

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI
BOLOGNA

FACOLTÀ DI SCIENZE MATEMATICHE, FISICHE E NATURALI
Corso di Laurea Magistrale in Matematica

**IL MODELLO DI FISTER-PANETTA
PER LA CRESITA DI CELLULE
TUMORALI: ANALISI QUALITATIVA
E ASPETTI DIDATTICI**

Tesi di Laurea in Calcolo Numerico e Software
Didattico

Relatore:
Chiar.ma Prof.ssa
CARLA GUERRINI

Presentata da:
ANDREA ZANELLATI

Prima Sessione
2010/2011

‘Qual è la strada?’ chiese Alice al gatto.

‘Per andare dove?’ chiese il gatto.

‘Non lo so dove’ rispose Alice.

‘Allora non importa qual è la strada’ disse il gatto.

[‘Alice nel Paese delle Meraviglie’, Lewis Carroll]

Premessa

Ritengo importante premettere ai capitoli che costituiscono questa tesi le motivazioni che mi hanno portato a questa scelta e le idee di fondo che hanno mosso il mio lavoro. Credo che questo permetterà una lettura più autentica delle pagine che seguono e giustificherà al lettore alcune scelte che ho fatto nella stesura della tesi.

Nel corso di questi cinque anni di università, in cui ho studiato matematica, la mia curiosità è stata spesso attratta da due ambiti tra loro all'apparenza molto diversi e lontani: da un lato le applicazioni della matematica soprattutto in campo biomedico, perché in qualche modo rappresentano un elemento di unione tra due interessi che ho sempre avuto per la matematica e le scienze naturali; dall'altro la didattica della matematica, perché ho iniziato questo corso di laurea con l'idea chiara della professione di insegnante per il mio futuro, e nel corso degli anni questa idea è maturata e si è consolidata.

Per la tesi conclusiva di questo percorso di cinque anni ho quindi voluto qualcosa che mi permettesse di conciliare questi due aspetti della matematica che trovo affascinanti ed estremamente utili, anche se in modo molto diverso tra loro: le applicazioni della matematica sono utili di per sé perché hanno contribuito all'evoluzione della società e del mondo in cui viviamo oggi in molti modi; la didattica della matematica trova un'utilità perlomeno come settore di ricerca sul significato e il ruolo della matematica stessa nella formazione ed educazione dei ragazzi.

Il primo obiettivo che mi sono quindi posto nella progettazione della tesi

era di creare un percorso su un tema di *biomatematica*¹ per ragazzi alla fine del loro ciclo di studi alle scuole superiori. La scelta è ricaduta su un modello per la crescita di cellule tumorali, il *modello di Fister-Panetta*, perché, come spiegherò meglio nel paragrafo 5.4 di questa tesi, mi è sembrato un tema di forte attualità ed estrema importanza per la nostra società, che aveva quindi interesse come modello matematico di per sé, ma anche come esempio da proporre in un percorso didattico.

È evidente che, per ideare e strutturare un progetto didattico attorno a qualunque argomento, è necessario conoscere in modo approfondito ciò di cui si vuole parlare e su cui si vuole condurre una riflessione metacognitiva, ovvero che va aldilà del puro contenuto disciplinare. Con questo tipo di riflessione si vuole analizzare, smontare e riorganizzare il contenuto in un'ottica di insegnamento e apprendimento. Per questo motivo, gran parte del lavoro della tesi è stato dedicato alla rielaborazione di numerosi articoli di ricerca e altri materiali tratti da libri autorevoli in questo campo, con il fine di acquisire io in prima persona le conoscenze necessarie a condurre in un secondo momento una riflessione di carattere didattico, ma anche con lo scopo di produrre un materiale che potesse poi essere utilizzato da un ipotetico insegnante, per creare in classe il percorso che descriverò in conclusione alla mia tesi.

La tesi si struttura quindi in cinque capitoli. Il primo è un'introduzione al problema biologico che si è scelto di analizzare, ovvero la crescita di cellule tumorali, e alle caratteristiche della modellizzazione matematica con particolare riguardo alla sua applicazione in oncologia. Questo capitolo è necessario per creare una prima base su cui si costruisce in seguito il modello di Fister-Panetta e la sua analisi qualitativa.

Il secondo capitolo, insieme al primo, fornisce la costruzione delle basi che sono necessarie per affrontare i capitoli successivi. In particolare, in questo

¹Il termine 'biomatematica' è ormai entrato nel linguaggio dei ricercatori per indicare quel settore della matematica che studia i modelli matematici applicati alla biologia e, più in generale, alle scienze naturali e della vita.

numero ci si occupa di un'introduzione alle equazioni differenziali ordinarie e alla risoluzione numerica dei problemi ai valori iniziali e ai valori al contorno. È quindi un capitolo di natura strettamente matematica, dove si introducono quegli 'strumenti' che saranno poi usati nel seguito per definire il modello e implementarlo con l'ausilio del calcolatore per la sua risoluzione.

Il terzo e quarto capitolo entrano nel modello vero e proprio. Il terzo capitolo, come i precedenti, è scritto con l'intento di essere lineare e semplice perché sia facile utilizzarlo per strutturare un percorso didattico per gli studenti o, tutt'al più, possa essere utilizzato come materiale di riferimento dagli studenti stessi. In particolare, viene introdotto il modello vero e proprio e si cerca una sua risoluzione in casi particolari, sia con tecniche analitiche, sia con tecniche numeriche. Per quanto riguarda il quarto capitolo, invece, è stato scritto e incluso nella tesi con la prospettiva di mostrare alcune potenzialità della modellistica matematica in oncologia e una strategia di lavoro molto diffusa in questo tipo di problemi di ricerca. Essendo questo capitolo strettamente legato alla teoria del controllo ottimo, richiede conoscenze di matematica molto specialistiche e si è cercato di limitare i tecnicismi al minimo indispensabile, con l'obiettivo di rendere la lettura chiara e agevole anche per chi non ha competenze specifiche in merito. L'utilizzo di questo capitolo nel percorso didattico presenta alcune criticità ed è stato perciò ridotto notevolmente l'uso che ne viene fatto come indicato nel paragrafo 5.4.

Il quinto capitolo, infine, raccoglie alcune riflessioni di carattere didattico sull'introdurre aspetti di modellistica matematica nella pratica didattica, facendo riferimento ad alcuni risultati di ricerca su questi temi. In particolare si è partiti da un'analisi delle convinzioni degli studenti sulla matematica e, soprattutto, sulla sua utilità, per arrivare a presentare quali sono le linee di ricerca sui modelli e le applicazioni della matematica nella educazione matematica anche a livello internazionale. La conclusione di questo capitolo è il frutto della rielaborazione e riflessione condotte nei capitoli precedenti e raccoglie le idee maturate nella proposta concreta di un percorso didattico costruito sul modello di Fister-Panetta.

Indice

Premessa	i
1 L'oncologia e la matematica	1
1.1 Introduzione	1
1.2 Modelli matematici	3
1.3 Biologia della crescita tumorale	7
1.4 Livelli di modellizzazione in oncologia	14
2 Metodi matematici per la modellizzazione della crescita di cellule tumorali	19
2.1 Introduzione alle equazioni differenziali	19
2.2 Metodi numerici per problemi a valori iniziali	24
2.2.1 Il metodo di Eulero	25
2.2.2 Metodi di Runge-Kutta	33
2.2.3 Metodi impliciti	35
2.3 Problemi ai valori al contorno	39
3 Modello di Fister-Panetta	43
3.1 Aspetti Introduttivi	43
3.2 Limite superiore per il modello di Fister-Panetta	47
3.3 Implementazione del modello di Fister-Panetta	50
4 Controllo ottimo per strategie chemioterapiche	57
4.1 Introduzione al problema di controllo in chemioterapia	57

4.2	Controllo non lineare	60
4.2.1	Teoremi di esistenza	60
4.2.2	Caratterizzazione del controllo ottimo	63
4.3	Controllo lineare	66
4.3.1	Esistenza del controllo ottimo	66
4.3.2	Caratterizzazione del controllo ottimo	67
4.4	Analisi numerica dei sistemi di ottimalità	69
4.5	Implicazioni cliniche del modello	78
5	Aspetti didattici	79
5.1	Fattori affettivi in didattica della matematica: le convinzioni .	79
5.2	Le convinzioni sull'utilità della matematica	83
5.3	Relazioni tra matematica e mondo reale: lavori di ricerca in didattica	87
5.4	Il modello di Fister-Panetta in una quinta liceo	91
5.4.1	Alcune scelte di base	91
5.4.2	Un ipotesi di percorso didattico	94
	Bibliografia	101
	Ringraziamenti	103

Capitolo 1

L'oncologia e la matematica

1.1 Introduzione

Il cancro è la seconda causa di morte negli Stati Uniti e inoltre le malattie neoplastiche sono un'importante causa di sofferenza fisica ed emotiva. Per questi motivi pazienti ed opinione pubblica chiedono quando si troverà una cura per questa malattia, ma non è facile rispondere a questa domanda, soprattutto perchè il cancro non è una singola malattia, ma un insieme di alterazioni che hanno in comune un forte disordine di crescita. Ad oggi, alcuni tipi di tumore come il linfoma di Hodgkin sono spesso curabili, mentre altri, come l'adenocarcinoma pancreatico, hanno un'elevata mortalità. La possibilità di poter controllare lo sviluppo di una massa tumorale risiede nella comprensione delle cause e della patogenesi¹ di queste malattie e anche nella comprensione delle loro basi molecolari. Dai progressi della ricerca in questa direzione è seguita negli ultimi due decenni una riduzione della mortalità causata da neoplasie.

La ricerca contro il cancro è stata inoltre caratterizzata fin dagli anni '50 da una collaborazione tra matematici e ricercatori in medicina e biolo-

¹La *patogenesi* è lo studio dei modi e dei processi fisiopatologici attraverso cui avvengono le alterazioni dello stato fisiologico che portano allo stabilirsi e allo svilupparsi di una malattia.

gia, interazione che è andata via via aumentando negli ultimi venti anni in risposta a esigenze concrete scaturite in questo campo di ricerca. Infatti, con l'inizio dell'era post-genomica, medici e biologi si sono trovati ad avere a disposizione una quantità enorme di dati da comprendere, riordinare ed interpretare e quindi è nata la necessità di coinvolgere sempre maggiormente esperti di probabilità, statistica e crittografia nelle loro ricerche. A questo si aggiunge un'esigenza di tipo evolucionistico tipica dei ricercatori in ambito bio-medico. Infatti, il medico avendo a disposizione una fotografia scattata in un'istante di evoluzione, o eventualmente una serie di fotografie, si trova a dover rispondere a due esigenze: da un lato la necessità di ricostruire i processi e lo sviluppo che hanno portato alla situazione che osserva, dall'altro a capire cosa succederà in futuro, in termini di evoluzione del sistema in esame. A queste esigenze, e in particolar modo a quella di previsione dell'evoluzione futura, può fornire una risposta il matematico: avendo a disposizione un buon modello, si può determinare se sia preferibile intervenire e come ottimizzare il tipo d'intervento.

Uno degli scopi principali di questa tesi, come indicato anche nella premessa, è di introdurre a queste interazioni che intercorrono tra la matematica e le scienze della vita, scegliendo l'esempio concreto di un modello matematico per la crescita di cellule tumorali: il modello di Fister-Panetta. Per arrivare all'esempio concreto è però necessario introdurre e chiarire alcuni concetti che sono alla base dell'applicazione della matematica in questo ambito. Più di una volta si è finora parlato di *modello matematico* lasciando il significato di questa espressione al buon senso del lettore. Ma cosa si intende esattamente per modello matematico? In che modo esso rappresenta un fenomeno reale? E come si costruisce un modello matematico? É evidente che per comprendere il significato, il ruolo e le potenzialità di un qualunque modello specifico è necessario aver prima inteso che cosa voglia dire cercare di modellizzare un fenomeno.

Un altro problema che emerge quando si cerca di applicare la matematica a un'altra disciplina scientifica, in questo caso l'oncologia, è la comprensione

del fenomeno che si vuole andare a studiare ed indagare. Nel nostro caso, ad esempio, si tratta di capire cos'è una neoplasia, come si sviluppa, quali sono le cause alla base di questa patologia e come l'uso di terapie influisce sull'evoluzione tumorale. La necessità di dover comprendere dapprima il fenomeno che si studia dal punto di vista della disciplina madre non dovrebbe stupire, in quanto è difficile pensare di capire quale apporto possa dare la matematica nello studio di un problema senza conoscere il problema stesso.

In questo capitolo si vogliono introdurre gli elementi chiave riguardo le due questioni appena citate.

1.2 Modelli matematici

Le scienze naturali utilizzano la matematica per un processo di *modellizzazione* dei fenomeni che prendono in esame.

In generale, con il termine *modello matematico* intendiamo una rappresentazione di un fenomeno materiale mediante strumenti matematici (in genere un'equazione o un sistema di equazioni). In pratica, si tratta di rappresentare un fenomeno complicato mediante fenomeni che per qualche motivo si ritengono più semplici, al fine di ottenere una descrizione che metta in evidenza i meccanismi fondamentali che rientrano nel fenomeno in esame. Il modello matematico non è mai una rappresentazione esatta del fenomeno reale, ma ne deve costituire una buona approssimazione². Nel caso di modelli matematici i fenomeni più semplici sono proprio gli strumenti della matematica. Quindi, si stabilisce quali sono le variabili indipendenti e dipendenti che descrivono i meccanismi del fenomeno, quali relazioni esistono tra queste variabili e quali fattori le influenzano. Le relazioni che intercorrono tra le variabili nella realtà e i fattori che intervengono nel fenomeno vengono tradotti matematicamente in termini di equazioni, funzioni e parametri.

Generalmente i fenomeni naturali vengono studiati nella loro evoluzione

²Nel corso del paragrafo sarà chiarito meglio questo concetto di approssimazione della realtà.

temporale e quindi la variabile indipendente che rientra nel modello è il tempo indicato con t . Le variabili dipendenti, invece, sono quelle che descrivono lo stato in cui il fenomeno è osservabile, ad esempio la posizione di un punto materiale che si muove nello spazio può essere individuata dalle coordinate cartesiane del punto (x, y, z) che diventano quindi le variabili dipendenti del modello. Per indicare che sono variabili dipendenti dal tempo si usa scrivere $x(t)$, $y(t)$ e $z(t)$. Un altro esempio di fenomeno da modellizzare potrebbe essere una reazione chimica a due reagenti dove lo stato del fenomeno è descritto dalla concentrazione di reagenti e prodotti e quindi, indicati con R_1 e R_2 le concentrazioni dei due reagenti e con P quella del prodotto, si ha che le variabili dipendenti sono $R_1(t)$, $R_2(t)$ e $P(t)$.

I parametri, invece, sono delle costanti arbitrarie che caratterizzano il sistema (cioè il modello) che si considera, ovvero non variano con l'evoluzione temporale del fenomeno. Essi possono essere definiti sia in forma dimensionale sia in forma adimensionale. L'utilizzo dei parametri porta a una generalizzazione del modello in quanto permettono di non vincolarlo a una scelta specifica e unica di valori. Ad esempio, nel moto di un punto materiale la massa del punto è un parametro: essa non viene utilizzata per rappresentare lo stato del sistema e non è in nessun modo legata all'evoluzione temporale del fenomeno, anzi, al variare del tempo t la massa rimane costante. Quindi è evidente che la massa non è una variabile dipendente. Risulta però ovvio che al variare della massa del punto materiale cambia il tipo di evoluzione che ha il sistema, sebbene il fenomeno studiato sia sempre lo stesso: il moto di un punto materiale. La possibilità di indicare la massa con un parametro generico m , permette di non vincolare il modello ad una particolare scelta del valore della massa.

In particolare, un modello matematico ha le seguenti caratteristiche:

1. Gli assunti sono chiaramente enunciati tutti all'inizio e nel modello non si fanno entrare altre considerazioni successivamente.
2. Si cerca di estrarre dal modello tutte le conseguenze possibili, senza privilegiarne alcune su altre.

Quindi, all'inizio del modello vengono elencate in modo chiaro e semplice tutte le ipotesi che vengono fatte sul fenomeno e solo queste saranno usate nella costruzione e risoluzione del modello. Inoltre, nel risolvere il modello si devono cercare di evidenziare tutte le possibilità che questo offre al variare dei parametri, senza privilegiare le scelte che portano a un dato risultato.

I modelli matematici si dividono essenzialmente in due classi:

- *Modelli deterministici.* Sono modelli in cui se si conosce la condizione iniziale, cioè lo stato del sistema all'inizio del fenomeno, si possono determinare con precisione gli stati successivi e quindi anche quello finale.
- *Modelli probabilistici.* Sono modelli in cui non si conosce con precisione il valore delle variabili dipendenti ovvero non è possibile determinare con esattezza lo stato del sistema; ci si limita a considerare la probabilità che le variabili del modello siano in un certo intervallo di valori.

Per entrambi i modelli assumiamo che la variabile indipendente sia sempre il tempo t . Tale variabile può essere sia continua sia discreta e si parla quindi di *modelli a tempo continuo* e *modelli a tempo discreto*. Per chiarire la differenza tra il caso continuo e discreto consideriamo due possibili situazioni riguardo alla crescita di popolazioni. Ci sono specie in cui la riproduzione e le nascite avvengono tutto l'anno e quindi ha senso costruire un modello a tempo continuo per rappresentare la dinamica di popolazioni che ricadono in questa tipologia. In altre specie, ad esempio di insetti, la popolazione ha un andamento stagionale per cui da un anno all'altro tutti gli individui adulti muoiono e solo le uova deposte determinano il numero della popolazione l'anno successivo. In questo caso non ha senso considerare un modello a tempo continuo, ma si utilizza un modello a tempo discreto con cui prevedere il numero di individui per quella popolazione di anno in anno.

Vediamo ora come si procede nel processo di modellizzazione di un fenomeno (naturale) per fasi.

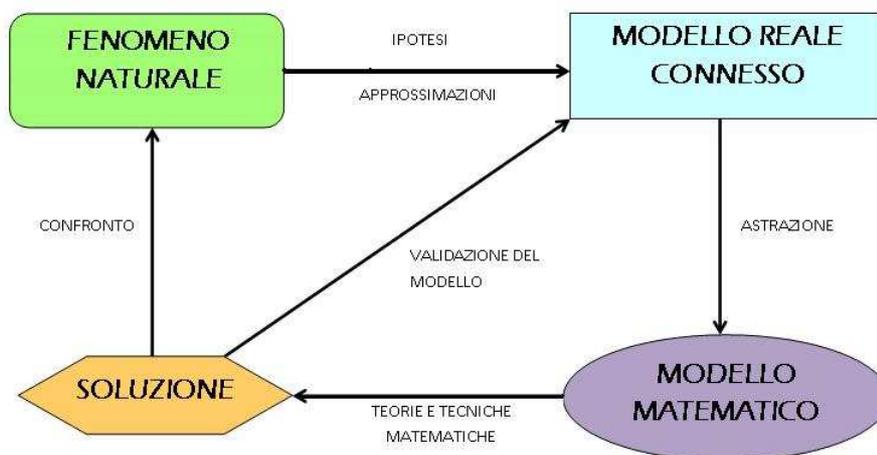


Figura 1.1: Schema sul processo di modellizzazione

1. *Osservazione critica del fenomeno reale*: si osserva il fenomeno per focalizzare l'attenzione sui meccanismi fondamentali e cercare di capire quali dinamiche all'interno del sistema biologico contribuiscono e intervengono nel fenomeno in esame e quali invece possono essere ignorate perchè esterne o poco significative. In questa fase di osservazione si raccolgono anche i dati sperimentali.
2. *Costruzione di un modello reale*: è la concretizzazione della fase precedente; vengono fatte ipotesi e approssimazioni che delineano con esattezza un modello reale e generalmente semplificato, che spiega il fenomeno preso in esame. In generale, si parte da un modello semplice ed eventualmente si raffina se necessario successivamente. In questa fase vengono definiti le variabili indipendenti al variare delle quali si studia l'evoluzione del sistema, le variabili dipendenti (dette anche *variabili di stato*) che si osservano e i parametri che caratterizzano il sistema.
3. *Costruzione del modello matematico*: ovvero rappresentare il modello reale in termini matematici di variabili e parametri. Viene fatto un

lavoro di astrazione che traduce il problema e le relazioni presenti in esso nel linguaggio della matematica.

4. *Risoluzione e analisi del modello* costruito nel punto 3 mediante uso di procedimenti e tecniche specifiche della matematica. Tale risoluzione porta ad avere espressioni esplicite per le variabili dipendenti in funzioni della variabile tempo e dei parametri. Spesso in questa fase si ricorre all'ausilio del calcolatore che permette di calcolare in modo veloce la soluzione.
5. *Confronto con la realtà e validazione del modello*: i risultati ottenuti dal modello matematico vengono confrontati con i dati sperimentali che si raccolgono dal fenomeno reale. Se c'è una buona corrispondenza il modello viene considerato efficiente e valido, in caso contrario si riparte dalla fase 1 con una nuova analisi e si cerca di creare un modello reale più adatto.
6. *Trarre conclusioni e previsioni dal modello validato*: una volta verificata la validità del modello è possibile utilizzarlo per fare previsioni sul fenomeno.

1.3 Biologia della crescita tumorale

Il termine *neoplasia* significa letteralmente 'nuova crescita' e viene utilizzato per indicare 'una massa abnorme di tessuto, la cui crescita supera in modo sordinato quella dei tessuti normali e progredisce nello stesso modo eccessivo anche dopo la cessazione degli stimoli che ne hanno causato l'insorgenza.'³. Nel linguaggio comune le neoplasie sono spesso chiamate tumori.

In tutti i tumori si riconoscono due componenti di base:

³Tratto da WILLIS R.A. (1952) *The spread of tumors in human body*, Butterworth&Co.

1. il *parenchima* costituito dalle cellule neoplastiche o trasformate, ovvero quelle cellule che hanno subito un'alterazione genica che causa la crescita anormale del tessuto.
2. lo *stroma* che funge da sostegno per la massa tumorale ed è composto da tessuto connettivo e vasi sanguigni.

Sebbene siano le cellule parenchimali a costituire la parte proliferativa della neoplasia, la crescita e l'evoluzione tumorale sono strettamente connesse e influenzate dallo stroma: è quest'ultimo infatti che fornisce la struttura di sostegno su cui proliferano le cellule trasformate ed inoltre per la proliferazione è necessario un adeguato apporto sanguigno.

Le neoplasie vengono in genere classificate in *tumori benigni* e *tumori maligni* detti anche cancro. Sono detti benigni quei tumori che non mettono a rischio la vita; essi sono caratterizzati da una crescita lenta che avviene generalmente per espansione (e non per invasione o infiltrazione dei tessuti circostanti) e rimangono localizzati nella zona di origine senza intaccare altre parti del corpo. I tumori maligni, al contrario, sono generalmente più aggressivi e hanno un accrescimento di tipo invasivo con infiltrazione progressiva dei tessuti e degli organi circostanti. Essi sono inoltre caratterizzati dalla capacità di dare origine a localizzazioni secondarie (dette *metastasi*), lontane dalla sede primitiva d'insorgenza del tumore.

L'evoluzione della maggior parte dei tumori maligni può essere divisa in quattro fasi: modificazione maligna delle cellule bersaglio, denominata trasformazione; crescita delle cellule trasformate; invasione locale e, infine, metastasi a distanza. La differenza principale tra tumori benigni e maligni si ha già nella fase iniziale di differenziazione morfologica. Nella maggior parte dei casi, un tumore benigno può essere distinto da uno maligno con abbastanza sicurezza proprio in base alla morfologia; tuttavia, non è facile classificare una neoplasia. Talvolta sono presenti caratteristiche anatomiche indicatrici di benignità e, contemporaneamente, altre sono indice di malignità. Non si ha quindi una diagnosi certa solo su base morfologica e per questo è necessario tenere sotto controllo il comportamento biologico e il decorso clinico.

Tuttavia, la discrepanza tra l'aspetto morfologico del tumore e il suo comportamento è molto rara: il più delle volte un tumore dall'aspetto morfologico benigno avrà il decorso clinico atteso.

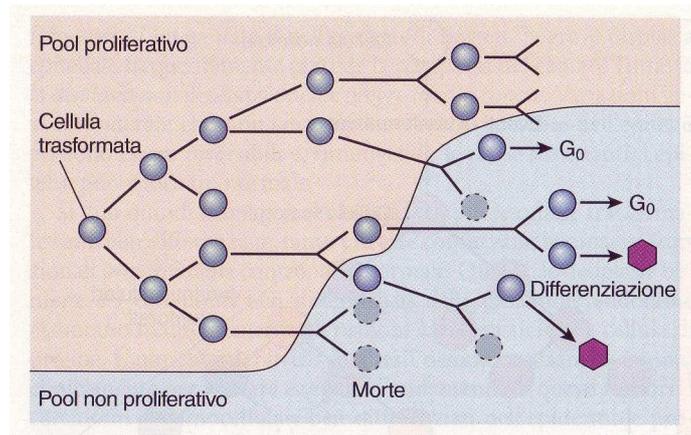


Figura 1.2: Rappresentazione schematica della crescita di un tumore. Con l'espansione della popolazione cellulare, una percentuale sempre maggiore di cellule tumorali lascia lo stato replicativo tramite passaggio in G_0 , differenziazione e morte.

La prima fase, quella di modificazione, riguarda sia i tumori benigni che quelli maligni. Essa riguarda la *differenziazione cellulare*, che in questo contesto si riferisce alla 'misura in cui le cellule neoplastiche sono simili a quelle normali, sia morfologicamente sia funzionalmente; la mancanza di differenziazione è detta *anaplasia*'. Nei tumori ben differenziati, le cellule neoplastiche sono molto simili alle cellule normali del tessuto di origine della neoplasia. I tumori scarsamente differenziati o indifferenziati, al contrario, sono caratterizzati dall'alta presenza di cellule immature. I tumori benigni sono composti da cellule ben differenziate e talvolta, come nel caso del leiomioma (nome usato per il tumore benigno del muscolo liscio), è quasi impossibile riconoscere la presenza di cellule neoplastiche. Le neoplasie maligne, invece, variano da forme ben differenziate a forme anaplastiche. La differenziazione porta a modificare l'aspetto morfologico delle cellule neoplastiche, rispetto a quelle

normali, e sono queste caratteristiche che permettono la classificazione del tumore.

