

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI
BOLOGNA

SCUOLA DI SCIENZE
Corso di Laurea Triennale in Matematica

**EQUAZIONE DI SMOLUCHOWSKI
E MODELLI MATEMATICI
NEUROLOGICI**

Tesi di Laurea in Analisi Matematica

Relatore:
Chiar.mo Prof.
Bruno Franchi

Presentata da:
Irene Paolini

Sessione Autunnale
Anno Accademico 2016/2017

Introduzione

In questa tesi presentiamo e studiamo un modello matematico qualitativo che descrive l'aggregazione e la diffusione della beta-amiloide nel cervello umano affetto dall'Alzheimer, in un primo stadio del disturbo. Inoltre generalizziamo alcuni risultati ottenuti aggiungendo un terzo fenomeno, quello della frammentazione, considerato un processo secondario.

Lo studio si colloca in un contesto di ricerca interdisciplinare, in cui scienze diverse mettono a disposizione i propri metodi, tecnologie e competenze indirizzate verso obiettivi comuni, quali, in ambito medico, la lotta contro le malattie più drammatiche che affliggono l'umanità.

Ci si riferisce all'approccio matematico analitico, insieme con la simulazione numerica (che non tratteremo in questa sede), con il termine *in silico*; questo approccio si affianca ai più comuni *in vivo* e *in vitro*. Sottolineamo che i modelli qualitativi, a causa delle semplificazioni adottate e delle limitazioni dovute alle ipotesi, sono ben lontani dalla rappresentazione esatta della realtà, ma sono utili piuttosto per sperimentare nuove teorie. Formulate nuove ipotesi, si escludono per esempio quelle che conducono a risultati errati e si identificano le più significative.

Un modo naturale di descrivere fenomeni di aggregazione (e di frammentazione) è la cosiddetta equazione di Smoluchowski, nata nell'ambito della *scienza degli aerosol*, che consiste nello studio di particelle solide o liquide sospese in un gas. Nel rivoluzionario panorama scientifico dei primi anni del Novecento, studiando i moti browniani, Smoluchowski trovò un'equazione

per descrivere la probabilità di collisioni tra due particelle di uguali dimensioni. Introdusse poi un sistema di infinite equazioni differenziali discrete per il rapido assemblamento degli aerosol. La teoria originaria è stata poi generalizzata ed ampliata trovando vaste applicazioni.

Nel nostro caso avremo un sistema finito e l'equazione di Smoluchowski verrà modificata per considerare anche il fenomeno concernente la diffusione, parleremo dunque di **equazione finita di Smoluchowski con diffusione**.

Il lavoro è così organizzato:

- nel Capitolo 1 presentiamo il fenomeno di aggregazione e diffusione della beta-amiloide e traduciamo le informazioni biologiche in linguaggio matematico arrivando così alla formulazione del modello;
- nel Capitolo 2 riportiamo alcuni teoremi generali che ci saranno utili nei capitoli seguenti;
- nel Capitolo 3 dimostriamo alcuni risultati specifici per il nostro modello e ne diamo un'interpretazione bio-fisica;
- nel Capitolo 4 aggiungiamo alla trattazione il fenomeno della frammentazione.

Indice

Introduzione	i
1 Descrizione del modello	1
2 Risultati generali	9
2.1 Esistenza di soluzioni	9
2.2 Principi del massimo	12
2.3 Lemma di Gronwall	14
3 Risultati sul modello e interpretazione bio-fisica	17
3.1 Soluzioni per il modello e proprietà	17
3.2 Stime asintotiche	24
4 Frammentazione	29
Bibliografia	39

Capitolo 1

Descrizione del modello

Il Morbo di Alzheimer (AD) è oggi una delle più comuni malattie neurologiche degenerative ed è caratterizzato da un progressivo deterioramento delle facoltà cognitive, funzionali e comportamentali del soggetto colpito. Stime correnti riportano un'incidenza di circa 24 milioni di persone in tutto il mondo, numero destinato a raddoppiare ogni 20 anni.

Considerando la sfida che l'AD rappresenta per l'intera società, è chiaro che la ricerca si stia adoperando ad ogni livello per progredire nello studio della malattia. Mentre molte domande sono ancora in attesa di risposta, recenti studi suggeriscono che l'eccessivo accumulo del peptide β -amiloide ($A\beta$) nell'area cerebrale possa essere considerato l'evento chiave della patologia, in quanto fenomeno scatenante una serie di cambiamenti neuropatologici che conducono a morte neuronale e demenza (*amyloid cascade hypothesis*).

L' $A\beta$ viene prodotta nel corso della vita dalla proteolisi della proteina APP (*amyloid precursor protein*) a livello delle membrane neuronali anche in cervelli sani. Tuttavia un cambiamento nel metabolismo può aumentare fino all'eccesso tale produzione, in particolare quella dei monomeri $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$, che sono altamente tossici. D'ora in poi per semplicità scriveremo semplicemente $A\beta$.

L' $A\beta$ inizia la sua vita come molecola singola (monomero), ma tende pre-

sto ad aggregarsi, dapprima in piccoli ammassi (oligomeri), che sono solubili in acqua e quindi liberi di muoversi nel cervello, e infine in microscopici depositi sferici noti come placche senili, la cui presenza è un segno caratteristico dell'AD.

Precisiamo subito che ad incidere maggiormente nella malattia non sarebbero le lunghe fibre di amiloide che si accumulano a formare placche, bensì il livello di oligomeri solubili presenti nel tessuto cerebrale. Nell'impostare il nostro modello focalizziamo quindi l'attenzione su un primissimo stadio della malattia, un periodo reale di circa due settimane, nel quale le fibre di amiloide sono ancora piccole e libere di muoversi e di agglomerarsi nel cervello.

I fenomeni che teniamo in considerazione sono quelli di diffusione e aggregazione; solo successivamente aggiungeremo allo studio il fenomeno della disgregazione, considerato un processo secondario, soprattutto quando si considerano oligomeri di piccole dimensioni.

Fissiamo prima di tutto una scala spazio-temporale:

- **Spazio:** consideriamo una porzione dell'ippocampo o della corteccia cerebrale (le regioni del cervello più colpite dall'AD) la cui grandezza sia comparabile ad un multiplo della dimensione di un neurone.
- **Tempo:** un intervallo unitario di poche ore, cosicché l'intero periodo biologico che si vuole analizzare diventi un intervallo matematico lunghissimo.

Queste scelte rispondono alla volontà di analizzare solamente i fenomeni di diffusione e aggregazione della β -amiloide, ignorando deliberatamente altri aspetti biologici della malattia come l'azione degli astrociti e il ruolo giocato dalla microglia nella morte dei neuroni e nella formazione delle placche senili. Voler descrivere altri fenomeni oppure concentrarsi a livello intercellulare o in scala macroscopica comporterebbe l'impostazione di un modello totalmente differente.

Dal momento che ci concentriamo su una piccola area di tessuto cerebrale, ha senso assumere che la diffusione sia uniforme e quindi modellizzabile attraverso un'equazione di diffusione lineare di Fourier. Al contrario, se avessimo scelto una porzione maggiore di tessuto, avremmo avuto una diffusione dell'amiloide diversa da regione a regione, in base all'attività neuronale.

Ulteriore assunzione che facciamo è che grandi agglomerati non si aggregino tra loro. Questa ipotesi è legata ad aspetti teorici del modello, ma risulta anche coerente con dati sperimentali.

Introduciamo ora la seguente notazione matematica:

- (1) La porzione di tessuto cerebrale che consideriamo è rappresentata da un dominio limitato $\Omega_0 \subset \mathbb{R}^3$ con frontiera liscia. I neuroni sono rappresentati da una famiglia di regioni regolari Ω_j tale che

- i. $\bar{\Omega}_j \subset \Omega_0$ se $j = 1, \dots, M$;
- ii. $\bar{\Omega}_i \cap \bar{\Omega}_j = \emptyset$ se $i \neq j$.

Poniamo:

$$\Omega := \Omega_0 \setminus \bigcup_{j=1}^M \bar{\Omega}_j$$

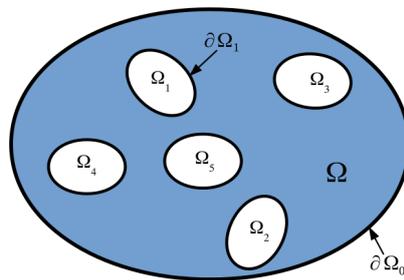


Figura 1.1: Il nostro dominio Ω rappresentante una porzione di tessuto cerebrale i cui neuroni sono dati dagli Ω_j .

(2) $u = (u_1, \dots, u_N)$, con $N \in \mathbb{N}$ e $u_j = u_j(x, t)$, con $x \in \Omega$, $t \in \mathbb{R}$ e $t \geq 0$, è una funzione a valori vettoriali tale che:

- se $1 \leq j \leq N - 1$ allora $u_j = u_j(x, t)$ rappresenta la concentrazione (molare) al tempo t e nel punto x di un assemblamento di j monomeri di $A\beta$;
- u_N prende in considerazione aggregazioni con più di $N - 1$ monomeri.

Il sistema di evoluzione che andremo ad impostare sarà quindi un sistema finito.

La produzione di $A\beta$ sotto forma di monomeri a livello delle membrane dei neuroni è modellizzata da una condizione di Neumann non omogenea sui $\partial\Omega_j$, bordi degli Ω_j , per $j = 1, \dots, M$; con questa scelta escludiamo la conservazione della massa. Su $\partial\Omega_0$ poniamo invece una condizione di Neumann omogenea per isolare la nostra porzione di tessuto dal resto dell'ambiente.

Possiamo quindi impostare il problema di Cauchy-Neumann che descrive la diffusione e l'aggregazione dell' $A\beta$, distinguendo tre casi a seconda delle molecole considerate.

