Alma Mater Studiorum \cdot Università di Bologna

SCUOLA DI SCIENZE

Corso di Laurea Magistrale in Matematica

MODELLI STOCASTICI PER MALATTIE NEURODEGENERATIVE

Relatore: Chiar.ma Prof.ssa MARIA CARLA TESI Presentata da: ARIANNA SCARAVELLI

Sessione Unica Anno Accademico 2021/2022

A Bologna e a tutto ciò che rappresenta.

Indice

Introduzione						
1	La malattia di Alzheimer					
	1.1	Generalità sulla patologia	2			
	1.2	Sintomi	3			
	1.3	Ipotesi della cascata amiloidea	4			
	1.4	Fattori di rischio e familiarità	6			
	1.5	Diagnosi e trattamento	7			
2	Modello in assenza di rumore stocastico					
	2.1	Il modello	10			
	2.2	Analisi del modello minimale e studio dei punti di equilibrio	11			
		2.2.1 Considerazioni	18			
3	Modello con rumore stocastico per $A\beta$					
	3.1	Riduzione del modello e calcolo della densità stazionaria $\ldots \ldots \ldots$	24			
		3.1.1 Esistenza ed unicità della densità stazionaria	25			
	3.2	Biforcazioni del sistema	28			
	3.3	Stabilità del modello	36			
		3.3.1 Tempo medio di commutazione	36			
		3.3.2 Probabilità d'uscita ed indice di rischio	40			
Co	onclu	isioni	44			
A Nozioni di base sul calcolo stocastico						

Bibliografia

51

Elenco delle figure

2.1	Traiettoria della concentrazione di A β	19
2.2	Diagramma di biforcazione nel piano (k_1, k_2)	19
2.3	Diagrammi di biforcazione nel piano (V_3, x)	20
3.1	Diagramma di biforcazione nel piano (k_1, k_2) al variare del rumore	31
3.2	Grafico della densità stazionaria al variare di σ_1	31
3.3	Diagramma di biforcazione nel piano σ_1	32
3.4	Diagramma di biforcazione con parametro V_3	33
3.5	Diagramma di biforcazione con parametro V_3 e σ_1 variabile	34
3.6	Percorso di campionamento del sistema 3.4	35
3.7	Grafico del potenziale a doppio pozzo	37
3.8	Grafico del tempo medio di transizione T in funzione di V_3	40
3.9	Grafico della probabilità d'uscita per differenti valori di σ_1	42
3.10	Diagramma di biforcazione nel piano (σ_1, σ_2)	45

Introduzione

Tra i vari settori della ricerca, sicuramente quello medico è tra i più incentivati. Al giorno d'oggi, sta richiamando grande attenzione la malattia di Alzheimer (AD), che si colloca tra i principali oggetti di studio degli ultimi anni. L'AD è una delle forme di demenza più diffuse ed invalidanti e, proprio per questo, è una patologia la cui comprensione suscita un notevole interesse. Ci sono diversi modelli che si occupano di descriverne l'insorgenza e la progressione.

In questo elaborato consideriamo un semplice modello a due equazioni differenziali, che rappresentano l'evoluzione temporale della proteina $A\beta$ e degli ioni di calcio Ca^{2+} . L'indagine svolta si basa sull'ipotesi che l'Alzheimer sia causata dalla cascata amiloidea. Dapprima svolgeremo una rigorosa analisi matematica del modello deterministico e concluderemo che le soluzioni convergono o ad un unico punto di equilibrio o ad equilibri bistabili.

In seguito analizzeremo il modello in cui si tiene conto dell'impatto di perturbazioni stocastiche sull'evoluzione della $A\beta$. Deriveremo le condizioni in cui si verificano biforcazioni, per poi ricavare la formula di calcolo del tempo medio di transizione da uno stato sano ad uno patologico e l'indice di malattia.

Vedremo come il rumore può avere effetti diversi, a seconda della situazione che il modello descrive [1].

Capitolo 1

La malattia di Alzheimer

La malattia di Alzheimer (AD) prende il nome dal neurologo tedesco Alois Alzheimer, che fu il primo, nel 1907, a descriverne sintomi e caratteristiche, avendo osservato segni particolari nel tessuto cerebrale di una donna deceduta a seguito di una singolare infermità mentale. Si tratta di una malattia neurodegenerativa che tendenzialmente affligge persone di età superiore ai 60 anni ed è tra le cause più comuni di demenza, infatti è caratterizzata da un graduale declino delle attività cognitive e mentali.

1.1 Generalità sulla patologia

L'Alzheimer è una patologia a carattere globale, il cui numero di pazienti è destinato a subire un forte incremento: si prevede che entro il 2050 il numero di ultrasessantenni affetti da questa patologia crescerà all'incirca da 5.5 milioni (2018) a 131 milioni, in assenza di scoperte mediche in grado di curare o prevenire la malattia [2].

È la causa più comune di demenza (circa il 60-80% dei casi), anche se, in realtà, ricerche e statistiche mostrano che molte persone vittima di questa infermità mentale esibiscono danni cerebrali associabili a forme differenti di demenza (patologia mista). Come se non bastasse, è reputata una delle tipologie più invalidanti per la persona e più impattanti sulla salute pubblica, per incidenza, mortalità, morbilità e costi. Infatti, il grande impiego di operatori sanitari e gli ingenti finanziamenti necessari per la ricerca di cure impongono pesanti oneri economici alla società. Inoltre, si sta riscontrando un notevole aumento dei decessi, dovuti alle varie conseguenze che tale infermità può comportare, facendola così rientrare tra le principali cause di morte al mondo. A seguito della diagnosi, le aspettative di vita per persone di età pari o superiore a 65 anni variano indicativamente dai 4 agli 8 anni, anche se alcuni convivono fino a 20 anni con la demenza, indice di una progressione lenta e insidiosa [3].

Grazie ai numerosi studi intrapresi negli ultimi anni è stato possibile individuare i biomarcatori dell'AD, permettendo in questo modo di condurre l'analisi della malattia non più sulla base dei sintomi, ma piuttosto dei cambiamenti cerebrali. Tuttavia, nonostante i progressi compiuti restano ancora moltissimi aspetti da conoscere e comprendere. Vediamo più nel dettaglio le caratteristiche che contraddistinguono l'Alzheimer.

1.2 Sintomi

I sintomi che coinvolgono gli individui colpiti da questa patologia sono molteplici e rispecchiano la gravità del danno cerebrale. In effetti, un tratto distintivo di questa tipologia di demenza è che inizialmente vengono danneggiati, o addirittura distrutti, i neuroni delle parti del cervello implicate nella funzione cognitiva ed, in un secondo momento, anche quelli di altre parti del cervello, tra cui quelle che permettono di svolgere attività basilari. Dunque, con l'avanzare della malattia i pazienti presentano un graduale peggioramento dei sintomi, culminando, nelle fasi terminali, nella necessità di assistenza a tempo pieno ed, infine, con la morte.

Tra le prime difficoltà che compaiono si possono elencare la perdita della memoria, cambiamenti della personalità, l'apatia e la depressione. Lungo il decorso della malattia emergono poi altre problematiche, tra cui disorientamento, confusione con il tempo, scarsa capacità di giudizio. Pianificare, organizzarsi e risolvere problemi quotidiani diventa una sfida ed il linguaggio viene quasi compromesso. Nello stadio conclusivo si raggiunge l'apice riscontrando difficoltà nella deambulazione e nella deglutizione. Questi ultimi disturbi, che portano a loro volta ad immobilità e malnutrizione, aumentano drasticamente il rischio che si presentino gravi condizioni che causano la morte, come la polmonite, principale causa di decesso in persone con demenza, o malattie del sistema circolatorio. Tuttavia, per quanto i sintomi dell'AD siano piuttosto riconoscibili, non esiste una regolarità nelle tempistiche di comparsa e di progressione; in alcuni individui si aggravano più velocemente di altri e viceversa, ma ancora non si conoscono sufficientemente i processi biologici della malattia per poterne descrivere il motivo.

1.3 Ipotesi della cascata amiloidea

Come già accennato, un aspetto su cui non si hanno ancora conoscenze certe è il processo neurodegenerativo alla base della malattia. Sono state formulate alcune ipotesi per spiegarne lo sviluppo, ma la più plausibile è quella della cascata amiloidea, dal momento che nel cervello del paziente è stata riscontrata la presenza di aggregati di β -amiloide (A β). A seconda di dimensioni e caratteristiche strutturali, si possono individuare differenti tipologie di agglomerati che si formano nel cervello, passando da quelli più piccoli, detti oligomeri, a quelli più grandi, e più diffusi, ovvero le placche senili.

Dunque, secondo l'idea della cascata amiloide, negli individui affetti da AD viene alterato il metabolismo dell'APP, una proteina prodotta dai neuroni, la quale è parzialmente incorporata nella membrana plasmatica, è implicata nelle vie di trasduzione del segnale e, soprattutto, è il precursore dell'A β . La scissione dell'APP avviene attraverso due tagli proteolitici sequenziali: prima, per mezzo di α - o β - secretasi, poi, una seconda divisione viene effettuata da parte di γ -secretasi. Il risultato di tale scissione proteolitica sono i monomeri di A β , che, aggregandosi, formano oligomeri A β o fibrille amiloidi e successivamente, accumulandosi, formano depositi locali e placche dense insolubili. Essendo la β -amiloide una sostanza neurotossica, in quantità eccessive influisce negativamente sulla funzione delle cellule neuronali, provocandone una morte graduale. Secondo questa linea di pensiero, le alterazioni strutturali e funzionali più rilevanti della malattia sono quindi dirette conseguenze dell'accumulo extracellulare del peptide A β .

Nonostante, però, sia noto che le placche senili di β -amiloide siano il marcatore biologico principale dell'Alzheimer, rimane poco chiaro il motivo per cui esse si formino. Tale proteina, in questa patologia, è generalmente prodotta da neuroni e microglia (tipologia di cellule con proprietà immunologiche). In realtà, essa viene prodotta in tutti gli individui ed, inoltre, non è sempre vero che una persona affetta da AD la produca ad una velocità maggiore; la differenza tra una persona sana ed una malata può risiedere anche nella capacità di smaltirla. Pertanto, quantità anomale di A β possono derivare sia da problemi di smaltimento che di sovrapproduzione [4, 5, 6].

Tra le altre teorie formulate in merito all'eziopatogenesi dell'AD troviamo anche, ad esempio, il colinergico e l'ipotesi della proteina τ . Infatti, un altro cambiamento cerebrale caratterizzante la malattia è la formazione di "grovigli neurofibrillari", aggregazioni intraneurali di proteine tau iperfosforilate. Anche questi grovigli, così come le placche di A β , sono neuropatologici, con la differenza che i primi si trovano all'interno dei neuroni e bloccano il trasporto di nutrienti ed altre molecole essenziali nelle cellule neuronali, mentre le seconde si collocano all'esterno (extracellulari) e contribuiscono alla morte cellulare interferendo con la comunicazione tra neuroni nelle sinapsi.