Dopo la fase di differenziazione delle prime cellule neoplastiche inizia la fase proliferativa del tumore. Uno dei problemi fondamentali della biologia dei tumori è la comprensione dei fattori che ne influenzano la crescita e il ruolo di questi fattori nella evoluzione clinica e nelle risposte terapeutiche. È questa la fase che il modello di Fister-Panetta, che sarà proposto nei capitoli 3 e 4, si propone di modellizzare. La prima domanda da porsi nello studio della cinetica cellulare è la seguente: quanto tempo è necessario per produrre una massa tumorale clinicamente evidente? La risposta a questa domanda varia da tumore a tumore in base ai tempi di duplicazione cellulare. Tuttavia si può dare una stima media in termini di numero di duplicazioni necessarie. Mediamente una cellula originaria trasformata ha un diametro di $10\mu m$ e si può calcolare che debbano verificarsi 30 duplicazioni per produrre 10^9 cellule del peso complessivo di circa $1g$, che è la massa più piccola individuabile clinicamente. Al contrario, sono necessarie solo 10 ulteriori duplicazioni per produrre un tumore che contiene 10^{12} cellule del peso globale di circa $1kg$, che corrisponde alla dimensione massima compatibile con la vita. Questa stima parte dall'ipotesi che tutta la progenie della cellula trasformata mantenga la capacità proliferativa e, inoltre, che non ci sia nessuna perdita di cellule nelle varie fasi di duplicazione. Anche se l'ipotesi è un po' restrittiva, il calcolo evidenzia un concetto estremamente importante per la cinetica cellulare: nel momento in cui il tumore solido è individuato clinicamente, esso ha già compiuto buona parte del suo ciclo vitale. Questo rappresenta uno dei maggiori ostacoli nel trattamento clinico dei tumori e sottolinea la necessità per la ricerca di trovare dei marcatori per la diagnosi precoce del cancro.

La velocità di crescita di un tumore è determinata da tre fattori principali: il tempo di raddoppiamento delle cellule tumorali; la frazione delle cellule tumorali che sono nel pool replicativo, ovvero che hanno la capacità di replicarsi; la velocità con cui le cellule sono liberate nella lesione in crescita o perdute. Tutti questi fattori contribuiscono al tasso di crescita. La

percentuale di cellule che si trovano nel pool proliferativo è detta *frazione di crescita*. Studi clinici e sperimentali hanno mostrato che nella fase iniziale di proliferazione quasi la totalità delle cellule neoplastiche rientrano nel pool proliferativo. Man mano che la massa tumorale si accresce diminuisce invece la frazione di crescita, in quanto i fattori nutrienti non sono sufficienti per consentire la proliferazione e inoltre si verificano delle *apoptosi*⁴.

In definitiva, la crescita della massa tumorale e la velocità di crescita sono determinate da un eccesso di produzione di cellule rispetto alla perdita cellulare. La differenza tra la produzione di cellule alterate e la loro perdita determina la velocità di crescita del tumore. In genere, lo squilibrio tra cellule prodotte e cellule perse è più alto nei tumori con una frazione di crescita alta. Alcuni linfomi, leucemie e carcinomi polmonari sono caratterizzati da frazioni di crescita elevate e si manifesta un decorso clinico estremamente rapido: il tumore si dice aggressivo. Tumori più largamente diffusi, come il tumore alla mammella e al colon hanno una bassa frazione di crescita e la produzione cellulare supera la perdita di appena il 10 per cento. Il ritmo di accrescimento è dunque molto più lento.

La frazione di crescita delle cellule tumorali ha un notevole impatto sulla loro suscettibilità alla chemioterapia antineoplastica. La maggior parte dei farmaci contro il cancro, infatti, agisce sulle cellule che si trovano nel ciclo replicativo; perciò i tumori che hanno una frazione di crescita bassa, ad esempio solo del 5 per cento, avranno una crescita lenta, ma saranno refrattari ai trattamenti chemioterapici classici. In questi casi, si ricorre ad altre tecniche di riduzione della massa tumorale di tipo non farmacologico, ad esempio la radioterapia o l'intervento chirurgico. Lo scopo è ridurre il numero di cellule tumorali che si trovano nella fase G_0 ⁵ del ciclo cellulare, in modo che le cellule tumorali residue tendano ad entrare nel ciclo replicativo e pertanto diventino sensibili all'azione dei farmaci. Al contrario, tumori aggressivi (come cer-

⁴Il termine apoptosi indica la morte geneticamente programmata di cellule che avviene nell'organismo adulto per eliminare cellule alterate.

⁵Cellule in una fase di quiescenza temporanea o irreversibile, o in altri termini che hanno interrotto la fase di replicazione.

ti linfomi) che contengono un gran numero di cellule nel ciclo replicativo si dissolvono con la chemioterapia e possono anche essere guariti.

Nella crescita di un tumore, inoltre, si distinguono due fasi: una prima fase di evoluzione avascolare e una seconda fase caratterizzata dalla capillarizzazione della massa tumorale. I tumori, infatti, stimolano la crescita dei vasi ematici dell'ospite, processo detto *angiogenesi*, che è essenziale per rifornire di sostanze nutritive le cellule tumorali. Fintanto che la massa tumorale è poco estesa (un diametro o uno spessore inferiore ai $2mm$), le cellule tumorali riescono a ricevere l'apporto di nutrienti e ossigeno necessari alla loro vita per diffusione dai capillari già esistenti, ma per superare tale soglia è necessario un processo di vascolarizzazione. Durante la crescita del tumore, alcune cellule acquisiscono un fenotipo angiogenetico, che gli permette di produrre segnali che inducono la proliferazione delle cellule endoteliali, che vanno a costituire i nuovi vasi ematici. Il cambiamento da tumore avascolare a tumore vascolare è detto *switch angiogenetico*. Contrariamente ai vasi normali, i vasi di origine tumorale possono crescere in continuazione, sotto l'azione di fattori specifici come il VEGF, e costituiscono un sistema ematico irregolare e dalla forma tortuosa. Questo fa sì che non tutte le cellule del tumore ricevano il nutrimento necessario, e quindi si creano delle necrosi all'interno della massa tumorale stessa. La vascolarizzazione del tumore è una delle condizioni che favorisce maggiormente l'invasività e la metastatizzazione dei tumori maligni. Proprio perché l'angiogenesi è determinante per la crescita e la diffusione dei tumori, nelle terapie è rivolta una grande attenzione ai farmaci che inibiscono questo processo.

Abbiamo già detto nella trattazione di questo paragrafo che i tumori umani sono diagnosticati solamente dopo che essi sono evoluti abbastanza nel loro ciclo vitale. Dopo essere diventati clinicamente evidenziabili il periodo di raddoppiamento è relativamente breve e nei tumori più comuni è di circa 2 o 3 mesi. Tuttavia le variabili che influiscono sulla velocità di crescita sono molte e il range dei valori del tempo di raddoppiamento è estremamente grande e può passare da un mese, per alcuni tumori pediatrici, a più di un

anno per alcuni tumori delle ghiandole salivari. Questo range di variabilità rende il cancro una malattia imprevedibile. In generale, la velocità di crescita tumorale è correlata con il livello di differenziazione cellulare: meno è alto il livello di differenziazione più è veloce la crescita. Quindi la maggior parte dei tumori maligni cresce più rapidamente rispetto i tumori benigni. Inoltre, la velocità di crescita è spesso non costante nel tempo perché fattori come la stimolazione ormonale, l'adeguatezza dell'apporto ematico e altri fattori ad oggi ancora poco conosciuti possono condizionare la cinetica cellulare.

La terza fase, quella dell'invasione locale, avviene in modo differente per tumori benigni e maligni. Quasi tutte le neoplasie benigne crescono formando masse compatte ed espansive che restano localizzate nella loro sede di origine e non hanno la capacità di infiltrare gli organi circostanti o invadere a distanza. Poiché la loro espansione è piuttosto lenta, sviluppano al loro intorno un tessuto connettivo fortemente compresso, detto *capsula fibrosa*, che li separa dal tessuto d'origine. La crescita dei tumori maligni, invece, è accompagnata da una progressiva infiltrazione, invasione e distruzione dei tessuti circostanti. Solitamente le neoplasie maligne sono poco demarcate dal tessuto normale circostante e hanno una crescita irregolare e disomogenea. I tumori maligni a lenta espansione possono sviluppare una capsula fibrosa, ma, generalmente, sviluppano anche delle filiere di cellule che infiltrano le strutture adiacenti. Queste filiere sembrano al microscopio delle chele di granchio e per questo il tumore maligno è anche detto cancro. Nella loro espansione i tumori maligni non rispettano, in genere, i normali confini anatomici e questo rende difficile l'intervento chirurgico di asportazione e, anche qualora il tumore apparisse compatto e ben circoscritto, è sempre necessario asportare anche una parte di tessuto sano limitrofo. L'invasività dei tessuti circostanti è una delle principali caratteristiche del decorso clinico che permette di distinguere un tumore maligno da uno benigno.

La quarta fase, quella delle metastasi, è caratteristica solo delle neoplasie maligne. Le *metastasi* sono impianti di tumore lontani dal tumore primitivo. L'invasività che caratterizza i tumori maligni permette loro di penetrare nei

vasi ematici e linfatici nonché nelle cavità del corpo. Quelle appena indicate sono le tre principali vie di diffusione per i tumori maligni, che danno l'opportunità al cancro di diffondere in altre sedi. Solitamente, tanto più il tumore primitivo è aggressivo e di rapido accrescimento, maggiore è la possibilità che metastatizzi o abbia già metastatizzato.

1.4 Livelli di modellizzazione in oncologia

Nel paragrafo precedente abbiamo introdotto le caratteristiche patologiche che ci permettono di definire una neoplasia e abbiamo descritto quali sono le fasi che determinano lo sviluppo di un tumore in tutto il suo decorso clinico. Le neoplasie rappresentano però un sistema biologico molto più complesso, in quanto si articola a diverse scale di osservazione. La caratterizzazione del sistema induce ad identificare tre scale naturali di modellizzazione, connesse a differenti fasi evolutive della neoplasia: i processi di cambiamento che avvengono a *livello cellulare* sono innescati da segnali che hanno origine a *livello sub-cellulare* ed hanno un impatto su *scala macroscopica*, ovvero sull'organismo e le strutture che lo compongono, quando il tumore cresce e diventa invasivo. Vediamo più nel dettaglio ciascuna di queste tre scale di osservazione:

- *Livello sub-cellulare.* L'evoluzione di una cellula è regolata dai geni contenuti nel nucleo i quali, mediante processi biologici interni alla cellula, sono in grado di regolare tutte le funzioni vitali della cellula stessa. Sulla membrana cellulare sono disposti dei ricettori che permettono la comunicazione della cellula con l'esterno, per far sì che l'attività di ogni singola cellula sia coordinata con quella delle altre cellule che costituiscono l'organismo. Questi ricettori possono ricevere segnali dall'esterno che vengono poi trasmessi al nucleo della cellula, dove i geni possono essere attivati o soppressi in risposta al segnale ricevuto. Le neoplasie sono caratterizzate da un'anomalia nell'espressione genica o da una vera e propria alterazione del patrimonio genetico della cellula, e queste

cause portano all'alterazione della cellula sia a livello morfologico che funzionale. Alcuni dei meccanismi che generano l'anomalia sono: l'incapacità della cellula di riparare i difetti che si presentano nel DNA; l'evasione dall'apoptosi in seguito ad alterazioni geniche; la produzione e trasduzione di quei segnali che regolano importanti attività cellulari, ad esempio l'autosufficienza dei segnali di crescita per cui la cellula tumorale si duplica senza la necessità di ricevere stimoli dall'esterno, oppure la produzione di segnali che stimolano l'angiogenesi o, ancora, i segnali che conferiscono la capacità di movimento, adesione o distacco dalle altre cellule; questi ed altri meccanismi determinano il comportamento intercellulare e portano a modificare il livello di differenziazione delle cellule neoplastiche rispetto a quelle sane. Questi processi a livello sub-cellulare segnano l'inizio dell'evoluzione tumorale. La modellizzazione a questo livello, detta anche a *scala microscopica*, cerca di descrivere i fenomeni sub-cellulari appena menzionati cercando di cogliere i legami di correlazione tra gli uni e gli altri.

- *Livello cellulare.* Questa scala di modellizzazione è strettamente connessa con quella sub-cellulare, ma si pone attenzione soprattutto sull'evoluzione delle cellule tumorali e delle loro caratteristiche, ad esempio la capacità proliferativa e quindi l'aggressività del tumore. A questo livello, si tiene anche conto dell'interazione tra cellule neoplastiche e le altre cellule del corpo umano. Ad esempio, si deve considerare l'interazione tra le cellule tumorali e quelle endoteliali, che sono l'unità fondamentale della rete vascolare, necessaria per portare il nutrimento. Analogamente, si deve considerare l'interazione con il sistema immunitario e la sua capacità di riconoscere le cellule alterate e di sviluppare meccanismi di distruzione delle cellule neoplastiche. La difesa immunitaria può avere risposte di vario tipo: dall'azione dei macrofagi che fagocitano le cellule alterate alla produzioni di segnali che inducano la morte cellulare. Queste interazioni non sono, in genere, di facile modellizzazione sia perché spesso sono il risultato di una catena di eventi, sia

perché le conseguenze di alcune azioni portano a reazioni tra loro contraddittorie. Per esempio, l'attivazione dei linfociti killer avviene solo tramite l'attivazione di linfociti helper che sono in grado di riconoscere le cellule alterate. Oppure all'azione distruttiva dei macrofagi seguono due reazioni: la distruzione di alcune cellule neoplastiche, ma anche l'infiammazione dei tessuti sani, che induce la formazione di nuovi capillari i quali svolgono funzione di sostegno alla crescita tumorale, in quanto aumenta l'apporto di nutrienti nella zona interessata. Se da un lato tutti i processi appena elencati avvengono a un livello cellulare, dall'altro è evidente il loro legame con il livello sub-cellulare in quanto sono spesso indotti dai segnali determinati dall'espressione genica della cellula. Allo stesso modo c'è un legame con la scala di modellizzazione successiva, perché sono le interazioni cellulari che determinano l'evoluzione del tumore a livello tissutale. Per la sua posizione intermedia e di legame tra la scala microscopica (sub-cellulare) e quella macroscopica (tissutale), questo livello di modellizzazione è anche detto a *scala mesoscopica*.

- *Livello tissutale.* A questo livello di modellizzazione si focalizza l'attenzione su fenomeni quali: la crescita della massa tumorale nella sua fase avascolare, ovvero quando il tumore è ancora relativamente piccolo (1mm di diametro) e non è ancora circondato da una rete capillare; l'interazione meccanica tra il tumore e i tessuti circostanti; il processo di angiogenesi; la crescita vascolare; infine, il distacco di metastasi, il processo di penetrazione nel sistema vascolare ematico o linfatico, la loro diffusione e l'adesione nei siti secondari. Sono tutti processi che riguardano l'interazione della massa tumorale nel suo complesso con il resto dell'organismo. A questo livello di modellizzazione, si tiene anche conto dell'evoluzione morfologica del tumore. Infatti, in una massa tumorale si possono distinguere fondamentalmente tre parti anche se non sempre sono presenti tutte e tre: una zona esterna costituita dalle cellule proliferative, una zona intermedia dove sono presenti le cellule in stato di quiescenza e una zona interna dove sono presenti le cellule

morte. La crescita di ciascuna di queste tre parti che compongono la massa tumorale, anche in relazione ai processi di angiogenesi e metastatizzazione, è un altro degli obiettivi della modellizzazione a livello tissutale. Per questi modelli si parla di *scala macroscopica*.

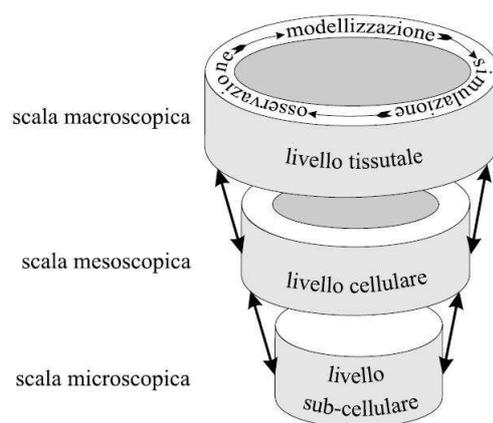


Figura 1.3: Scale di modellizzazione

Capitolo 2

Metodi matematici per la modellizzazione della crescita di cellule tumorali

2.1 Introduzione alle equazioni differenziali

Tra gli strumenti più frequentemente utilizzati nella costruzione di modelli matematici, nei vari campi applicativi, ci sono le *equazioni differenziali*. Nelle pagine che seguono non si propone una trattazione esaustiva e completa di questo vasto argomento, ma si vuole dare una breve introduzione che permetta di capire ad un livello pratico ed intuitivo come questo strumento venga utilizzato e sia efficace nella modellizzazione della crescita delle cellule tumorali.

Definizione 1. Si definisce *equazione differenziale* un'equazione nella quale figura come incognita una funzione (in una o più variabili indipendenti) e che stabilisce un legame tra tale funzione, le sue derivate e le sue variabili indipendenti. In particolare, quando tutte le derivate coinvolte sono ordinarie l'equazione si dice *equazione differenziale ordinaria (ODE)*; se sono coinvolte derivate parziali si parla di *equazioni alle derivate parziali (PDE)*.

Nel seguito ci occuperemo solo di equazioni differenziali ordinarie (ODE) con un'unica funzione incognita $y(t)$. Ad esempio

$$y'(t) = ky(t)$$

è una ODE ove t è la *variabile indipendente*, y la funzione incognita nella variabile t e k un numero reale qualunque. Indichiamo con t la variabile indipendente perché molto spesso i fenomeni reali sono studiati nella loro evoluzione temporale.

Definizione 2. *Si dice che un'equazione differenziale ordinaria ha **ordine** n se n è l'ordine massimo della derivata della funzione incognita che appare nell'equazione.*

In pratica, un'equazione differenziale di ordine n è un'equazione della forma:

$$F(t, y(t), y'(t), \dots, y^{(n)}(t)) = 0$$

dove F è una funzione di $n + 2$ variabili che esprime il legame tra la funzione incognita e le sue derivate fino all'ordine n -esimo.

Definizione 3. *Si dice che un'equazione differenziale di ordine n è scritta in **forma normale** quando può essere esplicitata rispetto alla derivata di ordine massimo, ovvero si può scrivere:*

$$y^{(n)} = f(t, y(t), y'(t), \dots, y^{(n-1)})$$

L'esempio precedente è un'equazione differenziale del primo ordine. Bisogna prestare attenzione a non confondere l'ordine di un'equazione differenziale con il grado massimo con cui compare la funzione incognita. Ad esempio:

$$y''(t) = -ky^3(t) + y'(t)$$

è del secondo ordine.

Osserviamo esplicitamente che, mediante opportune sostituzioni, è possibile trasformare una data equazione differenziale di ordine n in un sistema

di n equazioni differenziali del primo ordine. Per questo motivo, e anche per le applicazioni che vedremo in seguito delle ODE nei modelli presi in esame, ci limiteremo nel seguito ad analizzare alcuni metodi risolutivi di equazioni differenziali del primo ordine, ovvero del tipo

$$y' = f(t, y) \quad (2.1)$$

Cerchiamo ora di capire cosa significhi risolvere un'equazione differenziale e quando è possibile farlo.

Definizione 4. Una funzione $\bar{y}(t)$ definita su un intervallo aperto (a, b) è una **soluzione** dell'equazione differenziale ordinaria (2.1) se $\bar{y}(t)$ è continua insieme alla sua derivata prima $\bar{y}'(t)$ e l'equazione (2.1) è verificata quando si sostituisce la funzione incognita con la funzione \bar{y} , per ogni $t \in (a, b)$.

Risolvere un'equazione differenziale significa determinare tutte le sue soluzioni.

Prendiamo ora in esame alcuni esempi per chiarire meglio il concetto di soluzioni di un'equazione differenziale.

Esempio 1. Risolvere l'ODE del primo ordine in forma normale

$$y' = f(t)$$

Risolvere l'equazione significa determinare tutte le funzioni $y(t)$ la cui derivata prima coincide con la funzione $f(t)$, ovvero si tratta di determinare le funzioni

$$y(t) = \varphi(t) + c$$

dove $\varphi(t)$ è una primitiva qualunque della funzione $f(t)$ e c una costante arbitraria.

Dunque l'equazione ha infinite soluzioni al variare della costante c .

Esempio 2. Risolvere la seguente equazione differenziale ordinaria del primo ordine e di forma normale

$$y' = y(t)$$

Si tratta di determinare tutte le funzioni della variabile indipendente t che soddisfano l'equazione. Verifichiamo direttamente che le funzioni del tipo

$$y(t) = ce^t$$

sono soluzioni dell'equazione considerata per ogni valore attribuito alla costante c . Infatti la derivata di $y(t)$ è:

$$y'(t) = ce^t$$

e quindi l'equazione è verificata.

Di più, possiamo verificare che tutte le soluzioni dell'equazione in esame sono del tipo appena indicato. Infatti, se $\varphi(t)$ è una soluzione, risulta:

$$\varphi'(t) - \varphi(t) = 0$$

e moltiplicando entrambi i membri per e^{-t} si ottiene:

$$e^{-t}\varphi'(t) - e^{-t}\varphi(t) = 0$$

ossia:

$$[e^{-t}\varphi(t)]' = 0$$

Poiché la derivata prima di una funzione è nulla su tutto il dominio solo se la funzione è costante si ha:

$$e^{-t}\varphi(t) = c$$

con c costante, e quindi:

$$\varphi(t) = ce^t$$

Anche in questo caso l'equazione in esame ammette infinite soluzioni che dipendono da una costante arbitraria.

Dagli esempi considerati emerge che per un'equazione differenziale ordinaria del primo ordine non si determina, in generale, una soluzione unica, ma se ne hanno infinite in dipendenza dagli infiniti valori di una certa costante.

Nei modelli reali, data un'equazione del tipo (2.1), è spesso necessario e più interessante la ricerca di una soluzione particolare che in un determinato istante t_0 assuma un valore assegnato y_0 . In pratica, si cerca la risoluzione del seguente problema:

$$\begin{cases} y'(t) = f(t, y) \\ y(t_0) = y_0 \end{cases} \quad (2.2)$$

Definizione 5. Il problema (2.2) è detto **problema ai valori iniziali** o **problema di Cauchy**.

Il significato geometrico della risoluzione del problema (2.2) consiste nella ricerca della curva soluzione dell'equazione (2.1) che passa per il punto iniziale (t_0, y_0) .

Sotto opportune ipotesi si dimostra che la soluzione per un problema di Cauchy *esiste* ed è *unica*. Questo risultato è particolarmente significativo come diremo in seguito.

Precisamente, supponiamo che:

1. $f(t, y)$ sia una funzione *continua* nell'insieme $S := \{(t, y) | a \leq t \leq b, y \in \mathbb{R}\}$;
2. $f(t, y)$ sia una funzione *lipschitziana* rispetto ad y .¹

Si ha allora il seguente risultato:

Teorema 1. *Se la $f(t, y)$ verifica le condizioni 1 e 2, allora per ogni $t_0 \in [a, b]$ e ogni $y_0 \in \mathbb{R}$, esiste ed è unica la soluzione del problema di Cauchy (2.2). Tale soluzione è continua insieme alla derivata prima nell'intervallo $[a, b]$.*

Dato un problema a valori iniziali (2.2) è quindi possibile sapere a priori se tale problema ammette l'esistenza e l'unicità di una soluzione controllando se sono verificate le ipotesi del teorema. Sfortunatamente però, anche quando il teorema garantisce l'esistenza della soluzione, non è sempre possibile calcolarla mediante procedimenti analitici: non tutte le equazioni differenziali infatti sono risolvibili analiticamente. Questo rende necessario ricorrere

¹Ricordiamo che una funzione $f(t, y)$ si dice *lipschitziana* se esiste una costante $L > 0$ per cui

$$|f(t, y_1) - f(t, y_2)| \leq L|y_1 - y_2|$$

per ogni $t \in [a, b]$ e ogni $y_1, y_2 \in \mathbb{R}$.

a procedimenti numerici che approssimano il problema di partenza trasformandolo in un problema discreto invece che continuo. Al nuovo problema si applicano metodi risolutivi opportuni che permettono il calcolo di una soluzione approssimata.

In questo senso si diceva sopra che un teorema sulle condizioni di esistenza e unicità delle soluzioni per un problema di Cauchy è un risultato significativo. Per quanto riguarda l'*esistenza*, sapere a priori che un certo problema ammette soluzione fa sì che, se questa non può essere calcolata direttamente, abbia senso la ricerca di una sua approssimazione. L'*unicità*, d'altra parte, assume particolare importanza se il problema modella un fenomeno reale, ad esempio nella sua evoluzione temporale. Essa infatti garantisce che la soluzione esatta del problema rappresenti l'unica possibile evoluzione del sistema nel tempo e quindi, se il modello è attendibile, l'unicità garantisce un alto potere predittivo al modello matematico sul fenomeno in esame.

Nel seguito introdurremo i più comuni metodi numerici utilizzati per il calcolo di soluzioni approssimate di problemi a valori iniziali.

