

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

SCUOLA DI SCIENZE

Corso di Laurea Magistrale in Matematica

**SU ALCUNI MODELLI MATEMATICI
PER LA MALATTIA DI ALZHEIMER**

Tesi di Laurea Magistrale in Analisi Matematica

Relatore:
Chiar.mo Prof.
Maria Carla Tesi

Presentata da:
Sara Giostra

II Sessione
Anno Accademico 2017-2018

Indice

Introduzione	i
1 Strumenti matematici	1
1.1 Principi di massimo e applicazioni	1
1.1.1 Equazioni ellittiche	1
1.1.1.1 L'operatore di Laplace	1
1.1.1.2 L'operatore ellittico del secondo ordine	3
1.1.2 Equazioni paraboliche	7
1.1.2.1 L'equazione del calore nel caso 1+1-dimensionale	7
1.1.2.2 L'operatore parabolico n+1-dimensionale	10
1.2 Metodi per lo studio della stabilità	20
1.2.1 Metodo di Liapunov	22
1.2.2 Criterio di Routh-Hurwitz	26
2 Modelli matematici per la malattia di Alzheimer	29
2.1 Background biologico	29
2.2 Un modello microscopico per l'aggregazione della $A\beta$ nella malattia di Alzheimer	31
2.2.1 Equazione di Smoluchowski	32
2.2.2 Descrizione del modello microscopico per la $A\beta$	33
2.3 Un modello per l'interazione $A\beta$ /PrP ^C nella malattia di Alzheimer	38
3 Risultati analitici	43
3.1 Risultati per il modello microscopico $A\beta$	43

3.1.1	Esistenza e positività della soluzione	43
3.1.2	Stime asintotiche	53
3.2	Risultati per il modello $A\beta/\text{PrP}^C$	59
3.2.1	Esistenza e unicità della soluzione globale	62
3.2.2	Esistenza e stabilità dello stato stazionario	63
4	Conclusioni	69
	Bibliografia	71

Introduzione

Negli ultimi decenni la matematica rivolta alla biologia è diventata una vera e propria scienza interdisciplinare. Infatti, per lo studio di molti fenomeni della biomedicina, quali per esempio la connettività neuronale, la dinamica delle popolazioni e la crescita di tumori, vengono spesso costruiti modelli matematici che, essendo fortemente connessi a esperimenti e dati clinici, rappresentano un potente strumento di indagine scientifica. Il modello matematico non si pone l'obiettivo di prendere in considerazione ogni singolo aspetto del problema, né vuole sostituirsi a una sua spiegazione biologica. Piuttosto, il suo scopo è quello di rappresentare nel modo più fedele possibile un determinato fenomeno reale, cogliendone le principali cause concorrenti e promuovendone un'analisi critica. L'interesse di un modello risiede, in particolare, come sottolineato da Murray in [15], nel suo valore predittivo, che lo rende molto utile per la valutazione di possibili soluzioni e per fare previsioni sull'evoluzione del fenomeno. Anche modelli molto semplificati possono essere sfruttati per testare nuove teorie, identificare rapidamente quali sono le ipotesi più rilevanti in un processo e rigettare quelle che più difficilmente porterebbero a scoperte significative, dimostrandosi così molto validi per economizzare tempi e costi.

In questa tesi vengono studiati in dettaglio due modelli matematici riguardanti la malattia di Alzheimer, introdotti rispettivamente in [1] e [10]. L'Alzheimer è una malattia degenerativa del sistema nervoso centrale che provoca il declino progressivo e globale delle funzioni cognitive, nonché il deterioramento della personalità. A livello epidemiologico, tranne che in rare forme genetiche con esordio giovanile, l'età costituisce il fattore maggiormente correlato all'incidenza della patologia, molto rara sotto i 65 anni e avente la diffusione più significativa tra gli ultraottantenni. Stando ai dati riportati nel World Alzheimer Report 2016, nel mondo 47 milioni di persone sono affette da demenza, di cui

il 60-70% da Alzheimer. Considerando l'andamento demografico, l'aumento della speranza di vita e il conseguente invecchiamento della popolazione, il problema è purtroppo destinato a crescere, secondo le previsioni addirittura a triplicare entro il 2050. Questa ampia e crescente diffusione dell'Alzheimer, la limitata e, comunque, non risolutiva efficacia delle terapie disponibili e le enormi risorse necessarie per la sua gestione la rendono una delle patologie a più grave impatto sociale nel mondo. Per questo motivo la lotta all'Alzheimer rappresenta da anni una grande sfida per la sanità mondiale, attorno alla quale si giocano anche temi economici, sociali ed etici di grande rilevanza.

Nello studio della malattia, agli approcci classici in vitro e in vivo, si è affiancata a partire dagli anni '90 una ricerca in silico, effettuata mediante modellizzazioni matematiche e simulazioni numeriche.

Il primo modello studiato nella tesi, inerente all'esordio dell'Alzheimer, studia la diffusione e l'aggregazione della β -amiloide, la proteina contenuta nelle placche senili tipiche delle malattie neurodegenerative la cui produzione anomala in forma di oligomeri solubili è strettamente correlata al danneggiamento delle sinapsi ([22]). L'indagine sui meccanismi molecolari responsabili di questo effetto ha recentemente accertato un intervento della proteina prionica cellulare PrP^C nella mediazione dell'azione patogena degli oligomeri di β -amiloide. In altre parole, la PrP^C è stata definita un recettore ad alta affinità per gli oligomeri solubili, come esposto in [5] e [21]. Il ruolo che la proteina prionica riveste nella malattia di Alzheimer e il suo legame con la β -amiloide sono il focus del secondo lavoro analizzato nella tesi, che si pone l'obiettivo di studiare la progressione della patologia.

La tesi si divide in quattro capitoli. Nel primo capitolo vengono presentati gli strumenti matematici utilizzati per l'analisi dei modelli, quali il principio di massimo, illustrato per completezza sia nel caso ellittico sia nel caso parabolico, e i criteri di stabilità per l'equilibrio di sistemi lineari e non lineari.

Nel secondo capitolo, dopo una doverosa introduzione biologica riguardo la malattia di Alzheimer, si descrivono dettagliatamente i due modelli, denominati rispettivamente "modello microscopico $A\beta$ " e "modello $A\beta$ /PrP^C", sottolineando quali specifici fenomeni saranno presi in considerazione.

Nel terzo capitolo vengono riportati i risultati matematici relativi ai due modelli. In par-

icolare, per il modello microscopico $A\beta$ si dimostrano l'esistenza, l'unicità e la positività della soluzione del problema in esame, esistente per tutti i tempi positivi, e alcune stime asintotiche. I risultati analitici per il modello $A\beta/\text{PrP}^C$, invece, riguardano il suo essere ben posto e lo studio di proprietà di stabilità per il suo unico punto di equilibrio. Il quarto capitolo, infine, è dedicato alle conclusioni, nelle quali si ripercorre quanto fatto nel lavoro di tesi e si accenna a generalizzazioni dei due modelli presentati.

Capitolo 1

Strumenti matematici

1.1 Principi di massimo e applicazioni

Il principio di massimo è uno degli strumenti più utili e conosciuti impiegati nello studio delle equazioni a derivate parziali. Essendoci spesso una naturale interpretazione fisica del principio di massimo, esso risulta valido in molte situazioni poiché permette di applicare intuizioni fisiche a modelli matematici. Non solo offre informazioni riguardo soluzioni di equazioni differenziali, ma può anche essere sfruttato per calcolare loro approssimazioni, risultando così indispensabile a matematici, fisici, chimici, ingegneri ed economisti interessati ad approssimazioni numeriche di soluzioni e alla determinazione di limiti per gli errori che queste contengono. In questa sezione presenteremo principi di massimo per operatori ellittici e per operatori parabolici, sottolineando le differenze tra i due casi.

1.1.1 Equazioni ellittiche

1.1.1.1 L'operatore di Laplace

L'operatore di Laplace o Laplaciano in \mathbb{R}^n (con $x = x_1, \dots, x_n$) è definito come

$$\Delta := \frac{\partial^2}{\partial x_1^2} + \frac{\partial^2}{\partial x_2^2} + \dots + \frac{\partial^2}{\partial x_n^2}.$$

Se $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$ è aperto e $u : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ è una funzione di classe C^2 , si dice che u è armonica in Ω se

$$\Delta u(x) = 0 \quad \forall x \in \Omega.$$

Data $u \in C^2(\Omega, \mathbb{R})$, se essa ha un massimo locale in un punto interno di Ω , sappiamo che in questo punto devono valere

$$\frac{\partial u}{\partial x_1} = 0, \dots, \frac{\partial u}{\partial x_n} = 0$$

e

$$\frac{\partial^2 u}{\partial x_1^2} \leq 0, \dots, \frac{\partial^2 u}{\partial x_n^2} \leq 0.$$

Ciò significa che, se in ogni punto di Ω u soddisfa la disuguaglianza stretta

$$\Delta u > 0,$$

allora u non può raggiungere il suo massimo in un punto interno di Ω . Si noti che la conclusione è la medesima nel caso in cui u sia soluzione della disequazione

$$\Delta u + b_1 \frac{\partial u}{\partial x_1} + \dots + b_n \frac{\partial u}{\partial x_n} > 0,$$

dove le $b_i(x_1, \dots, x_n)$, per $i = 1, \dots, n$, sono funzioni limitate definite in Ω .

Risulta ora importante formulare un principio di massimo per le funzioni che soddisfano disequazioni differenziali non strette, motivo per cui focalizziamo la nostra attenzione sulle funzioni armoniche.

Il principio di massimo nella versione debole afferma che una funzione armonica definita nella chiusura di un aperto limitato assume il suo massimo sul bordo. Si noti che, per questo risultato, l'ipotesi di limitatezza dell'insieme su cui la funzione è definita non può essere rimossa, come mostra il seguente esempio:

Esempio: Sia $\Omega = \{(x, y) \in \mathbb{R}^2 \mid x \in \mathbb{R}, 0 < y < 2\pi\}$. La funzione

$$u : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}, \quad u(x, y) = e^x \operatorname{sen} y$$

è armonica in Ω e identicamente zero sul bordo $\partial\Omega$. Ma $u(x, \frac{\pi}{2}) > 0$, pertanto il massimo non è assunto sul bordo.

Teorema 1.1.1. (Principio di massimo debole): *Sia Ω un aperto limitato di \mathbb{R}^n , $u \in C^2(\Omega) \cap C(\overline{\Omega})$ e valga*

$$\Delta u \geq 0 \quad \text{in } \Omega.$$

Allora

$$\max_{\overline{\Omega}} u = \max_{\partial\Omega} u.$$

Il principio di massimo forte per funzioni armoniche, conseguenza del fatto che queste ultime soddisfano le formule di media (per maggiori dettagli si veda [19]), afferma che, se u è armonica e ammette il massimo in un punto interno di un aperto connesso Ω , allora u è costante. Sottolineiamo in questo caso la crucialità dell'ipotesi di connessione dell'insieme: ad esempio, se prendessimo Ω costituito da due componenti connesse, la funzione u che vale 0 su una componente e 1 sull'altra è armonica, ma, pur ammettendo massimo in un punto interno, non risulta costante. A differenza della versione debole, Ω non deve qui essere necessariamente limitato.

Vale il seguente teorema:

Teorema 1.1.2. (Principio di massimo forte) *Sia Ω un aperto connesso di \mathbb{R}^n , $u \in C^2(\Omega) \cap C(\overline{\Omega})$ e sia*

$$\Delta u \geq 0 \quad \text{in } \Omega.$$

Supponiamo che esista $x_0 \in \Omega$ tale che

$$u(x_0) = \max_{\Omega} u,$$

ovvero che u raggiunga il suo massimo in un punto interno di Ω . Allora $u \equiv u(x_0)$ in Ω .

Osservazione 1. Se Ω è un aperto limitato e connesso, il principio di massimo forte implica quello debole.

1.1.1.2 L'operatore ellittico del secondo ordine

D'ora in poi utilizzeremo il termine "dominio" per indicare un insieme aperto connesso.

Definizione 1.1. Sia Ω un dominio di \mathbb{R}^n . L'operatore

$$\mathcal{L} := \sum_{i,j=1}^n a_{ij}(x_1, \dots, x_n) \frac{\partial^2}{\partial x_i \partial x_j}$$

è **ellittico** nel punto $x = (x_1, \dots, x_n)$ se e solo se esiste $\mu(x) > 0$ tale che, per ogni $\xi = (\xi_1, \dots, \xi_n)$ in \mathbb{R}^n , si ha

$$\sum_{i,j=1}^n a_{ij}(x) \xi_i \xi_j \geq \mu(x) \sum_{i=1}^n \xi_i^2. \quad (1.1)$$

\mathcal{L} è ellittico nel dominio Ω se è ellittico in ogni punto di Ω . Utilizzando le matrici, la condizione di ellitticità dell'operatore \mathcal{L} equivale alla richiesta che la matrice simmetrica

$$A(x) = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & \dots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \dots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & \dots & a_{nn} \end{pmatrix}$$

sia definita positiva in ogni punto x di Ω .

\mathcal{L} è **uniformemente ellittico** in Ω se (1.1) vale per ogni punto di Ω ed esiste una costante positiva μ_0 tale che $\mu(x) \geq \mu_0$ per ogni x in Ω .

Definizione 1.2. Definiamo ora l'operatore

$$L := \sum_{i,j=1}^n a_{ij} \frac{\partial^2}{\partial x_i \partial x_j} + \sum_{i=1}^n b_i \frac{\partial}{\partial x_i}.$$

L è ellittico in x se lo è la sua parte principale, ovvero quella che contiene le derivate di ordine massimo. Osserviamo che la parte principale di L coincide con \mathcal{L} .

L è uniformemente ellittico in Ω se \mathcal{L} è uniformemente ellittico in Ω .

Osservazione 2. L'ellitticità e l'ellitticità uniforme di un operatore vengono preservate se si effettuano trasformazioni ortogonali delle coordinate. Inoltre, se L è ellittico in un punto \bar{x} , è possibile trovare una trasformazione lineare delle coordinate tale che in \bar{x} l'operatore \mathcal{L} diventi il Laplaciano. Per ulteriori chiarimenti si veda [19].

Sia L un operatore ellittico in un dominio Ω . Consideriamo la disuguaglianza stretta

$$L[u] = \sum_{i,j=1}^n a_{ij} \frac{\partial^2 u}{\partial x_i \partial x_j} + \sum_{i=1}^n b_i \frac{\partial u}{\partial x_i} > 0 \quad (1.2)$$

e supponiamo che la funzione u abbia un massimo locale nel punto $\bar{x} = (\bar{x}_1, \dots, \bar{x}_n)$. Allora, per ogni n -pla di coordinate z_1, \dots, z_n ottenute da x_1, \dots, x_n mediante una trasformazione lineare, nel punto \bar{x} valgono

$$\frac{\partial u}{\partial z_k} = 0 \quad e \quad \frac{\partial^2 u}{\partial z_k^2} \leq 0, \quad k = 1, \dots, n.$$

Per l'osservazione precedente, la parte principale di L , ovvero \mathcal{L} , è l'operatore di Laplace nelle coordinate z , da cui deduciamo che, se L è ellittico, una funzione u che soddisfa (1.2) in un dominio Ω non può avere un massimo in Ω .

Estendendo il principio di massimo al caso in cui u soddisfa la disuguaglianza non stretta, si ottiene il seguente teorema:

Teorema 1.1.3. *Sia Ω un dominio di \mathbb{R}^n e sia L un operatore uniformemente ellittico in Ω , $u \in C^2(\Omega) \cap C(\bar{\Omega})$. Supponiamo che la funzione u soddisfi la disequazione differenziale*

$$L[u] = \sum_{i,j=1}^n a_{ij} \frac{\partial^2 u}{\partial x_i \partial x_j} + \sum_{i=1}^n b_i \frac{\partial u}{\partial x_i} \geq 0, \quad (1.3)$$

dove a_{ij} e b_i sono funzioni uniformemente limitate su Ω . Se u ha un massimo in un punto di Ω , allora u è costante in Ω .

Sotto opportune condizioni, vale un risultato analogo per operatori della forma $L + h$:

Teorema 1.1.4. *Sia $u \in C^2(\Omega) \cap C(\bar{\Omega})$ soluzione di*

$$(L + h)[u] \geq 0,$$

dove L è uniformemente ellittico nel dominio Ω , $h(x) \leq 0$ e i coefficienti di L e di h sono uniformemente limitati. Se u raggiunge un massimo non negativo M in un punto interno di Ω , allora $u \equiv M$ in Ω .

È possibile dare informazioni addizionali riguardo ad una funzione u che soddisfa la disuguaglianza (1.3) in un dominio Ω il cui bordo $\partial\Omega$ è regolare. Supponiamo che u sia continua e limitata su $\Omega \cup \partial\Omega$ e che ci sia un punto $P \in \partial\Omega$ nel quale u raggiunge il suo massimo. L'obiettivo è quello di enunciare una importante proprietà relativa alla derivata direzionale di u in P . Ai fini di una migliore comprensione, diamo innanzitutto le seguenti definizioni:

Definizione 1.3. Sia $n = (\eta_1, \eta_2, \dots, \eta_n)$ il vettore normale unitario in una direzione esterna in un punto P del bordo del dominio regolare Ω . Diciamo che il vettore $\nu = (\nu_1, \dots, \nu_n)$ punta verso l'esterno di Ω nel punto P se

$$\nu \cdot n > 0.$$

Definizione 1.4. Definiamo la **derivata direzionale** di u nel punto del bordo P lungo la direzione ν come

$$\frac{\partial u}{\partial \nu}(P) := \lim_{x \rightarrow P} [\nu \cdot \text{grad } u(x)] = \lim_{x \rightarrow P} \left(\nu_1 \frac{\partial u}{\partial x_1} + \dots + \nu_n \frac{\partial u}{\partial x_n} \right),$$

se questo limite esiste. La derivata direzionale è detta **esterna** se ν punta verso l'esterno di Ω .

Osservazione 3. Un'importante derivata direzionale esterna è la **derivata normale**, nella quale $\nu = n$.

Osservazione 4. Se u ha un massimo in P punto di bordo, si ha $\frac{\partial u}{\partial \nu} \geq 0$ in P , ovvero la derivata direzionale di u in P lungo una qualsiasi direzione sul bordo che punta esternamente ad Ω non può essere negativa. Infatti, se lo fosse, il valore della funzione u comincerebbe ad aumentare entrando nel dominio Ω in P e quindi il massimo non potrebbe essere raggiunto in P .

In [11] Hopf provò che la derivata normale al bordo non può mai annullarsi in un punto in cui viene raggiunto il massimo. Nello specifico, vale il seguente risultato:

Teorema 1.1.5 (Hopf). *Sia Ω un dominio nel quale L è un operatore uniformemente ellittico e sia $u \in C^2(\Omega) \cap C(\bar{\Omega})$ soluzione della disequazione*

$$L[u] = \sum_{i,j=1}^n a_{ij} \frac{\partial^2 u}{\partial x_i \partial x_j} + \sum_{i=1}^n b_i \frac{\partial u}{\partial x_i} \geq 0.$$

Supponiamo che u raggiunga il suo massimo M in un punto P del bordo e che $u \leq M$ in Ω . Ammettiamo inoltre che P si trovi sul bordo di una palla K contenuta in Ω . Se esiste una derivata direzionale esterna $\frac{\partial u}{\partial \nu}$ in P , allora quest'ultima è positiva in P , a meno che u non sia costante.

Teorema 1.1.6. *La tesi del teorema precedente continua a valere se u è soluzione della disequazione*

$$(L + h)[u] \geq 0,$$

dove $h(x) \leq 0$, $M \geq 0$ e le restanti ipotesi su L e u sono analoghe a quelle del teorema 1.1.5.

1.1.2 Equazioni paraboliche

1.1.2.1 L'equazione del calore nel caso 1+1-dimensionale

Consideriamo una sbarra di materiale omogeneo e di lunghezza L fissata, situata nell'intervallo $(0, L)$ dell'asse x . Siamo interessati a studiare la distribuzione della temperatura in ogni punto della sbarra. Assumiamo che la temperatura u sia funzione soltanto della posizione x e del tempo t , ovvero $u = u(x, t)$. Sotto opportune condizioni l'equazione differenziale che modella l'andamento della temperatura in una regione dello spazio-tempo è

$$\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - \frac{\partial u}{\partial t} = f(x, t),$$

dove la funzione f rappresenta il tasso di rimozione del calore.

La funzione temperatura $u(x, t)$ soddisfa un Principio di Massimo, seppur ben diverso da quello valido per le equazioni ellittiche.

