

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

SCUOLA DI SCIENZE
Corso di Laurea Magistrale in Matematica

TRAVELING WAVES NEI MODELLI DI REAZIONE E
DIFFUSIONE. IL MODELLO DI TUCKWELL-MIURA
PER LA CORTICAL SPREADING DEPRESSION

Tesi di Laurea Magistrale

Relatore:
Chiar.ma Prof.
Maria Carla Tesi

Presentata da:
Chiara Nichele

Sessione Unica
Anno Accademico 2021/2022

Indice

Introduzione	i
1 Equazioni di diffusione e reazione	1
1.1 Traveling waves	2
1.2 Equazioni di diffusione e reazione ad una specie: l'equazione di Fisher-Kolmogorov-Petrovskii-Piskunov	4
1.3 Instabilità di Turing in sistemi di diffusione e reazione multispecie	9
2 Traveling waves in sistemi di diffusione e reazione con termini sorgente degeneri	17
2.1 Stati stazionari omogenei e analisi della stabilità	19
2.2 Evoluzione iniziale delle soluzioni perturbate	22
2.2.1 Un solo stato di equilibrio	25
2.2.2 Stati di equilibrio multipli	28
2.3 Soluzioni di tipo traveling waves	31
3 Il modello di Tuckwell-Miura per la Cortical Spreading Depression	39
3.1 Descrizione del modello	41
3.2 Modello semplificato	46
3.3 Traveling waves nel modello di Tuckwell-Miura	48
Bibliografia	53
Ringraziamenti	55

Introduzione

La matematica per le scienze biomediche è una branca della matematica che utilizza strumenti quali l'analisi e la modellistica per studiare fenomeni di natura medico-biologica. L'intento è quello di costruire modelli che descrivano in buona approssimazione i processi in esame, in modo da condurre simulazioni quantitative che consentano di comprenderne, e idealmente predirne, i comportamenti. Storicamente, le prime applicazioni della matematica alla biologia risalgono al Tredicesimo secolo, quando Fibonacci utilizzò la serie che porta il suo nome per descrivere la crescita di una popolazione di conigli. Nuovi studi sulla dinamica delle popolazioni furono condotti tra il Diciottesimo e il Diciannovesimo secolo da Malthus e Verhulst, ma fu a partire dagli anni Sessanta del secolo scorso che l'interesse per questo campo aumentò notevolmente. Ciò trova una spiegazione nella crescente necessità di trattare numerosi dati, che impose l'utilizzo di strumenti analitici e di calcolo automatico. Inoltre, i recenti sviluppi della matematica nell'ambito della teoria del caos si prestarono ad una applicazione alle scienze mediche e biologiche, governate da meccanismi non-lineari. Ad oggi, complice anche la pandemia, che ha evidenziato l'importanza dei modelli matematici in campo biomedico, questa area di studio è in costante e rapida evoluzione. Per i matematici, medicina e biologia rappresentano un settore di ricerca nuovo e stimolante mentre, agli occhi dei biologi, la modellistica matematica costituisce uno strumento di analisi prezioso, che si integra alle sperimentazioni in laboratorio. La difficoltà di condurre studi in questo campo risiede nella necessità di possedere conoscenze interdisciplinari, in modo che sia possi-

bile una comunicazione efficace tra matematici e medici/biologi. Se tale scambio di informazioni viene a mancare, risulta chiaramente più complicato interpretare i risultati analitici ottenuti in chiave biomedica, correndo quindi il rischio che le ricerche matematiche non raggiungano i risultati sperati.

Questo elaborato si propone di analizzare modelli matematici composti da equazioni differenziali alle derivate parziali di tipo diffusione e reazione. Tali modelli trovano applicazione, per esempio, in dinamica delle popolazioni, epidemiologia, negli studi sulla progressione di malattie degenerative, analisi di processi chimici e molto altro. Per buona parte di questi fenomeni, un elemento chiave per comprenderne gli sviluppi sembra essere la presenza di onde di concentrazioni chimiche, segnali elettrici o migratorie. Si è perciò cercato di porre l'attenzione sulle soluzioni ondulatorie di pdes di diffusione e reazione, con particolare interesse verso le *traveling waves*, un tipo di onde che si propagano a velocità costante, mantenendo sempre la stessa forma. Come applicazione degli studi effettuati, si è analizzato un modello per la *Cortical Spreading Depression* (SD), un fenomeno osservabile in molti esseri viventi in cui un'onda di depolarizzazione si propaga nelle cellule nervose della corteccia cerebrale. Numerosi studi mostrano come la SD compaia in concomitanza a diverse malattie, anche severe, quali infarti, ictus o semplici mal di testa. I meccanismi della spreading depression sono tuttavia ancora in parte oscuri, così come lo è il suo legame con alcune patologie.

Il primo capitolo di questa tesi si apre con una introduzione alle equazioni e sistemi di diffusione e reazione, trattati in modo esaustivo nei testi di Murray [6] e [7]. Si procede poi con lo studio di pdes di diffusione e reazione ad una componente, il cui prototipo è l'equazione di Fisher-Kolmogorov-Petrovskii-Piskunov. Di quest'ultima, vengono ricercate le soluzioni di tipo traveling waves che connettono i due punti di equilibrio dell'equazione e si discute da quali dati iniziali esse siano generate. Si determina, inoltre, una formula per la velocità d'onda. Passando ai sistemi di equazioni di diffusione e reazione, si ricavano condizioni per la nascita di instabilità di Turing nel caso di due

specie interagenti.

Il secondo capitolo tratta particolari sistemi di diffusione e reazione a due popolazioni, i cui termini sorgente siano uguali ma di segno opposto, e caratterizzati dalla presenza di una famiglia di stati di equilibrio che dipendono in modo continuo da un insieme di parametri. Seguendo l'articolo di Wylie e Miura [11], si conduce dapprima un'analisi della stabilità degli stati stazionari e omogenei del generico sistema preso in esame e si discute di come la diffusione possa destabilizzarne le soluzioni. Sfruttando alcune stime dei termini diffusivi e sorgente e assumendo condizioni iniziali di una forma specifica (in modo che si abbia una perturbazione ampia e fortemente localizzata di una delle popolazioni), viene studiata l'evoluzione delle soluzioni ai tempi iniziali e si determinano condizioni per la formazione di traveling waves. Si derivano poi alcune proprietà delle soluzioni traveling waves, quali la direzione di propagazione e la velocità d'onda. Infine, si esibisce un esempio in cui è possibile ricavare le soluzioni traveling waves in modo analitico.

L'ultimo capitolo analizza il modello di Tuckwell-Miura per la Cortical Spreading Depression, che costituisce un esempio di modello di diffusione e reazione utilizzato per studi in campo medico. Inizialmente, viene proposta una breve introduzione al fenomeno, per comprendere i meccanismi chimici e fisiologici che ne sono alla base. Successivamente, si adottano alcune semplificazioni che permettono di ricavare un primo modello, composto da otto equazioni per le concentrazioni intra ed extracellulari degli ioni potassio, sodio, calcio e cloro. Essi sono infatti gli ioni principali coinvolti nel processo di formazione delle onde SD. Ulteriori semplificazioni portano alla formulazione di un secondo modello, in cui sono coinvolti solamente gli ioni potassio e calcio, intra ed extracellulari. Vengono infine mostrati grafici relativi a risultati numerici ottenibili a partire dal modello semplificato, il quale esibisce soluzioni di tipo traveling waves. Per la stesura di questo capitolo, si è fatto riferimento in modo particolare al lavoro di Tuckwell e Miura [9], ma anche a [1] e [5].

Capitolo 1

Equazioni di diffusione e reazione

I sistemi di diffusione e reazione costituiscono modelli matematici in grado di descrivere molti fenomeni fisici che coinvolgano cambiamenti nel tempo e nello spazio. L'applicazione più comune è all'ambito chimico, per analizzare la variazione della concentrazione di una o più sostanze, per effetto della diffusione e di reazioni chimiche. D'altra parte, tali sistemi si prestano anche a descrivere processi dinamici di diversa natura. Possiamo infatti trovare esempi nella biologia, medicina, geologia, fisica ed ecologia.

Dal punto di vista matematico, un sistema di diffusione e reazione prende la forma di un sistema di equazioni differenziali alle derivate parziali di tipo semi-lineare e parabolico. L'espressione caratteristica di un'equazione di diffusione e reazione è la seguente:

$$u_t = D\Delta u + f(u), \quad (1.1)$$

dove $u = u(x, t)$ è la variabile di stato che descrive la concentrazione di una sostanza o una popolazione al tempo t e nella posizione $x \in \Omega \subset \mathbb{R}^n$. Con Δ denotiamo l'operatore di Laplace

$$\Delta = \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2}{\partial x_i^2},$$

mentre $D > 0$ è il *coefficiente di diffusione*. Il primo termine del membro destro rappresenta quindi la "diffusione". Il fattore $f(u)$, con $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ funzione liscia, descrive invece la "reazione", un processo che fa variare u non solo spazialmente (per esempio può essere una nascita, una morte, una reazione chimica). E' possibile che il termine di reazione non dipenda soltanto da u ma anche dalla sua derivata prima (∇u) o esplicitamente da x .

Nelle applicazioni, si ha di solito a che fare con sistemi di equazioni di diffusione e reazione della forma

$$\begin{cases} \frac{\partial u_1}{\partial t} = D_1 \Delta u_1 + f_1(u_1, \dots, u_m) \\ \vdots \\ \frac{\partial u_m}{\partial t} = D_m \Delta u_m + f_m(u_1, \dots, u_m) \end{cases}, \quad (1.2)$$

dove D_1, \dots, D_m sono costanti positive e f_1, \dots, f_m sono funzioni assegnate, generalmente non lineari. Ponendo $\mathbf{f} = (f_1, \dots, f_m)$, $\mathbf{u} = (u_1, \dots, u_m)$ e indicando con \mathbf{D} la matrice diagonale di elementi D_1, \dots, D_m , il sistema si può riscrivere come

$$\mathbf{u}_t = \mathbf{D} \Delta \mathbf{u} + \mathbf{f}(\mathbf{u}). \quad (1.3)$$

Da un punto di vista matematico, non è facile trovare soluzioni per sistemi come questo, a meno che i termini di reazione f_i non siano lineari. In questo lavoro di tesi non ci occuperemo dello studio dell'esistenza ed unicità delle soluzioni di (1.2), saremo piuttosto interessati ad analizzare alcune caratteristiche particolari che un tale sistema può esibire, quali la formazione di *traveling waves* e la nascita di *instabilità di Turing*.

1.1 Traveling waves

In questa sezione, vogliamo dare una definizione di *traveling waves*, che rivestiranno un ruolo importante nel corso della trattazione. Per semplicità, analizziamo per il momento equazioni del tipo (1.1) anziché sistemi come (1.2).

Definizione 1.1. Per traveling wave si intende un'onda che viaggia a velocità costante senza cambiare forma. Matematicamente, si tratta quindi di una soluzione di (1.1) del tipo

$$u(x, t) = u(x - ct) = u(z), \quad z = x - ct,$$

dove c è la velocità costante con cui l'onda si muove nel verso positivo dell'asse x , detta *velocità d'onda* (in genere, deve essere determinata). Una traveling wave che viaggia in senso negativo è invece del tipo $u(x + ct)$. La variabile dipendente z prende il nome di *variabile d'onda*.

Quando si cercano soluzioni traveling waves per equazioni e sistemi di equazioni in x e t della forma (1.1), si ha

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -c \frac{du}{dz}, \quad \text{e} \quad \frac{\partial u}{\partial x} = \frac{du}{dz}.$$

Ciò consente di passare da equazioni alle derivate parziali in x e t ad equazioni differenziali ordinarie in z . Poiché interpretiamo u come una variabile che rappresenta quantità quali popolazioni o concentrazioni di sostanze chimiche, necessariamente $u(z)$ deve essere limitato per ogni z e non negativo.

Per equazioni paraboliche lineari come quella che si ottiene da (1.1) ponendo $f = 0$ (equazione di pura diffusione), non ci sono traveling waves fisicamente realistiche. Infatti, supponiamo di cercare soluzioni della forma $u(x, t) = u(x - ct) = u(z)$. Allora, (1.1) diventa

$$D \frac{d^2 u}{dz^2} + c \frac{du}{dz} = 0,$$

e ha soluzione

$$u(z) = A + B e^{-cz/D},$$

con A e B costanti di integrazione. Siccome u deve essere limitato per ogni z , B dovrà essere zero, perché l'esponenziale è illimitato per $z \rightarrow -\infty$. Si ha quindi $u(z) = A$, cioè una soluzione costante, che non è una traveling wave. Al contrario, equazioni di diffusione e reazione paraboliche e semi-lineari come (1.3) possono esibire soluzioni traveling wave, a seconda della forma del termine di diffusione $f(u)$.

1.2 Equazioni di diffusione e reazione ad una specie: l'equazione di Fisher-Kolmogorov-Petrovskii-Piskunov

Ci concentriamo su equazioni di diffusione e reazione per una singola specie, sebbene la maggior parte dei modelli biologici di interesse ne coinvolgano più di una.

Il caso più classico e semplice di equazione di diffusione e reazione non lineare è fornito dall'equazione di Fisher-Kolmogorov-Petrovskii-Piskunov:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + ku(1 - u), \quad (1.4)$$

dove k e D sono parametri positivi. L'equazione fu proposta negli anni Trenta del secolo scorso per descrivere la diffusione di un gene dominante in una popolazione, ed è considerata il prototipo di equazioni che ammettono soluzioni di tipo traveling waves. Lo studio di (1.4) condotto nel corso della sezione segue quello proposto da [6].