2.2 Metodi numerici per problemi a valori iniziali

Come detto nel paragrafo precedente, i metodi numerici per la risoluzione di problemi a valori iniziali del tipo (2.2) sono procedimenti che calcolano una soluzione approssimata del problema, partendo da una sua *discretizzazione*. Vediamo nel dettaglio cosa vuol dire discretizzare un problema.

Supponiamo di voler determinare come evolve un certo fenomeno nell'intervallo di tempo $I = (t_0, T)$. All'interno dell'intervallo si scelgono n punti, detti *nodi*, mediante un procedimento iterativo del tipo $t_{i+1} = t_i + h_i, i = 0, 1, \dots, n - 1$, dove gli h_i sono detti *passi* della discretizzazione. In questo modo il problema è stato trasformato da continuo a discreto scegliendo n nodi come campione rappresentativo all'interno dell'intervallo I . Inizialmente, per motivi di semplicità, supporremo che tali passi siano costanti, ovvero

$h_i = h, i = 0, 1, \dots, n - 1$. In realtà, nelle applicazioni è spesso più conveniente variare in modo opportuno il passo in funzione del comportamento della soluzione per ottenere una soluzione approssimata più fedele a quella esatta.

In corrispondenza dei nodi $\{t_i\}_{i=0,1,\dots,n-1}$ fissati, ogni metodo calcola una sequenza di valori $\{\eta_i\}_{i=0,1,\dots,n-1}$ che definiscono la *soluzione discreta* e rappresentano le approssimazioni dei valori $\{y(t_i)\}_{i=0,1,\dots,n-1}$ della soluzione del problema continuo. La curva di *interpolazione*² dei valori $\{\eta_i\}_{i=0,1,\dots,n-1}$ calcolati rappresenta la soluzione approssimata del problema, determinata dalla sua discretizzazione.

2.2.1 Il metodo di Eulero

Il primo metodo che presentiamo, noto come **metodo di Eulero**, si basa su un principio di approssimazione locale della curva soluzione mediante la tangente.

Determiniamo intanto l'equazione della tangente alla curva $y(t)$ nel punto iniziale (t_0, y_0) .

In generale, una generica retta passante per il punto (t_0, y_0) , cioè appartenente al fascio di centro (t_0, y_0) , ha equazione $y - y_0 = m(t - t_0)$. Poiché la derivata prima di una funzione calcolata in un punto esprime il coefficiente angolare della retta tangente in quel punto, dalla prima equazione di (2.2) segue che in questo caso $m = f(t_0, y_0)$ e quindi l'equazione della tangente cercata è:

$$y = y_0 + f(t_0, y_0)(t - t_0)$$

e fornisce per $t = t_0 + h$ il valore

$$\eta_1 = y_0 + hf(t_0, y_0)$$

Si considera ora la tangente nel punto (t_1, η_1) alla curva soluzione dell'equazione differenziale che passa per il punto (t_1, η_1) ; tale curva, che possiamo

²L'interpolazione è un procedimento per la costruzione di una funzione che in un numero finito di punti di un certo intervallo assuma dei valori prefissati.

indicare con $z(t)$, differisce dalla curva $y(t)$ in quanto quest'ultima è determinata dal passaggio per il punto (t_0, y_0) , ma è anch'essa soluzione per l'equazione differenziale $y'(t) = f(t, y)$. In pratica $z(t)$ è la curva soluzione del problema di Cauchy individuato da

$$\begin{cases} y'(t) = f(t, y) \\ y(t_1) = \eta_1 \end{cases}$$

Si ottiene quindi la seguente equazione per la tangente:

$$y = \eta_1 + f(t_1, \eta_1)(t - t_1)$$

e per $t = t_2 = t_1 + h$ si ha

$$\eta_2 = \eta_1 + hf(t_1, \eta_1)$$

Più in generale, si ha la seguente espressione:

$$\eta_{k+1} = \eta_k + hf(t_k, \eta_k) \tag{2.3}$$

L'espressione (2.3) definisce un processo iterativo per calcolare la soluzione discreta del problema con $k = 0, 1, \dots, n$ dove n è il numero di nodi scelti nell'intervallo I .

Una volta definito un metodo numerico è necessario stabilirne la convergenza, ovvero capire se al diminuire del passo h la soluzione calcolata si avvicina via via alla soluzione esatta. Più precisamente, indicato con η_k e $y(t_k)$ rispettivamente il valore calcolato per la soluzione approssimata e il valore della soluzione esatta nel nodo k -esimo, introduciamo le seguenti definizioni:

Definizione 6. Per ogni t_k con $k = 0, 1, \dots, n$, dove n indica il numero dei nodi, definiamo **errore globale** in t_k la differenza tra la soluzione esatta e la soluzione calcolata mediante il metodo numerico in t_k , ossia la quantità

$$e(t_k, h) = y(t_k) - \eta_k$$

Definizione 7. Un metodo si dice **convergente** se per ogni $k = 0, 1, \dots, n$, con n numero dei nodi, si ha

$$|\eta_k - y_k| \leq C(h)$$

dove $C(h)$ è un infinitesimo rispetto h per $h \rightarrow 0$, ovvero

$$\lim_{h \rightarrow 0} \frac{C(h)}{h} = 0$$

Analizziamo meglio le cause dell'errore globale $e(t_{k+1}, h)$ nel caso specifico del metodo di Eulero, con il fine di arrivare a giustificarne la proprietà di convergenza. Si possono individuare fondamentalmente due contributi:

1. L'errore dovuto al fatto che la curva soluzione passante per il punto precedente (t_k, η_k) è sostituita dalla tangente e il valore η_{k+1} è calcolato come valore di questa tangente in t_{k+1} ;
2. L'errore causato dal fatto che la tangente è considerata nel punto (t_k, η_k) anziché nel punto (t_k, y_k) .

Il primo errore rappresenta un errore che si manifesta a ogni iterazione a causa dell'approssimazione che viene fatta mediante la tangente.

È intuitivo pensare che più è piccolo questo errore più la soluzione calcolata si avvicina a quella esatta. Formalmente,

Definizione 8. Si definisce **errore locale di troncamento** la quantità

$$l_k(h, f) := z(t_{k+1}) - \eta_{k+1}$$

Inoltre, quando l'errore di troncamento locale è un infinitesimo per $h \rightarrow 0$ allora il metodo si dice **consistente**

La figura 2.1 mostra graficamente l'errore di troncamento locale e l'errore globale nel metodo di Eulero.

Vediamo ora che vale

Proposizione 1. Il metodo di Eulero è consistente.

Dimostrazione. Si considera il generico problema a valori iniziali (2.2):

$$\begin{cases} y'(t) = f(t, y) \\ y(t_0) = y_0 \end{cases}$$

Affinché il metodo di Eulero sia consistente deve essere

$$\lim_{h \rightarrow 0} \frac{l_k(h, f)}{h} = 0$$

Per definizione di errore di troncamento locale si ha:

$$\begin{aligned} \frac{l_k(h, f)}{h} &= \frac{z(t_{k+1}) - \eta_{k+1}}{h} = \frac{z(t_{k+1}) - [\eta_k + hf(t_k, \eta_k)]}{h} = \\ &= \frac{z(t_k + h) - [z(t_k) + hf(t_k, z(t_k))]}{h} = \frac{z(t_k + h) - z(t_k)}{h} - f(t_k, z(t_k)) \end{aligned}$$

Ora, passando al limite si ha:

$$\begin{aligned} \lim_{h \rightarrow 0} \frac{l_k(h, f)}{h} &= \lim_{h \rightarrow 0} \left[\frac{z(t_k + h) - z(t_k)}{h} - f(t_k, z(t_k)) \right] = \\ &= z'(t_k) - f(t_k, z(t_k)) = 0 \end{aligned}$$

perché $z(t)$ è una soluzione per l'equazione differenziale che definisce il problema a valori iniziali considerato. \square

Il secondo contributo all'errore, come già detto, è dovuto al fatto che la tangente è considerata nel punto (t_k, η_k) anziché nel punto (t_k, y_k) . Questo contributo non è locale, in quanto esso rappresenta l'accumulo di tutti gli errori di troncamento locale commessi in precedenza. In un certo senso, tale errore ci dice come si propaga l'errore di troncamento locale commesso ad ogni iterazione. Ad ogni passo k l'errore dovuto all'accumulazione dei precedenti può essere espresso dalla quantità

$$y(t_k) - z(t_k)$$

dove $z(t_k)$, in accordo con la notazione precedente, rappresenta il valore corrispondente a t_k nella curva soluzione dell'equazione differenziale $y'(t) = f(t, y)$ determinata imponendo il passaggio per il punto (t_{k-1}, η_{k-1}) e $y(t_k)$

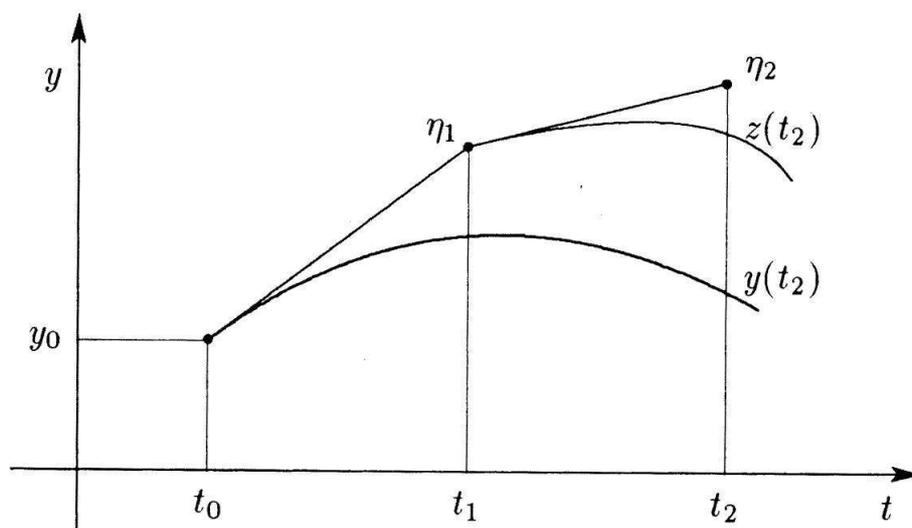


Figura 2.1: Illustrazione del metodo di Eulero fino al secondo passo. L'errore di troncamento locale è $l_1(h, f) = \eta_2 - z(t_2)$ e l'errore globale $e(t_2, h) = \eta_2 - y(t_2)$.

è la corrispondente soluzione esatta. La figura 2.1 può aiutare a visualizzare graficamente questo errore.

Osserviamo esplicitamente che quando h tende a zero, il numero di nodi considerati nell'intervallo (t_0, T) tende all'infinito e quindi anche il numero degli errori di troncamento locale. Questo fa sì che, anche qualora i singoli errori locali convergano a zero, la loro somma (che esprime il contributo di propagazione) possa non farlo e quindi l'errore globale può non convergere a zero. In altre parole, non è vero che la consistenza del metodo è condizione sufficiente per la convergenza. Piuttosto essa è una condizione necessaria, perché qualora non fosse soddisfatta il metodo ad ogni passo introdurrebbe un errore non infinitesimo con h che, sommandosi con gli errori pregressi, pregiudicherebbe la possibilità che l'errore globale tenda a zero con h che tende a zero. Affinchè ci sia la convergenza del metodo è necessaria un'altra proprietà:

Definizione 9. Si dice che un metodo è **stabile** quando l'accumulo degli

errori di troncamento locale si mantiene limitato per h che tende a zero. Più formalmente,

$$y(t_k) - z(t_k) \leq A$$

per ogni $k = 0, 1, \dots, n$, dove n è il numero di nodi e A una costante, con h che tende a zero.

Questa proprietà, come suggerisce la denominazione, garantisce che eventuali perturbazioni sul dato iniziale si mantengono limitate sui risultati numerici per h che tende a zero. Vale, in generale, il seguente risultato:

$$\text{convergenza} = \text{stabilità} + \text{consistenza}$$

Non dimostreremo la generalità della proprietà appena enunciata; ci limiteremo di seguito ad enunciare il teorema di convergenza per il metodo di Eulero per la cui dimostrazione è necessario anteporre il seguente lemma.

Lemma 1. *Se α e β sono numeri reali positivi e $\{\omega_k\}_{k=0,\dots,n}$ è una successione con $\omega_0 \geq \frac{-\beta}{\alpha}$ e*

$$\omega_{k+1} \leq (1 + \alpha)\omega_k + \beta$$

per ogni $k = 0, 1, \dots, n - 1$ allora

$$\omega_{k+1} \leq e^{(k+1)\alpha} \left(\frac{\beta}{\alpha} + \omega_0 \right) - \frac{\beta}{\alpha}$$

Dimostrazione. Per ogni k fissato, per ipotesi si ha:

$$\begin{aligned} \omega_{k+1} &\leq (1 + \alpha)\omega_k + \beta \\ &\leq (1 + \alpha)[(1 + \alpha)\omega_{k-1} + \beta] + \beta \\ &\vdots \\ &\leq (1 + \alpha)^{k+1}\omega_0 + [1 + (1 + \alpha) + \dots + (1 + \alpha)^k]\beta \end{aligned}$$

Utilizzando la formula per il calcolo della somma della serie geometrica³

³Si ha che

$$\sum_{j=0}^k q^j = \frac{1 - q^{k+1}}{1 - q}$$

per ogni q numero reale.

$\sum_{j=0}^k (1 + \alpha)^j$ di ragione $(1 + \alpha)$ si ha

$$\omega_{k+1} \leq (1 + \alpha)^{k+1} \omega_0 + \frac{(1 + \alpha)^{k+1} - 1}{\alpha} \beta = (1 + \alpha)^{k+1} \left(\frac{\beta}{\alpha} + \omega_0 \right) - \frac{\beta}{\alpha}$$

Per concludere è sufficiente ora osservare che per ogni $x \geq -1$ si ha

$$0 \leq 1 + x \leq e^x$$

da cui segue la tesi. \square

Teorema 2. (Convergenza del metodo di Eulero) Sia $y(t)$ la soluzione del problema (2.2), con $f(t, y)$ continua e lipschitziana in y con costante L . Se η_k , per $k = 0, 1, \dots, n$ dove n è il numero di nodi nell'intervallo (t_0, T) , indica la soluzione discreta ottenuta con il metodo di Eulero, si ha la seguente maggiorazione dell'errore globale

$$|y(t_k) - \eta_k| \leq \frac{e^{L|t_k - t_0|} - 1}{L} |\tau(h, f)|$$

dove $\tau(h, f) = \max_{k=0,1,\dots,n} \frac{l_k(h, f)}{h}$ con $l_k(h, f)$ errore di troncamento locale.

Dimostrazione. Osserviamo esplicitamente che per la soluzione di (2.2) e tenendo conto della definizione di errore di troncamento locale vale

$$y(t_{k+1}) = y(t_k) + hf(t_k, y(t_k)) + l_k(h, f)$$

Per sottrazione dalla relazione $\eta_{k+1} = \eta_k + hf(t_k, \eta_k)$ che definisce il metodo di Eulero, si ha:

$$y_{k+1} - \eta_{k+1} = y_k - \eta_k + h[f(t_k, y_k) - f(t_k, \eta_k)] + l_k(h, f)$$

da cui, per la proprietà di lipschitzianità della f

$$|y_{k+1} - \eta_{k+1}| \leq |y_k - \eta_k|(1 + |h|L) + |l(h, f)|$$

ove $|l(h, f)| \geq |l_k(h, f)|$ per ogni k . Ora, considerando $\omega_j = |y_j - \eta_j|$ per $j = 0, 1, \dots, n$ e $\alpha = |h|L$ e $\beta = |l(h, f)|$, dal lemma precedente segue che, quando $\eta_0 = y_0$

$$|y_k - \eta_k| \leq \frac{e^{k|h|L} - 1}{L} \frac{|l(h, f)|}{|h|}$$

da cui segue la tesi tenendo conto che $kh = t_k - t_0$. \square

Il teorema afferma che, per il metodo di Eulero, l'errore globale è maggiore dall'errore di troncamento locale, moltiplicato per la quantità finita $Q = \frac{e^{L|t_k - t_0|} - 1}{L}$, che risulta indipendente dal passo h . Questo è, in sostanza, il senso di stabilità del metodo perché indica che, per h tendente a zero, la propagazione dell'errore di troncamento locale si mantiene limitata: infatti $\tau(h, f)$ tende a zero per la consistenza del metodo e la moltiplicazione per una quantità Q finita è trascurabile.

Il metodo di Eulero può essere implementato in MATLAB dalla seguente funzione:

```
function [t,u]=f_eulero(f,tspan,y0,Nh)

% tspan=intervallo [t0,T]
% Nh=numero di nodi
% [t,u]=f_eulero(f,tspan,y0,Nh)

h=(tspan(2)-tspan(1))/Nh;

% intervallo di tempo
tt=[tspan(1):h:tspan(2)];

u=y0; % valore iniziale
for t=tt(1:end-1)
    y=u(:,end);
    u=[u,y+h*feval(f,t,y)];
end
t=tt;
return
```

2.2.2 Metodi di Runge-Kutta

Il metodo di Eulero appena presentato costituisce un esempio di risoluzione numerica per ODE. Esso si fonda sull'idea abbastanza semplice e intuitiva di approssimare la soluzione esatta con le tangenti alla curva soluzione in alcuni punti scelti equidistanti tra loro. La soluzione numerica calcolata può però essere ulteriormente migliorata con alcune semplici idee. In questo paragrafo ci occuperemo di introdurre intuitivamente le strategie che stanno alla base dei metodi di Runge-Kutta.

Indichiamo come in precedenza con $\{\eta_k\}_{k=0,1,\dots,n}$ la soluzione discreta al problema (2.2). L'idea di fondo consiste nel determinare il valore η_{k+1} , non solo valutando la funzione $f(t, y)$ nel punto (t_k, η_k) come avviene nel metodo di Eulero, ma in più punti successivi nell'intervallo $[t_k, t_{k+1}]$. Da un punto di vista geometrico, la valutazione in più punti di $f(t, y)$, e quindi di $y'(t)$, vuol dire maggiore considerazione di come varia la pendenza della curva soluzione permettendo il calcolo di una soluzione numerica più vicina a quella esatta. Per chiarire meglio il concetto consideriamo un primo semplice esempio noto come **metodo di Heun**.

Ad ogni iterazione, il metodo calcola il valore di η_{k+1} secondo l'espressione:

$$\eta_{k+1} = \eta_k + \frac{h}{2}[f(t_k, \eta_k) + f(t_k + h, \eta_k + hf(t_k, \eta_k))] \quad (2.4)$$

In pratica, con riferimento alla notazione introdotta nella figura 2.2, il valore η_{k+1} è calcolato approssimando la curva con la retta (1) passante per il punto (t_k, η_k) e avente per coefficiente angolare la media tra i coefficienti angolari delle rette (2) e (3) che esprimono rispettivamente la tangente alla soluzione calcolata nel passo precedente (t_k, η_k) e la tangente alla curva soluzione del problema a valori iniziali definito dalla stessa equazione differenziale e passante per il punto $(t_{k+1}, \eta_k + hf(t_k, \eta_k))$. É evidente anche dalla rappresentazione grafica in figura 2.2 che la retta così ottenuta approssima meglio la curva soluzione.

Nel metodo di Heun si valuta la funzione $f(t, y)$ in due punti ad ogni iterazione per determinare i valori che definiscono la soluzione discreta. Si dice

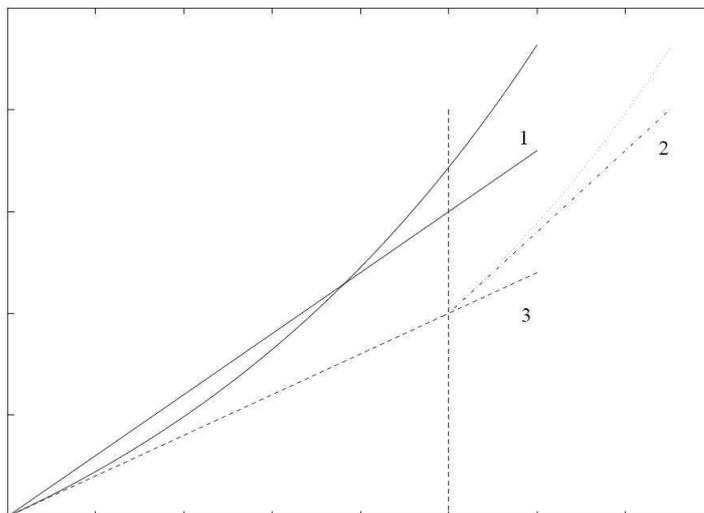


Figura 2.2: Illustrazione del metodo di Heun alla prima iterazione.

quindi che il metodo è a *2-stadi*. Più in generale, si possono definire metodi di Runge-Kutta a *m-stadi* che introduciamo formalmente con la seguente notazione:

$$\begin{cases} \eta_{k+1} = \eta_k + h\Phi(t_k, \eta_k) \\ \Phi(t, \eta) = \sum_{r=1}^m c_r K_r, \quad K_1 = f(t, \eta) \\ K_r = f(t + ha_r, \eta + h \sum_{s=1}^{r-1} b_{rs} K_s), \quad r = 2, \dots, m \end{cases} \quad (2.5)$$

I coefficienti c_r stabiliscono il peso che viene dato alla valutazione della funzione $f(t, \eta)$ nell' r -esimo stadio intermedio rappresentato da K_r . Il lettore può facilmente verificare, in modo diretto, che il metodo di Heun rientra nella classe dei metodi del tipo (2.5) con $m = 2$, $c_1 = c_2 = 1$, $a_2 = 1$ e $b_{11} = 1$. Tra i metodi di Runge-Kutta più utilizzati per approssimare la soluzione di problemi a valori iniziali si ha il seguente metodo a 4-stadi:

$$\eta_{k+1} = \eta_k + \frac{h}{6}(K_1 + 2K_2 + 2K_3 + K_4) \quad (2.6)$$

dove

$$\begin{aligned} K_1 &= f(t_k, \eta_k) \\ K_2 &= f\left(t_k + \frac{1}{2}h, \eta_k + \frac{1}{2}hK_1\right) \end{aligned}$$

$$K_3 = f\left(t_k + \frac{1}{2}h, \eta_k + \frac{1}{2}hK_2\right)$$

$$K_4 = f(t_k + h, \eta_k + hK_3)$$

2.2.3 Metodi impliciti

Tutti i metodi considerati finora sono di tipo *esplicito*, ovvero il calcolo di η_{k+1} richiede la valutazione della funzione $\Phi(t, y)$ ⁴ solo in valori già calcolati della soluzione approssimata. Per alcuni problemi tali metodi risultano inefficienti, e sono stati proposti dei metodi *impliciti* che differiscono dai precedenti perché la funzione Φ dipende anche dal valore η_{k+1} . Per chiarire meglio il concetto e la necessità di introdurre questi metodi impliciti ci riferiremo ad un esempio.

Esempio 3.

Consideriamo il seguente problema a valori iniziali

$$\begin{cases} y'(t) = \lambda y \\ y(0) = 1 \end{cases}$$

Per ogni valore del parametro λ tale problema ha soluzione $y(t) = e^{\lambda t}$ come si può verificare con un calcolo diretto della sua derivata prima e calcolando $y(0)$. In particolare, per λ strettamente minore di -1 si ha che per t vicino a zero la funzione decresce molto rapidamente, per assumere nel seguito una decrescenza molto più lenta. In altri termini, ad una fase transiente molto breve segue una fase in cui la soluzione varia lentamente.

Risolviamo il problema numericamente, utilizzando il metodo di Eulero esplicito.

$$\begin{aligned} \eta_0 &= y(0) = 1 \\ \eta_1 &= \eta_0 + hf(t_0, \eta_0) = 1 + h\lambda \\ \eta_2 &= \eta_1 + hf(t_1, \eta_1) = (1 + h\lambda)^2 \\ &\vdots \\ \eta_n &= (1 + h\lambda)^n \end{aligned}$$

⁴nel caso del metodo di Eulero la funzione $\Phi(t, y)$ coincide con la funzione $f(t, y)$.

Per $t \rightarrow +\infty$ si ha che, per ogni passo fissato h , $n \rightarrow +\infty$. Ha senso allora determinare come si comporta la soluzione discreta calcolata per n che tende all'infinito, vale a dire

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} \eta_n = \lim_{n \rightarrow +\infty} (1 + h\lambda)^n$$

Sappiamo che per la soluzione esatta del problema con $\lambda < 0$ vale

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} e^{\lambda t} = 0$$

perciò affinché la soluzione numerica determinata sia accettabile deve essere

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} (1 + h\lambda)^n = 0$$

e questo è vero se e solo se

$$-1 < 1 + h\lambda < 1$$

da cui si ricava:

$$0 < h < \frac{2}{|\lambda|}$$

L'esempio appena riportato mostra una limitazione notevole all'utilizzo del metodo di Eulero esplicito nella risoluzione del problema a valori iniziali considerato: il metodo risulta efficiente solo per scelte opportune del passo h . In particolare, per valori di λ strettamente più piccoli di -1 il passo h richiesto assume valori molto piccoli e quindi la soluzione calcolata, per avere una buona precisione, richiede un numero molto elevato di iterazioni rendendo il metodo di Euelro esplicito troppo lento per determinare una buona soluzione. La stessa situazione si ripropone utilizzando altri tipi di metodi espliciti. Si cercano quindi metodi alternativi che risultino più efficienti per la risoluzione di problemi di questo tipo, detti problemi di equazioni stiff.⁵

Due metodi impliciti di particolare interesse sono il *metodo di Eulero implicito* e il *metodo dei trapezi*. Un modo abbastanza semplice per introdurli

⁵In letteratura le equazioni differenziali che non sono efficientemente risolte da metodi espliciti sono indicate con il termine stiff. Non esiste una definizione precisa e rigorosa di equazione stiff. Tale termine si usa in riferimento ad equazioni differenziali per cui la soluzione cercata varia lentamente, ma vi sono soluzioni 'vicine' che variano rapidamente, e quindi il metodo numerico deve usare passi 'piccoli' per produrre risultati soddisfacenti. Per la loro risoluzione si ricorre all'uso di metodi impliciti.