Supponiamo che, in una regione rettangolare E del piano x, t così definita

$$E = \{0 < x < l, 0 < t \leq T\},$$

valga la disuguaglianza

$$L[u] = \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - \frac{\partial u}{\partial t} > 0. \quad (1.4)$$

Allora la funzione u non può raggiungere il suo massimo in un punto interno di E , poiché in esso si avrebbero

$$\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \leq 0 \quad e \quad \frac{\partial u}{\partial t} = 0$$

e dunque (1.4) non sarebbe soddisfatta. Inoltre, il massimo di u non può essere assunto nemmeno lungo il segmento aperto che costituisce la parte superiore del bordo, ovvero lungo $0 < x < l, t = T$. La motivazione risiede nel fatto che, in un punto di massimo di questo tipo, varrebbero le disuguaglianze

$$\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \leq 0 \quad e \quad \frac{\partial u}{\partial t} \geq 0.$$

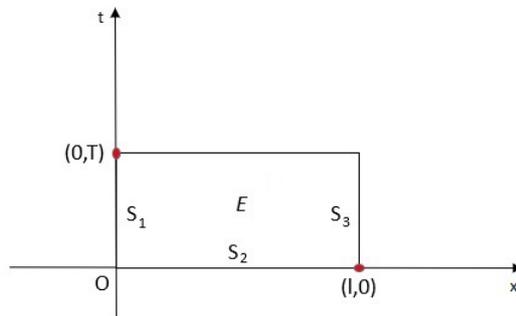
Infatti, se la derivata di u rispetto al tempo fosse negativa, u sarebbe maggiore per tempi più piccoli di T , da cui avremmo un assurdo.

Vogliamo ora enunciare un principio di massimo che sia valido per le soluzioni u della disuguaglianza $L[u] \geq 0$ (disuguaglianza non stretta).

Sia $u(x,t)$ nota sui tre lati

$$S_1 : \{x = 0, 0 \leq t \leq T\}, \quad S_2 : \{0 \leq x \leq l, t = 0\}, \quad S_3 : \{x = l, 0 \leq t \leq T\}$$

rappresentati in figura:



Teorema 1.1.7. (Principio del Massimo debole): *Supponiamo che, nella regione rettangolare E precedentemente definita, $u \in C^{2,1}(E) \cap C(\bar{E})$ soddisfi la disuguaglianza*

$$L[u] \equiv \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - \frac{\partial u}{\partial t} \geq 0. \quad (1.5)$$

Allora

$$\max_E u = \max_{S_1 \cup S_2 \cup S_3} u \quad (1.6)$$

Osservazione 5. Assumendo che il massimo di u su $S_1 \cup S_2 \cup S_3$ sia uguale a M , il teorema afferma che non esistono punti di E in cui u ha un valore $M_1 > M$. In altre parole, non possiamo avere un massimo stretto nei punti interni di E e nei punti (x, t) del bordo tali che $0 < x < l$ e $t=T$, fatta eccezione per le estremità dell'asta. Questo è ovvio da un punto di vista fisico: se la temperatura di un corpo alle estremità e all'istante iniziale non supera il valore M e se non ci sono sorgenti esterne, allora all'interno del corpo non verrà mai superata la temperatura M .

Il principio di massimo esposto nel teorema 1.1.7 è in forma debole, poiché permette che la funzione u assuma il suo massimo sia sul bordo sia in punti interni. Con il principio del massimo forte mostreremo che, se il massimo di u viene raggiunto in E , allora la soluzione deve essere costante in una certa regione.

Teorema 1.1.8. (Principio del Massimo forte): *Sia $u \in C^{2,1}(E) \cap C(\bar{E})$ una soluzione della disuguaglianza*

$$L[u] = \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - \frac{\partial u}{\partial t} \geq 0$$

nella regione rettangolare E . Se il massimo di u è assunto in un punto interno (x_0, t_0) di E , allora u è costante in

$$E_{t_0} = \{0 \leq x \leq l, 0 \leq t \leq t_0\}.$$

Osservazione 6. A differenza di quanto visto nel caso ellittico, è possibile, per una soluzione u della disequazione parabolica $L[u] \geq 0$, raggiungere il massimo in un punto interno di un dominio senza essere identicamente costante. Consideriamo, ad esempio, la funzione

$$u(x, t) = \begin{cases} 0 & \text{per } t \leq 0, \\ -\left(\frac{1}{t}\right)^{\frac{1}{2}} \exp\left(-\frac{x^2}{4t}\right) & \text{per } t > 0 \end{cases}$$

sul sottinsieme aperto connesso di \mathbb{R}^2

$$\Omega = \{(x, t) \in \mathbb{R}^2 | x > 0\}.$$

Questa funzione u soddisfa

$$\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - \frac{\partial u}{\partial t} = 0,$$

ovvero è tale che $L[u] = 0$, raggiunge il suo massimo in ogni punto $(x, t) \in \Omega$ con $t \leq 0$ ma non è costante in Ω .

Per studiare l'equazione del calore nel caso tridimensionale, la regione d'interesse diventa il cilindro finito $E = D \times (0, T]$, dove D è un dominio di \mathbb{R}^2 . In questo caso, analogamente a quanto visto per il problema in due dimensioni, il Principio di Massimo afferma che quest'ultimo su \bar{E} dovrà essere raggiunto sulla porzione del bordo situata alla base di E o lungo $\partial D \times [0, T]$.

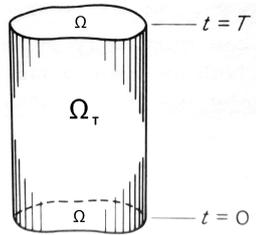
1.1.2.2 L'operatore parabolico n+1-dimensionale

Consideriamo l'operatore

$$L[u] = \sum_{i,j=1}^n a_{i,j}(x, t) \frac{\partial^2 u}{\partial x_i \partial x_j} + \sum_{i=1}^n b_i(x, t) \frac{\partial u}{\partial x_i} - \frac{\partial u}{\partial t} \quad (1.7)$$

in un dominio cilindrico $\Omega_T = \Omega \times (0, T]$, dove Ω è un dominio aperto e limitato di \mathbb{R}^n e $T > 0$.

Esempio: Nel caso tridimensionale Ω_T può essere così rappresentato:



Definizione 1.5. Diciamo che L è **parabolico** nel punto $(x, t) \equiv (x_1, \dots, x_n, t)$ se, per ogni vettore reale $\xi = (\xi_1, \dots, \xi_n)$, esiste $\lambda > 0$ tale che

$$\sum_{i,j=1}^n a_{i,j}(x, t) \xi_i \xi_j \geq \lambda |\xi|^2, \quad (1.8)$$

dove $|\xi| = (\sum_{i=1}^n \xi_i^2)^{1/2}$.

Questo significa che L è parabolico in (x, t) se, per t fissato, l'operatore costituito dalla prima sommatoria che compare in L è ellittico in (x, t) .

Se L è parabolico in ogni punto di Ω_T , allora diremo che L è parabolico in Ω_T .

L'operatore L è **uniformemente parabolico** in Ω_T se (1.8) è verificata con lo stesso $\lambda > 0$ per ogni $(x, t) \in \Omega_T$.

Notazione: Definiamo lo spazio

$$C^{2,1}(\Omega_T) = \left\{ u : \Omega_T \rightarrow \mathbb{R} \mid u, \frac{\partial u}{\partial t}, \frac{\partial u}{\partial x_i}, \frac{\partial^2 u}{\partial x_i \partial x_j} \in C(\Omega_T) \right\}$$

contenente le funzioni continue per le quali esistono e sono continue la derivata prima e la derivata seconda rispetto alla variabile spaziale x e la derivata prima rispetto alla variabile temporale t .

Definizione 1.6. Chiamiamo **frontiera parabolica** di Ω_T il sottinsieme di $\partial\Omega_T$

$$\partial^*\Omega_T := \partial\Omega_T \setminus \{(x, T) \mid x \in \Omega\}$$

costituito dalla base inferiore e dalla superficie laterale del cilindro che si ottiene dalla chiusura di Ω_T .

Enunciamo ora il Principio del massimo debole per operatori parabolici del secondo ordine, la cui trattazione viene effettuata da Mauro Picone in [18].

Teorema 1.1.9. (Principio del massimo debole): *Sia L un operatore uniformemente parabolico in Ω_T i cui coefficienti sono funzioni limitate. Se $u \in C^{2,1}(\Omega_T) \cap C(\bar{\Omega}_T)$ è una funzione che soddisfa la disequazione differenziale $L[u] \geq 0$, allora il massimo di u viene raggiunto sulla frontiera parabolica, cioè*

$$\max_{\bar{\Omega}_T} u = \max_{\partial^*\Omega_T} u.$$

In particolare, se $u \leq 0$ sulla frontiera, essa è ≤ 0 in tutto $\bar{\Omega}_T$.

Il Principio del Massimo forte per soluzioni di equazioni e disequazioni paraboliche del secondo ordine è enunciato e dimostrato nel 1953 da Louis Nirenberg in [16]. Egli inizialmente considera funzioni u di $n + m$ variabili, $x_1, \dots, x_n, t_1, \dots, t_m$, definite in un dominio $(n + m)$ -dimensionale Ω e lavora con l'operatore differenziale

$$L_{gen}[u] = \sum_{i,j=1}^n a_{i,j}(x, t) \frac{\partial^2 u}{\partial x_i \partial x_j} + \sum_{\alpha,\beta=1}^m b_{\alpha,\beta}(x, t) \frac{\partial^2 u}{\partial t_\alpha \partial t_\beta} + \sum_{i=1}^n a_i \frac{\partial u}{\partial x_i} + \sum_{\alpha=1}^m b_\alpha \frac{\partial u}{\partial t_\alpha}. \quad (1.9)$$

L'operatore (1.9) viene assunto ellittico nelle variabili x e parabolico nelle variabili t , ovvero la forma quadratica

$$\sum_{i,j=1}^n a_{i,j} \lambda_i \lambda_j \quad \text{con } \lambda_1, \dots, \lambda_n \in \mathbb{R}$$

è definita positiva ovunque, mentre la forma quadratica

$$\sum_{\alpha,\beta=1}^m b_{\alpha,\beta} \xi_\alpha \xi_\beta \quad \text{con } \xi_1, \dots, \xi_m \in \mathbb{R}$$

è semidefinita positiva.

I coefficienti dell'operatore L_{gen} sono funzioni continue in Ω e u ammette derivate seconde continue in Ω .

Nirenberg dimostra anzitutto un Principio di Massimo forte per funzioni u soluzioni della disequazione $L_{gen}[u] \geq 0$, dal quale dedurrà poi quello per le funzioni u soddisfacenti $L[u] \geq 0$.

Notazione: Denotiamo con $C(P)$ la componente in Ω dell'iperpiano $t_i = \text{costante}$ (dove $i = 1, \dots, m$) passante per il punto P di Ω .

Teorema 1.1.10. *Sia $u \in C^{2,1}(\Omega) \cap C(\bar{\Omega})$ soluzione della disequazione differenziale $L_{gen}[u] \geq 0$ in Ω . Se u assume il suo massimo su Ω in un punto P_0 interno ad Ω , allora $u \equiv u(P_0)$ in $C(P_0)$.*

Da questo Principio di Massimo se ne può derivare uno per le soluzioni u dell'equazione

$$L_{gen}[u] + hu = 0, \tag{1.10}$$

dove $L_{gen}[u]$ è dato da (1.9) e h è una funzione continua in Ω non positiva. Vale infatti il seguente teorema:

Teorema 1.1.11. *Sia $h \leq 0$ in Ω e sia $u \in C^{2,1}(\Omega) \cap C(\bar{\Omega})$ soluzione di (1.10). Se u ha un massimo non negativo in un punto P_0 di Ω , allora $u \equiv u(P_0)$ in $C(P_0)$.*

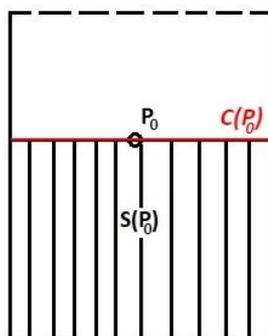
Restringendosi poi al caso $m = 1$ e ponendo il coefficiente di $\frac{\partial u}{\partial t}$ uguale a -1, Nirenberg dimostra il Principio di Massimo per operatori differenziali della forma $L[u]$ dati da (1.7). Applicando il teorema 1.1.10 a funzioni che soddisfano la disequazione $L[u] \geq 0$ in Ω ,

sappiamo che, se P_0 è un punto di massimo di u , allora $u \equiv u(P_0)$ nell'insieme $C(P_0)$. Ma con le assunzioni fatte si può dimostrare un risultato ancora più forte: u , in tal caso, è infatti costante in un insieme più grande di $C(P_0)$, come illustrato di seguito.

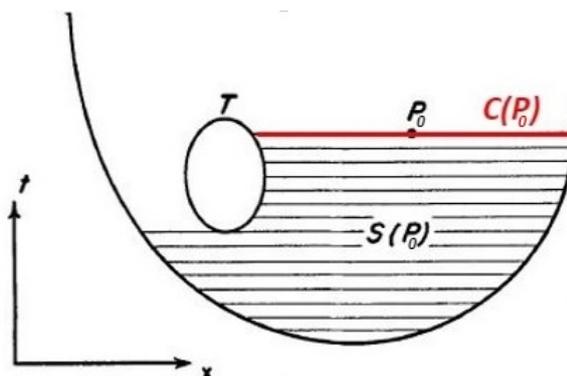
Notazione: Sia Ω un dominio $(n + 1)$ -dimensionale. Per ogni punto $P_0 = (x_0, t_0)$ in Ω , denotiamo con $S(P_0)$ l'insieme di tutti i punti Q in Ω raggiungibili da P_0 mediante traiettorie contenute in Ω lungo le quali la coordinata t è non decrescente da Q a P_0 . $S(P_0)$ viene detto **insieme di propagazione**.

Denotiamo con $C(P_0)$ la componente, in $t = t_0$, di $\Omega \cap \{t = t_0\}$ che contiene P_0 .

Esempi: 1) Nel caso di domini cilindrici, è facile determinare l'insieme di propagazione:



2) Mostriamo, per $n = 1$, un esempio di dominio limitato da due curve in cui è stato evidenziato l'insieme di propagazione $S(P_0)$:



Osservazione 7. Vale l'inclusione $C(P_0) \subset S(P_0)$. Infatti, per ogni punto P_0 di Ω , l'insieme $S(P_0)$ è composto da $C(P_0)$ più un insieme aperto di Ω . In particolare, P_0 si trova sul bordo di $S(P_0)$.

Teorema 1.1.12. *Sia L l'operatore uniformemente parabolico in Ω definito in (1.7) i cui coefficienti sono funzioni limitate. Prendiamo $u \in C^{2,1}(\Omega) \cap C(\overline{\Omega})$. Se $L[u] \geq 0$ in Ω e u assume il suo massimo in un punto P_0 di Ω , allora*

$$u(P) = u(P_0) \quad \forall P \in S(P_0).$$

Utilizzando delle ipotesi meno restrittive, si può enunciare un ulteriore risultato:

Principio del Massimo forte (Nirenberg): Sia L come nel teorema precedente. Sia $u \in C^{2,1}(\Omega) \cap C(\overline{\Omega})$ che, per un certo punto P_0 di Ω , raggiunge il massimo sull'insieme $S(P_0)$ nel punto P_0 . Allora, se $L[u] \geq 0$ in $S(P_0)$, si ha $u \equiv u(P_0)$ in $S(P_0)$.

Osservazione 8. In quest'ultima formulazione, al contrario di quanto richiesto nelle ipotesi del teorema 1.1.12, il punto P_0 non deve necessariamente essere un massimo locale di u in Ω , il che vuol dire che u può aumentare se ci spostiamo da P_0 lungo una direzione in cui t è crescente. Inoltre, ci possono essere punti in ogni intorno di P_0 in cui vale la disuguaglianza $L[u] < 0$.

Si noti che, se $P' \in S(P)$, allora $S(P') \subset S(P)$. In particolare, se $P' \in C(P)$, allora $S(P')$ e $S(P)$ coincidono. Questo fatto suggerisce che il Principio di massimo forte può essere equivalentemente enunciato nel seguente modo:

Teorema 1.1.13. *Sia $u \in C^{2,1}(\Omega) \cap C(\overline{\Omega})$. Ammettiamo che per un punto P_0 il massimo di u in $S(P_0)$ sia raggiunto in un punto P'_0 . Se $L[u] \geq 0$ in $S(P'_0)$, allora $u \equiv u(P'_0)$ in $S(P'_0)$.*

Diamo ora un risultato analogo a quello del teorema 1.1.11, ora relativo all'operatore L :

Teorema 1.1.14. *La tesi del Principio del Massimo forte continua a valere per soluzioni u della disequazione differenziale $(L + h)[u] \geq 0$ nel caso in cui $h(x, t) \leq 0$ e il massimo di u sia non negativo.*

Lo studio di Hopf relativo alla positività della derivata normale al bordo in un punto in cui viene assunto il massimo fu esteso da Avner Friedmann in [7] e [8] al caso di operatori parabolici. Sotto opportune condizioni, anche la soluzione u di una disequazione

parabolica ha la proprietà che la sua derivata normale al bordo non può annullarsi in un punto in cui si raggiunge il massimo.

Il seguente risultato mostra sotto quali ipotesi vale la disuguaglianza stretta $\frac{\partial u}{\partial \nu} > 0$:

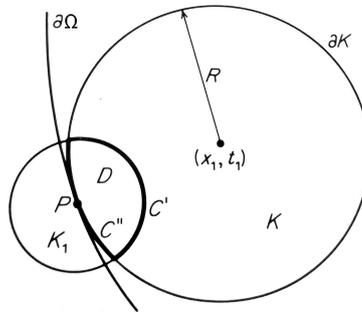
Teorema 1.1.15. *Sia $u \in C^{2,1}(\Omega) \cap C(\overline{\Omega})$ soluzione di $L[u] \geq 0$, dove i coefficienti di L sono funzioni limitate nel dominio Ω . Supponiamo che u raggiunga il massimo in un punto P del bordo $\partial\Omega$ e che sia possibile costruire una sfera passante per P il cui interno sia completamente contenuto in Ω e nel quale $u < M$. Assumiamo inoltre che la direzione radiale dal centro della sfera al punto P non sia parallela all'asse t . Allora, se $\frac{\partial}{\partial \nu}$ indica una qualsiasi derivata direzionale esterna, abbiamo*

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

Dimostrazione. Riportiamo la dimostrazione del caso di L operatore parabolico 1+1-dimensionale, ovvero

$$L[u] = a \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + b \frac{\partial u}{\partial x} - \frac{\partial u}{\partial t}.$$

Costruiamo un disco K di raggio R tangente a $\partial\Omega$ nel punto P . Denotiamo con (x_0, t_0) le coordinate di P e con (x_1, t_1) quelle del centro della circonferenza ∂K . Costruiamo un ulteriore disco K_1 di centro P e raggio $< |x_1 - x_0|$. Chiamiamo C' la parte del bordo ∂K_1 contenuta in K , estremi compresi, in modo tale da avere un arco chiuso. Indichiamo poi con C'' l'arco aperto di ∂K che si trova in K_1 . $C' \cup C''$ delimita una regione D , come mostrato nella seguente figura:



Scegliendo eventualmente la circonferenza ∂K più piccola se necessario, possiamo far sì che $u < M$ su ∂K eccetto che in P . Allora $u < M$ sull'intero arco chiuso C' e valgono le seguenti affermazioni:

1. $u < M$ su C'' fatta eccezione per il punto P ,
2. $u = M$ in P ,
3. esiste $\eta > 0$ sufficientemente piccolo tale che

$$u \leq M - \eta \quad \text{su } C'. \quad (1.11)$$

Introduciamo adesso la funzione ausiliaria h , così definita:

$$h(x, t) = e^{-\alpha[(x-x_1)^2+(t-t_1)^2]} - e^{-\alpha R^2}.$$

Calcoliamo ora le derivate che ci occorrono per esprimere $L[h]$:

- $\frac{\partial h}{\partial x} = -2\alpha(x - x_1)e^{-\alpha[(x-x_1)^2+(t-t_1)^2]},$
- $\frac{\partial^2 h}{\partial x^2} = -2\alpha e^{-\alpha[(x-x_1)^2+(t-t_1)^2]} + 4\alpha^2(x - x_1)^2 e^{-\alpha[(x-x_1)^2+(t-t_1)^2]},$
- $\frac{\partial h}{\partial t} = -2\alpha(t - t_1)e^{-\alpha[(x-x_1)^2+(t-t_1)^2]}.$

Pertanto si ha

$$L[h] = a \frac{\partial^2 h}{\partial x^2} + b \frac{\partial h}{\partial x} - \frac{\partial h}{\partial t} = 2\alpha e^{-\alpha[(x-x_1)^2+(t-t_1)^2]} [2\alpha a(x - x_1)^2 - a - b(x - x_1) + t - t_1].$$

Per α sufficientemente grande, $L[h] > 0$ per $(x, t) \in D \cup \partial D$.