Per i calcoli futuri, è conveniente operare il seguente riscalamiento

$$\tilde{t} = kt, \quad \tilde{x} = x \left(\frac{k}{D} \right)^{1/2}$$

così che, omettendo le tilde per alleggerire la notazione, la (1.4) diventa

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + u(1 - u). \quad (1.5)$$

Definizione 1.2. Uno stato stazionario e omogeneo di (1.5) è una soluzione $u(x, t)$ che non dipende dal tempo t e dallo spazio x . Dunque, risolve l'equazione:

$$u(1 - u) = 0.$$

Gli stati stazionari e omogenei sono allora $u = 0$ e $u = 1$. Denotando con $f(u) = u(1 - u)$, si ha

$$f_u = 1 - 2u \implies \begin{cases} f_u(0) = 1 > 0 \\ f_u(1) = -1 < 0 \end{cases}.$$

Segue che $u = 0$ e $u = 1$ sono, rispettivamente, punti di equilibrio instabile e stabile per l'equazione del primo ordine

$$\frac{\partial u}{\partial t} = u(1 - u).$$

Cerchiamo soluzioni traveling waves per (1.5). Se una soluzione di questo tipo esiste, potrà essere scritta nella forma

$$u(x, t) = U(z), \quad z = x - ct,$$

dove c è la velocità d'onda. Poiché (1.5) è invariante se $x \rightarrow -x$, c potrà essere positiva o negativa. Per il momento assumiamo $c \geq 0$. Sostituendo in (1.5), otteniamo che U soddisfa

$$U'' + cU' + U(1 - U) = 0, \quad (1.6)$$

in cui la derivazione è fatta rispetto a z . Tipicamente, una soluzione traveling wave è tale che U tenda, per $z \rightarrow -\infty$ ad uno stato stazionario e, per $z \rightarrow +\infty$, ad un altro. Nel nostro caso, dobbiamo quindi determinare per quali valori di c esiste una soluzione U non negativa (perchè interpretiamo u come una popolazione/concentrazione) di (1.5) che verifichi

$$\lim_{z \rightarrow +\infty} U(z) = 0, \quad \lim_{z \rightarrow -\infty} U(z) = 1.$$

Studiamo la (1.6) nel piano delle fasi (U, V) , dove

$$\begin{cases} U' = V \\ V' = -cV - U(1 - U) \end{cases}. \quad (1.7)$$

Vi sono due stati stazionari per (1.7): $(0, 0)$ e $(1, 0)$. Ne studiamo la stabilità lineare. Scriviamo la matrice Jacobiana di $\begin{pmatrix} V \\ -cV - U(1 - U) \end{pmatrix}$:

$$\mathbf{J}(U, V) = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -1 + 2U & -c \end{pmatrix}.$$

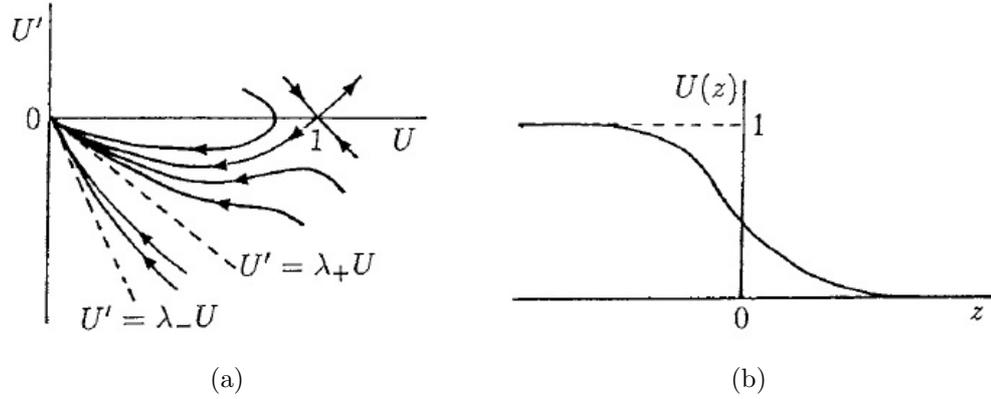


Figura 1.1: (a) Traiettorie nel piano delle fasi di soluzioni traveling waves (U, V) per l'equazione (1.6), con $c^2 > 4$. (b) Soluzione traveling wave di (1.5) con velocità d'onda $c \geq 2$.

Per $(0, 0)$ si ha:

$$\begin{aligned} \det \mathbf{J}(0, 0) - \lambda I &= 0 \\ \det \begin{pmatrix} -\lambda & 1 \\ -1 & -c - \lambda \end{pmatrix} &= 0 \\ \lambda^2 + c\lambda + 1 = 0 &\implies \lambda_{\pm} = \frac{1}{2} \left[-c \pm \sqrt{c^2 - 4} \right]. \end{aligned}$$

Passiamo a $(1, 0)$:

$$\begin{aligned} \det \mathbf{J}(1, 0) - \lambda I &= 0 \\ \det \begin{pmatrix} -\lambda & 1 \\ 1 & -c - \lambda \end{pmatrix} &= 0 \\ \lambda^2 + c\lambda - 1 = 0 &\implies \lambda_{\pm} = \frac{1}{2} \left[-c \pm \sqrt{c^2 + 4} \right]. \end{aligned}$$

Segue quindi che $(0, 0)$ è un *nodo stabile* (due autovalori reali negativi) se $c^2 \geq 4$ ed è un *fuoco stabile* (due autovalori complessi coniugati con parte reale negativa) se $c^2 < 4$, mentre $(1, 0)$ è un *punto di sella* (due autovalori reali, uno positivo e l'altro negativo). La figura 1.1a mostra alcune traiettorie nel piano delle fasi. Osservando il grafico, possiamo dedurre che, per ogni

velocità d'onda $c \geq c_{\min} = 2$, vi è una traiettoria da $(1, 0)$ a $(0, 0)$ che giace interamente nel quarto quadrante, con $0 \leq U \leq 1$. In termini delle dimensioni originali dell'equazione (1.4), il range delle velocità d'onda è

$$c \geq c_{\min} = 2(kD)^{1/2}.$$

La figura 1.1*b* abbozza una soluzione di tipo traveling wave. Si noti che esistono soluzioni traveling wave anche per $c < 2$, ma queste non sono fisicamente realistiche dal momento che, essendo in tal caso l'origine un fuoco stabile, le traiettorie descrivono spirali intorno ad essa, risultando in valori negativi di U per qualche z .

Una questione chiave riguarda quale tipo di condizioni iniziali $u(x, 0)$ per l'equazione (1.5) determinino una soluzione traveling wave e, se tale soluzione esiste, qual è la sua velocità d'onda. Kolmogorov provò che, se $u(x, 0)$ ha supporto compatto, cioè

$$u(x, 0) = u_0(x) \geq 0, \quad u_0(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } |x| \leq x_1 \\ 0 & \text{se } |x| \geq x_2 \end{cases}, \quad (1.8)$$

con $x_1 < x_2$ e $u_0(x)$ continua in $x_1 < |x| < x_2$, allora la soluzione $u(x, t)$ di (1.5) evolve in una traveling wave $U(z)$, con $z = x - 2t$, cioè ha velocità d'onda minima $c_{\min} = 2$ (si veda [4] per i dettagli).

Per dati iniziali diversi da (1.8), la soluzione dipende dal comportamento di $u(x, 0)$ per $x \rightarrow \pm\infty$. Ciò si può mostrare tramite la seguente analisi. Consideriamo la porzione dell'onda vicina a $(0, 0)$ in cui, essendo u piccolo, possiamo trascurare u^2 . L'equazione (1.5) è così linearizzata a

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + u. \quad (1.9)$$

Sia ora

$$u(x, 0) \sim Ae^{-ax} \quad \text{per } x \rightarrow +\infty, \quad (1.10)$$

dove $a > 0$ e $A > 0$ è arbitrario. Cerchiamo una soluzione traveling wave di (1.9) della forma

$$u(x, t) = Ae^{-a(x-ct)}.$$

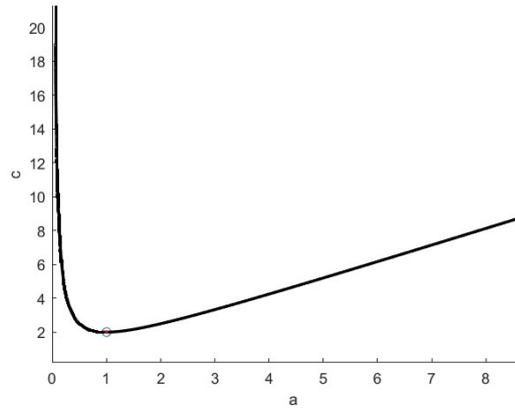


Figura 1.2: Grafico della relazione di dispersione tra c ed a

Sostituendo in (1.9) si ottiene:

$$acAe^{-a(x-ct)} = Ae^{-a(x-ct)} + a^2Ae^{-a(x-ct)}$$

che fornisce la relazione tra c ed a , detta *relazione di dispersione*:

$$ac = 1 + a^2 \implies c = a + \frac{1}{a}. \quad (1.11)$$

Osservando il grafico di c in funzione di a (figura 1.2), notiamo che la velocità minima $c_{\min} = 2$ è raggiunta per $a = 1$, mentre per tutti gli altri valori di $a(> 0)$ si ha $c > 2$. Ricordando che stiamo analizzando la regione con x grande e positivo (perchè ci stiamo concentrando sul range in cui $u^2 \ll u$), possiamo dedurre che, se

$$a > 1 \implies e^{-ax} < e^{-x},$$

cioè e^{-ax} è limitato dall'alto da e^{-x} e quindi dal fronte d'onda con velocità $c = 2$. Stiamo perciò affermando che, se le condizioni iniziali soddisfano (1.10), allora la velocità della soluzione traveling wave di (1.5) sarà

$$c = a + \frac{1}{a} \quad \text{se } 0 < a \leq 1$$

$$c = 2 \quad \text{se } a \geq 1.$$

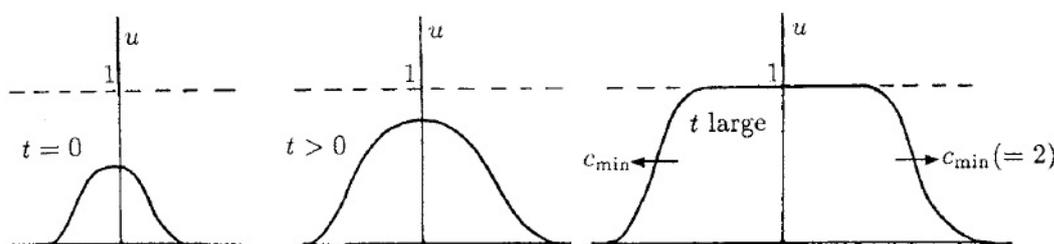


Figura 1.3: Evoluzione temporale di un fronte d'onda della soluzione dell'equazione (1.5) lungo la retta reale.

Come già osservato, l'equazione FKPP (1.5) è invariante per cambiamenti di segno di x . Ne consegue che vi è una soluzione traveling wave della forma $u(x, t) = U(x + ct)$, con $c > 0$, dove ora $U(-\infty) = 0$ e $U(+\infty) = 1$. Quindi, se risolviamo la (1.5) per $-\infty < x < +\infty$ con condizione iniziale $u(x, 0)$ nulla fuori da un dominio finito, la soluzione $u(x, t)$ evolverà in due fronti di traveling wave, uno che si muove verso destra e l'altro verso sinistra, entrambi con velocità $c = 2$ (figura 1.3).

1.3 Instabilità di Turing in sistemi di diffusione e reazione multispecie

Vogliamo ora trattare sistemi di equazioni di diffusione e reazione. Questi presentano alcune caratteristiche che non sono osservabili nel caso di una singola equazione. Una su tutte è la possibilità di possedere instabilità di Turing. In breve, si tratta di un fenomeno in cui uno stato stazionario stabile può diventare instabile in presenza di diffusione.

Per semplicità, ci focalizziamo su modelli che coinvolgono due popolazioni e quindi saranno costituiti da sistemi di equazioni della forma

$$\begin{cases} \frac{\partial A}{\partial t} = F(A, B) + D_A \Delta A \\ \frac{\partial B}{\partial t} = G(A, B) + D_B \Delta B \end{cases},$$

dove $A(\mathbf{r}, t)$ e $B(\mathbf{r}, t)$, con $\mathbf{r} \in \mathcal{B} \subset \mathbb{R}^n$, sono le popolazioni, mentre F e G sono i termini di reazione, che supponiamo essere non lineari.

L'idea di Turing è la seguente: supponiamo di avere un sistema che, in assenza di diffusione ($D_A = D_B = 0$), possiede uno stato stazionario linearmente stabile. Sotto certe condizioni, che vogliamo determinare, e per $D_A \neq D_B$, la diffusione può causare instabilità, che portano alla formazione di pattern spazialmente inhomogenei (ad esempio le macchie dei leopardi, le strisce delle zebre o aggregazioni di sostanze chimiche). In tale contesto, una delle popolazioni agisce da inibitore, mentre l'altra da attivatore. Per questa analogia con la chimica, si è soliti riferirsi ad A e B come a specie chimiche.

Tramite opportuni riscalamanti, possiamo ricondurci a studiare sistemi di diffusione e reazione del tipo

$$\begin{cases} u_t = \gamma f(u, v) + \Delta u \\ v_t = \gamma g(u, v) + d\Delta v \end{cases}, \quad (1.12)$$

con $d = D_B/D_A$ e $\gamma > 0$. Seguendo [7], vogliamo derivare condizioni affinché si generino instabilità di Turing per un sistema della forma (1.12). Chiediamo cioè che vi sia uno stato stazionario e omogeneo stabile rispetto a piccole perturbazioni in assenza di diffusione, ma instabile rispetto a piccole perturbazioni spaziali quando la diffusione è presente.

Per formulare il problema matematicamente, ci serviranno dati iniziali e condizioni al contorno. Supponiamo che siano assegnati i dati iniziali $u(\mathbf{r}, 0)$ e $v(\mathbf{r}, 0)$. Come condizione al contorno assumiamo invece che il flusso sia nullo:

$$(\mathbf{n} \cdot \nabla) \begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix} = 0, \quad \mathbf{r} \text{ su } \partial\mathcal{B},$$

dove \mathbf{n} denota la normale esterna unitaria a $\partial\mathcal{B}$, bordo chiuso del dominio \mathcal{B} .

Sia (u_0, v_0) uno stato stazionario omogeneo di (1.12), ovvero una soluzione positiva di

$$\begin{cases} f(u, v) = 0 \\ g(u, v) = 0 \end{cases}$$

(ricordiamo che, nel nostro contesto, soluzioni negative sono prive di significato). Troviamo condizioni affinché (u_0, v_0) sia linearmente stabile per il sistema senza diffusione

$$\begin{cases} u_t = \gamma f(u, v) \\ v_t = \gamma g(u, v) \end{cases}.$$

Poniamo

$$\mathbf{w} = \begin{pmatrix} u - u_0 \\ v - v_0 \end{pmatrix}.$$

Per $|\mathbf{w}|$ piccolo, il sistema linearizzato è

$$\mathbf{w}_t = \gamma A \mathbf{w}, \quad A = \begin{pmatrix} f_u & f_v \\ g_u & g_v \end{pmatrix}_{u_0, v_0},$$

con A matrice di stabilità (di Ljapunov). Da ora in avanti, salvo diversa indicazione, le derivate parziali di f e g saranno valutate nel punto di equilibrio. Cerchiamo soluzioni \mathbf{w} proporzionali a $e^{\lambda t}$, con λ autovalore. Sostituendo \mathbf{w} nella versione linearizzata del sistema, si ottiene

$$(\gamma A - \lambda I) \mathbf{w} = 0.$$

Gli autovalori λ sono quindi soluzioni di

$$\begin{aligned} & \det(\gamma A - \lambda I) = 0 \\ \iff & \det \begin{pmatrix} \gamma f_u - \lambda & \gamma f_v \\ \gamma g_u & \gamma g_v - \lambda \end{pmatrix} = 0 \\ \iff & \lambda^2 - \gamma(f_u - g_v)\lambda + \gamma^2(f_u g_v - f_v g_u) = 0 \\ \implies & \lambda_{1,2} = \frac{\gamma}{2} \left[(f_u + g_v) \pm \sqrt{(f_u + g_v)^2 - 4(f_u g_v - f_v g_u)} \right]. \end{aligned}$$

La condizione affinché (u_0, v_0) sia stabile è che $Re\lambda < 0$, che si traduce in

$$\operatorname{tr} A = f_u + g_v < 0, \quad \det A = f_u g_v - f_v g_u > 0. \quad (1.13)$$

Torniamo ora a considerare il sistema completo di diffusione e reazione (1.12) e studiamo la stabilità dello stato stazionario e omogeneo (u_0, v_0) . Per fare ciò, consideriamo una perturbazione del tipo

$$(u, v) = (u_0, v_0) + (\tilde{u}, \tilde{v})e^{i\mathbf{k}\mathbf{r} + \lambda t},$$

dove $\mathbf{k} \in \mathbb{R}^n$ è detto vettore d'onda. Sostituiamo in (1.12):

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t}(u_0 + \tilde{u}e^{i\mathbf{k}\mathbf{r} + \lambda t}) = \gamma f(u_0 + \tilde{u}e^{i\mathbf{k}\mathbf{r} + \lambda t}, v_0 + \tilde{v}e^{i\mathbf{k}\mathbf{r} + \lambda t}) + \Delta(u_0 + \tilde{u}e^{i\mathbf{k}\mathbf{r} + \lambda t}) \\ \frac{\partial}{\partial t}(v_0 + \tilde{v}e^{i\mathbf{k}\mathbf{r} + \lambda t}) = \gamma g(u_0 + \tilde{u}e^{i\mathbf{k}\mathbf{r} + \lambda t}, v_0 + \tilde{v}e^{i\mathbf{k}\mathbf{r} + \lambda t}) + d\Delta(v_0 + \tilde{v}e^{i\mathbf{k}\mathbf{r} + \lambda t}) \end{cases}.$$

Linearizzando f e g intorno a (u_0, v_0) e cancellando il fattore esponenziale che compare in tutti i termini, otteniamo

$$\begin{cases} \lambda \tilde{u} = \gamma f_u \tilde{u} + \gamma f_v \tilde{v} - k^2 \tilde{u} \\ \lambda \tilde{v} = \gamma g_u \tilde{u} + \gamma g_v \tilde{v} - dk^2 \tilde{v} \end{cases},$$

dove $k = \|\mathbf{k}\|$ è detto *numero d'onda*.