Per $m = 1$,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial t} u_1 = d_1 \Delta_x u_1 - u_1 \sum_{j=1}^N a_{1,j} u_j \\ \frac{\partial u_1}{\partial \nu} = \psi_0 \equiv 0 \quad \text{su } \partial\Omega_0 \\ \frac{\partial u_1}{\partial \nu} = \psi_j \quad \text{su } \partial\Omega_j, \quad j = 1, \dots, M \\ u_1(x, 0) = U_1(x) \geq 0, \end{array} \right. \quad (1.1)$$

per $1 < m < N$,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial t} u_m = d_m \Delta_x u_m - u_m \sum_{j=1}^N a_{m,j} u_j + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} u_j u_{m-j} \\ \frac{\partial u_m}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_0 \\ \frac{\partial u_m}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_j, \quad j = 1, \dots, M \\ u_m(x, 0) = 0, \end{array} \right. \quad (1.2)$$

infine per $m = N$,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial t} u_N = d_N \Delta_x u_N + \frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N, k < N, j < N} a_{j,k} u_j u_k \\ \frac{\partial u_N}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_0 \\ \frac{\partial u_N}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_j, \quad j = 1, \dots, M \\ u_N(x, 0) = 0. \end{array} \right. \quad (1.3)$$

Nelle formule precedenti:

- (3) $0 \leq \psi_j \leq 1$ per $j = 1, \dots, M$ è una funzione regolare che descrive la produzione dei monomeri di $A\beta$ a livello della membrana dei neuroni. In generale tale produzione non è uniforme sull'intera frontiera degli Ω_j , ma è identicamente nulla eccetto che per alcune zone della membrana. Nel nostro caso tuttavia prenderemo in considerazione solamente neuroni affetti dalla malattia, per cui $\psi_j \not\equiv 0$ per $j = 1, \dots, M$.

- (4) U_1 è una funzione regolare, più precisamente $U_1 \in C^{2+\alpha}(\bar{\Omega})$ per qualche $\alpha \in (0, 1]$ con $\frac{\partial U_1}{\partial \nu} = \psi_j$ su $\partial\Omega_j$, $j = 0, \dots, M$.

Ricordiamo la seguente definizione:

Definizione 1.1. Sia $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ con Ω sottoinsieme aperto di \mathbb{R}^n , diciamo che $f \in C^{2+\alpha}(\Omega)$ se $f \in C^2(\Omega)$ con derivate seconde Hölderiane di ordine α , con $0 < \alpha \leq 1$, ovvero tali che esista una costante $C > 0$ per cui, per ogni multiindice $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_n)$, $|\beta| = 2$, si abbia $|D^\beta f(x) - D^\beta f(y)| \leq C|x - y|^\alpha$ per ogni $x, y \in \Omega$.

- (5) $d_j > 0$ per $j = 1, \dots, N$ sono i coefficienti di diffusione; questi sono piccoli per j grande, dal momento che grandi assemblamenti hanno minor capacità di movimento (il coefficiente di diffusione di un peptide solubile scala approssimativamente come il reciproco della radice cubica del suo peso molecolare).
- (6) $a_{i,j} = a_{j,i} > 0$ per $i, j = 1, \dots, N$, con $a_{N,N} = 0$, sono i coefficienti di aggregazione per oligomeri di lunghezza i e j (grandi assemblamenti non si aggregano tra loro).

Il sistema che abbiamo descritto è noto come *sistema finito discreto di Smoluchowski con diffusione*. Infatti, in (1.1), (1.2) e (1.3) ci siamo ridotti allo studio di tre soli tipi di particelle con proprietà bio-fisiche completamente diverse:

- Monomeri, per i quali è prevista una produzione a livello della membrana neuronale: questo comporta che l'equazione di diffusione-aggregazione sia accompagnata da una condizione di Neumann non omogenea sul bordo degli Ω_j , $j = 1, \dots, M$.
- Oligomeri solubili, che si diffondono nel cervello e si coagulano per formare aggregati più lunghi. Matematicamente, questo comporta che l'equazione di diffusione-aggregazione sia accompagnata da una condizione di Neumann omogenea al bordo dei neuroni.

- Lunghe fibre, che non si aggregano tra loro e sono caratterizzate da un coefficiente di diffusione molto basso.

Osservazione 1. Vediamo come la prima equazione differenziale in (1.1), (1.2) e (1.3) si ottenga dall'esatta equazione di Smoluchowski facendo opportune considerazioni per ogni caso.

Scriviamo prima di tutto l'esatta **equazione di Smoluchowski** con diffusione per tutti gli $m \geq 1$ usando \tilde{u}_m al posto di u_m , per evitare confusione:

$$\frac{\partial}{\partial t} \tilde{u}_m = d_m \Delta_x \tilde{u}_m - \tilde{u}_m \sum_{j=1}^{\infty} a_{m,j} \tilde{u}_j + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} \tilde{u}_j \tilde{u}_{m-j}. \quad (1.4)$$

Notiamo subito che la prima equazione in (1.2) coincide esattamente con l'equazione appena scritta considerata però nel caso finito, ovvero con u_m al posto di \tilde{u}_m e $1 < m < N$. Analogamente, considerando $m = 1$, abbiamo l'equazione in (1.1) in cui la seconda sommatoria risulta chiaramente nulla.

Giustificare l'equazione in (1.3) richiede invece qualche ulteriore passaggio. Mostriamo che vale la seguente uguaglianza:

$$\frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N, k < N, j < N} a_{j,k} u_j u_k = \frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N} a_{j,k} u_j u_k - u_N \sum_{j=1}^N a_{N,j} u_j. \quad (1.5)$$

Partiamo dall'esatta equazione di Smoluchowski e, coerentemente con le nostre assunzioni, poniamo

- (i) $d_m = d_N$ per $m \geq N$;
- (ii) $a_{m,j} = a_{N,j}$ per $m \geq N$. In particolare, se $m, j \geq N$, $a_{m,j} = a_{N,j} = a_{N,N} = 0$.

Quindi, se $m \geq N$, (1.4) diventa

$$\frac{\partial}{\partial t} \tilde{u}_m = d_m \Delta_x \tilde{u}_m - \tilde{u}_m \sum_{j=1}^{N-1} a_{N,j} \tilde{u}_j + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} \tilde{u}_j \tilde{u}_{m-j}. \quad (1.6)$$

Ora applichiamo ad entrambi i membri di (1.6) la sommatoria $\sum_{m \geq N}$, e poniamo per il momento $v := \sum_{m \geq N} \tilde{u}_m$. Vogliamo mostrare che v soddisfa

l'equazione in (1.3) (soddisfatta da u_N). Da (ii) abbiamo

$$\frac{\partial v}{\partial t} = d_N \Delta_x v - \sum_{m \geq N} \sum_{j=1}^{N-1} a_{N,j} \tilde{u}_j + \frac{1}{2} \sum_{m \geq N} \sum_{i=1}^{m-1} a_{i,m-i} \tilde{u}_i \tilde{u}_{m-i} := d_N \Delta_x v - I_1 + \frac{1}{2} I_2.$$

É chiaro che

$$I_1 = \sum_{m \geq N} \tilde{u}_m \sum_{j=1}^{N-1} a_{N,j} \tilde{u}_j = v \sum_{j=1}^{N-1} a_{N,j} \tilde{u}_j,$$

che è esattamente il secondo termine del secondo membro di (1.5), dal momento che $a_{N,N} = 0$. Invece per I_2 , se poniamo $j := i$ e $k := m - i$, otteniamo il primo termine di (1.5). Infine, se poniamo $u_m = \tilde{u}_m$ per $m < N$ e $u_N = v$ otteniamo il primo membro di (1.5) e giustifichiamo quindi la prima equazione in (1.3).

Capitolo 2

Risultati generali

In questo capitolo raccogliamo alcuni risultati generali, validi per generici sistemi di reazione e diffusione. Utilizzeremo questi teoremi nel capitolo seguente per considerazioni relative al nostro modello.

2.1 Esistenza di soluzioni

Siano

- N la dimensione dello spazio;
- $x = (x_1, x_2, \dots, x_N)$ un generico punto di \mathbb{R}^N ;
- Ω un dominio limitato di \mathbb{R}^N con frontiera $\partial\Omega \in C^{2+\alpha}$, $\alpha \in (0, 1)$;
- $(x, t) = (x_1, x_2, \dots, x_N, t)$ un generico punto in $\mathbb{R}^N \times \mathbb{R}$, dove x è la coordinata spaziale e t il tempo;
- $u = (u_1, u_2, \dots, u_m) \in \mathbb{R}^m$ con $m \in \mathbb{N}$ un generico punto di \mathbb{R}^m . Le u_ℓ con $\ell = 1, \dots, m$ sono quantità fisiche misurabili;
- $D = \text{diag}(d_1, d_2, \dots, d_N)$ la matrice diagonale dei coefficienti di diffusione d_ℓ , $\ell = 1, \dots, m$, tali che $d_\ell = 0$ per $\ell = 1, \dots, r$ e $d_\ell > 0$ per $\ell = r + 1, \dots, m$ (eventualmente $r = 0$);

- $u_0 = (u_{01}(x_1, \dots, x_N), \dots, u_{0m}(x_1, \dots, x_N))$ la funzione dei dati iniziali;
- $F = (F_1(x_1, \dots, x_N, t, u_1, \dots, u_m), \dots, F_m(x_1, \dots, x_N, t, u_1, \dots, u_m))$,
 $F : (x, t, u) \in \bar{\Omega} \times [0, \infty) \times \mathbb{R}^m \rightarrow F(x, t, u) \in \mathbb{R}^m$
la funzione che modella la reazione chimica.