Costruiamo adesso la funzione

$$w = u + \varepsilon h.$$

Essendo $L[u] \geq 0$ per ipotesi, per ogni $\varepsilon > 0$ si ha

$$L[w] = L[u] + \varepsilon L[h] > 0 \quad \text{in } D.$$

Da (1.11), scegliendo ε opportunamente piccolo, abbiamo

$$w < M \quad \text{su } C'.$$

Inoltre, essendo $(x - x_1)^2 + (t - t_1)^2 = R^2$ l'equazione di ∂K , abbiamo che $h = 0$ su ∂K . Utilizzando allora le affermazioni 1 e 2, deduciamo che

$$w < M \quad \text{su } C'' \text{ eccetto che in } P \quad \text{e} \quad w(P) = M.$$

Soffermandoci sulla regione D e applicando il principio di massimo, concludiamo che w raggiunge il suo massimo su $D \cup \partial D$ nell'unico punto P , nel quale, per l'osservazione 4, vale la disuguaglianza

$$\frac{\partial w}{\partial \nu} = \frac{\partial u}{\partial \nu} + \varepsilon \frac{\partial h}{\partial \nu} \geq 0. \quad (1.12)$$

Mostriamo ora che $\frac{\partial h}{\partial \nu} < 0$. Passando in coordinate polari, si ha:

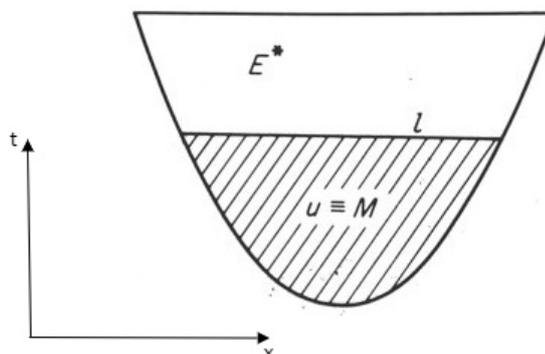
$$\frac{\partial h}{\partial \nu} = \nu \cdot n \frac{\partial h}{\partial r} = -2\nu \cdot n \alpha R e^{-\alpha R^2}$$

e questa quantità è effettivamente negativa, poiché $\nu \cdot n > 0$, $\alpha > 0$, $R > 0$ e $e^{-\alpha R^2} > 0$. Dovendo valere (1.12), segue la tesi relativa alla positività della derivata direzionale della funzione u e la prova è conclusa. \square

La tesi di questo teorema si può generalizzare al caso di un operatore della forma $L+h$, con $h \leq 0$. Vale infatti il seguente risultato (si veda [19], teorema 7, pag. 174):

Teorema 1.1.16. *L'enunciato del teorema precedente si può estendere a soluzioni u della disuguaglianza $(L + h)[u] \geq 0$, dove $h \leq 0$ e il massimo di u è non negativo.*

Osservazione 9. L'ipotesi secondo la quale la direzione radiale dal centro della sfera al punto P non deve essere essere parallela all'asse t è cruciale. Infatti, se così non fosse, il risultato del teorema 1.1.15 potrebbe non valere. Facciamo un esempio nel caso di L operatore parabolico uno-dimensionale. Sia u una funzione che assume il suo massimo M nella regione evidenziata in figura:



Restringiamo adesso u alla regione E^* . La funzione avrà il suo massimo lungo la linea l , ma su quest'ultima la derivata normale è nulla. Infatti, la normale nei punti di massimo, ovvero lungo l , è parallela all'asse t , e dunque la derivata normale coincide con la derivata parziale $\frac{\partial u}{\partial t}$, che su l è zero.

Utilizzando il principio del massimo è possibile caratterizzare la soluzione di equazioni differenziali alle derivate parziali e dedurre, ad esempio, importanti risultati sull'unicità e sul segno per soluzioni di problemi a valori al contorno. Da quanto visto finora, si ricava in particolare un importante teorema del confronto, che utilizzeremo nel capitolo 3 per studiare la positività della soluzione di un problema di reazione-diffusione governato dall'equazione

$$\frac{\partial u}{\partial t} = a\Delta u + F(x, t, u),$$

dove a rappresenta il coefficiente di diffusione e u ed F sono funzioni a valori scalari.

Teorema 1.1.17. *Sia $F : (x, t, u) \in \bar{\Omega} \times [0, T] \times \mathbb{R} \rightarrow F(x, t, u) \in \mathbb{R}$ una funzione continua sul suo dominio con $\frac{\partial F}{\partial u}$ anch'essa continua. Se le funzioni $u, v \in C^{2,1}(\bar{\Omega} \times [0, T], \mathbb{R})$ soddisfano le seguenti disuguaglianze:*

$$u(x, 0) \leq v(x, 0) \quad \forall x \in \Omega; \tag{1.13}$$

$$\frac{\partial u}{\partial \nu}(x, t) \leq \frac{\partial v}{\partial \nu}(x, t) \quad \forall x \in \partial\Omega, t \in (0, T); \tag{1.14}$$

$$\frac{\partial u}{\partial t} - a\Delta u - F(x, t, u) \leq \frac{\partial v}{\partial t} - a\Delta v - F(x, t, v) \quad \forall x \in \Omega, t \in (0, T); \tag{1.15}$$

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

Dimostrazione. Fissati $(x, t) \in \bar{\Omega} \times [0, T]$, essendo F una funzione lipschitziana nell'ultimo argomento, esisterá $K \in (0, \infty)$ tale che

$$\frac{F(x, t, u) - F(x, t, v)}{u - v} \leq K, \text{ da cui}$$

$$\frac{F(x, t, u) - F(x, t, v)}{u - v} - K \leq 0.$$

Poniamo

$$\frac{F(x, t, u) - F(x, t, v)}{u - v} - K = -C(x, t),$$

dove $C : (x, t) \in \bar{\Omega} \times [0, T] \rightarrow C(x, t) \in [0, \infty)$ è una funzione continua di x e t . Allora

$$\frac{F(x, t, u) - F(x, t, v)}{u - v} = K - C(x, t),$$

ovvero

$$F(x, t, u) - F(x, t, v) = (K - C(x, t))(u - v).$$

Definiamo la funzione $w : (x, t) \in \bar{\Omega} \times [0, T] \rightarrow w(x, t) \in \mathbb{R}$ come segue:

$$w(x, t) = e^{-Kt}(u(x, t) - v(x, t)).$$

Allora per (1.13)

$$w(x, 0) \leq 0 \quad \forall x \in \Omega \tag{1.16}$$

e per (1.14)

$$\frac{\partial w}{\partial \nu}(x, t) \leq 0 \quad \forall x \in \partial\Omega, t \in (0, T). \tag{1.17}$$

Inoltre, utilizzando (1.15), si ha

$$\frac{\partial w}{\partial t} - a\Delta w + Cw = -Ke^{-Kt}(u-v) + e^{-Kt} \left(\frac{\partial u}{\partial t} - \frac{\partial v}{\partial t} \right) - ae^{-Kt}(\Delta u - \Delta v) + Ce^{-Kt}(u-v) =$$

$$e^{-Kt} \left((C - K)(u - v) + \frac{\partial u}{\partial t} - \frac{\partial v}{\partial t} - a(\Delta u - \Delta v) \right) =$$

$$e^{-Kt} \left(F(x, t, v) - F(x, t, u) + \frac{\partial u}{\partial t} - \frac{\partial v}{\partial t} - a(\Delta u - \Delta v) \right) \leq 0 \quad \forall x \in \Omega, t \in (0, T).$$

Definiamo $M := \max\{w(x, t) \mid (x, t) \in \bar{\Omega} \times [0, T]\}$.

Essendo w soluzione della disequazione $(L - C)[w] \geq 0$, dove L è l'operatore parabolico 1+1-dimensionale e $-C(x, t) < 0$, essa assume il massimo M sul bordo parabolico, ovvero

$$M = \max\{w(x, t) \mid (x, t) \in \bar{\Omega} \times \{0\} \cup \partial\Omega \times [0, T]\}.$$

Se $M < 0$ la tesi

$$u(x, t) < v(x, t) \quad \forall x \in \bar{\Omega}, t \in (0, T]$$

è banalmente soddisfatta.

Applicando i teoremi 1.1.14 e 1.1.16, si ha

$$w(x, t) \equiv M \quad \forall x \in \bar{\Omega}, t \in [0, T], \quad (1.18)$$

oppure

$$w(x, t) < M \quad \forall x \in \bar{\Omega} \setminus \partial\Omega, t \in (0, T] \quad (1.19)$$

e

$$w(x, t) = M \text{ per qualche } y \in \partial\Omega, t \in (0, T] \Rightarrow \frac{\partial w}{\partial \nu}(y, t) > 0. \quad (1.20)$$

Ma (1.20) è in disaccordo con (1.17), pertanto il massimo non può essere raggiunto in $\partial\Omega \times (0, T]$. Esso, quindi, dovendosi trovare sul bordo parabolico, sarà ottenuto per $t=0$.

Da (1.16), $M \leq 0$. Assumendo $M=0$, da (1.18) si ha $u \equiv v$. \square

1.2 Metodi per lo studio della stabilità

L'analisi della stabilità interna di un sistema è di grande importanza nello studio dei fenomeni naturali. Consideriamo un sistema autonomo del tipo

$$\dot{y} = f(y) \quad (1.21)$$

che modella l'evoluzione nel tempo di un determinato fenomeno, con $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ localmente lipschitziana in un aperto Ω di \mathbb{R}^n . Al sistema sono in genere associate ulteriori informazioni, quali dati iniziali o ai limiti.

Una variazione dei dati genera una variazione nella soluzione. Il concetto di stabilità è una sorta di continuità di questa corrispondenza: un piccolo cambiamento sui dati

produce un cambiamento piccolo sulla soluzione.

Particolarmente importante è lo studio della stabilità dei punti di equilibrio (o stati stazionari) del sistema.

Definizione 1.7. Sia $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$. $\bar{y} \in \Omega$ è un **punto di equilibrio** o **punto critico** o **punto stazionario** per il sistema (1.21) se $f(\bar{y}) = 0$.

Definizione 1.8. Il punto di equilibrio \bar{y} è detto **stabile** (secondo Liapunov) se, per ogni intorno U di \bar{y} , esiste un intorno $V \subset U$ tale che le soluzioni che partono da punti interni a V rimangono dentro U per ogni $t > 0$. Esplicitamente, indicando con $\varphi(t, y_0)$ una soluzione del sistema (1.21) di punto iniziale y_0 , $\bar{y} \in \Omega$ è stabile se per ogni $\epsilon > 0$ esiste $\delta_\epsilon > 0$ tale che, se $\|y_0 - \bar{y}\| < \delta_\epsilon$, si ha

- $\varphi(t, y_0)$ è definita $\forall t \geq 0$,
- $\|\varphi(t, y_0) - \bar{y}\| < \epsilon \quad \forall t \geq 0$.

Osservazione 10. Intuitivamente il punto di equilibrio \bar{y} è stabile se ogni soluzione che parte sufficientemente vicino ad esso rimane per tutto il tempo vicino a \bar{y} .

Definizione 1.9. Il punto di equilibrio \bar{y} si dice **asintoticamente stabile** se è stabile e

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \varphi(t, y_0) = \bar{y}. \quad (1.22)$$

Osservazione 11. Nel caso di stabilità asintotica, non solo si rimane vicino al punto stazionario, ma la distanza da esso tende a zero all'infinito.

Definizione 1.10. Se il punto di equilibrio \bar{y} è asintoticamente stabile, si definisce **bacino di attrazione** di \bar{y} l'insieme dei punti y_0 di Ω tali per cui vale (1.22). Se il bacino di attrazione coincide con Ω , allora il punto \bar{y} si dice globalmente asintoticamente stabile.

Definizione 1.11. Il punto \bar{y} si dice **instabile** se non è stabile, ovvero esiste almeno una soluzione che parte sufficientemente vicino a \bar{y} ma non resta vicino ad esso.

Con la traslazione di coordinate $z(t) = y(t) - y_0$, il sistema (1.21) si trasforma in

$$\dot{z}(t) = f(z(t) + y_0),$$

pertanto alla soluzione $y(t) = y_0$ del sistema di partenza corrisponde la soluzione $z(t) = 0$ del nuovo sistema e viceversa. Questo ci permette, d'ora in poi, di riferirci all'origine come punto d'equilibrio d'interesse.

Per un sistema lineare autonomo

$$\dot{y} = Ay$$

con A matrice di ordine n a elementi in \mathbb{C} costanti, la stabilità dell'origine è completamente risolta dal seguente teorema:

Teorema 1.2.1. *Siano λ_j , $j = 1, \dots, k$, gli autovalori di A . Allora l'origine è*

- *un punto di equilibrio globalmente asintoticamente stabile se e solo se la parte reale di ogni autovalore è negativa, ovvero $\operatorname{Re}\lambda_j < 0$ per $j = 1, \dots, k$,*
- *un punto di equilibrio stabile, ma non asintoticamente, se e solo se $\operatorname{Re}\lambda_j \leq 0$ e tutti gli autovalori con parte reale nulla sono regolari, ovvero la dimensione dell'autospazio è pari alla molteplicità dell'autovalore,*
- *un punto di equilibrio instabile in tutti gli altri casi.*

Per la dimostrazione si rimanda a [17].

1.2.1 Metodo di Liapunov

Per determinare la stabilità dell'origine nel caso non lineare è possibile utilizzare il metodo di Liapunov, in cui il ruolo fondamentale è svolto da una particolare funzione, detta appunto funzione di Liapunov. Alla definizione di quest'ultima premettiamo quelle di orbita e di derivata lungo una traiettoria del sistema:

Definizione 1.12. Data $\varphi = \varphi(t)$ una curva soluzione del sistema (1.21) chiameremo **orbita** o **traiettoria** l'immagine di φ .

Date $E \in C^1(\Omega, \mathbb{R})$ e φ soluzione di (1.21), si ha

$$\dot{E}(\varphi(t)) = \langle \nabla E(\varphi(t)), \dot{\varphi}(t) \rangle = \langle \nabla E(\varphi(t)), f(\varphi(t)) \rangle .$$

Risulta quindi ben posta la seguente definizione:

Definizione 1.13. Sia $E : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$, Ω aperto in \mathbb{R}^n , $E \in C^1(\Omega)$. La derivata di E lungo le traiettorie del sistema (1.21) è definita dalla formula

$$\dot{E}(y) := \langle \nabla E(y), f(y) \rangle, \quad y \in \Omega,$$

dove $y = \varphi(t)$ con φ soluzione di (1.21).

Definizione 1.14. Sia $V : A \rightarrow \mathbb{R}$, $V \in C^1(A)$ con $A \subseteq \mathbb{R}^n$ aperto che contiene l'origine $\mathbf{0}$. V si dice funzione di Liapunov per (1.21) se:

1. V è definita positiva, ovvero $V(\mathbf{0}) = 0$ e $V(y) > 0 \quad \forall y \in A, y \neq \mathbf{0}$,
2. \dot{V} è semidefinita negativa, ovvero $\dot{V}(y) \leq 0 \quad \forall y \in A$.

Teorema 1.2.2. *Si consideri il sistema (1.21), con f localmente lipschitziana in un aperto $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$ per cui l'origine $\mathbf{0}$ è un punto di equilibrio. Allora*

- *se in un intorno $A \subseteq \Omega$ dell'origine esiste una funzione V di Liapunov per il sistema, $\mathbf{0}$ è stabile,*
- *se $\dot{V} < 0$ in $A \setminus \{\mathbf{0}\}$, $\mathbf{0}$ è asintoticamente stabile.*

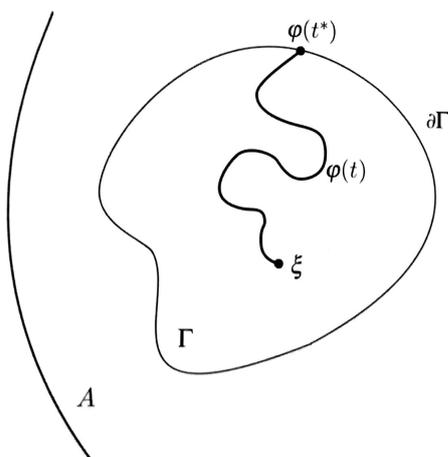
Per svolgere la dimostrazione del teorema risultano utili i seguenti tre lemmi:

Lemma 1.2.3. *Sia Γ un aperto limitato di \mathbb{R}^n tale che $\bar{\Gamma} \subset A \subseteq \Omega$ e $\xi \in \Gamma$. Dato $a \in \mathbb{R}^+$, sia $V(\xi) < a$ e $V(y) \geq a$ per ogni $y \in \partial\Gamma$. Allora la soluzione $\varphi(t, \xi)$ di (1.21) esiste per $t \geq 0$ e $\varphi(t, \xi) \in \Gamma$ per ogni $t \geq 0$.*

Dimostrazione. La prova si svolge per assurdo. Supponiamo dunque che la soluzione $\varphi(t, \xi)$ esca da Γ . Possiamo allora definire il primo tempo di uscita da Γ

$$t^* = \inf\{t \geq 0 : \varphi(t) \notin \Gamma\}.$$

Poiché φ è continua, si ha $\varphi(t^*) \in \partial\Gamma$ e, per la definizione di t^* , $\varphi(t) \in \Gamma$ per $0 \leq t < t^*$:



Ponendo $\phi(t) := V(\varphi(t))$, si ha

$$\phi(0) = V(\varphi(0)) = V(\xi) < a, \quad \dot{\phi}(t) = \dot{V}(\varphi(t)) \leq 0$$

e

$$\phi(t^*) = V(\varphi(t^*)) \geq a.$$

Questo costituisce una contraddizione, da cui deduciamo che φ non può uscire da Γ . Essendo la soluzione contenuta in un compatto, essa è limitata su qualunque intervallo e quindi prolungabile a $+\infty$, ovvero esiste per ogni $t \geq 0$. \square

Lemma 1.2.4. *Sia Γ un insieme aperto limitato tale che $\bar{\Gamma} \subset A \subseteq \Omega$. Dati $a, b \in \mathbb{R}^+$, supponiamo che $V(y) \geq a$ e $\dot{V}(y) \leq -b < 0$ per ogni $y \in \Gamma$. Se $\xi \in \Gamma$ e $\varphi(t, \xi)$ è definita per $t \geq 0$, allora $\varphi(t, \xi)$ esce da Γ .*

Dimostrazione. Supponiamo per assurdo che φ non esca da Γ , cioè $\varphi(t, \xi) \in \Gamma$ per ogni $t \geq 0$. Allora

$$a \leq V(\varphi(t)) = \int_0^t \dot{V}(\varphi(s)) ds + V(\xi) \leq -bt + V(\xi).$$

Ma $-bt + V(\xi) \rightarrow -\infty$ per $t \rightarrow +\infty$, da cui si ha una contraddizione. \square

Lemma 1.2.5. *Sia Γ_0 un aperto limitato contenente l'origine $\mathbf{0}$, con $\bar{\Gamma}_0 \subset A \subseteq \Omega$. Sia V una funzione di Liapunov tale che $\dot{V} < 0$ in $A \setminus \{\mathbf{0}\}$. Se $\xi \in \Gamma_0$ e $\varphi(t, \xi) \in \Gamma_0$ per $t \geq 0$, allora $\varphi(t, \xi) \rightarrow \mathbf{0}$ per $t \rightarrow +\infty$.*

Dimostrazione. Poiché $\dot{V} < 0$ in $A \setminus \{\mathbf{0}\}$, $\phi(t) = V(\varphi(t))$ è strettamente decrescente. Dimostriamo che $\phi(t) \rightarrow 0$ per $t \rightarrow +\infty$. Supponiamo per assurdo che ciò non avvenga, pertanto $\phi(t) \rightarrow \mu > 0$ per $t \rightarrow +\infty$ e, per la decrescenza stretta di ϕ , $\phi(t) \geq \mu$ per $t \geq 0$. Essendo V una funzione di Liapunov, $V(\mathbf{0}) = 0$, da cui esiste un intorno $B_\delta(\mathbf{0})$ tale che $V(y) \leq \frac{\mu}{2}$ per $y \in \overline{B}_\delta(\mathbf{0})$. Notiamo allora che $\xi \in \Gamma_0 \setminus \overline{B}_\delta(\mathbf{0})$. Poniamo ora

$$a = \min_{\Gamma_0 \setminus \overline{B}_\delta(\mathbf{0})} V > 0 \quad e \quad -b = \max_{\Gamma_0 \setminus \overline{B}_\delta(\mathbf{0})} \dot{V} < 0.$$

Utilizzando il lemma precedente, si può affermare che $\varphi(t, \xi)$ deve uscire da $\Gamma_0 \setminus \overline{B}_\delta(\mathbf{0})$. Ora, per ipotesi $\varphi(t, \xi)$ non esce attraverso $\partial\Gamma_0$. Non può uscire nemmeno attraverso $\partial B_\delta(\mathbf{0})$, in quanto, se $\varphi \in \overline{B}_\delta(\mathbf{0})$, $V(\varphi(t)) \leq \frac{\mu}{2}$. Questo costituisce un assurdo, da cui $V(\varphi(t)) \rightarrow 0$ per $t \rightarrow +\infty$, che implica $\varphi(t) \rightarrow \mathbf{0}$ per $t \rightarrow +\infty$. \square

Dimostrazione teorema 1.2.2. Sia $\varepsilon > 0$ tale che $B_\varepsilon(\mathbf{0}) \subset A$. Poniamo $\Gamma = B_\varepsilon(\mathbf{0})$ e sia $V \geq a$ su $\partial\Gamma$. Essendo V una funzione di Liapunov, quindi in particolare continua e definita positiva, ed essendo $\partial\Gamma$ un compatto, per il teorema di Weierstrass a è ben definito e, per la positività di V , anch'esso positivo. Poiché $V(\mathbf{0}) = 0$, esiste $B_\delta(\mathbf{0})$ tale che, per ogni $y \in B_\delta(\mathbf{0})$, $V(y) \leq \frac{a}{2}$. Dal lemma 1.2.3, per ogni $\xi \in B_\delta(\mathbf{0})$, $\varphi(t, \xi)$ esiste per $t \geq 0$ e non esce da $B_\varepsilon(\mathbf{0})$. Questo significa che $\mathbf{0}$ è stabile.