è il seguente. Integrando tra t_k e t_{k+1} l'equazione differenziale $y' = f(t, y)$ si ottiene:

$$y(t_{k+1}) = y(t_k) + \int_{t_k}^{t_{k+1}} f(t, y(t)) dt \quad (2.7)$$

Da un punto di vista numerico per determinare $y(t_{k+1})$ si deve quindi considerare un'approssimazione dell'integrale che compare nell'espressione (2.7). Si tratta, in sostanza, di approssimare l'area del sottografico della curva soluzione nell'intervallo $I_k = [t_k, t_{k+1}]$ con un'area facile da calcolare. Il metodo di Eulero esplicito approssimava tale area con il valore $(t_{k+1} - t_k)f(t_k, y(t_k))$, ovvero con l'area del rettangolo avente per base l'ampiezza dell'intervallo I_k e per altezza il valore della funzione f valutata nel nodo t_k . Si possono ottenere metodi differenti scegliendo in maniera diversa il nodo da utilizzare per la valutazione di f . In particolare, se come nodo si sceglie il punto t_{k+1} si ottiene il seguente metodo numerico:

$$\eta_{k+1} = \eta_k + hf(t_{k+1}, \eta_{k+1}) \quad (2.8)$$

detto **metodo di Eulero implicito**. L'idea di fondo è la stessa del metodo di Eulero esplicito: la curva soluzione viene localmente approssimata con la tangente che, in questo caso, è calcolata nel punto (t_{k+1}, η_{k+1}) . La differenza sostanziale tra metodo di Eulero esplicito e metodo di Eulero implicito è che, nel secondo caso, la determinazione di η_{k+1} dipende tramite $f(t_{k+1}, \eta_{k+1})$ anche da se stessa e non solo dal valore della soluzione nel nodo precedente. L'integrale in (2.7) può essere meglio approssimato dal valore $\frac{1}{2}(t_{k+1} - t_k)[f(t_k, y(t_k)) + f(t_{k+1}, \eta_{k+1})]$ che esprime l'area del trapezio avente l'altezza pari all'ampiezza dell'intervallo I_k e basi pari al valore di f valutata in t_k e t_{k+1} . Con questa approssimazione dell'integrale si ottiene il metodo:

$$\eta_{k+1} = \eta_k + \frac{h}{2}[f(t_k, \eta_k) + f(t_{k+1}, \eta_{k+1})] \quad (2.9)$$

noto come **metodo dei trapezi**.

Sia il metodo di Eulero implicito che il metodo dei trapezi sono metodi convergenti e hanno il vantaggio, rispetto ai metodi espliciti, di presentare una maggior stabilità nella risoluzione di equazioni stiff e di essere quindi

metodi più veloci a parità di precisione richiesta sulla soluzione numerica. Tuttavia sono svantaggiosi dal punto di vista del costo computazionale, in quanto a ogni iterazione è necessaria la risoluzione di una equazione che in generale non è lineare (a meno che non sia lineare la funzione $f(t, y)$).

La figura 2.3 mostra le tre diverse approssimazioni dell'integrale che compare nell'identità (2.7) nei tre metodi appena discussi.

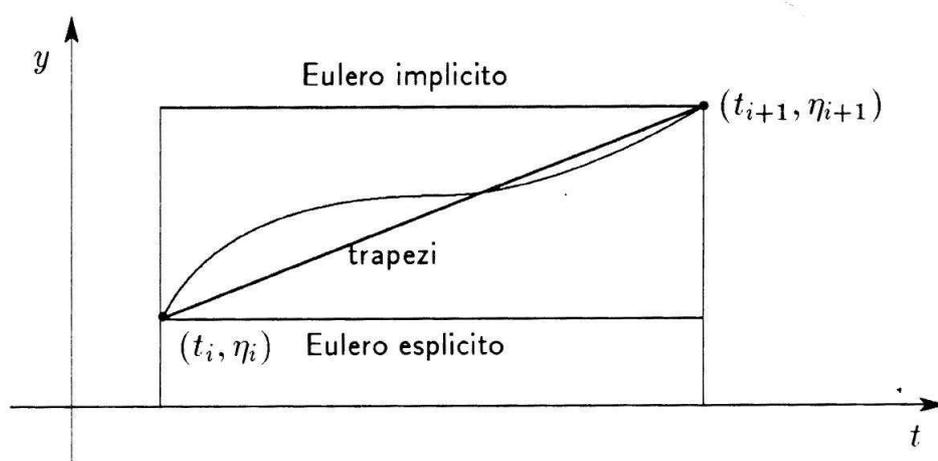


Figura 2.3: Metodo di Eulero esplicito ed implicito e metodo dei trapezi per l'approssimazione dell'integrale dell'identità (2.7).

Anche per i metodi di Runge-Kutta si può definire un analogo implicito. In generale, un **metodo di Runge-Kutta implicito** a m -stadi è definito da:

$$\begin{cases} \eta_{k+1} = \eta_k + h\Phi(t_k, \eta_k) \\ \Phi(t, \eta) = \sum_{r=1}^m c_r K_r \\ K_r = f(t + ha_r, y + h \sum_{s=1}^m b_{rs} K_s), \quad r = 1, \dots, m \end{cases} \quad (2.10)$$

Matlab contiene alcune funzioni per la risoluzione di ODE basate sui metodi di Runge-Kutta sia espliciti che impliciti; tra queste ci sono le function ode45 e ode23 basate su metodi espliciti, e la function ode23tb che implementa un metodo di Runge-Kutta implicito.

2.3 Problemi ai valori al contorno

I problemi a valori al contorno, generalmente indicati in letteratura con la sigla BVP, sono definiti da equazioni differenziali ordinarie per cui viene specificato il valore della soluzione per più valori della variabile indipendente t .

In questo paragrafo ci occuperemo di analizzare una particolare tipo di BVP, generalmente chiamati *problemi ai limiti* del primo ordine, dove le condizioni al contorno sono specificate agli estremi dell'intervallo di integrazione (ovvero l'intervallo su cui si calcola la soluzione). Questo tipo di problemi si presenta nella forma:

$$\begin{cases} y'(t) = f(t, y(t)) & \text{con } a \leq t \leq b \\ y(a) = \alpha & y(b) = \beta \end{cases} \quad (2.11)$$

Talvolta le condizioni ai limiti possono assumere forme diverse, ad esempio del tipo $k_1y(a) + k_2y'(a) = \alpha$ e $l_1y(b) + l_2y'(b) = \beta$, o anche forme più complicate di tipo non lineare. In sostanza, ciò che caratterizza i problemi ai limiti rispetto ai problemi a valori iniziali, è il fatto che la soluzione dell'equazione differenziale in (2.11) viene individuata imponendo che essa verifichi delle condizioni assegnate in punti distinti.

Nel caso dei problemi a valori iniziali si è detto in precedenza che, sotto opportune condizioni di regolarità della funzione f , vale un teorema di esistenza e unicità per la soluzione. Per i problemi ai limiti, invece, questo non è un risultato valido: non tutti i problemi ammettono soluzione e quando esiste non è detto che sia unica.

Esistono diversi metodi numerici per la risoluzione di problemi BVP. I più comuni sono noti come *metodi shooting* che riconducono il problema alla risoluzione di una successione di opportuni problemi a valori iniziali e di equazioni algebriche non lineari. Tuttavia questi metodi richiedono spesso la risoluzione di problemi a valori iniziali instabili, ovvero per cui la soluzione calcolata non riesce a riprodurre fedelmente il comportamento della soluzione esatta a causa di eccessive oscillazioni. Per questo motivo

il risolutore di MATLAB che utilizzeremo nel capitolo 4 per la risoluzione di problemi di questo tipo, che emergono dalla modellizzazione matematica degli effetti chemioterapici, non impiega una logica del tipo shooting, ma è un *metodo di collocazione*. Concettualmente il metodo di collocazione si basa sulla minimizzazione della funzione residuo a cui viene imposto di passare attraverso lo zero in un numero finito di punti discreti, detti punti di collocazione, del dominio $[a, b]$. La scelta di tali punti è importante in quanto in ciascun punto di collocazione alle ‘trial functions’, usate per definire la soluzione approssimata, è richiesto di soddisfare l’equazione differenziale esattamente. Generalmente per una equazione differenziale di ordine M vengono scelti polinomi di grado $(2M - 1)$ ed M punti di collocazione vicini alle radici del polinomio di Legendre⁶ di grado M . La function *bvp4c.m* di MATLAB implementa un metodo di collocazione, i cui principi vengono qui di seguito illustrati.

Consideriamo il problema ai limiti

$$y'(t) = f(x, y)$$

soggetto per $a \leq t \leq b$ alla condizione ai bordi non lineare espressa dalla funzione

$$g(y(a), y(b)) = 0$$

Come soluzione approssimata si cerca una funzione continua $S(t)$ la cui forma è un polinomio di terzo grado su ogni sottointervallo $[t_n, t_{n+1}]$, dove si è suddiviso l’intervallo di partenza $[a, b]$ in una sua partizione $a = t_0 \leq t_1 \leq \dots \leq t_N = b$. La soluzione approssimata $S(t)$ è determinata in modo da soddisfare le condizioni

$$g(S(a), S(b)) = 0 \tag{2.12}$$

⁶La forma generica per un polinomi di Legendre di grado n è

$$P_n(x) = \frac{1}{2^n n!} \frac{d^n}{dx^n} [(x^2 - 1)^n]$$

I primi polinomi di Legendre fino al terzo grado sono: $P_0(x) = 1$, $P_1(x) = x$, $P_2(x) = \frac{1}{2}(3x^2 - 1)$ e $P_3(x) = \frac{1}{2}(5x^3 - 3x)$.

e inoltre agli estremi di ogni sottointervallo e nei rispettivi punti medi, valgono le seguenti uguaglianze:

$$\begin{aligned} S'(t_n) &= f(t_n, S(t_n)) \\ S'(\frac{t_n+t_{n+1}}{2}) &= f(\frac{t_n+t_{n+1}}{2}, S(\frac{t_n+t_{n+1}}{2})) \\ S'(t_{n+1}) &= f(t_{n+1}, S(t_{n+1})) \end{aligned} \quad (2.13)$$

Perciò per determinare su ogni sottointervallo della partizione il polinomio cubico che approssima la soluzione si deve risolvere il sistema di equazioni algebriche non lineari che si ottiene dalle condizioni (2.12) e (2.13). L'unione delle soluzioni calcolate sui vari sottointervalli costituisce la soluzione approssimata del problema. In pratica, come per i metodi shooting, in (2.13) il problema è stato ricondotto alla soluzione di una successione di problemi ai valori iniziali definiti sulla partizione dell'intervallo di partenza $[a, b]$; sostituendo in modo opportuno la forma generica per un polinomio di terzo grado $S(t) = at^3 + bt^2 + ct + d$ e la corrispondente derivata prima si ottiene un sistema di equazioni algebriche. La principale differenza con i metodi classici consiste nel fatto che, nel nostro caso, la soluzione esatta $y(t)$ è approssimata tenendo in costante considerazione i valori ai bordi dell'intervallo $[a, b]$. La condizione (2.12) è caratteristica del metodo di collocazione alla base della function *bvp4c.m* ed è ciò che la distingue e le conferisce maggiore stabilità nel calcolo della soluzione approssimata. Nei metodi tradizionali, infatti, non considerando durante tutto il processo le condizioni sui bordi, può succedere che quando si considerano problemi ai valori iniziali instabili, la soluzione approssimata calcolata sul sottointervallo corrispondente 'esploda', assumendo valori molto grandi in valore assoluto. Questo si ripercuote sulle soluzioni determinate sui sottointervalli successivi, e quindi sulla soluzione globale.

Dal momento che un problema BVP può avere più di una soluzione, l'utilizzo della function *bvp4c.m* richiede di indicare inizialmente un'ipotesi della soluzione desiderata per determinare così la soluzione approssimata più vicina alle nostre aspettative. L'algoritmo prevede anche un controllo di accettabilità sulla soluzione approssimata; infatti, vengono calcolati i residui:

$$r(t) = S'(t) - f(t, S(t))$$

$$g(S(a), S(b))$$

Se i residui sono nulli o uniformemente piccoli per ogni t_n della partizione, la soluzione calcolata è una buona approssimazione di quella esatta. In caso contrario, l'algoritmo non è stato efficiente nella risoluzione del problema e questo potrebbe dipendere anche da una cattiva ipotesi iniziale sulla soluzione.

Capitolo 3

Modello di Fister-Panetta

3.1 Aspetti Introduttivi

Il modello che illustreremo è stato presentato per la prima volta da Renee Fister e Charl Panetta [5] e costituisce un modello per la crescita delle cellule tumorali tenendo conto di possibili trattamenti di tipo chemioterapico. Esso è costituito da una semplice equazione differenziale ordinaria

$$\frac{dN(t)}{dt} = rN(t)F(N(t)) - G(N(t), t) \quad (3.1)$$

Elenchiamo schematicamente gli elementi che compaiono in questa equazione.

- $N(t)$ è una funzione che rappresenta il volume del tumore all'istante t .
- r è un parametro che esprime il tasso di crescita tumorale.
- $F(N)$ è una funzione di crescita che tiene conto della taglia massima del tumore, che nel seguito indicheremo con Θ . Essa esprime in termini matematici un 'tasso di correzione' rispetto al tasso di crescita potenziale r tenendo conto che la crescita della massa tumorale è limitata superiormente da Θ e questo influisce sull'effettiva crescita del tumore.
- $G(N, t)$ è una funzione che descrive gli effetti farmacocinetici e farma-

codinamici¹ sul sistema. Viene spesso indicata come $G(N, u(t))$, dove $u(t)$ è un fattore di controllo che esprime l'azione farmacodinamica del farmaco: $u(t) = 0$ vuol dire che il farmaco non ha effetto; $u(t) > 0$ implica la forza della terapia farmacologica utilizzata.

Notiamo esplicitamente che $\frac{dN}{dt}$ esprime la variazione istantanea sul volume della massa tumorale e la risoluzione dell'equazione (3.1) porta quindi a determinare $N(t)$ e a prevedere quale sarà l'evoluzione temporale nel volume del tumore. Nel seguito supporremo che la crescita tumorale segua la legge di Gompertz, ovvero che la funzione $F(N)$ sia del tipo:

$$F(N) = \ln \frac{\Theta}{N} \quad (3.2)$$

Il *modello di Gompertz* è un modello continuo proposto per la prima volta nel 1825 in ambito assicurativo, per quantificare l'aspettativa di vita di una persona e impostare in modo opportuno le polizze di assicurazioni sulla vita. Esso è generalmente espresso tramite l'equazione differenziale ordinaria:

$$\frac{dX(t)}{dt} = rX(t) \ln \frac{K}{X} \quad (3.3)$$

In seguito fu utilizzato prevalentemente per la modellizzazione della dinamica di una popolazione, ovvero per descrivere in termini matematici la crescita del numero di individui che compongono una popolazione di animali della stessa specie. In questo caso la variabile $X(t)$ indica il numero di individui, r un tasso di crescita medio e K il numero di individui della popolazione quando si trova all'equilibrio. In generale questo modello può essere utilizzato nei vari ambiti scientifici per modellizzare quei sistemi che sono caratterizzati da una crescita iniziale lenta e con valore asintotico di equilibrio². Nel 1964, Anna Kane Laird³ propose per la prima volta di applicare il modello alla

¹La farmacodinamica è lo studio degli effetti biochimici e fisiologici dei farmaci sull'organismo, ed il loro meccanismo d'azione. La farmacocinetica, al contrario, studia gli effetti che i processi dell'organismo hanno sul farmaco (assorbimento, distribuzione, metabolismo, eliminazione).

²Si veda la figura 3.1.

³A.K LAIRD, (1964) Dynamics of tumor growth, *British journal of cancer*, 18(3), pp.490-502.

crescita di una popolazione di cellule tumorali, verificando che la soluzione di questa equazione produceva risultati soddisfacenti in termini di compatibilità con dati sperimentali. Il modello (3.1), considera come gli effetti terapeutici modificano la crescita tumorale prevista dal modello di Gompertz.

Per quanto riguarda $G(N, u(t))$, Fister e Panetta ipotizzarono ed esaminarono tre possibili strategie di *cell-kill*⁴:

1. $G(N) = \delta u(t)N$, detta *ipotesi log-kill di Skipper*.
2. $G(N) = \delta u(t) \frac{N}{K+N}$, noto come *modello di E_{max}* .
3. $G(N) = \delta u(t)F(N)$, chiamata *ipotesi di Norton-Simon*.

In tutte e tre le ipotesi, δ è un parametro che modella la dose di farmaco somministrata.

Il primo approccio, considera che il numero di cellule tumorali uccise è direttamente proporzionale alla massa tumorale, ovvero la terapia è più efficace quando il tumore è esteso. Questa ipotesi, presentata per la prima volta nel 1964 da Skipper⁵ si basa su alcuni esperimenti in vitro condotti sulla *leucemia murina cell-line L1210* e afferma che, fissata una dose di somministrazione del farmaco (o del cocktail di farmaci), la riduzione della massa tumorale di un cancro esteso avviene più velocemente rispetto a una massa tumorale istologicamente dello stesso tipo, ma di dimensioni piccole.

La seconda ipotesi, invece, tiene conto di un effetto di saturazione molto diffuso tra i trattamenti chemioterapici. Molti dei farmaci utilizzati nella chemioterapia, infatti, devono essere metabolizzati da specifici enzimi prima di essere attivati. Si tiene quindi conto del fatto che il numero di enzimi che possono svolgere questa funzione sono presenti in quantità limitata e quindi con il passare del tempo diminuisce la loro disponibilità numerica; in

⁴Letteralmente ‘cell-kill’ vuol dire ‘uccisione cellulare’ e sta ad indicare l’effetto della terapia sulla morte delle cellule tumorali.

⁵F. SCHABEL, JR. H. SKIPPER, & W. WILCOX, (1964) Experimental evaluation of potential anticancer agents. XIII. On the criteria and kinetics associated with curability of experimental leukemia, *Cancer Chemo. Rep.*, 25, pp.1-111.

altri termini diminuisce il potere di efficacia del trattamento terapeutico man mano che gli enzimi si legano con le molecole del farmaco. Holford e Shiner⁶, che per primi proposero questo effetto di saturazione nel 1981, descrissero questo effetto in termini di una funzione della forma di Michaelis-Menten, ovvero

$$f(N) = \frac{N}{K + N}$$

La terza ipotesi, infine, proposta per la prima volta da Norton e Simon nel 1977⁷, si fonda sull'inconsistenza dell'ipotesi di Skipper rispetto ad osservazioni cliniche sui *linfomi di tipo Hodgkin* e *leucemie acute di linfoblasti*. Queste patologie, infatti, mostravano una risposta maggiore alla terapia quando il tumore era ancora di taglia piccola ma in forte crescita. Matematicamente, questo fatto si traduce nel considerare l'efficacia della terapia direttamente proporzionale alla funzione di crescita $F(N)$, che, essendo di tipo gompertziano, è caratterizzata da una forte crescita iniziale seguita da una crescita lenta.

Fister e Panetta si sono occupati di analizzare l'equazione (3.1) sotto ciascuna delle tre ipotesi, individuando con tecniche di *controllo ottimale* la strategia di chemioterapia migliore. Si intende dire che per ciascuna ipotesi, viene determinata la terapia farmacologica che minimizza la massa tumorale e il costo, in termini di quantità totale di farmaco somministrato durante l'intero periodo di terapia. La possibilità di prevedere la strategia chemioterapica che risponde meglio a requisiti di efficacia ed efficienza è una delle principali motivazioni per lo studio di modelli matematici a sostegno della ricerca contro il cancro. Per il momento, interrompiamo un'analisi del modello in questo senso per assumere altre prospettive di studio.⁸

⁶N. HOLFORD & L. SHEINER, (1981) Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling in vivo, *CRC Crit. Rev. Bioeng.*, 5, pp.273-322.

⁷L. NORTON & R. SIMON, (1977) Tumor size, sensitivity to therapy, and design of treatment schedules, *Cancer Treat. Rep.*, 61, pp.1307-1317.

⁸L'analisi di controllo ottimale è rimandata al capitolo successivo.

3.2 Limite superiore per il modello di Fister-Panetta

In questo paragrafo ci occuperemo di analizzare l'equazione (3.1) nel caso in cui il termine $G(N, t)$ è nullo o, equivalentemente, considereremo la situazione in cui non esistono trattamenti terapeutici adatti che possano essere utilizzati. In definitiva, si vuole determinare qual è lo sviluppo temporale della massa tumorale in assenza di un trattamento e quindi fornire un procedimento risolutivo per il modello di Gompertz.

Al fine di rendere più facile la trattazione analitica successiva, portiamo il modello a una scala di osservazione più comoda operando una normalizzazione sulla funzione incognita del modello mediante la sostituzione

$$N = \frac{N}{\Theta}$$

dove Θ ricordiamo che rappresenta la taglia massima per il tumore. Con questa sostituzione si ha che $N(t)$ è una funzione definita da:

$$N : [0, +\infty) \rightarrow (0, 1)$$

e inoltre, dalla normalizzazione e da (3.2), segue

$$F(N) = \ln \frac{1}{N}$$

Assumiamo, formalmente, che $N(0) = N_0$. Conduciamo quindi un'analisi generica per la risoluzione del problema a valori iniziali

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rN \ln \frac{1}{N} \\ N(0) = N_0 \end{cases} \quad (3.4)$$

Lemma 2. *Si consideri il problema a valori iniziali $\frac{df(t)}{dt} = -rf(t)$ con $f(0) = f_0$. Allora $f(t) = f_0 e^{-rt}$.*

Dimostrazione. L'equazione

$$\frac{df(t)}{dt} = -rf(t)$$

è equivalente a

$$\frac{f'(t)}{f(t)} = -r$$

Integrando entrambi i membri⁹ si ha

$$\int \frac{f'(t)}{f(t)} dt = \int -r dt;$$

$$\ln f(t) + c_1 = -rt + c_2$$

dove c_1 e c_2 sono costanti il cui contributo può essere indicato globalmente da un'unica costante c . Quindi:

$$\ln f(t) = -rt + c;$$

$$f(t) = e^{-rt+c} \Rightarrow f(t) = e^c e^{-rt}$$

Ora, utilizzando la condizione iniziale $f(0) = f_0$ si ricava $f_0 = e^c$ da cui segue la tesi:

$$f(t) = f_0 e^{-rt}$$

□

Proposizione 2. *Si consideri il problema a valore iniziali (3.4). Allora si può concludere che $N(t) = (N_0)e^{-rt}$.*

Dimostrazione. L'equazione differenziale che definisce il problema (3.4) può essere scritta nella forma

$$\frac{N'(t)}{N(t)} = -r \ln N(t)$$

o equivalentemente

$$(\ln N(t))' = -r \ln N(t)$$

Ora, considerando $f(t) = \ln N(t)$ per il lemma precedente si ha:

$$\ln N(t) = \ln N_0 \cdot e^{-rt}$$

da cui segue

$$N(t) = e^{\ln N_0 \cdot e^{-rt}} = (e^{\ln N_0})^{e^{-rt}} = (N_0)^{e^{-rt}}$$

e questo conclude la dimostrazione. □

⁹Questa tecnica risolutiva per ODE è detta per *separazione di variabili*.

Dalla proposizione appena dimostrata possiamo concludere che, in assenza di un trattamento terapeutico, si ottiene una limitazione superiore per il modello di Fister-Panetta espressa dalla funzione:

$$f(t) = (N_0)e^{-rt} \quad (3.5)$$

Si tratta di una doppia funzione esponenziale che modella un fenomeno di crescita del volume del cancro molto rapido e forte, soprattutto nella fase iniziale.

Facciamo alcune osservazioni qualitative sulla curva associata alla funzione di Gompertz (3.5) e riportata in figura 3.1.

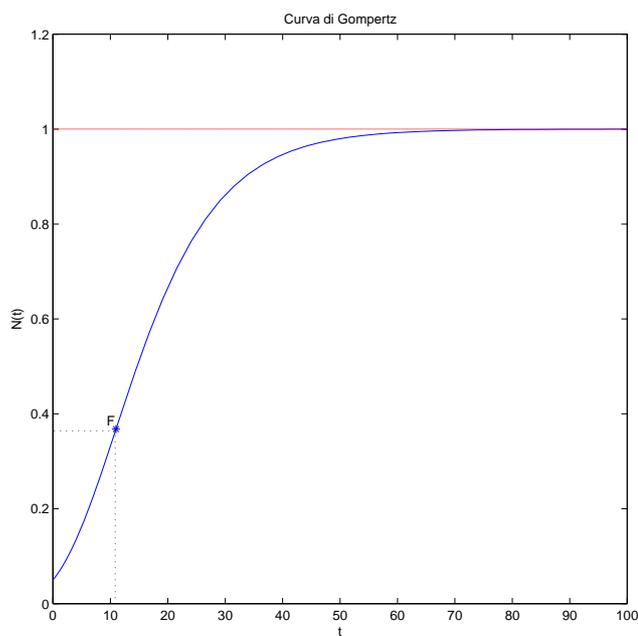


Figura 3.1: Grafico per la soluzione del modello di Gompertz

Essa è caratterizzata da un asintoto orizzontale $N = 1$ che, nel nostro caso, rappresenta la taglia massima del tumore considerando la normalizzazione effettuata all'inizio dell'analisi del problema. La presenza di questo asintoto può essere verificata in modo immediato risolvendo il seguente limite:

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} (N_0)e^{-rt} = 1$$

Essendo $N = 1$ un limite superiore per la massa tumorale per ipotesi, il modello ha senso solo per $N_0 < 1$. In tal caso, possiamo individuare il flesso della funzione $f(t)$ dallo studio della derivata seconda e si ottiene un flesso nel punto

$$t_F = \frac{1}{r} \ln(-\ln N_0)$$

Notiamo esplicitamente che t_F è matematicamente ben definito perché essendo $N_0 < 1$ si ha che $-\ln N_0 > 0$. Da un punto di vista del significato reale, bisogna porre un'altra limitazione ovvero $t_F > 0$ perché non ha senso parlare di tempi negativi; il punto di flesso quindi esiste solo se

$$\frac{1}{r} \ln(-\ln N_0) > 0$$

Risolvendo la disequazione si ottiene

$$N_0 < \frac{1}{e}$$

Dallo studio del segno della derivata seconda si ricava che in t_F la derivata prima $N'(t)$ ha un punto di massimo e quindi corrisponde al momento di massima crescita per il tumore.

