

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

SCUOLA DI SCIENZE
Corso di Laurea Triennale in Matematica

**MODELLIZZAZIONE DELLA
DINAMICA NEL CHEMOSTATO
E APPLICAZIONE ALLA
CHEMIOTERAPIA**

Tesi di Laurea Triennale

Relatore:
Chiar.ma Prof.ssa
Maria Carla Tesi

Presentata da:
Ilaria Ferrante

Sessione Unica
Anno Accademico 2019-2020

"...La filosofia è scritta in questo grandissimo libro che continuamente ci sta aperto innanzi a gli occhi (io dico l'universo), ma non si può intendere se prima non s'impara a intender la lingua, e conoscer i caratteri, ne' quali è scritto. Egli è scritto in lingua matematica, e i caratteri son triangoli, cerchi, ed altre figure geometriche, senza i quali mezzi è impossibile a intenderne umanamente parola; senza questi è un aggirarsi vanamente per un oscuro laberinto..."

"Il Saggiatore", Galileo Galilei

*Alla mia famiglia, ai miei amici
e a tutti coloro che mi hanno sostenuto in questo percorso*

Indice

Introduzione	i
1 Preliminari	1
1.1 Generalità sulle equazioni differenziali ordinarie	1
1.2 Sistemi di primo ordine, lineari, omogenei, a coefficienti costanti	3
1.2.1 Metodo di eliminazione	5
1.2.2 Metodo di risoluzione con autovalori e autovettori	6
1.3 Punti stazionari	10
1.3.1 Stabilità delle soluzioni stazionarie	10
1.3.2 Problema di linearizzazione	11
2 Il modello matematico del chemostato	15
2.1 Caratteristiche generali di un modello matematico	15
2.1.1 Modelli di crescita di microrganismi	16
2.2 Crescita di una popolazione batterica in un chemostato	19
2.3 Costruzione di un modello matematico	20
2.3.1 I parametri del chemostato	20
2.3.2 Analisi dimensionale delle equazioni	21
2.3.3 Il sistema di equazioni differenziali e le soluzioni sta- zionarie	22
2.3.4 Stabilità delle soluzioni stazionarie	26
3 Applicazione alla chemioterapia	30
3.1 Somministrazione del farmaco per infusione continua	30
3.2 Un modello matematico per la chemioterapia	31
Conclusioni	37
Bibliografia	39

Introduzione

La nozione di modello si può ricondurre ai tempi del matematico greco Pitagora, il quale nel VI secolo a.C. cercò di delineare la struttura dell'universo analizzando numeri che rappresentavano i corpi celesti: era un primo approccio alla costruzione di un modello matematico della realtà fisica. Nel Seicento, con Galileo e Newton, si pensava che formule ed equazioni potessero spiegare la dinamica di tutti i corpi e quindi dell'universo intero.

Tuttavia solo nell'800, con lo sviluppo del calcolo differenziale e infinitesimale, si riuscirono a tradurre molti processi dinamici in sistemi di equazioni differenziali e integrali e l'uso dei modelli matematici si affermò sempre di più nel campo dell'indagine scientifica.

In particolare, lo studio della dinamica delle popolazioni tramite modelli matematici si potrebbe far risalire all'epoca di Fibonacci, anche se solo nel Seicento si ebbero i primi veri tentativi di applicazione ai problemi di tipo biologico, ad esempio con le tavole di mortalità, e si tentarono alcune considerazioni di tipo statistico.

La vera evoluzione della matematica applicata in questo campo si ebbe nella fine del Settecento e inizio dell'Ottocento con Thomas Malthus e con il matematico-biologo olandese Pierre Françoise Verhulst, i quali introdussero modelli di tipo deterministico. Nel modello stabilito da Malthus nel 1798, la popolazione cresce in modo esponenziale mentre le risorse alimentari crescono in modo lineare. Questo modello fu corretto da Verhulst nel 1837 ed è noto come modello logistico.

Il 1920 fu l'anno del grande sviluppo dei modelli matematici applicati alla biologia, ad opera del grande matematico italiano Vito Volterra (1860-1940), a cui si deve la dimostrazione dei cicli di tipo preda predatore ed il cosiddetto principio dell'esclusione competitiva. A conclusioni simili giunse anche il matematico e statistico Alfred Lotka (1880-1949).

A partire quindi dai primi anni del Novecento la matematizzazione di fenomeni biologici come la dinamica delle popolazioni e l'evoluzione delle malattie si è rivelata fondamentale per il loro sviluppo e la loro comprensione, fornendo modelli che negli anni hanno subito modifiche e generalizzazioni sulla base

delle nuove conoscenze biologiche.

Intorno agli anni '70 è venuta a formarsi una nuova disciplina, la biomatemática, che studia le applicazioni dello strumento matematico a questioni di tipo biologico attraverso la costruzione, l'analisi e l'utilizzo di modelli matematici.

Con modello matematico si intende una rappresentazione idealizzata della realtà che si avvale di equazioni differenziali, integrali, sistemi di equazioni algebriche per studiare in maniera più semplice alcuni fenomeni naturali e sistemi non lineari in cui intervengono numerose variabili. In alcuni casi fornisce un'interpretazione qualitativa del fenomeno che si osserva, in altri, quando la struttura del sistema biologico è ben chiara e i dati sufficientemente precisi, consente di fare previsioni sull'andamento quantitativo del fenomeno. Si tratta, in questo caso, di modelli deterministici.

In questa trattazione ci riferiremo a tale classe di modelli. Lo scopo dell'elaborato consisterà nella semplificazione di alcuni problemi legati alla biologia attraverso l'utilizzo di sistemi di equazioni differenziali con un numero ridotto di variabili.

Il mio lavoro di tesi è strutturato come segue: nella prima sezione ho presentato alcuni strumenti di analisi matematica ed equazioni differenziali necessari per la costruzione e lo studio del modello deterministico su cui mi sono concentrata; nella seconda sezione, dopo una breve introduzione ai modelli continui di crescita di microrganismi unicellulari, mi sono soffermata sullo studio della crescita di una coltura batterica all'interno di un dispositivo chiamato chemostato, seguendo la presentazione di [3]. Infine ho studiato il funzionamento della pompa ad infusione continua per la somministrazione di farmaci chemioterapici, cercando di sviluppare un modellino correlato al chemostato che costituisce un'importante applicazione della matematica nell'ambito clinico della chemioterapia.

Capitolo 1

Preliminari

Al fine di analizzare e studiare il modello matematico proposto in questa tesi, introduciamo opportuni strumenti matematici preliminari e tecniche analitiche proprie dell'analisi matematica. Presentiamo dunque, brevemente, argomenti che richiederebbero una trattazione più dettagliata (per la quale si rimanda a [1]). Partendo dallo studio delle equazioni differenziali ordinarie arriveremo ad introdurre la nozione di stabilità e un metodo di linearizzazione di alcuni sistemi non lineari vicino ai punti stazionari.

1.1 Generalità sulle equazioni differenziali ordinarie

In questa sezione verranno introdotte le prime nozioni di equazioni differenziali e a seguire sarà enunciato il teorema di esistenza e unicità locale della soluzione e alcune sue proprietà.

Focalizziamo l'attenzione sullo studio delle soluzioni di un sistema differenziale del tipo

$$\frac{dx}{dt} =: \dot{x} = f(t, x), \quad (1.1)$$

dove supporremo sempre che f sia una mappa

$$f : I \times \Omega \ni (t, x) \mapsto f(t, x) = \begin{bmatrix} f_1(t, x) \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ f_n(t, x) \end{bmatrix} \in \mathbb{R}^n \quad (1.2)$$

con I intervallo aperto di \mathbb{R} e Ω aperto di \mathbb{R}^n , $f \in C^0(I \times \Omega; \mathbb{R}^n)$ e localmente lipschitziana (in x): cioè tale che per ogni $(\bar{t}, \bar{x}) \in I \times \Omega$ esistono una scatola

$$B_{h,r}(\bar{t}, \bar{x}) := \{(t, x); |t - \bar{t}| \leq h; \|x - \bar{x}\| \leq r\}$$

contenuta in $I \times \Omega$ ($h, r > 0$) ed una costante $L > 0$ tali che

$$\|f(t, x') - f(t, x'')\| \leq L\|x' - x''\|, \forall (t, x'), (t, x'') \in B_{h,r}(\bar{t}, \bar{x}) \quad (1.3)$$

Osservazione 1.1.0.1. Quando $\frac{\partial f_j}{\partial x_k}$ esistono e appartengono a $C^0(I \times \Omega; \mathbb{R})$, per ogni $j, k = 1, \dots, n$, la locale lipschitzianità è garantita (su ogni scatola contenuta in $I \times \Omega$) come conseguenza del teorema del valor medio.

A seconda della struttura di f , il sistema viene variamente classificato:

1. Il sistema si dice autonomo quando $f : \mathbb{R} \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ non dipende esplicitamente dal tempo, sicché il sistema si riscrive come

$$\dot{x} = f(x) \quad (1.4)$$

2. Il sistema si dice lineare quando f è della forma

$$f(t, x) = A(t)x + b(t), \quad (1.5)$$

dove $A \in C^0(I; \mathbf{M}(n, \mathbb{R}))$ e $b \in C^0(I, \mathbb{R}^n)$. In questo caso $\Omega = \mathbb{R}^n$ e la locale lipschitzianità è soddisfatta.

Più precisamente, per ogni intervallo $[\bar{t} - h, \bar{t} + h] \subset I$ ($h > 0$) si ha

$$\|f(t, x') - f(t, x'')\| \leq L\|x' - x''\|, \quad \forall t \in [\bar{t} - h, \bar{t} + h], \quad \forall x', x'' \in \mathbb{R}^n,$$

con $L = \max_{|t - \bar{t}| \leq h} \|A(t)\|$.

3. Il sistema lineare si dice omogeneo quando $b(t) = 0$ per ogni $t \in I$.

Definiamo ora cosa si intende per soluzione del sistema.

Definizione 1. Chiameremo soluzione del sistema ogni funzione

$$J \ni t \mapsto \phi(t) = \begin{bmatrix} \phi_1(t) \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \phi_n(t) \end{bmatrix} \in \mathbb{R}^n$$

tale che:

1. $J \subset I$ è un intervallo non banale (cioè non ridotto ad un punto);
2. ϕ è derivabile per ogni $t \in J$;
3. $\phi(t) \in \Omega$ per ogni $t \in J$ e

$$\frac{d\phi(t)}{dt} =: \dot{\phi}(t) = \begin{bmatrix} \dot{\phi}_1(t) \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \dot{\phi}_n(t) \end{bmatrix} = f(t, \phi(t)), \quad \forall t \in J$$

Teorema 1. (Esistenza e unicità locale). Dato il sistema e fissati:

1. $(t_0, x_0) \in I \times \Omega$;
2. una scatola $\mathbf{B} := B_{h,r}(t_0, x_0) \subset I \times \Omega$ tale che:
 - $\mathbf{M}h \leq r$, dove $\mathbf{M} = \max_{(t,x) \in \mathbf{B}} \|f(t, x)\|$;
 - $\|f(t, x') - f(t, x'')\| \leq L\|x' - x''\|$, $\forall (t, x'), (t, x'') \in \mathbf{B}$, $Lh < 1$,

esiste un'unica soluzione $\phi : [t_0 - h, t_0 + h] \mapsto \mathbb{R}^n$ di (1.1) tale che

$$\phi(t_0) = x_0, \quad \|\phi(t) - x_0\| \leq r, \quad \forall t \in [t_0 - h, t_0 + h].$$

1.2 Sistemi di primo ordine, lineari, omogenei, a coefficienti costanti

Il primo argomento che vogliamo trattare in questa sezione è lo studio delle soluzioni di un sistema lineare del tipo

$$\dot{x} = Ax + b(t), \quad A \in M(n; \mathbb{R}), \quad b \in C^0(I; \mathbb{R}^n), \quad (1.6)$$

dove I è un intervallo aperto di \mathbb{R} .