Ovviamente, per poter formulare una spiegazione accurata dei meccanismi biologici che inducono l'Alzheimer è di vitale importanza individuare i vari fattori che favoriscono l'aggregazione dei peptidi β -amiloide. Tra i tanti, in particolare è stato dimostrato che esiste un ciclo di feedback positivi tra il livello di Ca²⁺ e quello di A β . In generale, è risaputo che il calcio abbia un ruolo essenziale nelle attività fisiologiche del corpo umano e nella vitalità neuronale, dunque, le interruzioni nell'omeostasi del Ca²⁺ sono coinvolte in molti processi patologici, ragion per cui attualmente sono spesso oggetto di studio nelle malattie neurodegenerative multifattoriali. Per quanto riguarda il suo apporto all'AD, nei neuroni corticali del ratto si è osservato che un'alta concentrazione di Ca^{2+} migliora l'attività della γ -secretasi, che, come già visto precedentemente, è un processo chiave per la scissione della proteina APP e, conseguentemente, per l'accumulo di A β . Tutto ciò è stato confermato da studi in vitro. Dall'altro lato, la β -amiloide altera l'omeostasi del calcio neuronale contribuendo all'aumento intraneuronale di Ca^{2+} , cioè può modificare le proprietà fisico-chimiche della membrana cellulare in modo che il Ca²⁺ extracellulare entri nella cellula. Questo incremento di Ca^{2+} può determinare una serie di alterazioni che, successivamente, possono influire sul declino delle capacità cognitive, portando a tutti quei segni e sintomi clinici che caratterizzano la malattia. Dunque, la reciprocità delle interazioni patologiche tra $Ca^{2+} e A\beta$ dà vita ad un circolo vizioso che culmina con l'insorgenza della malattia [7, 8, 9].

Vedremo in seguito che questo ciclo di feedback positivi genera una bistabilità, ossia

la coesistenza di uno stato stazionario stabile, caratterizzato da bassi livelli di $Ca^{2+} e A\beta$ (condizione sana), e di uno stato stazionario stabile in cui i livelli dei due composti sono ingenti (condizione patologica) [10]. La malattia si manifesta quando il metabolismo degli amiloidi o l'omeostasi del Ca^{2+} subiscono una perturbazione tale da causare il passaggio da stato stazionario inferiore a stato superiore.

1.4 Fattori di rischio e familiarità

Oltre alle cause biologiche, sono stati identificati numerosi elementi che rappresentano un fattore di rischio e che, qualora fossero modificabili, se tenuti sotto controllo possono aiutare a ridurre il rischio di declino cognitivo. Vediamo i principali:

- l'età costituisce indubbiamente la componente predominante. Infatti, la maggior parte degli individui che presentano demenza di Alzheimer sviluppano la malattia a 65, o più, anni. Si osservi che però l'AD non è una condizione naturale della vecchiaia, dunque l'età matura non può essere vista come unica causa.
- Praticare attività fisica regolarmente ed avere un'alimentazione sana possono limitare il rischio di evoluzione della patologia.
- L'impegno nella prevenzione di malattie cardiovascolari, come diabete, obesità e ipertensione, può rivelarsi una fattore protettivo. Segue dal fatto che la salute del cervello è fortemente influenzata dalla salute del cuore e dei vasi sanguigni, poiché consuma il 20% dell'ossigeno e delle riserve di energia del corpo. In altri termini, se il cuore e i vasi sanguigni sono in salute, la quantità di sangue pompata al cervello è sufficiente ed, inoltre, contiene la giusta dose di ossigeno e sostanze nutritive affinché le funzioni cerebrali vengano svolte normalmente.
- L'apprendimento e la formazione diminuiscono il pericolo di demenza. È stato mostrato che persone con più anni d'istruzione sono meno propense a manifestare l'Alzheimer o altre forme di infermità, dal momento che una maggiore preparazione agevola la creazione di una riserva cognitiva, capacità del cervello di sfruttare adeguatamente le reti di connessione neurale. Ciò consente di continuare a svolgere

compiti cognitivi nonostante cambiamenti cerebrali dannosi, come l'accumulo di β -amiloide e di τ .

- Insieme alla formazione scolastica, anche tenersi socialmente e mentalmente attivi contribuisce a coltivare la riserva cognitiva.
- Subire un trauma cranico, invece, può avere un effetto negativo. Infatti, si è potuto osservare che chi è stato vittima di molteplici lesioni alla testa, come ad esempio pugili o giocatori di football, ha maggiori probabilità di andare incontro a malattie neurodegenerative.

In aggiunta a questi fattori, è assodato che il numero di donne affette da Alzheimer sia maggiore rispetto agli uomini. L'incidenza di patologie di questo genere è stata spesso oggetto di vari studi, ma non sono state trovate differenze significative tra maschi e femmine in grado di giustificare una tale discrepanza. L'ipotesi ritenuta più plausibile è legata all'età, cioè, siccome le donne vivono in media più a lungo degli uomini, è maggiore la probabilità che raggiungano un'età avanzata e, dunque, ci sono più possibilità che la malattia insorga. Tuttavia, non vi sono evidenze scientifiche che spieghino precisamente questo fenomeno.

Un altro aspetto importante che può influire sulla comparsa dell'Alzheimer è la familiarità, difatti molti casi clinici di AD vengono diagnosticati all'interno di uno stesso nucleo familiare. Le statistiche rivelano che circa il 5% dei casi è causato dalla presenza di un gene alterato che ne determina la trasmissione tra generazioni della stessa famiglia. Le forme familiari di Alzheimer (FAD) si manifestano solitamente a 40 anni o addirittura prima, perciò l'esordio è molto più precoce rispetto alle forme sporadiche (SAD). Bisogna precisare che non è necessaria una storia familiare di AD affinché un individuo sviluppi la malattia, anche se coloro che hanno un parente di primo grado con l'Alzheimer sono più inclini ad ammalarsi.

1.5 Diagnosi e trattamento

Per quanto riguarda la diagnosi della patologia, si tratta di una questione piuttosto spinosa, in quanto non esiste un esame specifico per individuarla. L'unico modo per effettuare una diagnosi sicura è accertare l'esistenza di placche amiloidi nel tessuto cerebrale, cosa eseguibile solo con l'autopsia post-mortem del paziente. Ciò implica che durante il decorso della malattia si possa parlare solo di Alzheimer *possibile* o *probabile*. Tuttavia, vengono effettuati sul paziente degli esami cerebrali con lo scopo di rilevare la presenza di quantità anomale della proteina neurotossica $A\beta$. Per esempio, si svolgono esami del sangue, delle urine, del liquido spinale, tac cerebrali e test neuropsicologici che misurano la memoria, il grado di attenzione ed altre capacità cognitive. Queste verifiche permettono al medico di escludere altre forme di demenza o altre cause che portano a sintomi analoghi (diagnosi differenziale).

In realtà, la ricerca suggerisce che i neuroni inizino a danneggiarsi molti anni prima rispetto a quando si manifestano i primi sintomi cognitivi visibili. All'avvento dei primi cambiamenti, il cervello li compensa, consentendo al soggetto di continuare a svolgere le proprie funzioni normalmente. Man mano che il danno neuronale cresce, i cambiamenti non possono più essere compensati ed inizia a a farsi evidente un sottile declino cognitivo.

Gli unici trattamenti al momento disponibili non sono in grado di rallentare o interrompere il danno neuronale. I farmaci attualmente utilizzati sono utili per migliorare temporaneamente i sintomi, aumentando la quantità di neurotrasmettitori nel cervello, ma la loro efficacia varia da persona a persona ed è di durata limitata. Ci sono anche terapie non farmacologiche, che si occupano di mantenere o migliorare la funzione cognitiva e la capacità di svolgere attività della vita quotidiana. Possono anche servire a limitare sintomi comportamentali quali depressione, apatia, disturbi del sonno, agitazione e aggressività. Tra questi rimedi, i più efficienti sono la musicoterapia e l'allenamento della memoria computerizzato.

Osservazione 1.1. Finora non sono stati nominati i rumori stocastici, ma nei processi di reazione biochimica non sono trascurabili, dal momento che determinano i risultati evolutivi. Dunque, anche nel nostro caso le dinamiche di $A\beta$ e Ca²⁺ sono perturbate da rumori, che si distinguono tra intrinseci ed estrinseci. I primi derivano dalle fluttuazioni casuali della reazione biochimica, come per esempio la stimolazione del calcio sull'attività di γ -secretasi o i cambiamenti dell'integrità della membrana cellulare indotti dalla β amiloide. I secondi, invece, provengono dalle variazioni stocastiche del microambiente per $A\beta$ e Ca²⁺, cioè del pH, delle concentrazioni di Na⁺, e così via. Lo scopo di questo elaborato è quello di analizzare come le perturbazioni stocastiche possono influenzare la progressione del morbo di Alzheimer e, per farlo, incorporiamo rumori stocastici estrinseci nel modello considerato. Nel capitolo finale verrà mostrato che tali rumori hanno la capacità di indurre una transizione da uno stato con la minore concentrazione di A β (stato sano) ad uno stato con concentrazione maggiore (stato patologico).

Più precisamente, nel Capitolo 2, introduciamo e analizziamo il modello senza rumori stocastici, mentre, nel Capitolo 3, solo in un secondo momento, ci concentreremo sul modello con variazioni stocastiche.

Capitolo 2

Modello in assenza di rumore stocastico

2.1 Il modello

Per esaminare l'evoluzione nel tempo della β -amiloide e gli effetti del Ca²⁺ sulla progressione dell'AD, introduciamo il seguente modello minimale:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = V_1 + V_3 \frac{y^2}{k_3^2 + y^2} - k_1 x\\ \frac{dy}{dt} = V_2 + k_4 x - k_2 y, \end{cases}$$
(2.1)

dove la variabile x rappresenta le concentrazioni di A β (ignora sia la distinzione tra compartimenti intra ed extracellulari, sia la differenza tra i composti amiloidi di diverse lunghezze ed in diversi stati di oligomerizzazione); la variabile y, invece, fa riferimento alla concentrazione intracellulare di Ca²⁺.

Nella prima equazione compaiono tre termini: V_1 designa la velocità (costante) con cui l'A β viene prodotta, k_1x è il tasso a cui essa viene eliminata (anche k_1 è una velocità costante) e, infine, la funzione di Hill descrive il feedback positivo del Ca²⁺ sul livello di A β , con k_3 costante di semisaturazione e V_3 velocità massima.

Analogamente, nella seconda equazione compaiono V_2 , velocità con cui il Ca²⁺ fluisce nel citoplasma, e k_2y , velocità di decadimento. L'aumento della permeabilità della membrana plasmatica indotto da A β provoca un accumulo di Ca²⁺ rappresentato da k_4x .

È importante tener conto del fatto che l'Alzheimer è una patologia neurodegenerativa, che si sviluppa gradualmente e dunque impiega diversi anni per condurre l'individuo da una condizione di salute alla demenza grave. Perciò, per l'A β , è necessario considerare la scala temporale dell'anno; al contrario, la concentrazione di Ca²⁺ si modifica rapidamente, ossia richiede la scala temporale dei secondi o dei minuti. Pertanto, riscriviamo il modello:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \epsilon \left(V_1 + V_3 \frac{y^2}{k_3^2 + y^2} - k_1 x \right) \\ \frac{dy}{dt} = V_2 + k_4 x - k_2 y, \end{cases}$$
(2.2)

nel quale $0 < \epsilon \ll 1$ è proprio utilizzato per indicare che la concentrazione di β -amiloide cambia molto più lentamente di quella del calcio. Il modello fornisce un quadro teorico da cui emerge che un intervento adeguato e tempestivo può ritardare l'evoluzione della malattia. Infatti, è già stato accennato precedentemente e verrà approfondito in seguito, simulazioni numeriche mostrano che il sistema ha comportamenti bistabili, ovvero, in alcune situazioni, possiede due punti d'equilibrio e quindi la quantità finale di A β dipende dallo stato iniziale di A β e Ca²⁺ [10].