Per provare il secondo punto concernente l'asintotica stabilità nel caso in cui $\dot{V} < 0$ in $A \setminus \{\mathbf{0}\}$, basta utilizzare il lemma 1.2.5 in cui si prende $\Gamma_0 = B_\varepsilon(\mathbf{0})$. \square

La stabilità asintotica è un concetto locale. Nello studio della stabilità di un sistema, sapere soltanto che esso è asintoticamente stabile senza avere informazioni sulla grandezza della regione di asintotica stabilità non risulta particolarmente soddisfacente. Il seguente risultato, formulato in [13] dal matematico Joseph Pierre Lasalle, estende il metodo di Liapunov e rappresenta un utile strumento per determinare la stabilità asintotica globale di un sistema:

Teorema 1.2.6. *Sia $\Omega = \mathbb{R}^n$ e sia $\mathbf{0}$ l'unico punto di equilibrio per il sistema (1.21). Sia V una funzione di Liapunov per (1.21). Se $\dot{V}(y) < 0$ in $\mathbb{R}^n \setminus \{\mathbf{0}\}$ e $V(y) \rightarrow +\infty$ per $\|y\| \rightarrow +\infty$, allora l'origine è globalmente asintoticamente stabile.*

Dimostrazione. Sia ξ un punto qualsiasi di \mathbb{R}^n diverso dall'origine e tale che $V(\xi) = a$, dove a è positivo in quanto V è definita positiva. Per ipotesi $V(y) \rightarrow +\infty$ per

$\|y\| \rightarrow +\infty$, pertanto esiste una sfera $B_r(\mathbf{0})$ di raggio r sufficientemente grande tale che $V(y) \geq 2a$ per $y \in \mathbb{R}^n \setminus B_r(\mathbf{0})$. In particolare $V(y) \geq 2a$ su $\partial B_r(\mathbf{0})$. Possiamo allora utilizzare il lemma 1.2.3 e affermare che $\varphi(t, \xi)$ esiste per $t \geq 0$ e non esce dalla sfera $B_r(\mathbf{0})$. Essendo $\dot{V} < 0$ in $\mathbb{R}^n \setminus \{\mathbf{0}\}$, è possibile sfruttare il lemma 1.2.5, per il quale $\varphi(t, \xi) \rightarrow \mathbf{0}$. Dall'arbitrarietà del punto ξ , segue che il bacino di attrazione di $\mathbf{0}$ è tutto \mathbb{R}^n , ovvero l'origine è globalmente asintoticamente stabile. \square

1.2.2 Criterio di Routh-Hurwitz

Il criterio di Routh-Hurwitz, di cui è possibile trovare una trattazione in [2], permette di studiare il segno della parte reale delle radici di un polinomio senza che risulti necessario il loro esplicito calcolo. Presentiamo di seguito l'enunciato del criterio:

Teorema 1.2.7 (Criterio di Routh-Hurwitz). *Dato il polinomio*

$$P(\lambda) = \lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \dots + a_{n-1}\lambda + a_n$$

con $a_i \in \mathbb{R}$ per $i = 1, \dots, n$, definiamo le n matrici di Hurwitz

$$H_1 = (a_1), \quad H_2 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{pmatrix}, \quad H_3 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{pmatrix},$$

$$H_n = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \cdots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & a_n \end{pmatrix},$$

dove $a_j = 0$ se $j > n$. Tutte le radici del polinomio $P(\lambda)$ sono negative o hanno parte reale negativa se e solo se i determinanti di tutte le matrici di Hurwitz sono positivi, ovvero

$$\det H_j > 0, \quad j = 1, 2, \dots, n.$$

Osservazione 12. Se $n = 2$ per il criterio di Routh-Hurwitz le radici del polinomio sono negative o hanno parte reale negativa se e solo se $\det H_1 = a_1 > 0$ e

$$\det H_2 = \det \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ 0 & a_2 \end{pmatrix} = a_1 a_2 > 0,$$

ovvero $a_1 > 0$ e $a_2 > 0$.

Se $n = 3$ le radici del polinomio caratteristico sono negative o hanno parte reale negativa se e solo se

$$\det H_1 = a_1 > 0, \det H_2 = a_1 a_2 > 0 \text{ e } \det H_3 = \det \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ 0 & 0 & a_3 \end{pmatrix} = a_1 a_2 a_3 - a_3^2 > 0,$$

ovvero $a_1 > 0$, $a_3 > 0$ e $a_1 a_2 > a_3$.

Se $n = 4$ le radici del polinomio caratteristico sono negative o hanno parte reale negativa se e solo se $\det H_1 = a_1 > 0$, $\det H_2 = a_1 a_2 > 0$,

$$\det H_3 = \det \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ 0 & a_4 & a_3 \end{pmatrix} = a_1(a_2 a_3 - a_1 a_4) - a_3^2 > 0$$

e

$$\det H_4 = \det \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 \\ 0 & a_4 & a_3 & a_2 \\ 0 & 0 & 0 & a_4 \end{pmatrix} = a_4[(a_1 a_2 a_3 - a_1^2 a_4) - a_3^2] > 0,$$

ovvero $a_1 > 0$, $a_3 > 0$, $a_4 > 0$ e $a_1 a_2 a_3 > a_1^2 a_4 + a_3^2$.

Il criterio di Routh-Hurwitz viene utilizzato per dimostrare la stabilità asintotica di sistemi. Infatti, come enunciato nel teorema 1.2.1, il criterio di stabilità per sistemi lineari si basa sul segno degli autovalori della matrice Jacobiana calcolata nel punto stazionario, che non sono altro che le radici dell'equazione caratteristica.

Nel caso di un sistema non lineare è possibile studiare il sistema linearizzato e trasferire le informazioni ottenute al problema di partenza. Occorrerà a tal proposito ricordare che l'approssimazione è efficace generalmente solo nell'intorno del punto di equilibrio e

perciò, anche se le proprietà del sistema lineare hanno carattere globale, la loro validità in riferimento al sistema originale è per lo più locale. Vale infatti il seguente teorema:

Teorema 1.2.8. *Supponiamo che*

$$\frac{dX}{dt} = F(X)$$

sia un sistema non lineare autonomo del primo ordine, con $X = (x_1, \dots, x_n)$, $F(X) = (f_1(x_1, \dots, x_n), \dots, f_n(x_1, \dots, x_n))$ e \bar{X} punto di equilibrio. Indichiamo con $J(\bar{X})$ la matrice Jacobiana di F calcolata in \bar{X} . Se l'equazione caratteristica di $J(\bar{X})$,

$$\lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \dots + a_{n-1}\lambda + a_n = 0,$$

soddisfa le condizioni del criterio di Routh-Hurwitz, ovvero i determinanti delle matrici di Hurwitz H_j sono tutti positivi per $j = 1, \dots, n$, allora il punto di equilibrio \bar{X} è localmente asintoticamente stabile.

Capitolo 2

Modelli matematici per la malattia di Alzheimer

2.1 Background biologico

Per garantire al lettore una migliore comprensione dei modelli che verranno analizzati in questa tesi, è opportuno e doveroso premettere alla loro presentazione una descrizione della malattia che essi si pongono l'obiettivo di approfondire: l'Alzheimer. Sottolineiamo che la trattazione svolta in questa sezione si focalizza sui soli aspetti che vengono presi in considerazione nel nostro studio, tralasciando quindi tutti gli altri fattori che concorrono all'insorgenza di questa complessa malattia, la cui patogenesi risulta ancora oscura.

Il morbo di Alzheimer è la forma più comune di demenza, un termine generale che si riferisce al declino progressivo e globale delle funzioni intellettive e al deterioramento della personalità e della vita di relazione. Descritta per la prima volta dallo psichiatra e neuropatologo tedesco Alois Alzheimer nel 1906, è una patologia degenerativa e irreversibile che colpisce il sistema nervoso centrale, a esordio tipicamente senile. La malattia, i cui sintomi sono rappresentati dalla perdita progressiva della memoria e da deficit cognitivi delle funzioni del linguaggio, dei movimenti e del riconoscimento di oggetti e persone, porta ad un inesorabile deterioramento generale delle condizioni di salute e ad un forte indebolimento del sistema immunitario, fino ad arrivare alla morte.

I cambiamenti patologici a livello microscopico che avvengono nel cervello di una perso-

na affetta da Alzheimer includono il danneggiamento delle sinapsi, la perdita di neuroni, l'accumulo di grovigli neurofibrillari di proteina tau all'interno delle cellule cerebrali e la formazione, al loro esterno, di placche senili di β -amiloide ($A\beta$). Quest'ultimo è un peptide avente origine dall'APP (*Amyloid Precursor Protein*), una proteina di membrana che può essere tagliata in frammenti da enzimi proteolitici, detti α -, β - e γ -secretasi. La β -secretasi opera un taglio che, in seguito al successivo intervento da parte della γ -secretasi, porta alla produzione di peptidi di lunghezza compresa tra i 36 e i 43 amminoacidi, chiamati β -amiloide.

Nei cervelli sani i meccanismi di eliminazione (clearance) della β -amiloide fanno sì che questa non crei accumuli e depositi. Secondo l'ipotesi amiloidogenica, di cui Selkoe in [22] svolge una dettagliata trattazione, nei malati di Alzheimer viene proprio a mancare questo equilibrio tra la produzione e l'eliminazione del peptide, con conseguente aumento nel cervello della quantità di $A\beta$, che non riesce più ad essere degradata. I peptidi $A\beta$, in questo caso, tendono ad assemblarsi, formando piccoli oligomeri solubili o strutture più grandi, quali protofibrille, fibrille e placche. All'interno di queste ultime, il peptide $A\beta$ maggiormente presente è quello costituito da 42 amminoacidi, che, a causa della sua natura idrofobica, ha una maggiore propensione a creare legami, dimostrandosi il più tossico per i neuroni.

La β -amiloide in forma monomerică è un fattore naturale e protettivo che potenzia la plasticità sinaptica: come affermato in [12], infatti, la β -amiloide come monomero svolge un ruolo fisiologico nella regolazione del calcio neuronale e dei canali di potassio, risultando dunque non tossica e presente anche nei cervelli sani. La neurotossicità delle placche, invece, appare limitata dalla loro insolubilità. Dopo un lungo dibattito, sembra che gli oligomeri solubili siano i maggiori responsabili delle disfunzioni sinaptiche riscontrate nei malati di Alzheimer: numerosi studi hanno infatti confermato che la correlazione tra le forme intermedie di $A\beta$ e i danni funzionali è nettamente più forte dell'influenza che le placche e la totale concentrazione di monomeri esercitano sulla degenerazione neuronale, come ribadito in [9].

I meccanismi attraverso i quali gli oligomeri solubili danneggiano le funzioni cognitive e sinaptiche non sono ancora del tutto chiari. A riguardo, dagli studi di Strittmatter e dei suoi collaboratori (si veda [21]), emerge un legame tra la β -amiloide e la protei-

na prionica cellulare PrP^C. La PrP^C è una glicoproteina di membrana conservata nei mammiferi ed espressa abbondantemente nei neuroni, la cui funzione fisiologica, ancora discussa, potrebbe favorire ad esempio l'adesione cellulare e la trasduzione del segnale. La proteina prionica diviene pericolosa quando, a seguito di un processo di cambiamento conformazionale, si converte nell'isoforma patologica PrP^{Sc} che costituisce i prioni, agenti infettivi di natura proteica che causano malattie letali come il morbo della mucca pazza nei bovini e quello di Creutzfeldt-Jakob negli esseri umani. Stando alle funzioni protettive della PrP^C che sono state ipotizzate, si potrebbe pensare che questa proteina sia in grado di difendere i neuroni contro la β -amiloide, ma, sorprendentemente, un numero crescente di ricerche ha prodotto il risultato opposto (si vedano ad esempio [5] e [21]). La PrP^C, oltre a non apparire neuroprotettiva contro la $A\beta$, potrebbe addirittura essere il principale recettore per gli oligomeri solubili, svolgendo così un ruolo cruciale nella mediazione dei deficit sinaptici indotti dagli aggregati intermedi di β -amiloide. L'aggregazione dell' $A\beta$ e la possibile influenza della proteina prionica nella tossicità dell'amiloide in forma oligomerica sono gli aspetti biologici della malattia di Alzheimer studiati nei due modelli matematici che ci apprestiamo a descrivere.

2.2 Un modello microscopico per l'aggregazione della $A\beta$ nella malattia di Alzheimer

Nel modello che vado ad illustrare, trattato nel lavoro [1], si è interessati a studiare lo stadio iniziale della malattia di Alzheimer, in cui piccoli agglomerati di amiloide sono liberi di muoversi e unirsi tra loro. In questo meccanismo di assemblaggio dell' $A\beta$, soprattutto quando sono coinvolti oligomeri di piccola taglia, risulta secondario il fenomeno della frammentazione, che, pertanto, non viene preso in considerazione in questo modello.

Il fenomeno di aggregazione verrà rappresentato tramite l'equazione di Smoluchowski, di cui svolgo una trattazione nella sottosezione seguente.

2.2.1 Equazione di Smoluchowski

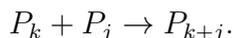
Nel 1917 Smoluchowski applica la teoria dei moti browniani al problema statistico della collisione di sfere dure non interagenti termicamente agitate in un continuo. Egli focalizza la sua attenzione sull'aggregazione delle molecole di aerosol, un tipo di colloide in cui un liquido o un solido sono dispersi in un gas. Questa sua analisi ha determinato il tasso di coagulazione rapida degli aerosol in un mezzo di dispersione statico in cui avvengono soltanto collisioni binarie, producendo un'equazione utilizzata poi sovente per descrivere in vari ambiti fenomeni di aggregazione. In [23] Smoluchowski introduce un sistema di infinite equazioni differenziali discrete, senza però includere il fenomeno di diffusione, che sarà invece centrale nel modello studiato. Indicando con u_i il numero di particelle di lunghezza i per unità di volume, l'equazione di Smoluchowski è

$$\frac{\partial u_i}{\partial t} = -u_i \sum_{j=1}^{\infty} a_{i,j} u_j + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{i-1} a_{j,i-j} u_j u_{i-j}, \quad (2.1)$$

dove $i = 1, 2, 3, \dots$, le u_i al tempo iniziale sono nulle eccetto che per $i = 1$ e $a_{i,j}$ sono coefficienti costanti non negativi e simmetrici.

La teoria di Smoluchowski è stata poi estesa per poter essere applicata ad un maggior numero di situazioni, relative alla chimica, all'astrofisica, alla fisica statistica e così via. Per una approfondita trattazione storica si veda [6].

Nel modello microscopico $A\beta$ per la malattia di Alzheimer l'aggregazione della β -amiloide viene modellizzata mediante l'equazione di Smoluchowski. Quest'ultima offre, infatti, un modo per tradurre in termini matematici il fenomeno della coalescenza: se due polimeri vengono a trovarsi sufficientemente vicini, c'è la possibilità che coagulino, formando un unico polimero la cui dimensione è pari alla somma delle dimensioni dei singoli polimeri che hanno preso parte alla reazione. Formalmente, indicando con P_k un polimero di lunghezza k , ovvero un insieme di k particelle identiche dette monomeri, possiamo scrivere



Questo tipo di coagulazione, ovvero la binaria, è l'unica possibile. Non sono previste coagulazioni multiple. Assumendo che l'avvicinamento di due agglomerati sia il risultato soltanto di moti browniani e della diffusione, le equazioni discrete di coagulazione

diventeranno nel nostro caso

$$\frac{\partial u_i}{\partial t} = d_i \Delta_x u_i(x, t) + Q_i(u), \quad (2.2)$$

dove

$$Q_i(u) = Q_{g,i}(u) - Q_{l,i}(u).$$

$Q_{g,i}(u)$ è il termine di guadagno dato da

$$Q_{g,i}(u) = \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{i-1} a_{j,i-j} u_j u_{i-j},$$

mentre $Q_{l,i}(u)$ è il termine di perdita, con

$$Q_{l,i}(u) = u_i \sum_{j=1}^N a_{i,j} u_j.$$

Si noti che (2.2) è l'equivalente, nel caso finito, di (2.1), con l'aggiunta del termine di diffusione. Come illustro di seguito, infatti, in [1] ci si restringe a studiare un sistema discreto di equazioni di Smoluchowski con diffusione, che risulta finito poiché si terranno in considerazione soltanto tre tipi di particelle.

2.2.2 Descrizione del modello microscopico per la $A\beta$

Per produrre un modello matematico si ha bisogno anzitutto di una scala spaziale. Si è scelto di considerare una porzione dell'ippocampo o della corteccia cerebrale, la cui dimensione è paragonabile a un multiplo della grandezza di un neurone. Per fissare le idee, possiamo pensare che il diametro del dominio che considereremo sia dell'ordine di $10 \mu m$. Nella descrizione del comportamento delle fibrille di $A\beta$ gioca un ruolo centrale il fenomeno di diffusione, poiché, agli inizi della malattia, le fibrille sono relativamente piccole. Studiando dunque una piccola porzione di tessuto cerebrale, è ragionevole assumere che la diffusione sia uniforme e, di conseguenza, modellarla mediante un'equazione di diffusione di Fourier lineare. Quest'ultima non sarebbe stata adeguata, invece, se si fosse lavorato su una grande regione del tessuto cerebrale: in tal caso, infatti, si è provato che la diffusione dell'amiloide è influenzata dall'attività metabolica e può dunque variare da una zona all'altra.

Per quanto concerne la scelta della scala temporale, rappresentiamo con un intervallo unitario un periodo di poche ore, tempo che impiega una placca a formarsi. Il tempo di osservazione dello stadio iniziale della malattia, della durata di qualche settimana, corrisponde così ad un intervallo matematico lungo.

Per motivazioni legate ad aspetti tecnici del modello e coerenti con i dati sperimentali, si assume inoltre che i grandi agglomerati non si aggregino tra loro.

Nel modello si tratterà soltanto l'evoluzione della β -amiloide, analizzandone diffusione e aggregazione. Non si terrà conto né di fenomeni intracellulari né del ruolo della microglia, principale mezzo di difesa del sistema nervoso centrale.

La porzione di tessuto cerebrale considerata è rappresentata da una regione limitata regolare $\Omega_0 \subset \mathbb{R}^2$ che supponiamo connessa, mentre i neuroni sono rappresentati da una famiglia di regioni regolari Ω_j , $j = 1, \dots, M$, con le seguenti proprietà:

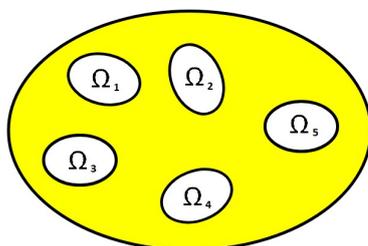
1. $\bar{\Omega}_j = \Omega_j \cup \partial\Omega_j \subset \Omega_0$ per $j = 1, \dots, M$,
2. $\bar{\Omega}_i \cap \bar{\Omega}_j = \emptyset$ se $i \neq j$.

