. Ein besseres Verständnis des kooperativen Verhaltens von Zellen in einem Zellsystem würde auch die Extrapolation von experimentellen in-vitro Versuchen mit Einzelzellen auf in-vivo Bedingungen in einem Organ erleichtern.

6.1 Zelluläre Wechselwirkung ionisierender Strahlung

Bei der Wechselwirkung von Strahlung mit niedrigem LET, wie z.B. der Gammastrahlung, mit Zellen oder subzellulären Targets wird die Strahlungsenergie gleichförmig, d.h. mit konstanter Dosisrate D während des Bestrahlungszeitraums abgegeben. Dies bedeutet, daß der Ordnungsparameter $U(t)$ (physikalisch entspricht U der Dosisrate D) während der Bestrahlungszeit T einen

konstanten Wert \bar{U} annimmt (Abb. 10). Die im Zeitraum T abgegebene Gesamtdosis ergibt sich dann aus der Beziehung:

$$D = \bar{U}T \quad (23)$$

Im Gegensatz zu dieser relativ homogenen Bestrahlung ist jedoch die Energiedeposition von Strahlungen mit hohem LET, wie z.B. der Alphastrahlung, durch große örtliche und zeitliche Inhomogenität gekennzeichnet [7] [8]. Je nach der Spurenlänge in einer Zelle kann die spezifische Energie z , dem stochastischen Äquivalent zur Dosis D , verschieden große Werte annehmen. Der Ordnungsparameter $U(t)$ ist daher ebenfalls eine stochastische Variable (Abb. 3). Während der Zeitpunkt t_i der Energieabgabe exponentiell über die Zeitachse verteilt ist, wird $U(t)$ aus der vorher berechneten Verteilung für die spezifische Energie z bei einem Einzeltreffer zufällig ausgewählt. Im Falle eines kugelförmigen Zellkerns ist dies eine Dreiecksverteilung in z [8]. Da Δt als konstant angenommen werden kann, berechnet sich die Zahl der Treffer, n , aus folgender Gleichung:

$$D = \sum_{i=1}^n U(t_i)\Delta t \quad (24)$$

Für den Vergleich der relativen Wirkungen von Gamma- und Alphastrahlung wird in beiden Fällen die gleiche Dosis D angenommen. Im Fall einer fraktionierten Bestrahlung mit Photonen kann ebenfalls Gleichung (24) verwendet werden. Nur ist hier die Zeitdauer der einzelnen Fraktionen, Δt , ebenfalls eine stochastische Variable, während $U(t)$ und T meist durch das Experiment vorgegeben sind.

6.2 Strahlenbiologische Modelle

Das mögliche kooperative Verhalten von Zellen soll vorerst mit Hilfe zweier relativ einfacher Modelle der strahleninduzierten Karzinogenese, nämlich dem Zwei-Mutationenmodell von Moolgavkar und Mitarbeitern [9] [10] und dem Zustandsvektormodell von Crawford-Brown und Hofmann [11] [12] untersucht werden. Als Ordnungsparameter U wird in beiden Fällen die Strahlungsdosis D angenommen. Im Zwei-Mutationenmodell der Karzinogenese von Moolgavkar gibt es normale (Zustand 0), initiierte (Zustand 1) und maligne (Zustand 2) Zellen. Dies entspricht somit 3 Zuständen pro Zelle in unserem Kooperativitätsmodell (Abb.4). Die Initiationsrate hängt ab von der Zahl der normalen Zellen X und der Mutationsrate ν . Entweder durch eine Teilung der bereits initiierten Zellen (mit der Rate α) oder deren Zelltod, bzw. Differenzierung (mit der Rate β) kommt es zur Promotion. Erleidet eine Tochterzelle während der Zellteilung ein zweites Mutationsereignis (mit der Rate μ), so wird diese Zelle in eine maligne Zelle

umgewandelt. Da die darauf folgende Tumorphase sehr rasch einsetzt, kann die Krebswahrscheinlichkeit als proportional zur Zahl der malignen Zellen angesehen werden.