Enunciamo il seguente risultato che contiene alcune informazioni interessanti sulle proprietà del sistema (1.6).

Teorema 2. *Si ha:*

1. Per ogni $(t_0, x_0) \in \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$ la soluzione del Problema di Cauchy

$$\begin{cases} \dot{x} = Ax \\ x(t_0) = x_0 \end{cases} \quad (1.7)$$

è

$$x(t) = \exp^{(t-t_0)A} x_0, \quad t \in \mathbb{R}. \quad (1.8)$$

2. Per ogni $(t_0, x_0) \in \mathbb{R}^n$, la soluzione del Problema di Cauchy

$$\begin{cases} \dot{x} = Ax + b(t) \\ x(t_0) = x_0 \end{cases} \quad (1.9)$$

è

$$x(t) = e^{(t-t_0)A} x_0 + \int_{t_0}^t e^{(t-s)A} b(s) ds, \quad t \in I \quad (1.10)$$

3. Dette $\lambda_1, \dots, \lambda_k \in \mathbb{C}$ le radici distinte del polinomio caratteristico della matrice A , con molteplicità algebrica m_1, \dots, m_k , la soluzione del problema di Cauchy

$$\begin{cases} \dot{x} = Ax \\ x(0) = x_0 \end{cases} \quad (1.11)$$

è

$$x(t) = \sum_{j=1}^k e^{\lambda_j t} \sum_{l=0}^{m_j-1} \frac{t^l}{l!} (A - \lambda_j I_n)^l \xi_j, \quad (1.12)$$

dove

$$x_0 = \sum_{j=1}^k \xi_j, \quad \xi_j \in \text{Ker}((A - \lambda_j I_n)^{m_j}), \quad 1 \leq j \leq k. \quad (1.13)$$

Nel caso di un sistema di primo grado, lineare, omogeneo, a coefficienti costanti del tipo

$$\dot{x} = Ax, \quad A \in M(n; \mathbb{R}), \quad (1.14)$$

è possibile trovare la soluzione utilizzando due principali metodi: il metodo di eliminazione e il metodo di ricerca degli autovalori.

1.2.1 Metodo di eliminazione

In questa sottosezione sarà presentato un metodo di risoluzione dei sistemi del tipo (1.14).

Consideriamo un sistema di due equazioni differenziali di primo ordine

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = a_{11}x + a_{12}y \\ \frac{dy}{dt} = a_{21}x + a_{22}y \end{cases} \quad (1.15)$$

con $A = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix}$, matrice 2×2 a coefficienti reali.

Notiamo come questo sistema può essere ridotto, mediante una procedura di eliminazione, a una singola equazione di secondo ordine in $x(t)$

$$\frac{d^2x}{dt^2} - \beta \frac{dx}{dt} + \gamma x = 0 \quad (1.16)$$

dove $\beta = a_{11} + a_{22}$ e $\gamma = a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21}$. Consideriamo ora un caso più generale in cui andando a sostituire la prima equazione nella seconda in (1.15) se ne ottiene una della forma

$$a \frac{d^2x}{dt^2} + b \frac{dx}{dt} + cx = 0 \quad \text{con } a, b, c \in \mathbb{R} \quad (1.17)$$

Nel caso (1.17) procediamo assumendo che la soluzione di (1.15) possa risolvere anche la (1.16). Quindi supponiamo che

$$x(t) = e^{\lambda t}, \quad \lambda \text{ costante} \quad (1.18)$$

sia soluzione dell'equazione differenziale di secondo ordine (1.17).

Allora si ha che

$$x'(t) = \lambda e^{\lambda t}, \quad x''(t) = \lambda^2 e^{\lambda t} \quad (1.19)$$

Andando a sostituire nella (1.17) le soluzioni trovate e ricorrendo alla cancellazione di un fattore comune, si ottiene un'equazione del tipo

$$a\lambda^2 e^{\lambda t} + b\lambda e^{\lambda t} + ce^{\lambda t} = 0 \iff a\lambda^2 + b\lambda + c = 0 \quad (1.20)$$

Quest'ultima equazione caratteristica presenta due radici che costituiscono gli autovalori della matrice A

$$\lambda_{1,2} = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a} \quad (1.21)$$

cosicché le soluzioni della (1.17) sono

$$x_1(t) = e^{\lambda_1 t}, \quad x_2(t) = e^{\lambda_2 t} \quad (1.22)$$

Come si può notare da (1.12), se x_1 e x_2 sono soluzioni di (1.17) allora una loro combinazione lineare è ancora soluzione del sistema. La soluzione generale è quindi

$$x(t) = c_1 e^{\lambda_1 t} + c_2 e^{\lambda_2 t} \quad (1.23)$$

dove c_1 e c_2 sono due costanti arbitrarie determinate dalle condizioni iniziali. Notiamo alcuni casi particolari:

1. Se $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda$, la soluzione diventa della forma
 $x(t) = c_1 e^{\lambda t} + c_2 t e^{\lambda t}$;
2. Se gli autovalori sono complessi coniugati, $\lambda_{1,2} = a \pm bi$, la soluzione diventa $x(t) = e^{at} \{c_1 \cos(bt) + c_2 \sin(bt)\}$.

Ora ritornando al caso (1.16) in cui $a = 1$, $b = -\beta$, $c = \gamma$, si ha

$$\lambda_{1,2} = \frac{\beta \pm \sqrt{\beta^2 - 4\gamma}}{2}$$

Quando la quantità $\delta = \beta^2 - 4\gamma$, detta discriminante, è negativa, gli autovalori sono complessi. La soluzione $y(t)$ può essere quindi trovata risolvendo la prima equazione del sistema (1.15) come descritto.

1.2.2 Metodo di risoluzione con autovalori e autovettori

Mostriamo un secondo metodo efficace nella risoluzione dei sistemi lineari, omogenei a coefficienti costanti.

Iniziamo scrivendo il sistema di equazioni di primo grado in notazione vettoriale

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{A}\mathbf{x} \quad \text{con} \quad \mathbf{x} = \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} \quad e \quad \mathbf{A} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix} \quad (1.24)$$

per un sistema 2×2 . (Più generalmente \mathbf{A} è una matrice $n \times n$ e \mathbf{x} è un vettore n -dimensionale quando trattiamo di sistemi di n equazioni differenziali in n variabili). Assumiamo che la soluzione sia della forma

$$x(t) = \mathbf{v}e^{\lambda t} \quad (1.25)$$

dove \mathbf{v} è un vettore le cui componenti non dipendono dal tempo. Sostituendo in (1.28) la soluzione (1.29) otteniamo

$$\frac{dx}{dt} = \mathbf{v} \frac{d}{dt} e^{\lambda t} = \lambda \mathbf{v} e^{\lambda t} = \mathbf{A} \mathbf{v} e^{\lambda t}$$

L'ultima uguaglianza deve essere soddisfatta se (1.25) è soluzione del sistema (1.24).

Cancellando il fattore comune $e^{\lambda t}$ si ottiene

$$\mathbf{A} \mathbf{v} = \lambda \mathbf{v} \quad (1.26)$$

Notiamo, inoltre, che possiamo riscrivere (1.26) come

$$\mathbf{A} \mathbf{v} - \lambda \mathbf{I} \mathbf{v} = 0, \quad (1.27)$$

dove \mathbf{I} è la matrice identità ($\mathbf{I} \mathbf{v} = \mathbf{v}$) e $\lambda \mathbf{I}$ è la matrice

$$\begin{pmatrix} \lambda & & & & \\ & \lambda & & & \\ & & \lambda & & \\ & & & \cdot & \\ & & & & \cdot \\ & & & & & \cdot \\ & & & & & & \lambda \end{pmatrix}$$

L'equazione (1.27) riscritta come

$$(\mathbf{A} - \lambda \mathbf{I}) \mathbf{v} = 0. \quad (1.28)$$

è sicuramente soddisfatta per $\mathbf{v} = 0$ (soluzione banale). Poniamo

$$\det(\mathbf{A} - \lambda \mathbf{I}) = 0 \quad (1.29)$$

Quando λ soddisfa questa equazione possiamo trovare i vettori che soddisfano (1.28).

Gli autovalori del sistema 2×2 saranno sempre

$$\lambda_{1,2} = \frac{\beta \pm \sqrt{\delta}}{2}$$

dove

$$\beta = \text{Tr}(\mathbf{A}) = a_{11} + a_{22},$$

$$\gamma = \det(\mathbf{A}) = a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21},$$

$$\delta = \text{disc}(\mathbf{A}) = \beta^2 - 4\gamma.$$

Gli autovettori saranno

$$\mathbf{v}_i = \begin{pmatrix} 1 \\ \frac{\lambda_i - a_{11}}{a_{12}} \end{pmatrix} \quad \text{per } a_{12} \neq 0 \quad (1.30)$$

Una volta trovati gli autovettori \mathbf{v}_1 e \mathbf{v}_2 , la soluzione generale (se $\lambda_1 \neq \lambda_2$ e sono entrambi reali) è data da

$$\mathbf{x}(t) = c_1 \mathbf{v}_1 e^{\lambda_1 t} + c_2 \mathbf{v}_2 e^{\lambda_2 t}. \quad (1.31)$$

Casi particolari:

1. Se $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda$, la formula della soluzione generale deve essere modificata opportunamente (si rimandano i dettagli ad un qualunque testo sulle equazioni differenziali ordinarie);
2. Il caso $\lambda_{1,2} = c \pm di$ (autovalori complessi coniugati) si presenta quando $\text{disc}(\mathbf{A}) = \beta^2 - 4\gamma < 0$, $c = \frac{\beta}{2}$ è la parte reale di λ , $d = \sqrt{\frac{\delta}{2}}$ è la parte immaginaria di λ e $i = \sqrt{-1}$.

Agli autovalori complessi coniugati corrispondono sempre autovettori complessi coniugati

$$\mathbf{v}_{1,2} = \mathbf{a} \pm \mathbf{b}i, \quad (1.32)$$

dove \mathbf{a} e \mathbf{b} sono due vettori reali costanti.

La soluzione generale può essere espressa in notazione complessa nel seguente modo:

$$x(t) = c_1(\mathbf{a} + \mathbf{b}i)e^{(c+di)t} + c_2(\mathbf{a} - \mathbf{b}i)e^{(c-di)t} \quad (1.33)$$

Una soluzione a valori reali può essere costruita usando l'identità

$$e^{(c+di)t} = e^{ct}(\cos(dt) + i \sin(dt)). \quad (1.34)$$

A questo proposito definiamo

$$\mathbf{u}(t) = e^{ct}(\mathbf{a} \cos(dt) - \mathbf{b} \sin(dt)),$$

$$\mathbf{w}(t) = e^{ct}(\mathbf{a} \sin(dt) - \mathbf{b} \cos(dt)).$$

Queste sono soluzioni reali e la soluzione generale nel caso di autovalori complessi diventa

$$x(t) = c_1 \mathbf{u}(t) + c_2 \mathbf{w}(t). \quad (1.35)$$

Si può notare che gli autovalori complessi danno origine a soluzioni oscillatorie in cui la parte immaginaria d governa la frequenza dell'oscillazione e la parte reale c l'ampiezza.