3.3 Implementazione del modello di Fister-Panetta

In questo paragrafo ci occuperemo della risoluzione numerica dell'equazione (3.1) per opportune scelte dei parametri che compaiono in questa equazione. In particolare, ci limiteremo ad analizzare alcuni casi in cui l'effetto del trattamento farmaceutico, descritta nel modello di Fister-Panetta dalla funzione $u(t)$, viene supposto costante nel tempo e può quindi essere considerato come un parametro dell'equazione; in pratica, si pone $u(t) = u$. Questa supposizione rappresenta una notevole restrizione rispetto al potere predittivo del modello ed è poco verosimile. Tuttavia essa consente di fare alcune prime

utili osservazioni e di condurre, inizialmente, un'analisi più semplice. Rimandiamo al capitolo successivo per un'analisi più generale del modello, che tenga conto di trattamenti terapeutici più realistici.

Si vogliono risolvere numericamente le equazioni:

$$\frac{dN}{dt} = rN(t) \ln \frac{1}{N(t)} - u\delta N(t) \quad (3.6)$$

$$\frac{dN}{dt} = rN(t) \ln \frac{1}{N(t)} - u \frac{\delta N(t)}{k + N(t)} \quad (3.7)$$

$$\frac{dN}{dt} = rN(t) \ln \frac{1}{N(t)} \cdot [1 - u\delta] \quad (3.8)$$

che rappresentano le equazioni del tipo (3.1) corrispondenti rispettivamente alle ipotesi di *Skipper*, E_{max} e *Norton-Simon*. Per la funzione di crescita $F(N)$ si è utilizzata l'ipotesi (3.2), considerando la normalizzazione sulla funzione incognita $N(t)$.

Riportiamo di seguito l'algoritmo che può essere utilizzato in MATLAB per la risoluzione del problema. Nell'esempio riportato sono stati fissati i valori $\delta = 0.1$ e $k = 1$. Per quanto riguarda il tasso di crescita r , invece, il programma considera due casi: $r = 0.1$ e $r = 0.05$. Infine, l'effetto della terapia u è stato variato e si sono esaminati i casi $u = 0.5$, $u = 1$ e $u = 1.5$; tali valori sono stati scelti in modo arbitrario per testare qualitativamente il modello e i diversi risultati che si ottengono variando i parametri. L'algoritmo che riportiamo esamina il caso di $u = 1$.

```
clear
close all

%tspan= intervallo di tempo in cui si cerca la soluzione
%N0= livello di crescita della massa tumorale all'istante iniziale
%sono stati fissati i parametri dell'equazione nel seguente modo:
% delta=0.1; k=1
% r ed u vengono fissati di volta in volta
```

```

tspan=[0,100];
N0=0.1; %indica una massa tumorale sviluppata al 10% del limite massimo

%definizioni dei secondi membri delle equazioni da risolvere con r=0.1, u=1:
f1=inline('0.1*N*log(1/N)-0.1*N','t','N'); %ipotesi di Skipper
f2=inline('0.1*N*log(1/N)-0.1*N/(1+N)','t','N'); %ipotesi di E_max
f3=inline('0.1*N*log(1/N)*(1-0.1)','t','N'); %ipotesi di Norton-Simon
f=inline('0.1*N*log(1/N)','t','N'); %upper-bound

%risoluzione delle equazioni con la function ode45
[t1,N1]=ode45(f1,tspan,N0);
[t2,N2]=ode45(f2,tspan,N0);
[t3,N3]=ode45(f3,tspan,N0);
[t,N]=ode45(f,tspan,N0);

%grafico delle soluzioni calcolate
subplot(1,2,1)
plot(t1,N1,t2,N2,t3,N3,t,N); title('r=0.1, u=1')
axis([0 100 0 1]); xlabel('t'); ylabel('N(t)'); axis square

%%%%%%r=0.05, u=1
f1=inline('0.05*N*log(1/N)-0.1*N','t','N');
f2=inline('0.05*N*log(1/N)-0.1*N/(1+N)','t','N');
f3=inline('0.05*N*log(1/N)*(1-0.1)','t','N');
f=inline('0.05*N*log(1/N)','t','N');

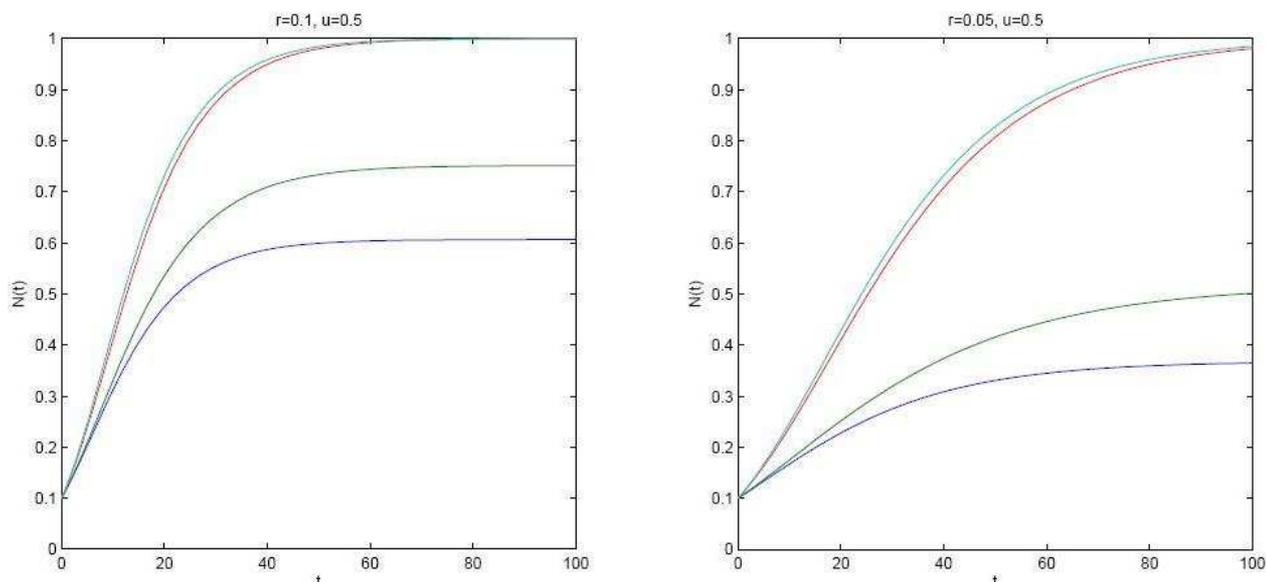
[t1,N1]=ode45(f1,tspan,N0);
[t2,N2]=ode45(f2,tspan,N0);
[t3,N3]=ode45(f3,tspan,N0);
[t,N]=ode45(f,tspan,N0);

```

```
subplot(1,2,2)
plot(t1,N1,t2,N2,t3,N3,t,N); title('r=0.05, u=1')
axis([0 100 0 1]); xlabel('t'); ylabel('N(t)'); axis square

legend('N(t) con ipotesi di Skipper;', 'N(t) con ipotesi di E_{max};',
'N(t) con ipotesi di Norton-Simon;', 'Upper bound per N(t).',
'location', 'South', 'orientation', 'horizontal')
```

La figura 3.2 riporta alcuni output ottenuti mediante l'algoritmo implementato. Essi mostrano i grafici associati alle soluzioni numeriche di ciascuna delle equazioni (3.6), (3.7) e (3.8) al variare dei valori dei parametri r ed u . Facciamo alcune osservazioni qualitative sui risultati ottenuti, che ci permettono di introdurre un primo esempio di analisi legata a un modello matematico per la crescita di cellule tumorali in questa situazione semplificata dalle ipotesi iniziali.



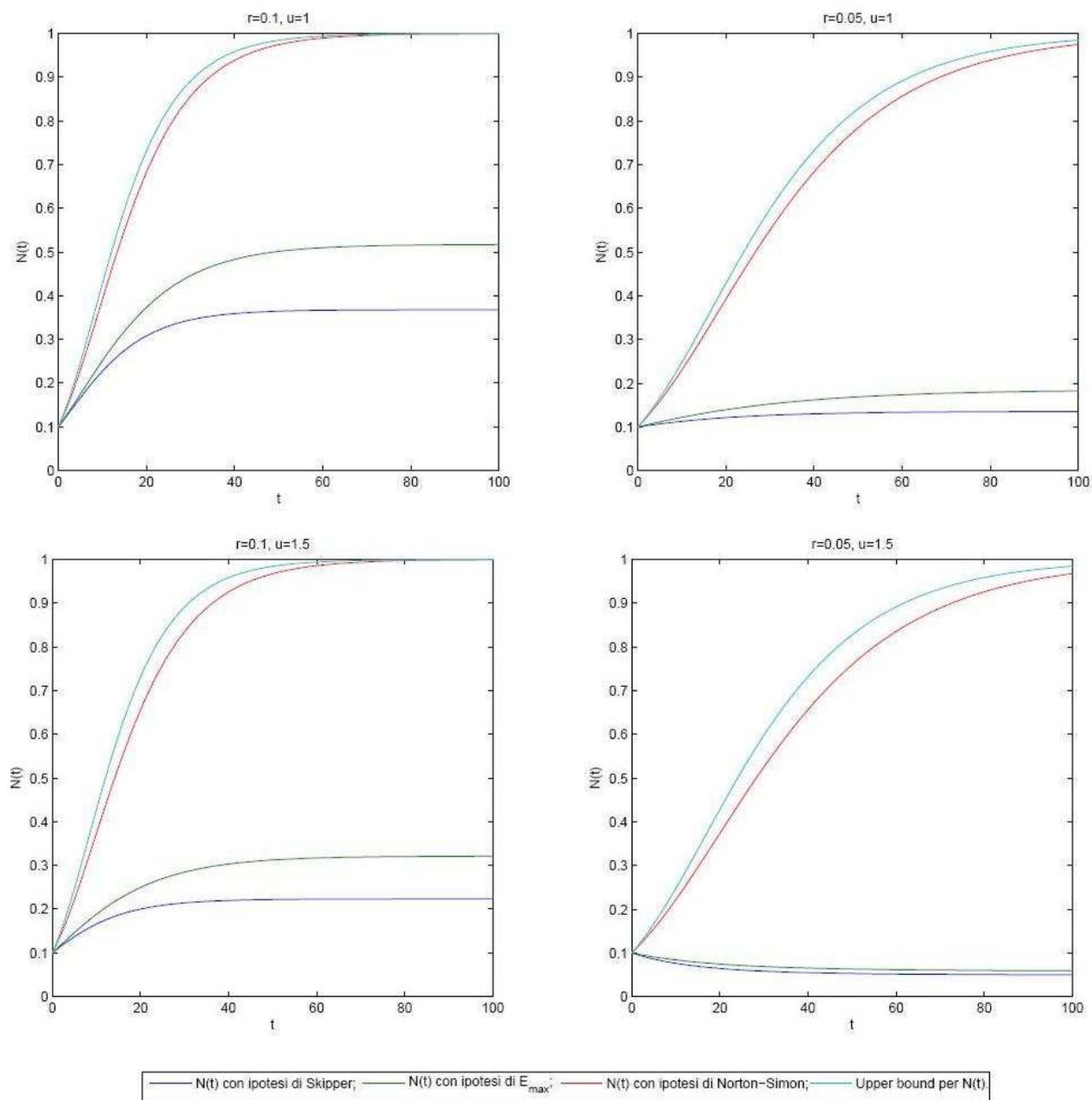


Figura 3.2: Grafici per le soluzioni numeriche delle equazioni (3.6), (3.7), (3.8) e di (3.5).

In azzurro è riportato il grafico della funzione $f(t) = (N_0)e^{-rt}$ che si è visto nel paragrafo precedente essere un limite superiore teorico per il modello di Fister-Panetta. Il risultato ottenuto mediante procedimenti di carattere analitico sono confermati dal risultato numerico, come mostrano i grafici riportati, in quanto nessuna delle soluzioni determinate in corrispondenza delle tre ipotesi sugli effetti farmacocinetici e farmacodinamici della terapia supera questo valore di soglia. In effetti, la soluzione di *upper-bound* (3.5) è ottenuta dalla risoluzione del problema (3.4) dove si è posto $u = 0$, ovvero si è supposto che l'efficacia del trattamento terapeutico sia nulla e quindi, la crescita della massa tumorale non è rallentata da nessun termine se non dal fatto che si è assunto un valore massimo per la sua espansione, indicato con Θ . Rappresenta quindi il massimo sviluppo possibile per la massa tumorale. Più interessante è il confronto tra le soluzioni ottenute al variare dell'ipotesi di partenza di cell-kill.

A parità di valori scelti per i parametri che definiscono il modello, la soluzione che esprime il risultato meno soddisfacente, o in altri termini che descrive una crescita del tumore più rapida e incontrollata, è quella che si ottiene con l'ipotesi di Norton-Simon, rappresentata dalla curva rossa. In pratica, il modello prevede che le tipologie di cancro per cui l'ipotesi di Norton-Simon è veritiera, come ad esempio i linfomi di tipo Hodgkin, hanno una probabilità di cura più bassa e infatti la soluzione determinata è molto vicina al limite superiore del modello.

L'ipotesi a cui si associa il risultato migliore, invece, è quella di Skipper. Essa è in effetti l'ipotesi meno restrittiva sulle potenzialità della terapia, perché non limita l'efficacia con effetti di saturazione (ipotesi di E_{max}) o con l'aumentare delle cellule tumorali (ipotesi di Norton-Simon).

Si noti infine che all'aumentare del valore del parametro di controllo u sulla farmacodinamica della terapia, si ha un generale miglioramento qualitativo delle soluzioni determinate, nel senso che, come si poteva prevedere, si hanno risultati clinici più soddisfacenti. Nel caso particolare di $u = 1.5$, la soluzione calcolata per le ipotesi di Skipper ed E_{max} portano a una diminuzione della

massa tumorale rispetto al valore di partenza.

L'analisi condotta evidenzia quale sia il potere predittivo del modello di Fister-Panetta proposto. Punto chiave diventa ora capire se il modello è una buona approssimazione della realtà, ovvero se i risultati che si prevedono teoricamente sono confermati da osservazioni cliniche sperimentali. Allo stesso tempo, è importante individuare le strategie numeriche e statistiche per l'individuazione dei giusti parametri che definiscano il modello. Ancora più interessante, come detto in precedenza, è il caso in cui il fattore di controllo u non viene considerato una costante ma una funzione $u(t)$ per la quale si cerca di stimare la forma ottimale ai fini del trattamento chemioterapico. Di quest'ultimo aspetto ci occuperemo nel capitolo successivo.

Capitolo 4

Controllo ottimo per strategie chemioterapiche

4.1 Introduzione al problema di controllo in chemioterapia

In questo capitolo si vuole mostrare un esempio di strategia di lavoro a partire dal modello di Fister-Panetta. In pratica, a titolo di esempio, riporteremo una proposta di analisi del modello dal punto di vista del controllo ottimo. I problemi di ottimizzazione trovano largo impiego in molti settori scientifici e tecnologici perché la loro risoluzione permette, stabilito un obiettivo iniziale di minimizzazione o massimizzazione di certe quantità, di individuare la strategia migliore. Nel nostro caso, si vogliono minimizzare sia il volume del tumore sia il livello di tossicità a cui è sottoposto il paziente. Da un punto di vista matematico, la risoluzione di questi problemi richiede la conoscenza di metodi specifici di controllo ottimo che difficilmente appartiene al bagaglio culturale di studenti liceali. Tuttavia, si è ritenuto utile presentare questo tipo di approfondimento per mostrare le potenzialità del modello di Fister-Panetta e, in particolare, l'utilità che un modello di questo tipo può avere nella ricerca per la cura del cancro. Nel capitolo successivo presenteremo una proposta di come introdurre anche gli studenti a un per-

corso in questa direzione tralasciando gli aspetti più tecnici. Proprio perché i tecnicismi di calcolo e del controllo ottimo non rientrano tra gli obiettivi di questa tesi, talvolta saranno indicati solo qualitativamente i passaggi dimostrativi. Seguirà invece un'analisi dei risultati ottenuti per via numerica e una loro interpretazione anche da un punto di vista della ricerca clinica, per mettere in luce quali sono i contributi e le prospettive di sviluppo e ricerca che la matematica porta in questo campo.

Per ciascuna delle tre equazioni associate al modello di Fister-Panetta e presentate nel capitolo precedente, si vuole determinare la strategia terapeutica più efficiente per ridurre o eliminare la massa tumorale o, in altri termini, si cerca la funzione di controllo $u(t)$ corrispondente alla strategia terapeutica che permette la somministrazione della minor quantità possibile di farmaco per raggiungere l'effetto desiderato di riduzione, o eliminazione, della neoplasia. Questo tipo d'indagine è interessante perché limitando la dose di farmaco somministrata si limitano anche gli effetti tossici della terapia sul paziente.

Per un'analisi di questo tipo si procede nel seguente modo:

1. Si costruisce un modello matematico che descriva l'effetto della terapia sulla dinamica del tessuto cellulare del tumore. Questo vuol dire scegliere un particolare modello di accrescimento cellulare e anche tradurre in termini matematici l'efficacia del farmaco sul tessuto. Nel caso del modello di Fister-Panetta si è scelto il modello di crescita Gompertziana e l'efficacia del farmaco è modellizzata secondo le tre ipotesi di *Skipper*, E_{max} e *Norton-Simon*.
2. Sulla base di osservazioni sperimentali si stabiliscono i limiti di validità del modello.
3. Il modello matematico viene assunto come modello rappresentativo del fenomeno reale e diventa il *sistema di stato* del fenomeno di controllo.

4. Si definisce l'obbiettivo da raggiungere, definendo in modo opportuno un criterio J .

Il punto (1) è stato presentato e trattato nel capitolo precedente. Il punto (2) lo tralasciamo supponendo che il modello sia già stato validato dagli autori che l'hanno proposto. Possiamo quindi assumere che il modello di Fister-Panetta sia una rappresentazione del fenomeno reale e ci occuperemo ora di trattare il punto (4). In particolare, l'analisi di controllo viene condotta secondo due criteri:

$$J_\alpha(u) = \int_0^T [a(N - N_d)^2 + bu^2] dt \quad (4.1)$$

dove la 'vicinanza' della massa tumorale a quella desiderata N_d e la funzione di controllo $u(t)$ sono minimizzate sulla classe delle funzioni non negative e misurabili. I parametri positivi a e b rappresentano invece il peso di ciascuno dei due addendi che definiscono la funzione obbiettivo. Questo criterio, applicato in numerosi problemi di controllo ottimale, è noto come *criterio quadratico*.

Il secondo criterio considerato è:

$$J_\beta(u) = aN(t) + b \int_0^T u(t) dt \quad (4.2)$$

nel quale la massa tumorale alla fine del trattamento terapeutico (il primo addendo) e la tossicità, espressa dal secondo addendo in termini dell'area sotto la curva della concentrazione del farmaco, sono minimizzate sulla classe delle funzioni di controllo non negative e misurabili. Anche nella definizione del criterio (4.2) i parametri a e b svolgono la funzione descritta per il criterio (3.1).

Più precisamente, la funzione di controllo che si determina dalla minimizzazione dei due criteri fissati come obbiettivo viene cercata nella classe delle funzioni di controllo ammissibili definita per J_α dall'insieme:

$$U = \{u \text{ misurabile} \mid 0 \leq u(t), t \in [0, T]\} \quad (4.3)$$

e per J_β da:

$$V = \{u \text{ misurabile} \mid 0 \leq u(t) \leq M, t \in [0, T]\} \quad (4.4)$$

Nei due paragrafi successivi presenteremo i punti chiave per l'analisi di controllo in riferimento ai due criteri suddetti.

4.2 Controllo non lineare

4.2.1 Teoremi di esistenza

Ci occuperemo in questo paragrafo di risolvere il problema di controllo definito da ciascuna delle equazioni (3.6), (3.7) e (3.8) rispetto al primo criterio definito (4.1). Per ciascuna delle tre equazioni differenziali fissiamo la condizione iniziale $N(0) = N_0$ e per comodità indichiamo i tre problemi associati a ciascuna delle tre equazioni appena indicate rispettivamente con P1, P2 e P3. Lo scopo dell'analisi è determinare la funzione di controllo $u^* \in U$ tale che

$$\min_{u \in U} J_\alpha(u) = J_\alpha(u^*)$$

Osserviamo innanzitutto che vale il seguente teorema di esistenza di soluzioni limitate per ciascuno dei problemi P1, P2 e P3.

Teorema 3. *Per ogni $u \in U$ esiste una soluzione limitata per ciascuno dei problemi P1, P2 e P3.*

Dimostrazione. Si considerano le seguenti equazioni differenziali in relazione ai problemi P1, P2 e P3. Le variabili di stato $N_1(t)$, $N_2(t)$ e $N_3(t)$ rappre-

sentano delle soprasoluzioni¹ per i problemi P1, P2 e P3.

$$\begin{aligned}\frac{dN_1}{dt} &= r \\ \frac{dN_2}{dt} &= r + u(t)\delta N_2 \\ \frac{dN_3}{dt} &= -rN_3 \ln N_3(1 - u(t)\delta)\end{aligned}$$

Considerando $0 \leq t \leq T$ si può vedere che:

$$\begin{aligned}N_1(t) &\leq rT + N_0 \\ N_2(t) &\leq (N_0 + rT)e^{\delta \int_0^T u(s)ds} \\ N_3(t) &\leq N_0^{e^{-rT+r\delta} \int_0^T u(s)ds}\end{aligned}$$

Poiché $u(t) \in U$, ovvero è misurabile e non negativa, si ha che N_1 , N_2 e N_3 sono superiormente limitate. Applicando un principio di massimo e il teorema di esistenza di una soluzione per equazioni differenziali non lineari si può concludere che ciascuno dei problemi P1, P2 e P3 ammette una soluzione superiormente limitata. \square

Dall'esistenza di una soluzione limitata per ciascuna delle equazioni che definiscono i problemi P1 P2 e P3, segue il seguente teorema sull'esistenza di un controllo ottimo.

Teorema 4. *Si consideri il funzionale obiettivo $J_\alpha(u) = \int_0^T [a(N - N_d)^2 + bu^2]dt$ dove*

$$u \in U = \{u \text{ misurabile } | 0 \leq u(t), t \in [0, T]\}$$

Allora esiste un controllo ottimo u^ associato a ciascuno dei problemi a valori iniziali P1, P2 e P3 tale che $\min_{u \in U} J_\alpha(u) = J_\alpha(u^*)$*

¹Dato un problema di Cauchy del tipo

$$\begin{cases} y'(t) = f(t, y) \\ y(t_0) = y_0 \end{cases}$$

si dice che $y_+(t)$ è una *soprasoluzione* se, per ogni $t > t_0$ vale

$$y_+(t) > y(t)$$

Dimostrazione. Per la dimostrazione utilizziamo un teorema sull'esistenza di un controllo ottimo presentato da Fleming e Rishel [6]. Tale teorema, applicato alla situazione che stiamo esaminando, afferma che l'esistenza del controllo ottimo u^* è garantita se valgono le seguenti condizioni:

1. Esistono almeno una condizione iniziale t_0 e una funzione di controllo u nell'insieme dei controlli ammissibili per cui ciascuna delle equazioni in P1, P2 e P3 ammette soluzione.
2. L'insieme dei controlli ammissibili U è chiuso e convesso.
3. Il secondo membro di ciascuna delle equazioni di P1, P2 e P3 è continuo, limitato superiormente da una somma del controllo u e della funzione di stato $N(t)$, e può essere scritto come funzione lineare di u con coefficienti dipendenti dal tempo t e dalla funzione di stato $N(t)$.
4. La funzione integranda di $J_\alpha(u)$ è convessa in U ed è limitata inferiormente da $-c_2 + c_1|u|^\eta$ con $c_1 > 0$ e $\eta > 1$.

Verifichiamo quindi la validità di queste quattro condizioni da cui segue la tesi del teorema.

La parte (1) è garantita dal teorema 3. Inoltre per definizione, U è chiuso e convesso e quindi anche la (2) è verificata.

Per dimostrare la validità della condizione (3) consideriamo il secondo membro di ciascuna delle tre equazioni che definiscono i problemi P1, P2 e P3:

$$\begin{aligned} f(t, N(t), u(t)) &= rN \ln \frac{1}{N} - \delta N u(t) \\ g(t, N(t), u(t)) &= rN \ln \frac{1}{N} - \frac{\delta N}{k+N} u(t) \\ h(t, N(t), u(t)) &= rN \ln \frac{1}{N} - \delta r N \ln \frac{1}{N} \cdot u(t) \end{aligned}$$

Essendo $N(t) > 0$ per il suo significato biologico, le funzioni f , g e h sono continue in t , u e N perché ottenute da somma e composizione di funzioni continue. Inoltre esse sono già scritte come funzioni lineari di u con parametri dipendenti dal tempo e dalla funzione di stato N . Rimane quindi da verificare l'esistenza del limite superiore. Per farlo si utilizzano le limitazioni

individuate su N_1 , N_2 e N_3 nella dimostrazione del teorema precedente. Si ricava:

$$\begin{aligned} |f(t, N(t), u(t))| &\leq |rN \ln \frac{1}{N}| + |rN(t)u(t)| \\ &\leq r + \delta|u(t)|(N_0 + rT) \\ &\leq C_1(1 + |u(t)| + |N(t)|) \end{aligned}$$

dove C_1 dipende da r , δ , N_0 e T .

$$\begin{aligned} |g(t, N(t), u(t))| &\leq |rN \ln \frac{1}{N}| + |\frac{\delta N}{k+N}u(t)| \\ &\leq r + \delta|u(t)| \\ &\leq r + \delta|u(t)| + |N(t)| \end{aligned}$$

e

$$\begin{aligned} |h(t, N(t), u(t))| &\leq |rN \ln \frac{1}{N}| + |\delta rN(t) \ln \frac{1}{N} \cdot u(t)| \\ &\leq r + \delta r|u(t)| \\ &\leq C_2(1 + |u(t)| + |N(t)|) \end{aligned}$$

dove C_2 dipende da r e δ . Quindi il secondo membro di ciascuna delle tre equazioni è superiormente limitato da una opportuna somma del controllo $u(t)$ e della funzione di stato $N(t)$.