Cerchiamo le soluzioni

$$u = (u_1(x_1, \dots, x_N, t), \dots, u_m(x_1, \dots, x_N, t))$$

$$u : (x, t) \in \bar{\Omega} \times [0, \infty) \mapsto u(x, t) \in \mathbb{R}^m$$

del sistema di reazione-diffusione

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial u}{\partial t} - D\Delta u + Du = F(x, t, u) \quad \text{per } x \in \Omega, t > 0 \\ d_\ell = 0 \quad \text{per } \ell = 1, \dots, r \\ u_\ell(x, t) = 0 \quad \text{per } \ell = r + 1, \dots, s, x \in \partial\Omega, t > 0 \\ b_\ell(x)u_\ell(x, t) + \frac{\partial u_\ell}{\partial \nu}(x, t) = 0 \quad \text{per } \ell = s + 1, \dots, m, x \in \partial\Omega, t > 0 \\ u(x, 0) = u_0(x) \quad \text{per } x \in \Omega. \end{array} \right. \quad (2.1)$$

Consideriamo ora

1. Condizioni di regolarità al bordo:

$$\begin{aligned} \partial\Omega &\in C^{2+\alpha}, \\ b_\ell &\in C^{1+\alpha}(\partial\Omega) \quad \ell = s + 1, \dots, m, \\ b_\ell(x) &\geq 0 \quad \ell = s + 1, \dots, m, x \in \partial\Omega. \end{aligned}$$

2. Condizioni sul dato iniziale:

$$u_0 \in L^\infty(\Omega, \mathbb{R}^m),$$

$$u_{0\ell} \in C^\alpha(\bar{\Omega}) \quad \ell = 1, \dots, r,$$

$$u_{0\ell} \in C^{2+\alpha}(\bar{\Omega}) \quad \ell = r+1, \dots, m,$$

$$u_{0\ell}(x) = 0 \quad \ell = r+1, \dots, s, \quad x \in \partial\Omega,$$

$$-d_\ell \Delta u_{0\ell}(x) = F_\ell(x, 0, u_0(x)) \quad \ell = r+1, \dots, s, \quad x \in \partial\Omega,$$

$$b_\ell(x)u_{0\ell}(x) + \frac{\partial u_{0\ell}}{\partial \nu}(x) = 0 \quad \ell = s+1, \dots, m, \quad x \in \partial\Omega.$$

3. Condizioni sulla funzione F:

$$F(\cdot, \cdot, u) : (x, t) \in \bar{\Omega} \times [0, \infty) \rightarrow F(x, t, u) \in \mathbb{R}^m$$

è misurabile in (x, t) per tutti gli $u \in \mathbb{R}^m$.

Per ogni dominio limitato $B \subset \bar{\Omega} \times [0, \infty) \times \mathbb{R}^m$, esiste una costante C_B tale che:

F è localmente limitata

$$|F(x, t, u)| \leq C_B \quad \text{per ogni } (x, t, u) \in B,$$

e F è localmente uniformemente lipschitziana

$$|F(x, t, u) - F(x, t, v)| \leq C_B |u - v| \quad \text{per ogni } (x, t, u), (x, t, v) \in B.$$

Inoltre,

$$|F(x, t, u) - F(y, s, v)| \leq C_B(|x - y|^\alpha + |t - s|^{\frac{\alpha}{2}} + |u - v|)$$

$$\text{per ogni } (x, t, u), (y, s, v) \in B.$$

Teorema 2.1.1. (Teorema di esistenza di soluzioni classiche)

Assumiamo come ipotesi le condizioni 1, 2, 3, allora:

- (i) Per ogni funzione iniziale $u_0 \in L^\infty(\Omega, \mathbb{R}^m)$, esiste $T \in (0, \infty]$ tale che il problema (2.1) ha un'unica soluzione classica nell'intervallo $[0, T)$.

(ii) Il tempo $T \in (0, \infty) \cup \infty$ può essere scelto massimale. In questo caso $T = T_{\max}$ e si ha

$$\lim_{t \rightarrow T_{\max}} \|u(t)\|_{\infty} = \infty \quad T_{\max} < \infty.$$

Con $u(\cdot, 0) = u_0$ abbiamo

$$u_{\ell} \in C^{\alpha, 1 + \frac{\alpha}{2}}(\bar{\Omega} \times [0, T]) \quad \ell = 1, \dots, r, \quad T \in (0, T_{\max}),$$

$$u_{\ell} \in C^{2+\alpha, 1 + \frac{\alpha}{2}}(\bar{\Omega} \times [0, T]) \quad \ell = r + 1, \dots, m, \quad T \in (0, T_{\max}).$$

Per una trattazione più dettagliata degli argomenti discussi in questa sezione, nonché per la dimostrazione del Teorema 2.1.1 rimandiamo a [4], Theorem 1, p. 111.

2.2 Principi del massimo

Continuiamo con alcuni teoremi conosciuti con il nome di **Principi del massimo**.

Teorema 2.2.1. (Confronto di soluzioni mediante il principio del massimo) Sia Ω dominio limitato di \mathbb{R}^N con frontiera $\partial\Omega \in C^2$ e sia

$$F : (x, t) \in \bar{\Omega} \times [0, T] \rightarrow F(x, t) \in \mathbb{R}.$$

Se $u, v \in C^{2,1}(\bar{\Omega} \times [0, T])$ soddisfano:

- $u_j(\cdot, 0) \leq v_j(\cdot, 0) \quad \forall j = 1, \dots, N, \quad \forall x \in \Omega;$
- $\frac{\partial u_j}{\partial \nu_j} \leq \frac{\partial v_j}{\partial \nu_j} \quad \forall j = 1, \dots, N, \quad \text{in } \partial\Omega \times (0, T);$
- $\frac{\partial u_j}{\partial t} - d_j \Delta u_j - F_j(u, t) \leq \frac{\partial v_j}{\partial t} - d_j \Delta v_j - F_j(v, t) \quad \text{in } \Omega \quad \text{per } t \in (0, T) \quad \text{e}$
 $j = 1, \dots, N;$

allora $u \equiv v$ oppure $u(\cdot, t) < v(\cdot, t)$ in $\bar{\Omega} \times (0, T]$.

Dimostrazione. Si veda [4], Theorem 3, p.123. □

D'ora in avanti, fino alla fine di questa sezione, per gli argomenti trattati ci riferiamo a [3].

Definizione 2.1. L'operatore

$$L \equiv \sum_{i,j=1}^n a_{i,j}(x,t) \frac{\partial^2}{\partial x_i \partial x_j} + \sum_{i=1}^n b_i(x,t) \frac{\partial}{\partial x_i} - \frac{\partial}{\partial t}$$

si dice **parabolico** in $(x,t) = (x_1, x_2, \dots, x_n, t)$ se per t fissato l'operatore dato dalla prima sommatoria è ellittico in (x,t) , ovvero se esiste un numero $\mu > 0$ tale che

$$\sum_{i,j=1}^n a_{i,j}(x,t) \xi_i \xi_j \geq \mu \sum_{i=1}^n \xi_i^2$$

per tutte le n-uple di numeri reali (ξ_1, \dots, ξ_n) .

L'operatore L si dice **uniformemente parabolico** in una regione E_T se il numero μ per cui vale la disuguaglianza è lo stesso per ogni (x,t) in E_T .

Teorema 2.2.2. *Sia u tale che soddisfi la disuguaglianza differenziale parabolica*

$$L[u] \equiv \sum_{i,j=1}^n a_{i,j}(x,t) \frac{\partial^2 u}{\partial x_i \partial x_j} + \sum_{i=1}^n b_i(x,t) \frac{\partial u}{\partial x_i} - \frac{\partial u}{\partial t} \geq 0$$

in una regione $E_{\bar{t}} = \{(x_1, \dots, x_n, t) \in E : t \leq \bar{t}\}$ dove E è un dominio, e supponiamo che i coefficienti di L siano limitati. Supponiamo che il massimo di u in $E_{\bar{t}}$ sia M e che sia raggiunto in un punto $P(x,t)$ di $E_{\bar{t}}$.

Se Q è un punto di E che può essere connesso a P mediante un cammino in E composto solo da segmenti orizzontali e verticali, allora $u(Q) = M$.

Teorema 2.2.3. (Principio di Hopf) *Sia u tale che soddisfi la disuguaglianza differenziale parabolica*

$$L[u] \equiv \sum_{i,j=1}^n a_{i,j}(x,t) \frac{\partial^2 u}{\partial x_i \partial x_j} + \sum_{i=1}^n b_i(x,t) \frac{\partial u}{\partial x_i} - \frac{\partial u}{\partial t} \geq 0$$

con coefficienti limitati in un dominio E , e definiamo $E_{\bar{t}} = \{(x,t) \in E : t \leq \bar{t}\}$. Supponiamo che il massimo M di u sia raggiunto in un punto $P(x,\bar{t})$ sul bordo ∂E . Supponiamo che si possa costruire una sfera tangente a ∂E

in P , tale che la sua parte interna per $t \leq \bar{t}$ sia tutta contenuta in $E_{\bar{t}}$, e che $u < M$ in $E_{\bar{t}}$. Supponiamo infine che la direzione radiale dal centro della sfera a P non sia parallela all'asse t . Allora, se $\frac{\partial}{\partial \nu}$ denota una derivata lungo una qualsiasi direzione uscente da $E_{\bar{t}}$, si ha

$$\frac{\partial u}{\partial \nu} > 0 \quad \text{in } P.$$

Osservazione 2. Se consideriamo solo l'operatore ellittico di tipo laplaciano e ci riferiamo al caso unidimensionale, soddisfare la disuguaglianza parabolica equivale a dire che la funzione u è convessa, poiché il laplaciano non è altro che la derivata seconda.

Guardiamo ora le derivate normali al bordo: a destra questa sarà data da una derivata positiva (poiché la funzione è crescente) che moltiplica la normale esterna $+1$; a sinistra avremo invece una derivata negativa (poiché la funzione è decrescente) che moltiplica la normale esterna -1 .