Se gli autovalori sono distinti e reali il grafico (figura 1.1) descrive bene, nei vari casi, l'andamento della soluzione

$$x(t) = c_1 e^{\lambda_1 t} + c_2 e^{\lambda_2 t}$$

Se gli autovalori sono complessi

$$\lambda_{1,2} = c \pm di$$

L'andamento della soluzione

$$x(t) = e^{ct}(c_1 \cos(dt) - c_2 \sin(dt))$$

è mostrato nei grafici seguenti (figura 1.2)

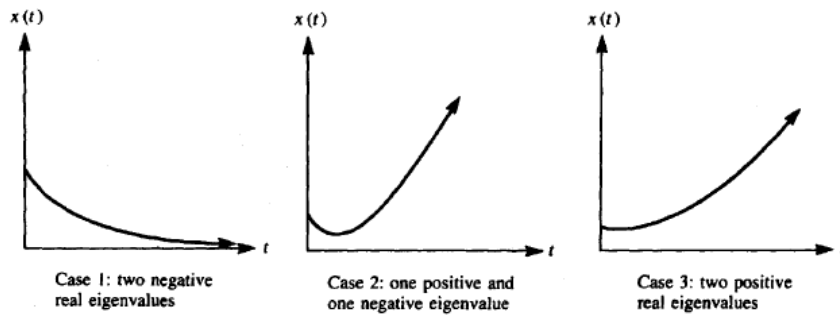


Figura 1.1: Andamento della soluzione se gli autovalori sono reali

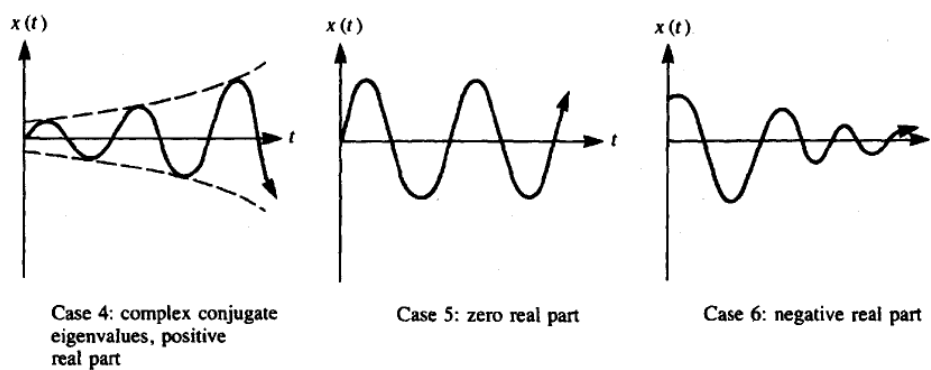


Figura 1.2: Andamento della soluzione se gli autovalori sono complessi

Riassumendo, possiamo osservare che le soluzioni di equazioni differenziali di secondo ordine come (1.16), (1.17) o di primo ordine del tipo (1.24) sono somme di esponenziali o prodotti di funzioni oscillatorie, seno e coseno, con esponenziali. Nel caso di autovalori reali, se uno o entrambi sono positivi, la soluzione risulta essere crescente. Solo se sono entrambi negativi la soluzione decresce con il tempo.

Nel caso di autovalori complessi, se la parte reale c è positiva, l'ampiezza dell'oscillazione cresce, se è negativa decresce e se è uguale a 0, rimane costante.

1.3 Punti stazionari

In questa sezione, dopo aver definito che cosa si intende per soluzione stazionaria, ci occuperemo senza pretesa alcuna di esaustività, degli aspetti più elementari della stabilità.

Definizione 2. *Dato un sistema di equazioni differenziali come in (1.1), si dice punto stazionario, un punto $\bar{x} \in \Omega$ tale che $f(t, \bar{x}) = 0$ per ogni t . In tal caso $x(t) = \bar{x}$ è soluzione del sistema ed è detta soluzione stazionaria.*

Osservazione 1.3.0.1. *Le soluzioni stazionarie sono tutti e soli i punti stazionari.*

1.3.1 Stabilità delle soluzioni stazionarie

Sia f definita come in (1.2) e almeno di classe C^1 , dato $x_0 \in \Omega$, l'idea intuitiva di stabilità per un punto stazionario è che se si considerano dati iniziali x_0 sufficientemente vicini a \bar{x} , allora l'evoluzione della soluzione $\phi(t, x_0)$ dell'equazione differenziale $\dot{x} = f(t, x)$ con dato di Cauchy $x(0) = x_0$ rimane vicina a \bar{x} almeno per tutti i $t \geq 0$.

Diamo ora la definizione precisa di stabilità:

Definizione 3. *Sia $\phi(t, x_0)$ soluzione del problema di Cauchy*

$$\begin{cases} \dot{x} = f(t, x) \\ x(t_0) = x_0 \end{cases} \quad (1.36)$$

e \bar{x} punto stazionario. Diciamo che \bar{x} è

1. stabile se $\forall \epsilon > 0, \exists \delta_\epsilon > 0$ tale che

$$\|\bar{x} - x_0\| < \delta_\epsilon \implies \|\phi(t, x_0) - \bar{x}\| < \epsilon \forall t \geq 0 \text{ e } \phi(t, x_0) \text{ è definita } \forall t \geq 0;$$

2. *asintoticamente stabile se è stabile e $\exists \delta > 0$ tale che $\forall x_0$ con $\|\bar{x} - x_0\| < \delta$ si ha $\lim_{t \rightarrow \infty} \phi(t, x_0) = \bar{x}$;*
3. *instabile se non è stabile*

D'ora in poi ci concentreremo esclusivamente sui sistemi di due equazioni differenziali di primo ordine autonome (cioè non dipendenti in maniera esplicita dal tempo).

1.3.2 Problema di linearizzazione

Facciamo innanzitutto vedere che vicino ad un punto stazionario un sistema non lineare può essere approssimato, sotto opportune ipotesi, da uno lineare. Prendiamo in esame il sistema di equazioni differenziali ordinarie seguente:

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = F(X, Y) \\ \frac{dY}{dt} = G(X, Y) \end{cases} \quad (1.37)$$

dove F e G sono funzioni non lineari a valori in \mathbb{R} .

Assumiamo che (\bar{X}, \bar{Y}) sia soluzione stazionaria di (1.37).

Si ha dunque che

$$F(\bar{X}, \bar{Y}) = G(\bar{X}, \bar{Y}) = 0. \quad (1.38)$$

Ora consideriamo una soluzione sufficientemente "vicina" a quella stazionaria, ovvero una piccola perturbazione dello stato stazionario, $(X(t), Y(t))$, tale che

$$X(t) = \bar{X} + x(t), \quad (1.39)$$

$$Y(t) = \bar{Y} + y(t)$$

Sostituendo in (1.37), otteniamo un sistema del tipo

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}(\bar{X} + x) = F(\bar{X} + x, \bar{Y} + y) \\ \frac{d}{dt}(\bar{Y} + y) = G(\bar{X} + x, \bar{Y} + y) \end{cases} \quad (1.40)$$

Notiamo che, dopo aver effettuato opportuni calcoli, si perviene ad una linearizzazione del sistema non lineare iniziale.

Procediamo pertanto calcolando le derivate dei termini a sinistra in (1.40) e notiamo che si ha $\frac{d\bar{X}}{dt} = 0 = \frac{d\bar{Y}}{dt} = 0$ per definizione di soluzione stazionaria. Supponiamo che le funzioni F e G siano sufficientemente regolari (continue su un aperto di \mathbb{R}^2 che contiene la soluzione stazionaria perturbata e con derivate rispetto al primo e secondo argomento almeno continue).

Esse possono essere sviluppate in serie di Taylor in un intorno opportuno del punto di equilibrio che contenga la soluzione stazionaria perturbata. Ricordando che sono funzioni in due variabili, sia $F_x(\bar{X}, \bar{Y}) = \frac{\partial F}{\partial x}$ la derivata parziale di F rispetto a x valutata in (\bar{X}, \bar{Y}) e analogamente F_y, G_x, G_y , si ha

$$\frac{dx}{dt} = F(\bar{X}, \bar{Y}) + F_x(\bar{X}, \bar{Y})x + F_y(\bar{X}, \bar{Y})y + R(X, Y) \quad (1.41)$$

$$\frac{dy}{dt} = G(\bar{X}, \bar{Y}) + G_x(\bar{X}, \bar{Y})x + G_y(\bar{X}, \bar{Y})y + R(X, Y) \quad (1.42)$$

dove $R(X, Y)$ è il resto dello sviluppo di Taylor, per cui vale

$$\lim_{(X, Y) \rightarrow (\bar{X}, \bar{Y})} \frac{|R(X, Y)|}{|(X, Y) - (\bar{X}, \bar{Y})|} = 0$$

Dalla definizione (1.38) segue che il sistema (1.37) si riduce al seguente:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = a_{11}x + a_{12}y \\ \frac{dy}{dt} = a_{21}x + a_{22}y \end{cases} \quad (1.43)$$

dove la matrice dei coefficienti $A = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} F_x & F_y \\ G_x & G_y \end{pmatrix}_{(\bar{X}, \bar{Y})}$ è proprio la matrice Jacobiana del sistema di equazioni (1.37).

Enunciamo ora un risultato di approssimazione lineare che ci sarà utile in seguito (per approfondimenti si veda [2]).

Teorema 3. *Sia (\bar{X}, \bar{Y}) punto di equilibrio di un sistema non lineare del tipo (1.37) e sia $J(\bar{X}, \bar{Y})$ la matrice di linearizzazione della funzione $H(X, Y) = (F(X, Y), G(X, Y))$, se \forall autovalore λ_i della matrice $J(\bar{X}, \bar{Y})$ vale $Re\lambda_i < -b$ con $b > 0$, allora $\phi(t)$ soluzione di (1.37) è una contrazione in un opportuno intorno U di (\bar{X}, \bar{Y}) :*

$$\forall (X, Y) \in U \quad \phi(t; (X, Y)) \in U \quad e \quad |\phi(t; (X, Y)) - (\bar{X}, \bar{Y})| < e^{-tb} |(X, Y) - (\bar{X}, \bar{Y})| \quad (1.44)$$

$\forall t > 0$ e dunque (\bar{X}, \bar{Y}) è asintoticamente stabile.

Se esiste un autovalore λ_i della matrice $J(\bar{X}, \bar{Y})$ con parte reale positiva, allora (\bar{X}, \bar{Y}) è instabile.

Nel seguito l'obiettivo consisterà nello studiare la stabilità delle soluzioni stazionarie per sistemi del tipo (1.37).

Andiamo ad esaminare nei vari casi qual è la relazione che lega i coefficienti della matrice del sistema lineare e la stabilità delle soluzioni stazionarie.

Dallo studio condotto nella sezione precedente, riguardo ai sistemi di equazioni lineari, omogenei a coefficienti costanti, è possibile ricavare informazioni sul comportamento delle traiettorie in un intorno di ciascun punto di equilibrio. Consideriamo un generico sistema differenziale del tipo (1.43) che ha come unico punto di equilibrio l'origine (se $\det(A) \neq 0$). Ricordiamo che per questo tipo di sistemi lineari, omogenei e a coefficienti costanti, si ha

$$\lambda_{1,2} = \frac{\beta \pm \sqrt{\beta^2 - 4\gamma}}{2} \quad (1.45)$$

dove $\beta = a_{11} + a_{22}$, e $\gamma = a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21}$.