Possiamo riscrivere il sistema in forma di Cramer

$$(\lambda I - \gamma A + k^2 D) \begin{pmatrix} \tilde{u} \\ \tilde{v} \end{pmatrix} = 0, \quad D = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & d \end{pmatrix}$$

Condizione necessaria e sufficiente affinché tale sistema ammetta soluzioni (\tilde{u}, \tilde{v}) non banali è che

$$\begin{aligned} \det(\lambda I - \gamma A + k^2 D) &= 0 \\ \lambda^2 + \lambda[k^2(1+d) - \gamma(f_u + g_v)] + h(k^2) &= 0, \end{aligned} \quad (1.14)$$

dove $h(k^2) = dk^4 - \gamma(df_u + g_v)k^2 + \gamma^2 \det A$.

Tale equazione è detta *equazione di dispersione* e ci fornisce gli autovalori $\lambda(k)$ come funzioni di k :

$$\lambda_{1,2} = -\frac{1}{2} \left[(k^2(1+d) - \gamma(f_u + g_v)) \pm \sqrt{(k^2(1+d) - \gamma(f_u + g_v))^2 - 4h(k^2)} \right].$$

Lo stato stazionario e omogeneo (u_0, v_0) è linearmente stabile se entrambi gli autovalori hanno parte reale negativa. Questa volta però, siccome vogliamo che (u_0, v_0) sia instabile quando la diffusione è presente, dobbiamo richiedere che $Re\lambda(k) > 0$ per qualche $k \neq 0$ (si noti che, se $k = 0$, la perturbazione non è spaziale e quindi si riottengono le condizioni (1.13)). Poiché in un'equazione di secondo grado della forma $ax^2 + bx + c = 0$ le quantità $-\frac{b}{a}$ e $\frac{c}{a}$ indicano, rispettivamente, la somma e il prodotto delle due radici, segue che, nel nostro caso, le condizioni necessarie per avere instabilità sono le seguenti:

$$k^2(1+d) - \gamma(f_u + g_v) < 0 \quad \text{oppure} \quad h(k^2) < 0 \quad \text{per qualche } k \neq 0$$

(somma positiva oppure prodotto negativo).

Ricordando che $f_u + g_v < 0$ (da (1.13)) e $k^2(1+d) > 0$ per ogni $k \neq 0$, necessariamente

$$k^2(1+d) - \gamma(f_u + g_v) > 0$$

da cui segue che l'unica possibilità rimanente è che $h(k^2) = dk^4 - \gamma(df_u + g_v)k^2 + \gamma^2 \det A$ sia negativo per qualche k . La condizione (1.13) richiedeva anche che $\det A > 0$, quindi affinché $h(k^2) < 0$, occorrerà che $df_u + g_v > 0$. Poiché $f_u + g_v < 0$, ciò implica che $d \neq 1$ e che f_u e g_v debbano avere segni opposti.

Le condizioni trovate fino a questo momento sono necessarie ma non sufficienti per $Re\lambda > 0$. Se vogliamo che $h(k^2)$ sia negativo per qualche k non nullo, il minimo h_{\min} dovrà essere negativo. Andiamo quindi a porre la derivata prima di h rispetto a k^2 uguale a zero:

$$\begin{aligned} h' &= 2dk^2 - \gamma(df_u + g_v) = 0 \\ \implies k^2 &= k_m^2 = \gamma \frac{df_u + g_v}{2d}. \end{aligned} \tag{1.15}$$

Segue che

$$\begin{aligned} h_{\min} &= d \left(\gamma \frac{df_u + g_v}{2d} \right)^2 - \gamma(df_u + g_v) \frac{df_u + g_v}{2d} + \gamma^2 \det A \\ &= \gamma^2 \left[\det A - \frac{(df_u + g_v)^2}{4d} \right]. \end{aligned}$$

Quindi, servirà che

$$\det A < \frac{(df_u + g_v)^2}{4d}.$$

Il sistema cambia quindi comportamento in corrispondenza di $h_{\min} = 0$, dove si ha una biforcazione. Se tutti i parametri del sistema di partenza (1.12) sono noti, si può definire un coefficiente di diffusione critico $d_c > 1$ come l'opportuna radice dell'equazione:

$$\begin{aligned} \frac{d_c^2 f_u^2 + 2d_c f_u g_v + g_v^2}{4d_c} - \underbrace{(f_u g_v - f_v g_u)}_{=\det A} &= 0 \\ \iff d_c^2 f_u^2 + 2(2f_v g_u - f_u g_v)d_c + g_v^2 &= 0. \end{aligned}$$

In corrispondenza, si può anche determinare il numero d'onda critico al quadrato k_c^2 (da (1.15), sfruttando il fatto che $\det A = \frac{(df_u + g_v)^2}{4d}$):

$$k_c^2 = \gamma \frac{d_c f_u + g_v}{2d_c} = \gamma \sqrt{\frac{\det A}{d_c}} = \gamma \sqrt{\frac{f_u g_v - f_v g_u}{d_c}}.$$

La figura 1.4a mostra l'andamento di $h(k^2)$ come funzione di k^2 , per vari d .

Quando $h(k^2) < 0$, l'equazione di dispersione (1.14) possiede una soluzione λ positiva per lo stesso range di numeri d'onda per cui si ha $h < 0$. Tale intervallo di numeri d'onda instabili si ottiene, per $d > d_c$, calcolando gli zeri di $h(k^2) = 0$, che sono

$$\begin{aligned} k_1^2 &= \frac{\gamma}{2d} \left[(df_u + g_v) - \sqrt{(df_u + g_v)^2 - 4d \det A} \right], \\ k_2^2 &= \frac{\gamma}{2d} \left[(df_u + g_v) + \sqrt{(df_u + g_v)^2 - 4d \det A} \right], \quad \text{con } k_1^2 < k_2^2. \end{aligned}$$

Quindi, il range dei numeri d'onda è $k_1^2 < k^2 < k_2^2$.

Da notare che, quando si tratta con domini finiti, i numeri d'onda sono discreti perciò solo alcuni valori di k saranno nell'intervallo di interesse.

Nella figura 1.4b si mostra l'andamento di $\lambda(k^2)$ in funzione di k^2 . L'espressione $\lambda = \lambda(k^2)$ è detta *relazione di dispersione*.

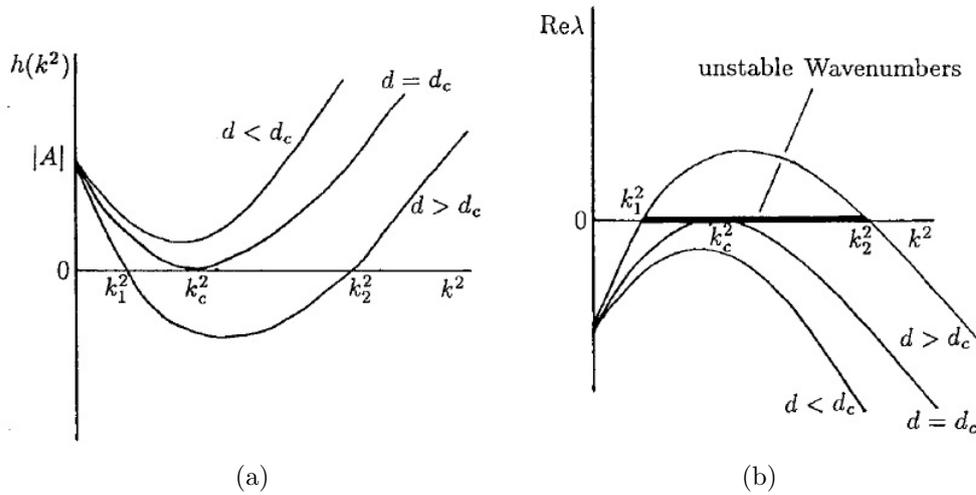


Figura 1.4: (a) Esempio di un grafico della curva $h(k^2) = 0$. Quando il coefficiente di diffusione d supera il valore critico d_c , $h(k^2)$ diventa negativo per un intervallo finito di $k^2 > 0$. (b) Grafico dell'autovalore maggiore $\lambda(k^2)$ come funzione di k^2 . Quando $d > d_c$, vi è un range di numeri d'onda $k_1^2 < k^2 < k_2^2$ linearmente instabili.

Per riassumere, abbiamo ricavato le condizioni affinché si generino instabilità di Turing per un sistema di diffusione e reazione che coinvolge due specie. Esse sono:

$$\begin{aligned} f_u + g_v &< 0 \quad (\text{tr } A < 0), \\ f_u g_v - f_v g_u &> 0 \quad (\det A > 0), \\ df_u + g_v &> 0, \\ (df_u + g_v)^2 - 4d(f_u g_v - f_v g_u) &> 0. \end{aligned}$$

(Si ricordi che tutte le derivate parziali sono valutate nello stato stazionario e omogeneo (u_0, v_0) .)

Capitolo 2

Traveling waves in sistemi di diffusione e reazione con termini sorgente degeneri

In questo capitolo consideriamo una classe di sistemi formata da una coppia di equazioni di diffusione e reazione non lineari, nelle variabili u e v e caratterizzata dal non possedere stati di equilibrio isolati. Ciò significa che gli stati di equilibrio non sono unici e dipendono in modo continuo da uno o più parametri. Senza perdita di generalità, possiamo riscalarare il tempo t , lo spazio x e la variabile v in maniera tale che il coefficiente di diffusione per u sia unitario e i termini sorgente non lineari delle due equazioni siano uguali in modulo. Il nostro modello di riferimento sarà dunque della forma:

$$\begin{cases} u_t = u_{xx} + g(u, v) \\ v_t = Dv_{xx} - g(u, v) \end{cases} \quad (2.1)$$

dove D è il coefficiente di diffusione per v ($D \geq 0$). Studieremo l'evoluzione delle popolazioni u e v lungo la retta reale, quindi per $-\infty < x < +\infty$. Assumiamo che la funzione g sia di classe C^1 e tale per cui, in assenza di diffusione, ogni stato iniziale del sistema non cresca indefinitamente (cioè non si vada incontro a *blow up*). Per semplicità supponiamo inoltre che $g(u, v) = 0$ rappresenti una curva singola e continua.

Il nostro obiettivo è di studiare cosa accade alla soluzione quando uno stato di equilibrio stabile e omogeneo del sistema è sottoposto ad una perturbazione istantanea, di grande ampiezza e fortemente localizzata, in una delle popolazioni. Vogliamo inoltre capire quali condizioni determinano la formazione di traveling waves. Tutti i risultati riportati in questo capitolo si possono trovare nell'articolo di Wylie e Miura [11], di cui seguiremo l'approccio.

Vi sono numerosi problemi tratti dalla biologia che presentano la caratteristica di non possedere stati di equilibrio unici. Illustriamo due esempi.

Esempio 2.0.1. Consideriamo il modello epidemiologico SIS per la diffusione di malattie infettive non fatali. Le lettere S ed I indicano, rispettivamente, il numero di persone suscettibili all'infezione e il numero di persone infette; la popolazione totale è data dalla somma di infetti e suscettibili. Si assume che tutti gli individui infetti possano guarire dalla malattia (non ci sono morti) ma non acquisiscano un'immunità a lungo termine che li protegga dalla reinfezione. Quindi, una volta che un individuo infetto guarisce, ritorna nella classe dei suscettibili. Le equazioni del modello sono le seguenti:

$$\begin{cases} \frac{\partial S}{\partial t} = D_S \frac{\partial^2 S}{\partial x^2} - rSI + bI \\ \frac{\partial I}{\partial t} = D_I \frac{\partial^2 I}{\partial x^2} + rSI - bI \end{cases} .$$

D_S e D_I sono i tassi di diffusione associati ai suscettibili e agli infetti, rispettivamente. Si assume $D_S > D_I$ poichè è ragionevole supporre che gli individui malati si spostino meno rispetto a quelli sani. Il parametro r rappresenta il tasso di reinfezione per numero di individui suscettibili per infetti per unità di tempo. Cioè, ogni malato infetta rS individui per unità di tempo. Il parametro b indica invece il tasso con cui gli individui infetti guariscono e rientrano nella classe dei suscettibili.

Chiaramente, il sistema è della forma (2.1) e dobbiamo verificare che non vi è un unico stato di equilibrio ma una famiglia di stati di equilibrio, che dipendono in modo continuo da un insieme di parametri. Gli stati stazionari

sono dati dai punti (S_0, I_0) che risolvono

$$rS_0I_0 - bI_0 = 0 \implies S_0 = \frac{b}{r}.$$

Dunque, essi formano una famiglia che dipende in modo continuo da un parametro (I_0):

$$\left(\frac{b}{r}, I_0\right).$$

Esempio 2.0.2. Vedremo, nel prossimo capitolo, che anche il modello di Tuckwell-Miura per la Cortical Spreading Depression (SD) costituisce un esempio di modello a popolazioni interagenti con la caratteristica di non possedere un unico stato di equilibrio.