2.2 Analisi del modello minimale e studio dei punti di equilibrio

Per prima cosa, andiamo a ricercare i punti di equilibrio del modello 2.2, dati dalle soluzioni del seguente sistema:

$$\begin{cases} \epsilon \left(V_1 + V_3 \frac{y^2}{k_3^2 + y^2} - k_1 x \right) = 0 \\ V_2 + k_4 x - k_2 y = 0. \end{cases}$$
(2.3)

Indichiamo con E(x, y) tali punti.

2.2 Analisi del modello minimale e studio dei punti di equilibrio 12

Dalla seconda equazione emerge immediatamente che gli E(x, y) soddisfano

$$y = \frac{k_4 x + V_2}{k_2},\tag{2.4}$$

perciò sostituendo tale y all'interno della prima, otterremo l'uguaglianza

$$\epsilon \left(V_1 + V_3 \frac{\left(\frac{k_4 x + V_2}{k_2}\right)^2}{k_3^2 + \left(\frac{k_4 x + V_2}{k_2}\right)^2} - k_1 x \right) = 0.$$

Semplificando ϵ , sviluppando i quadrati e riscrivendo in denominatore comune, la ricerca dei punti d'equilibrio si riduce allo studio di un'equazione di terzo grado della forma

$$f(x) := ax^3 + bx^2 + cx + d, (2.5)$$

dove

$$\begin{aligned} a &= -k_1 k_4^2, \qquad b = -2V_2 k_4 k_1 + k_4^2 (V_1 + V_3), \\ c &= -(V_2^2 + k_2^2 k_3^2) k_1 + 2V_2 k_4 (V_1 + V_3), \qquad d = V_1 k_2^2 k_3^2 + V_2^2 (V_1 + V_3). \end{aligned}$$

In particolare, le ascisse di E(x, y) saranno le radici positive della cubica 2.5, ossia le x tali per cui f(x) = 0. Ciò che veramente è di nostro interesse, però, non è tanto calcolare le coordinate effettive dei punti stazionari, ma piuttosto determinare quanti e di che natura essi siano. Dunque, ci occupiamo di determinare il numero di radici reali di 2.5. Per condurre tale analisi procediamo con lo studio del discriminante di f(x), indicato con Δ_0 .

In generale, il discriminante di un polinomio di terzo grado a coefficienti reali è dato da

$$\Delta = \frac{q^2}{4} + \frac{p^3}{27}, \qquad \text{con} \quad q = c - \frac{ab}{3} + \frac{2a^3}{27} \quad \text{e} \quad p = b - \frac{a^2}{3}$$

e ne viene esaminato il segno:

- se $\Delta < 0 \implies$ l'equazione ha tre radici reali distinte;
- se Δ = 0 ⇒ si hanno due radici reali, una singola ed una doppia, oppure una sola radice reale tripla;

• se $\Delta > 0 \implies$ la soluzione comprende una radice reale e due complesse coniugate.

Attraverso calcoli diretti si ottiene quindi che

$$\Delta_0 = k_2^2 k_3^2 k_4^2 g(k_2), \tag{2.6}$$

in cui compare una funzione ausiliaria definita come

$$g(k_2) = a_2(k_1)k_2^4 + a_1(k_1)k_2^2 + a_0(k_1), \qquad (2.7)$$

dove

$$a_{0}(k_{1}) = 12(V_{1}k_{4} + V_{2}k_{1})(V_{1}k_{4} + V_{2}k_{1} + V_{3}k_{4})^{3} > 0,$$

$$a_{1}(k_{1}) = 3k_{1}^{2}k_{3}^{2}[8V_{2}^{2}k_{1}^{2} + 4V_{2}k_{4}(4V_{1} - 5V_{3})k_{1} + k_{4}^{2}(8V_{1}^{2} - 20V_{1}V_{3} - V_{3}^{2})], \qquad (2.8)$$

$$a_{2}(k_{1}) = 12k_{3}^{4}k_{1}^{4} > 0.$$

Da 2.6, si osserva che il segno di Δ_0 è determinato dal segno di $g(k_2)$ ed inoltre $\Delta_0 = 0$ $\Leftrightarrow g(k_2) = 0$. Proseguiamo quindi l'indagine, andando ad esaminare

$$a_2(k_1)k_2^4 + a_1(k_1)k_2^2 + a_0(k_1) = 0, (2.9)$$

che è un'equazione di secondo grado rispetto a k_2^2 . In altre parole, per studiare le soluzioni di 2.5 occorre studiare le soluzioni della funzione $g(k_2)$.

Ricordiamo che, per un polinomio generico $ax^2 + bx + c$, la formula del delta è data da $\Delta = b^2 - 4ac$; si ricordi anche che si hanno due radici reali distinte quando $\Delta > 0$, una reale doppia quando $\Delta = 0$ e nessuna altrimenti. Denotiamo con Δ_1 il discriminante di $g(k_2)$ e, svolgendo i calcoli, si ricava

$$\Delta_1(k_1) = -9V_3k_1^4k_3^4k_4\underbrace{(8V_1k_4 + 8V_2k_1 + V_3k_4)^3}_{\star}.$$
(2.10)

Per come è definito $\Delta_1(k_1)$, osserviamo che il suo segno dipende da quello dell'espressione contrassegnata con \star ed, in più, si annulla se e solamente se $\star = 0$. Allora,

$$(8V_1k_4 + 8V_2k_1 + V_3k_4)^3 = 0 \iff 8V_1k_4 + 8V_2k_1 + V_3k_4 = 0 \iff k_1 = \frac{k_4(V_3 - 8V_1)}{8V_2}.$$

Denotiamo con k_1^* la radice di $\Delta_1(k_1)$ e studiamo il segno del delta:

 $\Delta_1(k_1) \ge 0 \iff \star \le 0 \iff 8V_1k_4 + 8V_2k_1 + V_3k_4 \le 0 \iff k_1 \le \frac{k_4(V_3 - 8V_1)}{8V_2}.$

Pertanto, segue che

$$\Delta_1(k_1) \ge 0 \quad \text{se e solo se} \quad k_1 \le k_1^*. \tag{2.11}$$

Sotto queste condizioni, la funzione $g(k_2)$ ammette radici reali e, più precisamente, ne possiede una doppia quando $k_1 = k_1^*$ e due distinte quando $k_1 < k_1^*$. Ipotizziamo, ora, di porci nel secondo caso e ricaviamo le soluzioni.

Attraverso la formula risolutiva per le equazioni di secondo grado, troviamo che i valori di k_2 per cui 2.9 è soddisfatta sono

$$k_2^{-}(k_1) = \sqrt{\frac{-a_1(k_1) - \sqrt{\Delta_1(k_1)}}{2a_2(k_1)}}, \quad k_2^{+}(k_1) = \sqrt{\frac{-a_1(k_1) + \sqrt{\Delta_1(k_1)}}{2a_2(k_1)}}.$$
 (2.12)

Emerge chiaramente che k_2^{\pm} sono ben definite se $\Delta_1 > 0$, ossia, se $k_1 < k_1^* \in k_1^* > 0$, per 2.11.

A questo punto, essendo 2.9 un'equazione di secondo grado, l'analisi del discriminante Δ_1 ci consente di stabilire anche il segno di $g(k_2)$ e, conseguentemente, il segno di Δ_0 . Dunque, abbiamo tutte le informazioni necessarie per individuare i punti stazionari.

Tutto ciò è riassumibile nel seguente enunciato [11]:

Teorema 2.1. Per gli equilibri del sistema 2.2 possono essere identificati quattro differenti scenari:

- 1. Supponiamo che $V_3/V_1 > 8$, $k_1 < k_1^* e k_2^- < k_2 < k_2^+$. Allora, i punti d'equilibrio sono tre e li denominiamo $E_0(x_0, y_0)$, $E_1(x_1, y_1)$, $E_2(x_2, y_2)$.
- 2. Supponiamo che $V_3/V_1 > 8$, $k_1 < k_1^*$ e $k_2 = k_2^-$. Allora, gli equilibri sono due, $E^-(x^-, y^-)$ ed $E_2(x_2, y_2)$, dove E^- deriva dal collasso di E_0 ed E_1 in un unico punto.
- Analogamente, supponiamo che V₃/V₁ > 8, k₁ < k₁^{*} e k₂ = k₂⁺. Allora, E₁ ed E₂ si fondono in un unico equilibrio E⁺(x⁺, y⁺) e si ottengono due punti stazionari, E₀ ed E⁺.

4. Negli altri casi, il sistema presenta un unico punto d'equilibrio.

Dimostrazione. Procediamo per casi.

- Quando V₃/V₁ ≤ 8, si ha k₁^{*} ≤ 0 ⇒ per 2.11, segue che Δ₁(k₁) < 0 per ogni k₁ > 0. Ciò significa che g(k₂) non si annulla mai. Inoltre, grazie al metodo della parabola, possiamo appurare che la funzione g è positiva per ogni k₂, poiché a₂(k₁) > 0. Allora, da 2.6, si deduce che vale anche Δ₀ > 0. Dunque, f(x) ha una sola radice reale, ovvero, il sistema presenta un unico punto di equilibrio.
- Per $V_3/V_1 > 8$,
 - − se $k_1 > k_1^*$, si ha, sempre da 2.11, che $\Delta_1(k_1) < 0$ e, per quanto appena visto, allora anche $\Delta_0 > 0 \implies$ l'equilibrio è uno solo.
 - − se $k_1 \le k_1^*$, innanzitutto si può affermare che $a_1(k_1) < 0$. Infatti, le radici non nulle di $a_1(k_1) = 0$ sono

$$k_1^{\pm} = \frac{(5V_3 - 4V_1 \pm 3\sqrt{3}V_3)k_4}{4V_2}$$

e semplici calcoli conducono a

$$k_1^- < 0 < k_1^* < k_1^+.$$

Quindi, affinché sia verificata l'ipotesi $0 < k_1 \leq k_1^*$, deve necessariamente valere $k_1^- < k_1 < k_1^+$. Dal momento che $a_1(k_1)$ ha due radici ed il coefficiente del termine al quadrato (cioè k_1^2) è positivo, $a_1(k_1) < 0$ per ogni k_1 compreso fra tali valori. Conseguentemente, $a_1(k_1) < 0$ per $k_1 \leq k_1^*$.

Riepilogando, $a_2(k_1) > 0$, $a_0(k_1) > 0$, $a_1(k_1) < 0$ e $\Delta_1(k_1) > 0$ per $k_1 < k_1^*$, pertanto $k_2^{\pm}(k_1)$ sono ben definite in 2.12. Allora, otteniamo:

- * $\Delta_0 < 0$ quando $k_2^-(k_1) < k_2 < k_2^+(k_1) \implies$ l'equazione 2.5 ha tre radici distinte;
- * $\Delta_0 > 0$ quando $k_2 < k_2^-(k_1)$ o $k_2 > k_2^+(k_1) \implies$ si ha un'unica radice reale;

* $\Delta_0 = 0$ esclusivamente se $k_2 = k_2^-(k_1)$ oppure $k_2 = k_2^+(k_1) \implies$ l'equazione ha due radici se $k_1 \neq k_1^*$, mentre ne ha una tripla se $k_1 = k_1^*$ [11].