I neuroni vengono quindi modellizzati con dei buchi interni a Ω_0 , che non toccano il bordo di quest'ultimo e non si intersecano tra loro.

Definiamo

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

la regione in cui la β -amiloide è libera di muoversi. Riportiamo di seguito una schematica rappresentazione della porzione di cervello, dove i buchi Ω_j con $j = 1, \dots, 5$ rappresentano i neuroni, la regione gialla è Ω e $\Omega_0 = \Omega \cup \bigcup_{j=1}^5 \bar{\Omega}_j$:



Per descrivere l'evoluzione della β -amiloide in Ω si considera la funzione $u = (u_1, \dots, u_N)$, dove $N \in \mathbb{N}$ e $u_j = u_j(x, t)$ con $x \in \Omega$ variabile spaziale e $t \in \mathbb{R}$, $t \geq 0$ variabile temporale.

- Se $1 \leq j \leq N - 1$, $u_j(x, t)$ è la concentrazione molare al tempo t nel punto x di polimeri di β -amiloide di lunghezza j ,
- u_N rappresenta gli aggregati di più di $N - 1$ monomeri. Agglomerati di oligomeri di lunghezza $\geq N$ possono essere visti come placche.

Scriveremo tre problemi di Cauchy-Neumann: il primo sarà il problema per u_1 , ovvero per i monomeri, il secondo sarà relativo a u_m , con $1 < m \leq N - 1$ e il terzo riguarderà u_N . D'ora in poi indicheremo con $\frac{\partial}{\partial \nu}$ la derivata normale.

Avremo un sistema discreto finito, poiché il modello si riduce allo studio di tre tipi di particelle soltanto, aventi proprietà biofisiche completamente diverse: i monomeri, gli oligomeri solubili e le lunghe fibrille.

Per u_1 si ha il seguente problema di Cauchy-Neumann:

$$\begin{cases} \frac{\partial u_1}{\partial t} = d_1 \Delta_x u_1 - u_1 \sum_{j=1}^N a_{1,j} u_j \\ \frac{\partial u_1}{\partial \nu} = \psi_0 \equiv 0 \quad \text{su } \partial\Omega_0 \\ \frac{\partial u_1}{\partial \nu} = \psi_j \quad \text{su } \partial\Omega_j, \quad j = 1, \dots, M \\ u_1(x, 0) = U_1(x) \geq 0. \end{cases} \quad (2.3)$$

Come si può notare, la produzione della β -amiloide in forma monomerica a livello delle membrane neuronali è modellizzata con una condizione di Neumann non omogenea sul bordo $\partial\Omega_j$ di tutti i neuroni, quindi per $j = 1, \dots, M$. $0 \leq \psi_j \leq 1$ è una funzione regolare per $j = 1, \dots, M$ non costante, in quanto la produzione di β -amiloide non è uniformemente distribuita sulla membrana del neurone, ma è ad esempio maggiore nei punti in cui parte l'assone. Nel modello questa proprietà si traduce prendendo le ψ_j identicamente uguali a zero eccetto che per una piccola porzione del bordo $\partial\Omega_j$. In particolare, assumiamo $\psi_j \neq 0$ per $j = 1, \dots, M$, in quanto, volendo tener conto solo dei neuroni affetti dalla malattia, la produzione di β -amiloide risulta necessaria. Si utilizza invece una condizione di Neumann omogenea sul bordo di Ω_0 , corrispondente a una richiesta di adiabaticità che isola la nostra porzione di tessuto cerebrale dal resto dell'ambiente. In letteratura erano già stati considerati sistemi di diffusione-aggregazione come il (2.3)

ma con condizioni al bordo di Neumann omogenee ([3]). La condizione di boundary non omogenea in (2.3) impedisce la conservazione della massa; per cui alcune stime note in letteratura per il caso omogeneo non funzionano e si è dovuto nella situazione presente basarsi sull'uso ripetuto del principio di massimo parabolico classico.

Infine, osserviamo che all'istante iniziale c'è una certa quantità U_1 di β -amiloide in forma monomerica presente nel cervello. U_1 è assunta regolare, precisamente $U_1 \in C^{2+\alpha}$ con $\alpha \in (0, 1)$.

Notazione: $U_1 \in C^{2+\alpha}$ significa che U_1 è una funzione C^2 con derivate seconde Hölderiane di ordine α , ovvero tali che esiste una costante positiva C per cui, per ogni multi-indice β , $|\beta| = 2$, si ha

$$|D^\beta U_1(x) - D^\beta U_1(y)| \leq C|x - y|^\alpha \quad \forall x, y \in \Omega.$$

Inoltre si assume $\frac{\partial U_1}{\partial \nu} = \psi_j$ su $\partial\Omega_j$ per $j = 1, \dots, M$.

Per $1 < m < N$ abbiamo

$$\begin{cases} \frac{\partial u_m}{\partial t} = d_m \Delta_x u_m - u_m \sum_{j=1}^N a_{m,j} u_j + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} u_{m-j} \\ \frac{\partial u_m}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_0 \\ \frac{\partial u_m}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_j, \quad j = 1, \dots, M \\ u_m(x, 0) = 0. \end{cases} \quad (2.4)$$

Si noti che in questo caso, nell'equazione di diffusione-aggregazione, come suggerito dall'equazione di Smoluchowski, perdiamo gli u_m che si sono attaccati formando oggetti più lunghi, ma ne acquistiamo di nuovi, perché una catena lunga j , aggregandosi ad una catena lunga $m - j$, ne forma una di lunghezza m . Sul bordo dei neuroni si ha una condizione di Neumann omogenea, così come accade nel problema per u_N , riportato di seguito:

$$\begin{cases} \frac{\partial u_N}{\partial t} = d_N \Delta_x u_N + \frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N, k < N, j < N} a_{j,k} u_j u_k \\ \frac{\partial u_N}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_0 \\ \frac{\partial u_N}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_j, \quad j = 1, \dots, M \\ u_N(x, 0) = 0. \end{cases} \quad (2.5)$$

In definitiva, sul bordo dei neuroni nasce soltanto β -amiloide in forma monomerică e all'istante iniziale si produce solo u_1 .

I d_j per $j = 1, \dots, M$ sono quantità positive che rappresentano i coefficienti di diffusione, assunti piccoli per j grande, in accordo col fatto che grandi aggregati faticano maggiormente a muoversi.

Gli $a_{i,j} = a_{j,i}$ sono invece i coefficienti di aggregazione. Si suppone $a_{N,N} = 0$, ovvero i grandi oligomeri non coagulano. Nelle simulazioni numeriche (per il lettore interessato si veda [1])

$$a_{i,j} = \alpha \frac{1}{ij}, \quad \text{dove } \alpha \in \mathbb{R}^+.$$

Pertanto due oggetti lunghi hanno un coefficiente di aggregazione più basso, in quanto la loro capacità di movimento è nettamente ridotta.

Notiamo che in (2.4) la prima equazione coincide con (2.2). Lo stesso accade per l'equazione di evoluzione presente in (2.3), in cui ovviamente il termine di guadagno è nullo. La condizione $j, k < N$ in (2.5) deve invece essere giustificata. Come abbiamo sottolineato sopra, u_N ha un significato diverso da u_j con $j = 1, \dots, N - 1$, in quanto non considera soltanto gli agglomerati di N monomeri, ma tiene anche conto di quelli con lunghezza maggiore di N . Per provare che l'equazione di evoluzione per u_N corrisponde all'equazione di Smoluchowski, dimostriamo allora che

$$\frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N, k < N, j < N} a_{j,k} u_j u_k = \frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N} a_{j,k} u_j u_k - u_N \sum_{j=1}^N a_{N,j} u_j. \quad (2.6)$$

Sapendo che u_N deve descrivere la somma delle densità di tutti gli agglomerati più lunghi di N , possiamo supporre che questi ultimi siano tutti caratterizzati dalle medesime proprietà di diffusione e che non coagulino tra loro. Questo significa che

- $d_i = d_N$ per $i \geq N$,

- $a_{i,j} = a_{N,j}$ per $i \geq N$. In particolare, se $i, j \geq N$, abbiamo

$$a_{i,j} = a_{N,j} = a_{N,N} = 0.$$

Pertanto, se $i \geq N$, l'equazione di Smoluchowski (2.2) diventa

$$\frac{\partial u_i}{\partial t} = d_N \Delta_x u_i - u_i \sum_{j=1}^{N-1} a_{N,j} u_j + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{i-1} a_{j,i-j} u_j u_{i-j}.$$

Applichiamo ora a entrambi i membri la sommatoria per $i \geq N$. Ponendo $v := \sum_{i \geq N} u_i$, otteniamo

$$\frac{\partial v}{\partial t} = d_N \Delta_x v - v \sum_{j=1}^{N-1} a_{N,j} u_j + \frac{1}{2} \sum_{i \geq N} \sum_{j=1}^{i-1} a_{j,i-j} u_j u_{i-j} := d_N \Delta_x v - A + \frac{1}{2} B.$$

Essendo $a_{N,N} = 0$, A è esattamente il secondo termine del secondo membro di (2.6). Ponendo $i = j + k$, $\frac{1}{2} B$ è uguale al primo termine. Dunque, ponendo $u_N = v$, abbiamo provato la validità di (2.6).

2.3 Un modello per l'interazione $A\beta/PrP^C$ nella malattia di Alzheimer

Nel modello esaminato nel lavoro [10], denotato d'ora in poi $A\beta/PrP^C$, si studia l'evoluzione della malattia di Alzheimer mediata dalla proteina prionica PrP^C . Nel modello ci si concentra sulla dinamica degli oligomeri di $A\beta$ e sulla loro interazione con fibrille di $A\beta$ e proteina prionica PrP^C . Non si tengono in considerazione fenomeni di depolarizzazione e di dinamiche interne dei polimeri, quali ad esempio frammentazione e possibile coagulazione. Inoltre si assume che ci sia soltanto una forma stabile per gli oligomeri, che è l'unica che interagisce con la PrP^C ed è in grado di formare placche critiche. Si considereranno quindi le seguenti quantità:

- $f(x, t) \geq 0$: densità delle placche insolubili di β -amiloide di taglia x al tempo t ,
- $u(t) \geq 0$: concentrazione degli oligomeri solubili di β -amiloide al tempo t ,

- $p(t) \geq 0$: concentrazione della proteina prionica solubile PrP^C al tempo t ,
- $b(t) \geq 0$: concentrazione del complesso formato da un oligomero di β -amiloide che si lega a una proteina PrP^C.

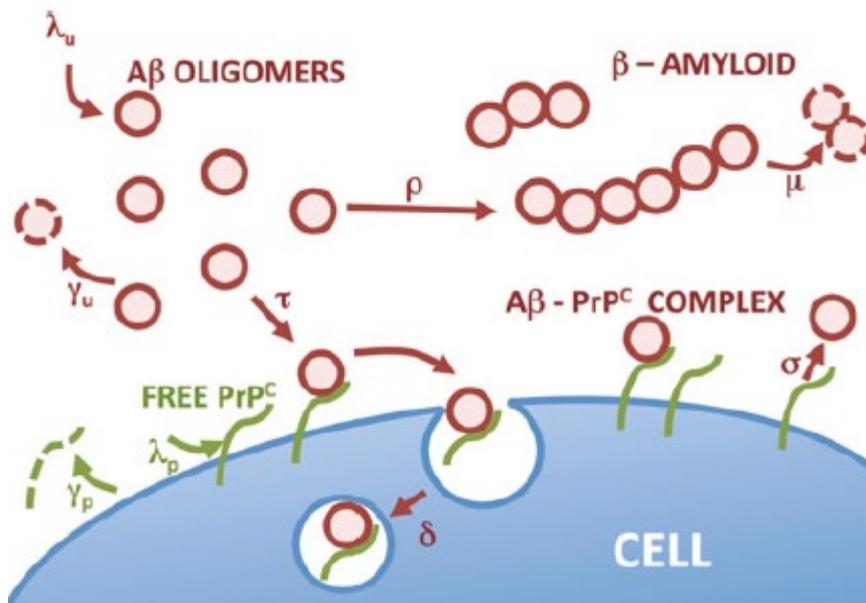
Le placche si formano dal raggruppamento di oligomeri di β -amiloide. La variabile astratta x rappresenta la dimensione dell'aggregato e appartiene all'intervallo $(x_0, +\infty)$, dove x_0 indica la dimensione critica sotto la quale le placche non possono formarsi. Nel lavoro gli aggregati vengono visti come fibrille che si allungano in una dimensione.

La velocità di aggregazione dipende dalla concentrazione di oligomeri solubili e dalle dimensioni degli agglomerati. Nel modello si indicherà con $\rho(x)$ la velocità di conversione degli oligomeri in placche. La dimensione x della placca sta pertanto ad indicare la massa degli oligomeri di β -amiloide che costituiscono il polimero. Assumiamo infatti che la massa di un oligomero sia data da un parametro $\varepsilon > 0$ sufficientemente piccolo. Allora il numero di oligomeri in una placca di massa $x > 0$ è dato da $\frac{x}{\varepsilon}$ e la soglia critica x_0 è pari a εn , dove n è il numero di oligomeri contenuti in una placca di dimensione critica. Le placche di amiloide si degradano ad una velocità non negativa μ , eventualmente dipendente dalla dimensione x della placca stessa.

Riportiamo nella seguente tabella tutti i parametri e le variabili che vengono utilizzati nel modello in merito agli oligomeri di β -amiloide, alla PrP^C e alle placche:

Parametro/variabile	Definizione
t	Tempo
x	Dimensione delle placche di β -amiloide
x_0	Dimensione critica delle placche di β -amiloide
n	Numero di oligomeri in una placca di dimensione x_0
ε	Massa di un oligomero
λ_u	Fonte di oligomeri di β -amiloide
γ_u	Velocità di degradazione degli oligomeri di β -amiloide
λ_p	Fonte di PrP ^C
γ_p	Velocità di degradazione della PrP ^C
τ	Velocità di legame tra oligomeri di β -amiloide e PrP ^C
σ	Velocità di scissione di $A\beta$ - \times -PrP ^C
δ	Velocità di degradazione di $A\beta$ - \times -PrP ^C
$\rho(x)$	Velocità di conversione degli oligomeri in placca
$\mu(x)$	Velocità di degradazione di una placca

Le concentrazioni totali di placche, oligomeri di β -amiloide, proteina prionica e complesso $A\beta$ - \times -PrP^C evolvono nel tempo secondo le velocità definite nella tabella. Rappresentiamo di seguito in maniera schematica questi processi:



Scriviamo ora le equazioni di evoluzione per le quattro quantità elencate sopra:

$$\frac{\partial}{\partial t} f(x, t) + u(t) \frac{\partial}{\partial x} [\rho(x) f(x, t)] = -\mu(x) f(x, t) \quad \text{su } (x_0, +\infty) \times (0, +\infty) \quad (2.7)$$

$$\dot{u} = \lambda_u - \gamma_u u - \tau u p + \sigma b - nN(u) - \frac{u}{\varepsilon} \int_{x_0}^{+\infty} \rho(x) f(x, t) dx \quad \text{su } (0, +\infty) \quad (2.8)$$

$$\dot{p} = \lambda_p - \gamma_p p - \tau u p + \sigma b \quad \text{su } (0, +\infty), \quad (2.9)$$

$$\dot{b} = \tau u p - \sigma b - \delta b \quad (0, +\infty). \quad (2.10)$$

In (2.8) il termine N rappresenta la velocità di formazione di una nuova placca di dimensione x_0 ottenuta da oligomeri di β -amiloide. Al fine di equilibrare questo termine, aggiungiamo la condizione al bordo

$$u(t) \rho(x_0) f(x_0, t) = N(u(t)), \quad t \geq 0. \quad (2.11)$$

L'integrale che si trova al secondo membro dell'equazione (2.8) è la polimerizzazione totale, ove $\frac{dx}{\varepsilon}$ conta il numero di oligomeri in un'unità di lunghezza dx .

Il problema viene completato con i dati iniziali

$$f(\cdot, t = 0) = f^{in} \geq 0 \quad \text{su } (x_0, +\infty) \quad (2.12)$$

$$u(t = 0) = u^{in} \geq 0, \quad p(t = 0) = p^{in} \geq 0 \quad \text{e} \quad b(t = 0) = b^{in} \geq 0. \quad (2.13)$$

Capitolo 3

Risultati analitici

In questo capitolo presentiamo i risultati analitici relativi ai due modelli studiati nella tesi. Nella prima sezione, dedicata al modello microscopico per la $A\beta$, si dimostra l'esistenza della soluzione del problema (2.3),(2.4),(2.5) per tutti i tempi, la sua unicità e la sua positività e si danno alcune stime asintotiche per la massa totale dei monomeri, degli oligomeri e delle placche. Nella seconda sezione, invece, si effettua un'analisi del modello $A\beta/\text{PrP}^C$. In particolare, si prova che il sistema costituito dalle equazioni (3.14), (3.15), (3.16), (3.17) ha un'unica soluzione globale non negativa e si studia la stabilità asintotica del suo unico punto di equilibrio.

3.1 Risultati per il modello microscopico $A\beta$

3.1.1 Esistenza e positività della soluzione

Enunciamo innanzitutto un teorema relativo all'esistenza di soluzioni classiche per sistemi di reazione-diffusione di cui ci serviremo in seguito per dimostrare alcuni risultati analitici riportati in questa sezione.

Sia Ω un insieme aperto regolare di \mathbb{R}^N il cui bordo $\partial\Omega$ è una varietà $(N-1)$ -dimensionale $C^{2+\alpha}$, con $\alpha \in (0, 1)$. Denotiamo con (x, t) un generico punto di $\mathbb{R}^N \times \mathbb{R}$, dove x rappresenta la coordinata spaziale e t quella temporale.

Sia $u = (u_1, \dots, u_N)$, con u_l quantità fisicamente misurabile per ogni $l = 1, \dots, N$.

Denotiamo con $d_1 > 0, \dots, d_N > 0$ i coefficienti di diffusione, tutti strettamente positivi

in quanto nel nostro modello diffondono tutte le componenti.

Indichiamo con la funzione $u_0 = (u_{01}, \dots, u_{0N})$ il dato iniziale. Sia

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

una funzione misurabile in (x, t) per ogni $u \in \mathbb{R}^N$. $F = (F_1, \dots, F_N)(x, t, u)$ modella una reazione chimica ed è tale che, per ogni insieme limitato $B \subset \bar{\Omega} \times [0, \infty) \times \mathbb{R}^N$, esiste una costante $L(B)$ per cui

$$|F(x, t, u)| \leq L(B) \quad \forall (x, t, u) \in B \quad (3.1)$$

$$|F(x, t, u) - F(x, t, v)| \leq L(B)|u - v| \quad \forall (x, t, u), (x, t, v) \in B. \quad (3.2)$$

Si cerca una soluzione $u = (u_1, \dots, u_N)(x_1, \dots, x_N, t) : \bar{\Omega} \times [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}^N$, del sistema di reazione-diffusione

$$\frac{\partial u_j}{\partial t} = d_j \Delta u_j + F_j(x, t, u) \quad \text{per } t > 0 \text{ e } j = 1, \dots, N \quad (3.3)$$

con le condizioni al bordo

$$\frac{\partial u_j}{\partial \nu}(x, t) = 0 \quad \forall x \in \partial\Omega \quad (3.4)$$

e condizione iniziale

$$u(x, 0) = u_0(x) \quad \forall x \in \Omega. \quad (3.5)$$

Allora vale il seguente teorema (si veda [20], pag. 111):

Teorema 3.1.1. *Sia $u_0 \in C^{2+\alpha}(\bar{\Omega})$ per un certo $\alpha \in (0, 1)$ tale che*

$$\frac{\partial u_0}{\partial \nu}(x) = 0 \quad \forall x \in \partial\Omega. \quad (3.6)$$

Se per ogni insieme limitato $B \subset \bar{\Omega} \times [0, \infty) \times \mathbb{R}^N$

$$|F(x, t, u) - F(y, s, v)| \leq L(B)[|x - y|^\alpha + |t - s|^{\frac{\alpha}{2}} + |u - v|] \quad (3.7)$$

$$\forall (x, t, u), (y, s, v) \in B \text{ e } L(B) \text{ costante,}$$

allora esiste $T_{max} > 0$ e $u \in C^{2+\alpha, 1+\alpha/2}(\bar{\Omega} \times [0, T_{max}))$ tale che

1. *u risolve il Problema di Cauchy (3.3), (3.4), (3.5);*
2. $\lim_{t \rightarrow T_{max}} \|u(t)\|_{L^\infty(\Omega)} = \infty.$

Prima di accennare la dimostrazione del teorema, che si basa sul concetto di soluzione debole, diamo alcune definizioni preliminari.