2.1 Stati stazionari omogenei e analisi della stabilità

Torniamo a considerare il sistema (2.1) e ne ricerchiamo gli stati stazionari omogenei. Vi è una famiglia di possibili stati di equilibrio omogenei che dipendono da un insieme di parametri, tutti giacenti sulla curva $g(u, v) = 0$. Dal momento che i termini di reazione sono uguali ma di segno opposto, la quantità $u + v$, che corrisponde alla popolazione totale, sarà conservata nel tempo, poiché la diffusione non fa altro che ridistribuire le popolazioni nello spazio. Dunque gli stati stazionari omogenei si riducono alle intersezioni tra la curva $g(u, v) = 0$ e la retta $u + v = cost$, dove la costante è positiva e dipende dalle condizioni iniziali del sistema (ignoriamo il caso particolare in cui la curva $g(u, v) = 0$ sia parallela alla retta $u + v = cost$).

Analizziamo ora la stabilità, cominciando dal sistema senza diffusione:

$$\begin{cases} u_t = g(u, v) \\ v_t = -g(u, v) \end{cases}.$$

Sia $(u, v) = (u_0, v_0)$ uno stato di equilibrio. Consideriamo il termine di reazione

$$R(u, v) = \begin{pmatrix} g(u, v) \\ -g(u, v) \end{pmatrix}$$

e ne scriviamo la matrice Jacobiana

$$\mathbf{J}(u, v) = \begin{pmatrix} g_u(u, v) & g_v(u, v) \\ -g_u(u, v) & -g_v(u, v) \end{pmatrix}$$

(con g_u e g_v denotiamo, nell'ordine, le derivate parziali della funzione g rispetto a u e v). Introduciamo anche la matrice di stabilità (di Ljapunov)

$$L = \mathbf{J}(u_0, v_0) = \begin{pmatrix} g_{u_0} & g_{v_0} \\ -g_{u_0} & -g_{v_0} \end{pmatrix}$$

dove $g_{u_0} = g_u(u_0, v_0)$ e $g_{v_0} = g_v(u_0, v_0)$. Poniamo quindi

$$\begin{aligned} \det \begin{pmatrix} g_{u_0} - \lambda & g_{v_0} \\ -g_{u_0} & -g_{v_0} - \lambda \end{pmatrix} &= 0 \\ \iff \lambda[\lambda + g_{v_0} - g_{u_0}] &= 0, \end{aligned}$$

da cui segue che gli autovalori sono $\lambda = 0$ e $\lambda = g_{u_0} - g_{v_0}$. Quindi, la condizione per la stabilità del punto di equilibrio (u_0, v_0) è $g_{u_0} - g_{v_0} < 0$.

Passiamo ora al sistema con anche la diffusione (2.1). Sia $(u, v) = (u_0, v_0)$ uno stato di equilibrio omogeneo. Per studiarne la stabilità, consideriamo una perturbazione dell'equilibrio della forma:

$$(u, v) = (u_0, v_0) + (\tilde{u}, \tilde{v})e^{ikx+\lambda t},$$

con $k \in \mathbb{R}$.

Sostituiamo la perturbazione nel sistema (2.1) e ne scriviamo la versione linearizzata intorno a (u_0, v_0) , che sarà quindi:

$$\frac{\partial}{\partial t} \begin{pmatrix} \tilde{u}e^{ikx+\lambda t} \\ \tilde{v}e^{ikx+\lambda t} \end{pmatrix} = L \begin{pmatrix} \tilde{u}e^{ikx+\lambda t} \\ \tilde{v}e^{ikx+\lambda t} \end{pmatrix} + \mathcal{D} \frac{\partial^2}{\partial x^2} \begin{pmatrix} \tilde{u}e^{ikx+\lambda t} \\ \tilde{v}e^{ikx+\lambda t} \end{pmatrix}$$

cioè:

$$\begin{cases} \lambda \tilde{u} = -k^2 \tilde{u} + g_{u_0} \tilde{u} + g_{v_0} \tilde{v} \\ \lambda \tilde{v} = -Dk^2 \tilde{v} - g_{u_0} \tilde{u} - g_{v_0} \tilde{v} \end{cases}, \quad (2.2)$$

dove $\mathcal{D} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & D \end{pmatrix}$ denota la matrice di diffusione.

Il sistema (2.2) può essere riscritto come un sistema di Cramer in \mathbb{R}^2 omogeneo:

$$(\lambda I - L + k^2 \mathcal{D}) \begin{pmatrix} \tilde{u} \\ \tilde{v} \end{pmatrix} = 0. \quad (2.3)$$

Condizione necessaria e sufficiente affinché (2.3) ammetta soluzioni non banali è che:

$$\begin{aligned} \det(\lambda I - L + k^2 \mathcal{D}) &= 0 \\ \iff \det \begin{pmatrix} \lambda - g_{u_0} + k^2 & -g_{v_0} \\ g_{u_0} & \lambda + g_{v_0} + k^2 D \end{pmatrix} &= 0. \end{aligned}$$

Abbiamo dunque la seguente equazione per λ :

$$\lambda^2 + [-g_{u_0} + g_{v_0} + k^2(1 + D)] \lambda + k^2[-Dg_{u_0} + g_{v_0} + k^2 D] = 0,$$

Se $k = 0$, gli autovalori sono $g_{u_0} - g_{v_0}$ e 0 e la perturbazione è spazialmente omogenea (perchè non c'è dipendenza da x). Quindi, i termini di diffusione non hanno effetto e le traiettorie delle soluzioni di (2.1) rimangono confinate sulle linee $u + v = cost$. (Da notare che, naturalmente, abbiamo ottenuto gli stessi risultati visti per il sistema senza diffusione.) L'autovalore $\lambda = g_{u_0} - g_{v_0}$ corrisponde dunque a perturbazioni del sistema lungo la retta $u + v = cost$, mentre l'autovalore nullo rappresenta variazioni nella popolazione iniziale. Tali perturbazioni sono dunque neutralmente stabili, siccome le traiettorie perturbate sono confinate sulle linee $u + v = cost$ e quindi non possono né crescere né tornare indietro allo stato di equilibrio originale.

Se $k \neq 0$, anche la diffusione agisce e le condizioni per la stabilità richiedono di avere due autovalori negativi. Ricordando il legame tra i coefficienti di un'equazione di secondo grado e i segni delle sue soluzioni (si veda il primo

capitolo, sezione 1.3), deduciamo che si avranno due autovalori negativi se

$$\begin{aligned} -g_{u_0} + g_{v_0} + k^2(1 + D) &> 0, \\ -Dg_{u_0} + g_{v_0} + k^2D &> 0. \end{aligned}$$

Dal momento che k può assumere anche valori molto piccoli, possiamo riscrivere i vincoli di stabilità come:

$$\begin{aligned} -g_{u_0} + g_{v_0} &> 0 \\ -Dg_{u_0} + g_{v_0} &> 0. \end{aligned}$$

La prima condizione è analoga alla condizione di stabilità in assenza di diffusione. La seconda garantisce invece che la diffusione non destabilizzi l'autovalore neutralmente stabile che esiste in assenza di diffusione ($\lambda = 0$), generando un'instabilità di Turing. Da notare, inoltre, che possiamo ridurre i due vincoli ad uno solo:

$$\begin{aligned} -g_{u_0} + g_{v_0} &> 0 \quad \text{se } 0 < D < 1, \\ -Dg_{u_0} + g_{v_0} &> 0 \quad \text{se } D > 1. \end{aligned}$$

Abbiamo quindi trovato condizioni per avere uno stato stazionario e omogeneo stabile per il sistema (2.1).

2.2 Evoluzione iniziale delle soluzioni perturbate

Consideriamo la seguente condizione iniziale per il sistema (2.1):

$$\begin{cases} u(x, 0) = u_0(x) = \frac{K}{\sqrt{4\pi s}} \exp\left(\frac{-x^2}{4s}\right) \\ v(x, 0) = v_0(x) = 0 \end{cases} \quad (2.4)$$

Dato che

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \frac{K}{\sqrt{4\pi s}} \exp\left(\frac{-x^2}{4s}\right) dx = K,$$

possiamo affermare che K rappresenta la "popolazione contenuta nella perturbazione" mentre s è il grado di localizzazione (determina l'apertura della campana gaussiana). Come già annunciato, siamo interessati a studiare gli effetti che uno stimolo fortemente localizzato ha sul sistema. Per questo motivo, analizziamo il caso in cui s sia piccolo, ovvero l'ampiezza iniziale di u (cioè $\frac{K}{\sqrt{4\pi s}}$) sia grande e fortemente localizzata vicino a $x = 0$ (campana molto "stretta" centrata in $x = 0$). Inizialmente, avremo dunque $v = 0$ e u grande, e supporremo che il termine sorgente abbia forma asintotica:

$$g(u, v) \sim -Bu|u|^{p-1}[1 + o(1)] \quad \text{per } u \rightarrow +\infty, \quad (2.5)$$

dove $B > 0$ e $p > 0$ sono costanti. Prendiamo B positivo per assicurarci che, in assenza di diffusione, le soluzioni di (2.1) non crescano indefinitamente (blow up). Vogliamo sviluppare due soluzioni approssimate di (2.1) e analizzare sotto quali condizioni le stime utilizzate per tali approssimazioni siano valide.

Per prima cosa notiamo che, se ignorassimo i termini sorgente, la soluzione di

$$\begin{cases} u_t = u_{xx} \\ u(x, 0) = u_0(x) = \frac{K}{\sqrt{4\pi s}} \exp\left(\frac{-x^2}{4s}\right) \end{cases}$$

sarebbe:

$$u(x, t) = \frac{K}{\sqrt{4\pi(t+s)}} \exp\left(\frac{-x^2}{4(t+s)}\right)$$

(soluzione del problema del calore). Utilizzando tale soluzione e l'espressione di g fornita da (2.5), otteniamo che l'ampiezza relativa dei termini di diffusione rispetto ai termini sorgente è data da:

$$\frac{u_{xx}}{|Bu^p|} = O\left(\frac{(t+s)^{\frac{p-3}{2}}}{K^{p-1}B}\right). \quad (2.6)$$

Infatti abbiamo:

$$u_x = -\frac{K}{\sqrt{4\pi(t+s)}} \frac{x}{2(t+s)} \exp\left(\frac{-x^2}{4(t+s)}\right),$$

$$u_{xx} = \frac{K}{\sqrt{4\pi(t+s)}} \exp\left(\frac{-x^2}{4(t+s)}\right) \left[-\frac{1}{2(t+s)} + \left(\frac{x}{2(t+s)}\right)^2 \right]$$

da cui, vicino a $x = 0$

$$u_{xx} = O\left(\frac{K}{(t+s)^{\frac{3}{2}}}\right)$$

e

$$|Bu^p| = O\left(\frac{BK^p}{(t+s)^{\frac{p}{2}}}\right).$$

I termini sorgente potranno quindi essere trascurati quando il rapporto in (2.6) è molto grande, ovvero quando $p < 3$ (si tenga conto che $t + s \ll 1$). La diffusione continua poi a dominare finché

$$\frac{u_{xx}}{|Bu^p|} = O(1),$$

cioè

$$t \sim B^{2/(p-3)} K^{2(p-1)/(p-3)},$$

tempo in cui

$$u \sim B^{-1/(p-3)} K^{-2/(p-3)}.$$

Se invece trascurassimo i termini di diffusione, avremmo che

$$u(x, t) = [(p-1)Bt + u_0^{1-p}(x)]^{\frac{1}{1-p}} \quad (2.7)$$

sarebbe la soluzione di:

$$\begin{cases} u_t = -Bu|u|^{p-1} \\ u(x, 0) = u_0(x) = \frac{K}{\sqrt{4\pi s}} \exp\left(\frac{-x^2}{4s}\right) \end{cases}.$$

Infatti

$$u(x, 0) = u_0(x),$$

$$u_t(x, t) = -B[(p-1)Bt + u_0^{1-p}(x)]^{\frac{p}{1-p}} = -Bu|u|^{p-1}.$$

Quindi (2.7) è soluzione. Inoltre, poichè $-Bu|u|^{p-1}$ è localmente lipschitziana rispetto a x , essa è anche l'unica soluzione locale. Tramite il teorema di estensione, le cui ipotesi sono chiaramente soddisfatte, si può poi concludere che la soluzione è anche globale. Come prima, per assicurarci che la diffusione possa essere trascurata, dobbiamo confrontare i termini sorgente e di diffusione. Si ha:

$$u_x = [(p-1)Bt + u_0^{1-p}]^{\frac{p}{1-p}} \left(\frac{K}{\sqrt{4\pi s}} \right)^{-p} \exp\left(\frac{px^2}{4s}\right) \frac{K}{\sqrt{4\pi s}} \left(-\frac{x}{2s}\right) \exp\left(-\frac{x^2}{4s}\right)$$

e, non riportando i termini nella derivata seconda che si annullano vicino a $x = 0$,

$$u_{xx} = [(p-1)Bt + u_0^{1-p}]^{\frac{p}{1-p}} \left(\frac{K}{\sqrt{4\pi s}} \right)^{-p} \exp\left(\frac{px^2}{4s}\right) \frac{K}{\sqrt{4\pi s}} \left(-\frac{1}{2s}\right) \exp\left(-\frac{x^2}{4s}\right),$$

da cui

$$\begin{aligned} u_{xx} &= O\left(\frac{K}{s^{\frac{3}{2}}}\right), & |Bu^p| &= O\left(\frac{BK^p}{s^{\frac{p}{2}}}\right) \\ \implies \frac{u_{xx}}{|Bu^p|} &= O\left(\frac{s^{\frac{p-3}{2}}}{K^{p-1}B}\right). \end{aligned} \tag{2.8}$$

Segue che, quando $p > 3$, si possono trascurare i termini di diffusione, essendo il rapporto (2.8) molto piccolo.

Infine, nel caso in cui $p = 3$, i termini di diffusione e sorgente si bilanciano e non c'è dominio di uno sull'altro.