In entrambi i casi la derivata normale è comunque strettamente positiva, così come afferma il Principio di Hopf.

Teorema 2.2.4. *Le conclusioni dei due teoremi precedenti rimangono valide anche se u è soluzione della disuguaglianza $(L + h)[u] \geq 0$, con $h \leq 0$ e $M \geq 0$, dove*

$$(L + h)[u] \equiv \sum_{i,j=1}^n a_{i,j}(x,t) \frac{\partial^2 u}{\partial x_i \partial x_j} + \sum_{i=1}^n b_i(x,t) \frac{\partial u}{\partial x_i} - \frac{\partial u}{\partial t} + h(x,t)u.$$

2.3 Lemma di Gronwall

Concludiamo riportando un classico risultato nell'ambito delle equazioni differenziali:

Lemma 2.3.1. *(Lemma di Gronwall) Sia I un intervallo dell'asse reale del tipo $[a, \infty)$ o $[a, b]$ o $[a, b)$ con $a < b$. Siano α, β e u funzioni a valori reali definite su I . Assumiamo che β e u siano continue e che la parte negativa di α sia integrabile su ogni sottointervallo chiuso e limitato di I .*

Se β è non negativa e se u soddisfa la disuguaglianza integrale

$$u(t) \leq \alpha(t) + \int_{\alpha}^t \beta(s)u(s)ds, \quad \forall t \in I,$$

allora

$$u(t) \leq \alpha(t) + \int_{\alpha}^t \alpha(s)\beta(s)\exp\left(\int_s^t \beta(r)dr\right) ds, \quad t \in I.$$

Tuttavia, ci sarà più utile una differente formulazione, che vediamo nel seguente

Corollario 1. *Sia I un intervallo aperto in \mathbb{R} e sia $u : I \rightarrow \mathbb{R}^+$ una funzione di classe C^1 . Supponiamo che esistano due costanti $P, Q > 0$ tali che per ogni $t \in [a, b)$ risulti $u'(t) \leq P - Qu(t)$.*

Allora per ogni $t, t_0 \in [a, b)$ risulta

$$u(t) \leq e^{-Q(t-t_0)}u(t_0) + \frac{P}{Q}(1 - e^{-Q(t-t_0)}).$$

Dimostrazione. Per ogni $t \in (a, b)$ si ha

$$e^{Qt}u'(t) + Qe^{Qt}u(t) \leq Pe^{Qt},$$

quindi

$$(e^{Qt}u(t))' \leq Pe^{Qt}.$$

Da quest'ultima, integrando tra t_0 e t ,

$$\int_{t_0}^t (e^{Qx}u(x))' dx \leq P \int_{t_0}^t e^{Qx} dx.$$

Allora

$$e^{Qt}u(t) - e^{Qt_0}u(t_0) \leq \frac{P}{Q}(e^{Qt} - e^{Qt_0}),$$

da cui

$$u(t) \leq e^{Q(t_0-t)}u(t_0) + \frac{P}{Q} - \frac{P}{Q}e^{Q(t_0-t)}.$$

□

Capitolo 3

Risultati sul modello e interpretazione bio-fisica

In questo capitolo torniamo al nostro modello matematico per la diffusione e l'aggregazione della β -amiloide; mantenendo le notazioni del primo capitolo, presentiamo alcuni risultati specifici che interpretiamo in chiave bio-fisica.

3.1 Soluzioni per il modello e proprietà

Affinché il modello proposto abbia senso, vogliamo prima di tutto provare che ammetta una soluzione classica.

Riscriviamo il sistema (1.1)-(1.3) dopo aver effettuato un utile cambio di variabile. Sia $g \in C^{2+\alpha}$ tale che

$$\frac{\partial g}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_0, \quad \forall t$$

e

$$\frac{\partial g}{\partial \nu} = \psi_j \quad \text{su } \partial\Omega_j, \quad j = 1, \dots, M.$$

Poniamo ora $v_1 := u_1 - g$, $v_m := u_m$ per $m > 1$.

Vediamo ad esempio che l'equazione in (1.1), essendo $u_1 = v_1 + g$, diventa

$$\frac{\partial}{\partial t}(v_1 + g) = d_1 \Delta_x(v_1 + g) - (v_1 + g) \left(\sum_{j=2}^N a_{1,j} v_j + a_{1,1}(v_1 + g) \right).$$

Procedendo analogamente per le altre equazioni e facendo semplici calcoli otteniamo il seguente sistema, equivalente a quello proposto nel primo capitolo.

Per $m = 1$,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial t} v_1 = d_1 \Delta_x v_1 - v_1 (a_{1,1} v_1 + \sum_{j=2}^N a_{1,j} v_j + 2a_{1,1} g) + d_1 \Delta_x g - a_{1,1} g^2 - g \sum_{j=2}^N a_{1,j} v_j \\ \frac{\partial v_1}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_0 \\ \frac{\partial v_1}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_j, \quad j = 1, \dots, M \\ v_1(x, 0) = U_1(x) - g(x), \quad x \in \Omega, \end{array} \right. \quad (3.1)$$

per $1 < m < N$,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial t} v_m = d_m \Delta_x v_m - v_m (\sum_{j=1}^N a_{m,j} v_j + a_{m,1} g) + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} v_j v_{m-j} + a_{1,m} g v_{m-1} \\ \frac{\partial v_m}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_0 \\ \frac{\partial v_m}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_j, \quad j = 1, \dots, M \\ v_m(x, 0) = 0, \end{array} \right. \quad (3.2)$$

infine per $m = N$,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial t} v_N = d_N \Delta_x v_N + \frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N} a_{j,k} v_j v_k + g a_{1,N-1} v_{N-1} \\ \frac{\partial v_N}{\partial \nu} = 0 \quad \partial \Omega_0 \\ \frac{\partial v_N}{\partial \nu} = 0 \quad \partial \Omega_j, \quad j = 1, \dots, M \\ v_N(x, 0) = 0. \end{array} \right. \quad (3.3)$$

Per questo nuovo sistema possiamo enunciare il seguente risultato di esistenza di soluzioni classiche:

Proposizione 3.1.1. *Esiste $\tau_{\max} > 0$ tale che il problema (3.1)-(3.3) abbia una soluzione classica locale massimale $v \in C^{2+\alpha, 1+\frac{\alpha}{2}}(\bar{\Omega} \times [0, \tau])$ per ogni $\tau \in (0, \tau_{\max})$. Lo stesso vale quindi per il problema (1.1)-(1.3).*

Dimostrazione. La Proposizione segue direttamente dal Teorema 2.1.1. In questo caso la reazione chimica considerata è l'aggregazione dell' $A\beta$ in una regione di \mathbb{R}^3 e la funzione F è del tipo

$$F = (F_1(v_1, \dots, v_N), \dots, F_N(v_1, \dots, v_N))$$

con

$$\left\{ \begin{array}{l} F_1 = -v_1(a_{1,1}v_1 + \sum_{j=2}^N a_{1,j}v_j + 2a_{1,1}g) + d_1 \Delta_x g - a_{1,1}g^2 - g \sum_{j=2}^N a_{1,j}v_j \\ F_m = -v_m(\sum_{j=1}^N a_{m,j}v_j + a_{m,1}g) + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j}v_j v_{m-j} + a_{1,m}g v_{m-1}, \quad 1 < m < N \\ F_N = \frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N} a_{j,k}v_j v_k + g a_{1,N-1}v_{N-1} \end{array} \right.$$

Supponiamo per semplicità che tutti i d_ℓ siano positivi ($r = 0$).

Ci basta verificare che valgano tutte le ipotesi del Teorema. La condizione $\partial\Omega \in C^{2+\alpha}$ è soddisfatta in quanto il nostro dominio Ω ha frontiera liscia; inoltre poiché abbiamo condizioni di Neumann non omogenee al bordo risulta $b_\ell = 0$ per ogni $\ell = 1, \dots, m$, quindi sono soddisfatte tutte le condizioni al punto 1. del Teorema.

Per quanto riguarda il punto 2. abbiamo che le prime condizioni sono assicurate dalla regolarità del dato iniziale ($u_0 \in C^\infty$), mentre le rimanenti sono ricavabili direttamente dai sistemi (1.1)-(1.3). Inoltre la funzione F risulta misurabile in $[0, \infty]$, localmente limitata, continua e uniformemente lipschitziana, per cui soddisfa anche i requisiti in 3.

Per finire, ricordando che $v_1 = u_1 - g$ e $v_m = u_m$ per $m > 1$, si passa dall'esistenza di soluzioni v per i sistemi (3.1)- (3.3) all'esistenza di soluzioni u , concentrazioni molari dell'amiloide, per i sistemi (1.1)-(1.3). \square

Proposizione 3.1.2. *Se $u = (u_1, \dots, u_N)$ è soluzione del problema (1.1)-(1.3), allora $u_m > 0$ in $\bar{\Omega} \times (0, \tau_{\max})$ per $m = 1, \dots, N$.*

Dimostrazione. Procediamo per induzione su m .

Se $m = 1$, applichiamo il Teorema 2.2.1 con $u \equiv 0$ e $v = u_1$ e otteniamo che $u_1 \equiv 0$, oppure $u_1 > 0$. Ma u_1 non può essere identicamente nulla, poiché soddisfa una condizione di Neumann non omogenea sui $\partial\Omega_j$, $j = 1, \dots, M$, ($\psi_j \not\equiv 0$); quindi $u_1 > 0$.

Supponiamo ora che esista un $m < N$ tale che $u_1 > 0, \dots, u_{m-1} > 0$ e proviamo che sia $u_m > 0$.