Das Zustandsvektormodell der strahleninduzierten Karzinogenese von Crawford-Brown und Hofmann besitzt 6 Zustände, die durchlaufen werden müssen, um aus einer normalen Zelle (Zustand 0) eine transformierte Zelle (Zustand 5) zu machen. Nur der Übergang vom Zustand 4 in den Zustand 5 (Aufhebung der "Kontaktinhibition") wird explizit als kooperatives Verhalten der umgebenden Zellen angenommen. Zur Aufhebung der Kontaktinhibition im Moment der Zellteilung kommt es dann, wenn eine Zelle im Zustand 4 von einer bestimmten Zahl toter Zellen umgeben ist, und damit die bereits initiierte Zelle in den Zustand des ungehinderten Wachstums überführt. Es wird hier angenommen, daß sich die Zellen in einem teilungsfähigen Zustand 0 befinden, wenn sie nicht letal geschädigt, d.h. in den Zustand 1 übergeführt werden (Abb. 5). Die Zellen im Zustand 1 können entweder repariert werden oder sie werden durch Lysis aus dem Organ mit einer konstanten Rate R ausgeschieden. Im letzteren Fall wird durch den Vorgang der Repopulation der Pool der sich teilenden Zellen wieder mit einer neuen Zelle aufgefüllt.

Zur Aufhebung der Kontaktinhibition kommt es, wenn die Zahl der Zellen im Zustand 1 einen bestimmten Wert überschreitet, wobei die Übergangsrate k_d kooperativ von der Zahl der umgebenden Zellen abhängt.

6.3 Räumliche Verteilung der Strahlenwirkung

Neben der Analyse von Dosis-Effekt-Kurven im niedrigen Dosisbereich kann das Kooperativitätsmodell auch zur Aufklärung des "hot particle"-Problems [7] [13] [14] beitragen. Da bei einem "heißen Teilchen" die Zellen, die sich in den angeregten zellulären Zuständen befinden, sowohl örtlich als auch zeitlich sehr nahe beisammen liegen, sollte die Kooperativität viel ausgeprägter sein als im Fall der gleichförmigen Dosisverteilung mit entsprechend niedrigerer Dosisrate.

Zur Simulation des Einflusses der örtlichen Verteilung der geschädigten Zellen auf das kooperative Verhalten des Gesamtsystems nehmen wir an, daß die kooperativen Übergangsraten zwischen den einzelnen Zuständen umso größer sind je kleiner der Abstand zwischen den durch Strahlung getroffenen Zellen ist. Unter Annahme periodischer Randbedingungen in einer regulären zweidimensionalen Zellstruktur (dies gilt z.B. für das Bronchialepithel der Lunge) werden die einzelnen Zellen durch den Entfernungsparameter $-exp(-\alpha r^2)$ gewichtet.

Literatur:

- [1] H. HAKEN. Cooperative Phenomena in Multi-Component Systems. BG Teubner, Stuttgart, 1973