2.2.1 Un solo stato di equilibrio

Grazie all'analisi fatta sopra, siamo ora in grado di studiare l'evoluzione iniziale delle popolazioni u e v per diversi valori di p . Per primo, ci concentriamo sul caso in cui ci sia un unico punto di equilibrio stabile che, senza perdita di generalità, supporremo essere $(u, v) = (0, 0)$. Consideriamo le traiettorie delle soluzioni nel piano uv , per valori fissati di x . Esse partiranno con $v = 0$, mentre il valore di u vicino a $x = 0$ sarà grande, siccome stiamo analizzando

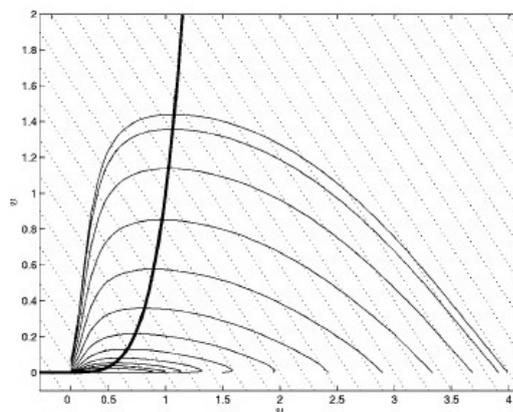
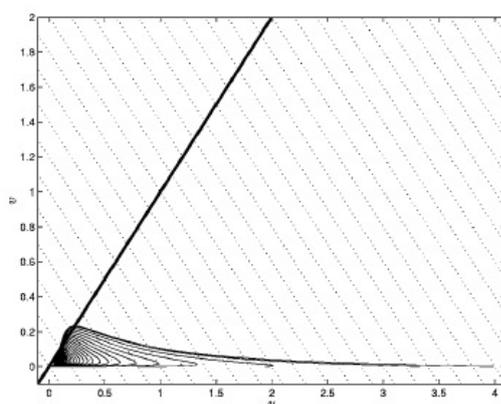
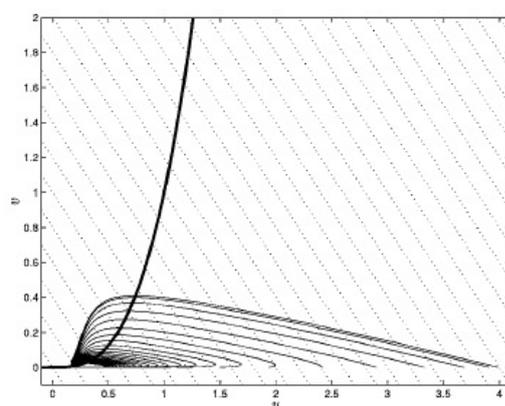
(a) $g(u, v) = v - u^5$ (b) $g(u, v) = v - u$ (c) $g(u, v) = v - u^3$

Figura 2.1: Traiettorie delle soluzioni del sistema (2.1) con condizioni iniziali (2.4) per diversi tipi di termini sorgente. La curva $g(u, v) = 0$ è rappresentata in grassetto mentre le linee con $u + v$ costante sono quelle tratteggiate. La traiettoria più a destra è quella con $x = 0$, ovvero $u(0, 0) = 4$ e $v(0, 0) = 0$.

il caso di una perturbazione iniziale ampia e fortemente localizzata (s piccolo).

In figura 2.1a, viene mostrato un esempio in cui il termine sorgente è $g(u, v) = v - u^5$, quindi con $p > 3$. Per quanto visto nella sezione precedente, inizialmente i termini diffusivi sono trascurabili e quindi la soluzione evolve lungo le linee tratteggiate, che sono quelle con $u + v$ costante. Questo comportamento permane finchè v diventa abbastanza grande e/o u diventa abbastanza piccolo, in maniera tale che i termini sorgente non siano più dominati dall'espressione (2.5). A questo punto, le traiettorie arrivano in prossimità della curva $g(u, v) = 0$. Qui, l'ampiezza dei termini sorgente è piccola e dunque domina la diffusione, che comincia ad agire sulla soluzione cercando di appiattire ogni curvatura. D'altra parte, i termini sorgente evitano che le traiettorie si allontanino troppo dalla curva $g(u, v) = 0$. L'effetto complessivo è che le orbite evolvono approssimativamente lungo la curva $g(u, v) = 0$ verso lo stato di equilibrio $(u, v) = (0, 0)$. Da notare che le soluzioni che partono lontano da $x = 0$ (centro della perturbazione) rimangono relativamente vicine a $(u, v) = (0, 0)$, mentre quelle che partono vicino a $x = 0$ raggiungono valori di u e v che differiscono significativamente da zero. Dunque, vi è una notevole variazione spaziale in u e v .

Nella figura 2.1b è presentato un esempio con $p < 3$ e nello specifico, $g(u, v) = v - u$. In questo caso, si ha un iniziale dominio della diffusione e quindi, per valori di x vicini a zero, le traiettorie si muovono rapidamente lungo l'asse u verso $u = 0$, fino a quando u non diventa dell'ordine di $B^{-1/(p-3)}K^{-2/(p-3)}$ e i termini sorgente diventano significativi. Successivamente, termini diffusivi e termini sorgente si bilanciano e le traiettorie si muovono approssimativamente lungo le direzioni con $u + v$ costanti. Quando si giunge in prossimità della curva $g(u, v) = 0$, torna ad esserci un dominio della diffusione, che riporta la soluzione verso lo stato di equilibrio.

Infine, consideriamo il caso di $p = 3$, mostrato in figura 2.1c, dove $g(u, v) = v - u^3$. Dal momento che questa volta non c'è prevalenza di un termine sull'altro, le traiettorie si muovono inizialmente lungo una direzione

intermedia tra linee $u + v = cost$ e l'asse u . Raggiunte le vicinanze della curva $g(u, v) = 0$, il comportamento è simile a quello descritto nei primi due casi.

Riassumendo i risultati ottenuti, possiamo dedurre che, per non-linearità deboli dei termini sorgente, cioè per $p < 3$, la soluzione è dominata dalla diffusione e presenta valori di v relativamente bassi. Per non-linearità forti invece, $p > 3$, l'evoluzione della soluzione è dominata dai termini sorgente e, quando le traiettorie giungono nella regione in cui $u = O(1)$, i valori di v sono tipicamente lontani da zero.

2.2.2 Stati di equilibrio multipli

Supponiamo ora che ci sia più di uno stato di equilibrio, ovvero la curva $g(u, v) = 0$ interseca la retta $u + v = cost$ almeno due volte. Ci focalizziamo su un caso interessante e relativamente semplice da analizzare, quello in cui $g(u, v) = 0$ e $u + v = 0$ si incontrano in tre punti (in tutti i nostri esempi, uno sarà sempre l'origine), di cui due sono stabili.

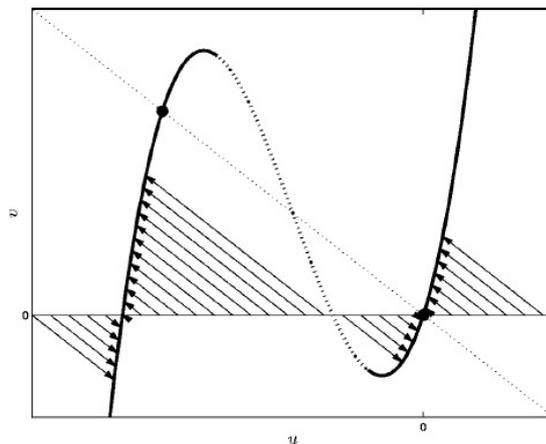
Assumiamo per il momento che i termini di diffusione siano assenti. Ciò significa che le traiettorie delle soluzioni evolvono lungo le linee con $u + v = cost$, fino a quando non raggiungono la curva $g(u, v) = 0$. Dal momento che vi sono tre stati stazionari, la curva $g(u, v) = 0$ avrà tre rami (figura 2.2): due stabili (rappresentati in grassetto), passanti uno per $(0, 0)$ e il secondo per l'altro punto di equilibrio stabile, e uno instabile in mezzo (tratteggiato). Descriviamo tre esempi di situazioni che si possono verificare con diversi termini sorgente e condizioni iniziali.

- a) Consideriamo una perturbazione in u della forma (2.4), con $K > 0$. Per una curva $g(u, v) = 0$ come quella rappresentata in figura 2.2a, ciò equivale a dire che tutte le traiettorie che partono da una stessa regione raggiungono il medesimo ramo stabile di $g(u, v) = 0$, e dunque la soluzione è spazialmente continua. Quindi non importa dove sia localizzata e quanto sia forte la perturbazione, le traiettorie non potranno raggiungere l'altro ramo. Se $K < 0$ e l'ampiezza del picco della perturbazione (cioè $\frac{K}{\sqrt{4\pi s}}$) è sufficientemente piccola, l'evoluzione

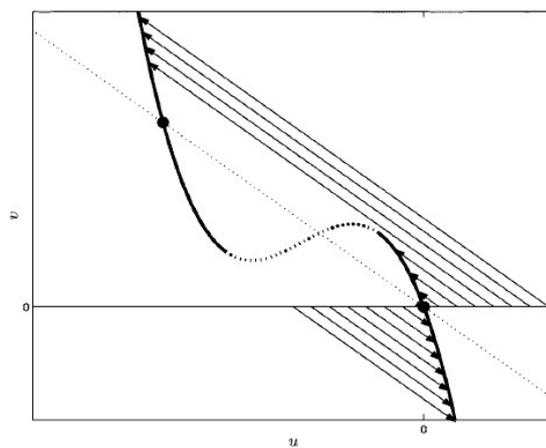
della soluzione sarà analoga, con traiettorie che convergono allo stesso ramo stabile e una soluzione spazialmente continua. Se invece $K < 0$ e l'ampiezza del picco è abbastanza grande, si osserva un comportamento diverso: le traiettorie che partono vicine al centro della perturbazione possono evolvere verso l'altro ramo stabile, determinando una soluzione spazialmente discontinua.

- b) In questo secondo esempio, il comportamento è simile a quello descritto nel caso precedente, con la sola differenza che perturbazioni negative raggiungono sempre lo stesso ramo della curva $g(u, v) = 0$, mentre perturbazioni positive possono spingersi verso l'altro ramo stabile, a patto che il loro picco sia abbastanza grande.
- c) Da ultimo, illustriamo una situazione più complessa delle precedenti. Una perturbazione ampia e negativa spinge alcune traiettorie (non solo quelle vicine al centro della perturbazione) ad evolvere verso l'altro ramo stabile.

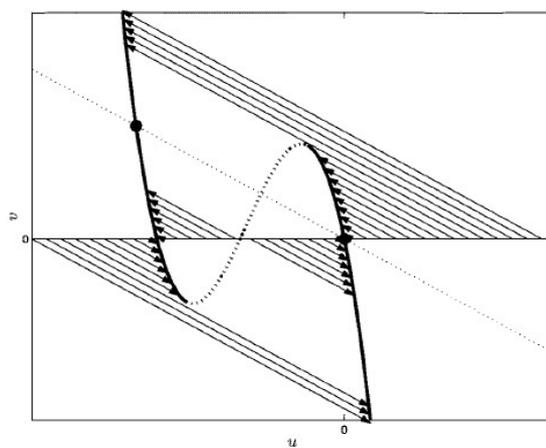
L'aggiunta di termini di diffusione comporta che le orbite non siano più confinate alle linee di $u + v$ costanti. Consideriamo il caso a) e supponiamo che i termini sorgente siano fortemente non lineari ($p > 3$). Se $K > 0$ o $K < 0$ e il picco della perturbazione è abbastanza piccolo, la traiettoria evolve sempre verso lo stesso ramo della curva $g(u, v) = 0$ e la diffusione agisce riportandola verso lo stato di equilibrio originale (quindi un comportamento simile a quello osservato nel caso di un solo stato di equilibrio, figura 2.1a). Quando invece $K < 0$ e l'ampiezza della Gaussiana è abbastanza grande, le orbite che partono vicine al centro della perturbazione possono giungere in prossimità dell'altro ramo stabile, mentre quelle che partono più lontane evolvono verso il ramo originale. La diffusione ha l'effetto di modificare la direzione delle traiettorie, discostandole dalle linee con $u + v$ costante. Di conseguenza, l'ampiezza del picco necessaria per poter raggiungere l'altro ramo stabile dovrà essere maggiore rispetto a quella richiesta in assenza di diffusione. Quando le orbite giungono nei pressi della curva $g(u, v) = 0$, i



(a)



(b)



(c)

Figura 2.2: Traiettorie delle soluzioni del sistema (2.1) in assenza di diffusione, per diversi tipi di termini sorgente e condizioni iniziali.

termini di diffusione diventano importanti e agiscono forzando la soluzione a muoversi lungo tale curva.

Se ipotizzassimo invece di avere termini sorgenti con $p < 3$ (non-linearità debole), le traiettorie si muoverebbero approssimativamente lungo l'asse u e dunque evolverebbero rapidamente verso lo stato di equilibrio originale. In questo caso quindi, difficilmente si ha la possibilità che esse raggiungano l'altro stato stazionario stabile. Tuttavia, se K è abbastanza grande, ciò non è impossibile.

Infine, se $p = 3$, le orbite seguono una direzione intermedia tra l'asse u e le rette $u + v = cost$. Il comportamento è quindi simile a quello descritto per $p > 3$, ma sarà necessaria una perturbazione più forte affinché si possa raggiungere l'altro ramo stabile della curva $g(u, v) = 0$.

Abbiamo quindi visto che, in alcuni casi, una perturbazione forte può far evolvere le traiettorie delle soluzioni verso un punto di equilibrio stabile diverso da quello raggiunto in assenza della perturbazione. Questo fenomeno può portare alla nascita di traveling waves.

2.3 Soluzioni di tipo traveling waves

Ci focalizziamo nuovamente sul caso in cui vi siano stati stazionari multipli che, per semplicità, supporremo sempre essere tre, due dei quali stabili. Vogliamo determinare alcune proprietà delle traveling waves che si generano quando, per effetto di una perturbazione localizzata abbastanza forte, le traiettorie non evolvono più verso lo stato di equilibrio stabile originale ma raggiungono l'altro stato stabile.

Supponiamo che esista una soluzione di tipo traveling wave, quindi della forma $u = U(\xi)$ e $v = V(\xi)$, dove $\xi = x - ct$, con c velocità d'onda costante. Immaginiamo inoltre che essa connetta i due stati stazionari stabili (U_-, V_-) per $\xi \rightarrow -\infty$ e (U_+, V_+) per $\xi \rightarrow +\infty$. Di conseguenza, il sistema (2.1)

diventa:

$$\begin{cases} -cU' = U'' + g(U, V) \\ -cV' = DV'' - g(U, V) \end{cases} . \quad (2.9)$$

Sommando le due equazioni si ottiene:

$$-c(U + V)' = (U + DV)''.$$

Integrando e osservando che, per le condizioni al contorno, $U' \rightarrow 0$, $V' \rightarrow 0$ e $U + V \rightarrow 0$ per $\xi \rightarrow \pm\infty$, troviamo:

$$-c(U + V) = U' + DV'. \quad (2.10)$$

Consideriamo quindi il sistema dinamico formato dalle equazioni:

$$\begin{cases} -cU' = U'' + g(U, V) \\ -c(U + V) = U' + DV' \end{cases} . \quad (2.11)$$

Analizziamo il caso particolare in cui $c = 0$. Sotto questa ipotesi, possiamo riscrivere l'equazione (2.10) come

$$(U + V)' + (D - 1)V' = 0$$

che, integrata, fornisce

$$(U + V) + (D - 1)V = \text{cost}. \quad (2.12)$$

Per $\xi \rightarrow \pm\infty$, abbiamo che $U + V \rightarrow 0$ e $V \rightarrow V_{\pm}$. Ma, prendendo il limite in (2.12), osserviamo che queste condizioni non possono essere soddisfatte a meno che $D = 1$, siccome $V_+ \neq V_-$. Quindi concludiamo che non possono esserci onde stazionarie (cioè con $c = 0$) quando le diffusività in (2.1) sono diverse.