Definizione 3.1. Sia (X, Σ, μ) uno spazio di misura e B uno spazio di Banach. Innanzitutto, una funzione semplice è una somma finita della forma

$$s(x) = \sum_{i=1}^n \chi_{E_i}(x) b_i,$$

dove gli E_i sono insiemi disgiunti della σ -algebra Σ , i b_i sono elementi distinti di B e χ_{E_i} è la funzione caratteristica di E_i . Se $\mu(E_i)$ è finita quando $b_i \neq 0$, allora la funzione semplice è integrabile, con integrale definito da

$$\int_X s(x) d\mu = \sum_{i=1}^n \mu(E_i) b_i.$$

Una funzione misurabile $f : X \rightarrow B$ è integrabile secondo Bochner se esiste una successione di funzioni semplici integrabili s_n tale che

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \int_X \|f - s_n\|_B d\mu = 0.$$

In tal caso, l'integrale di Bochner è definito da

$$\int_X f d\mu = \lim_{n \rightarrow \infty} \int_X s_n d\mu.$$

Osservazione 13. L'integrale di Bochner estende la definizione di integrale di Lebesgue a funzioni che prendono valori in uno spazio di Banach.

Definizione 3.2. Sia $T \in (0, \infty]$. Una soluzione debole $E_{\infty,0,T}$ del problema (3.3), (3.4), (3.5) per il dato iniziale $u_0 \in L^\infty(\Omega, \mathbb{R}^n)$ nell'intervallo di tempo $[0, T)$ è una funzione misurabile

$$u : (x, t) \in \Omega \times (0, T) \rightarrow u(x, t) \in \mathbb{R}^N$$

con le seguenti proprietà:

- $u(\cdot, t) \in L^\infty(\Omega)$ e $\sup\{\|u(\cdot, s)\|_\infty \mid s \in (0, t)\} < \infty \quad \forall t \in (0, T)$,
- $u(\cdot, t) = P(t)u_0 + \int_0^t P(t-s)F(\cdot, s, u(\cdot, s))ds \quad \forall t \in (0, T)$, dove

$$(P(t)u_0)(x) = u(x, t) \quad \forall x \in \Omega, t \in [0, \infty)$$

e l'integrale è un integrale di Bochner assolutamente convergente in $L^\infty(\Omega)$.

Idea della dimostrazione del teorema 3.1.1: La prova del teorema 3.1.1 procede per steps, mostrando dapprima l'esistenza di soluzioni deboli per il problema di Cauchy d'interesse e poi quella di soluzioni classiche, per la quale sono richieste ipotesi aggiuntive. Elenchiamo allora i passi, ma senza entrare nei dettagli, poiché essi esulano dallo scopo di questa tesi.

Sotto le ipotesi per Ω e per F presentate nella premessa del teorema, si dimostra che:

- i) per ogni funzione iniziale $u_0 \in L^\infty(\Omega, \mathbb{R}^N)$, il problema a valori iniziali (3.3), (3.4), (3.5) ha un'unica soluzione debole $E_{\infty,0,T}$ nell'intervallo $[0,T)$,
- ii) considerando il tempo di esistenza T come funzionale del dato iniziale $u_0 \in L^\infty(\Omega, \mathbb{R}^N)$, $T=T(u_0)$ soddisfa

$$\inf\{T(u_0)|u_0 \in L^\infty(\Omega, \mathbb{R}^N), \|u_0\|_\infty \leq U_0\} > 0 \quad \forall U_0 \in [0, \infty),$$

- iii) servendosi di quanto provato in ii), vale la tesi 2 del teorema, ovvero il tempo di esistenza T può essere scelto massimale.

Con l'aggiunta di ipotesi di regolarità del dato iniziale u_0 , quali (3.6) e $u_0 \in C^{2+\alpha}(\bar{\Omega})$, e dell'ipotesi (3.7) per F , si prova che

- iv) la soluzione debole u è anche regolare, nello specifico $u \in C^{2+\alpha, 1+\alpha/2}(\bar{\Omega} \times [0, T_{max}))$.

Per il lettore interessato allo svolgimento puntuale della prova, rimandiamo a [20], pag.112.

Il teorema 3.1.1 ci occorre per dimostrare che il problema (2.3), (2.4), (2.5) ammette una soluzione in senso classico. Per provare questo risultato, si passa attraverso un problema intermedio, definito di seguito.

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

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

e

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

Ponendo $v_1 := u_1 - g$ e $v_m := u_m$ per $m > 1$, (2.3),(2.4),(2.5), mediante sostituzione e semplici calcoli, diventano rispettivamente

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial v_1}{\partial t} = d_1 \Delta_x v_1 - v_1 \left(a_{1,1} v_1 + \sum_{j=2}^N a_{1,j} v_j + 2a_{1,1} g \right) + \\ \quad d_1 \Delta_x g - a_{1,1} g^2 - g \sum_{j=2}^N a_{1,j} v_j \\ \frac{\partial v_1}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_0 \\ \frac{\partial v_1}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_j, \quad j = 1, \dots, M \\ v_1(x, 0) = U_1(x) - g(x), \quad x \in \Omega, \end{array} \right. \quad (3.8)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial v_m}{\partial t} = d_m \Delta_x v_m - v_m \left(\sum_{j=1}^N a_{m,j} v_j + a_{m,1} g \right) + \\ \quad \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} v_j v_{m-j} + a_{1,m-1} g v_{m-1} \\ \frac{\partial v_m}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_0 \\ \frac{\partial v_m}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_j, \quad j = 1, \dots, M \\ v_m(x, 0) = 0 \end{array} \right. \quad (3.9)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial v_N}{\partial t} = d_N \Delta_x v_N + \frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N} a_{j,k} v_j v_k + g a_{1,N-1} v_{N-1} \\ \frac{\partial v_N}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_0 \\ \frac{\partial v_N}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_j, \quad j = 1, \dots, M \\ v_N(x, 0) = 0 \end{array} \right. \quad (3.10)$$

Proposizione 3.1.2. *Esiste $\tau_{max} > 0$ tale che il problema (3.8),(3.9),(3.10) ammette una soluzione classica locale e massimale v tale che*

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

Dimostrazione. La dimostrazione della proposizione segue dal teorema 3.1.1. In questo caso

$$F_1 = -v_1(a_{1,1}v_1 + \sum_{j=2}^N a_{1,j}v_j + 2a_{1,1}g) + d_1\Delta_x g - a_{1,1}g^2 - g \sum_{j=2}^N a_{1,j}v_j,$$

$$F_m = -v_m \left(\sum_{j=1}^N a_{m,j} v_j + a_{m,1} g \right) + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} v_j v_{m-j} + a_{1,m-1} g v_{m-1} \quad \text{per } 1 < m < N,$$

$$F_N = \frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N} a_{j,k} v_j v_k + g a_{1,N-1} v_{N-1}.$$

□

Osservazione 14. Dalla proposizione 3.1.2 si conclude che anche il problema (2.3),(2.4),(2.5) ammette una soluzione classica.

Diamo ora un risultato concernente la positività di questa soluzione, che sarà dimostrato utilizzando il teorema del confronto, conseguenza del principio di massimo parabolico presentato nel Capitolo 1:

Proposizione 3.1.3. *Data $u = (u_1, \dots, u_N)$ soluzione del problema (2.3),(2.4),(2.5), allora $u_m > 0$ in $\bar{\Omega} \times (0, \tau_{max})$ per $m = 1, \dots, N$.*

Dimostrazione. La dimostrazione si svolge procedendo per induzione su m .

- **Caso $m=1$:** Per come è stato definito il problema (2.3), siamo nelle condizioni di poter applicare il teorema del confronto 1.1.17, in cui prendiamo $u = 0$ e $v = u_1$. Deduciamo allora che deve valere $u_1 \equiv 0$ oppure $u_1 > 0$. Ma u_1 soddisfa su $\partial\Omega_j$ le condizioni al bordo di Neumann non omogenee, per cui non può essere identicamente nulla. Ne segue che $u_1 > 0$.
- **Caso $1 < m < N$:** Per ipotesi induttiva supponiamo esista $m < N$ tale che $u_1 > 0, \dots, u_{m-1} > 0$. Proviamo $u_m > 0$. Definiamo

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

L'ipotesi induttiva afferma che u_j e u_{m-j} sono quantità positive per $j = 1, \dots, m-1$, da cui si deduce che $F_m(x, t, 0) \geq 0$.

Dalla definizione del problema (2.4), si ha che

- $\frac{\partial u_m}{\partial \nu} = 0$,
- $u_m(x, 0) = 0$,

iii) $\frac{\partial u_m}{\partial t} - d_m \Delta_x u_m - F_m(x, t, 0) \leq F_m(x, t, 0)$, poiché il primo membro è uguale a 0, mentre il secondo, come abbiamo visto, è una quantità non negativa. Utilizzando allora il teorema del confronto 1.1.17, si ha che u_m è identicamente nulla oppure è una quantità positiva. Supponiamo per assurdo $u_m = 0$. Andando a sostituire in (2.4), si ottiene

$$\frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} u_j u_{m-j} = 0,$$

da cui $u_j u_{m-j} = 0$. Questo è assurdo, in quanto contraddice l'ipotesi induttiva. Dunque $u_m > 0$.

- **Caso $m=N$:** La prova è analoga al caso precedente. Per ipotesi induttiva si suppone che $u_1 > 0, \dots, u_{N-1} > 0$. Vogliamo provare $u_N > 0$. Definiamo

$$F_N(x, t, y) := \frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N, k, j < N} a_{j,k} u_j u_k.$$

e sottolineiamo che, in particolare, $F_N(x, t, 0) \geq 0$. Per come abbiamo definito il problema (2.5), si ha

- i) $\frac{\partial u_N}{\partial t} = 0$
- ii) $u_N(x, 0) = 0$
- iii) $\frac{\partial u_N}{\partial t} - d_N \Delta_x u_N - F_N(x, t, 0) \leq F_N(x, t, 0)$, poiché il primo membro è nullo e il secondo è non negativo per ipotesi induttiva.

Utilizzando nuovamente il teorema del confronto 1.1.17, si ha $u_N \geq 0$. Se, per assurdo, ponessimo $u_N = 0$, andando a sostituire in (2.5) avremmo

$$0 = \frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N, j, k < N} a_{j,k} u_j u_k,$$

da cui $u_j u_k = 0$, affermazione che contraddice l'ipotesi induttiva. Pertanto anche $u_N > 0$.

□

Osservazione 15. Il fatto che la soluzione sia positiva è la richiesta matematica fondamentale da soddisfare affinché il modello sia sostenibile. Dal punto di vista medico,

è infatti ovvio che le u_m per $m = 1, \dots, N$ siano positive, in quanto stiamo parlando di concentrazioni molari.

Proposizione 3.1.4. *Si ha $\tau_{max} = +\infty$.*

Dimostrazione. La dimostrazione si effettua per assurdo. Affermiamo pertanto che $\tau_{max} < +\infty$, da cui, utilizzando il teorema 3.1.1, abbiamo

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

Dimostriamo di seguito, facendo vedere che le u_j per $j = 1, \dots, N$ sono limitate, che

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

dove $C > 0$. Da questo si otterrà l'assurdo e seguirà la tesi.

Procediamo per induzione sulle componenti di u . Definiamo una funzione $g \in C^2(\bar{\Omega})$, senza perdere di generalità non negativa, tale che

$$\frac{\partial g}{\partial \nu} = 1 \quad \text{su } \partial\Omega_0 \quad e \quad \frac{\partial g}{\partial \nu} = 1 \quad \text{su } \partial\Omega_j, \quad j = 1, \dots, M.$$

- **Caso $m=1$:** Definiamo

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

$$u_0 := g + Ct,$$

$$v_1 := u_1 - u_0.$$

Dal problema (2.3), essendo $u_1 = v_1 + u_0$, si ottiene

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

Definiamo la quantità

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

Allora, andando a sostituire h nel sistema e notando che $\frac{\partial u_0}{\partial t} = C$, si ottiene

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

Ciò significa che v_1 è soluzione della disequazione $(L + h)[v_1] \geq 0$, dove L è un operatore parabolico e h è non positiva. Possiamo allora utilizzare i principi di massimo riportati nel Capitolo 1 e affermare che o $v_1 \leq 0$ in $[0, \tau]$ con $\tau < \tau_{max}$, oppure, se il massimo di v_1 è non negativo, per il teorema 1.1.14 esso è assunto sul bordo parabolico di $\bar{\Omega} \times [0, \tau]$. Per il teorema 1.1.15 il massimo, però, non può trovarsi su $\partial\Omega \times (0, \tau]$, poiché in questa parte di bordo $\frac{\partial v_1}{\partial \nu} \leq 0$. Pertanto

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

e

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

Abbiamo dunque dimostrato che, in $[0, \tau_{max})$, u_1 è limitata.

- **Caso $1 < m < N$:** Come ipotesi induttiva supponiamo che, per $t \in (0, \tau_{max})$, u_1, \dots, u_{m-1} siano limitate, ovvero che valga la disuguaglianza

$$u_j(\cdot, t) \leq C_j \quad \text{per } j = 1, \dots, m-1.$$

Proviamo che anche u_m è limitata. Prendiamo

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

$$u_0 := g + Ct,$$

$$v_m := u_m - u_0.$$

Dal problema (2.4) si ottiene

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

In questo caso poniamo h la quantità

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

Otteniamo allora

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

Analogamente al caso precedente, utilizzando il principio di massimo e il risultato sulla positività della derivata normale al bordo, otteniamo la tesi.

- **Caso $m=N$:** In questo caso per ipotesi induttiva u_1, \dots, u_{N-1} sono limitate, per cui

$$u_j(\cdot, t) \leq C_j \quad \text{per } j = 1, \dots, N-1.$$

Definiamo

$$C \geq d_N |\Delta_x u_0| + \frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N, j, k < N} a_{j,k} C_j C_k$$

$$u_0 = g + Ct$$

$$v_N := u_N - u_0$$

Otteniamo il problema

$$\begin{cases} \frac{\partial v_N}{\partial t} = d_N \Delta_x v_N + \frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N, j, k < N} a_{j,k} u_j u_k + d_N \Delta_x u_0 - \frac{\partial u_0}{\partial t} \\ \frac{\partial v_N}{\partial \nu} = -1 \text{ su } \partial \Omega_0 \\ \frac{\partial v_N}{\partial \nu} = -1 \text{ su } \partial \Omega_j, \quad j = 1, \dots, M \\ v_N(x, 0) = -g(x), \quad x \in \Omega \end{cases}$$

Qui notiamo che la quantità che nei casi precedenti avevamo denotato con h è identicamente nulla.

Si ha:

$$\begin{aligned} d_N \Delta_x v_N - \frac{\partial v_N}{\partial t} &= -d_N \Delta_x u_0 + C - \frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N, j, k < N} a_{j,k} u_j u_k \\ &\geq -d_N |\Delta_x u_0| + C - \frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N, j, k < N} a_{j,k} C_j C_k \geq 0 \end{aligned}$$

e dunque si può concludere la limitatezza di u_N come fatto nei casi precedenti.

□

Osservazione 16. Questa proposizione afferma che la soluzione esiste per tutti i tempi positivi, il che è ragionevole anche dal punto di vista biologico.

3.1.2 Stime asintotiche

Studiare stime asintotiche (cioè per tempi infiniti) può apparentemente sembrare incoerente con l'obiettivo di modellizzare lo stadio iniziale della malattia di Alzheimer. In realtà, come abbiamo già osservato nel capitolo precedente descrivendo il modello, possiamo pensare a un'osservazione in vivo di qualche settimana, mentre l'intervallo cruciale dall'insorgere della malattia alla formazione di placche senili può essere dell'ordine di ore. Poiché quest'ultimo è rappresentato da un intervallo di lunghezza unitario, il tempo di osservazione di alcune settimane diventa un intervallo molto lungo dal punto di vista matematico, che, per semplicità, può essere identificato con un intervallo infinito.

In questa sezione forniamo allora alcune stime asintotiche, relative alla massa di monomeri, oligomeri solubili e placche. Per le loro dimostrazioni risulteranno utili il principio di massimo parabolico introdotto nel capitolo 1 e alcuni strumenti classici, come il teorema della divergenza e il lemma di Gronwall.

Proposizione 3.1.5. *Per ogni $T > 0$ si ha*

$$\lambda_T := \inf_{\Omega \times (T, \infty)} u_N > 0. \quad (3.11)$$

Inoltre

$$\Phi_N(t) := \int_{\Omega} u_N(x, t) dx \rightarrow l \in (0, \infty] \quad \text{per } t \rightarrow \infty, \quad (3.12)$$

dove

$$\int_{\Omega} u_N(x, t) dx = \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} u_N(x, t) dx.$$

Dimostrazione. Innanzitutto, dalla definizione del problema (2.5), otteniamo

$$d_N \Delta_x u_N - \frac{\partial u_N}{\partial t} = -\frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N, k, j < N} a_{j,k} u_j u_k \leq 0,$$

pertanto possiamo applicare il principio di massimo parabolico alla funzione $-u_N$. Dalla proposizione 3.1.3, è chiaro che

$$\min_{\bar{\Omega}} u_N(\cdot, T) > 0.$$

Sia $t > T$ arbitrario. Il principio di massimo parabolico 1.1.9 afferma che il minimo di u_N su $\bar{\Omega} \times [T, t]$ deve essere raggiunto sul bordo parabolico

$$\bar{\Omega} \times \{T\} \cup \partial\Omega \times [T, t].$$

Ma per il teorema 1.1.15 esso non può trovarsi in un punto del bordo $\partial\Omega$, poiché la derivata normale di u_N è ivi nulla per come abbiamo definito il problema (2.5). Pertanto u_N prende il suo minimo al tempo T . Segue che

$$\min_{\bar{\Omega} \times [T, t]} u_N = \min_{\bar{\Omega}} u_N(\cdot, T) > 0,$$

da cui, per l'arbitrarietà di t , segue la tesi (3.11).

Dimostriamo ora la seconda tesi della proposizione. Si noti che Φ_N è una funzione continuamente differenziabile, per cui, per $t > 1$, dal problema (2.5) si ottiene

$$\Phi'_N = \frac{\partial}{\partial t} \Phi_N = \int_{\Omega} \frac{\partial u_N}{\partial t} dx = d_N \int_{\Omega} \Delta u_N dx + \frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N, k, j < N} a_{j,k} \int_{\Omega} u_j u_k dx.$$

Per il teorema della divergenza

$$\int_{\Omega} \Delta u_N dx = \int_{\Omega} \nabla \cdot \nabla u_N dx = \int_{\partial \Omega} \frac{\partial u_N}{\partial \nu} ds = 0,$$

pertanto

$$\Phi'_N = \frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N, k, j < N} a_{j,k} \int_{\Omega} u_j u_k dx > 0.$$

Abbiamo quindi dimostrato che Φ_N ha derivata positiva, ovvero è una funzione monotona strettamente crescente. Essa, allora, ammette limite in ogni punto del suo dominio. \square

Osservazione 17. (3.11) significa che, pur prendendo un tempo T molto piccolo, esistono delle placche di β -amoloide. C'è corrispondenza tra questo risultato matematico e quanto è noto dai dati medici, secondo i quali le placche si formano con una rapidità elevata, dell'ordine di qualche ora (si vedano le evidenze sperimentali presentate in [14]).

Proposizione 3.1.6. *Definiamo la massa totale degli oligomeri solubili come*

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

Allora, per $t > 1$, esiste $a > 0$ per cui vale la disuguaglianza

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

dove \mathcal{H}^{n-1} è la misura di Hausdorff $(n-1)$ -dimensionale concentrata sui bordi dei neuroni $\partial \Omega_j$ per $j = 1, \dots, M$.

Dimostrazione. Sia $m = 1, \dots, N-1$. Moltiplichiamo per m l'equazione per u_m presente nei problemi (2.3) e (2.4) ed effettuiamo la sommatoria per $m = 1, \dots, N-1$. Otteniamo

$$\frac{\partial}{\partial t} \sum_{m=1}^{N-1} m u_m = \Delta_x \sum_{m=1}^{N-1} d_m m u_m - \sum_{m=1}^{N-1} \sum_{j=1}^N m a_{m,j} u_m u_j + \frac{1}{2} \sum_{m=2}^{N-1} \sum_{j=1}^{m-1} m a_{j,m-j} u_j u_{m-j}$$

$$\leq \Delta_x \sum_{m=1}^{N-1} d_m m u_m - \sum_{m=1}^{N-1} m a_{m,N} u_m u_N.$$

Integrando per $x \in \Omega$ la disuguaglianza ottenuta, si ha

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_{\Omega} \sum_{m=1}^{N-1} m u_m dx \leq \sum_{m=1}^{N-1} \int_{\Omega} \Delta_x d_m m u_m dx - \sum_{m=1}^{N-1} \int_{\Omega} m a_{m,N} u_m u_N dx.$$

Utilizzando il teorema della divergenza e ricordando le condizioni iniziali

$$\frac{\partial u_1}{\partial \nu} = \psi_j \quad \text{su } \partial\Omega_j \text{ per } j = 1, \dots, M$$

$$\frac{\partial u_m}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_j \text{ per } j = 1, \dots, M \text{ e } m = 2, \dots, N-1,$$

abbiamo

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

Pertanto

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

da cui, ponendo $a := \min\{a_{m,N}, m = 1, \dots, N-1\} > 0$ e ricordando (3.11), per $t > 1$ vale

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

Dal lemma Di Gronwall segue la tesi. □

Dimostriamo ora una stima per la massa totale dei monomeri.