- [2] C.W. GARDINER. Handbook of Stochastic Methods. Springer Verlag, Berlin, 1985
- [3] THACKER, J., STRETCH, A. and STEPHENS, M.A. Mutation and inactivation of cultured mammalian cells exposed to beams of accelerated heavy ions. II. Chinese hamster V79 cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 36:137-148 (1979).
- [4] HEI, T.K., KOMATSU, K., HALL, E.J. and ZAIDER, M. Oncogenic transformation by charged particles of defined LET. *Carcinogenesis* 9:747-750 (1988).
- [5] HOFMANN, W., KATZ, R., and ZHANG, C. Lung cancer risk at low doses of alpha particles. *Health Phys.* 51:457-468 (1986).
- [6] TIMOFEEFF-RESOVSKY, N. und ZIMMER, K.G. Das Trefferprinzip in der Biologie. S. Hirzel, Leipzig (1947).
- [7] HOFMANN, W., NÖSTERER, M., CRAWFORD-BROWN, D.J. and HUTTICHER. A spatial distribution patterns of energy deposition and cellular radiation effects in lung tissue following simulated exposure to alpha particles. *Radiat. Prot. Dosim.* 31:413-420.
- [8] CRAWFORD-BROWN, D.J. and HOFMANN, W. An effect-specific track-length model for radiations of intermediate and high LET. *Radiat. Res.* 126:162-170 (1991).
- [9] MOOLGAVKAR, S.H., CROSS, F.T., LUEBECK, G. and DAGLE, G.E. A two-mutation model for radon-induced lung tumors in rats. *Radiat. Res.* 121:28-37 (1990).
- [10] MOOLGAVKAR, S.H. and LUEBECK, G. Two-event model for carcinogenesis: Biological, mathematical and statistical considerations. *Risk Analysis* 10:323-341 (1990).
- [11] CRAWFORD-BROWN, D.J. and HOFMANN, W. A generalized state-vector model for radiation-induced cellular transformation. *Int. J. Radiat. Biol.* 57:407-423 (1990).
- [12] CRAWFORD-BROWN, D.H. and HOFMANN, W. Extension of a generalized state-vector model for radiation carcinogenesis to consideration of dose rate. *Math. Biosci.* 115: 123 - 144 (1993).
- [13] NATIONAL COUNCIL ON RADIATION PROTECTION AND MEASUREMENTS (NCRP) Alpha-emitting particles in lungs. NCRP Report 46.
- [14] HOFMANN, W. CRAWFORD-BROWN, D.J. and MARTONEN, T.B. The radiological significance of beta-emitting hot particles released from the Chernobyl nuclear power plant. *Radiat. Prot. Dosim.* 22:149-157.

Danksagung

Dieses Projekt wurde teilweise vom Forschungsinstitut Gastein-Tauernregion (Projekt K 48 "Kooperatives Verhalten von Zellen unter Einwirkung niedriger Strahlendosen") und bei S. Ciereszko zusätzlich von CATT (COMETT-Praktikum) gefördert.

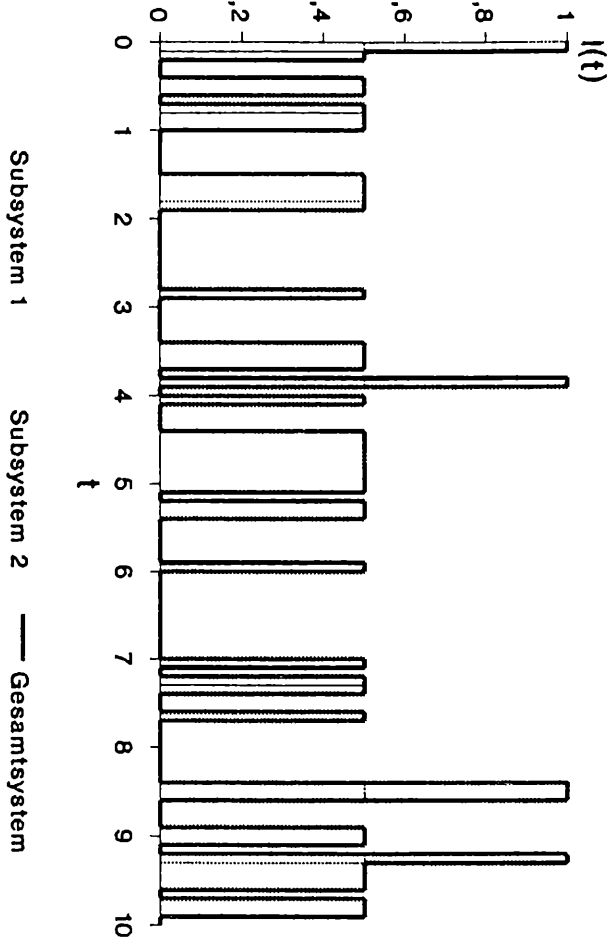


Abb.1a: Zeitlicher Verlauf der Zustände $x_1(t)$ und $x_2(t)$ der beiden Subsysteme und des Zustandes $I(t)$ des Gesamtsystems für nicht-kooperatives Verhalten