Una volta noto di quanti punti stazionari sia dotato il sistema, è importante determinarne la natura, ovvero capirne la stabilità. A questo proposito, introduciamo il prossimo teorema.

Teorema 2.2. Se il sistema 2.2 ha tre punti d'equilibrio, allora E_0 ed E_2 sono asintoticamente stabili, mentre E_1 è una sella. Se, invece, il modello 2.2 ammette un unico equilibrio, allora è asintoticamente stabile.

Dimostrazione. Per cominciare, ricaviamo

$$J(E) = \begin{pmatrix} -\epsilon k_1 & \frac{2\epsilon V_3 k_3^2 \hat{y}}{(k_3^2 + \hat{y}^2)^2} \\ k_4 & -k_2 \end{pmatrix}, \qquad (2.13)$$

la matrice Jacobiana di 2.2 calcolata in un generico punto d'equilibrio $E(\hat{x}, \hat{y})$. Cerchiamo gli autovalori di J(E), ossia quei λ tali che

$$det \begin{pmatrix} -\epsilon k_1 - \lambda & \frac{2\epsilon V_3 k_3^2 \hat{y}}{(k_3^2 + \hat{y}^2)^2} \\ k_4 & -k_2 - \lambda \end{pmatrix} = (-\epsilon k_1 - \lambda)(-k_2 - \lambda) - k_4 \frac{2\epsilon V_3 k_3^2 \hat{y}}{(k_3^2 + \hat{y}^2)^2} = 0.$$

Sviluppando i calcoli, si ottiene l'equazione

$$\lambda^2 - tr(J)\lambda + Det(J) = 0,$$

dove

$$tr(J) = -\epsilon k_1 - k_2$$
 e $Det(J) = -\frac{(k_4 \hat{x} + V_2)f'(\hat{x})}{k_2^2 \hat{y}(\hat{y}^2 + k_3^2)}$.

A seconda di come sono fatti gli autovalori (reali, complessi, parte reale positiva o negativa), è possibile stabilire la tipologia degli equilibri. Stiamo lavorando con un sistema, perciò, nel caso in cui si abbiano tre punti d'equilibrio, possiamo determinare la natura degli autovalori valutando i segni di Tr(J) e Det(J). Nel determinante, la $f'(\hat{x})$ che compare corrisponde alla derivata prima di f(x) calcolata in \hat{x} . Essendo f una cubica con a < 0, dall'equazione 2.5 si deduce che $f'(x_0) < 0$, $f'(x_2) < 0$ (la funzione è decrescente) e $f'(x_1) > 0$ (funzione crescente). Quando f'(x) è negativa, il determinante è positivo, dunque, poiché la traccia è sempre negativa, si ha un punto d'equilibrio stabile. Segue che E_0 ed E_2 siano stabili. Al contrario, se f'(x) > 0, sia determinante che traccia sono negativi, perciò il punto E_1 è una sella.

Se il punto stazionario è uno solo, invece, sfruttiamo il criterio Bendixson-Dulac [12]. Denotiamo le parti a destra del sistema 2.2 rispettivamente con $P \in Q$ e calcoliamo la divergenza di F(x, y) = (P(x, y), Q(x, y)). Otteniamo:

$$divF = \frac{\partial P}{\partial x} + \frac{\partial Q}{\partial y} = -\epsilon k_1 - k_2 < 0.$$

Per il criterio sopracitato, il sistema non ammette orbite chiuse, poiché la divergenza è diversa da zero. Anzi, più precisamente è negativa, da cui segue che l'equilibrio dev'essere asintoticamente stabile.

Infine, il teorema successivo fornisce le condizioni sotto cui 2.2 subisce una biforcazione di tipo *saddle-node*. In generale, nei sistemi dinamici, una biforcazione si verifica quando una piccola variazione regolare dei parametri da cui dipende il problema provoca un drastico cambiamento qualitativo o topologico nel suo comportamento. Vale a dire che, nel diagramma, si riscontra una variazione della situazione degli stati di equilibrio. In particolare, si parla di biforcazione sella-nodo quando avviene una collisione ed una conseguente scomparsa di due punti stazionari del sistema dinamico, cioè si verifica il passaggio da due punti a nessuno, o viceversa [12].

Teorema 2.3. Supponiamo $V_3/V_1 > 8$ e $k_1 < k_1^*$. Allora, il modello 2.2 è soggetto ad una biforcazione saddle-node quando $k_2 = k_2^-(k_1)$ o $k_2 = k_2^+(k_1)$.

Dimostrazione. Proponiamo una traccia della dimostrazione.

Dal teorema precedente, è ora noto che, quando $k_2 = k_2^-(k_1)$ oppure $k_2 = k_2^+(k_1)$, i punti stazionari sono due. Ciò equivale a dire che la cubica 2.5 presenta due radici, le quali saranno necessariamente una singola ed una doppia. È risaputo, inoltre, che le radici multiple di un'equazione annullano anche le derivate, quindi, tra i due punti di equilibrio individuati, ne esisterà uno la cui ascissa annulla anche f'(x). Sia $E(\hat{x}, \hat{y})$ il punto relativo a tale coordinata. Calcolando la Jacobiana in E si ottiene Det(J) = 0, dal momento che $f'(\hat{x}) = 0$. Dunque, in questo caso, gli autovalori soddisfano l'equazione

$$\lambda^2 - tr(J)\lambda = 0;$$

è facile osservare che le soluzioni sono 0 e $-(\epsilon k_1 + k_2)$.

Traslando $E(\hat{x}, \hat{y})$ nell'origine attraverso la sostituzione $\tilde{x} = x - \hat{x}, \tilde{y} = y - \hat{y}$ e, poi, effettuando la trasformazione lineare $\tilde{x} = k_2 X - \epsilon k_1 Y, \tilde{y} = k_4 X + k_4 Y$, il sistema 2.2 diventa:

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = l_1 X^2 - 2l_1 XY + l_1 Y^2 + O(|X, Y|^3) \\ \frac{dY}{dt} = -(\epsilon k_1 + k_2)Y + O(|X, Y|^2), \end{cases}$$

dove

$$l_1 = \frac{V_3 k_4 k_3^2 (k_4 \hat{x} + V_2) f''(\hat{x})}{k_2^2 k_1 (k_1 \epsilon + k_2) (k_3^2 + \hat{y}^2)^3}.$$

A questo punto, la conclusione della dimostrazione è proposta in [1] e la tesi segue poi da [13]. $\hfill \square$

2.2.1 Considerazioni

Terminata l'analisi qualitativa del modello senza rumore, cerchiamo di capire quali informazioni significative possiamo dedurne per trarre delle conclusioni. Riportiamo innanzitutto il grafico della traiettoria della concentrazione di A β .

Come si può vedere nella Figura 2.1, la curva segue una forma sigmoide, fatto piuttosto comune per la β -amiloide [14, 15, 16]. Tuttavia, dallo studio svolto precedentemente emerge che il modello 2.2 subisce delle biforcazioni, fenomeno che evidenzia la possibilità di differenti risultati evolutivi per A β . Grazie ai teoremi 2.1 e 2.3, si è acquisita una visone generale del comportamento del sistema al variare dei parametri k_1 e k_2 .

In Figura 2.2 sono mostrati i diagrammi di biforcazione nel piano (k_1, k_2) . Il grafico si divide in due regioni: nella regione **I**, ovvero quando $k_2^-(k_1) < k_2(k_1) < k_2^+(k_1)$ e k_1 opportuno, si trovano tre equilibri positivi distinti, di cui due asintoticamente stabili ed il rimanente sella; nella parte contrassegnata con **II**, invece, il modello possiede un solo equilibrio globalmente stabile. Infine, sulle due curve (quando $k_2(k_1) = k_2^-(k_1)$ e $k_2(k_1) = k_2^+(k_1)$) avviene la biforcazione sella-nodo, perciò l'equilibrio instabile si fonde



Figura 2.1: Traiettoria della variabile x (concentrazione di A β), ottenuta considerando i parametri $V_1 = 0.25$, $V_2 = 0.11$, $V_3 = 3.05$, $k_1 = 0.35$, $k_2 = 5$, $k_3 = 1$, $k_4 = 1$ e assumendo (x(0), y(0)) = (2.09, 0.9) valore iniziale.



Figura 2.2: Curve di biforcazione nel piano (k_1, k_2) nel caso $V_3/V_1 > 8$. Su entrambe le curve, blu e verde, si ha una biforcazione sella-nodo. Vengono utilizzati i parametri $V_1 = 0.25, V_2 = 0.11, V_3 = 3, k_3 = 1, k_4 = 1.$

con uno di quelli stabili, diventando così due in totale. Questa tipologia di biforcazioni è molto sensibile, poiché al variare del parametro altera notevolmente la situazione dei punti d'equilibrio, perciò è possibile che perturbazioni stocastiche provochino grandi cambiamenti nel comportamento di A β . Tutto ciò verrà approfondito nel prossimo capitolo.



Figura 2.3: Diagrammi di biforcazione degli equilibri in 2.2 nel piano (V_3, x) con valori diversi di k_1 . SN indica un punto sella-nodo ed il tratto di curva blu (verde) rappresenta equilibri stabili (instabili). Si considerano i dati $V_1 = 0.25$, $V_2 = 0.11$, $k_2 = 5$, $k_3 = 1$, $k_4 = 1$.

Ora consideriamo invece V_3 come parametro di biforcazione, in modo da esaminare l'incidenza del Ca²⁺ sulla A β . Nella Figura 2.3 sono rappresentati due diagrammi di biforcazione nel piano (V_3, x) , dai quali emerge immediatamente che l'andamento della curva è relazionato anche al valore assunto da k_1 . Infatti, per $k_1 = 0.35$, ad esempio, esistono due punti di biforcazione sella-nodo, indicati con **SN** in Figura 2.3(a). Significa che si possono determinare due valori critici di V_3 , riportati nel grafico e denotati con V_3^* e V_3^{**} . Finché V_3 si mantiene minore di V_3^* , il sistema possiede un unico punto d'equilibrio stabile, perciò il livello di A β rimane in uno stato stazionario inferiore (condizione di salute). Non appena viene superato V_3^* , cioè quando V_3 si trova nell'intervallo (V_3^*, V_3^{**}), i punti stazionari diventano tre, due stabili ed uno instabile (il tratto di curva colorato di verde raffigura i punti instabili). In tal caso, l'esito dell'evoluzione della β -amiloide dipende dal suo stato iniziale. Se la concentrazione originaria di A β è bassa, la sua quantità finale si mantiene sul ramo stabile inferiore; se, invece, il suo livello iniziale è alto, la concentrazione tende al ramo stabile superiore (condizione patologica). Infine, per $V_3 > V_3^*$, non importa quale sia la concentrazione iniziale di A β , poiché viene raggiunto in ogni caso lo stato stazionario più elevato. A seguito di tali osservazioni, deduciamo che V_3^* fornisce il primo valore critico di emergenza della malattia di Alzheimer, oltre al quale la situazione si fa preoccupante se il livello di A β viene perturbato per essere più grande. Il valore più pericoloso, però, è V_3^{**} : superata tale soglia, la malattia è destinata a diventare grave a prescindere dalle condizioni iniziali.