Se $D = 1$ (diffusività uguali), integrando la (2.10) e ricordando che $U + V \rightarrow 0$ per $\xi \rightarrow \pm\infty$, otteniamo che $U + V = 0$. Di conseguenza, $U = -V$ e la prima equazione in (2.11) diventa:

$$-cU' = U'' + g(U, -U). \quad (2.13)$$

Moltiplichiamo per U' e integriamo su ξ :

$$-c \int_{-\infty}^{+\infty} (U')^2 d\xi = \int_{-\infty}^{+\infty} U' U'' d\xi + \int_{-\infty}^{+\infty} U' g(u, -U) d\xi = \int_{U_-}^{U_+} g(U, -U) dU.$$

La seconda uguaglianza segue poiché $U' \rightarrow 0$ per $\xi \rightarrow \pm\infty$ e:

$$\int_{-\infty}^{+\infty} U' U'' d\xi = \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{d(U')^2}{d\xi} d\xi = 0.$$

Allora

$$c = - \frac{\int_{U_-}^{U_+} g(U, -U) dU}{\int_{-\infty}^{+\infty} (U')^2 d\xi}.$$

Poiché l'integrale al denominatore è sempre positivo, il segno di c , e quindi la direzione di propagazione della traveling wave, è determinato unicamente dal segno del numeratore.

Non studiamo nel dettaglio il caso di diffusività diverse per u e v ($D \neq 1$), tuttavia vogliamo sottolinearne una particolarità. Consideriamo le onde in u e v separatamente, ricordando però che esse devono viaggiare insieme e quindi avere la stessa velocità. Supponiamo che, per $D = 1$, esista un'onda che si propaga con $c \neq 0$. Se il fronte d'onda in v ha ampiezza di ordine w , gli ordini dei termini di diffusione, sorgente e di propagazione dell'onda saranno rispettivamente Dv/w^2 , $g(u, v)$ e cv/w . Tramite un'analisi di scala, troviamo che $w \sim \sqrt{D}$ e $c \sim w \sim \sqrt{D}$. Quindi, diffusioni minori determinano fronti d'onda più piccoli, che si propagano a velocità inferiori. Perciò, se diminuiamo la diffusività di v , la velocità d'onda della soluzione per v tende a diminuire. D'altra parte, la diffusività di u non varia e dunque la velocità della soluzione per u rimane la stessa. Poiché ogni traveling wave (U, V) deve viaggiare ad una velocità fissata, questa sarà un compromesso tra le due velocità che avrebbero U e V separatamente. Ci aspettiamo allora che, se $D < 1$, l'onda in v ritardi leggermente rispetto a quella in u . Di conseguenza, la popolazione totale contenuta nell'onda sarà dominata dalla popolazione u . Quando invece le diffusività sono uguali, $u + v = 0$ dappertutto e non ci sono ritardi.

Esempio 2.3.1. Analizziamo un esempio specifico per cui è possibile ottenere soluzioni esatte delle equazioni per le traveling waves (2.11), nei casi $D = 1$ e $D = 0$. Scegliamo come termine sorgente

$$g(u, v) = v + u - Bu(u + \gamma)(u + 1),$$

dove $0 < \gamma < 1$ e $B > 0$ sono parametri costanti. Si tratta di un termine sorgente lineare in v e cubico in u , di forma simile a quella della figura 2.2a. Per quanto visto precedentemente, gli stati di equilibrio sono le intersezioni della curva $g(u, v) = 0$ e di $u + v = 0$, cioè soddisfano

$$\begin{cases} v = -u \\ u[u^2 + (\gamma + 1)u + \gamma] = 0 \end{cases}.$$

Ci sono quindi tre stati stazionari: $(0, 0)$, $(-\gamma, \gamma)$, $(-1, 1)$. Sia per $D = 1$ che per $D = 0$, dalle condizioni sulla stabilità degli stati di equilibrio studiate nella sezione 2.1, possiamo affermare che $(0, 0)$ e $(-1, 1)$ sono stabili, mentre $(-\gamma, \gamma)$ è instabile.

Nel caso $D = 1$, $U + V = 0$ quindi l'equazione (2.13) si scrive:

$$U'' + cU' - BU(U + \gamma)(U + 1) = 0, \quad (2.14)$$

con condizioni al contorno $U \rightarrow 0$ per $\xi \rightarrow +\infty$ e $U \rightarrow -1$ per $\xi \rightarrow -\infty$. Cerco U della forma

$$U = a_0 + a_1 \tanh(\xi\mu),$$

con $a_0, a_1 \in \mathbb{R}$ e $\mu > 0$.

Dalle condizioni al contorno ottengo che

$$\begin{cases} U \xrightarrow{\xi \rightarrow -\infty} a_0 - a_1 = -1 \\ U \xrightarrow{\xi \rightarrow +\infty} a_0 + a_1 = 0 \end{cases},$$

per cui $a_0 = -\frac{1}{2}$, $a_1 = \frac{1}{2}$. Perciò

$$U = -V = -\frac{1}{2} + \frac{1}{2} \tanh(\mu\xi).$$

Osservo che

$$U' = \frac{\mu}{2}(1 - \tanh^2(\xi\mu)),$$

$$U'' = -\mu^2 \tanh(\xi\mu)(1 - \tanh^2(\xi\mu)).$$

Sostituiamo in (2.14):

$$-\mu^2 \tanh(\xi\mu)(1 - \tanh^2(\xi\mu)) + \frac{c\mu}{2}(1 - \tanh^2(\xi\mu)) +$$

$$-\frac{B}{2}(\tanh(\xi\mu) - 1) \left(\frac{1}{2}(\tanh(\xi\mu) - 1) + \gamma \right) \left(\frac{1}{2}(\tanh(\xi\mu) - 1) + 1 \right) = 0$$

$$-\mu(1 - \tanh^2(\xi\mu)) \left(\mu \tanh(\xi\mu) + \frac{c}{2} \right) +$$

$$-\frac{B}{2}(\tanh(\xi\mu) - 1) \left(\frac{1}{2} \tanh(\xi\mu) - \frac{1}{2} + \gamma \right) \left(\frac{1}{2} \tanh(\xi\mu) + \frac{1}{2} \right) = 0$$

$$-\mu(1 - \tanh^2(\xi\mu)) \left(\mu \tanh(\xi\mu) + \frac{c}{2} \right) +$$

$$\frac{B}{4}(1 - \tanh^2(\xi\mu)) \left(\frac{1}{2} \tanh(\xi\mu) - \frac{1}{2} + \gamma \right) = 0$$

$$-\mu^2 \tanh(\xi\mu) - \frac{\mu c}{2} + \frac{B}{8} \tanh(\xi\mu) - \frac{B}{8} + \frac{B\gamma}{4} = 0$$

$$\left(-\mu^2 + \frac{B}{8} \right) \tanh(\xi\mu) + \left(-\frac{\mu c}{2} - \frac{B}{8} + \frac{B\gamma}{4} \right) = 0$$

Da qui possiamo ricavare i valori di μ e c :

$$\mu = \sqrt{\frac{B}{8}}, \quad c = \sqrt{2B} \left(\frac{1}{2} - \gamma \right).$$

Quindi vi è una sola traveling wave, la cui direzione di propagazione dipende esclusivamente da γ .

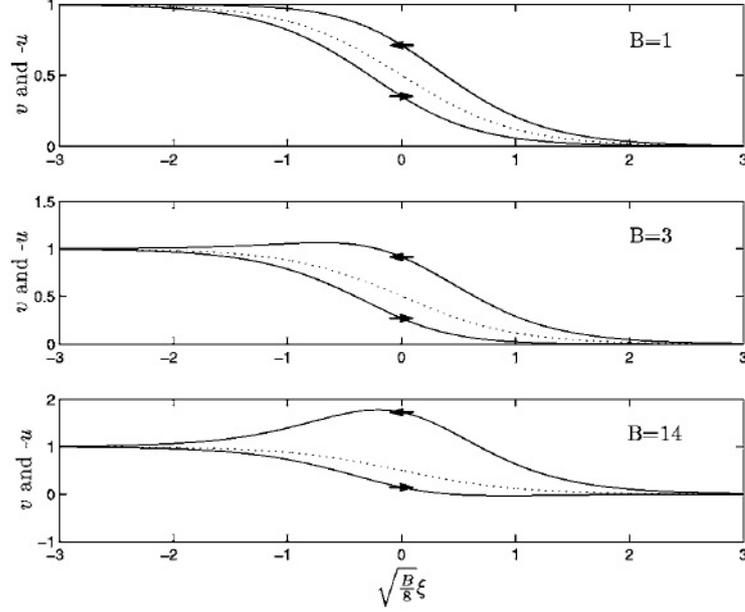


Figura 2.3: Soluzioni del tipo traveling waves per il problema considerato nell'esempio 2.3.1, con $\gamma = 1/2$, $D = 0$ e diversi valori di B . Si osservano due traveling waves, aventi entrambe lo stesso profilo u (tratteggiato) ma diversi profili v (linea continua). Le direzioni di propagazione sono indicate con una freccia sui profili v .

Vediamo ora cosa succede se la diffusività in v è zero, $D = 0$. Sotto questa ipotesi, l'equazione (2.10) diventa:

$$-c(U + V) = U' \implies U + V = -\frac{1}{c}U'$$

da cui segue che la (2.13) si riscrive

$$U'' + \left(c - \frac{1}{c}\right)U' - BU(U + \gamma)(U + 1) = 0.$$

Osserviamo che questa equazione è analoga a quella ottenuta per il caso $D = 1$, ma con c sostituito da $c - \frac{1}{c}$. Quindi la soluzione è:

$$\begin{cases} U = -\frac{1}{2} + \frac{1}{2} \tanh\left(\xi\sqrt{\frac{B}{8}}\right) \\ V = -U - \frac{1}{c}U' = \frac{1}{2} - \frac{1}{2} \tanh\left(\xi\sqrt{\frac{B}{8}}\right) - \frac{B}{8c} \operatorname{sech}^2\left(\xi\sqrt{\frac{B}{8}}\right) \end{cases},$$

$$\begin{aligned} \text{con } c - \frac{1}{c} &= \sqrt{2B} \left(\frac{1}{2} - \gamma \right) \\ \implies c &= \frac{\sqrt{B} \left(\frac{1}{2} - \gamma \right) \pm \sqrt{B \left(\frac{1}{2} - \gamma \right)^2 + 2}}{\sqrt{2}}. \end{aligned}$$

Ciò significa che, per $D = 0$, ci sono due traveling waves che si propagano in direzioni opposte (dal momento che i due valori di c ottenuti sono di segno opposto). Nella figura 2.3 sono mostrati insieme i profili v e $-u$, per evidenziare il ritardo che vi è tra i due.

Abbiamo dunque incontrato una serie di condizioni che devono essere soddisfatte affinché una perturbazione fortemente localizzata, come (2.4), di uno stato stazionario stabile di (2.1) evolva in una traveling wave che connetta lo stato di equilibrio iniziale ad un altro stato stazionario stabile. Prima di tutto, la retta $u + v = 0$ e la curva $g(u, v) = 0$ devono avere intersezioni multiple. In secondo luogo, la perturbazione deve essere abbastanza forte ed avere segno opportuno. Ciò si può ottenere facilmente nel caso di non linearità forti dei termini sorgente ($p > 3$), mentre è in generale più complesso per non-linearità deboli ($p < 3$). Se $p > 3$, l'evoluzione delle traiettorie delle soluzioni attraversa due fasi. Nella prima, le orbite evolvono verso i valori di u e v per cui $g(u, v) = 0$. Successivamente, entra in gioco la diffusione che agisce appiattendolo le curvature. Se la perturbazione iniziale è abbastanza forte da superare una "soglia di innesco", allora le traiettorie possono raggiungere un altro stato di equilibrio stabile, dando vita a traveling waves. Per termini sorgente deboli ($p < 3$), il comportamento è differente. Le orbite sono soggette ad una fase diffusiva fin quando u non diventa sufficientemente piccolo e i termini sorgente acquistano maggior forza. A questo punto, è possibile che le traiettorie superino la soglia di innesco generando traveling waves.

Capitolo 3

Il modello di Tuckwell-Miura per la Cortical Spreading Depression

La *Cortical Spreading Depression* (SD) è un'onda di depolarizzazione di neuroni e cellule gliali che si propaga lentamente attraverso la materia grigia della corteccia cerebrale, ad una velocità di circa 1-5 mm/min. Essa è stata osservata nella corteccia di numerose specie animali e si verifica in concomitanza a diverse malattie dell'essere umano, dall'innocua emicrania, agli ictus, arresto cardiocircolatorio, amnesie e altre patologie che coinvolgono traumi cerebrali. Molti studi hanno inoltre mostrato una forte correlazione con la cosiddetta *emicrania con aura*, in cui illusioni di luce (macchie o pattern fermi o in movimento) vengono create dalla corteccia visiva, per poi scomparire ed essere seguite da un forte mal di testa. Sebbene la SD non sembri causare direttamente danni ai tessuti cerebrali, è stato osservato che, se si verifica ripetutamente durante un infarto o un trauma alla testa, può favorire danni neurali.

Una delle peculiarità principali delle SD è che si accompagnano ad un vasto aumento degli ioni K^+ extracellulari e ad un calo drammatico della concentrazione di ioni Ca^{2+} extracellulari. In contemporanea, il potenziale,

misurato tramite elettroencefalogramma (EEG), subisce uno shift negativo di circa 19 mV, della durata di 30 s, seguito poi da uno shift positivo del voltaggio, più piccolo ma di maggior durata. A livello cellulare, ciò corrisponde ad un primo periodo di depolarizzazione della membrana, seguito da uno più lungo di iperpolarizzazione. Una caratteristica interessante delle onde SD è che esse presentano molte proprietà in comune con la propagazione di potenziali d'azione negli assoni di singoli neuroni, nonostante quello delle SD sia un fenomeno che coinvolge popolazioni di neuroni e non neuroni singoli. Tra i tratti comuni possiamo evidenziare:

- a) entrambi sono fenomeni essenzialmente all-or-none, nel senso che se vi è uno stimolo abbastanza forte, ciò porta allo sviluppo di un'onda (SD o potenziale d'azione), in caso contrario non si osservano effetti;
- b) le onde viaggiano con una velocità pressoché costante;
- c) comportano una depolarizzazione della membrana neurale;
- d) esibiscono refrattarietà, ovvero un periodo in cui, anche se giungono stimoli di forte intensità, non si generano onde;
- e) un forte stimolo può generare onde multiple;

Vi sono però importanti differenze tra onde SD e potenziali d'azione, che non possono essere ignorate:

- i) le scale temporali sono più lunghe per la SD (dell'ordine di minuti) rispetto a quelle dei potenziali d'azione (dell'ordine di millisecondi);
- ii) le onde SD si propagano lentamente, nell'ordine di mm/min, mentre i potenziali d'azione viaggiano a velocità dell'ordine di m/ms;
- iii) la propagazione delle onde SD sembra dipendere principalmente da flussi di ioni attraverso la membrana sinaptica, con alcuni contributi da parte della membrana non sinaptica, mentre i potenziali d'azione si propagano per mezzo di flussi ionici non sinaptici;

Il modello di Tuckwell-Miura per la Cortical Spreading Depression 41

- iv) la propagazione di onde SD si accompagna a variazioni significative nelle concentrazioni degli ioni extracellulari, mentre, durante il passaggio di un potenziale d'azione, i cambiamenti delle concentrazioni ioniche sono trascurabili;
- v) meccanismi di trasporto attivo sono probabilmente essenziali per la fase di recupero della SD ma non sono significativi nella fase di ripolarizzazione dei potenziali d'azione.