Consideriamo

$$F_m(x, t, y) := -y \sum_{j=1}^N a_{m,j} u_j(x, t) + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} u_j(x, t) u_{m-j}(x, t).$$

Per l'ipotesi induttiva, $F_m(x, t, 0) \geq 0$. Applichiamo di nuovo il Teorema 2.2.1 considerando stavolta $u \equiv 0$ e $v = u_m$, otteniamo così che $u_m \equiv 0$ oppure $u_m > 0$. Supponiamo per assurdo che sia $u_m \equiv 0$. Sostituendo nella prima equazione di (1.2) otteniamo che $\frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} u_j u_{m-j} = 0$, cioè che $u_j u_{m-j} = 0$, ma questo contraddice l'ipotesi induttiva. Concludiamo quindi

che $u_m > 0$. Infine, ripetendo il ragionamento per $m = N$, otteniamo che anche $a_N > 0$. \square

Osservazione 3. Dal punto di vista biologico le u_m rappresentano le concentrazioni molari dell' $A\beta$; la Proposizione appena dimostrata prova quindi che tali concentrazioni sono positive in tutto l'intervallo di tempo considerato. In termini biomedici questa potrebbe sembrare un'affermazione banale, ma si tratta di un requisito matematico fondamentale da soddisfare affinché il modello possa considerarsi sostenibile.

Proposizione 3.1.3. *Abbiamo $\tau_{\max} = +\infty$.*

Dimostrazione. Supponiamo per assurdo che sia $\tau_{\max} < +\infty$. Dal Teorema 2.1.1 (ii) sappiamo che deve valere

$$\lim_{t \rightarrow \tau_{\max}} \|u(\cdot, t)\|_{(L^\infty(\Omega))^N} = +\infty.$$

Allora ci basta mostrare che esiste $C > 0$ tale che

$$\|u(\cdot, t)\|_{(L^\infty(\Omega))^N} \leq C \quad \text{per } t \in (0, \tau_{\max}).$$

Procediamo per induzione sulle componenti di u . Sia $g \in C^2(\overline{\Omega})$ tale che

$$\frac{\partial g}{\partial \nu} = 1 \quad \text{su } \partial\Omega_0$$

e

$$\frac{\partial g}{\partial \nu} = 1 \quad \text{su } \partial\Omega_j, \quad j = 1, \dots, M.$$

Senza perdere di generalità possiamo assumere $g \geq 0$. Poniamo

$$C := \max_{\overline{\Omega}} d_1 |\Delta_x g|,$$

$$u_0(x, t) := g + Ct,$$

$$v_1 := u_1 - u_0.$$

Sostituendo $u_1 = v_1 + u_0$ in (1.1) abbiamo

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial t} v_1 = d_1 \Delta_x v_1 - v_1 (\sum_{j=2}^N a_{1,j} u_j + 2a_{1,1} u_0) - a_{1,1} v_1^2 \\ \quad + d_1 \Delta_x u_0 - \frac{\partial u_0}{\partial t} - a_{1,1} u_0^2 - u_0 \sum_{j=2}^N a_{1,j} u_j \\ \frac{\partial v_1}{\partial \nu} = -1 \quad \text{su } \partial\Omega_0 \\ \frac{\partial v_1}{\partial \nu} = \psi_j - 1 \leq 0 \quad \text{su } \partial\Omega_j, \quad j = 1, \dots, M \\ v_1(x, 0) = U_1(x) - g(x), \quad x \in \Omega. \end{array} \right.$$

Poniamo

$$h := -\left(\sum_{j=2}^N a_{1,j} u_j + 2a_{1,1} u_0\right) \leq 0.$$

Allora dalla prima equazione

$$\begin{aligned} & d_1 \Delta_x v_1 - \frac{\partial}{\partial t} v_1 + h v_1 \\ &= a_{1,1} v_1^2 - d_1 \Delta_x u_0 + C + a_{1,1} u_0^2 + u_0 \sum_{j=2}^N a_{1,j} u_j \\ &\geq -d_1 \Delta_x u_0 + C = -d_1 \Delta_x g + C \geq 0. \end{aligned}$$

Questo significa che v_1 soddisfa la disuguaglianza parabolica. Se $\max(v_1) \leq 0$ abbiamo che $v_1 \leq 0$ su $[0, \tau]$ con $\tau < \tau_{\max}$. Se invece $\max(v_1) > 0$, allora per il principio del massimo parabolico (Teorema 2.2.4) possiamo concludere che il massimo di v_1 su $[0, \tau]$ è raggiunto sul bordo parabolico di $[0, \tau] \times \bar{\Omega}$. Ma tale massimo non può essere raggiunto su $(0, \tau] \times \partial\Omega$ per il Teorema 2.2.3, infatti abbiamo $\frac{\partial v_1}{\partial \nu} \leq 0$ su $(0, \tau] \times \partial\Omega$. Abbiamo quindi

$$v_1 \leq \max\{0, U_1 - g\} \leq U_1,$$

e ricordando che $v_1 = u_1 - u_0$

$$0 \leq u_1 \leq U_1 + u_0 \leq U_1 + g + C\tau_{\max} \leq \max_{\bar{\Omega}}(U_1 + g + C\tau_{\max}) < \infty.$$

Questo prova che u_1 è limitata in $[0, \tau_{\max})$.

Provato il caso $j = 1$, continuiamo per induzione su j supponendo che per $j = 1, \dots, m - 1$ sia

$$\|u_j(\cdot, t)\|_{(L^\infty(\Omega))} \leq C_j \quad \text{per } t \in (0, \tau_{\max}).$$

Se scegliamo

$$C \geq d_1 \max_{\bar{\Omega}} |\Delta_x u_0| + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} C_j C_{m-j},$$

$$u_0 := g + Ct \quad (\text{con } g \text{ definito come sopra}),$$

$$v_m := u_m - u_0,$$

abbiamo

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial t} v_m = d_m \Delta_x v_m - v_m \sum_{j=1}^N a_{m,j} u_j + d_m \Delta_x u_0 - \frac{\partial u_0}{\partial t} \\ \quad - u_0 \sum_{j=1}^N a_{m,j} u_j + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} u_j u_{m-j} \\ \frac{\partial v_m}{\partial \nu} = -1 \quad \text{su } \partial\Omega_0 \\ \frac{\partial v_m}{\partial \nu} = -1 \quad \text{su } \partial\Omega_j, \quad j = 1, \dots, M \\ v_m(x, 0) = -g(x), \quad x \in \Omega. \end{array} \right.$$

Ora poniamo $h := -\sum_{j=1}^N a_{m,j} u_j \leq 0$.

Di conseguenza

$$\begin{aligned}
& d_m \Delta_x v_m - \frac{\partial}{\partial t} v_m + h v_m \\
&= -d_m \Delta_x u_0 + \frac{\partial u_0}{\partial t} + u_0 \sum_{j=1}^N a_{m,j} u_j - \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} u_j(x,t) u_{m-j}(x,t) \\
&\geq C - d_m \Delta_x u_0 - \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} u_j(x,t) u_{m-j}(x,t) \\
&\geq C - d_m |\Delta_x u_0| - \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} C_j C_{m-j} \\
&\geq 0
\end{aligned}$$

e utilizzando di nuovo il principio del massimo parabolico proviamo che anche u_j , $j = 1, \dots, m-1$ è limitata in $(0, \tau_{\max})$.

Infine, trattando analogamente il caso $m = N$, concludiamo la dimostrazione. \square

3.2 Stime asintotiche

Ci occupiamo ora di alcune stime asintotiche. Questo proposito non è inconsistente con la scelta fatta di modellizzare solamente lo stadio iniziale della malattia, ma è legato ad un'opportuna scelta della scala temporale. Infatti possiamo pensare ad un'osservazione *in vivo* di poche settimane, ma la fase cruciale dall'inizio della malattia alla formazione delle placche senili è in realtà brevissima, dell'ordine di poche ore. Allora, dal momento che vogliamo descrivere in dettaglio il primo stadio della malattia, possiamo scegliere come intervallo temporale unitario un periodo di poche ore, così che il periodo di poche settimane diventi un tempo matematico molto lungo, identificabile per semplicità con un intervallo infinito.

Proposizione 3.2.1. *Per ogni tempo $T > 0$ abbiamo*

$$\lambda_T := \inf_{(T, \infty) \times \Omega} u_N > 0.$$

Inoltre

$$\phi_N(t) := \int_{\Omega} u_N(x, T) dx \rightarrow \ell \in (0, \infty] \text{ per } t \rightarrow \infty.$$

Dimostrazione. Notiamo prima di tutto che dalla prima equazione di (1.3) abbiamo

$$\frac{\partial u_N}{\partial t} - d_N \Delta_x u_N \geq 0, \quad (3.4)$$

ovvero che $-u_N$ soddisfa la disuguaglianza parabolica.

Escludiamo che sia $\max(-u_N) \leq 0$ poiché per la Proposizione 3.1.2 vale $\min_{\Omega} u_N(\cdot, T) > 0$. Allora per i principi del massimo parabolico e considerando $t > T$ arbitrario, abbiamo che il minimo di u_N in $[T, t] \times \bar{\Omega}$ è raggiunto al tempo T . Infatti non può essere raggiunto in un punto di $\partial\Omega$, vedi Teorema 2.2.3, poiché la derivata normale di u_N si annulla sul bordo di Ω . Quindi per il Teorema 2.2.2 deve coincidere con il minimo al tempo $t = T$, per cui $\min_{[T, t] \times \bar{\Omega}} u_N = \min_{\Omega} u_N(T, \cdot) > 0$, da cui la prima parte della tesi.