La situazione è molto diversa nel caso in cui $k_1 = 0.293$. Come mostrato in 2.3(b), in questo caso i due punti di biforcazione coincidono, sinonimo del fatto che il sistema 2.2 ha un solo equilibrio al variare di V_3 .

Capitolo 3

Modello con rumore stocastico per $A\beta$

Poiché l'obiettivo principale dell'elaborato, come già introdotto nel Capitolo 1, è quello di analizzare l'effetto di perturbazioni stocastiche estrinseche sulle dinamiche di $A\beta$ e Ca²⁺, incorporiamo nel modello i rumori stocastici. Per il momento, conduciamo l'analisi assumendo che il rumore per il calcio sia nullo, in quanto lo studio qualitativo di un sistema a due equazioni stocastiche si prospetta molto complicato. Concentriamo, dunque, l'attenzione sul modello così modificato:

$$\begin{cases} dx = \epsilon \left(V_1 + V_3 \frac{y^2}{k_3^2 + y^2} - k_1 x \right) dt + \sigma_1 \sqrt{\epsilon} x dB_1(t) \\ dy = (V_2 + k_4 x - k_2 y) dt, \end{cases}$$
(3.1)

nel quale, analogamente a prima, $0 < \epsilon \ll 1$ serve ad indicare che la concentrazione di A β cambia molto più lentamente di quella di Ca²⁺. I parametri si mantengono gli stessi del modello 2.2, con la differenza che qui compaiono $B_1(t)$, che rappresenta un processo di Wiener standard definito su uno spazio di probabilità $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$ completo, e $\sigma_1 > 0$, che descrive l'intensità del rumore bianco.

Osservazione 3.1. Quando si lavora con sistemi stocastici, chiaramente, l'analisi qualitativa non può essere condotta secondo le procedure classiche che si adottano nel caso deterministico. Vedremo che nel nostro caso la soluzione del modello sarà un processo stocastico descritto attraverso varie traiettorie, ciascuna con probabilità differente. Dunque, è impossibile trovare un vero e proprio punto di equilibrio, bisogna procedere in modo diverso.

In generale è noto che per ogni istante di tempo t un processo stocastico $(X_t)_{t\in I}$ è descritto dalla variabile aleatoria X_t , la quale è caratterizzata da una distribuzione di probabilità, che è a sua volta definita a partire da una densità, qualora la distribuzione sia assolutamente continua. Si parla di *processo stazionario* quando vale la proprietà che

se
$$X_0 \sim p^*(x) \Longrightarrow X_t \sim p^*(x) \quad \forall t \in I_t$$

dove $p^*(x)$, che non dipende dal tempo, è detta *densità stazionaria*. Più semplicemente, si dice che un processo stocastico è stazionario se la sua struttura probabilistica è invariante nel tempo. Quando, invece, la densità del processo converge, per tempi molto grandi, ad una densità stazionaria, cioè

$$p^t(x) \xrightarrow{t \to \infty} p^*(x),$$

si dice che il processo *diventa stazionario*, ossia da un certo punto in avanti le variabili aleatorie che lo definiscono tendono ad avere tutte la stessa distribuzione.

Poiché lo scopo di questo elaborato è esaminare l'evoluzione temporale della soluzione del sistema per tempi molto lunghi, se riuscissimo a dimostrare che il processo diventa stazionario, l'analisi si mostrerebbe di facile svolgimento. Infatti, a seguito di queste considerazioni, si potrebbe dunque affermare che, per tempi infinitamente grandi, la soluzione si distribuisce allo stesso modo per ogni istante. Ne conseguirebbe che, al fine di comprendere il comportamento del modello, potremmo ricondurci allo studio della densità stazionaria, la quale fornirebbe un stima probabilistica del livello di concentrazione di $A\beta$ dopo un certo periodo di tempo.

La ricerca della densità stazionaria sarà l'oggetto della prossima sezione. Successivamente, ci occuperemo anche di indagare l'equilibrio del sistema, al fine di consentire una previsione dello sviluppo della malattia.

3.1 Riduzione del modello e calcolo della densità stazionaria

È stato accennato che la soluzione del modello sarà un processo stocastico. In realtà, il sistema è costituito da due equazioni differenziali, una stocastica ed una deterministica. Tuttavia, è noto che le variabili di 3.1 seguono un'evoluzione temporale basata su due scale differenti. In altri termini, abbiamo una variabile veloce, cioè la y, ed una lenta, la x. In situazioni di questo tipo, spesso si utilizzano dei metodi di riduzione, come ad esempio il metodo del sistema stocastico lento-veloce [17], che consentono di diminuire il numero di gradi di libertà.

L'idea alla base è la seguente: si suppone che la variabile lenta rimanga "congelata" in un primo momento, in modo che la variabile veloce y raggiunga la densità stazionaria. In particolare, nel problema in analisi, il Ca²⁺ raggiunge velocemente

$$y = \frac{k_4 x + V_2}{k_2}$$

dal momento che non è soggetto a rumore. Dopodiché, la y così ricavata viene sostituita all'interno dell'equazione stocastica relativa alla variabile lenta, cioè quella che descrive l'evoluzione di A β , e che ora viene "scongelata". Si ottiene, dunque, il sistema lento

$$dx = \epsilon \left(V_1 + V_3 \frac{\left(\frac{k_4 x + V_2}{k_2}\right)^2}{k_3^2 + \left(\frac{k_4 x + V_2}{k_2}\right)^2} - k_1 x \right) dt + \sigma_1 \sqrt{\epsilon} x dB_1(t)$$

Una volta svolti i calcoli, per alleggerire la notazione denominiamo

$$a(x) = V_1 - k_1 x, \quad c(x) = \sigma_1 x, \quad U_0(x) = V_3 \frac{(k_4 x + V_2)^2}{k_2^2 k_3^2 + (k_4 x + V_2)^2},$$
 (3.2)

ed otteniamo, quindi, che il sistema è ridotto a

$$dx = \epsilon[a(x) + U_0(x)]dt + \sqrt{\epsilon}c(x)dB_1(t).$$
(3.3)

Infine, considerando la nuova scala temporale $\tau = \epsilon t$, ricaviamo la seguente equazione differenziale stocastica, equivalente a 3.3:

$$dx = [a(x) + U_0(x)]d\tau + c(x)dB_1(\tau).$$
(3.4)

A questo punto, abbiamo ridotto il modello ad un'unica equazione differenziale stocastica [17], dunque la soluzione sarà effettivamente un processo stocastico. Si noti che si tratta di un'equazione autonoma, ossia la dipendenza da τ non è esplicita, ma si ha solamente attraverso x.

3.1.1 Esistenza ed unicità della densità stazionaria

Il primo passo è stabilire se effettivamente esiste la densità stazionaria. A tal proposito, siano

$$L_{1} = \int_{0}^{b} exp\left(-\int_{b}^{\mu} \frac{2(a(s) + U_{0}(s))}{c^{2}(s)} ds\right) d\mu,$$
$$L_{2} = \int_{b}^{\infty} exp\left(-\int_{b}^{\mu} \frac{2(a(s) + U_{0}(s))}{c^{2}(s)} ds\right) d\mu,$$
$$L_{3} = \int_{0}^{\infty} \frac{1}{c^{2}(\mu)} exp\left(\int_{b}^{\mu} \frac{2(a(s) + U_{0}(s))}{c^{2}(s)} ds\right) d\mu,$$

dove $b \in (0, \infty)$ e $a(s), U_0(s)$ e c(s) definiti come in 3.2. Possiamo enunciare il seguente lemma.

Lemma 3.2. $L_1 = L_2 = \infty, L_3 < \infty.$

Dimostrazione. Per cominciare, definiamo

$$C = \frac{1}{\sigma_1^2} \Big(\frac{V_1 + V_3}{b} + k_1 \ln b \Big).$$

Da 3.2, osservando i coefficienti, possiamo dedurre $0 < U_0(x) < V_3$. Ora, mostriamo la tesi attraverso calcoli diretti.

Prima di tutto calcoliamo

$$\int_{b}^{\mu} \frac{2(a(s)+V_{3})}{c^{2}(s)} \, ds:$$

$$\int_{b}^{\mu} \frac{2(a(s) + V_{3})}{c^{2}(s)} ds = \int_{b}^{\mu} \frac{2(V_{1} - k_{1}s + V_{3})}{\sigma_{1}^{2}s^{2}} ds = \frac{2}{\sigma_{1}^{2}} \left(\int_{b}^{\mu} \frac{(V_{1} + V_{3})}{s^{2}} ds + \int_{b}^{\mu} -\frac{k_{1}s}{s^{2}} ds \right) =$$

$$= \frac{2}{\sigma_{1}^{2}} \left(\left[(V_{1} + V_{3}) - \frac{1}{s} \right]_{b}^{\mu} + \left[-k_{1} \ln s \right]_{b}^{\mu} \right) =$$

$$= \frac{2}{\sigma_{1}^{2}} \left((V_{1} + V_{3}) (\frac{1}{b} - \frac{1}{\mu}) + k_{1} (\ln |b| - \ln |\mu|) \right) =$$

$$= \frac{2}{\sigma_{1}^{2}} \left((V_{1} + V_{3}) \frac{1}{b} + k_{1} \ln |b| \right) - \frac{2}{\sigma_{1}^{2}} \left((V_{1} + V_{3}) \frac{1}{\mu} + k_{1} \ln |\mu| \right)$$

da cui

$$exp\left(\int_{b}^{\mu} \frac{2(V_{1}-k_{1}s+V_{3})}{\sigma_{1}^{2}s^{2}} \, ds\right) = e^{2C}exp\left(-\frac{2(V_{1}+V_{3})}{\sigma_{1}^{2}\mu}\right)\underbrace{exp\left(-\frac{2k_{1}}{\sigma_{1}^{2}}\ln|\mu|\right)}_{=|\mu|^{-2k_{1}/\sigma_{1}^{2}}}.$$

Alla luce di tale risultato, procediamo con la dimostrazione. Dal momento che $U_0(x) < V_3,$

$$L_{1} = \int_{0}^{b} exp\left(-\int_{b}^{\mu} \frac{2(a(s) + U_{0}(s))}{c^{2}(s)} ds\right) d\mu >$$

$$> \int_{0}^{b} exp\left(-\int_{b}^{\mu} \frac{2(V_{1} - k_{1}s + V_{3})}{c^{2}(s)} ds\right) d\mu =$$

$$= e^{-2C} \int_{0}^{b} e^{2(V_{1} + V_{3})/(\sigma_{1}^{2}\mu)} \mu^{2k_{1}/\sigma_{1}^{2}} d\mu \ge$$

$$\ge e^{-2C} \int_{0}^{b} e^{2(V_{1} + V_{3})/(\sigma_{1}^{2}\mu)} d\mu = \infty \quad \text{per} \quad \mu \longrightarrow 0.$$