Supponiamo che λ_1, λ_2 siano autovalori reali di A distinti, se \mathbf{v}_1 e \mathbf{v}_2 sono due autovettori ad essi associati, le soluzioni del sistema (1.43) sono della forma:

$$\mathbf{x}(t) = c_1 \mathbf{v}_1 e^{\lambda_1 t} + c_2 \mathbf{v}_2 e^{\lambda_2 t}. \quad (1.46)$$

con $\mathbf{x}(t)$, \mathbf{v}_1 e \mathbf{v}_2 vettori di \mathbb{R}^2 e c_1 e c_2 costanti arbitrarie che dipendono dalle condizioni iniziali.

Ora ci chiediamo se le piccole deviazioni dallo stato stazionario (1.39) aumentano o decadono nel tempo: come si può osservare nel teorema 3, avremo nei rispettivi casi una situazione di instabilità o stabilità asintotica.

Queste deviazioni, in quanto soluzioni di (1.43) sono della forma (1.46) e scegliendo ad esempio $c_1=0$ oppure $c_2=0$ notiamo che il tendere della traiettoria al punto di equilibrio o rispettivamente il suo allontanamento da esso dipendono proprio dal segno degli autovalori.

Si verificano i seguenti casi che possiamo vedere illustrati nella figura 1.3:

1. Se λ_1 e λ_2 sono entrambi positivi, il punto di equilibrio è un nodo instabile;
2. Se $\lambda_1 < 0$ e $\lambda_2 > 0$, si ha un punto di sella;
3. Se $\lambda_1 < 0$ e $\lambda_2 < 0$, si ha un nodo stabile.

Poiché richiediamo, per la stabilità, che entrambi λ_1 e λ_2 siano negativi, ragioniamo nel seguente modo: per $\lambda_1 < 0$ è necessario $\beta < 0$, da cui segue $\lambda_2 < 0$; per avere una condizione necessaria e sufficiente si deve anche verificare che

$$|\beta| > \sqrt{\beta^2 - 4\gamma}, \quad (1.47)$$

altrimenti λ_1 sarebbe positivo poiché β sarebbe dominato dalla radice.

Elevando al quadrato (1.47), notiamo che γ deve essere necessariamente positivo. Quindi le soluzioni stazionarie sono stabili se sono verificate entrambe le seguenti condizioni:

$$\beta = a_{11} + a_{22} < 0 \quad \gamma = a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21} > 0 \quad (1.48)$$

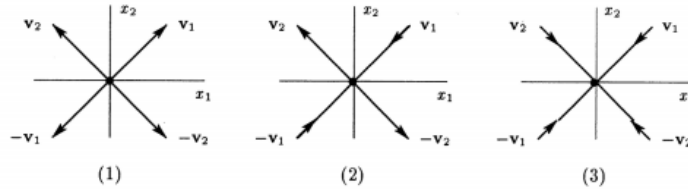


Figura 1.3: Nel caso (1), tutte le soluzioni aumentano nel tempo, nel caso (3) decadono e nel caso (2) una soluzione cresce nella direzione corrispondente all'autovalore positivo e l'altra decresce nell'altra direzione.

Se invece λ_1, λ_2 sono autovalori complessi coniugati, da (1.45) si ha:

$$\lambda_{1,2} = c \pm di, \quad c = \frac{\beta}{2}, \quad d = \frac{\sqrt{\beta^2 - 4\gamma}}{2}.$$

In questo caso per avere una situazione di stabilità è necessario che e^{ct} come in (1.34) sia decrescente e questo si verifica se la parte reale di λ è negativa e quindi se e solo se $\beta < 0$.

Mettendo in relazione stabilità e linearizzazione nelle ipotesi e notazioni precedenti, è possibile riscrivere (1.48) nei seguenti termini:

$$F_x(\bar{X}, \bar{Y}) + G_y(\bar{X}, \bar{Y}) < 0 \quad (1.49)$$

$$F_x(\bar{X}, \bar{Y})G_y(\bar{X}, \bar{Y}) - F_y(\bar{X}, \bar{Y})G_x(\bar{X}, \bar{Y}) > 0 \quad (1.50)$$

Pertanto si ha che una soluzione stazionaria del sistema (1.37) è stabile purché valgano entrambe le condizioni elencate in (1.49) e (1.50) i cui termini sono le derivate parziali di F e G rispetto a x e y valutate allo stato stazionario. Questa strategia consente di studiare la stabilità senza conoscere il valore esatto degli autovalori.

Capitolo 2

Il modello matematico del chemostato

Questo capitolo sarà dedicato allo studio della crescita di microrganismi unicellulari, quali i batteri. Ci occuperemo in particolare della formulazione di un possibile modello matematico che ci consentirà di semplificare e studiare problemi di notevole complessità. Partiremo da una semplice equazione differenziale come modello per la crescita dei batteri, per poi analizzare il caso più specifico di un sistema di due equazioni differenziali ordinarie che descrive come si riproducono i microrganismi, a scapito del consumo di nutrienti, in un dispositivo chiamato *chemostato*.

2.1 Caratteristiche generali di un modello matematico

Per modello matematico si intende un insieme di relazioni e leggi matematiche in grado di descrivere gran parte delle caratteristiche di un fenomeno e permetterci poi quindi di controllarne lo sviluppo, il cambiamento, l'andamento e di poter dedurre informazioni utili su di esso.

A questo proposito è fondamentale che il modello e la struttura matematica che si va a costruire non violino principi fisici e siano coerenti con l'applicazione a cui andiamo a riferirci.

Un modello matematico, inoltre, è in grado di rappresentare e spiegare un sistema reale, riducendolo ad una serie di elementi controllabili, senza tuttavia banalizzarne il sistema .

Due caratteristiche essenziali di un modello sono la generalità e l'attendibilità: esso deve descrivere una classe di fenomeni quanto più ampia possibile in maniera piuttosto accurata, in modo tale da essere abbastanza significativo

pur fornendo risultati approssimati. Per le soluzioni delle equazioni espresse dai modelli, vengono utilizzati essenzialmente due tipi di studio: quello qualitativo che permette di avere un'idea su alcune proprietà delle soluzioni, quali esistenza e unicità, tendenza ad uno stato stazionario; e quello quantitativo che consente di trovare dei valori approssimati delle soluzioni. In questa sezione ci concentreremo su un modello dinamico di crescita dei microrganismi seguendo l'approccio di [3].

2.1.1 Modelli di crescita di microrganismi

Uno dei più elementari esperimenti in microbiologia riguarda la crescita di microrganismi unicellulari, come i batteri, che si riproducono mediante successive divisioni cellulari causando un aumento delle dimensioni di una singola cellula. Questa modalità di riproduzione, chiamata fissione binaria, fa sì che la popolazione di batteri cresca notevolmente nell'arco di alcuni giorni. Per l'esperimento, viene introdotta una goccia di sospensione batterica in una provetta contenente una sostanza nutritiva che fornisce tutti gli elementi necessari per la vitalità batterica; dopo il processo di inoculazione, la coltura viene mantenuta in condizioni compatibili con la crescita (temperature adeguate) e spesso in uno stato di agitazione necessario affinché il nutriente rimanga distribuito in modo omogeneo nello spazio.

L'obiettivo dell'esperimento è stimare la crescita di una popolazione batterica costituita dallo stesso tipo di cellule tenute in queste determinate condizioni. Nel tentativo di definirne un modello, consideriamo:

1. t variabile temporale, $t > 0$;
2. $N(t)$ densità di batteri osservata al tempo t ;
3. K tasso di riproduzione dei batteri, $K > 0$.

Sia N una funzione regolare a valori positivi, t e $t + \Delta t$ due intervalli di tempo vicini, trascurando la morte delle cellule, ci aspettiamo di ottenere un'equazione del tipo

$$N(t + \Delta t) \simeq N(t) + KN(t)\Delta t, \quad (2.1)$$

dove il primo membro a sinistra indica la densità totale al tempo $t + \Delta t$ e il membro a destra è dato dalla somma della densità al tempo t e l'incremento di essa dovuto alla riproduzione che avviene nell'intervallo di tempo Δt . Dividendo entrambi i membri per Δt e passando al limite per $\Delta t \rightarrow 0$, l'espressione (2.1) può essere approssimata dalla seguente equazione differenziale

ordinaria conosciuta come *legge di Malthus*:

$$\frac{dN}{dt} = KN \quad (2.2)$$

Per ottenere una soluzione, riscriviamo (2.2) moltiplicando entrambi i membri per $\frac{dt}{N}$. Si ha

$$\frac{dN}{N} = K dt. \quad (2.3)$$

Integrando entrambi i membri tra 0 e t , otteniamo

$$\int_0^t \frac{dN}{N} = \int_0^t K ds \Rightarrow \ln(N(t)) - \ln(N(0)) = Kt, \quad (2.4)$$

da cui segue che

$$N(t) = N_0 e^{Kt} \quad (2.5)$$

con $N_0 = N(0)$, popolazione iniziale. Le popolazioni che soddisfano l'equazione (2.5) sono dette a crescita esponenziale.

Questo costituisce il più semplice modello di crescita batterica.

Se invece (2.5) è del tipo

$$N(t) = N_0 e^{-Kt} \quad \text{con} \quad K > 0, \quad (2.6)$$

si dice che la popolazione decade in maniera esponenziale poiché la velocità di accrescimento $\frac{dN}{dt}$ risulta essere negativa.

Ritornando al problema biologico occorre fare alcune considerazioni:

1. Il modello (2.2) non è sempre valido e accurato; infatti in presenza di una quantità limitata di nutriente, la crescita potrebbe diminuire ed eventualmente arrestarsi e ciò implica che non è corretto assumere K costante nel tempo.
2. Supponiamo ora di conoscere il tasso di crescita batterica $K(t)$ in funzione del tempo, da (2.4) segue che

$$N(t) = N(0) e^{\int_0^t K(s) ds} \quad (2.7)$$

Se K decadde esponenzialmente, la crescita della colonia batterica cesserebbe. Questa assunzione è conosciuta come legge di Gompertz.

3. Un'altra possibilità è che il tasso di crescita K della popolazione dipenda dalle risorse disponibili (per esempio il livello di nutriente nella

provetta). Supponiamo che K sia semplicemente proporzionale alla concentrazione del nutriente C , che è una funzione regolare a valori positivi, si ha

$$K(C) = kC. \quad (2.8)$$

Sia α l'unità di nutriente consumato per l'incremento di un'unità di popolazione e sia $Y = \frac{1}{\alpha}$ la costante di produzione, la crescita batterica e il consumo di nutriente possono essere descritti dal seguente sistema di equazioni differenziali:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = K(C)N = kCN, \\ \frac{dC}{dt} = -\alpha \frac{dN}{dt} = -\alpha kCN \end{cases} \quad (2.9)$$

Risolvendo la seconda equazione del sistema, si ottiene

$$\int dC = -\alpha \int dN \Rightarrow C(t) = -\alpha N(t) + C_0, \quad (2.10)$$

con $C_0 = C(0) + \alpha N(0)$ che è una costante. Notiamo che se la popolazione è inizialmente molto piccola, C_0 si può approssimare alla concentrazione iniziale, al tempo $t = 0$, del nutriente nella provetta. Sostituendo ora C nella prima equazione di (2.9), si ha

$$\frac{dN}{dt} = k(C_0 - \alpha N)N \quad (2.11)$$

Osserviamo quindi che il tasso di riproduzione dipende dalla densità di popolazione batterica; infatti, confrontando la prima equazione di (2.9), nella quale $\frac{dN}{dt} = K(C)N$, con la (2.11) e considerando $K = K(N)$, si ottiene che

$$K(N) = k(C_0 - \alpha N) \quad (2.12)$$

Questo tipo di crescita viene denominato *crescita logistica* e appare comunemente nei modelli dinamici di popolazione nella forma

$$\frac{dN}{dt} = r \left(1 - \frac{N}{B}\right)N. \quad (2.13)$$

La soluzione di (2.11) diventerebbe

$$N(t) = \frac{N_0 B}{N_0 + (B - N_0)e^{-rt}}, \quad (2.14)$$

dove

- $N_0 = N(0)$ popolazione iniziale,

- $r = kC_0$ parametro di crescita intrinseca;
- $B = \frac{C_0}{\alpha}$ portata: capacità di un ambiente e delle sue risorse di sostenere un certo numero di individui.