Notiamo ora che ϕ_N è una funzione differenziabile continua. Se $t > 1$, integrando la (1.3) su Ω e dividendo per la misura di Ω , otteniamo

$$\phi'_N(t) = d_N \int_{\Omega} \Delta u_N dx + \frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N, j < N, k < N} a_{j,k} \int_{\Omega} u_j u_k dx. \quad (3.5)$$

Ma per il teorema della divergenza e sapendo che la derivata normale di u_N si annulla sul bordo di Ω vale

$$\int_{\Omega} \Delta u_N dx = \int_{\partial\Omega} \frac{\partial u_N}{\partial \nu} dr = 0.$$

Allora la (3.5) diventa

$$\phi'_N(t) = \frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N, j < N, k < N} a_{j,k} \int_{\Omega} u_j u_k dx > 0,$$

il che implica ϕ_N strettamente monotona, che conclude la dimostrazione. \square

Osservazione 4. Il risultato appena provato spiega che le placche si formano estremamente velocemente; $u_N(t, \cdot)$ è infatti una quantità positiva per ogni stadio dell'evoluzione.

Dalla seconda parte dell'enunciato ricaviamo poi un'ulteriore informazione: la concentrazione media dei polimeri tende a stabilizzarsi nel tempo ad un valore costante ℓ .

Proposizione 3.2.2. *Poniamo*

$$\Phi(t) := \sum_{m=1}^{N-1} \int_{\Omega} m u_m(x, t) dx$$

(in altre parole, Φ è la concentrazione media dell'amiloide), allora esiste una costante $a > 0$ tale che per $t > 1$ abbiamo

$$\Phi(t) \leq e^{-a\lambda_1(t-1)}\Phi(1) + \frac{d_1 \sum_{j=1}^M \int_{\partial\Omega_j} \psi_j d\mathcal{H}^{n-1}}{a\lambda_1|\Omega|} (1 - e^{-a\lambda_1(t-1)}).$$

Osservazione 5. Notiamo che qui \mathcal{H}^{n-1} è la misura $(n-1)$ -dimensionale di Hausdorff concentrata su $\partial\Omega_j$ per $j = 1, \dots, M$. In altre parole, se $n = 2$, allora \mathcal{H}^1 misura le lunghezze sui bordi dei domini Ω_j , e, se $n = 3$, allora \mathcal{H}^2 misura le superfici sui bordi degli Ω_j .

Dimostrazione. Se $m = 1, \dots, N-1$, moltiplichiamo per m l'equazione per u_m dei sistemi (1.1) e (1.2) e consideriamo la somma per $m = 1, \dots, N-1$. Otteniamo

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} \sum_{m=1}^{N-1} m u_m &= \Delta_x \sum_{m=1}^{N-1} d_m m u_m \\ &\quad - \sum_{m=1}^{N-1} \sum_{j=1}^N m a_{m,j} u_m u_j + \frac{1}{2} \sum_{m=2}^{N-1} \sum_{j=1}^{m-1} m a_{j,m-j} u_j u_{m-j} \\ &\leq \Delta_x \sum_{m=1}^{N-1} d_m m u_m - \sum_{m=1}^{N-1} m a_{m,N} u_m u_N. \end{aligned} \quad (3.6)$$

Ora, integrando la (3.6) per $x \in \Omega$, utilizzando il teorema della divergenza e ricordando le condizioni al bordo per le u_m , abbiamo:

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_{\Omega} \sum_{m=1}^{N-1} m u_m dx \leq d_1 \sum_{j=1}^M \int_{\partial\Omega_j} \psi_j d\mathcal{H}^{n-1} - \sum_{m=1}^{N-1} \int_{\Omega} m a_{m,N} u_m u_N dx. \quad (3.7)$$

Infatti vale

$$\begin{aligned}
\int_{\Omega} \Delta_x \sum_{m=1}^{N-1} d_m m u_m &= d_1 \int_{\Omega} \Delta_x u_1 dx + \sum_{m=2}^{N-1} m d_m \int_{\Omega} \Delta_x u_m \\
&= d_1 \int_{\partial\Omega} \frac{\partial u_1}{\partial \nu} d\mathcal{H}^{n-1} \\
&= d_1 \int_{\bigcup_{j=0, \dots, M} \partial\Omega_j} \frac{\partial u_1}{\partial \nu} d\mathcal{H}^{n-1} \\
&= d_1 \sum_{j=1}^M \int_{\partial\Omega_j} \psi_j d\mathcal{H}^{n-1}.
\end{aligned}$$

Poniamo ora $a := \min\{a_{m,N}, m = 1, \dots, N-1\} > 0$.

Per la Proposizione 3.2.1, se $t > 1$, dalla (3.7) abbiamo

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_{\Omega} \sum_{m=1}^{N-1} m u_m dx \leq d_1 \sum_{j=1}^M \int_{\partial\Omega_j} \psi_j d\mathcal{H}^{n-1} - a \lambda_1 \int_{\Omega} \sum_{m=1}^{N-1} m u_m dx.$$

Concludiamo la dimostrazione passando ad integrali di media e applicando Gronwall (Corollario 1) con $u(t) = \Phi(t)$, $P = d_1 \sum_{j=1}^M \int_{\partial\Omega_j} \psi_j d\mathcal{H}^{n-1}$, $Q = a \lambda_1$ e $t_0 = 1$. \square

Capitolo 4

Frammentazione

Nel primo capitolo abbiamo analizzato il fenomeno biologico di aggregazione e diffusione della β -amiloide. Introducendo opportune notazioni e ipotesi matematiche siamo arrivati ad impostare il seguente problema di Cauchy-Neumann:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial t} u_1 = d_1 \Delta_x u_1 - u_1 \sum_{j=1}^N a_{1,j} u_j \\ \frac{\partial}{\partial t} u_m = d_m \Delta_x u_m - u_m \sum_{j=1}^N a_{m,j} u_j + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} u_j u_{m-j} \quad (\text{per } 1 < m < N) \\ \frac{\partial}{\partial t} u_N = d_N \Delta_x u_N + \frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N, k < N, j < N} a_{j,k} u_j u_k, \end{array} \right. \quad (4.1)$$

con condizioni di Neumann al bordo

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial u_m}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_0, \quad \text{per } m = 1, \dots, N \\ \frac{\partial u_1}{\partial \nu} = \psi_j \quad \text{su } \partial\Omega_j, \quad j = 1, \dots, M \\ \frac{\partial u_m}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_j, \quad j = 1, \dots, M, \quad \text{per } m = 2, \dots, N \end{array} \right. \quad (4.2)$$

e dati iniziali

$$\begin{cases} u_1(x, 0) = U_1(x) \geq 0 \\ u_m(x, 0) = 0 \quad \text{per } m = 2, \dots, N. \end{cases} \quad (4.3)$$

Per questo sistema abbiamo mostrato esistenza e unicità di soluzioni classiche positive per ogni tempo positivo, nonché alcune stime di comportamento asintotico per tali soluzioni.

In questo capitolo generalizziamo il nostro precedente modello aggiungendo il fenomeno della frammentazione. Più precisamente, assumiamo che gli oligomeri di lunghezza $i + j$ siano soggetti ad un fenomeno di frammentazione, per il quale essi si spezzano in due oligomeri di lunghezze i e j , con coefficienti di frammentazione $b_{i,j} = b_{j,i} \geq 0$.

Coerentemente con il nostro modello, facciamo le seguenti assunzioni:

- Grandi agglomerati sono stabili. Quindi l'equazione per $m = N$ non contiene i termini di frammentazione e poniamo $b_{i,j} = 0$ per $i + j \geq N$;
- poiché nella malattia l'aggregazione prevale sulla frammentazione, assumiamo che esista una costante $\gamma \in (0, 1)$ tale che

$$b_{i,j-i} \leq \gamma a_{i,j} \quad \text{per } i, j = 1, \dots, N - 1, i < j. \quad (4.4)$$

Possiamo dunque impostare il seguente sistema per diffusione, agglomerazio-

ne e frammentazione:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial t} u_1 = d_1 \Delta_x u_1 - u_1 \sum_{j=1}^N a_{1,j} u_j + \sum_{j=1}^{N-2} b_{1,j} u_{j+1} \\ \\ \frac{\partial}{\partial t} u_m = d_m \Delta_x u_m - u_m \sum_{j=1}^N a_{m,j} u_j + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} u_j u_{m-j} \\ \quad - \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} b_{m-j,j} u_m + \sum_{j=1}^{N-m-1} b_{m,j} u_{j+m} \quad (\text{per } 1 < m < N-1) \\ \\ \frac{\partial}{\partial t} u_{N-1} = d_{N-1} \Delta_x u_{N-1} - u_{N-1} \sum_{j=1}^N a_{N-1,j} u_j + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{N-2} a_{j,N-1-j} u_j u_{N-1-j} \\ \quad - \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{N-2} b_{N-1-j,j} u_{N-1} \\ \\ \frac{\partial}{\partial t} u_N = d_N \Delta_x u_N + \frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N, k < N, j < N} a_{j,k} u_j u_k, \end{array} \right. \quad (4.5)$$

con le condizioni di Neumann al bordo (4.2) e i dati iniziali (4.3).