Allora, $L_1 = \infty$. Ancora,

$$\begin{split} L_{2} &= \int_{b}^{\infty} exp \left(-\int_{b}^{\mu} \frac{2(a(s) + U_{0}(s))}{c^{2}(s)} \, ds \right) d\mu \geq \\ &\geq \int_{b}^{\infty} exp \left(-\int_{b}^{\mu} \frac{2(V_{1} + V_{3} - k_{1}s)}{c^{2}(s)} \, ds \right) d\mu = \\ &= e^{-2C} \int_{b}^{\infty} e^{2(V_{1} + V_{3})/(\sigma_{1}^{2}\mu)} \mu^{2k_{1}/\sigma_{1}^{2}} \, d\mu \geq \\ &\geq e^{-2C} \int_{b}^{\infty} \mu^{2k_{1}/\sigma_{1}^{2}} \, d\mu = \infty \quad \text{ per } \quad \mu \longrightarrow \infty, \end{split}$$

perciò anche $L_2 = \infty$. Infine,

$$\begin{split} L_{3} &= \int_{0}^{\infty} \frac{1}{c^{2}(\mu)} exp \left(\int_{b}^{\mu} \frac{2(a(s) + U_{0}(s))}{c^{2}(s)} \, ds \right) d\mu < \\ &< \int_{0}^{\infty} \frac{1}{\sigma_{1}^{2} \mu^{2}} exp \left(\int_{b}^{\mu} \frac{2(V_{1} - k_{1}s + V_{3})}{\sigma_{1}^{2}s^{2}} \, ds \right) d\mu = \\ &= \int_{0}^{\infty} \frac{1}{\sigma_{1}^{2} \mu^{2}} \left(e^{2C} e^{-2(V_{1} + V_{3})/(\sigma_{1}^{2}\mu)} \mu^{-2k_{1}/\sigma_{1}^{2}} \right) \mu = \\ &= e^{2C} \sigma_{1}^{-2} \int_{0}^{\infty} \frac{e^{-2(V_{1} + V_{3})/(\sigma_{1}^{2}\mu)}}{\mu^{(2+2k_{1}/\sigma_{1}^{2})}} \, d\mu < \\ &< e^{2C} \sigma_{1}^{-2} \int_{0}^{\infty} \frac{e^{-2V_{1}/(\sigma_{1}^{2}\mu)}}{\mu^{(2+2k_{1}/\sigma_{1}^{2})}} \, d\mu. \end{split}$$

Il passaggio finale è vero se, e solo se,

$$\frac{e^{-2(V_1+V_3)/(\sigma_1^2\mu)}}{\mu^{(2+2k_1/\sigma_1^2)}} < \frac{e^{-2V_1/(\sigma_1^2\mu)}}{\mu^{(2+2k_1/\sigma_1^2)}} \Longleftrightarrow e^{-2(V_1+V_3)/(\sigma_1^2\mu)} < e^{-2V_1/(\sigma_1^2\mu)}$$
$$\iff 2(V_1+V_3)/(\sigma_1^2\mu) > 2V_1/(\sigma_1^2\mu)$$
$$\iff V_1+V_3 > V_1,$$

che è verificata, essendo V_1 e V_3 costanti positive. Inoltre,

$$\int_0^\infty \frac{e^{-2V_1/(\sigma_1^2\mu)}}{\mu^{(2+2k_1/\sigma_1^2)}} d\mu \quad \xrightarrow{\mu \to 0} \quad 0$$
$$\int_0^\infty \frac{e^{-2V_1/(\sigma_1^2\mu)}}{\mu^{(2+2k_1/\sigma_1^2)}} d\mu \quad \xrightarrow{\mu \to \infty} \quad 0,$$

da cui $L_3 < \infty$.

Grazie a tale lemma, seguendo il procedimento descritto in [18] (in particolare nel Capitolo 6), possiamo affermare che il processo soluzione di 3.4 ammette densità stazionaria, la quale è inoltre unica. Sempre in [18], vengono poi forniti gli strumenti necessari per calcolarla. Si può quindi concludere che la densità stazionaria di nostro interesse è positiva e della forma

$$p_s(x) = \frac{A_0}{c^2(x)} exp\Big(2\int_{x_0}^x \frac{(a(z) + U_0(z))}{c^2(z)} dz\Big),\tag{3.5}$$

dove A_0 è una costante scelta in modo tale che $\int_0^\infty p_s(x) dx = 1$.

Biforcazioni del sistema 3.2

Ora che conosciamo la densità stazionaria del processo, ci occupiamo di comprenderne il comportamento. Cerchiamo, innanzitutto, i suoi massimi e minimi, al fine di ricavare le condizioni sotto cui l'equazione 3.4 presenta biforcazioni. La presenza di tali biforcazioni rivela l'esistenza di cambiamenti qualitativi nella topologia della densità stazionaria e, dunque, del sistema. I punti di massimo e minimo si trovano ponendo a zero la derivata rispetto ad x della densità $p_s(x)$, ossia risolvendo $\frac{dp_s}{dx} = 0$.

Esplicitiamo i calcoli:

$$\frac{dp_s}{dx} = A_0 \frac{\left[2(a(x) + U_0(x))/c^2(x)\right] exp\left(2\int_{x_0}^x \frac{(a(z) + U_0(z))}{c^2(z)} dz\right)c^2(x)}{c^4(x)} + \\ - A_0 \frac{2c(x)c'(x)exp(2\int_{x_0}^x \frac{(a(z) + U_0(z))}{c^2(z)} dz)}{c^4(x)} =$$

 $c^{4}(x)$

$$= \frac{A_0}{c^4(x)} exp\Big(2\int_{x_0}^x \frac{(a(z) + U_0(z))}{c^2(z)} dz\Big) \Big[\frac{2(a(x) + U_0(x))}{c^2(x)} c^2(x) - 2c(x)c'(x)\Big],$$

da cui si evince che

$$\frac{dp_s}{dx} = 0 \quad \Longleftrightarrow \quad [a(x) + U_0(x)] - 2c(x)c'(x) = 0$$

Di conseguenza, definiamo

$$\hat{f}(x) := [a(x) + U_0(x)] - 2c(x)c'(x) = 0$$
(3.6)

e ci occupiamo di risolvere $\hat{f}(x) = 0$. Si ricordi che a(x), $U_0(x)$ e c(x) sono gli stessi dati in 3.2. Esplicitando tali coefficienti e riscrivendo in denominatore comune in 3.6, ci riconduciamo alla seguente equazione di terzo grado:

$$\hat{f}(x) = \hat{a}x^3 + \hat{b}x^2 + \hat{c}x + \hat{d},$$
(3.7)

dove

$$\begin{aligned} \hat{a} &= -(k_1 + \sigma_1^2)k_4^2, \qquad \hat{b} &= -2V_2k_4(k_1 + \sigma_1^2) + k_4^2(V_1 + V_3), \\ \hat{c} &= -(V_2^2 + k_2^2k_3^2)(k_1 + \sigma_1^2) + 2V_2k_4(V_1 + V_3), \qquad \hat{d} &= V_1k_2^2k_3^2 + V_2^2(V_1 + V_3). \end{aligned}$$

Esattamente come per il caso deterministico, effettuiamo lo studio del discriminante di $\hat{f}(x)$ per stabilire quante radici abbia, cioè quanti siano i punti stazionari. Indichiamo il discriminante con $\hat{\Delta}_0$ e, attraverso calcoli analoghi a quelli svolti nel Capitolo 2, si ricava

$$\hat{\Delta}_0 = k_2^2 k_3^2 k_4^2 \hat{g}(k_2), \tag{3.8}$$

 con

$$\hat{g}(k_2) = \hat{a}_2(k_1)k_2^4 + \hat{a}_1(k_1)k_2^2 + \hat{a}_0(k_1)$$
(3.9)

dove

$$\begin{aligned} \hat{a}_0(k_1) &= 12(V_1k_4 + V_2(k_1 + \sigma_1^2))(V_1k_4 + V_2(k_1 + \sigma_1^2) + V_3k_4)^3 > 0, \\ \hat{a}_1(k_1) &= 3(k_1 + \sigma_1^2)^2k_3^2[8V_2^2(k_1 + \sigma_1^2)^2 + 4V_2k_4(4V_1 - 5V_3)(k_1 + \sigma_1^2) + k_4^2(8V_1^2 - 20V_1V_3 - V_3^2)], \\ \hat{a}_2(k_1) &= 12k_3^4(k_1 + \sigma_1^2)^4 > 0. \end{aligned}$$

Osservazione 3.3. Si può osservare che i coefficienti di $\hat{f}(x)$ e di $\hat{g}(k_2)$ sono esattamente uguali a quelli di 2.5 e di 2.7, rispettivamente, con l'unica differenza che al posto di k_1 qui troviamo $k_1 + \sigma_1^2$.

Anche in questo caso, il segno di $\hat{\Delta}_0$ è determinato dal comportamento di $\hat{g}(k_2)$. Seguendo il medesimo procedimento già attuato in precedenza e, perciò, studiando il segno del discriminante $\hat{\Delta}_1$ di 3.9, si possono ricavare

$$\hat{k}_1^* = k_4 (V_3 - 8V_1) / 8V_2 - \sigma_1^2 \tag{3.10}$$

е

$$\hat{k}_2^{\pm}(k_1) = k_2^{\pm}(k_1 + \sigma_1^2), \qquad (3.11)$$

i quali rappresentano, rispettivamente, il valore per cui $\hat{\Delta}_1$ si annulla, il primo, e le due possibili radici di $\hat{g}(k_2)$, il secondo. In questa espressione, k_2^{\pm} fanno riferimento a quelli dati in 2.12. Si può, infine, concludere che il numero di radici dell'equazione $\hat{f}(x) = 0$ cambia da tre ad uno al passaggio di $\hat{\Delta}_0$ da negativo a positivo; inoltre, le radici diventano due quando $\hat{\Delta}_0 = 0$.

Tramite discussioni simili a quelle riportate per il Teorema 2.1, abbiamo il seguente:

Teorema 3.4. Supponiamo $k_1 \neq \hat{k}_1^*$. Allora, l'equazione 3.4 presenta una biforcazione se $k_2 = \hat{k}_2^+(k_1)$ oppure $k_2 = \hat{k}_2^-(k_1)$.

Una volta note le condizioni per cui si hanno biforcazioni, si possono fare alcune considerazioni sul comportamento dell'equazione 3.4. Il primo risultato è subito visibile dal Teorema appena enunciato, ovvero, l'intensità del rumore influisce notevolmente sulle biforcazioni. Infatti, se volessimo riprodurre un diagramma analogo a quello presente in Figura 2.2, cioè nel piano (k_1, k_2) , ci renderemmo immediatamente conto di come cambi la situazione al variare del rumore.

Più precisamente, come si può vedere in Fig. 3.1, a mano a mano che σ_1 aumenta, i diagrammi di biforcazione si spostano verso sinistra, cioè mutano le condizioni per cui si verificano cambiamenti qualitativi nel sistema. Nella Figura sopracitata, sono raffigurate tali curve per tre differenti valori di σ_1 , tra cui anche zero, in modo da visualizzare chiaramente le differenze con il caso deterministico.

Ancora, il rumore esercita un'influenza non trascurabile sui massimi e minimi della densità stazionaria. In Figura 3.2, sono mostrati diversi grafici di $p_s(x)$, ciascuno per un differente valore di σ_1 . In particolare, finché $0 < \sigma_1 < 0.22$, la densità stazionaria possiede



Figura 3.1: Diagrammi di biforcazione del modello 3.4 nel piano (k_1, k_2) al variare del valore σ_1 . Le curve tratteggiate rappresentano le biforcazioni del modello stocastico, mentre le curve rosse rappresentano le biforcazioni sella-nodo (caso deterministico, poiché $\sigma_1 = 0$). Ciascuno dei diagrammi presenta due rami contrassegnati uno con '+' e uno con '-', ad indicare k_2^+ e k_2^- . I parametri utilizzati sono $V_1 = 0$, $V_2 = 0.1$, $V_3 = 4$, $k_3 = 1$, $k_4 = 1$.