Rimane da provare il punto (4). Per la limitazione inferiore è sufficiente osservare che

$$a(N - N_d)^2 + bu^2 \geq bu^2 \geq -c + bu^2$$

con $c > 0$. Inoltre in U la funzione integranda è sempre convessa per come è definita e questo conclude la verifica delle quattro condizioni sufficienti per l'esistenza di un controllo ottimo. \square

4.2.2 Caratterizzazione del controllo ottimo

Avendo dimostrato l'esistenza di un controllo ottimo per ciascuno dei problemi P1, P2 e P3 possiamo ora cercare una loro espressione analitica. Di seguito trattiamo in modo completo la caratterizzazione di un controllo ottimo per P3; per gli altri problemi si procede in modo analogo.

Definiamo la Lagrangiana associata a $J_\alpha(U)$ sotto i vincoli di P3:

$$L(N, u, \lambda_3, \omega_1) = a(N - N_d)^2 + bu^2 + \lambda_3(rN \ln \frac{1}{N}(1 - \delta ru(t))) - \omega_1(t)u(t) \quad (4.5)$$

dove $\omega_1(t) \geq 0$ è un moltiplicatore che soddisfa la condizione $\omega_1(t)u(t) = 0$ quando $u(t) = u^*$. Vale allora il seguente teorema:

Teorema 5. *Dato un controllo ottimo u^* e la soluzione corrispondente dell'equazione differenziale associata a P3, esiste una variabile aggiunta λ_3 per cui vale:*

$$\frac{d\lambda_3}{dt} = \frac{\partial L}{\partial N} = -[2a(N - N_d) + \lambda_3 r(1 - u\delta)(\ln \frac{1}{N} - 1)] \quad (4.6)$$

con $\lambda_3(T) = 0$. Inoltre, il controllo ottimo u^* può essere rappresentato da

$$u^*(t) = \left(\frac{-\lambda_3 \delta r N \ln N}{2b}\right)^+$$

Dimostrazione. L'esistenza della soluzione aggiunta segue da un principio di massimo per le equazioni differenziali di Protter e Weinberger². Usando la Lagrangiana (4.5), si può ottenere una rappresentazione per u^* analizzando la condizione di ottimalità $\frac{\partial L}{\partial u} = 0$. Mediante alcuni passaggi di tipo algebrico si ottiene:

$$u^*(t) = \frac{-\lambda_3 \delta r N \ln N + \omega_1}{2b}$$

In maniera del tutto equivalente, si può esprimere u^* in modo che non dipenda da ω_1 utilizzando una tecnica classica di rappresentazione per il controllo ottimale:

$$u^*(t) = \left(\frac{-\lambda_3 \delta r N \ln N}{2b}\right)^+ \quad (4.7)$$

dove, in generale, vale la seguente notazione:

$$r^+ = \begin{cases} r & \text{se } r > 0 \\ 0 & \text{se } r \leq 0 \end{cases} \quad (4.8)$$

□

In modo simile, si possono ricavare le rappresentazioni per i controlli ottimi di P1 e P2. Il controllo associato a P1 è:

$$u^*(t) = \frac{\delta}{2b}(\lambda_1 N)^+ \quad (4.9)$$

²PROTTER, M. & WEINBERGER, H. (1967). Maximum principles in differential equations. *Prentice-Hall*

e il controllo per P2:

$$u^*(t) = \frac{\delta}{2b} \left(\frac{\lambda_2 N}{k+N} \right)^+ \quad (4.10)$$

Ora, utilizzando per ciascuno dei problemi P1, P2 e P3 la rappresentazione esplicita del controllo ottimo, l'equazione differenziale che definisce il problema e l'equazione aggiunta con le condizioni iniziali trasversali ai tre problemi, si ottengono i *sistemi di ottimalità* che riportiamo di seguito.

Sistema di ottimalità per P1

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rN \ln \frac{1}{N} - N \frac{\delta^2}{2b} (\lambda_1 N)^+ \\ \frac{d\lambda_1}{dt} = -[2a(N - N_d) + \lambda_1 (r \ln \frac{1}{N} - r - \frac{\delta^2}{2b} (\lambda_1 N)^+)] \\ N(0) = N_0 \\ \lambda_1(T) = 0 \end{cases} \quad (4.11)$$

Sistema di ottimalità per P2

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rN \ln \frac{1}{N} - \frac{\delta^2}{2b} \frac{N}{k+N} \left(\frac{\lambda_2 N}{k+N} \right)^+ \\ \frac{d\lambda_2}{dt} = -[2a(N - N_d) + \lambda_2 (r \ln \frac{1}{N} - r - \frac{k\delta^2}{2b(k+N)^2} \left(\frac{\lambda_2 N}{k+N} \right)^+)] \\ N(0) = N_0 \\ \lambda_2(T) = 0 \end{cases} \quad (4.12)$$

Sistema di ottimalità per P3

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rN \ln \frac{1}{N} \cdot [1 - \frac{\delta^2 r}{2b} (-\lambda_3 N \ln N)^+] \\ \frac{d\lambda_3}{dt} = \frac{\partial L}{\partial N} = -[2a(N - N_d) + \lambda_3 r (1 - \frac{\delta^2 r}{2b} (-\lambda_3 N \ln N)^+) (\ln \frac{1}{N} - 1)] \\ N(0) = N_0 \\ \lambda_3(T) = 0 \end{cases} \quad (4.13)$$

Indichiamo rispettivamente ciascuno dei sistemi ottimali con OS1, OS2 e OS3.

Vale il seguente teorema di unicità

Teorema 6. *Per T sufficientemente piccolo, la soluzione di ciascuno dei sistemi ottimali OS1, OS2 e OS3 è unica*

Non riportiamo la dimostrazione del seguente teorema, per cui rimandiamo all'articolo [5], ma evidenziamo un importante risultato che segue immediatamente dall'unicità della soluzione dei sistemi ottimali.

Corollario 1. *Per ciascuno dei problemi P1, P2 e P3 il controllo ottimale esiste ed è unico.*

Dimostrazione. L'esistenza del controllo ottimo era già stata provata dal teorema 4. Per l'unicità, invece, osserviamo che il controllo ottimo dipende solo dalla funzione di stato $N(t)$ e dalla variabile aggiunta $\lambda_i(t)$, con $i = 1, 2, 3$ a seconda del problema a cui si riferisce. Pertanto, dall'unicità della soluzione per ogni sistema ottimale segue immediatamente anche l'unicità del controllo ottimo. \square

4.3 Controllo lineare

4.3.1 Esistenza del controllo ottimo

Consideriamo ora i tre problemi P1, P2 e P3 in relazione alla funzione obiettivo (4.2):

$$J_\beta(u) = aN(t) + b \int_0^T u(t)dt$$

cercando di determinare l'esistenza e la caratterizzazione del controllo ottimo sulla classe V dei controlli ammissibili.

L'esistenza della soluzione di stato $N(t)$ è già stata dimostrata nel paragrafo precedente dal teorema 3. Il teorema può essere esteso anche in questo caso perché l'unica variazione è che il controllo $u(t)$ oltre ad essere non negativo è limitato superiormente da una quantità massima di somministrazione del farmaco M .

Per semplificare la discussione successiva, trasformiamo i problemi originali P1, P2 e P3 mediante la sostituzione $x = \ln N$, pertanto la funzione obiettivo che assumiamo come criterio da minimizzare diventa:

$$J_1(u) = ae^{x(T)} + b \int_0^T u(t)dt \quad (4.14)$$

Le equazioni (3.6), (3.7) e (3.8) che definivano i problemi P1, P2 e P3 diventano

$$\frac{dx}{dt} = -rx - u(t)\delta \quad (4.15)$$

$$\frac{dx}{dt} = -rx - u(t) \frac{\delta}{k + e^x} \quad (4.16)$$

$$\frac{dx}{dt} = rx(u(t)\delta - 1) \quad (4.17)$$

Indichiamo i problemi associati a ciascuna di queste equazioni rispettivamente con P1', P2' e P3'.

Si dimostra la validità del seguente teorema di esistenza per il controllo ottimo:

Teorema 7. *Si consideri il funzionale obiettivo $J_1(u)$ con*

$$u \in V = \{u \text{ misurabile} \mid 0 \leq u(t) \leq M, t \in [0, T]\}$$

Allora esiste un controllo ottimo u^ per ciascuno dei problemi P1', P2' e P3' tale che $\min_{u \in V} J_1(u) = J_1(u^*)$*

La dimostrazione del teorema è omessa perché può essere condotta in modo analogo a quanto fatto per il teorema 4.

4.3.2 Caratterizzazione del controllo ottimo

Determiniamo per ciascuno dei problemi P1', P2' e P3' una caratterizzazione per il controllo ottimo, la cui esistenza è garantita dal teorema 6. Poiché le dimostrazioni sono particolarmente tecniche ci limiteremo ad enunciare i teoremi che descrivono la caratterizzazione di un controllo ottimo per ciascuno dei tre problemi, rimandando all'articolo [5] per una esposizione della dimostrazione. Ognuno dei tre teoremi che riportiamo qui di seguito può essere dimostrato valido facendo ricorso al *principio di massimo di Pontryagin*³.

³Il *principio di massimo di Pontryagin* afferma che assumendo $u^*(t)$ e $x^*(t)$ soluzioni del problema di controllo ottimo

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= f(x(t), u(t), t) \\ \max_{t \in [t_1, t_2]} &\int_{t_1}^{t_2} f(x(t), u(t), t) \end{aligned}$$

allora esiste una funzione $\lambda(t)$, con derivata prima continua, tale che $u^*(t)$, $x^*(t)$ e $\lambda(t)$ soddisfano contemporaneamente le seguenti condizioni: $\frac{dx}{dt} = \frac{\partial H}{\partial \lambda}$, $\frac{d\lambda}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial x}$ e $\frac{\partial H}{\partial u} = 0$,

Teorema 8. Dato un controllo ottimo u^* e la soluzione corrispondente dell'equazione differenziale associata al problema P1', esiste una variabile aggiunta ψ_1 per cui vale:

$$\frac{d\psi_1}{dt} = r\psi_1(t)$$

con $\psi_1(T) = ae^{x(T)}$. Inoltre, il controllo ottimo u^* può essere rappresentato da:

$$u^*(T) = \begin{cases} M & \text{se } \psi_1 > \frac{b}{\delta} \\ 0 & \text{se } \psi_1 < \frac{b}{\delta} \end{cases}$$

Teorema 9. Dato un controllo ottimo u^* e la soluzione corrispondente dell'equazione differenziale associata al problema P2', esiste una variabile aggiunta ψ_2 per cui vale:

$$\frac{d\psi_2}{dt} = \psi_2(t) \left[r - \frac{u(t)\delta e^{x(t)}}{(k + e^{x(t)})^2} \right]$$

con $\psi_2(T) = ae^{x(T)}$. Inoltre, il controllo ottimo u^* può essere rappresentato da:

$$u^*(T) = \begin{cases} 0 & \text{se } b - \frac{\psi_2(t)\delta}{(k + e^{x(t)})} > 0 \\ M & \text{se } b - \frac{\psi_2(t)\delta}{(k + e^{x(t)})} < 0 \end{cases}$$

Teorema 10. Dato un controllo ottimo u^* e la soluzione corrispondente dell'equazione differenziale associata al problema P3', esiste una variabile aggiunta ψ_3 per cui vale:

$$\frac{d\psi_3}{dt} = -\psi_3(t)r(u^*(t)\delta - 1)$$

con $\psi_3(T) = ae^{x(T)}$. Inoltre, il controllo ottimo u^* può essere rappresentato da:

$$u^*(T) = \begin{cases} 0 & \text{se } x(T)e^{x(T)} > \frac{-b}{a\delta r} \\ M & \text{se } x(T)e^{x(T)} < \frac{-b}{a\delta r} \end{cases}$$

In analogia a quanto fatto nel paragrafo precedente, si possono quindi definire i tre sistemi di ottimalità associati ai problemi P1', P2' e P3'.

dove H rappresenta la funzione Hamiltoniana: $H(x(t), u(t), \lambda(t), t)$.

Sistema di ottimalità per P1'

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx}{dt} = -rx(t) - \delta u^*(t) \\ \frac{d\psi_1}{dt} = r\psi_1(t) \\ x(0) = \ln N_0 \\ \psi_1(T) = ae^{x(T)} \\ u^*(T) = \begin{cases} M & \text{se } \psi_1 > \frac{b}{\delta} \\ 0 & \text{se } \psi_1 < \frac{b}{\delta} \end{cases} \end{array} \right. \quad (4.18)$$

Sistema di ottimalità per P2'

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx}{dt} = -rx(t) - \frac{\delta u^*(t)}{(k+e^{x(t)})} \\ \frac{d\psi_2}{dt} = \psi_2 \left[r - \frac{\delta u^*(t)e^{x(t)}}{(k+e^{x(t)})^2} \right] \\ x(0) = \ln N_0 \\ \psi_2(T) = ae^{x(T)} \\ u^*(T) = \begin{cases} 0 & \text{se } b - \frac{\psi_2(t)\delta}{(k+e^{x(t)})} > 0 \\ M & \text{se } b - \frac{\psi_2(t)\delta}{(k+e^{x(t)})} < 0 \end{cases} \end{array} \right. \quad (4.19)$$

Sistema di ottimalità per P3'

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx}{dt} = rx(t)(u^*(t)\delta - 1) \\ \frac{d\psi_3}{dt} = -r\psi_3(t)(u^*(t)\delta - 1) \\ x(0) = \ln N_0 \\ \psi_3(T) = ae^{x(T)} \\ u^*(T) = \begin{cases} 0 & \text{se } x(T)e^{x(T)} > \frac{-b}{a\delta r} \\ M & \text{se } x(T)e^{x(T)} < \frac{-b}{a\delta r} \end{cases} \end{array} \right. \quad (4.20)$$

Indichiamo i tre sistemi di ottimalità appena scritti rispettivamente con OS4, OS5 E OS6.

4.4 Analisi numerica dei sistemi di ottimalità

Risolviamo ora numericamente ognuno dei sistemi di ottimalità riportato nei paragrafi precedenti utilizzando la function di matlab per problemi a

valori ai limiti *bvp4c.m*, la quale è stata brevemente presentata nel paragrafo 2.3 e per cui si rimanda a [7].

A titolo di esempio, riportiamo il codice utilizzato per ottenere i grafici riportati nel seguito. I valori dei parametri fissati nel codice sono stati più volte cambiati per esaminare una gamma più vasta di risultati connessi al modello e potere così confrontare qualitativamente i grafici ottenuti. Il codice si compone di quattro function e un main.

```
function dydt=os1ode(t,y)
%definisce i secondi membri del sistema BVP legato a OS1
%y(1) è la variabile N
%y(2) è la variabile lambda_1

%inizializzazione dei parametri
r=0.1;
d=0.45;
a=3;
b=1;
Nd=0;
if y(1)*y(2)>0
    dydt=[r*y(1)*log(1/y(1))-y(1)*(d^2)*y(1)*y(2)/2*b
          -(2*a*(y(1)-Nd)+y(2)*(r*log(1/y(1))-r-(d^2)*y(1)*y(2)/2*b))];
else
    dydt=[r*y(1)*log(1/y(1))
          -(2*a*(y(1)-Nd)+y(2)*(r*log(1/y(1))-r))];
end

function dydt=os2ode(t,y)
%definisce i secondi membri del sistema BVP legato a OS2
%y(1) è la variabile N
%y(2) è la variabile lambda_2
```

```

%inizializzazione dei parametri
r=0.1;
d=0.215;
a=3;
b=1;
Nd=0;
k=0.25;

if y(1)*y(2)>0
    dydt=[r*y(1)*log(1/y(1))-d^2*y(1)*y(1)*y(2)/(2*b*(k+y(1))^2)
          -(2*a*(y(1)-Nd)+y(2)*(r*log(1/y(1))-r-k*d^2*y(1)*y(2)/(2*b*(k+y(1))^3)))]';
else
    dydt=[r*y(1)*log(1/y(1))
          -(2*a*(y(1)-Nd)+y(2)*(r*log(1/y(1))-r)))]';
end

function dydt=os3ode(t,y)
%definisce i secondi membri del sistema BVP legato a OS3
%y(1) è la variabile N
%y(2) è la variabile lambda_3

%inizializzazione dei parametri
r=0.1;
d=3.77;
a=3;
b=1;
Nd=0;

if -y(1)*y(2)*log(y(1))>0
    dydt=[r*y(1)*log(1/y(1))*(1-d^2*r*(-y(1)*y(2)*log(y(1)))/(2*b))
          -(2*a*(y(1)-Nd)+y(2)*r*(1-d^2*r*(-y(1)*y(2)*log(y(1)))/(2*b)))*

```

```

    (log(1/y(1))-1));
else
    dydt=[r*y(1)*log(1/y(1))
          -(2*a*(y(1)-Nd)+y(2)*r*(log(1/y(1))-1))];
end

function res=os1bc(ya,yb)
N0=0.975;
%definisce le condizioni ai bordi. ciascuna componente del vettore è =0
res=[ya(1)-N0
     yb(2)];

clear
close all

%stima iniziale della soluzione->punto di partenza
solinit=bvpinit(linspace(0,15,30),[0.5 0.2]);

%risoluzione con bvp4c
sol1=bvp4c(@os1ode,@os1bc,solinit);
sol2=bvp4c(@os2ode,@os1bc,solinit);
sol3=bvp4c(@os3ode,@os1bc,solinit);

%grafico della soluz.
x = linspace(0,15);
y1 = deval(sol1,x);
y2 = deval(sol2,x);
y3 = deval(sol3,x);
subplot(1,2,1)
plot(x,y1(1,:), 'b',x,y2(1,:), 'r',x,y3(1,:), 'g');

```

```

xlabel('giorni'); ylabel('N(t)'); axis square
title('E')

r=0.1;
%grafico di u*(t)
subplot(1,2,2)
plot(x,0.45*y1(2,:).*y1(1,:)/2,'b',x,0.168*y2(2,:).*y2(1,:)/(2*(0.25+y2(1,:))),
      'r',x,-2.06*y3(2,:).*y3(1,:).*log(y3(1,:))*r/2,'g');
xlabel('giorni'); ylabel('u(t)'); axis square
title('F')

```

Iniziamo con l'analisi dei sistemi OS1, OS2 e OS3. I parametri utilizzati per i grafici riportati in Figura 4.1 sono riassunti nella Tabella 1. Il parametro δ che modella la dose di farmaco somministrata è stato scelto per ciascuna ipotesi di strategia terapeutica in modo che, dopo 15 giorni, la massa tumorale avesse le stesse dimensioni, qualunque fosse la terapia scelta. Questo permette di confrontare tra loro le caratteristiche della terapia associata a ciascuna ipotesi, in relazione al raggiungimento di uno stesso obiettivo in termini di riduzione della massa tumorale.

Notiamo innanzitutto che ci sono differenze significative tra le soluzioni ottimali calcolate al variare della dimensione iniziale della massa tumorale. Prendiamo per primi in esame i grafici E ed F perché mostrano in modo più significativo la differenza dei risultati che corrispondono alle tre ipotesi. In questo caso si è supposto che la massa tumorale all'inizio della terapia fosse quasi al limite della sua capacità (97,5 per cento). Osserviamo subito in maniera esplicita che la dose di somministrazione richiesta per raggiungere lo stesso effetto di riduzione è decisamente più piccola per OS1 rispetto a OS3. Infatti, confrontando i valori di δ utilizzati si ha che δ_{OS3} è più grande di 6 volte rispetto δ_{OS1} . Il controllo ottimo $u^*(t)$ calcolato per ciascuna ipotesi giustifica questo fatto perché nell'ipotesi di Skipper (associata a OS1) si suppone che la terapia sia più efficiente quando il tumore è molto esteso. All'inizio, quindi, si ha una riduzione molto veloce della massa tumorale, al

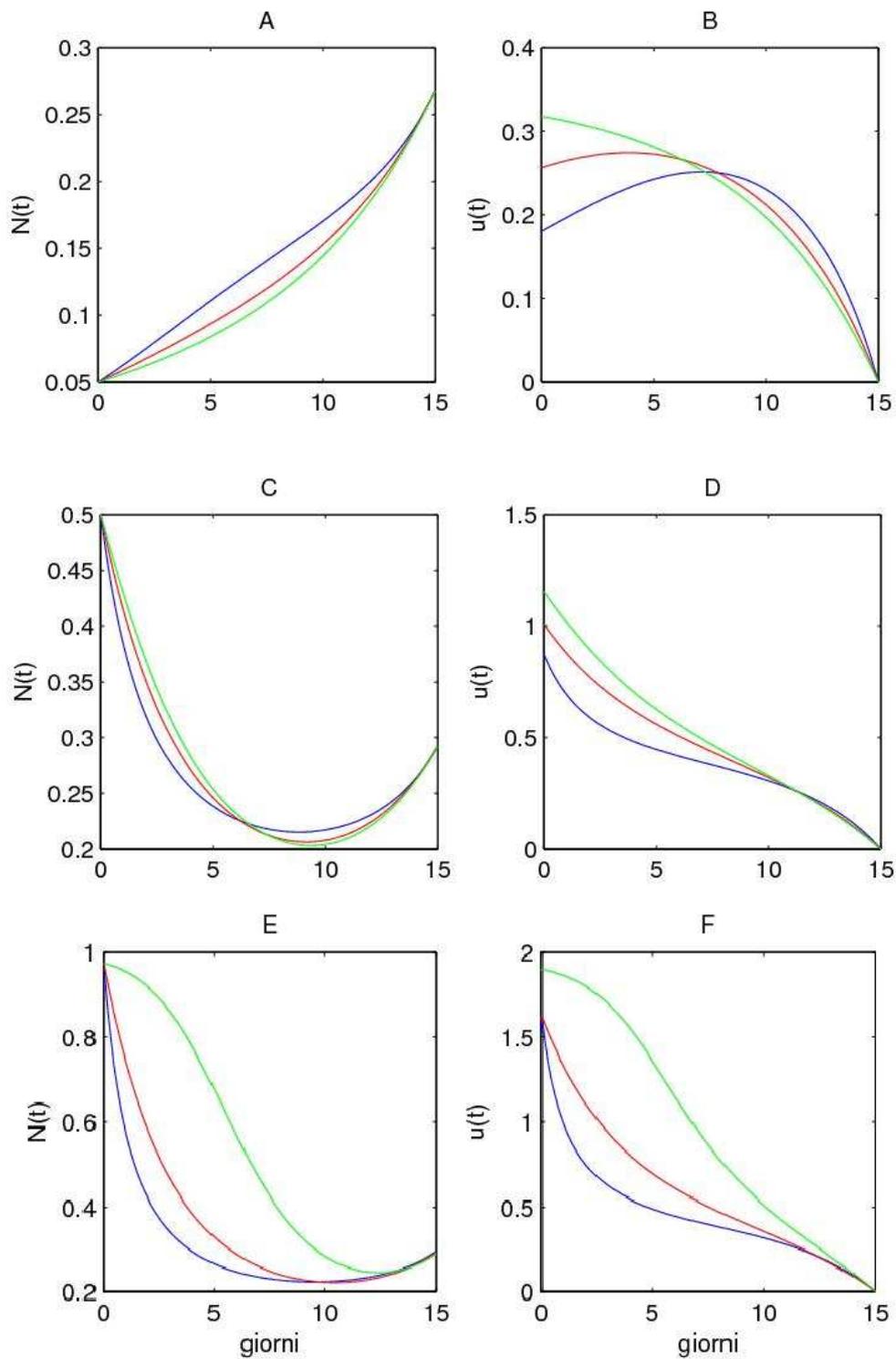


Figura 4.1: Confronto fra le ipotesi OS1 (blu), OS2 (rosso) e OS3 (verde). I parametri utilizzati sono riassunti nella tabella 1.

contrario di quanto avviene per OS3. In quest'ultimo caso per avere lo stesso effetto di riduzione si deve somministrare una quantità di farmaco maggiore. Per OS2, il comportamento è intermedio tra OS1 e OS3.

Nel caso A e B, si è assunto che la massa tumorale fosse al 5 per cento della sua dimensione massima. Il controllo ottimo sul farmaco determinato per OS1 mostra che la terapia assume un picco di efficacia dopo qualche giorno e in generale, confrontata con OS3, produce più risultati nella seconda fase. Tuttavia la differenza tra i risultati prodotti tra le tre ipotesi è meno consistente. I grafici C e D corrispondono a un valore di partenza della massa tumorale pari al 50 per cento della capacità massima e per i controlli ottimi associati alle tre ipotesi di reazione alla terapia, si nota sostanzialmente una certa equivalenza.

I sistemi OS4, OS5 e OS6 forniscono risultati qualitativamente differenti se confrontati con i tre sistemi precedenti.