Proposizione 3.1.7. *Definiamo*

$$\phi_1(t) := \int_{\Omega} u_1(x, t) dx.$$

Allora, per t grande, vale

$$0 < \phi_1^2(t) < \frac{d_1}{a_{1,1}|\Omega|}S,$$

dove

$$S := \sum_{j=1}^M S_j \quad \text{e} \quad S_j := \int_{\partial\Omega_j} \psi_j d\mathcal{H}^{n-1}.$$

Dimostrazione. Notiamo prima di tutto che $\phi_1^2(t) > 0$. Questa quantità non può infatti annullarsi, poiché, dalla proposizione 3.1.3, sappiamo che u_1 è positiva.

ϕ_1 è una funzione continuamente differenziabile. Dalla definizione del problema (2.3), otteniamo

$$\phi_1'(t) = \int_{\Omega} \frac{\partial u_1}{\partial t} dx = d_1 \int_{\Omega} \Delta_x u_1 dx - a_{1,1} \int_{\Omega} u_1^2 dx - \sum_{j=2}^N a_{1,j} \int_{\Omega} u_1 u_j dx,$$

dove, per il teorema della divergenza,

$$d_1 \int_{\Omega} \Delta_x u_1 dx = \frac{d_1}{|\Omega|} \int_{\Omega} \nabla \cdot \nabla u_1 dx = \frac{d_1}{|\Omega|} \sum_{j=1}^M \int_{\partial\Omega_j} \psi_j d\mathcal{H}^{n-1}.$$

Pertanto

$$\begin{aligned} \phi_1'(t) &= \frac{d_1}{|\Omega|} \sum_{j=1}^M S_j - a_{1,1} \int_{\Omega} u_1^2 dx - \sum_{j=2}^N a_{1,j} \int_{\Omega} u_1 u_j dx = \\ &= a_{1,1} \left(\frac{d_1}{a_{1,1}|\Omega|} S - \int_{\Omega} u_1^2 dx \right) - \sum_{j=2}^N a_{1,j} \int_{\Omega} u_1 u_j dx. \end{aligned} \quad (3.13)$$

D'ora in poi indicheremo con α la quantità $\frac{d_1}{a_{1,1}|\Omega|}$.

Per la disuguaglianza di Cauchy-Schwarz

$$\phi_1'(t) \leq a_{1,1}(\alpha S - \phi_1^2(t)) - \sum_{j=2}^N a_{1,j} \int_{\Omega} u_1 u_j dx.$$

Analizziamo di seguito i casi possibili.

- $\phi_1(0) > \sqrt{\alpha S}$. In tal caso

$$\alpha S - \phi_1^2(0) < 0 \Rightarrow \phi_1'(0) < 0.$$

Inoltre

$$\phi_1'(t) < 0 \text{ fintanto che } \phi_1(t) > \sqrt{\alpha S}.$$

Definiamo

$$T := \sup\{t > 0 : \phi_1(s) > \sqrt{\alpha S}, s \in [0, t)\}.$$

L'obiettivo è dimostrare che T è finito e che $\phi_1(t) < \sqrt{\alpha S}$ in un intorno destro di T . Sia per assurdo $T = \infty$. Per (3.11), prendendo $t > 1$, abbiamo

$$\lambda_1 := \inf_{\Omega \times (1, \infty)} u_N > 0,$$

da cui

$$\int_{\Omega} u_1 u_N dx \geq \int_{\Omega} u_1 \lambda_1 dx = \lambda_1 \int_{\Omega} u_1 dx = \lambda_1 \phi_1(t) > \lambda_1 \sqrt{\alpha S} > 0.$$

Segue allora

$$\phi_1'(t) \leq a_{1,1}(\alpha S - \phi_1^2(t)) - \sum_{j=2}^{N-1} a_{1,j} \int_{\Omega} u_1 u_j dx - a_{1,N} \lambda_1 \sqrt{\alpha S},$$

da cui, per la negatività dei termini del secondo membro della disuguaglianza,

$$\phi_1'(t) \leq -a_{1,N} \lambda_1 \sqrt{\alpha S}.$$

Questo implica che $\lim_{t \rightarrow \infty} \phi_1(t)$, che esiste perché ϕ_1 è monotona strettamente decrescente, sarà uguale a $-\infty$, il che è assurdo.

Ovviamente, $\phi_1(T) = \sqrt{\alpha S}$, da cui

$$\phi_1'(T) \leq - \sum_{j=2}^N a_{1,j} \int_{\Omega} u_1 u_j dx,$$

dove questa quantità è strettamente negativa per la proposizione 3.1.3. Ne deriva che $\phi_1(t) < \sqrt{\alpha S}$ in un intorno destro di T . Con un procedimento analogo si può mostrare che $\phi_1(t) < \sqrt{\alpha S}$ quando $t > T$. Infatti, prendendo

$$T_1 := \sup\{t > T : \phi_1(s) < \sqrt{\alpha S}, s \in [T, t)\} < \infty,$$

abbiamo

$$\phi_1(T_1) = \sqrt{\alpha S} \quad e \quad \phi_1'(T_1) < 0,$$

il che porta a una contraddizione, in quanto, sotto queste condizioni, si dovrebbe avere $\phi_1(t) < \sqrt{\alpha S}$ in un intorno destro di T_1 e questo è assurdo per la definizione di T_1 .

- $\phi_1(0) < \sqrt{\alpha S}$. Per dimostrare la tesi in questo caso è sufficiente ripetere l'ultima parte del ragionamento fatto sopra.
- $\phi_1(0) = \sqrt{\alpha S}$. Qui dobbiamo distinguere due sottocasi, a seconda che $\phi_1'(0)$ si annulli o meno.
 - i) Supponiamo $\phi_1(0) = \sqrt{\alpha S}$ e $\phi_1'(0) \neq 0$. Si ricade in uno dei casi precedentemente affrontati.
 - ii) Siano $\phi_1(0) = \sqrt{\alpha S}$ e $\phi_1'(0) = 0$. Sostituendo $\phi_1'(0) = 0$ in (3.13) e ricordando la condizione iniziale $u_m(\cdot, 0) = 0$ per $m > 1$, otteniamo

$$0 = a_{1,1} \left(\alpha S - \int_{\Omega} u_1^2(x, 0) dx \right),$$

ovvero

$$\alpha S = \int_{\Omega} u_1^2(x, 0) dx.$$

Contemporaneamente, essendo $\phi_1(0) = \sqrt{\alpha S}$, elevando al quadrato

$$\alpha S = \left(\int_{\Omega} u_1(x, 0) dx \right)^2.$$

L'uguaglianza che ne deriva

$$\int_{\Omega} u_1^2(x, 0) dx = \left(\int_{\Omega} u_1(x, 0) dx \right)^2$$

è possibile soltanto se $u_1(x, 0)$ è una costante, il che contraddice le ipotesi di Neumann fatte sui bordi dei neuroni $\partial\Omega_j$ per $j = 1, \dots, M$.

□

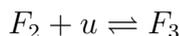
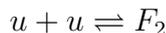
3.2 Risultati per il modello $A\beta/PrP^C$

In questa sezione descriviamo i risultati analitici riguardanti il modello $A\beta/PrP^C$, soffermandoci sul caso in cui la velocità di polimerizzazione e quella di degradazione

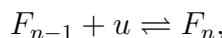
siano costanti, ovvero indipendenti dalla dimensione della placca coinvolta nel processo. Si è assunto dunque $\rho(x) := \rho > 0$ e $\mu(x) := \mu > 0$. Dal punto di vista biologico questo approccio è senza dubbio meno realistico di quello in cui le velocità vengono condizionate dalla grandezza della placca, ma risulta più trattabile a livello di studio analitico.

Senza perdere di generalità si pone inoltre $\varepsilon = 1$, dove ricordiamo che ε è il parametro utilizzato per indicare la massa di un oligomero.

Per quanto riguarda la formazione di placche critiche di β -amiloide, per la quale si ammette un'ipotesi di pre-equilibrio di seguito illustrata, si considera $N(u) = \alpha u^n$, dove $\alpha > 0$ rappresenta la velocità di formazione. Indicando con F_i gli aggregati di i -oligomeri per $i = 2, \dots, n$, si hanno le $n - 1$ reazioni



...



ognuna delle quali avviene con coefficiente di velocità K_i . Prendendo tutte le equazioni all'equilibrio, si ha

$$F_2 = K_2 u^2,$$

$$F_3 = K_3 F_2 u = K_3 K_2 u^3,$$

...

$$F_n = \underbrace{K_n \cdots K_2}_{\alpha} u^n = \alpha u^n.$$

Si assume che le fibrille, una volta divenute di lunghezza n , raggiungano una struttura stabile. Non si considerano le loro reazioni inverse, ma, come già sottolineato nella descrizione del modello, esclusivamente la loro polimerizzazione. È possibile allora trasformare il problema (2.7),(2.8),(2.9),(2.10) con condizione al bordo (2.11) in un sistema di quattro equazioni differenziali. Infatti, integrando (2.7) su $(x_0, +\infty)$ e ricordando che ρ è costante, otteniamo l'equazione

$$\frac{d}{dt} \int_{x_0}^{+\infty} f(x, t) dx - u(t) \rho f(x_0, t) = -\mu \int_{x_0}^{+\infty} f(x, t) dx,$$

la quale, ponendo

$$A(t) = \int_{x_0}^{+\infty} f(x, t) dx,$$

diventa

$$\frac{d}{dt} A(t) - u(t) \rho f(x_0, t) = -\mu A(t).$$

Poiché $N(u) = \alpha u^n$ e $\varepsilon = 1$, il problema diviene

$$\dot{A} = \alpha u^n - \mu A \quad (3.14)$$

$$\dot{u} = \lambda_u - \gamma_u u - \tau u p + \sigma b - n \alpha u^n - u \rho A \quad (3.15)$$

$$\dot{p} = \lambda_p - \gamma_p p - \tau u p + \sigma b \quad (3.16)$$

$$\dot{b} = \tau u p - \sigma b - \delta b. \quad (3.17)$$

La quantità

$$M(t) = \int_{x_0}^{+\infty} x f(x, t) dx$$

rappresenta la massa delle placche di β -amiloide e soddisfa un'equazione che può essere risolta in maniera indipendente. Infatti, moltiplicando (2.7) per x e integrando in dx tra x_0 e $+\infty$, si ottiene

$$\frac{d}{dt} \int_{x_0}^{+\infty} x f(x, t) dx + u(t) \int_{x_0}^{+\infty} x \frac{\partial}{\partial x} [\rho(x) f(x, t)] dx = -\mu \int_{x_0}^{+\infty} x f(x, t) dx.$$

Svolgendo per parti l'integrale del secondo termine del primo membro, abbiamo

$$\frac{d}{dt} M(t) - u(t) x_0 \rho f(x, t) - \rho u(t) \int_{x_0}^{+\infty} f(x, t) dx = -\mu M(t).$$

Utilizzando la condizione (2.11), dove $N = \alpha u^n$, e ricordando che $x_0 = \varepsilon n$, dove $\varepsilon = 1$, otteniamo quindi

$$\dot{M} = n \alpha u^n + \rho u A - \mu M. \quad (3.18)$$

Per le quantità A ed M diamo le condizioni iniziali

$$A^{in} = \int_{x_0}^{+\infty} f^{in}(x) dx$$

$$M^{in} = \int_{x_0}^{+\infty} x f^{in}(x) dx,$$

mentre quelle per u , p e b restano invariate rispetto alle (2.13).

3.2.1 Esistenza e unicità della soluzione globale

Utilizzando tecniche classiche proprie della teoria delle equazioni differenziali ordinarie, si dimostra che il problema (3.14),(3.15),(3.16),(3.17) ammette un'unica soluzione globale non negativa.

Proposizione 3.2.1. *Assumiamo che $\lambda_u, \lambda_p, \gamma_u, \gamma_p, \tau, \sigma, \delta, \rho$ e μ siano positivi. Sia $n \geq 1$ un intero. Per ogni condizione iniziale $(A^{in}, u^{in}, p^{in}, b^{in}) \in \mathbb{R}_+^4$ esiste un'unica soluzione limitata non negativa per il sistema (3.14),(3.15),(3.16),(3.17) definita per tutti i tempi $t > 0$. In altre parole, indicando con $C_b^1(\mathbb{R}_+^4)$ l'insieme delle funzioni C^1 e limitate in \mathbb{R}_+^4 , la soluzione $(A, u, p, b) \in C_b^1(\mathbb{R}_+^4)$ e rimane nel sottoinsieme stabile*

$$S = \left\{ (A, u, p, b) \in \mathbb{R}_+^4 : nA + u + p + 2b \leq nA^{in} + u^{in} + p^{in} + 2b^{in} + \frac{\lambda}{m} \right\}, \quad (3.19)$$

dove

$$\lambda = \lambda_u + \lambda_p \quad \text{e} \quad m = \min\{\mu, \gamma_u, \gamma_p, \delta\}.$$

Inoltre, prendendo $M^{in} = M(t=0) \geq 0$, esiste un'unica soluzione non negativa M per l'equazione (3.18) definita per tutti i tempi positivi.

Dimostrazione. Sia $F : \mathbb{R}^4 \rightarrow \mathbb{R}^4$ così definita:

$$F(A, u, p, b) = \begin{pmatrix} F_1 := \alpha u^n - \mu A \\ F_2 := \lambda_u - \gamma_u u - \tau u p + \sigma b - \alpha n u^n - \rho u A \\ F_3 := \lambda_p - \gamma_p p - \tau u p + \sigma b \\ F_4 := \tau u p - \sigma b - \delta b \end{pmatrix}$$

F è C^1 e localmente lipschitziana su \mathbb{R}^4 . Inoltre, se $(A, u, p, b) \in \mathbb{R}_+^4$, allora, avendo supposto che i parametri siano tutti positivi, $F_1 \geq 0$ quando $A = 0$, $F_2 \geq 0$ quando $u = 0$, $F_3 \geq 0$ quando $p = 0$ e $F_4 \geq 0$ quando $b = 0$. Il sistema è dunque quasi-positivo e la soluzione resta in \mathbb{R}_+^4 . Notiamo che

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}(nA + u + p + 2b) &= n\alpha u^n - n\mu A + \lambda_u - \gamma_u u - \tau u p + \sigma b - \alpha n u^n - \rho u A + \lambda_p \\ &\quad - \gamma_p p - \tau u p + \sigma b + 2\tau u p - 2\sigma b - 2\delta b = \lambda_u + \lambda_p - n\mu A - \rho u A - \gamma_u u - \gamma_p p - 2\delta b \\ &\leq \lambda_u + \lambda_p - n\mu A - \gamma_u u - \gamma_p p - 2\delta b \leq \lambda - m(nA + u + p + 2b), \end{aligned}$$

da cui

$$\frac{d}{dt}(nA + u + p + 2b) \leq -m \left(-\frac{\lambda}{m} + (nA + u + p + 2b) \right).$$

Ora

$$\frac{d}{dt} \left(-\frac{\lambda}{m} + (nA + u + p + 2b) \right) = \frac{d}{dt}(nA + u + p + 2b) \leq -m \left(-\frac{\lambda}{m} + (nA + u + p + 2b) \right),$$

da cui, applicando il Lemma di Gronwall, vale la disuguaglianza

$$-\frac{\lambda}{m} + (nA + u + p + 2b) \leq \left(-\frac{\lambda}{m} + nA^{in} + u^{in} + p^{in} + 2b^{in} \right) e^{\int_0^t -m ds}.$$

Segue che

$$nA + u + p + 2b \leq -\frac{\lambda}{m} e^{-mt} + (nA^{in} + u^{in} + p^{in} + 2b^{in}) e^{-mt} + \frac{\lambda}{m} \leq nA^{in} + u^{in} + p^{in} + 2b^{in} + \frac{\lambda}{m}.$$

Si deduce allora l'esistenza globale e l'unicità di una soluzione limitata non negativa (A, u, p, b) .

Chiaramente, poiché A e u sono note dal sistema, per $t > 0$ esiste ed è unica anche la soluzione non negativa per (3.18), essendo questa un'equazione differenziale ordinaria. \square

3.2.2 Esistenza e stabilità dello stato stazionario

Studiamo ora l'esistenza di uno stato stazionario $A_\infty, u_\infty, p_\infty, b_\infty$ e il comportamento asintotico della soluzione di (3.14),(3.15),(3.16),(3.17).

Teorema 3.2.2 (Stabilità lineare). *Sotto le ipotesi della proposizione 3.2.1, esiste un unico stato stazionario positivo $A_\infty, u_\infty, p_\infty, b_\infty$ per (3.14),(3.15),(3.16),(3.17), con*

$$A_\infty = \frac{\alpha}{\mu} u_\infty^n, \quad p_\infty = \frac{\lambda_p}{\tau^* u_\infty + \gamma_p}, \quad b_\infty = \frac{\lambda_p(\tau - \tau^*)}{\sigma(\tau^* u_\infty + \gamma_p)} u_\infty,$$

dove $\tau^* = \tau \left(1 - \frac{\sigma}{\delta + \sigma} \right)$ e u_∞ è l'unica radice positiva di

$$Q(x) = \gamma_p \lambda_u + ax - P(x) \quad \forall x \geq 0,$$

con $a = \tau^*(\lambda_u - \lambda_p) - \gamma_u \gamma_p$ e

$$P(x) = \tau^* \gamma_u x^2 + \alpha \gamma_p n x^n + \left(\alpha \tau^* n + \rho \gamma_p \frac{\alpha}{\mu} \right) x^{n+1} + \rho \tau^* \frac{\alpha}{\mu} x^{n+2}.$$

Inoltre questo stato stazionario è localmente asintoticamente stabile.

Dimostrazione. Per calcolare lo stato stazionario occorre risolvere il problema

$$\alpha u_\infty^n - \mu A_\infty = 0 \quad (3.20)$$

$$\lambda_u - \gamma_u u_\infty - \tau u_\infty p_\infty + \sigma b_\infty - \alpha n u_\infty^n - \rho u_\infty A_\infty = 0 \quad (3.21)$$

$$\lambda_p - \gamma_p p_\infty - \tau u_\infty p_\infty + \sigma b_\infty = 0 \quad (3.22)$$

$$\tau u_\infty p_\infty - \sigma b_\infty - \delta b_\infty = 0. \quad (3.23)$$

Dalla struttura di (3.21) comprendiamo che non è possibile dare esplicitamente un'espressione per u_∞ , in quanto occorre risolvere un'equazione algebrica che coinvolge un polinomio di grado n . Per questo motivo daremo u_∞ in versione implicita e ricaveremo p_∞ e b_∞ come funzioni di u_∞ . Vediamo come. Dall'equazione (3.20) ricaviamo

$$A_\infty = \frac{\alpha}{\mu} u_\infty^n.$$

Combiniamo ora insieme (3.22) e (3.23). Da (3.23) otteniamo $b_\infty = \frac{\tau u_\infty p_\infty}{\delta + \sigma}$, che, sostituito in (3.22), dà

$$\lambda_p + p_\infty \left(-\gamma_p - \tau u_\infty + \frac{\sigma \tau u_\infty}{\delta + \sigma} \right) = 0,$$

da cui

$$p_\infty = \frac{\lambda_p}{\gamma_p + \tau u_\infty - \frac{\sigma \tau u_\infty}{\delta + \sigma}} = \frac{\lambda_p}{\gamma_p + \tau \left(1 - \frac{\sigma}{\delta + \sigma}\right) u_\infty} = \frac{\lambda_p}{\gamma_p + \tau^* u_\infty},$$

dove $\tau^* = \tau \left(1 - \frac{\sigma}{\delta + \sigma}\right)$.