Figura 3.2: Grafico della funzione $p_s(x)$ per differenti valori di σ_1 . La linea rossa descrive la funzione densità riportata in 3.5, mentre gli istogrammi verdi rappresentano $p_s(x)$ ottenuta con simulazioni stocastiche. Si considerano i parametri $V_1 = 0.25, V_2 = 0.11, V_3 = 3, k_1 = 0.3, k_2 = 5, k_3 = 1, k_4 = 1.$



Figura 3.3: Diagramma di biforcazione rispetto al parametro σ_1 . I punti dove avvengono le biforcazioni sono contrassegnati con SP_1 e SP_2 . Lungo la linea continua si trovano i punti di massimo per $p_s(x)$, mentre lungo quella tratteggiata quelli di minimo. I parametri: $V_1 = 0.25$, $V_2 = 0.11$, $V_3 = 3$, $k_1 = 0.3$, $k_2 = 5$, $k_3 = 1$, $k_4 = 1$.

un unico massimo, che si trova nella posizione indicata nel grafico con x_b . Quando, invece, $0.22 \leq \sigma_1 \leq 0.25$ si riscontrano due picchi ed una valle, le cui posizioni sono contrassegnate rispettivamente con x_s, x_b ed x_m , dove $x_s < x_m < x_b$. All'interno di questo intervallo, al crescere del rumore, l'altezza del picco relativo ad x_b diminuisce, mentre quella del picco in x_s aumenta, fino a che, per $\sigma_1 = 0.25$, il picco in x_b arriva a coincidere con la valle. Infatti, quando $\sigma_1 > 0.25$, la densità torna ad avere un unico picco. Dunque, a seconda dell'intensità del rumore stocastico, $p_s(x)$ passa dall'essere una distribuzione unimodale ad una una distribuzione bimodale e poi ancora unimodale. Successivamente affronteremo questo aspetto in maniera più approfondita e ne esporremo l'importanza. Nel frattempo, riportiamo il diagramma di biforcazione rispetto al parametro σ_1 per visualizzare meglio tale cambiamento nella forma della densità stazionaria al variare del rumore.

Dal diagramma in Figura 3.3 notiamo che il sistema subisce due biforcazioni, indicate con SP_1 ed SP_2 . La porzione di curva compresa tra questi due punti costituisce un ramo instabile, mentre i due rami restanti sono stabili. Tuttavia, la cosa più interessante da osservare è che al crescere di σ_1 , oltre ad avere un unico punto di massimo, il suo valore



Figura 3.4: Diagramma di biforcazione rispetto al parametro V_3 . *SP* indicano le biforcazioni. La linea continua raffigura la posizione dei massimi di $p_s(x)$, quella tratteggiata i minimi, con parametri $V_1 = 0.25$, $V_2 = 0.11$, $k_1 = 0.35$, $k_2 = 5$, $k_3 = 1$, $k_4 = 1$, $\sigma_1 = 0.8$.

tende anche a diminuire. Ciò significa che il rumore influisce sulla gravità della malattia, riducendola quando la distribuzione è unimodale.

Consideriamo, invece, V_3 come parametro di biforcazione. Ricordiamo che V_3 esprime l'effetto del Ca²⁺ sul livello di A β , perciò, il diagramma in Figura 3.4 descrive graficamente tale influenza. Anche in questo caso, il sistema subisce due biforcazioni. Al contrario di quanto accade in Fig. 3.3, però, i massimi crescono di valore all'aumentare di V_3 . Tale comportamento rivela l'effetto positivo che il Ca²⁺ esercita su A β , provocando una progressione della malattia più veloce.

Mettendo insieme l'influenza del calcio e l'apporto del rumore stocastico, sono raffigurati tre differenti diagrammi di biforcazione nel piano (V_3, x) , ciascuno relativo ad un diverso valore di σ_1 , Figura 3.5. Poiché dalla Figura 3.4 si evince che queste curve subiscono due biforcazioni, significa che ciascun diagramma è caratterizzato da due valori critici di V_3 . In Figura 3.5 vengono indicati con $V_3^{1,i} \in V_3^{2,i}$, dove i = 1, 2, 3 fa riferimento alla curva considerata. È molto interessante notare che più σ_1 cresce, più i due punti



Figura 3.5: Diagramma di biforcazione rispetto al parametro V_3 , per diversi valori di σ_1 . È possibile vedere l'influenza del rumore stocastico sulla curva di biforcazione. SP_1 ed SP_2 indicano le biforcazioni. Anche qui, $V_1 = 0.25$, $V_2 = 0.11$, $k_1 = 0.35$, $k_2 = 5$, $k_3 = 1$, $k_4 = 1$.



Figura 3.6: La figura descrive un percorso di campionamento del sistema 3.4, considerando i parametri $V_1 = 0.25$, $V_2 = 0.11$, $V_3 = 2.9$, $k_1 = 0.35$, $k_2 = 5$, $k_3 = 1$, $k_4 = 1$, $\sigma_1 = 0.05$, di modo che la densità stazionaria presenti due massimi (linee rossa e verde in figura).

 SP_1 ed SP_2 si allontanano fra loro e, sopratutto, si spostano verso destra. Ciò implica, quindi, che anche i valori critici di V_3 si muovono in direzione destra, ossia aumentano. In altri termini, significa che il rumore su $A\beta$ è in grado di ridurre l'effetto positivo del Ca^{2+} sul livello di concentrazione della β -amiloide. Tanto è vero che, per come sono fatti i diagrammi, finché $V_3 < V_3^{1,i}$ il livello di $A\beta$ tende allo stato stazionario stabile inferiore, il quale costituisce lo stato sano; mentre, se $V_3 > V_3^{2,i}$, evolve verso lo stato stazionario stabile superiore, cioè lo stato patologico. Quando, invece, $V_3 \in (V_3^{1,i}, V_3^{2,i})$ la concentrazione di $A\beta$ tenderà ad uno dei due rami stabili e potrà passare dall'uno all'altro a causa di perturbazioni stocastiche. Dunque, maggiori sono i valori critici di V_3 , minore è il rischio che Ca^{2+} abbia un effetto drammatico sul livello di β -amiloide.

A seguito delle considerazioni esposte, approfondiamo quanto già accennato in merito all'importanza dell'influenza di σ_1 sulla topologia di $p_s(x)$. Infatti, la presenza di biforcazioni in sistemi stocastici come quello in questione può rappresentare un evento critico. Precisamente, presuppone che esistano stati multipli in cui la densità stazionaria ammette massimi locali e si è visto che, in presenza di rumori stocastici, le traiettorie del processo soluzione tendono a spostarsi dallo stato di massimo inferiore a quello superiore. Per la malattia di Alzheimer, un fenomeno di questo tipo indica la transizione di $A\beta$ da un livello normale, cioè da uno stato sano, ad un livello patologico. Perciò, la presenza del rumore può avere conseguenze negative, qualora la densità stazionaria fosse bimodale. A proposito di quanto appena detto, in Figura 3.6 viene mostrato il cammino di un singolo campione che, sotto l'effetto della perturbazione stocastica, transita dallo stato di picco basso allo stato di picco alto.

3.3 Stabilità del modello

Le menzionate transizioni critiche da uno stato dinamico ad un altro stato differente sono diffuse in molti sistemi complessi, ad esempio quelli naturali, economici, sociali, tecnologici e fisiologici. Questi sistemi subiscono lenti cambiamenti condizionati da perturbazioni stocastiche, i cui effetti persistenti possono portare ad un mutamento improvviso o irreversibile, come appunto il passaggio tra due stati stabili, provocando guasti dannosi al sistema. Tutto ciò è verificabile anche tramite simulazioni numeriche, come in Figura 3.6. Dunque, assume fondamentale importanza prevedere il verificarsi di tale evento catastrofico al variare di un parametro di controllo. Pertanto, diventa necessario l'impiego di strumenti efficaci per predire prontamente le transizioni critiche indotte dal rumore. A tal fine, si studia la stabilità del sistema attraverso l'analisi di due quantità: il tempo medio di transizione (o commutazione) e la probabilità d'uscita [19]. Il primo fornisce una stima del tempo che, in media, impiega una traiettoria ad effettuare il salto, mentre il secondo fa riferimento alla probabilità che ciò avvenga.

3.3.1 Tempo medio di commutazione

Analizziamo ora il tempo medio impiegato dalle traiettorie del processo per transitare dalla condizione di salute a quella di malattia, a causa del termine di diffusione presente nel modello. Fissiamo i seguenti parametri: $V_1 = 0.25$, $V_2 = 0.11$, $V_3 = 3$, $k_1 = 0.35$, $k_2 =$ 5, $k_3 = 1$, $k_4 = 1$ e $\sigma_1 = 0.1$, in modo che la densità stazionaria sia bimodale e l'equazione 3.4 abbia un potenziale a doppio pozzo (Fig. 3.7). Il potenziale a doppio pozzo è il miglior modello per studiare un sistema a due stati stabili, come nel nostro caso. In generale,



Figura 3.7: Grafico del potenziale a doppio pozzo, con parametri enunciati all'inizio della sezione di riferimento.

problemi di questo tipo presentano due buche di potenziale separate da una barriera. Tali buche rappresentano due condizioni di equilibrio stabile e vengono denominate anche *pozzi*. È una modellizzazione che viene utilizzata per esaminare situazioni in cui una perturbazione sufficientemente forte (maggiore di una certa soglia critica) può portare il sistema a superare la barriera e, dunque, a transitare dal primo pozzo al secondo.

Ricordiamo che avevamo indicato i due stati di picco di $p_s(x)$ con x_s , quello inferiore o, in altri termini, quello "normale", e con x_b quello superiore, o "patologico". Perciò, secondo il modello del potenziale a doppio pozzo, la transizione, dovuta a perturbazioni stocastiche, avviene quando un cammino scappa dal pozzo di sinistra (in x_s) e si muove verso il pozzo di destra (in x_b), superando la barriera che si trova in x_m .

Indichiamo con $\theta(x)$ il tempo medio che trascorre affinché il processo di diffusione soluzione dell'equazione 3.4 esca dall'intervallo (0, l), dove $l \in (x_m, x_b]$, dato il punto di partenza x(0) = x. Si può appurare che $\theta(x)$ soddisfa l'equazione

$$[a(x) + U_0(x)]\frac{\partial}{\partial x}\theta(x) + \frac{1}{2}c^2(x)\frac{\partial^2}{\partial x^2}\theta(x) = -1 \qquad \text{per} \quad x \in (0, l), \tag{3.12}$$

con condizioni al bordo

$$\begin{cases} \theta(l) = 0\\ \frac{\partial}{\partial x} \theta(x) \Big|_{x=0} = 0 \end{cases}$$
(3.13)

e con i coefficienti a(x), $U_0(x)$ e c(x) come in 3.2.

Osservazione 3.5. La veridicità di 3.12 deriva dalla seguente discussione.