Un'altra caratteristica dell'equazione (2.14) è che per tempi molto grandi ($t \rightarrow \infty$) la popolazione si avvicina al livello della portata; notiamo invece che per tempi molto piccoli la popolazione cresce circa esponenzialmente al ritmo $r = kC_0$.

2.2 Crescita di una popolazione batterica in un chemostato

Dopo aver presentato un modello elementare di crescita di microrganismi andiamo a studiare più nel dettaglio la crescita batterica all'interno di un particolare dispositivo chiamato *chemostato*. Per gli esperimenti relativi alla crescita di microrganismi in condizioni di laboratorio è necessario disporre di una scorta della specie che si deve studiare ed è inoltre conveniente mantenere una coltura continua di microrganismi dalla quale possono essere prelevate in qualsiasi momento cellule in crescita. Per impostare questo tipo di coltura è necessario rifornire le scorte di nutriente non appena vengono consumate e allo stesso tempo mantenere livelli opportuni di popolazione batterica o di altri organismi nella coltura. Questo avviene di solito in un dispositivo, chiamato chemostato, in cui sia la velocità di crescita, sia il numero di cellule, possono essere controllati in modo indipendente. Esso consiste in un reattore biologico ideale che lavora in uno stato stazionario, in cui i microrganismi si servono del substrato che fornisce l'alimentazione per la crescita batterica. Le condizioni stazionarie implicano sia che il substrato non si accumuli nel reattore, sia che la biomassa prodotta risulti uguale a quella eliminata per unità di tempo.

Vediamo ora come funziona questo dispositivo, facendo riferimento allo schema in figura 2.1.

Una soluzione nutriente di riserva viene immessa a velocità costante, nella camera di crescita in cui vengono coltivate le cellule batteriche. Grazie alla presenza di una valvola di deflusso, il terreno di coltura con le sostanze tossiche prodotte fuoriesce alla stessa velocità con cui vengono aggiunti i nutrienti, cosicché il volume della coltura si mantenga costante al fine di mantenere una crescita ottimale. Occorre dunque progettare il sistema in modo che la velocità di flusso non sia così elevata da causare l'eliminazione

dell'intera coltura e il rifornimento di nutriente sia sufficientemente rapido da permettere alla coltura di continuare a crescere normalmente.

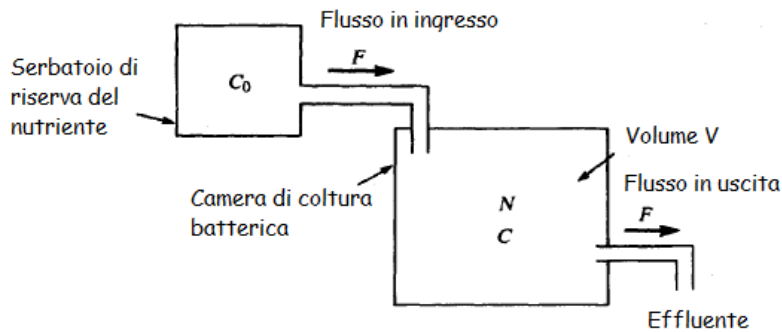


Figura 2.1: Schema del funzionamento del chemostato

2.3 Costruzione di un modello matematico

Nella costruzione del modello per il *chemostato* ci poniamo due principali obiettivi: attraverso una sequenza di passaggi giungeremo a precise considerazioni matematiche che ci aiuteranno a migliorare la nostra conoscenza del dispositivo e d'altra parte il modello stesso ci aiuterà a scegliere in modo conveniente parametri come ad esempio la portata e la concentrazione della sostanza nutritiva. Per la costruzione del modello matematico occorre, come primo passo, identificare quali sono le quantità alla base del funzionamento del *chemostato*.

2.3.1 I parametri del chemostato

Introduciamo quindi una lista di coefficienti che ci serviranno per descrivere il modello matematico e teniamo conto delle seguenti ipotesi:

1. La coltura batterica è tenuta in stato di "agitazione" affinché si possano trascurare le variazioni di spazio nella concentrazione di nutriente e batteri: ciò consente di descrivere quello che accade utilizzando come unica variabile indipendente del sistema differenziale quella temporale;

quantità	simbolo	dimensioni
concentrazione nutriente camera di accrescimento	C	Massa/Volume
concentrazione nutriente serbatoio di riserva	C_0	Massa/Volume
densità popolazione batteri	N	Numero/Volume
costante di produzione (yield)	$Y = 1/\alpha$	Numero batteri/Numero nutrienti
volume della camera di accrescimento	V	Volume
velocità di flusso in/out	F	Volume/Tempo

Figura 2.2: Parametri del chemostato

2. Malgrado il terreno nutritivo contenga varie componenti, ci limitiamo a considerarne una singola, la cui concentrazione determinerà il tasso di crescita della coltura K , che dipende infatti dalla disponibilità di nutriente ($K = K(C)$).

N e C sono sempre funzioni regolari a valori positivi.

Un primo tentativo di tradurre queste considerazioni in un'equazione è dato da

$$\frac{dN}{dt} = KN - FN \quad (2.15)$$

in cui si nota chiaramente che la variazione della densità dei batteri nella camera di coltura dipende dall'equilibrio tra il numero di batteri che si formano a seguito della riproduzione della coltura (KN) e quello dei batteri che fluiscono fuori dal bioreattore ($-FN$).

A questo punto consideriamo anche le variazioni del livello di concentrazione C del nutriente nella camera di crescita dovute all'ingresso della soluzione di rifornimento (FC_0), all'esaurimento di esso da parte dei batteri durante la crescita ($K(C)N$) e alla sua emissione nell'effluente ($-FC$).

3. Supponiamo inoltre che il nutriente venga continuamente esaurito come risultato della riproduzione batterica.

Possiamo riassumere queste osservazioni nella seguente equazione:

$$\frac{dC}{dt} = -\alpha K(C)N - FC + FC_0, \quad (2.16)$$

con α come in (2.9).

2.3.2 Analisi dimensionale delle equazioni

Per verificare la correttezza di quanto elaborato, un metodo efficace potrebbe essere svolgere un'analisi dimensionale, ossia una procedura matema-

tica utilizzata per controllare la coerenza di un risultato rispetto alle grandezze utilizzate nei calcoli, attraverso la verifica del corretto uso delle unità di misura dei termini presenti nelle formule e nelle equazioni.

Scrivendo l'esatta dimensione di ogni termine dell'equazione (2.15), come segue, noteremo che questa non è corretta; infatti si ha

$$\frac{\text{numero}}{\text{volume} \times \text{tempo}} = \frac{1}{\text{tempo}} \frac{\text{numero}}{\text{volume}} - \frac{\text{volume}}{\text{tempo}} \frac{\text{numero}}{\text{volume}} \quad (2.17)$$

dove possiamo notare che nel secondo membro è presente una dimensione volumica in più che non è coerente con il resto dell'equazione. Per risolvere questo problema, risulta conveniente dividere FN per il volume V . Analizzando allo stesso modo l'equazione (2.16), si osserva che anche i termini FC e FC_0 devono essere divisi per V .

2.3.3 Il sistema di equazioni differenziali e le soluzioni stazionarie

A seguito della correzione di (2.15) e (2.16) si ottiene il sistema

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = K(C)N - \frac{FN}{V}, \\ \frac{dC}{dt} = -\alpha K(C)N - \frac{FC}{V} + \frac{FC_0}{V}, \end{cases} \quad (2.18)$$

Come appena visto, l'analisi dimensionale aiuta spesso a identificare gli errori commessi durante la formulazione del modello; tuttavia il fatto che un'equazione sia dimensionalmente corretta non implica che sia coerente con i principi fisici. In un problema come quello del chemostato, in cui vengono trasportate sostanze tra compartimenti, per assicurarsi di aver scritto un'equazione del modello corretta dal punto di vista fisico, un buon punto di partenza è verificare se valgono i principi di conservazione della massa e del numero di particelle.

Sia NV la quantità di batteri presenti nella camera di crescita e CV la massa di nutriente nella camera, notiamo che le equazioni in (2.18) risultano coerenti con questi due principi fisici quando il sistema si trova allo stato stazionario; infatti il sistema (2.18) è equivalente al seguente:

$$\begin{cases} \frac{d(NV)}{dt} = K(C)NV - FN \\ \frac{d(CV)}{dt} = -\alpha K(C)NV - FC + FC_0. \end{cases} \quad (2.19)$$

A questo punto, possiamo aggiungere un grado di realismo al modello osservando che malgrado la quantità di mezzo nutritivo sia illimitata, il tasso di crescita dei batteri aumenta in maniera proporzionale alla disponibilità di

nutriente solo sopra alcuni valori limite.

Questo effetto detto di Michaelis-Menten si traduce nell'equazione

$$K(C) = \frac{K_{max}C}{K_n + C} \quad (2.20)$$

Il nostro modello di equazioni diventa:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = \left(\frac{K_{max}C}{K_n+C}\right)N - \frac{FN}{V}, \\ \frac{dC}{dt} = -\alpha\left(\frac{K_{max}C}{K_n+C}\right)N - \frac{FC}{V} + \frac{FC_0}{V}, \end{cases} \quad (2.21)$$

dove N e C sono le uniche quantità variabili.

A seguito di un'analisi dimensionale simile a quella precedente, e facendo opportune scelte di alcune costanti indipendenti dal tempo (vedi capitolo 4 di [3]), si ottiene un sistema di equazioni della forma:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = \alpha_1\left(\frac{C}{1+C}\right)N - N \\ \frac{dC}{dt} = -\left(\frac{C}{1+C}\right)N - C + \alpha_2. \end{cases} \quad (2.22)$$

Notiamo che i due parametri adimensionali $\alpha_1 = \frac{VK_{max}}{F}$, $\alpha_2 = \frac{C_0}{K_n}$ permettono di ridurre il numero di variabili delle equazioni in (2.21).

La (2.22) è quindi una forma adimensionale del modello del chemostato che dipende solo da due parametri. Inoltre le due equazioni sono non lineari perché contengono il termine: $\frac{NC}{(1+C)}$.

Poiché ci interessa mantenere una coltura continua nella quale batteri e nutriente siano presenti con una densità fissa, l'obiettivo è determinare se le equazioni di (2.22) ammettono soluzioni stazionarie.

Uno stato stazionario infatti è una situazione in cui il sistema sembra non subire cambiamenti, più precisamente i valori della densità batterica N e della concentrazione di nutriente C all'interno del chemostato saranno costanti nello stato stazionario anche se le particelle individuali di nutriente continueranno ad entrare, uscire o ad essere consumate.