Sostituiamo p_∞ trovato in (3.22) e ricaviamo b_∞ :

$$\begin{aligned} b_\infty &= \frac{1}{\sigma} (-\lambda_p + p_\infty (\gamma_p + \tau u_\infty)) = \frac{1}{\sigma} \left(-\lambda_p + \frac{\lambda_p}{\gamma_p + \tau^* u_\infty} (\gamma_p + \tau u_\infty) \right) = \\ &= \frac{1}{\sigma} \left(\lambda_p \left(\frac{\gamma_p + \tau u_\infty}{\gamma_p + \tau^* u_\infty} - 1 \right) \right) = \frac{1}{\sigma} \frac{\lambda_p (\tau - \tau^*)}{\gamma_p + \tau^* u_\infty} u_\infty. \end{aligned}$$

Inserendo A_∞ , p_∞ e b_∞ in (3.21), si ha

$$\lambda_u - \gamma_u u_\infty - \tau u_\infty \frac{\lambda_p}{\gamma_p + \tau^* u_\infty} + \frac{\lambda_p (\tau - \tau^*)}{\gamma_p + \tau^* u_\infty} u_\infty - \alpha n u_\infty^n - \rho u_\infty^{n+1} \frac{\alpha}{\mu} = 0,$$

da cui

$$\begin{aligned} & \lambda_u(\gamma_p + \tau^* u_\infty) - \gamma_u \tau^* u_\infty^2 - \gamma_u \gamma_p u_\infty - \tau u_\infty \lambda_p + \\ & \lambda_p(\tau - \tau^*) u_\infty - \alpha \tau^* n u_\infty^{n+1} - \alpha n u_\infty^n \gamma_p - \rho u_\infty^{n+2} \tau^* \frac{\alpha}{\mu} - \rho u_\infty^{n+1} \frac{\alpha}{\mu} \gamma_p = 0, \end{aligned}$$

ovvero

$$\begin{aligned} & \lambda_u \gamma_p + (\lambda_u \tau^* - \gamma_u \gamma_p - \tau \lambda_p + \lambda_p(\tau - \tau^*)) u_\infty - \gamma_u \tau^* u_\infty^2 - \alpha n u_\infty^n \gamma_p \\ & - u_\infty^{n+1} (\alpha \tau^* n + \rho \frac{\alpha}{\mu} \gamma_p) - \rho \frac{\alpha}{\mu} \tau^* u_\infty^{n+2} = 0. \end{aligned}$$

Segue dunque che u_∞ è radice di

$$Q(x) = \lambda_u \gamma_p + (\tau^* (\lambda_u - \lambda_p) - \gamma_u \gamma_p) x - \gamma_u \tau^* x^2 - \alpha n \gamma_p x^n - (\alpha \tau^* n + \rho \frac{\alpha}{\mu} \gamma_p) x^{n+1} - \rho \frac{\alpha}{\mu} \tau^* x^{n+2},$$

come espresso nell'enunciato del teorema. In particolare, Q ha un'unica radice positiva: infatti, essa è l'intersezione tra una retta e un polinomio monotono in un semispazio. Linearizziamo ora il sistema in A_∞ , u_∞ , p_∞ e b_∞ . Preso $X = (A, u, p, b)^T$, il sistema linearizzato diventa

$$\frac{d}{dt} X = DX,$$

dove X è la matrice Jacobiana calcolata nel punto di equilibrio:

$$D = \begin{pmatrix} -\mu & \alpha n u_\infty^{n-1} & 0 & 0 \\ -\rho u_\infty & \gamma_u - \tau p_\infty - \alpha n^2 u_\infty^{n-1} - \rho A_\infty & -\tau u_\infty & \sigma \\ 0 & -\tau p_\infty & -(\gamma_p + \tau u_\infty) & \sigma \\ 0 & \tau p_\infty & \tau u_\infty & -(\sigma + \delta) \end{pmatrix}.$$

Il polinomio caratteristico è

$$P(\lambda) = \det(D - \lambda I) = \lambda^4 + a_1 \lambda^3 + a_2 \lambda^2 + a_3 \lambda + a_4,$$

con

$$\begin{aligned} a_1 &= \left(\mu + \gamma_u + \tau \frac{\lambda_p}{\tau^* u_\infty + \gamma_p} + \alpha n^2 u_\infty^{n-1} + \rho \frac{\alpha}{\mu} u_\infty^n + \gamma_p + \tau u_\infty + \sigma + \delta \right), \\ a_2 &= \left(\mu + \gamma_u + \alpha n^2 u_\infty^{n-1} + \rho \frac{\alpha}{\mu} u_\infty^n \right) (\gamma_p + \tau u_\infty + \sigma + \delta) + \gamma_p \sigma + (\gamma_p + \tau u_\infty) \delta \\ &+ \mu \left(\gamma_u + \tau \frac{\lambda_p}{\tau^* u_\infty + \gamma_p} + \alpha n^2 u_\infty^{n-1} + \rho \frac{\alpha}{\mu} u_\infty^n \right) + \rho \alpha n u_\infty^n + \tau (\gamma_p + \delta) \frac{\lambda_p}{\tau^* u_\infty + \gamma_p}, \end{aligned}$$

$$a_3 = \left(\mu + \gamma_u + \alpha n^2 u_\infty^{n-1} + \rho \frac{\alpha}{\mu} u_\infty^n \right) (\gamma_p \sigma + (\gamma_p + \tau u_\infty) \delta) + (\gamma_p \delta + (\gamma_p + \delta) \mu) \tau \frac{\lambda_p}{\tau^* u_\infty + \gamma_p} + \left\{ \mu \left(\gamma_u + \alpha n^2 u_\infty^{n-1} + \rho \frac{\alpha}{\mu} u_\infty^n \right) + \rho \alpha n u_\infty^n \right\} (\gamma_p + \tau u_\infty + \sigma + \delta),$$

$$a_4 = \mu \gamma_p \delta \tau \frac{\lambda_p}{\tau^* u_\infty + \gamma_p} + \left\{ \mu \left(\gamma_u + \alpha n^2 u_\infty^{n-1} + \rho \frac{\alpha}{\mu} u_\infty^n \right) + \rho \alpha n u_\infty^n \right\} (\gamma_p \sigma + (\gamma_p + \tau u_\infty) \delta).$$

Inoltre, vale la disuguaglianza

$$a_1 a_2 a_3 > a_3^2 + a_1^2 a_4,$$

pertanto, per il criterio di Routh-Hurwitz (si veda l'osservazione 12), tutte le radici del polinomio caratteristico P sono negative o hanno parte reale negativa. Per il teorema 1.2.8 lo stato stazionario del sistema costituito dalle equazioni (3.14), (3.15), (3.16), (3.17) è dunque localmente asintoticamente stabile. \square

Diamo ora un risultato di stabilità globale nel caso in cui $\alpha = 0$, dove ricordiamo che α è la velocità di formazione di una placca critica e quindi $\alpha = 0$ corrisponde al caso in cui non vi è nucleazione.

Proposizione 3.2.3. *Assumiamo $\alpha = 0$. Sotto la condizione*

$$\left(1 + 2 \frac{\delta + \gamma_u}{\sigma} \right) > \frac{\delta}{2\gamma_p} > \frac{\gamma_p}{\sigma},$$

l'unico punto di equilibrio è dato da

$$A_\infty = 0, \quad p_\infty = \frac{\lambda_p}{\tau^* u_\infty + \gamma_p}, \quad b_\infty = \frac{\lambda_p (\tau - \tau^*)}{\sigma (\tau^* u_\infty + \gamma_p)} u_\infty,$$

con τ^ e u_∞ come definiti nel teorema 3.2.2. Inoltre, questo stato stazionario è globalmente asintoticamente stabile nel sottoinsieme stabile S definito in (3.19).*

Dimostrazione. La dimostrazione della stabilità globale per lo stato stazionario del sistema (3.14), (3.15), (3.16), (3.17) si basa sull'esistenza di una funzione di Liapunov Φ ,

la quale, dopo tediosi calcoli, risulta essere

$$\begin{aligned}\Phi &= \frac{1}{2} \left(\frac{2\gamma_p}{\delta} \right) s_1 \theta_1^2 + \frac{1}{2} \left(1 + 2 \frac{\delta + \gamma_u + \rho(A_\infty + \theta_1)}{\sigma} \right) \theta_2^2 + \frac{1}{2} \left(\frac{2\gamma_p}{\delta} \right) \theta_3^2 \\ &+ \frac{1}{2} \left(\frac{\sigma}{\gamma_p} \right) \theta_4^2 + \left(\frac{\rho p_\infty}{\gamma_u + \rho A_\infty + \mu} \right) \theta_1 \theta_2 + \theta_1 \theta_3 + \left(\frac{\rho p_\infty}{\gamma_u + \rho A_\infty + \mu} + 1 + \frac{\rho}{\tau} \right) \theta_1 \theta_4 \\ &+ \theta_2 \theta_3 + 2\theta_2 \theta_4 + \left(\frac{2\gamma_p}{\delta} \right) \theta_3 \theta_4,\end{aligned}$$

dove $\theta_1 = A - A_\infty$, $\theta_2 = u - u_\infty$, $\theta_3 = p - p_\infty$, $\theta_4 = b - b_\infty$ con $s_1 = \max(T_1, T_2)$ tale che

$$\begin{aligned}T_1 &= \frac{\rho^2 \delta u_\infty^2 (1 + 2 \frac{1+\delta}{\sigma})}{8\mu\gamma_p} + \frac{(\gamma_p + \mu)^2 \left(\frac{\delta}{2\gamma_p} \right)^2}{4\gamma_p\mu} \\ &+ \frac{\left[(\delta + \mu) \left(\frac{\rho p_\infty}{\gamma_u + \rho A_\infty + \mu} + 1 \right) + (\sigma + \delta + \mu) \frac{\rho}{\tau} + 2\rho u_\infty \right]^2}{8\mu\sigma}\end{aligned}$$

e $T_2 = \Gamma \left(\frac{\delta}{2\gamma_p} \right)^2 T_2'$, con

$$\begin{aligned}T_2' &= \left(\frac{\rho p_\infty}{\gamma_u + \rho A_\infty + \mu} \right)^2 \left\{ \frac{2\sigma + \delta}{2\gamma_p} + \left(\frac{\delta}{2\gamma_p} \Gamma \right)^{-1} \left(\frac{1}{1 + 2 \frac{\delta + \gamma_u}{\sigma}} \right) \right\} \\ &+ \frac{\rho p_\infty}{\gamma_u + \rho A_\infty + \mu} \left\{ 2 + 4 \frac{\rho}{\tau} \frac{\delta + \gamma_u}{\sigma} \right\} + \frac{\delta}{2\gamma_p} \left\{ \frac{\rho}{\tau} \left(2 + \frac{\rho}{\tau} \right) + \frac{\sigma + 2(\delta + \gamma_u)}{\gamma_p} \right\} \\ &+ \left(1 + 2 \frac{\delta + \gamma_u}{\sigma} \right) \left\{ \frac{\rho}{\tau} \left(1 + \frac{\rho}{\tau} \right) + \frac{\delta}{2\gamma_p} \frac{\sigma}{\gamma_p} - 1 \right\}\end{aligned}$$

e

$$\Gamma = \frac{1}{\left(1 + 2 \frac{\delta + \gamma_u}{\sigma} - \frac{\delta}{2\gamma_p} \right) \left(\frac{\delta}{2\gamma_p} \frac{\sigma}{\gamma_p} - 1 \right)}.$$

Osserviamo che $T_1 > 0$, pertanto $s_1 > 0$. Deduciamo da alcuni conti che la funzione di Liapunov è positiva quando vale

$$\left(1 + 2 \frac{\delta + \gamma_u}{\sigma} \right) > \frac{\delta}{2\gamma_p} > \frac{\gamma_p}{\sigma}.$$

In questo caso la derivata di Φ lungo la soluzione del sistema (3.14),(3.15),(3.16),(3.17) è data da

$$\begin{aligned} \dot{\Phi} = & - \left(\mu s_1 + \rho u \frac{\delta}{2\gamma_p} \cdot \frac{\rho p_\infty}{\gamma_u + \rho A_\infty + \mu} \right) \theta_1^2 - \rho u_\infty \frac{\delta}{2\gamma_p} \left(1 + 2 \frac{\gamma_u + \rho(A_\infty + \theta_1) + \delta}{\sigma} \right) \theta_1 \theta_2 \\ & - \frac{\delta}{2\gamma_p} \left(\frac{2(\gamma_u + \rho(A_\infty + \theta_1) + \tau p)(\gamma_u + \rho(A_\infty + \theta_1) + \delta)}{\sigma} + \gamma_u + \rho(A_\infty + \theta_1) \right) \theta_2^2 \\ & - \frac{\delta}{2\gamma_p} \left((\delta + \mu) \left(\frac{\rho p_\infty}{\gamma_u + \rho A_\infty + \mu} + 1 \right) + (\sigma + \delta + \mu) \frac{\rho}{\tau} + 2\rho u_\infty \right) \theta_1 \theta_4 \\ & - \left(\frac{\delta \tau u}{2\gamma_p} + \gamma_p \right) \theta_3^2 - \delta \left(\frac{\sigma}{\gamma_p} \frac{\delta}{2\gamma_p} \right) \theta_4^2 - \frac{\delta}{2\gamma_p} (\gamma_p + \mu) \theta_1 \theta_3, \end{aligned}$$

risultando non positiva e, in particolare, nulla se e solo se $\theta_1 = \theta_2 = \theta_3 \theta_4 = 0$. Dal teorema 1.2.6 segue che lo stato stazionario è globalmente asintoticamente stabile. \square

Capitolo 4

Conclusioni

In questo lavoro di tesi sono stati studiati in dettaglio due modelli matematici per la malattia di Alzheimer. Il primo è un modello qualitativo per l'aggregazione e la diffusione della β -amiloide, che si pone l'obiettivo di studiare lo stadio iniziale della malattia in questione concentrandosi esclusivamente sull'evoluzione della proteina. Il fenomeno di aggregazione è stato modellizzato mediante l'equazione di Smoluchowski. Sono stati utilizzati tre problemi di Cauchy-Neumann per descrivere il comportamento di monomeri, oligomeri solubili e placche. Si è provata l'esistenza di un'unica soluzione locale massimale classica per il problema costituito dai tre sistemi e, usufruendo del teorema del confronto, conseguenza del principio di massimo forte parabolico, se ne è mostrata la positività. L'esistenza di una soluzione e il fatto che essa sia positiva garantiscono la sostenibilità del modello. Il principio di massimo è stato sfruttato anche per provare l'esistenza della soluzione per tutti i tempi e confermare la grande rapidità con cui si formano le placche. Sono state poi fornite stime asintotiche relative alla massa totale dei monomeri, degli oligomeri e delle placche, ottenute utilizzando strumenti classici, come ad esempio il teorema della divergenza e il lemma di Gronwall.

Il secondo modello riguarda la progressione della malattia di Alzheimer ed è incentrato sul ruolo che la proteina prionica riveste nel danneggiamento della memoria. In particolare è stata presa in considerazione l'interazione tra $A\beta$ e PrP^{C} . Con tecniche classiche di teoria delle equazioni differenziali ordinarie, come l'utilizzo del lemma di Gronwall, si è provato che il sistema costituito dalle equazioni di evoluzione per le quat-

tro quantità d'interesse (densità delle placche e concentrazioni di oligomeri, di proteina prionica e del complesso formato da un oligomero che si lega alla proteina prionica) ha un'unica soluzione globale non negativa. È stato poi provato che il sistema ha un unico stato stazionario e, mediante il criterio di Routh-Hurwitz, ne è stata dedotta la stabilità asintotica, che risulta essere solamente locale a causa della non linearità del sistema. Nel caso in cui la velocità di nucleazione viene considerata nulla e vale una determinata condizione sui parametri, infine, è stato ottenuto un risultato di stabilità asintotica globale per lo stato stazionario, dedotto dai criteri di stabilità di Liapunov e Lasalle.

Questi studi sono suscettibili di notevoli generalizzazioni. Al modello microscopico, ad esempio, ne è seguito uno macroscopico (per il lettore interessato si veda [4]), che tiene conto della progressione dello stato di malattia. In [10] il modello $A\beta/PrP^C$ è stato approfondito studiando il caso in cui le velocità di degradazione e polimerizzazione non sono costanti, ma dipendenti dalla grandezza della placca in esame.

Molte questioni inerenti all'Alzheimer restano aperte. La matematica, in cooperazione con la medicina e la biologia, può offrire utili strumenti per cercare di rispondere alle tante domande che ruotano attorno a questa malattia piena di sfaccettature, per tanti versi ancora oscura e imprevedibile. È allora importante studiare eventuali generalizzazioni dei modelli descritti nella tesi e cercarne di nuovi, non perdendo la fiducia nella ricerca e nella collaborazione.

Bibliografia

- [1] Y.Achdou, B. Franchi, N. Marcello, M.C.Tesi. *A qualitative model for aggregation and diffusion of β -amyloid in Alzheimer's disease*, Journal of Mathematical Biology, Vol.67, pp.1369-1392, 2013.
- [2] L. J. S. Allen. *An introduction to mathematical biology*. Pearson/Prentice Hall, Upper Saddle River, 2007.
- [3] H. Amann, C. Walker. *Local and Global strong solutions to continuous coagulation-fragmentation equations with diffusion*. Journal of Differential Equations, Vol. 218, No. 1, pp. 159-186.
- [4] M. Bertsch, B. Franchi, M. C. Tesi, A. Tosin. *Well-Posedness of a mathematical model for Alzheimer's disease*, SIAM Journal on Applied Mathematics, Vol. 50, No. 3, pp.2362-2388, 2018.
- [5] A. A. Chrobak, D. Adamek. *New light on prions: putative role of co-operation of Pr^{PC} and A β proteins in cognition*. Folia Neuropathologica, Vol. 52, 2014.
- [6] R.L. Drake. *A general mathematical survey of the coagulation equation*. Topics in current aerosol research (Part 2), International Reviews in Aerosol Physics and Chemistry, Pergamon Press, Oxford, 1972.
- [7] A. Friedman. *Partial differential equations of parabolic type*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1964.
- [8] A. Friedman. *Remarks on the Maximum Principle for parabolic equations and its applications*, Pacific Journal of Mathematics, Vol. 8, No. 2, 1958.

- [9] E. C. Gunther, S. M. Strittmatter. *β -amyloid oligomers and cellular prion protein in Alzheimer's disease*, Journal of Molecular Biology, Vol. 88, No. 4, 2010.
- [10] M. Helal, E. Hingant, L. Pujo-Menjouet, G. F. Webb. *Alzheimer's disease: analysis of a mathematical model incorporating the role of prions*, Journal of Mathematical Biology, Vol. 69, pp.1207-1235, 2014.
- [11] E. Hopf. *A remark on linear elliptic differential equations of the second order*, Proceedings of the American Mathematical Society, Vol. 3, pp. 791-793, 1952.
- [12] K. A. B. Kellet, N. M. Hooper. *Prion protein and Alzheimer disease*, Prion, Vol.3, No. 4, 2009.
- [13] J.P. Lasalle, *Some extensions of Liapunov's Second Method*, IRE Transactions on Circuit Theory, Vol. 7, pp. 520-527, 1960.
- [14] M. Meyer-Luhmann, T. L. Spires-Jones, C. Prada, M. Garcia-Alloza, A. De Cagnolin, A. ROzkalne, J. Koenigsnecht-Talboo, D. M. Holtzmann, B. J. Bacskai, B. T. Hyman. *Rapid appearance and local toxicity of amyloid- β plaques in a mouse model of Alzheimer's disease*, Nature, Vol. 451 No. 7179, pp. 720-724, 2008.
- [15] J. D. Murray. *Mathematical Biology: I+II*, Interdisciplinary Applied Mathematics, Vol. 17, Springer-Verlag, New York, 2002.
- [16] L. Nirenberg, *A strong maximum principle for parabolic equations*, Communication on Pure and Applied Mathematics, Vol. 6, pp. 167-177, 1953.
- [17] C.D. Pagani, S. Salsa. *Analisi matematica 2*, Zanichelli, Bologna, 2016.
- [18] M. Picone. *Sul problema della propagazione del calore in un mezzo privo di frontiera, conduttore, isotropo e omogeneo*, Mathematische Annalen , Vol. 101, pp. 701-712, 1929.
- [19] M.H. Protter, H.F. Weinberger. *Maximum principles in differential equations*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1967.

-
- [20] F. Rothe. *Global solutions of reaction-diffusion systems*, Lectures Notes in Mathematics, Vol. 1072. Springer-Verlag, New York, 1984.
- [21] S. V. Salazar, S. M. Strittmatter. *Cellular Prion Protein as a receptor for Amyloid- β oligomers in Alzheimer's Disease*, Biochemical and Biophysical Research Communications, 2017.
- [22] D. Selkoe, J. Hardy. *The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years*, EMBO Molecular Medicine, Vol. 8, No. 6, pp. 595-608, 2016.
- [23] M. Smoluchowski. *Versuch einer mathematischen Theorie der koagulationskinetik kolloider Lösungen*, Zeitschrift fuer physikalische Chemie, Vol. 92, pp.129-168, Lipsia, 1917.