Ad oggi, non si ha ancora una completa comprensione dei processi fisiologici e chimici che determinano la genesi di SD, tuttavia si pensa siano coinvolti molti meccanismi come la diffusione e il trasporto di ioni attraverso la membrana, le sinapsi chimiche, i neurotrasmettitori, effetti osmotici. La sua correlazione con numerose patologie, anche severe, giustifica gli interessi della comunità medica sull'argomento, nonché l'importanza di costruire modelli matematici che riproducano il fenomeno delle onde SD. Per questo motivo, in questo capitolo vogliamo descrivere ed analizzare il primo e storico modello elaborato per la Cortical Spreading Depression, proposto da Tuckwell e Miura negli anni Settanta del secolo scorso. A tale scopo, seguiremo direttamente il lavoro originale di Tuckwell e Miura [9] ma anche [1] e [5].

3.1 Descrizione del modello

Il modello di Tuckwell-Miura per la Cortical Spreading Depression si basa sull'idea che un forte aumento di ioni K^+ extracellulari provochi una depolarizzazione dei terminali presinaptici, che determina a sua volta un rilascio di neurotrasmettitori (figura 3.1). Di conseguenza, i canali per il potassio della membrana neurale postsinaptica si aprono, lasciando fluire altri ioni K^+ nello spazio extracellulare. Il processo rigenerativo che prende il via in risposta all'aumento della concentrazione di ioni potassio determina la propagazione di un'onda SD.

Per semplicità, il modello proposto coinvolge un'unica dimensione spaziale e assume inoltre che la struttura cerebrale sia spazialmente omogenea. Ciò

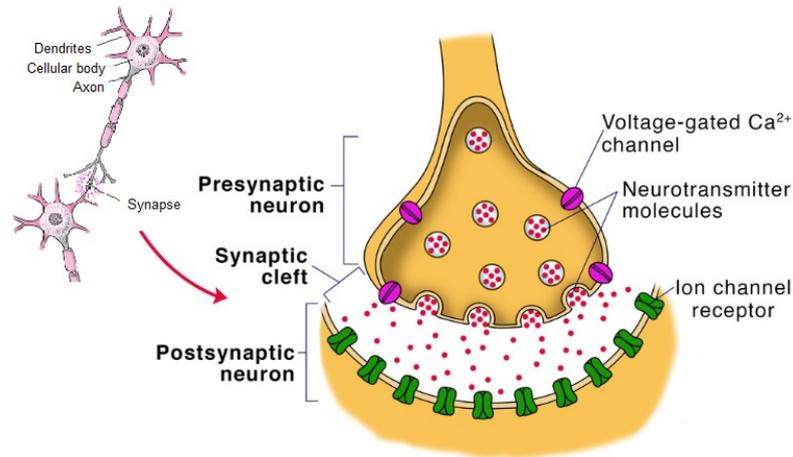


Figura 3.1: Schema di una sinapsi tra neuroni.

differisce chiaramente dalla realtà, poiché l'anatomia del cervello si compone di neuroni e cellule gliali, a formare una struttura frastagliata e non omogenea. Trattare il modello in due o tre dimensioni necessiterebbe di tenere in considerazione anche gli effetti della geometria non omogenea e la diffusione anisotropa degli ioni, fattori che ne complicherebbero notevolmente lo studio. Quello di Tuckwell-Miura è inoltre un modello continuo. Infatti, dal momento che la scala spaziale di un'onda SD è molto maggiore rispetto a quella dei singoli neuroni (millimetri contro micrometri), è ragionevole supporre che tutte le quantità che compariranno nel modello varino in modo continuo nel tempo e nello spazio.

Nel dominio extracellulare, gli ioni sono liberi di diffondere da una parte della struttura corticale ad un'altra, ricoprendo lunghe distanze. Al contrario, gli ioni intracellulari possono diffondere solamente all'interno di una regione limitata dello spazio che, confrontato con la scala utilizzata per le onde SD, risulta trascurabile. Quindi, si suppone che gli effetti diffusivi degli ioni intracellulari siano nulli. Un'altra assunzione è che i potenziali all'equilibrio delle membrane pre e postsinaptica siano approssimativamente uguali e assumano quindi il valore comune $V(x, t)$. Ciò si giustifica osservando che, durante il passaggio di un'onda SD, le variazioni nelle concentrazioni degli ioni

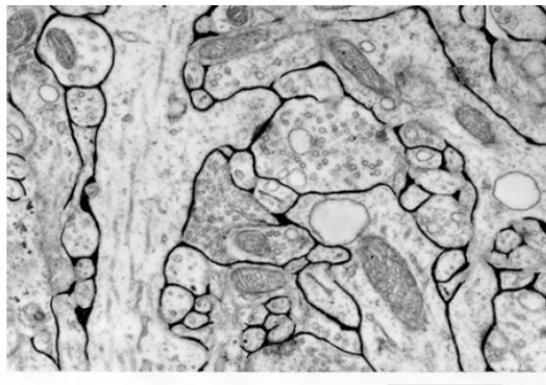


Figura 3.2: Immagine al microscopio di una piccola regione della corteccia cerebrale di un topo, che mostra la frazione di volume dello spazio extracellulare, indicata dalle aree scure tra le cellule. La linea sotto la figura rappresenta una distanza di circa $1 \mu m$.

intracellulari che determinano il potenziale di membrana all'equilibrio (K^+ , Na^+ e Cl^-) sono trascurabili, poichè il rapporto tra i volumi intracellulare ed extracellulare è grande (si veda la figura 3.2).

Possiamo ora fissare le notazioni che utilizzeremo nel corso del capitolo. Con $C_j^{\text{out}}(x, t)$ e $C_j^{\text{in}}(x, t)$ indicheremo le concentrazioni extracellulari e intracellulari nel punto x e al tempo t della specie ionica j , dove $j = 1, 2, 3, 4$ corrisponde rispettivamente a sodio, cloro, potassio e calcio, gli ioni che sono maggiormente coinvolti nel processo di formazione delle onde SD. Le concentrazioni dei neurotrasmettitori nello spazio extracellulare saranno denotate con $T(x, t)$. Le concentrazioni intracellulari di tali sostanze non saranno invece prese in considerazione.

Il valore del potenziale di membrana all'equilibrio per un neurone è fornito dalla formula di Hodgkin-Katz:

$$V = \frac{RT}{F} \ln \left[\frac{C_3^{\text{out}} + p_1 C_1^{\text{out}} + p_2 C_2^{\text{in}}}{C_3^{\text{in}} + p_1 C_1^{\text{in}} + p_2 C_2^{\text{out}}} \right], \quad (3.1)$$

dove R è la costante universale per i gas, T è la temperatura assoluta e F è la costante di Faraday. Le quantità p_1 e p_2 rappresentano i rapporti tra le permeabilità della membrana al sodio e al cloro e la permeabilità al

potassio. Gli effetti di altri ioni sono trascurati. Ad ogni ione è poi associato il potenziale all'equilibrio di Nernst:

$$V_j = \frac{RT}{z_j F} \ln \left[\frac{C_j^{\text{out}}}{C_j^{\text{in}}} \right], \quad j = 1, 2, 3, 4,$$

dove z_j denota la valenza.

Ricordando che, per le assunzioni fatte, la diffusione degli ioni intracellulari è trascurabile, le equazioni del modello di Tuckwell-Miura saranno di tipo diffusione e reazione per gli ioni extracellulari ed equazioni differenziali del primo ordine per gli ioni intracellulari. Dunque, il modello base per l'evoluzione delle concentrazioni delle quattro specie ioniche assume la forma seguente:

$$\begin{cases} \frac{\partial C_j^{\text{out}}}{\partial t} = D_j \frac{\partial^2 C_j^{\text{out}}}{\partial x^2} + g_j(V - V_j) + P_j \\ \frac{\partial C_j^{\text{in}}}{\partial t} = -\frac{\alpha}{1-\alpha} [g_j(V - V_j) + P_j] \end{cases} \quad j = 1, 2, 3, 4, \quad (3.2)$$

con D_j coefficiente di diffusione per la j -esima specie ionica. Spieghiamo il significato degli ultimi due termini delle equazioni di (3.2). La quantità g_j denota la conduttanza della membrana neurale che, moltiplicata per la differenza tra il potenziale della membrana e il potenziale di Nerst dello ione j -esimo, determina una corrente. Essa rappresenta il contributo degli ioni che fluiscono "passivamente" (secondo gradiente) attraverso la membrana, in risposta alle variazioni delle concentrazioni nello spazio extracellulare. I termini P_j rappresentano invece il contributo fornito dai meccanismi di trasporto attivo degli ioni (pompe) e sarà positivo o negativo a seconda della direzione di trasporto. Poiché si assume che il numero totale di ioni sia conservato, ogni ione che lascia lo spazio extracellulare entra in quello intracellulare, alterandone le concentrazioni. Per questo motivo, i due termini delle equazioni di (3.2) sono uguali ma di segno opposto, e riscritti di un fattore $\frac{\alpha}{1-\alpha}$, con $\alpha \in]0, 1[$ indicante la frazione di volume dello spazio extracellulare.

E' ora necessario operare una distinzione tra sodio, cloro, potassio e il calcio, che gioca un ruolo particolare. In primo luogo, la conduttanza di Ca^{2+}

Il modello di Tuckwell-Miura per la Cortical Spreading Depression 45

viene presa come funzione del voltaggio della forma:

$$g_4 = g_4(V) = g_0(1 + \tanh[\eta(V + \kappa)]),$$

con g_0 , η e κ costanti. Un vasto aumento nella concentrazione degli ioni K^+ extracellulari determina uno shift positivo del potenziale all'equilibrio (3.1), che provoca a sua volta un rilascio di neurotrasmettitori (per semplicità consideriamo un solo tipo di neurotrasmettitori). Il tasso di rilascio di tali sostanze è proporzionale alla corrente di calcio $g_4(V)(V - V_4)$. Inoltre, siccome tale evento dura per un breve intervallo di tempo di ordine τ , la concentrazione effettiva di neurotrasmettitori nello spazio extracellulare al tempo t è approssimata da:

$$T(x, t) \sim \int_{t-\tau}^t g_4(V(x, t')) [V(x, t') - V_4(x, t')] dt'.$$

Le conduttanze associate agli altri ioni sono invece proporzionali alla quantità di neurotrasmettitori presenti:

$$g_j(x, t) = k_j T(x, t), \quad j = 1, 2, 3,$$

con k_j costanti.

Infine, i contributi P_j apportati dalle pompe ioniche sono funzioni esponenziali delle concentrazioni ioniche:

$$P_j = f_j (1 - e^{-r_j(C_j^{\text{out}} - \bar{C}_j)}),$$

dove f_j e r_j sono costanti, e \bar{C}_j indica la concentrazione extracellulare all'equilibrio della specie ionica j -esima. Si noti che $f_1 < 0$ per il potassio mentre $f_j > 0$ per tutti gli altri ioni, dal momento che le pompe del potassio diminuiscono la concentrazione extracellulare di K^+ .

Riassumendo, le equazioni per il modello generale di Tuckwell-Miura sono:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial C_j^{\text{out}}}{\partial t} = D_j \frac{\partial^2 C_j^{\text{out}}}{\partial x^2} + k_j T(V - V_j) + f_j(1 - e^{-r_j(C_j^{\text{out}} - \bar{C}_j)}) \quad j = 1, 2, 3 \\ \frac{\partial C_j^{\text{in}}}{\partial t} = -\frac{\alpha}{1 - \alpha} \left[k_j T(V - V_j) + f_j(1 - e^{-r_j(C_j^{\text{out}} - \bar{C}_j)}) \right] \quad j = 1, 2, 3 \\ \frac{\partial C_4^{\text{out}}}{\partial t} = D_4 \frac{\partial^2 C_4^{\text{out}}}{\partial x^2} + g_0 [1 + \tanh(\eta(V + \kappa))] (V - V_4) + f_4(1 - e^{-r_4(C_4^{\text{out}} - \bar{C}_4)}) \\ \frac{\partial C_4^{\text{in}}}{\partial t} = -\frac{\alpha}{1 - \alpha} \left[g_0 [1 + \tanh(\eta(V + \kappa))] (V - V_4) + f_4(1 - e^{-r_4(C_4^{\text{out}} - \bar{C}_4)}) \right] \end{array} \right. \quad (3.3)$$

Esse formano un sistema di quattro equazioni di diffusione e reazione per le concentrazioni ioniche extracellulari, più quattro equazioni differenziali ordinarie per le concentrazioni degli ioni intracellulari. Quindi, a dispetto del nostro approccio, teso a semplificare il più possibile il problema, abbiamo ottenuto un sistema piuttosto complesso.

3.2 Modello semplificato

Gli ioni K^+ e Ca^{2+} sono quelli che rivestono i ruoli più importanti nel modello generale. Delle funzioni del calcio abbiamo già discusso nella sezione precedente. Per quanto riguarda il potassio invece, esso è lo ione che ha il maggior peso sui potenziali di membrana. Da risultati numerici, si è osservato che un modello in cui si trascurano gli effetti dei flussi di Na^+ e Cl^- è in grado comunque di riprodurre il fenomeno della spreading depression in modo adeguato. Ciò è sicuramente un vantaggio, poiché consente di lavorare con un sistema di dimensioni minori rispetto a (3.3) che richiede anche un minor tempo computazionale per essere risolto.

Per trattare il modello semplificato, conviene cambiare le notazioni: indicheremo con K^{out} e K^{in} le concentrazioni extracellulari ed intracellulari del potassio e con C^{out} e C^{in} quelle del calcio. Inoltre, useremo i pedici K e C al posto degli indici 3 e 4. Adottiamo anche un'ulteriore semplificazione rispetto al modello generale: assumiamo che il tempo τ in cui i neurotrasmettitori sono

Il modello di Tuckwell-Miura per la Cortical Spreading Depression 47

attivi sia talmente piccolo da poter utilizzare la seguente approssimazione:

$$\int_{t-\tau}^t g_C(V(x, t')) [V(x, t') - V_C(x, t')] dt' \sim \tau g_C(V(x, t)) [V(x, t) - V_C(x, t)].$$

Il potenziale di membrana sarà ancora fornito dall'equazione (3.1), ma nel modello semplificato le concentrazioni di Na^+ e Cl^- avranno valori fissati.

Alla luce di ciò, le equazioni del modello semplificato di Tuckwell-Miura sono:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial K^{\text{out}}}{\partial t} = D_K \frac{\partial^2 K^{\text{out}}}{\partial x^2} + \rho g_C(V)(V - V_C)(V - V_K) + f_K(1 - e^{-r_K(K^{\text{out}} - \bar{K})}) \\ \frac{\partial K^{\text{in}}}{\partial t} = -\frac{\alpha}{1 - \alpha} \left[\rho_1 g_C(V)(V - V_C)(V - V_K) + f_K(1 - e^{-r_K(K^{\text{out}} - \bar{K})}) \right] \\ \frac{\partial C^{\text{out}}}{\partial t} = D_C \frac{\partial^2 C^{\text{out}}}{\partial x^2} + g_0 [1 + \tanh(\eta(V + \kappa))] (V - V_C) + f_C(1 - e^{-r_C(C^{\text{out}} - \bar{C})}) \\ \frac{\partial C^{\text{in}}}{\partial t} = -\frac{\alpha}{1 - \alpha} \left[g_0 [1 + \tanh(\eta(V + \kappa))] (V - V_C) + f_C(1 - e^{-r_C(C^{\text{out}} - \bar{C})}) \right] \end{array} \right. \quad (3.4)$$

dove ρ è una costante che ingloba le altre costanti.