Se poniamo $b_{i,0} = b_{0,i} = 0$, allora le equazioni in (4.5) possono essere scritte più semplicemente come

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial t} u_1 = d_1 \Delta_x u_1 - u_1 \sum_{j=1}^N a_{1,j} u_j + \sum_{j=1}^{N-2} b_{1,j} u_{j+1} \\ \\ \frac{\partial}{\partial t} u_m = d_m \Delta_x u_m - u_m \sum_{j=1}^N a_{m,j} u_j + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} u_j u_{m-j} \\ \quad - \frac{1}{2} \sum_{j=0}^{m-1} b_{m-j,j} u_m + \sum_{j=0}^{N-m-1} b_{m,j} u_{j+m} \quad (\text{per } 1 < m < N-1) \\ \\ \frac{\partial}{\partial t} u_N = d_N \Delta_x u_N + \frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N, k < N, j < N} a_{j,k} u_j u_k. \end{array} \right. \quad (4.6)$$

Anche per questo nuovo modello possiamo provare un risultato di esistenza e unicità di soluzioni classiche, positive, globali in t :

Teorema 4.0.1. *Se $T > 0$, allora il Problema di Cauchy-Neumann (4.6) ha un'unica soluzione classica positiva $u \in C^{2+\alpha, 1+\alpha/2}(\overline{\Omega} \times [0, T])$.*

Dimostrazione. Sia $g \in C^{2+\alpha}(\overline{\Omega})$ tale che

$$\frac{\partial g}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_0,$$

e

$$\frac{\partial g}{\partial \nu} = \psi_j \quad \text{su } \partial\Omega_j, j = 1, \dots, M.$$

Poniamo $v_1 := u_1 - g$, $v_m := u_m$ per $m > 1$. Allora le equazioni in (4.6) diventano

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial t} v_1 = d_1 \Delta_x v_1 - v_1 (a_{1,1} v_1 + \sum_{j=2}^N a_{1,j} v_j + 2a_{1,1} g) + d_1 \Delta_x g - a_{1,1} g^2 \\ \quad - g \sum_{j=2}^N a_{1,j} v_j + \sum_{j=1}^{N-1} b_{1,j} v_{j+1} \\ \\ \frac{\partial}{\partial t} v_m = d_m \Delta_x v_m - v_m (\sum_{j=1}^N a_{m,j} v_j + a_{m,1} g) + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} v_j v_{m-j} \\ \quad + a_{1,m-1} g v_{m-1} - \frac{1}{2} \sum_{j=0}^{m-1} b_{m-j,j} v_m + \sum_{j=0}^{N-m-1} b_{m,j} v_{j+m} \\ \quad \text{(per } 1 < m < N) \\ \\ \frac{\partial}{\partial t} v_N = d_N \Delta_x v_N + \frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N} a_{j,k} v_j v_k + g a_{1,N-1} v_{N-1}, \end{array} \right.$$

con le condizioni omogenee al bordo

$$\frac{\partial v_m}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_j, j = 0, \dots, M, \quad \text{per } m = 1, \dots, N$$

e con dati iniziali

$$\left\{ \begin{array}{l} v_1(x, 0) = U_1 - g \geq 0 \\ \\ v_m(x, 0) = 0 \quad \text{per } m = 2, \dots, N. \end{array} \right.$$

Per [5] e per il principio del massimo parabolico esiste $\tau_{max} > 0$ tale che il problema di Cauchy-Dirichlet sopra descritto abbia una soluzione classica positiva massimale locale

$$v \in C^{2+\alpha, 1+\alpha/2}(\bar{\Omega} \times [0, \tau])$$

per ogni $\tau \in (0, \tau_{max})$. Quindi il problema di Cauchy-Neumann originale (per diffusione, agglomerazione e frammentazione) ha una soluzione classica positiva locale u in $[0, \tau_{max}) \times \bar{\Omega}$.

Per concludere la dimostrazione dobbiamo quindi mostrare che la soluzione u può essere prolungata in tutto $[0, T] \times \bar{\Omega}$, con $T > 0$. Ma questo, per il punto (ii) del Teorema 2.1.1, equivale a mostrare che

$$\sup_{0 \leq t < \tau_{max}} \|u(\cdot, t)\|_{(L^\infty(\Omega))^N} < \infty.$$

Analogamente a come fatto nella dimostrazione della Proposizione 3.1.3 ragioniamo per induzione sulle componenti di u . Sia $g \in C^2(\bar{\Omega})$ tale che

$$\frac{\partial g}{\partial \nu} = 1 \quad \text{su } \partial\Omega_0$$

e

$$\frac{\partial g}{\partial \nu} = 1 \quad \text{su } \partial\Omega_j, \quad j = 1, \dots, M.$$

Senza perdere di generalità possiamo assumere $g \geq 0$. Poniamo $C := \max_{\bar{\Omega}} d_1 |\Delta_x g|$, $u_0 := g + Ct$ e $v_1 := u_1 - u_0$. Sostituendo allora $u_1 = v_1 + u_0$ nell'equazione per u_1 in (4.6) otteniamo

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial t} v_1 = d_1 \Delta_x v_1 - v_1 (\sum_{j=2}^N a_{1,j} u_j + 2a_{1,1} u_0) - a_{1,1} v_1^2 \\ \quad + d_1 \Delta_x u_0 - \frac{\partial u_0}{\partial t} - a_{1,1} u_0^2 - u_0 \sum_{j=2}^N a_{1,j} u_j \\ \quad + \sum_{j=2}^N b_{1,j-1} u_j \\ \frac{\partial v_1}{\partial \nu} = -1 \quad \text{su } \partial\Omega_0 \\ \frac{\partial v_1}{\partial \nu} = \psi_j - 1 \leq 0 \quad \text{su } \partial\Omega_j, \quad j = 1, \dots, M \\ v_1(x, 0) = U_1(x) - g(x), \quad x \in \Omega. \end{array} \right. \quad (4.7)$$

Poniamo

$$h := - \sum_{j=2}^N (a_{1,j} v_1 - b_{1,j-1}) u_j$$

e

$$\begin{aligned} k &:= -d_1 \Delta_x u_0 + C + a_{1,1} u_0^2 + u_0 \sum_{j=2}^N a_{1,j} u_j \\ &\geq -d_1 \Delta_x u_0 + C \geq 0. \end{aligned}$$

Quindi, l'equazione in (4.7) diventa

$$\frac{\partial}{\partial t} v_1 - d_1 \Delta_x v_1 = -a_{1,1} v_1^2 - 2a_{1,1} u_0 v_1 + h - k \leq -2a_{1,1} u_0 v_1 + h. \quad (4.8)$$

Poniamo ora $k_1 := \max \{ \gamma, \|U_1(x) - g(x)\|_{L^\infty(\Omega)} \}$. Moltiplicando la (4.8) per $(v_1 - k_1)_+$ otteniamo

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial}{\partial t} v_1 - d_1 \Delta_x v_1 \right) (v_1 - k_1)_+ &\leq (-2a_{1,1} u_0 v_1 + h) (v_1 - k_1)_+ \\ &= -2a_{1,1} u_0 v_1 (v_1 - k_1)_+ + h (v_1 - k_1)_+ \quad (*) \\ &\leq h (v_1 - k_1)_+ \end{aligned} \quad (4.9)$$

dove (*) segue dal fatto che $u_0 \geq 0$ e quindi anche $u_0 v_1 (v_1 - k_1)_+ \geq 0$ (qui, avendo moltiplicato per $(v_1 - k_1)_+$, abbiamo che la funzione è strettamente positiva dove $v_1 > k_1 \geq 0$, quindi il segno di v_1 non incide sulla positività della funzione). Adesso integriamo la (4.9) su $[0, t] \times \Omega$ per $t < \tau_{max}$.

Per il termine di sinistra abbiamo

$$\begin{aligned} &\int_{\Omega} \left(\int_0^t \left(\frac{\partial}{\partial s} v_1 - d_1 \Delta_x v_1 \right) (v_1 - k_1)_+ ds \right) dx \\ &= \int_{\Omega} \left(\int_0^t \frac{\partial}{\partial s} v_1 (v_1 - k_1)_+ ds \right) dx - \int_0^t \int_{\Omega} d_1 \Delta_x v_1 (v_1 - k_1)_+ dx ds \\ &= \int_{\Omega} \left(\int_0^t \left(\frac{\partial}{\partial s} (v_1 - k_1)_+ \right) (v_1 - k_1)_+ ds \right) dx \\ &\quad - \int_0^t \int_{\Omega} d_1 (\Delta_x (v_1 - k_1)_+) (v_1 - k_1)_+ dx ds. \end{aligned}$$

Studiamo separatamente i due addendi. Per il primo abbiamo, integrando per parti in t

$$\begin{aligned} &\int_{\Omega} \left(\int_0^t \left(\frac{\partial}{\partial s} (v_1 - k_1)_+ \right) (v_1 - k_1)_+ ds \right) dx \\ &= \int_{\Omega} (v_1 - k_1)_+ (v_1 - k_1)_+ dx - \int_{\Omega} \left(\int_0^t (v_1 - k_1)_+ \frac{\partial}{\partial s} (v_1 - k_1)_+ ds \right) dx. \end{aligned}$$

da cui

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} \left(\int_0^t \left(\frac{\partial}{\partial s} (v_1 - k_1)_+ \right) (v_1 - k_1)_+ ds \right) dx &= \frac{1}{2} \int_{\Omega} (v_1 - k_1)_+^2 dx \\ &= \frac{1}{2} \|(v_1 - k_1)_+\|_{L^2(\Omega)}^2. \end{aligned}$$

Invece per quanto riguarda il secondo addendo, applicando il Teorema della divergenza

$$\begin{aligned} &\int_0^t \int_{\Omega} d_1 (\Delta_x (v_1 - k_1)_+) (v_1 - k_1)_+ dx ds \\ &= \int_0^t \int_{\partial\Omega} d_1 (v_1 - k_1)_+ \frac{\partial}{\partial \nu} (v_1 - k_1)_+ d\mathcal{H}^{n-1} ds - \int_0^t \int_{\Omega} d_1 |\nabla_x (v_1 - k_1)_+|^2 dx ds \\ &= \int_0^t \int_{\partial\Omega} d_1 (v_1 - k_1)_+ \frac{\partial}{\partial \nu} (v_1 - k_1)_+ d\mathcal{H}^{n-1} ds - \int_0^t d_1 \|\nabla_x (v_1 - k_1)_+\|_{L^2(\Omega)}^2 ds. \end{aligned}$$