Dai grafici di OS4 e OS5 si vede che, in entrambi i casi, il trattamento è ritardato e la terapia viene somministrata solo nella fase finale dell'intervallo di tempo esaminato. Il ritardo è dovuto al fatto che il funzionale obiettivo (4.2), per sua definizione, minimizza N alla fine dell'intervallo di tempo $[0, T]$. Dal momento che in ipotesi si è scelta una crescita di tipo Gompertziana per N , un tumore esteso cresce più lentamente di un tumore piccolo, quindi è più conveniente applicare il trattamento nella seconda parte dell'intervallo piuttosto che nella prima; infatti, se la terapia fosse somministrata nella prima parte, la massa tumorale ridotta, avrebbe la seconda parte di tempo per crescere con un tasso più veloce e si annullerebbero, o ridurrebbero notevolmente, gli effetti di minimizzazione su N ad opera dell'azione terapeutica.

Per quanto riguarda OS6, invece, il grafico mostra che la terapia viene applicata senza ritardi. Questo è il linea con l'ipotesi di Norton-Simon, su cui è definito il sistema OS6. Infatti, con tale ipotesi si assume che la terapia sia più efficiente quando il tumore è ancora poco esteso e il tasso di crescita è elevato; il ritardo che si ha in OS4 e OS5 in questo caso sarebbe contro-

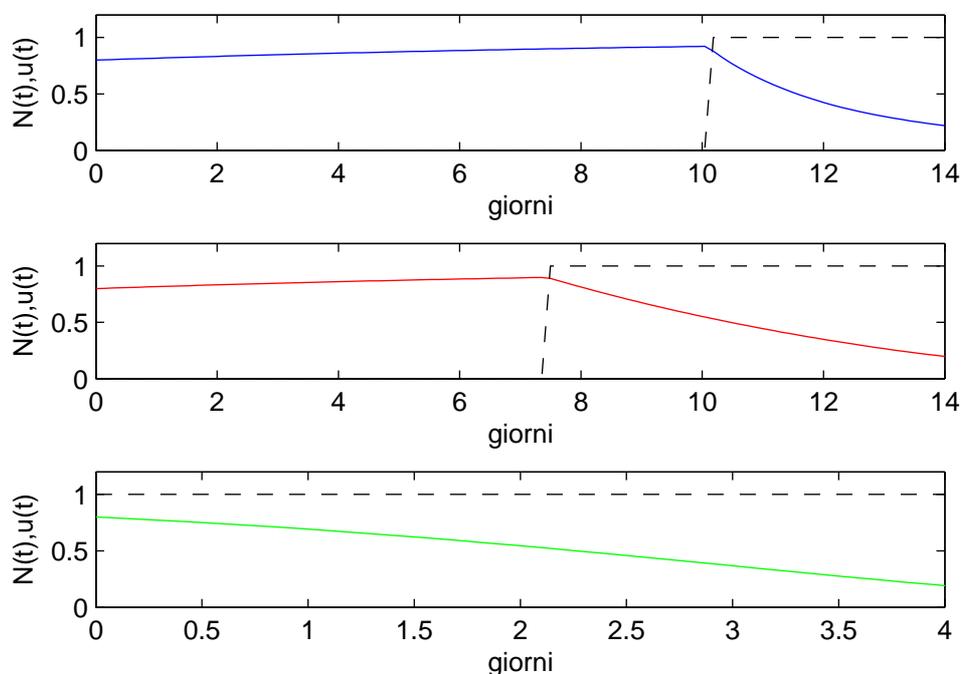


Figura 4.2: Confronto fra le ipotesi OS4 (blu), OS5 (rosso) e OS6 (verde). La linea tratteggiata rappresenta il trattamento $u(t)$. I parametri utilizzati sono riassunti nella tabella 2.

produttore perché l'aumentare della massa tumorale limita l'efficacia della terapia.

Nonostante le differenze portate dalla scelta del funzionale obiettivo (4.1) o (4.2), c'è un dato in comune che emerge dal confronto tra i sistemi OS1-3 e OS4-6: per ottenere lo stesso risultato finale sull'estensione N della massa tumorale, i valori da dare al parametro δ in corrispondenza delle tre differenti ipotesi conducono alle stesse conclusioni. In particolare l'ipotesi di Norton-Simon richiede la somministrazione di dosi notevolmente più grandi di farmaco rispetto l'ipotesi di Skipper ed E_{max} .

Parametri	A,B			C,D			E,F		
	OS1	OS2	OS3	OS1	OS2	OS3	OS1	OS2	OS3
N_0	0,05	0,05	0,05	0,5	0,5	0,5	0,975	0,975	0,975
r	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
δ	0,45	0,168	2,06	0,45	0,2	2,75	0,45	0,215	3,77
a	3	3	3	3	3	3	3	3	3
b	1	1	1	1	1	1	1	1	1
N_d	0	0	0	0	0	0	0	0	0
k		0,25			0,25			0,25	

Tabella 1: parametri adimensionali per la Figura 3.1

Parametri	OS1	OS2	OS3
N_0	0,8	0,8	0,8
r	0,1	0,1	0,1
δ	0,45	0,215	6
a	3	3	3
b	0,2	0,2	0,2
M	1	1	1
k		0,25	

Tabella 2: parametri adimensionali per la Figura 3.2

Concludiamo l'analisi numerica dei sistemi di ottimalità appena condotta con una breve riflessione sui parametri utilizzati. Il modello è stato provato con valori arbitrari per testarne le potenzialità e far emergere la varietà di risultati che si possono ottenere. Sarebbe necessario ora introdurre il problema di *identificazione dei parametri nei sistemi di equazioni differenziali*, per capire anche attraverso il confronto con dati sperimentali e utilizzando tecniche statistiche, quali sono i valori che ha biologicamente senso attribuire a ciascun parametro che compare nella definizione del modello e avere quindi anche un'interpretazione clinica di tali valori. Questo tipo di indagine non sarà condotta all'interno di questa tesi, in quanto fuoriesce dai suoi scopi e sposterebbe l'attenzione su un problema di natura più sperimentale che di introduzione alla modellistica matematica in ambito medico. L'analisi qualitativa condotta, anche se fa uso di valori arbitrari per i parametri, ha

comunque valore perché permette di indagare le potenzialità e i limiti del modello proposto almeno da un punto di vista matematico e di confrontare tra loro i diversi risultati che si possono ottenere.

4.5 Implicazioni cliniche del modello

Dall'analisi numerica condotta nel paragrafo precedente emerge sostanzialmente una domanda: quando il trattamento farmacologico può essere ridotto per ridurre la tossicità? Se si considera l'ipotesi log-kill di Skipper, i sistemi di controllo suggeriscono che la terapia può essere applicata per un periodo più breve rispetto l'ipotesi di E_{max} e con intensità decisamente minore rispetto l'ipotesi di Norton-Simon (come emerge dal confronto dei parametri δ). Inoltre, le tre ipotesi portano a previsioni differenti sull'efficacia della terapia e, di conseguenza, su quale strategia terapeutica scegliere. In altre parole, la scelta non corretta dell'ipotesi di partenza può portare a una sottostima o a una sovrastima del trattamento da somministrare al paziente, con logiche conseguenze legate a problemi di inefficacia della cura o di esposizione ad alti livelli di tossicità. Per questo è necessario condurre ancora delle ricerche per stabilire la dinamica specifica di un farmaco su precise tipologie di tumori.

Abbiamo inoltre potuto osservare le differenze qualitative che seguono dalla scelta del funzionale obiettivo. Diventa quindi necessario capire, alla base di criteri clinici, quale sia il funzionale obiettivo più adatto tra quelli presentati, ma anche definendone di nuovi. Nella definizione di questi funzionali obiettivo si deve tenere in giusta considerazione non solo l'efficacia della terapia in termini di riduzione della massa tumorale, ma anche il livello di tossicità che questa comporta e capire quali parametri e relazioni possono modellizzare al meglio un giusto compromesso tra questi due aspetti. Per raffinare questo livello di modellizzazione matematica sarà forse necessario esaminare separatamente le diverse tipologie di tumore che rispondono in modo diverso all'azione dei farmaci.

Capitolo 5

Aspetti didattici

5.1 Fattori affettivi in didattica della matematica: le convinzioni

La ricerca in didattica della matematica, negli ultimi trent'anni, si è interessata dello studio sulle convinzioni, sulle attitudini e sulle componenti affettive in generale (anche di tipo emotivo) di studenti e insegnanti riguardo la matematica. L'esigenza di una ricerca su questi temi è nata inizialmente in relazione agli studi sul *problem solving* e questo di per sé non stupisce. Infatti, se è vero che risolvere un problema, come sostiene Polya (1962), significa trovare una via di uscita ad una o più difficoltà, il modo da aggirare un ostacolo e ottenere un obiettivo non immediatamente raggiungibile, allora è evidente che bisogna spesso mettere in conto la violazione di qualche aspettativa e, quindi, la presenza di reazioni emozionali forti. Si aprono a questo punto molte prospettive di ricerca, dagli studi sugli effetti che le convinzioni degli studenti hanno sulle loro capacità risolutive fino all'analisi dei fattori da cui dipende la capacità di controllo delle reazioni emotive davanti a una prova di matematica.

Negli articoli su questi temi si trova l'analisi di molti casi concreti e vengono proposte delle categorie di distinzione tra le varie convinzioni o credenze sulla matematica. Non c'è però ancora una terminologia standardizzata e

uniforme su questi temi: le stesse definizioni di convinzione, attitudine, atteggiamento non sono ancora condivise dall'intera comunità scientifica perchè il dibattito su questi argomenti è ancora aperto e, inoltre, a seconda della situazione che si vuole analizzare la definizione che si dà enfatizza certe caratteristiche in luogo di altre. Ad esempio, se si vogliono studiare i fattori che influenzano la scelta universitaria di una facoltà scientifica ha senso intendere per 'convinzione' l'indice di gradimento degli studenti sulla matematica per vedere quale relazione esiste tra questo indice di gradimento e la scelta effettiva del corso di laurea. Se, invece, si vogliono studiare i fattori che influenzano lo studente nella risoluzione di un problema, è limitativo identificare il concetto di 'convinzione' con un indice di gradimento sulla disciplina perché intervengono molti altri fattori, come la propria opinione sui concetti matematici da mettere in gioco, sulle proprie abilità cognitive e di risolutore e molte altre.

In Italia, un grosso contributo nella ricerca sui fattori affettivi nella didattica della matematica o, come più frequentemente viene indicata all'estero, nell'*educazione matematica*, viene dal gruppo di ricerca di Pisa diretto dalla Prof.ssa Rosetta Zan e in particolare dagli studi del Dott. Pietro Di Martino. Tra i vari fattori affettivi, per i nostri scopi, ha particolare interesse una definizione del concetto di *convinzioni* sulla matematica. Con riferimento alla tesi di dottorato del Dott. Di Martino, riportiamo tre definizioni autorevoli e tra loro molto diverse.

- Op'T Eynde: *'Le convinzioni degli studenti relative alla matematica sono le concezioni implicite o esplicite ritenute vere da loro stessi, che influenzano il loro apprendimento in matematica e il loro problem solving'*.

Questa definizione non è tecnica e questo la rende accessibile a molti. È caratterizzata dall'essere una definizione *circolare*, ovvero usa un altro termine tecnico come *concezione* per definire le convinzioni e si assume che le convinzioni siano quelle concezioni che influenzano l'apprendimento. Inoltre, non si definisce il costrutto pensando poi di mostrare

che questo influenza il comportamento matematico degli studenti, ma si assume per definizione tale influenza. Quello che, invece, si dovrà mostrare, utilizzando un linguaggio matematico, è che l'insieme delle concezioni che influenzano l'apprendimento non è vuoto e che non coincide con altri costrutti già studiati (in tal caso sarebbe solo un eccesso di nomenclatura).

- Torner: *‘Una convinzione B è costituita da una quadrupla $B = (O, C_O, \mu_i, \epsilon_j)$, dove O è l’oggetto discutibile su cui è espressa la convinzione, C_O è l’insieme delle associazioni mentali, μ_i è la funzione del grado di appartenenza della convinzione e ϵ_j è la mappa di valutazione’.*

Questa definizione usa nozioni e simboli prettamente matematici ed è molto articolata: se da una parte questo rende l’idea di complessità del costrutto descritto, dall’altra l’attenzione viene qui spostata sulla definizione delle quattro componenti $O, C_O, \mu_i, \epsilon_j$. Questa definizione ha una valenza quasi esclusivamente teorica nel considerare la complessità del costrutto. La componente ϵ_j indica la componente affettiva legata ad una certa convinzione, mentre μ_i è la misura del livello di certezza, di consapevolezza e di attivazione.

- Goldin: *‘Le convinzioni sono definite come configurazioni affettive e cognitive interne e codificate su più livelli, alle quali la persona a cui appartengono attribuisce un valore di verità di qualche tipo (ad esempio verità empirica, validità o applicabilità)’*

Anche questa definizione è piuttosto tecnica e si appoggia su altri termini tecnici, come *configurazione*, di cui bisognerebbe prima definire il significato. È interessante in questa definizione l’individuazione di diversi criteri di verità per cui una certa configurazione si può dire convinzione di una persona.

Personalmente, sono più incline a una definizione generica del tipo di Op’T Eynde perché mi sembra più versatile nei vari contesti e può essere meglio caratterizzata nelle varie situazioni in cui si vuole applicare questo

concetto. Di Martino, nella sua tesi, critica a questa definizione e alle altre il fare riferimento a criteri di verità perchè esistono contesti in cui questa dimensione è assente dalle convinzioni degli studenti. Egli propone quindi una definizione estremamente vaga: *‘Le convinzioni di una persona su un oggetto sono le sue idee, valutazioni riguardanti l’oggetto stesso delle convinzioni, siano essi espliciti o impliciti’*. Per i nostri scopi forse non è necessaria un’analisi approfondita fino a tal punto, in quanto ci limitiamo ad indagare le convinzioni sull’utilità della matematica soprattutto in relazione all’inserimento nella pratica didattica di percorsi di modellizzazione e applicazioni della matematica. Tuttavia, mi sembra che proprio in relazione alle convinzioni sull’utilità della matematica ci siano spunti importanti riguardo i criteri di verità e quindi nel seguito ritorneremo brevemente sopra a questa riflessione.

Oltre a definire il concetto di convinzione, i vari autori hanno proposto classificazioni differenti che colgono aspetti diversi delle convinzioni esistenti riguardo la matematica. Rispetto gli obiettivi di questa tesi, fissati nella premessa, mi sembra utile ai nostri scopi la divisione in categorie proposta da Griutsch (1996), che ha avuto particolare importanza nel dibattito su questi temi in Germania. Egli categorizza le credenze degli studenti principalmente in quattro tipologie che colgono quattro aspetti tra loro differenti della matematica come scienza. Seguendo la sua proposta, la matematica può essere interpretata come:

- Una scienza che consiste principalmente nella risoluzione di problemi (*aspetto di processo*);
- Una scienza che è importante per la società e la vita (*aspetto delle applicazioni*);
- Una disciplina scientifica esatta, formale e logica (*aspetto dei formalismi*);
- Una teoria, o insieme di teorie, con una struttura di regole e formule fisse (*aspetto schematico*).

Alcuni studi empirici hanno mostrato che la maggior parte degli studenti sono orientati verso una concezione schematica della matematica o, tutt'al più, colgono gli aspetti più formali. Gli studenti pensano che i problemi di matematica abbiano una sola soluzione e che possano essere risolti velocemente: compito principale dell'insegnante è spiegare come risolvere i problemi proposti, quali regole e formule si devono applicare. Un altro aspetto che emerge da studi empirici è che gli studenti raramente riflettono sulla natura della matematica e questo, insieme alle 'cattive' pratiche didattiche, induce a cogliere solo aspetti parziali della disciplina. È infatti evidente che la concezione schematico-formale sulla matematica, più diffusa tra gli studenti, deriva dalla pratica didattica che spesso limita le loro esperienze matematiche agli aspetti più meccanici e formali senza lasciare spazio a veri *problem solving* e agli aspetti applicativi.

È in questa ottica che nasce l'idea di presentare un percorso concreto di modellizzazione matematica sul modello di Fister-Panetta anche se questo comporta comunque alcune criticità riguardo le convinzioni sull'utilità della matematica, come si discuterà nel paragrafo successivo.

5.2 Le convinzioni sull'utilità della matematica

Tra le materie scolastiche la matematica è spesso considerata importante e utile, ma quando si chiede un esempio pratico di utilità della matematica la maggior parte delle persone fa riferimento a situazioni elementari come 'fare la spesa', considerando quindi la matematica che è stata appresa nei primi anni delle scuole elementari. Se si chiede l'utilità della matematica a livelli superiori, la maggior parte delle persone non sa fornire una risposta, anche se permane l'idea che la matematica deve essere utile.

Fin dalle elementari, infatti, gli insegnanti di matematica insistono più o meno esplicitamente sull'utilità della matematica senza realmente fornire una spiegazione riguardo a questa affermazione. È infatti diffusa l'idea che

una percezione di utilità da parte dello studente sia positiva in ogni caso in quanto si associa questa convinzione ad una maggiore motivazione nel fare le cose. Anche a livello di ricerca, nello studio sui fattori affettivi e in particolare sull'atteggiamento nei confronti della matematica, si è spesso indagato sul grado di accordo tra la convinzione che la matematica sia utile e un effettivo atteggiamento positivo nei confronti della matematica. La tesi di cui si voleva verificare l'effettiva fondatezza era che la percezione di utilità della matematica da parte dello studente fosse associata a conseguenze positive nel processo di apprendimento della materia (disposizione emozionale positiva, maggior motivazione nel far le cose, condivisione dell'importanza di quello che viene proposto in classe).

Innanzitutto, è necessario distinguere le tipologie di utilità a cui fanno riferimento gli studenti quando affermano che la matematica è utile. Il gruppo di ricerca in didattica della matematica dell'Università di Pisa ha condotto recentemente uno studio dal titolo *'Io e la matematica: il mio rapporto con la matematica dalle elementari ad oggi'*, raccogliendo più di 1600 temi di studenti di ogni ordine e grado. Dallo studio condotto, è emerso che esistono almeno cinque concezioni distinte di utilità della matematica. Nel riportarle, citeremo almeno una frase tratta dai temi dei ragazzi ed estrapolate dall'articolo [16].

1. Un'utilità legata alle innumerevoli applicazioni della matematica. Viene spesso riconosciuto che *'molte delle cose del mondo di oggi sono fatte sulle basi matematiche (3S)¹'*.
2. Un'utilità legata all'immediata applicabilità nella vita quotidiana. *'Io penso che questa materia sia molto utile nella vita, per calcolare quando si spende, valutare un prezzo, per fare affari, misurare gli spazi o per comprare una casa (5E)'*.
3. Un'utilità legata al futuro scolastico. *'Infatti altre cose che studio a*

¹Citando i temi indicheremo nell'ordine: classe e livello scolastico (Elementare, Media, Superiore).

scuola mi spingono a chiedermi quale sarà la loro utilità in futuro, ma con la matematica questo non succede perché so che [...] moltissime università richiedono basi matematiche solide per andare avanti (3S)'.

4. Un'utilità legata all'importanza che la scuola assegna, o sembra assegnare, alla materia matematica. *'La matematica era utile e fondamentale, infatti nei colloqui con gli insegnanti i genitori non potevano saltare il professore di matematica (2S)'.*
5. Un'utilità legata alle competenze che la matematica riesce a mettere in gioco. *'La materia matematica è utile perché ci fa ragionare e sviluppa il pensiero (3E)'.*

Tuttavia, dai temi emerge anche che le convinzioni di utilità che hanno gli studenti sono spesso legate a frasi che hanno sentito dire, ma non condividono, o almeno non totalmente, perchè non risuonano con la loro esperienza personale. Allora qui si potrebbe cercare di capire qual è il criterio di verità legato a queste convinzioni sull'utilità della matematica: gli studenti credono davvero nell'utilità della matematica che descrivono o sono convinzioni *esterne* di cui in qualche modo si appropriano inconsciamente?

Inoltre anche l'aspetto motivazionale legato alle convinzioni sull'utilità della matematica presenta alcune criticità. In un questionario sottoposto all'interno di un progetto nazionale FIRB² del 2007 a più di 1800 studenti di quarta e quinta superiore, si chiedeva agli studenti di indicare tre aggettivi che illustrassero la loro concezione della matematica. Il terzo aggettivo più utilizzato è proprio la parola 'utile', ma appare in modo indistinto sia nei questionari di quegli studenti che hanno mostrato una disposizione emotiva fortemente positiva nei confronti della matematica, sia in quelli degli studenti con una disposizione emotiva fortemente negativa. Questo è indice che l'idea

²Il FIRB (Fondo per gli Investimenti per la Ricerca di Base) è un progetto del Ministero dell'Istruzione, Ricerca e Università che finanzia le attività volte all'ampliamento delle conoscenze scientifiche e tecniche non connesse a immediati e specifici obiettivi commerciali o industriali, con l'obiettivo di potenziare la competitività internazionale del nostro paese.

di utilità non è necessariamente connessa a un atteggiamento positivo nei confronti della matematica e quindi non sempre ha valore motivazionale. Ad esempio, è vero che senza la matematica non ci sarebbero tanti oggetti che oggi usiamo quotidianamente, ma la consapevolezza di questo fatto non implica automaticamente il condividere un'utilità personale nello studio della stessa, perché non è detto che lo studente si senta necessariamente chiamato a farsi carico in prima persona di queste conoscenze. Scatta un meccanismo di 'delega' a qualcun'altro.

Forse più condiviso è il senso dell'utilità della matematica nelle sue applicazioni quotidiane, ma questa convinzione può essere un arma a doppio taglio, come sottolinea questo studente di quarta con una certa ironia: *'Vabbè ora che sono ancora giovane non ho ancora avuto modo di sperimentarlo di persona, ma sono sicuro che un giorno Log in base $3/2$ di radice cubica di 21 alla terza mi sarà utile (4S)'*.

Anche l'utilità della matematica legata alle competenze che può trasmettere presenta alcune criticità legate alla pratica scolastica, come emerge da questo tema: *'Ora me la cavicchio, ma non perché riesco a ragionare sulle formule, ma perché le applico e basta. Sono sicura che se dovessi fare un compito con dei 'perché' sulle formule, non sarei in grado nemmeno di scrivere una parola. Andando avanti per la mia strada, le equazioni di primo grado, quelle di secondo grado e i radicali nel campo del turismo non servono, ma queste cose le facciamo per imparare a ragionare giusto...? Ma se io le faccio perché so le regole ma non le capisco, a cosa mi servono?'*

Abbiamo messo in luce una serie di problematiche che emergono in relazione alle convinzioni sull'utilità della matematica: convincere gli studenti che la matematica è utile non è, in generale, un elemento motivazionale sufficiente o, perlomeno, non per tutti gli studenti. In particolare, in questa tesi ci interessano le convinzioni sull'utilità della matematica del primo tipo, ovvero in relazione alla sua applicabilità in diversi campi scientifici e del sapere umano. Se da un punto di vista motivazionale gli effetti sono limitati, seppure esistenti almeno per una parte degli studenti, ci sono, a mio

avviso, perlomeno altri due motivi per introdurre gli aspetti applicativi della matematica in un percorso didattico:

- Un aspetto di tipo culturale: presentare percorsi di modellistica e applicazioni della matematica contribuisce a creare un'idea meno particolare e più generale sulla disciplina. Riferendoci alla classificazione delle convinzioni degli studenti sulla matematica come disciplina presentata nel paragrafo precedente, sicuramente dei percorsi di tipo modellistico-applicativo contribuiscono a debellare le convinzioni che la matematica sia una disciplina solo di tipo schematico-formale. Inoltre, l'evidenza empirica che pochi sappiano rispondere alla domanda su quale sia l'utilità della matematica a livelli superiori mostra una carenza culturale che contribuisce a un'idea limitata e distorta di matematica.
- Un aspetto di tipo educativo: i percorsi di tipo modellistico-applicativo, se ben strutturati, si prestano a diventare problemi reali in cui lo studente è chiamato a mettere in gioco strategie personali di analisi e risoluzione. Inoltre, applicare procedimenti di analisi e risoluzione, competenze tipiche del problem solving, in contesti diversi dai classici problemi di matematica presenti nella pratica didattica delle nostre scuole e soprattutto in contesti reali tra loro molto differenti, favorisce l'acquisizione di una trasferibilità di queste competenze.

Nel paragrafo seguente faremo una breve panoramica dei risultati di ricerca internazionale sulla modellizzazione e le applicazioni della matematica nell'insegnamento.

5.3 Relazioni tra matematica e mondo reale: lavori di ricerca in didattica

Sul panorama internazionale di ricerca in didattica della matematica, a partire dagli anni '80, sono stati sempre più numerosi gli studi sulle relazioni

tra matematica e mondo reale e l'implicazioni di queste relazioni sull'insegnamento della matematica. L'importanza di questo tema di ricerca è confermata e testimoniata dalla vasta letteratura presente sull'argomento e dai materiali che sono stati prodotti dalla moltitudine di conferenze nazionali e internazionali. Possiamo citare l'ICMEs (International Congresses on Mathematical Education) che più volte ha organizzato conferenze e gruppi di lavoro su questo tema e l'ICTMAs (International Conferences on the Teaching of Mathematical Modelling and Applications), una serie di conferenze che si sono tenute con scadenza biennale a partire dal 1983 sull'insegnamento della modellizzazione matematica e delle sue applicazioni nei vari livelli scolastici. Il frutto di questi lavori di ricerca si è manifestato con un progressivo aumento di riferimenti alla vita reale nei libri di testo scolastici e con un'attenzione maggiore ai problemi di modellizzazione nella progettazione dei *curricula* di matematica. Tuttavia, permane una discrepanza tra i risultati di ricerca teorici e la pratica didattica, dove viene dato ancora poco spazio agli aspetti più applicativi della matematica.