(\bar{N}, \bar{C}) è una soluzione stazionaria del sistema se verifica

$$\begin{cases} \frac{d\bar{N}}{dt} = 0 \\ \frac{d\bar{C}}{dt} = 0 \end{cases} \quad (2.23)$$

Poiché vale (2.22) si ha anche che, nello stato stazionario,

$$\begin{cases} F(\bar{N}, \bar{C}) = \alpha_1\left(\frac{\bar{C}}{1+\bar{C}}\right)\bar{N} - \bar{N} = 0 \\ G(\bar{N}, \bar{C}) = -\left(\frac{\bar{C}}{1+\bar{C}}\right)\bar{N} - \bar{C} + \alpha_2 = 0 \end{cases} \quad (2.24)$$

Queste condizioni forniscono due equazioni algebriche che si possono risolvere esplicitamente per (\bar{N}, \bar{C}) .

Dalla prima equazione di (2.24) segue che $\bar{N}=0$ oppure $\bar{C} = \frac{1}{\alpha_1-1}$.

Dalla seconda equazione segue che se $\bar{N} = 0$ si ha $\bar{C} = \alpha_2$.

D'altra parte se $\bar{N} \neq 0$, sostituendo a \bar{C} il valore trovato prima, si ha $\bar{N} = \alpha_1(\alpha_2 - \frac{1}{\alpha_1-1})$. Possiamo quindi concludere che le due soluzioni stazionarie del sistema (2.24) sono

$$(\bar{N}_1, \bar{C}_1) = (\alpha_1(\alpha_2 - \frac{1}{\alpha_1-1}), \frac{1}{\alpha_1-1}). \quad (2.25)$$

$$(\bar{N}_2, \bar{C}_2) = (0, \alpha_2). \quad (2.26)$$

Osserviamo che la soluzione (\bar{N}_2, \bar{C}_2) rappresenta una situazione poco significativa poiché la densità batterica è nulla e la concentrazione del nutriente rimane uguale a quella iniziale della soluzione nel serbatoio di riserva. La prima soluzione, invece, è quella più interessante ma non sempre esiste a livello biologico; infatti se $\alpha_1 < 1$, il valore di (2.25) è negativo e nella realtà, densità di popolazione e concentrazioni negative sono prive di significato. Quindi necessariamente $\alpha_1 > 1$ e $\alpha_2 > \frac{1}{\alpha_1-1}$.

Molte equazioni differenziali non si possono risolvere facilmente con metodi analitici, tuttavia è comunque importante sapere quali informazioni qualitative si possono trarre dalle loro soluzioni; ci dedicheremo dunque allo studio della stabilità delle soluzioni stazionarie utilizzando metodi essenzialmente grafici e geometrici.

Per visualizzare graficamente le curve soluzione e le soluzioni stazionarie, ricorriamo al metodo del piano delle fasi (vedi capitolo 5 di [3]).

Definiamo innanzitutto cosa si intende per *Nullocline*:

Consideriamo il sistema autonomo

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f_1(x, y) \\ \frac{dy}{dt} = f_2(x, y) \end{cases} \quad (2.27)$$

Ogni punto (x, y) del piano è associato a un vettore $f(x, y) = (f_1(x, y), f_2(x, y))$ che non varia nel tempo. La curva soluzione che passa per il punto (x, y) deve quindi essere tangente al vettore $f(x, y)$ nel punto e l'insieme di tutti i vettori definisce un campo direzionale che può essere utilizzato per visualizzare meglio una famiglia di curve soluzione.

- Se $f_1(x, y) = 0$ si ha $\frac{dx}{dt} = 0$ cioè la x è costante e il vettore direzione deve essere parallelo all'asse delle y poiché la sua componente lungo x è 0;

- Se $f_2(x, y) = 0$ si ha $\frac{dy}{dt} = 0$ cioè la y è costante e il vettore direzione deve essere parallelo all'asse delle x poiché la sua componente lungo y è 0;

Il luogo di punti che soddisfa una di queste condizioni è detto nullocline. Quindi, considerando quanto ottenuto finora, possiamo affermare che i luoghi di punti che verificano (2.24) sono nullocline.

Studiamo ora le curve soluzione nel caso del chemostato:

- La N -nullocline: $\frac{dN}{dt} = 0$ rappresenta tutti i punti tali che

$$\alpha_1 \left(\frac{C}{1+C} \right) N - N = 0 \iff N = 0 \vee C = \frac{1}{\alpha_1 - 1} \quad (2.28)$$

Questa linea orizzontale incontra l'asse C in $\frac{1}{\alpha_1 - 1}$.

Su questa linea e sulla linea $N = 0$ il valore di N rimane costante e le frecce sono parallele all'asse C .

- La C -nullocline: $\frac{dC}{dt} = 0$ rappresenta tutti i punti tali che

$$-\left(\frac{C}{1+C} \right) N - C + \alpha_2 = 0 \iff N = (\alpha_2 - C) \frac{1+C}{C} \quad (2.29)$$

Questa curva gode delle seguenti proprietà:

1. Passa per il punto $(0, \alpha_2)$;
2. È asintotica a $C = 0$ e lì tende a $+\infty$;
3. Le frecce lungo questa nullocline sono parallele all'asse delle N .

Poiché N e C devono essere positivi, ci occupiamo solo del primo quadrante del piano delle fasi. Le curve che corrispondono alle N -nullocline e alla C -nullocline sono mostrate nei grafici (figura 2.3 e 2.4).

Notiamo che poiché $\dot{N}=0$ e $\dot{C}=0$, i punti di intersezione delle nullocline rappresentano graficamente le soluzioni stazionarie.

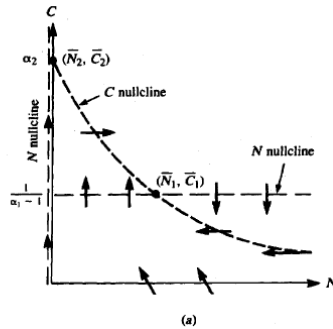


Figura 2.3: Nullocline nel piano delle fasi

2.3.4 Stabilità delle soluzioni stazionarie

A questo punto ci chiediamo se le due soluzioni stazionarie trovate in (2.25) e (2.26) sono stabili. L'analisi qualitativa della stabilità è molto importante per lo studio di un modello matematico, poiché un sistema che si trova allo stato stazionario stabile tende a mantenere lo stesso comportamento malgrado venga perturbato di poco il suo stato.

Poiché abbiamo a che fare con funzioni F e G sufficientemente regolari, nel caso particolare delle equazioni relative al modello del chemostato possiamo procedere utilizzando il metodo di linearizzazione in un opportuno intorno delle soluzioni stazionarie, proposto nel Capitolo 1.

Partiamo dal sistema non lineare

$$\begin{cases} F(N, C) = \alpha_1 \left(\frac{C}{1+C} \right) N - N, \\ G(N, C) = - \left(\frac{C}{1+C} \right) N - C + \alpha_2. \end{cases} \quad (2.30)$$

Il passo successivo consiste nel calcolare le derivate parziali di F e G rispetto a N e C e valutarle nei punti stazionari. Prima però ricordiamo che allo stato stazionario (\bar{N}_1, \bar{C}_1) , $\frac{\bar{C}_1}{1+\bar{C}_1} = \frac{1}{\alpha_1}$ e per semplificare le notazioni definiamo

$$A := \frac{\bar{N}_1}{(1+\bar{C}_1)^2}, \quad B := \frac{\alpha_2}{1+\alpha_2}$$

Dal calcolo delle derivate parziali si ottiene che

- $F_N = \alpha_1 \frac{C}{1+C} - 1$
- $F_C = \alpha_1 \frac{N}{(1+C)^2}$
- $G_N = \frac{-C}{1+C}$
- $G_C = \frac{-N}{(1+C)^2} - 1$

Il sistema (2.30), a seguito della linearizzazione vicino alle soluzioni stazionarie, diventa del tipo (1.47). Ora valutando le derivate in (\bar{N}_1, \bar{C}_1) e (\bar{N}_2, \bar{C}_2) si ottengono le seguenti matrici Jacobiane:

$$J_{(\bar{N}_1, \bar{C}_1)} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & \alpha_1 A \\ \frac{-1}{\alpha_1} & -A - 1 \end{pmatrix}, \quad (2.31)$$

$$J_{(\bar{N}_2, \bar{C}_2)} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \alpha_1 B - 1 & 0 \\ -B & -1 \end{pmatrix}. \quad (2.32)$$

A questo punto, per verificare se le soluzioni stazionarie sono stabili o meno occorre studiare la traccia e il determinante delle matrici Jacobiane.

Dallo studio della stabilità di (\bar{N}_1, \bar{C}_1) emerge che

$$\beta = Tr(J_{(\bar{N}_1, \bar{C}_1)}) = -(A + 1) < 0 \quad \gamma = det(J_{(\bar{N}_1, \bar{C}_1)}) = A > 0$$

Quindi se questa soluzione stazionaria esiste, è sempre stabile e in particolare è un nodo stabile.

Notiamo inoltre che $\beta^2 - 4\gamma = (A - 1)^2 > 0$, ovvero gli autovalori per le equazioni linearizzate vicino a (\bar{N}_1, \bar{C}_1) sono sempre reali e quindi non dovrebbero essere previste soluzioni oscillatorie. La soluzione (\bar{N}_2, \bar{C}_2) invece è stabile se la prima soluzione non esiste poiché la condizione di stabilità di (\bar{N}_2, \bar{C}_2) , ovvero $\alpha_1 B < 1$ è incompatibile con la condizione di esistenza di (\bar{N}_1, \bar{C}_1) , ossia $\alpha_2 > \frac{1}{\alpha_1 - 1}$.

Come conclusione per il modello del chemostato, proponiamo un'interpretazione dei vari risultati ottenuti così da poter dedurre informazioni utili da questa analisi matematica. Abbiamo determinato che un chemostato sensibilmente funzionante, con i batteri che popolano la camera di crescita, avrà sempre una soluzione stazionaria stabile. Questo equilibrio può essere biologicamente significativo a condizione che

$$\alpha_1 > 1 \quad e \quad \alpha_2 > \frac{1}{\alpha_1 - 1} \quad (2.33)$$

dove questi vincoli devono essere soddisfatti per evitare valori negativi della popolazione batterica e della concentrazione del nutriente.

Poiché $\alpha_1 = \frac{K_{max}V}{F}$ e $\alpha_2 = \frac{C_0}{K_n}$, la prima equazione di (2.33) diventa

$$K_{max} > \frac{F}{V} \iff \frac{1}{K_{max}} < \frac{V}{F} \quad (2.34)$$

Per interpretare questo risultato osserviamo che K_{max} è il tasso più alto di riproduzione dei batteri (in presenza di nutriente illimitato). $\frac{V}{F}$ è il tempo che occorre per ripristinare con la soluzione nutriente l'intero volume di

fluido nella camera di crescita. L'equazione (2.34) rivela che se il tempo di raddoppiamento dei batteri (proporzionale a $\frac{1}{K_{max}}$) è più piccolo del tempo di svuotamento della camera, i batteri non saranno lavati via più velocemente di quanto possano essere rinnovati dalla riproduzione. La seconda disuguaglianza di (2.33) può essere riscritta nei termini dei valori stazionari con $\bar{C}_1 = \frac{1}{\alpha_1 - 1}$.