Quindi per il termine di sinistra in (4.9) abbiamo ottenuto

$$\begin{aligned} &\int_{\Omega} \left(\int_0^t \left(\frac{\partial}{\partial s} v_1 - d_1 \Delta_x v_1 \right) (v_1 - k_1)_+ ds \right) dx \\ &= \frac{1}{2} \|(v_1 - k_1)_+\|_{L^2(\Omega)}^2 + \int_0^t d_1 \|\nabla_x (v_1 - k_1)_+\|_{L^2(\Omega)}^2 ds \quad (4.10) \\ &\quad - \int_0^t \int_{\partial\Omega} d_1 (v_1 - k_1)_+ \frac{\partial}{\partial \nu} (v_1 - k_1)_+ d\mathcal{H}^{n-1} ds. \end{aligned}$$

D'altra parte per il termine di destra in (4.9) abbiamo

$$\begin{aligned} \int_0^t \int_{\Omega} h (v_1 - k_1)_+ dx ds &= - \sum_{j=2}^N \int_0^t \int_{\Omega} (v_1 - k_1)_+ (a_{1,j} v_1 - b_{1,j-1}) u_j dx ds \\ &= - \sum_{j=2}^N a_{1,j} \int_0^t \int_{\Omega} (v_1 - k_1)_+ \left(v_1 - \frac{b_{1,j-1}}{a_{1,j}} \right) u_j dx ds \\ &\leq - \sum_{j=2}^N a_{1,j} \int_0^t \int_{\Omega} (v_1 - k_1)_+ (v_1 - \gamma) u_j dx ds \end{aligned}$$

Osserviamo che, essendo $k_1 \geq \gamma$ per definizione, allora la funzione $(v_1 - k_1)_+ (v_1 - \gamma)$ è positiva in Ω . Inoltre anche $u_j \geq 0$ per ogni j , quindi

$$- \sum_{j=2}^N a_{1,j} \int_0^t \int_{\Omega} (v_1 - k_1)_+ (v_1 - \gamma) u_j dx ds \leq 0. \quad (4.11)$$

Combinando la (4.10) con la (4.11), la (4.8) diventa

$$\begin{aligned} & \frac{1}{2} \|(v_1 - k_1)_+\|_{L^2(\Omega)}^2 + \int_0^t d_1 \|\nabla_x (v_1 - k_1)_+\|_{L^2(\Omega)}^2 ds \\ & - \int_0^t \int_{\partial\Omega} d_1 (v_1 - k_1)_+ \frac{\partial}{\partial\nu} (v_1 - k_1)_+ d\mathcal{H}^{n-1} ds \leq 0. \end{aligned} \quad (4.12)$$

Dal momento che $\frac{\partial v_1}{\partial\nu} \leq 0$ su $\partial\Omega$, abbiamo che

$$- \int_0^t \int_{\partial\Omega} d_1 (v_1 - k_1)_+ \frac{\partial}{\partial\nu} (v_1 - k_1)_+ d\mathcal{H}^{n-1} ds \geq 0.$$

Inoltre

$$\int_0^t d_1 \|\nabla_x (v_1 - k_1)_+\|_{L^2(\Omega)}^2 ds \geq 0.$$

Allora dalla (4.12) possiamo concludere che

$$\begin{aligned} \|(v_1 - k_1)_+\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq 0 & \Rightarrow \|(v_1 - k_1)_+\|_{L^2(\Omega)}^2 = 0 \Rightarrow v_1 \leq k_1 \text{ q.d. in } \Omega \\ & \Rightarrow u_1 = v_1 + u_0 \leq k_1 + g + C\tau_{max} < \infty \text{ q.d. in } \Omega \end{aligned}$$

e questo conclude la prova del passo base.

Supponiamo ora che valga

$$\|u_j(\cdot, t)\|_{(L^\infty(\Omega))} < C_j \quad \text{per } t \in (0, \tau_{max}), j = 1, \dots, N-1.$$

Se scegliamo $C \geq d_1 \max_{\bar{\Omega}} |\Delta_x u_0|$, $u_0 := g + Ct$ e $v_m := u_m - u_0$, abbiamo

$$\left\{ \begin{aligned} & \frac{\partial}{\partial t} v_m = d_m \Delta_x v_m - v_m \sum_{j=1}^N a_{m,j} u_j \\ & \quad + d_m \Delta_x u_0 - \frac{\partial u_0}{\partial t} - u_0 \sum_{j=1}^N a_{m,j} u_j \\ & \quad + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} u_j(x, t) u_{m-j}(x, t) \\ & \quad - \frac{1}{2} \sum_{j=0}^{m-1} b_{m-j,j} u_m + \sum_{j=0}^{N-m-1} b_{m,j} u_{j+m} \\ & \frac{\partial v_m}{\partial\nu} = -1 \quad \text{su } \partial\Omega_0 \\ & \frac{\partial v_m}{\partial\nu} = -1 \quad \text{su } \partial\Omega_j, \quad j = 1, \dots, M \\ & v_m(x, 0) = -g(x), \quad x \in \Omega. \end{aligned} \right. \quad (4.13)$$

Dal momento che vale $d_m \Delta_x u_0 - \frac{\partial u_0}{\partial t} - u_0 \sum_{j=1}^N a_{m,j} u_j \leq 0$ (si veda ad esempio la dimostrazione della Proposizione 3.1.3), dall'equazione in (4.13) si ottiene

$$\begin{aligned} & \frac{\partial}{\partial t} v_m - d_m \Delta_x v_m \\ & \leq -v_m \sum_{j=1}^N a_{m,j} u_j + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} u_j(x,t) u_{m-j}(x,t) \\ & \quad - \frac{1}{2} \sum_{j=0}^{m-1} b_{m-j,j} u_m + \sum_{j=0}^{N-m-1} b_{m,j} u_{j+m}. \end{aligned}$$

Quindi possiamo concludere ragionando come nella dimostrazione del Lemma 2.2 in [6]. \square

Concludiamo con un'interessante considerazione. Se $m = 1, \dots, N-1$, moltiplichiamo per m l'equazione per u_m in (4.6) e consideriamo la somma per $m = 1, \dots, N-1$. Otteniamo

$$\begin{aligned} & \frac{\partial}{\partial t} \sum_{m=1}^{N-1} m u_m = \Delta_x \sum_{m=1}^{N-1} d_m m u_m \\ & \quad - \sum_{m=1}^{N-1} \sum_{j=1}^N m a_{m,j} u_m u_j + \frac{1}{2} \sum_{m=2}^{N-1} \sum_{j=1}^{m-1} m a_{j,m-j} u_j u_{m-j} \\ & \quad - \frac{1}{2} \sum_{m=2}^{N-1} m \sum_{j=0}^{m-1} b_{m-j,j} u_m + \sum_{m=1}^{N-1} m \sum_{j=0}^{N-m-1} b_{m,j} u_{j+m}. \quad (4.14) \end{aligned}$$

D'altra parte, ricordando che $b_{i,j} = 0$ se $i + j \geq N$, possiamo scrivere

$$\begin{aligned} & -\frac{1}{2} \sum_{m=2}^{N-1} m \sum_{j=0}^{m-1} b_{m-j,j} u_m + \sum_{m=1}^{N-1} m \sum_{j=0}^{N-m-1} b_{m,j} u_{j+m} \\ & = -\frac{1}{2} \sum_{m=1}^{\infty} m \sum_{j=0}^{m-1} b_{m-j,j} u_m + \sum_{m=1}^{\infty} m \sum_{j=0}^{\infty} b_{m,j} u_{j+m} \\ & = -\frac{1}{2} \sum_{m=1}^{\infty} \sum_{j=0}^{\infty} (m-j) b_{m-j,j} u_m + \sum_{m=1}^{\infty} m \sum_{j=0}^{\infty} b_{m,j} u_{j+m} \\ & = -\frac{1}{2} \sum_{m=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\infty} j b_{m,j} u_m + \frac{1}{2} \sum_{m=0}^{\infty} m \sum_{j=0}^{\infty} b_{m,j} u_{j+m} = 0. \end{aligned}$$

Ma allora l'uguaglianza in (4.14) è esattamente l'uguaglianza che avevamo in (3.6). In altre parole questo significa che la stabilità dei grandi agglomerati fa sì che la concentrazione media dell'amiloide presente nel tessuto cerebrale non sia influenzata dalla frammentazione. Di conseguenza, anche considerando questo fenomeno, continua a valere il risultato in **Proposizione 3.2.2** che avevamo provato per il modello di diffusione e agglomerazione della β -amiloide senza frammentazione.

Bibliografia

- [1] Y. ACHDOU, B. FRANCHI, M. NORINA e M. TESI. A qualitative model for aggregation and diffusion of β -amyloid in Alzheimer's disease. *Journal of Mathematical Biology*, Vol 67, (2014), pp. 1369-1392.
- [2] B. FRANCHI e M. TESI. A qualitative model for aggregation-fragmentation and diffusion of β -amyloid in Alzheimer's disease. *Rend. Sem. Mat. Politec. Torino*, Vol. 70, 1 (2012), pp. 75-84.
- [3] M.H. PROTTER e H.F. WEINBERGER. *Maximum principles in differential equations*. Springer-Verlag, New York (1984).
- [4] F. ROTHE. *Global solutions of reaction-diffusion systems*, Vol. 1072 of *Lecture Notes in Mathematics*. Springer-Verlag, Berlin (1984).
- [5] J.R.H. MARTIN e M. PIERRE. Nonlinear reaction-diffusion systems. in *Nonlinear equations in the applied sciences*, Vol. 185 of *Math. Sci. Engrg.* Academic Press, Boston, MA, (1992), pp. 363-398.
- [6] D. WRZOSEK Existence of solutions for the discrete coagulation-fragmentation model with diffusion. *Topol. Methods Nonlinear Anal.* 9.2 (1997), pp. 279-296.