I lavori di ricerca non si sono però limitati a strutturare materiali didattici e curricula che tenessero in considerazione l'esigenza di introdurre la modellizzazione e le applicazioni della matematica nell'insegnamento, ma hanno indagato su alcune questioni che emergono nell'apprendimento della matematica e che sono legate a questo tema. Ad esempio:

- Ruolo della modellizzazione nella chiarificazione di rilevanti concetti matematici;
- Investigazione delle competenze e identificazione delle difficoltà e strategie attivate dagli studenti quando trattano problemi applicativi;
- Osservazione e analisi dei processi di insegnamento, apprendimento e comunicazione in lezioni d'aula orientate alla modellizzazione;
- Valutazione di approcci alternativi per favorire la formazione delle abilità di modellizzazione;

- Effetti della modellizzazione e applicazione della matematica sulle credenze, attitudini ed emozioni di studenti e insegnanti verso questa disciplina.

Non deve stupire il fatto che l'applicazione e modellizzazione matematica siano stati temi centrali della ricerca in didattica della matematica. Infatti, tutti i problemi e le questioni di questa disciplina riguardano l'apprendimento umano e l'insegnamento della matematica, che sono inevitabilmente influenzati dalle relazioni tra matematica e mondo reale. Quando ci si pone domande del tipo: perché studiare matematica, o come avviene l'apprendimento della matematica, è inevitabile far riferimento al ruolo che questa disciplina ha nella realtà in cui viviamo. La matematica, nel corso della storia, si è costituita come elemento socio-culturale del genere umano e si è sviluppata trovando applicazioni e impiego in altre discipline come le scienze naturali, sociali e tecnologiche. In questa sua evoluzione ed espansione dell'applicabilità in altre discipline ha giocato un ruolo fondamentale la disponibilità di calcolatori e computer, che hanno fatto emergere nuove frontiere per la descrizione della realtà in cui viviamo.

L'attenzione sul piano internazionale per questo tema di ricerca è confermata anche dall'interesse manifestato dall'OECD (Organization for Economic Co-operation and Development)³ che, a partire dal 2000, ha strutturato un test di valutazione internazionale degli studenti di 15 anni in tre macro-aree: la matematica, le scienze e la lingua madre. Questo test di valutazione, noto con l'acronimo PISA (Programme for International Student Assessment), nasce con l'obiettivo di valutare, nei paesi che aderiscono, quali sono le competenze e le abilità che hanno ragazzi e ragazze al termine dell'obbligo scolastico (che nella maggior parte dei paesi avviene intorno ai 15 anni di età) e viene somministrato con scadenza triennale. Il test è accompagnato da una guida che illustra gli obiettivi e le finalità del questionario, specificando per ciascuna delle tre aree quali competenze e abilità si vogliono

³In Italia è generalmente chiamato OCSE (Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico)

testare nei ragazzi. Per quanto riguarda la matematica, il macro-obiettivo è testare la *'mathematical literacy'* (ovvero l'alfabetizzazione matematica) che consiste nella 'capacità di identificare e comprendere il ruolo che la matematica svolge nel mondo, di produrre giudizi ben fondati e impiegare la matematica, in modo da soddisfare quelle necessità della vita individuale che caratterizzano un cittadino costruttivo, interessato e riflessivo'. Quindi l'enfasi nei test OCSE-PISA è 'sulla conoscenza della matematica il cui uso è funzionale a molte situazioni e contesti tra loro differenti'. In questi test si pone perciò grande attenzione sui processi di *'matematizzazione'* della realtà, così come l'interpretazione, l'analisi e la validazione di risultati matematici nella realtà. In molti paesi, dopo i risultati del primo test somministrato, sono nate discussioni e confronti con lo scopo di designare il ruolo che devono avere nell'istruzione scolastica la modellizzazione matematica, le sue applicazioni e le relazioni di questa disciplina con il mondo reale.

Nel panorama appena delineato l'Italia si colloca per molti aspetti al di fuori di questa situazione. La ricerca italiana in didattica della matematica, seppure ampia e riconosciuta di valore anche a livello internazionale, non si è praticamente mai interessata degli aspetti di modellizzazione e delle applicazioni della matematica all'interno dei curricula scolastici e, rispetto agli altri paesi, siamo rimasti ancorati a un insegnamento tradizionale della matematica che dà poco valore alle sue applicazioni alla realtà. Questo dato è mostrato con chiarezza anche dai risultati dei test OCSE-PISA: l'Italia, in tutte le prove finora effettuate, ha sempre raggiunto nelle tre macro-aree risultati al di sotto della media tra tutti i paesi partecipanti. Ciò nonostante, gli studi PISA sono stati poco considerati sia dall'opinione pubblica che dalla politica e la causa di questo 'insuccesso' nazionale è stata imputata al metodo di analisi del test piuttosto che al sistema d'istruzione italiano. I risultati delle prove OCSE-PISA sono comunque solo un indicatore di una situazione scolastica che caratterizza la pratica didattica della matematica in Italia, come è facilmente riscontrabile osservando casi concreti di lezioni in aula.

Nel paragrafo che segue mi occuperò di proporre un percorso sull'intro-

duzione del modello di Fister-Panetta in una quinta liceo scientifico. Mi soffermerò sia sulla costruzione di un percorso logico e ben articolato, sia sulle motivazioni di carattere didattico ed epistemologico che mi hanno spinto ad effettuare certe scelte. L'obiettivo che mi sono prefissato è dare un esempio di come la modellizzazione e gli aspetti applicativi della matematica possano entrare nella pratica didattica tenendo in considerazione i due aspetti indicati a conclusione del paragrafo precedente: la prospettiva culturale e quella dell'educazione matematica.

5.4 Il modello di Fister-Panetta in una quinta liceo

5.4.1 Alcune scelte di base

Per maggior chiarezza mi sembra opportuno ripetere in maniera organica e unitaria quali sono i tre obiettivi principali che mi pongo nella strutturazione del percorso didattico che sto per proporre, anche se nel corso dei paragrafi precedenti sono stati in parte già delineati.

- Introdurre aspetti modellistici e applicativi della matematica con il fine di 'scardinare' la convinzione più diffusa tra gli studenti che la matematica è una disciplina di tipo esclusivamente schematico-formale;
- Proporre una situazione problematica atipica rispetto l'insegnamento tradizionale della matematica che induca uno sviluppo meno locale⁴ delle competenze tipiche del problem solving quali le capacità di analisi, formalizzazione e risoluzione del problema e l'interpretazione dei risultati ottenuti;
- Mostrare un esempio concreto di applicazione di concetti di matematica non elementari, col fine di riconoscere un valore di verità interno,

⁴Ovvero non limitato ai contesti puramente matematici.

anche se non necessariamente collegato a un coinvolgimento personale, nell'affermazione 'la matematica è utile'. In altri termini, si vuol far sì che la percezione di utilità della matematica, anche a livello superiore, sia sostenuta da esempi concreti che portino lo studente a credere nell'utilità della matematica non solo per 'sentito dire', ma per una convinzione interna, anche se riconoscerne l'utilità sociale non implicherà necessariamente il desiderio di farsi carico personalmente di questo tipo di conoscenze.

Un'ulteriore puntualizzazione, prima di passare allo sviluppo del percorso vero e proprio, può essere fatta sui criteri che mi hanno indotto a scegliere il modello di Fister-Panetta come esempio da riportare, seppure altre scelte sarebbero state altrettanto valide.

Una prima scelta è stata l'individuazione della disciplina in cui ricercare un'applicazione della matematica. Ormai sono pochi gli ambiti in cui la matematica non porta un contributo significativo, ma le scienze naturali e della vita ⁵, più di altre, hanno mantenuto un'indipendenza e un'autonomia dall'utilizzo della matematica per più tempo e, comunque, hanno tuttora una struttura autonoma in cui la matematica riveste un ruolo strumentale e marginale. La situazione è ben diversa se pensiamo all'ingegneria, all'economia o all'informatica dove la matematica contribuisce a creare la struttura della disciplina e viene applicata costantemente con più o meno consapevolezza. Proprio per questo motivo, oltre che per un'inclinazione personale di interessi, ho scelto come ambito di applicazione le scienze naturali e della vita, in cui le applicazioni della matematica sono forse meno scontate per una questione anche culturale.

Individuato l'ambito si è trattato di scegliere più specificatamente la disciplina in cui proseguire la ricerca di applicazioni della matematica e, ancora più nel particolare, il tema da trattare. In questo mi sono fatto condurre sostanzialmente da questa linea guida: la volontà di presentare una situa-

⁵Includiamo in questa categoria la biologia, la chimica, la geologia, l'ecologia, la medicina, la genetica, la farmacologia e molte altre.

zione il più possibile vicino alla loro realtà quotidiana e ai temi di attualità. In genere, uno dei temi che viene più spesso presentato all'interno dei corsi di biomatematica sono i modelli di dinamica di popolazioni, sia per popolazioni isolate (ovvero la crescita di una singola popolazione che non ha relazioni con altre), sia per popolazioni interagenti (ad esempio le dinamiche preda-predatore e il modello di Lotka-Volterra)⁶. Questo tipo di situazioni biologiche, che si prestano facilmente a un'operazione di modellizzazione in termini matematici anche per la vastità della letteratura presente a riguardo, hanno dal mio punto di vista la limitazione di essere un problema troppo lontano dalla realtà che circonda gli studenti e richiama quindi a un coinvolgimento, anche di natura affettiva, minore. Per questo motivo ho scelto un tema con cui i ragazzi si scontrassero più facilmente nella loro quotidianità o per esperienza personale, o per esperienze di persone a loro care o anche attraverso i mezzi di comunicazione di massa come i giornali, la televisione e internet. Inoltre, mi sembrava importante individuare un ambito in cui l'apporto della matematica fosse non solo di 'formale applicazione', ma avesse un'utilità facilmente intuibile dai ragazzi. Un tema che mi sembrava rispettare questi due criteri era la biologia del cancro, il suo sviluppo e la valutazione degli effetti terapeutici.

Il panorama delle applicazioni della matematica in oncologia, intese in termini di modellistica, è molto vasto, come già approfondito nel capitolo 1. Spesso gli strumenti matematici utilizzati sono molto avanzati e raffinati, ad esempio equazioni differenziali ordinarie, ma più spesso equazioni alle derivate parziali e problemi di controllo ottimo. Il modello di Fister-Panetta si basa su un'equazione differenziale ordinaria che, da un punto di vista formale, non sembra presentare eccessive complicazioni. Il tema della complessità è sempre un punto critico nella didattica della matematica, perché è difficile capire qual è la soglia di separazione tra complessità necessaria

⁶Non introdurremo qui questi modelli che sono al di fuori dell'argomento di questa tesi. Per una presentazione di questi temi e, più in generale, per una introduzione alla biomatematica si può consultare il libro MURRAY, J.D. (2003). *Mathematical Biology*. Springer.

nella presentazione di un argomento e inutile complicazione. Mi è sembrato che il modello di Fister-Panetta fosse un buon compromesso tra complessità e complicazione per degli studenti di quinta liceo. Infatti, la situazione da modellizzare non è banale e mostra un grado di complessità abbastanza alto, dovuto anche alla variabilità di ipotesi da cui si può partire, ma, allo stesso tempo, non ci sono eccessive complicazioni dovute a un formalismo troppo avanzato nella traduzione del fenomeno in termini matematici o generate dalle conoscenze dei ragazzi troppo lontane dagli strumenti che servirebbero. Il buon compromesso tra complessità e complicazioni è necessario per proporre ai ragazzi una situazione che sia per loro stimolante sia culturalmente che intellettualmente, ma allo stesso tempo che non diventi pesante e generi frustrazione o disinteresse.

Nel momento in cui si progetta un percorso didattico è necessario tenere in considerazione anche quali sono i prerequisiti richiesti. Nel nostro caso gli elementi che devono essere già consolidati sono sicuramente i concetti di funzione, variabile e parametro. Sarebbe bene anche che gli studenti avessero già affrontato il concetto di derivata ordinaria di una funzione a una variabile. Questo permetterebbe loro di muoversi con più facilità e agilità nel processo di modellizzazione e anche di ‘utilizzo’ del modello. Tuttavia, la costruzione intuitiva del concetto di derivata, come variazione istantanea di una grandezza, è facilmente realizzabile con gli studenti partendo dal parallelismo con i concetti di velocità e accelerazione istantanee, che hanno incontrato nei loro studi di fisica durante il loro percorso scolastico, e può quindi essere introdotto all’interno di questo percorso⁷.

5.4.2 Un ipotesi di percorso didattico

Passiamo ora a delineare un’ipotesi di realizzazione del percorso di presentazione del modello di Fister-Panetta alla luce di tutte le considerazioni

⁷Questa idea è confermata da una precedente esperienza svolta personalmente nel liceo scientifico tecnologico ‘Alberghetti’ e nel liceo scientifico ‘Rambaldi - Valeriani’ di Imola, all’interno del progetto ‘Ecomatica’ di introduzione alla biomatematica.

fatte fino ad ora. Struttureremo di seguito soprattutto il percorso logico da seguire e per renderlo più chiaro, lo presenteremo per punti.

1. Credo sia importante scegliere come punto di partenza il fenomeno reale, in questo caso la biologia del tumore, per rimarcare l'idea che si vuole parlare di qualcosa di concreto in cui la matematica trova impiego. La base da cui iniziare potrebbe quindi essere una lezione di anatomia, magari svolta in collaborazione con la docente di scienze della classe. I contenuti di massima di questa prima parte sono contenuti nel paragrafo 1.3 di questa tesi. La lezione potrebbe svolgersi con una didattica di tipo tradizionale, ovvero con una lezione frontale, ma, a seconda del tempo a disposizione, potrebbero essere utilizzate altre tecniche (una presentazione in power point, una ricerca per gruppi su internet e altri materiali di consultazione, o altre modalità a seconda della sensibilità del docente e della classe destinataria). Alla fine di questa prima parte del percorso gli studenti dovrebbero possedere un modello biologico reale, che gli ha permesso di razionalizzare le caratteristiche generali di un tumore.
2. A questo punto l'attenzione della classe deve essere spostata su domande del tipo: 'Quali interazioni esistono tra matematica e oncologia? Nel panorama biologico che abbiamo tracciato, la matematica può portare un contributo?' Questo tipo di riflessioni, di carattere metacognitivo e sulla disciplina in sé, hanno per lo meno un duplice vantaggio. Da un lato, coinvolgono anche gli studenti che hanno una percezione di sé in contrasto con la matematica, perché si induce una riflessione che per certi aspetti è di carattere filosofico ed è quindi in linea con sensibilità cognitive diverse. Dall'altro, servono per rimodellare l'idea di matematica che gli studenti hanno, attraverso un'operazione di autoanalisi che parte da se stessi. Diversi risultati di ricerca hanno dimostrato che è importante nei percorsi didattici non limitarsi alla dimensione disciplinare, ma integrarla con le dimensioni personale-

cognitiva e storico-epistemologica⁸. Da queste domande, sotto il ruolo di mediazione dell'insegnante, si deve pervenire all'idea di *modello matematico* e magari alla formulazione di nuove domande riguardo a questa idea: 'Quali obiettivi ci poniamo con un modello matematico? Come costruirlo? E che uso farne?' È importante nella pratica didattica far nascere le domande dagli studenti perché siano più coinvolti come protagonisti attivi nel processo di apprendimento.

3. Alle domande emerse dal confronto costruttivo in classe del punto precedente si darà risposta a due livelli: il primo è proprio la definizione di modello matematico, delle sue caratteristiche e proprietà. Questo rientra in una dimensione di tipo disciplinare i cui contenuti si trovano, in linea di massima, nel paragrafo 1.2 di questa tesi. Il secondo livello di risposta è nella dimensione storico-epistemologica, per illustrare quando e perché nasce l'interazione tra matematici e medici e quali contributi porta la matematica alla conoscenza in questo campo. Il percorso prevede quindi la presentazione dei contenuti dei paragrafi 1.1 e 1.4.
4. Terminata la parte introduttiva si introduce un problema più specifico e concreto: 'Vista la vastità di possibili fenomeni da modellizzare in relazione al cancro, di che cosa ci occupiamo ora nello specifico?' Il problema proposto è *la crescita delle cellule tumorali nella fase avascolare del tumore*. Quali variabili entrano in gioco? Come esprimere la variazione della grandezza che assumiamo come funzione di stato? Quali fattori o parametri influenzano questa variazione? Queste e altre domande devono condurre i ragazzi a iniziare il processo di *astrazione* che porta a tradurre il modello reale in un modello matematico.
5. Il piano di riflessione è ora sul modello costruito e deve essere guidato dalla domanda: 'Che cosa abbiamo ottenuto?' Presumibilmente questa

⁸In questa direzione ci sono numerosi lavori di ricerca anche del gruppo di didattica della matematica dell'Università di Bologna coordinato dal Prof. Bruno D'Amore.

è la prima volta che la classe vede un'equazione differenziale, in quanto tra i prerequisiti non è stata richiesta questa conoscenza preliminare. Allora è naturale che sorgano domande del tipo: 'Cosa sono? Come risolverle?' In questo momento si può quindi introdurre una teoria elementare delle equazioni differenziali, del tipo proposto nel capitolo 2 di questa tesi. Ritengo positiva la prospettiva di insegnamento che si è venuta a creare: non è stata prima introdotta la teoria legata alle equazioni differenziali ordinarie per poi trovarne un'applicazione, ma si è prima verificata l'esigenza di studiare questo strumento matematico e successivamente viene introdotta la teoria necessaria. Il piano d'azione è completamente ribaltato: non si va da un costrutto teorico alla sua applicazione in campo reale, ma da un'esigenza nata in campo reale si procede alla costruzione di uno strumento teorico opportuno. A mio avviso è stimolante questo tipo di prospettiva perché non sembra di calare qualcosa di astratto e inutile dall'alto, ma da subito si ha la consapevolezza che la teoria che viene introdotta è necessaria per risolvere il problema che la classe sta esaminando. In una fase successiva, anche al di fuori di questo percorso, l'insegnante potrà tornare sull'argomento e completare la trattazione di base delle equazioni differenziali dopo che nella classe saranno stati trattati anche gli integrali.

6. Una volta costruita una teoria di base per le equazioni differenziali ordinarie e soprattutto per la loro risoluzione, si potrà procedere all'effettiva fase risolutiva. In questa tesi si è deciso di introdurre i metodi risolutivi di tipo numerico, sia perché essi non richiedono che lo studente posseda già il concetto di integrale, sia perché dà l'opportunità d'integrare la didattica con l'uso del laboratorio, elemento importante sul piano motivazionale e culturale come rivelano gli studi sull'utilizzo delle tecnologie nella pratica didattica.
7. Il lavoro proposto finora credo sia già un buono stimolo per gli studenti nelle tre direzioni individuate dai macro-obiettivi posti alla base del

progetto. Tuttavia, rispetto alle potenzialità in termini di prospettive offerte dal modello di Fister-Panetta si può condurre la classe verso orizzonti più ampi. Si può quindi introdurre l'effetto della chemioterapia sull'evoluzione della massa tumorale. 'Qual è l'obiettivo e quale l'effetto di un'azione chemioterapica? Cosa si osserva sperimentalmente? Come introdurla nel modello?' Si tratta qui di aggiungere il termine $G(N(t), t)$ dell'equazione (3.1) che descrive il modello di Fister-Panetta, con le tre ipotesi che sono associate alla sua formalizzazione, e di risolvere le tre equazioni differenziali ottenute in laboratorio secondo lo schema indicato nel paragrafo 3.3. Per i contenuti proposti finora sulla parte strettamente di modellizzazione matematica, ci siamo riferiti al capitolo 3.

8. L'ultimo passo di questo percorso potrebbe essere fatto nella prospettiva di introdurre un problema di controllo ottimo per la terapia più efficiente. È evidente che muoversi in questa direzione richiederebbe una conoscenza di strumenti matematici avanzati e raffinati che non è pensabile appartenga a studenti di quinta liceo ed è quindi necessario procedere con cautela. Alla luce degli obiettivi posti a capo del progetto può essere però significativo proporre un'ultima attività strutturata in due parti. La prima è un'introduzione breve e intuitiva del problema di ottimizzazione applicata al modello esaminato. La seconda, che costituisce il cuore di quest'ultima attività, è l'analisi interpretativa, anche da un punto di vista delle prospettive cliniche, delle figure 4.1 e 4.2 associate alla risoluzione del problema di ottimizzazione. Questa fase è importante perché la capacità interpretativa dei risultati è qui non banale da un punto di vista matematico ed estremamente significativa anche per le sue ripercussioni reali.

Concludo quest'ultima parte della tesi con alcune brevi considerazioni finali. Nella costruzione di questo percorso si è cercata un'evoluzione logica che fosse continuamente di carattere problematico, ovvero che avvenisse per domande a cui la classe cerca insieme, sotto la guida dell'insegnante, una

risposta. Questo è importante per legare gli aspetti modellistici e applicativi della matematica anche alla sua natura intrinseca di carattere problematico

Inoltre, qualora si volesse dare più spessore alla dimensione personale e cognitiva, all'inizio del percorso si potrebbe prevedere un confronto iniziale in classe sull'immagine di matematica che hanno gli studenti, incentivando un confronto tra i diversi punti di vista e invitando lo studente ad andare alla ricerca dei motivi che lo portano a una certa convinzione sulla matematica. Alla fine del percorso potrebbe essere interessante vedere se qualche studente ha cambiato idea rispetto alla posizione di partenza.

Questo tipo di percorso credo possa avere una validità anche all'interno di un progetto di orientamento universitario verso le lauree scientifiche, dal momento che induce una riflessione sull'idea di scienza, e in questo caso specifico di matematica, che ha lo studente e mostra una 'faccia' della matematica che spesso rimane nascosta nella pratica scolastica italiana.

Infine, voglio sottolineare che questa è un'ipotesi di lavoro nata dalla mia esperienza personale di studente, di laureando in matematica, di ripetizioni e da altre esperienze di natura didattica che ho avuto la possibilità di fare in questi anni. Credo nelle potenzialità di questo progetto e ho cercato di sostenerlo e argomentarlo anche con risultati già ottenuti dalla ricerca in didattica della matematica. Tuttavia, senza una sperimentazione reale rimane un'ipotesi di lavoro i cui risultati devono essere verificati.

Bibliografia

- [1] COMINCIOLI, V. (2010). Analisi numerica. *Apogeo online*
- [2] COMINCIOLI, V. (1992). Metodi numerici e statistici per le scienze applicate. *CEA*
- [3] ZWIRNER, G. (1977). Istituzioni di matematiche . *Cedam*
- [4] BOCU, R. & TABIRCA, S. & CHEN, Y.J. (2008). Fister-Panetta upper bound for cancer growth. Some computational remarks. *International conferenze on biocomputing, bioinformatics, and biomedical technologies*, pp.17-22
- [5] FISTER, K.R. & PANETTA, J.C. (2003). Optimal control applied to competing chemotherapeutic cell-kill strategies. *SIAM Journal of Applied Mathematic*, Vol. **63**, No. **6**, pp.1954-1971
- [6] FLEMING, W.H. & RISHEL, R.W. (1975). Deterministic and Stochastic Optimal Control. *Springer*
- [7] BELLOMO, N. & PREZIOSI, L. (1995). Modelling mathematical methods and scientific computation. *CRC press*
- [8] PREZIOSI, L. (2003). Cancer Modelling and simulation. *Chapman&Hall/CRC*
- [9] PREZIOSI, L. (2005). Modelli matematici a sostegno della ricerca contro il cancro.

http://calvino.polito.it/~preziosi/publications_tumor.html

- [10] BELLOMO, N. & PREZIOSI, L. (2000). Modelling and mathematical problems related to tumor evolution and its interaction with the immune system. *Mathematical and Computer Modelling*, **No. 32**, pp.413-452
- [11] BELLOMO, N. & LI, N.K. & MAINI, P.K. (2008). On the foundations of cancer modelling: selected topics, specualtions, and perspectives. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, **Vol. 18**, **No. 4**, pp.593-646
- [12] KUMAR, V. & ABBAS. A.K. & FAUSTO, N. (2006). Le basi patologiche delle malattie. *Elsevier*
- [13] BLUM, W. & AL. (2002). Applications and modelling in mathematics education. *Educational Studies in Mathematics*, **Vol. 51**, pp.149-171
- [14] MAASS, K. (2010). Modeling in class and the development of beliefs about the usefulness of mathematics. Cap. 35 in 'Modeling Students' Mathematical Modeling Competencies'. *Springer*
- [15] DI MARTINO, P. (2004), Difficoltà in matematica e sistemi di convinzione. *Tesi di dottorato in Matematica Università di Pisa*
- [16] DI MARTINO, P. (2009), L'inutile utilità della matematica. In 'Le competenze matematiche per l'identità, l'autonomia, la cittadinanza'. *Pitagora*

Ringraziamenti

*A Mamma e Babbo, per l'Amore con cui mi hanno segnato,
E ad Elena, per essere la spalla su cui più volte mi sono poggiato.*

*A Michele, per avermi condotto alla ricerca del meglio,
E a Chiara, per essere stata quest'anno il mio vero trifoglio.*

*A Maira, perché sa sempre come rendermi felice,
E a Zac, per la sua compagnia unica e rigeneratrice.
A Giulia, perché dalla mia strada non si è mai allontanata,
E ad Alessia, per la sua fiducia cieca e incondizionata.*

*A Laura, per il tempo speso nel nostro parlare,
E a Giorgio, per il suo modo silenzioso di aiutare.
A Tito&co., per lo stare assieme in allegria,
E tra loro Gio, per aver ceduto a qualche mia 'follia'.*

*A Eleonora, per la presenza puntuale nel giusto momento,
E Rita e Alberto, per essere stati un solido punto di riferimento
A Silvia, Gloria e Marta, per aver condiviso la fine di questo percorso,
E alla Professoressa Carla, perché alla mia idea ha lasciato avere corso.*

A Voi Tutti, Grazie!