Si ha quindi

$$\frac{C_0}{K_n} > \bar{C}_1 \iff C_0 > \frac{\frac{K_N}{K_{max}}}{\frac{V}{F} - \frac{1}{K_{max}}} \quad (2.35)$$

Dai grafici delle nullocline (figura 2.3 e figura 2.4) possiamo osservare che se la camera di crescita è inizialmente vuota, appena la soluzione madre viene immessa nella camera, si ha un incremento del livello di nutriente.

Dalla figura (2.4) si nota che dopo il tempo (0,0) gradualmente ci si avvicina alla soluzione di equilibrio $(0, \alpha_2)$, in cui C raggiunge un livello equivalente a quello della soluzione iniziale, mentre N non aumenta mai poiché la camera di crescita è ancora vuota. Inseriamo ora nella camera di crescita una piccola popolazione batterica ($N = \epsilon$) e sia $C = 0$.

N inizialmente decresce poiché, finché il livello di nutriente non si stabilizza, i batteri non riescono a riprodursi abbastanza velocemente da rimpiazzare quelli che si disperdono nell'effluente. Una volta che il nutriente in eccesso è disponibile, la densità batterica aumenta drasticamente. A questo punto, un rapido consumo causa la diminuzione di nutriente e N e C si avvicinano al loro valore stazionario. Se si parte da $N > \bar{N}_1$ e $C > \bar{C}_1$, si vede che N inizialmente cresce causando l'esaurimento del nutriente, il quale scende al di sotto del valore stazionario. In seguito, la popolazione batterica decresce e si ha un consumo di nutriente meno rapido. Dopo questi stati transitori viene ristabilito ancora una volta lo stato di equilibrio.

1. Se $\frac{F}{V} \leq K_{max}$ o se $\frac{F}{V} > K_{max}$ e $C_0 \leq \frac{\frac{F}{V} K_N}{K_{max} - \frac{F}{V}}$

Si ha che $(\bar{N}_2, \bar{C}_2) = (0, C_0)$ è l'unico punto di equilibrio ed è stabile. Questa situazione è chiamata *washout* poiché i batteri vengono lavati via dal chemostato.

2. Se $\frac{F}{V} < K_{max}$ e $C_0 > \frac{\frac{F}{V} K_N}{K_{max} - \frac{F}{V}}$, (\bar{N}_1, \bar{C}_1) è un punto di equilibrio stabile.

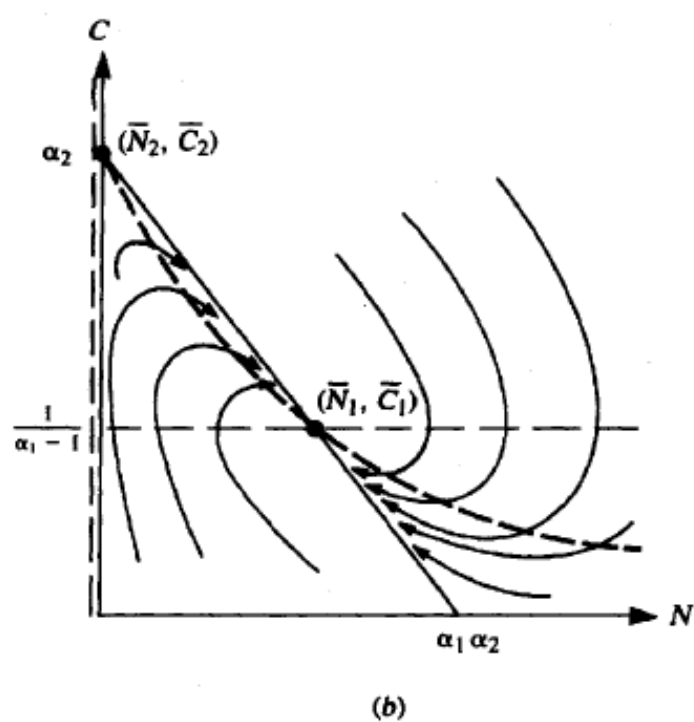


Figura 2.4: Stabilità delle soluzioni stazionarie nel piano delle fasi

Capitolo 3

Applicazione alla chemioterapia

Le idee che abbiamo utilizzato per costruire il modello matematico di un chemostato possono essere applicate a numerose situazioni, alcune delle quali hanno importanti implicazioni in ambito clinico. In questa sezione ci concentreremo su una applicazione relativa alla chemioterapia.

3.1 Somministrazione del farmaco per infusione continua

In molti casi i farmaci non possono essere somministrati oralmente ma devono essere immessi direttamente nella circolazione. Questo può avvenire mediante più iniezioni o, in particolari circostanze, attraverso un'infusione continua.

Recentemente è stato persino realizzato un sistema di infusione impiantabile, ovvero un dispositivo simile a un disco sottile che viene chirurgicamente installato nei pazienti che richiedono un lungo trattamento farmacologico. Il sistema di somministrazione di nostro interesse è la pompa a infusione, ossia un dispositivo elettronico che consente di distribuire dei fluidi nel corpo umano in maniera continua e periodica e viene utilizzato per monitorare la velocità di infusione della terapia. Essa permette un'infusione rapida e precisa di un livello costante di farmaco per un intervallo di tempo prolungato. La pompa a infusione trova impiego ad esempio nella chemioterapia per il cancro ed è vantaggiosa rispetto ai metodi convenzionali poiché permette di somministrare alte concentrazioni del farmaco locali al sito del tumore con minori effetti collaterali. Per poter calcolare la modalità di somministrazione più efficiente dei farmaci, quella che consente di massimizzare l'effetto del farmaco minimizzandone la quantità, è necessario avere informazioni sul tasso di crescita dei tumori e sulla misura in cui il farmaco è più efficace

nell'uccisione delle cellule maligne.

Attraverso lo sviluppo di modelli matematici è possibile ottenere alcune di queste informazioni.

Un primo passo ragionevole consiste nell'estrarre le caratteristiche più essenziali di un sistema complesso e pensare ad una imitazione ideale, come quella in figura 3.1.

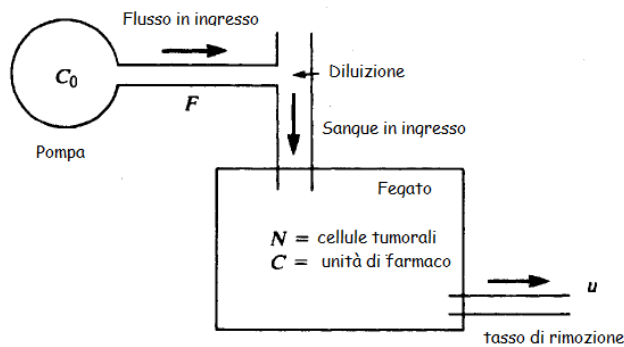


Figura 3.1: Schema di somministrazione di farmaci chemioterapici mediante infusione continua

3.2 Un modello matematico per la chemioterapia

In generale non abbiamo molte informazioni sulla farmacocinetica ossia su studio, assorbimento, distribuzione, metabolismo e modalità di eliminazione dei farmaci. Si conoscono poco anche gli altri fattori associati al raggiungimento di concentrazioni efficaci di ogni farmaco nel sito recettore.

I farmaci antitumorali, in particolare, sono instabili, non vengono metabolizzati in modo ben definito; il fatto di non riuscire a comprendere adeguatamente il loro livello di dosaggio per la somministrazione è dovuto alla carenza di informazioni cinetiche sulla crescita tumorale e su come combinare nel modo migliore i farmaci antitumorali con la mancanza di test predittivi che selezionano i tumori farmaco-reattivi.

Si ricorre alla costruzione dei modelli matematici per poter comprendere meglio la farmacocinetica dei chemioterapici, tuttavia è spesso difficile fornire dei sistemi soddisfacenti per il problema biomedico in esame. Le difficoltà che si incontrano nei tentativi di modellare il problema della crescita tumorale sono numerose e aumentano quando vengono presi in considerazione anche

gli effetti della chemioterapia. Una tecnica di somministrazione, utilizzata per la chemioterapia e che può fornire indicazioni su un modello matematico appropriato da utilizzare, è la pompa ad infusione continua (figura 3.1).

Nel caso di nostro interesse, la somministrazione dei farmaci chemioterapici avviene per via endovenosa direttamente nel sistema sanguigno per un periodo che va da settimane a mesi.

L'obiettivo ora è quello di sviluppare un modellino di crescita tumorale che ci permetta di prevedere l'esito di una certa modalità terapeutica.

Facendo riferimento alla figura (3.1), per esempio, potremmo supporre che il farmaco possa fluire attraverso un sistema di camere e di compartimenti interconnessi costituito da pompa, fegato e arteria epatica.

In questa idealizzazione possiamo assumere innanzitutto che le N cellule tumorali siano identiche e localizzate nel fegato e tutte equamente esposte all'azione del farmaco. Grazie a questa semplificazione, è possibile definire i seguenti parametri, avendo cura di sceglierli tutti positivi.

- N =numero di cellule tumorali per unità di volume di sangue;
- C =unità di farmaco in circolazione per unità di volume di sangue;
- C_0 =concentrazione del farmaco nella camera (unità/volume);
- F =portata con cui scorre il farmaco nella pompa;
- V =volume del sangue a diretto contatto con l'area tumorale;
- u =flusso di uscita del sangue dal sito tumorale;
- a =tasso di riproduzione delle cellule tumorali.

Le ipotesi su questo sistema idealizzato sono piuttosto restrittive: infatti non tutte le cellule tumorali si riproducono alla stessa velocità a causa della diversa esposizione all'ossigeno e ai nutrienti nel sangue; può essere difficile stimare V e u . D'altra parte, F e C_0 sono parametri noti perché sono tarati dal costruttore della pompa a infusione (un tipico valore di F varia tra 1.0 e 6.0 ml/giorno). Alcuni dispositivi ad infusione possono anche essere impostati secondo specifiche caratteristiche quali il peso del paziente, il dosaggio e la concentrazione dei farmaci prescritti.

Tenendo conto di tutte le ipotesi fatte, proviamo a descrivere lo svolgimento della chemioterapia mediante un sistema di due equazioni differenziali ordinarie che include la quantità di farmaco somministrato C e il numero di cellule tumorali N .

Iniziamo traducendo in linguaggio matematico i seguenti termini:

$$\begin{aligned}\frac{dN}{dt} &= A - B \\ \frac{dC}{dt} &= D - E - G\end{aligned}$$

dove

1. A=tasso di crescita delle cellule tumorali;
2. B=tasso di mortalità indotta dal farmaco;
3. D=tasso di farmaco somministrato;
4. E=tasso di assorbimento nelle cellule;
5. G=tasso di rimozione del farmaco dalla circolazione.

Utilizziamo ora i parametri a disposizione e ci ispiriamo al modello del chemostato per sviluppare un modellino correlato che traduce queste espressioni in termini matematici. Si ha

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = aN - FCN \\ \frac{dC}{dt} = FC_0 - \beta aN - uC \end{cases} \quad (3.1)$$

dove β sono le unità di farmaco assorbite da un'unità di popolazione di cellule. In A abbiamo assunto che la crescita delle cellule tumorali sia rappresentata da una singola entità, ovvero il numero di cellule N . Quando N è molto grande, si ha un'equazione del tipo: $\dot{N}(t) = aN$ dove a è costante e $N(0) = N_0$.

Sia T il tempo di raddoppiamento della popolazione, una variante della crescita esponenziale può essere descritta dall'equazione:

$$\dot{N} = NT^{-1} \log 2 \iff N(t) = N_0 2^{\frac{t}{T}}. \quad (3.2)$$

È interessante notare che nel caso di mieloma multiplo, un cancro al midollo osseo, poiché il tempo di raddoppiamento è di circa 2 mesi occorrono quindi 80 mesi per produrre 10^{12} cellule, ossia 1kg di tumore.