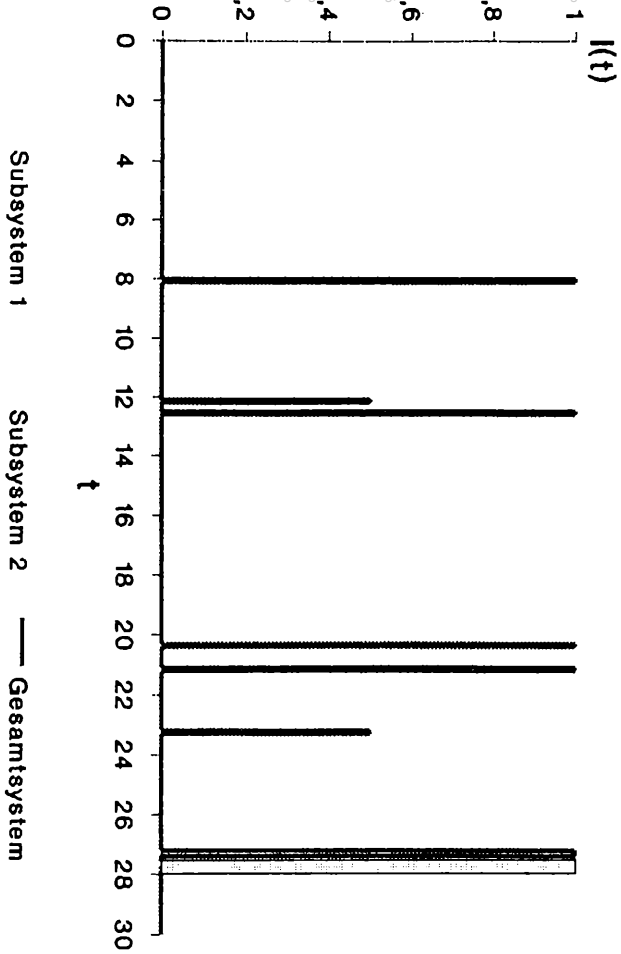
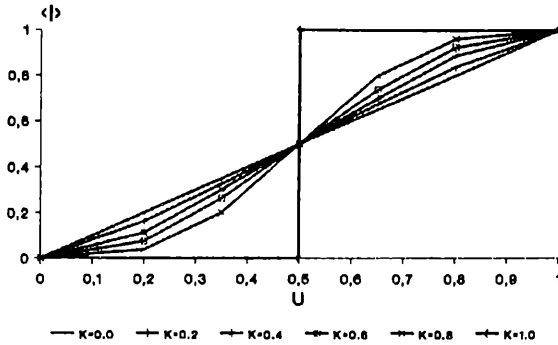
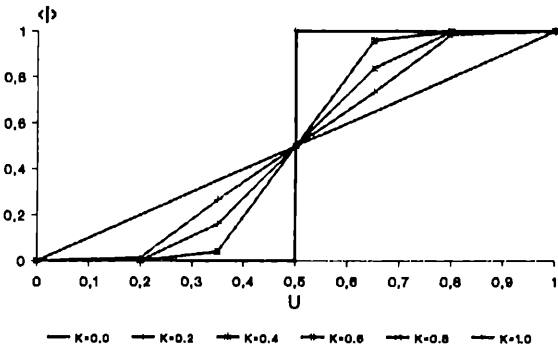


Abb.1b : Zeitlicher Verlauf der Zustände $x_1(t)$ und $x_2(t)$ der beiden Subsysteme und des Zustandes $I(t)$ des Gesamtsystems für kooperatives Verhalten



a) 2 Subsysteme mit jeweils 2 Zuständen



b) 4 Subsysteme mit jeweils 2 Zuständen

Abb.2: Verlauf des zeitlichen Mittelwertes $\langle i \rangle$ für das Gesamtsystem als Funktion des Ordnungsparameters U für verschiedene Kooperativitätsgrade K .