Osservazione 3.2.1. Il modello (3.4) consiste di un sistema di diffusione e reazione della forma descritta nel capitolo 2. Infatti, poniamo

$$\begin{aligned} F(K^{\text{out}}, K^{\text{in}}, C^{\text{out}}, C^{\text{in}}) &= \rho g_C(V)(V - V_C)(V - V_K) + f_K(1 - e^{-r_K(K^{\text{out}} - \bar{K})}) \\ G(K^{\text{out}}, K^{\text{in}}, C^{\text{out}}, C^{\text{in}}) &= g_0 [1 + \tanh(\eta(V + \kappa))] (V - V_C) + f_C(1 - e^{-r_C(C^{\text{out}} - \bar{C})}). \end{aligned}$$

F e G sono termini non lineari. Gli stati di equilibrio omogenei del sistema soddisfano le equazioni:

$$\left\{ \begin{array}{l} F(K^{\text{out}}, K^{\text{in}}, C^{\text{out}}, C^{\text{in}}) = 0 \\ G(K^{\text{out}}, K^{\text{in}}, C^{\text{out}}, C^{\text{in}}) = 0 \end{array} \right. .$$

Vi è dunque una famiglia di stati stazionari che dipendono in modo continuo da un insieme di parametri.

3.3 Traveling waves nel modello di Tuckwell-Miura

Riportiamo ora alcuni risultati numerici ottenuti da Tuckwell e Miura, da loro discussi in [9]. Viene testato il modello semplificato calcolandone numericamente le soluzioni traveling waves, sfruttando un metodo di Runge-Kutta. I valori da assegnare ai parametri contenuti nelle equazioni si basano in parte su studi intorno alle varie strutture coinvolte, mentre altri, in mancanza ancora di una conoscenza completa della struttura neurale, sono stati ricavati dopo numerosi tentativi falliti, in cui non venivano riprodotti i risultati attesi. Alla luce di ciò, l'unico confronto al momento possibile con i dati sperimentali noti sul fenomeno è di tipo qualitativo.

Una distribuzione locale Gaussiana di K^+ viene aggiunta al livello di equilibrio extracellulare di tale ione, per simulare una applicazione di K^+ in eccesso (in laboratorio si inserisce del cloruro di potassio KCl). Si noti che stiamo dunque prendendo una condizione iniziale simile alla (2.4) considerata nel capitolo precedente. Da ciò si originano due traveling waves, che si muovono una verso destra e l'altra verso sinistra e corrispondono a due onde SD. La figura 3.3 segue quella che si sposta a destra e mostra la concentrazione di ioni K^+ e Ca^{2+} extracellulari come funzioni della distanza, per diversi tempi. Per $t = 0$ si possono osservare le distribuzioni iniziali di K^+ e Ca^{2+} extracellulari, mentre ai tempi $t = 16$ s e $t = 32$ s è raffigurata l'evoluzione delle due onde. I fronti d'onda esibiscono una rapida decrescita della concentrazione di potassio e un più lento declino di quella del calcio, caratteristica osservabile anche sperimentalmente. Si noti, inoltre, che il K^+ ritorna al suo valore d'equilibrio prima del Ca^{2+} . Anche questo è compatibile con i risultati sperimentali. La velocità di propagazione delle onde mostrate nella figura 3.3 è di circa 1.5 mm/m. Tuttavia, dobbiamo ricordare che un confronto esatto tra le velocità d'onda ottenibili dal modello e quelle risultanti dalle sperimentazioni è prematuro, perché non siamo ancora in grado di

Il modello di Tuckwell-Miura per la Cortical Spreading Depression 49

ottenere valori accurati per i vari parametri coinvolti.

La figura 3.4 mostra l'evoluzione temporale, ad una posizione fissata, del potenziale di membrana V e dei potenziali di Nernst del potassio (V_K) e del calcio (V_C), durante il passaggio di un'onda SD. Quando l'onda entra nella regione presa in esame, la concentrazione di K^+ extracellulari aumenta improvvisamente, facendo aumentare sia il potenziale di Nernst del potassio che il potenziale di membrana, rispetto ai loro valori di equilibrio (si ricordi che il valore di equilibrio del potenziale di membrana è pari a circa -65 mV). Al contrario, la concentrazione degli ioni Ca^{2+} extracellulari decresce, ma con minor rapidità, e ciò si riflette nel più lento declino di V_C osservabile in figura. L'afflusso di K^+ diminuisce quando il potenziale di Nernst del potassio e quello di membrana sono circa uguali. A questo punto, le pompe del potassio agiscono riportando la concentrazione di K^+ extracellulare al suo valore iniziale. Allo stesso modo, quando il valore di V_C raggiunge circa quello di V , gli influssi di Ca^{2+} diventano molto minori così che la pompa del calcio fa ritornare gli ioni Ca^{2+} nello spazio extracellulare, ripristinandone la concentrazione di partenza. Si noti, inoltre, che V e V_K ritornano al loro valore di equilibrio molto più in fretta rispetto a V_C .

In conclusione, il modello semplificato riproduce con successo le proprietà qualitative di base delle onde SD nelle strutture neurali. La conoscenza dei parametri fisiologici che appaiono nel sistema è lungi dall'essere completa, tuttavia il lavoro di Tuckwell e Miura ha fornito un importante punto di partenza per studi successivi, e costituisce tuttora uno tra i più significativi modelli sul fenomeno della Cortical Spreading Depression.

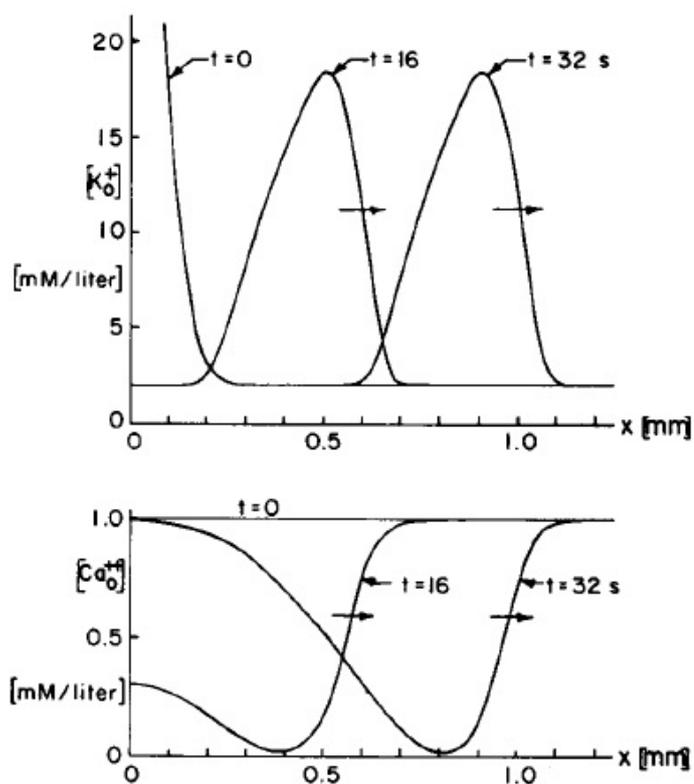


Figura 3.3: Onda SD ottenuta in risposta ad un eccesso locale di K^+ centrato in $x = 0$. Le due componenti della soluzione delle equazioni del modello semplificato per le concentrazioni di potassio e calcio extracellulari sono rappresentate separatamente come funzioni della distanza. La distribuzione iniziale è mostrata per $t = 0$ mentre le onde di K^+ crescente e Ca^{2+} decrescente sono esibite per $t = 16$ s e $t = 32$ s.

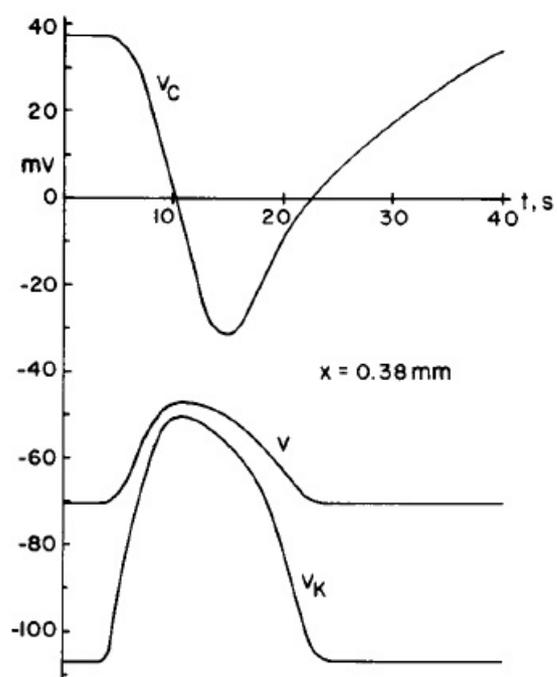


Figura 3.4: Grafico raffigurante l'evoluzione temporale del potenziale di membrana V e dei potenziali di Nernst di potassio e calcio durante il passaggio di un'onda SD, nel punto $x = 0.38 \text{ mm}$.

Bibliografia

- [1] Bressloff, Paul C., *Waves in Neural Media, From Single Neurons to Neural Fields*, Springer, 2014.
- [2] Edelstein-Keshet, Leah, *Mathematical Models in Biology*, SIAM, 2005.
- [3] Herrero, Miguel A., *Reaction-Diffusion Systems: A Mathematical Biology Approach, Cancer Modelling and Simulation*. Ed. Luigi Preziosi. Boca Raton, Fla.: Chapman & Hall/CRC, 367-414, 2003.
- [4] Kolmogorov, A.N., Petrovskii, I.G., Piskunov, N.S., *A study of the equation of diffusion with increase in the quantity of matter, and its application to a biological problem*, Bjul. Moskovskogo Gos. Univ., 1937.
- [5] Miura, Robert M., Huaxiong, Huang, Wylie, Jonathan J., *Mathematical approaches to modeling of cortical spreading depression*, Chaos, v. 23, 2013.
- [6] Murray, J.D., *Mathematical Biology, I: An Introduction*, Springer, New York, 2002.
- [7] Murray, J.D., *Mathematical Biology, II: Spatial Models and Biomedical Applications*, Springer, New York, 2003.
- [8] Smith, Matthew J., Sherratt, Jonathan A., *The effects of unequal diffusion coefficients on periodic traveling waves in oscillatory reaction-diffusion systems*, Physica D 236: 90-103, 2007.

- [9] Tuckwell, Henry C., Miura, Robert M., *A mathematical model for spreading cortical depression*, Biophysical Journal, volume 23, 1978.
- [10] Volpert, V., Petrovskii, S., *Reaction-Diffusion waves in biology*, Physics of Life Reviews, 6, 267-310, 2009.
- [11] Wylie, Jonathan J., Miura, Robert M., *Traveling waves in coupled reaction-diffusion models with degenerate sources*, Physical Review E 74, 021909, 2006.

Ringraziamenti

Giunta alla fine del mio percorso universitario, vorrei ringraziare sinceramente tutte le persone che mi hanno accompagnata e sostenuta in questi cinque anni, contribuendo a rendere indimenticabile questo importante capitolo della mia vita.

In primo luogo, ringrazio di cuore la Professoressa Tesi, che per due volte mi ha seguita nella preparazione dell'elaborato finale, dimostrandomi sempre una grande disponibilità ed umanità, oltre che competenza e professionalità. Grazie per i consigli che mi ha dato, per avermi sempre ascoltata con pazienza e fatta sentire a mio agio in ogni momento.

Ringrazio i miei genitori Laura e Bruno, che non mi hanno mai fatto mancare il loro sostegno e mi hanno incoraggiata ogni volta che l'ansia e la paura prendevano il sopravvento. Mi avete insegnato la generosità, l'altruismo, lo spirito di sacrificio e l'amore per la famiglia e il vostro esempio mi guiderà per tutta la vita.

Grazie a mia sorella Cristina, da sempre il mio punto di riferimento. La tua determinazione e instancabilità sono fonte di ispirazione costante. Grazie anche per coinvolgere tutta la famiglia a vivere nuove esperienze, facendoci scoprire sapori dal mondo e "colorare" nuovi paesi.

Grazie a mio fratello Andrea, che travolge tutti con la sua vivace scherzosità e mi ha insegnato che vale la pena affrontare la vita in modo spensierato, senza pensare solo allo studio e ai doveri, ma lasciando spazio anche al divertimento.

Ringrazio Marco, da anni in prima linea per sostenermi e rendermi felice. Grazie per avermi aiutata a credere in me e affrontare le mie paure e per aver

sopportato con pazienza mille sfoghi e crisi, riuscendo sempre a calmarmi e farmi sorridere. Grazie farmacista anche per il contributo dato a questa tesi!

Ringrazio Manuela e Luciano per il loro supporto e per avermi sempre fatto sentir parte della loro famiglia. Grazie anche a Lucia, che mi vizia coi suoi piatti buonissimi. I miei nonni mi proteggono da Lassù da molti anni, ma con lei è come avere di nuovo una nonna.

Ringrazio lo zio Giovanni, la zia Maria, Daniela, Massimo e Luca (il mio allievo preferito) che mi dimostrano sempre grande affetto e sostegno.

Grazie anche alla zia Franca, a Marco, Monica, Manuela e alle loro famiglie.

Ringrazio Giovanni (i cui "in bocca al lupo" prima degli esami hanno portato sempre molta fortuna) e Fava, insieme a Carolina, Irene, Lanco, Martina, Massa, Stefano, Paolo e Pira per i bei momenti trascorsi insieme, all'insegna di un'amicizia nata tra i banchi di scuola.

Grazie ai compagni di università Alessia, Elia e Pira, che ho ritrovato anche alla magistrale, e Anna, Bryan, Tella e Viola della triennale. Con voi ho trascorso bellissime serate a Bologna, purtroppo interrotte dal covid, e insieme abbiamo condiviso le (tante) difficoltà di questo percorso, sostenendoci a vicenda tra una risata e l'altra.

Vorrei ringraziare anche tutti i maestri e professori di matematica che ho incontrato nel corso dei miei studi perché ciascuno di loro ha contribuito nel farmi appassionare alla materia. In particolare, ringrazio il Professor Conti che stimo sinceramente e che, oltre ad avermi fatto amare la matematica al punto di iscrivermi a questa facoltà, mi ha anche permesso di svolgere il tirocinio insieme a lui, dandomi l'opportunità di cimentarmi nel ruolo di insegnante.

Infine, ringrazio la grande famiglia di San Lorenzo, di cui sono orgogliosa di sentirmi parte.