Verifichiamo se la formulazione del modellino (3.1) è corretta dal punto di vista dimensionale.

Procediamo dunque scrivendo le unità di misura esatte delle quantità presenti nel sistema:

$$\begin{cases} \frac{\text{Numero}}{\text{Volume}} \frac{1}{\text{Tempo}} = \frac{1}{\text{Tempo}} \frac{\text{Numero}}{\text{Volume}} - \frac{\text{Volume}}{\text{Time}} \frac{\text{Massa}}{\text{Volume}} \frac{\text{Numero}}{\text{Volume}} \\ \frac{\text{Massa}}{\text{Volume}} \frac{1}{\text{Tempo}} = \frac{\text{Volume}}{\text{Tempo}} \frac{\text{Massa}}{\text{Volume}} - \frac{\text{Massa}}{\text{Numero}} \frac{1}{\text{Tempo}} \frac{\text{Numero}}{\text{Volume}} - \frac{1}{\text{Tempo}} \frac{\text{Massa}}{\text{Volume}} \end{cases} \quad (3.3)$$

Notiamo che nella prima equazione di (3.1), il secondo termine nel membro a destra deve essere diviso per una quantità che abbia come dimensione la massa e a questo proposito possiamo scegliere β . Il primo termine a destra dell'uguale della seconda equazione del sistema, invece, deve essere diviso per il volume V . Osserviamo che la scelta fatta è ragionevole perché non è detto che tutto il farmaco somministrato venga assorbito dalle cellule e ne provochi la morte. Quindi è corretto considerare $\frac{F}{\beta}$ al posto di F . Tenendo conto di queste opportune correzioni, si perviene a un sistema del tipo:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = aN - \frac{FCN}{\beta} \\ \frac{dC}{dt} = \frac{FC_0}{V} - \beta aN - uC \end{cases} \quad (3.4)$$

Ora, dopo aver tradotto il problema biologico in termini matematici, ci chiediamo se il sistema di equazioni differenziali ottenuto ammette soluzioni stazionarie e in caso affermativo ne studiamo la stabilità. Procediamo ponendo

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = aN - \frac{FCN}{\beta} =: H(N, C) = 0 \\ \frac{dC}{dt} = \frac{FC_0}{V} - \beta aN - uC =: Z(N, C) = 0 \end{cases} \quad (3.5)$$

La prima equazione è verificata se e solo se $N = 0 \vee C = \frac{\beta a}{F}$.

Se consideriamo $N = 0$ e andiamo a sostituire questo valore nella seconda equazione, si ottiene $C = \frac{FC_0}{uV}$. Dal punto di vista farmacologico, la soluzione $(\bar{N}_2, \bar{C}_2) := (0, \frac{FC_0}{uV})$ di (3.5) rappresenta il caso in cui la cura dei tumori mediante chemioterapia si è rivelata efficace poiché non sono più presenti le cellule tumorali all'interno del compartimento (figura 3.1).

Sia ora $N \neq 0$, dalla prima equazione si ha che $C = \frac{\beta a}{F}$ e dalla seconda equazione abbiamo che $N = \frac{\frac{FC_0}{V} - \frac{u\beta a}{F}}{\beta a}$.

La soluzione stazionaria

$$(\bar{N}_1, \bar{C}_1) := \left(\frac{\frac{FC_0}{V} - \frac{u\beta a}{F}}{\beta a}, \frac{\beta a}{F} \right)$$

esiste purché \bar{N}_1 e \bar{C}_1 siano valori positivi. Notiamo che \bar{C}_1 è sempre positivo poiché β , a e F sono positivi per ipotesi; mentre per \bar{N}_1 , si ha che

$$\bar{N}_1 > 0 \iff \frac{\frac{FC_0}{V} - \frac{u\beta a}{F}}{\beta a} > 0 \iff ua < \frac{F^2 C_0}{\beta V} \quad (3.6)$$

Abbiamo cercato le soluzioni stazionarie poiché ci interessa mantenere una somministrazione continua durante la quale cellule tumorali e farmaco siano presenti con una densità costante. Uno stato stazionario, nel caso dell'infusione continua, è infatti una situazione in cui i valori delle variabili di stato,

come il numero delle cellule tumorali N e la concentrazione del farmaco C saranno costanti nel tempo anche se le unità di farmaco continueranno a fluire o ad essere assorbite dalle cellule tumorali.

Un sistema che si trova allo stato stazionario stabile tende a mantenere lo stesso comportamento malgrado si effettuino piccole perturbazioni del suo stato. A questo proposito verifichiamo se (\bar{N}_1, \bar{C}_1) è stabile per (3.4), utilizzando il metodo geometrico degli autovalori della matrice Jacobiana associata al sistema non lineare (3.4), procedimento analogo a quello adottato per il chemostato. H e Z sono funzioni continue e derivabili rispetto a N e C , quindi è possibile linearizzare il sistema in un intorno della soluzione stazionaria.

Lo studio della matrice Jacobiana in corrispondenza dei punti di equilibrio fornisce informazioni sul comportamento locale della soluzione: una soluzione stazionaria è stabile se e solo se entrambi gli autovalori di questa matrice hanno parte reale negativa.

Procediamo dunque calcolando le derivate parziali delle due funzioni H e Z di (3.5) rispetto a N e C . Si ha

- $H_N = a - \frac{FC}{\beta}$;
- $Z_N = -\beta a$
- $H_C = -\frac{FN}{\beta}$
- $Z_C = -u$

A questo punto verifichiamo se la matrice Jacobiana, calcolata in corrispondenza della soluzione stazionaria (\bar{N}_1, \bar{C}_1) , ha traccia negativa e determinante positivo.

La matrice Jacobiana calcolata in questo punto è

$$J(\bar{N}_1, \bar{C}_1) = \begin{pmatrix} 0 & -\frac{F}{\beta} \left(\frac{FC_0}{V} - \frac{u\beta a}{F} \right) \\ -\beta a & -u \end{pmatrix}.$$

Mettendo a sistema le condizioni sulla traccia e sul determinante della matrice, per la stabilità, si ottiene:

$$\begin{cases} -u < 0 \\ -(-\beta a) \left(-\frac{F}{\beta^2 a} \left(\frac{FC_0}{V} - \frac{u\beta a}{F} \right) \right) > 0 \end{cases} \quad (3.7)$$

Notiamo che la prima equazione del sistema è sempre vera, poiché $u > 0$ per ipotesi; mentre la seconda è equivalente all'equazione $ua > \frac{F^2 C_0}{V\beta}$.

Pertanto si può osservare che se la soluzione stazionaria (\bar{N}_1, \bar{C}_1) esiste, non può essere stabile perché la condizione di esistenza (3.6) contraddice la condizione di stabilità.

Consideriamo ora la matrice Jacobiana calcolata nel punto stazionario (\bar{N}_2, \bar{C}_2) :

$$J(\bar{N}_2, \bar{C}_2) = \begin{pmatrix} a - \frac{F^2 C_0}{uV\beta} & 0 \\ -\beta a & -u \end{pmatrix}.$$

e verifichiamo se $Tr(J(\bar{N}_2, \bar{C}_2)) < 0$ e se $det(J(\bar{N}_2, \bar{C}_2)) > 0$.

$$\begin{cases} a - \frac{F^2 C_0}{uV\beta} - u < 0 \\ (a - \frac{F^2 C_0}{uV\beta})(-u) > 0 \end{cases} \quad (3.8)$$

Se vale la seconda equazione di (3.8), è verificata anche la prima e da ciò segue che la soluzione (\bar{N}_2, \bar{C}_2) è stabile se $ua < \frac{F^2 C_0}{V\beta}$.

Inoltre si nota che la condizione di stabilità di (\bar{N}_2, \bar{C}_2) è compatibile con l'esistenza (3.6) della soluzione instabile (\bar{N}_1, \bar{C}_1) .

Per concludere, proviamo a fornire un'interpretazione dei risultati ottenuti ponendo l'attenzione sull'esito della terapia farmacologica infusiva continua. In particolare dallo studio condotto sulla stabilità, si può dedurre che nel caso di un sistema come (3.4) che si trova allo stato stazionario possono verificarsi le seguenti situazioni:

- Esistenza di due soluzioni stazionarie di cui una stabile (\bar{N}_2, \bar{C}_2) , corrispondente a guarigione.
In questo caso la chemioterapia risulta efficace in maniera permanente e una volta guariti non sono necessari ulteriori cicli.
- Esistenza di un'unica soluzione stazionaria (\bar{N}_2, \bar{C}_2) , corrispondente a guarigione, che è instabile.
In questa situazione la chemioterapia risulta efficace, ma se si perturba di poco il sistema, ad esempio se crescono nuove cellule tumorali, occorre un nuovo ciclo di chemioterapia.
Probabilmente è proprio per questa ragione che la cura farmacologica deve svolgersi in più cicli: raggiunto lo stato stazionario del sistema di infusione continua si deve interrompere la chemioterapia per poi ricominciare e così via.

Ricordiamo però che questo modello per la chemioterapia risulta difficilmente adattabile alla realtà, a causa delle ipotesi restrittive che vi sono alla base; tuttavia è un buon punto di partenza per poi sviluppare modelli più complessi e svolgere un'analisi più approfondita che richiede l'uso di un numero maggiore di variabili e di strumenti matematici di livello superiore.

Conclusioni

In questa trattazione abbiamo mostrato un esempio di come la matematica possa essere applicata nel campo della biologia e della farmacocinetica. Effettuando un'analisi qualitativa e dimensionale del modello del chemostato abbiamo potuto fare previsioni sulla crescita batterica in questo dispositivo e sullo stato del sistema nel corso del tempo. Tramite alcune tecniche di analisi matematica siamo riusciti a linearizzare un sistema non lineare e a ridurre il numero di parametri coinvolti, per poterlo studiare con facilità prestando però attenzione alla sua coerenza con la realtà e con i principi fisici. Infine, ispirandoci al modello di crescita batterica nel chemostato, abbiamo proposto un modellino per la crescita tumorale e la somministrazione di farmaci chemioterapici mediante l'utilizzo della pompa a infusione continua. Quest'ultimo costituisce un importante esempio di applicazione della matematica in ambito clinico.

"Biological systems are among the most complex studied by modern science. As our experimental knowledge of these systems become more detailed, it becomes increasingly difficult to organize this knowledge without the "bookkeeping" and deductive methods of mathematics. The research literature of experimental biology bears witness to the increasing use of mathematical methods. ...Facility in mathematical modeling can come only through the experience of developing one's own models and the critical study of models developed by others".

Harvey J. Gold

Bibliografia

- [1] Parenti, Parmeggiani, *Algebra lineare ed equazioni differenziali ordinarie*. Springer.
- [2] Hirsch-Smale, *Differential Equations, Dynamical Systems and Linear Algebra*. Academic Press, (1974).
- [3] Edelstein-Keshet, Leah (2005), *Mathematical Models in Biology*, SIAM.
- [4] Swan, G.W (1984), *Applications of Optimal Control Theory in Biomedicine*.
- [5] V. Comincioli, *Problemi e modelli matematici nelle scienze applicate*. Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 1993.
- [6] V. Comincioli, *Note di complementi di analisi matematica per le scienze applicate. Modelli matematici-elementi introduttivi*, (2004).