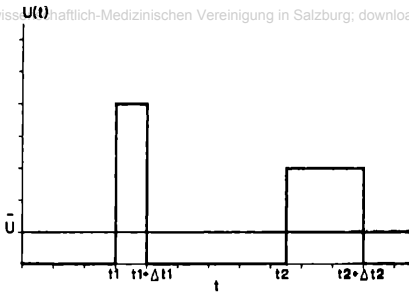


Abb.3: Zeitlicher Verlauf des Ordnungsparameters U (entspricht der Dosisrate D) für homogene und inhomogene Bestrahlung.

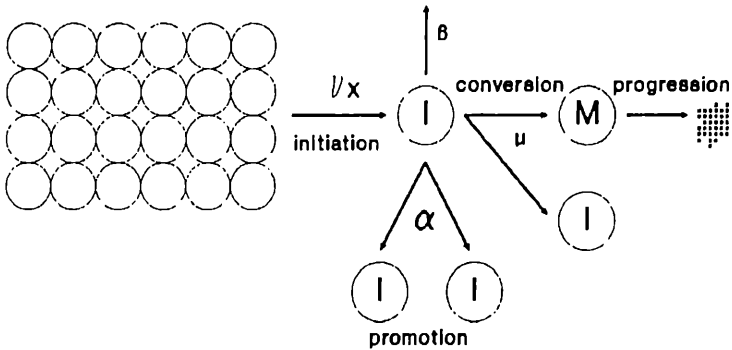


Abb.4a: Schematische Darstellung des Zwei-Mutationen-Modells mit den Übergangsraten vX (1. Mutation), μ (2. Mutation), α (Differenzierung) und β (Zelltod).

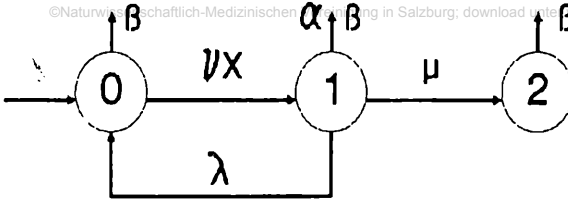


Abb.4b: Realisation der Zwei-Mutationen-Hypothese durch das kooperative Verhalten von Zellen mit den Zuständen 0 (normal), 1 (Initiiert) und 2 (transformiert), wobei zusätzlich noch die Möglichkeit der Schadenreparatur (Rate λ) berücksichtigt wurde.

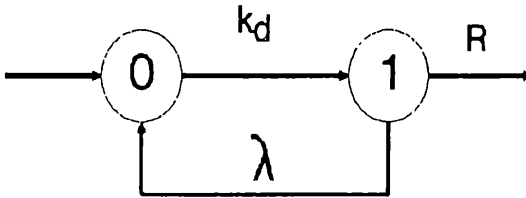


Abb.5: Modell der Aufhebung der Kontaktinhibition einer initiierten Zelle durch den strahleninduzierten Zelltod von Nachbarzellen mit den Zuständen 0 (normal) und 1 (geschädigt). Geschädigte Zellen werden entweder ausgeschieden (Rate R) oder repariert (Rate λ).

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Berichte der Naturwissenschaftlich-Medizinischen Vereinigung in Salzburg](#)

Jahr/Year: 1993

Band/Volume: [10](#)

Autor(en)/Author(s): Hofmann Werner, Ciereszko Stanislav, Oberhummer Heinz

Artikel/Article: [KOOPERATIVES VERHALTEN IN BIOPHYSIKALISCHEN SYSTEMEN. \(COOPERATIVITY PHENOMENA IN BIOPHYSICAL SYSTEMS\). 81-96](#)