Sia $p = p(0, x; \tau, H)$ la legge di transizione del processo, con H = (0, l). Tale legge di transizione rappresenta la probabilità che $x(\tau) \in H$ sapendo che x(0) = x, ossia

$$p(0,x;\tau,H) = \mathbb{P}\Big(x(\tau) \in H \,\Big| \, x(0) = x\Big),$$

dove \mathbb{P} indica la misura di probabilità. Denotiamo con $\Gamma(0, x; \tau, \cdot)$ la densità di transizione relativa a p. Allora, è noto che

$$p(0,x;\tau,H) = \int_0^l \Gamma(0,x;\tau,y) \, dy$$

Sia p che Γ soddisfano l'equazione di Fokker-Planck all'indietro, dunque valgono

$$\frac{\partial}{\partial \tau}p(0,x;\tau,H) = [a(x) + U_0(x)]\frac{\partial}{\partial x}p(0,x;\tau,H) + \frac{1}{2}c^2(x)\frac{\partial^2}{\partial x^2}p(0,x;\tau,H)$$
(3.14)

$$\frac{\partial}{\partial \tau}\Gamma(0,x;\tau,H) = [a(x) + U_0(x)]\frac{\partial}{\partial x}\Gamma(0,x;\tau,H) + \frac{1}{2}c^2(x)\frac{\partial^2}{\partial x^2}\Gamma(0,x;\tau,H)$$
(3.15)

Ora, integrando 3.14 rispetto a τ , otteniamo che $\theta(x)$ obbedisce all'equazione

$$[a(x) + U_0(x)]\frac{\partial}{\partial x}\theta(x) + \frac{1}{2}c^2(x)\frac{\partial^2}{\partial x^2}\theta(x) = -1 \qquad \text{per} \quad x \in (0, l),$$

poiché, grazie alle referenze [20, 21], sappiamo che possiamo ricavare il tempo medio di commutazione mediante

$$\theta(x) = -\int_0^\infty \tau \frac{\partial}{\partial \tau} p(0, x; \tau, H) \, d\tau = \int_0^\infty p(0, x; \tau, H) \, d\tau.$$

Risolvendo l'equazione 3.12, deriviamo la formula di θ :

$$\theta(x) = 2 \int_{x}^{l} exp\left(-\int_{x_{0}}^{y} \frac{2(a(s) + U_{0}(s))}{c^{2}(s)} ds\right) dy \int_{0}^{y} \frac{e^{-\int_{x_{0}}^{z} 2(a(s) + U_{0}(s))/c^{2}(s) ds}}{c^{2}(z)} dz = = 2 \int_{x}^{l} \frac{dy}{p_{s}(y)c^{2}(y)} \int_{0}^{y} p_{s}(z) dz,$$
(3.16)

dove $p_s(x)$ è la densità stazionaria del sistema 3.4 ricavata precedentemente (3.5). Ponendo ora $x = x_s$ e $l = x_b$ nell'espressione di $\theta(x)$ appena ricavata, troviamo il tempo medio di commutazione che impiegano le traiettorie di 3.4 per spostarsi da x_s ad x_b . Lo indichiamo con T e lo esplicitiamo:

$$T = \theta(x_s) = 2 \int_{x_s}^{x_b} \frac{dy}{p_s(y)c^2(y)} \int_0^y p_s(z) \, dz.$$
(3.17)

Si osservi che, essendo θ una funzione di x ed essendo T definito tramite θ , ne consegue che il tempo medio di transizione è fortemente condizionato dal punto di partenza della traiettoria. Inoltre, poiché dall'espressione in 3.17 notiamo che T dipende dalla densità stazionaria $p_s(x)$, possiamo dedurre come i parametri di controllo visti in precedenza influiscano su di esso. Ne riportiamo solo un esempio: mediante simulazioni numeriche, vediamo come si comporta T quando lo consideriamo in funzione del parametro V_3 .

Dalla Figura 3.8, scopriamo che T è una funzione decrescente di V_3 . Significa, quindi, che l'effetto positivo di Ca²⁺ sul livello di β -amiloide riduce T, ovvero accelera la progressione della malattia.

Esempio 3.3.1. Per dimostrare l'applicabilità della formula, mostriamo un esempio concreto. Scegliamo come parametri i valori dalla letteratura degli studi di Alzheimer e calcoliamo il tempo medio di commutazione in tale circostanza [1].

Parameter	Value	Parameter	Value
V_1	$0 \sim 0.01 \mathrm{nMs^{-1}}$	k_4	$0.2 \ {\rm s}^{-1}$
V_2	$10 \mathrm{nMs^{-1}}$	V_3	$0.05 \mathrm{nMs^{-1}}$
k_1	$0.00002617~{\rm s}^{-1}$	ϵ	10^{-2}
k_3	1900nM	k_2	$0.1 \ {\rm s}^{-1}$
σ_1	0.00027		



Figura 3.8: Grafico del tempo medio di transizione T in funzione di V_3 . I parametri utilizzati sono gli stessi enunciati all'inizio della sezione di riferimento.

Un ϵ così scelto dimostra che i cambiamenti di A β e di Ca²⁺ seguono scale temporali diverse. Inoltre, σ_1 e k_3 sono presi in modo tale che la densità stazionaria $p_s(x)$ abbia due stati di picco, che si trovano rispettivamente in $x_s = 194 \ nm$ ed $x_b = 1420 \ nm$ e sono vicini ai livelli medi di A β per lo stato normale e per lo stato di AD.

Effettuando i calcoli espliciti utilizzando 3.17, si ottiene che il tempo medio di transizione è di circa 20,7 anni, ossia quanto impiega mediamente il paziente a manifestare la malattia.

3.3.2 Probabilità d'uscita ed indice di rischio

Una volta stimato il tempo mediamente impiegato da un percorso del processo per effettuare la transizione critica, concludiamo l'analisi del modello calcolando la probabilità che ciò avvenga. In particolare, studiamo la probabilità di uscita di un cammino di 3.4 da un intervallo (m, n), dove m ed n dovranno essere scelti adeguatamente al fine di raggiungere l'obiettivo. Questa indagine ci permetterà di definire un indice di malattia, cioè di "misurare" il rischio di sviluppare la patologia. Sia T_m il primo istante per cui una traiettoria x(t) che abbia come punto iniziale x, cioè tale che x(0) = x, colpisca il livello m:

$$T_m = \inf\{t > 0; x(t) = m\}.$$

Allo stesso modo, sia T_n tale che

$$T_n = \inf\{t > 0; x(t) = n\}.$$

Dunque, definiamo la probabilità di uscita del cammino dall'estremo n come segue:

$$\Pi_n(x) = \mathbb{P}(T_n < T_m).$$

Osservazione 3.6. Così come il tempo medio di transizione, anche la probabilità d'uscita da un intervallo è strettamente dipendente dal punto di partenza della traiettoria. Fissato x come dato iniziale, a seconda di dove è posizionato rispetto all'intervallo considerato, si hanno scenari differenti. Ad esempio, nel caso in cui $x \notin (m, n)$ ed, inoltre, x < m, la traiettoria potrebbe mantenersi fuori dall'intervallo, ossia non toccare mai né il livello m, né il livello n. Oppure, qualora il percorso passasse per l'intervallo, raggiungerebbe comunque prima m, perciò la probabilità d'uscita sarebbe nulla in tali circostanze. Se, invece, fosse $x \in (m, n)$, il percorso potrebbe: muoversi verso l'alto e colpire prima n, verso il basso e raggiungere m, o, ancora, non toccare mai nessuno dei due estremi, restando sempre all'interno dell'intervallo. Infine, se x > n, il cammino o raggiungerebbe prima n o non toccherebbe mai nessun estremo. È importante, però, specificare che si possono effettuare considerazioni di questo tipo poiché è noto che le traiettorie siano continue, essendo relative ad un processo di diffusione. (Si dice processo di diffusione il processo soluzione di un'equazione differenziale stocastica di diffusione, come la nostra. Tale soluzione è risaputo essere un processo di Markov continuo).

La probabilità d'uscita soddisfa la seguente equazione [22]:

$$[a(x) + U_0(x)]\frac{\partial}{\partial x}\Pi_n(x) + \frac{1}{2}c^2(x)\frac{\partial^2}{\partial x^2}\Pi_n(x) = 0 \qquad \text{per} \quad x \in (m, n), \tag{3.18}$$

con condizioni al bordo

$$\begin{cases} \Pi_n(m) = 0\\ \Pi_n(n) = 1 \end{cases}$$
(3.19)

e con a(x), $U_0(x)$ e c(x) specificati in 3.2. Risolvendo l'equazione 3.18, otteniamo l'espressione della probabilità d'uscita:

$$\Pi_n(x) = \frac{\int_m^x e^{-\int_{x_0}^z 2(a(s) + U_0(s))/c^2(s) \, ds} \, dz}{\int_m^n e^{-\int_{x_0}^z 2(a(s) + U_0(s))/c^2(s) \, ds} \, dz}.$$
(3.20)

Tale probabilità, $\Pi_n(x)$, costituisce quello che a inizio sezione è stato denominato "indice di malattia". Infatti, permette di descrivere il rischio di transito dallo stato attuale x ad uno stato superiore n. Vediamo un esempio concreto.



Figura 3.9: La figura riporta il grafico di $\Pi_n(x)$ per differenti valori di σ_1 , con lo scopo di mostrare l'influenza del rumore stocastico sull'indice di malattia. I parametri sono fissati a $V_1 = 0.25$, $V_2 = 0.11$, $V_3 = 2.9$, $k_1 = 0.35$, $k_2 = 5$, $k_3 = 1$, $k_4 = 1$, m = 1.445 ed n = 4.676.

Fissiamo i parametri di modo che il sistema senza rumore presenti tre equilibri, che indichiamo con x_1 , x_2 ed x_3 (i parametri scelti sono quelli utilizzati in Figura 3.9).

Consideriamo l'intervallo (m, n) con $m = x_1$ e $n = x_3$. In Fig. 3.9 sono raffigurate delle simulazioni numeriche, le quali descrivono l'andamento di $\Pi_n(x)$ per diversi valori di σ_1 , così da renderne visibile l'influenza. Si può facilmente vedere che la probabilità d'uscita si conserva piuttosto bassa, quasi zero, per la maggior parte degli x che stanno in (m, x_2) , quando l'intensità del rumore è piccola. Aumenta significativamente, invece, al crescere di σ_1 . Nella parte (x_2, n) , $\Pi_n(x)$ assume valori nettamente più alti, i quali, ancora una volta, crescono per maggiori intensità di rumore.

Segue, quindi, che il rumore stocastico per $A\beta$ agevola la transizione dallo stato normale allo stato patologico, dunque ha effetti drammatici sulla progressione della malattia.

Conclusioni

In questo elaborato, abbiamo preso in considerazione un modello matematico minimale per la descrizioni della malattia di Alzheimer e lo abbiamo esteso incorporando rumori estrinseci stocastici per A β . Nonostante qui non venga esaminato, si potrebbe proseguire l'analisi considerando il modello con perturbazioni stocastiche per entrambe le variabili, in modo da osservarne le differenze con gli altri due casi già affrontati. In tale circostanza, il sistema da studiare diventerebbe

$$\begin{cases} dx = \epsilon \left(V_1 + V_3 \frac{y^2}{k_3^2 + y^2} - k_1 x \right) dt + \sigma_1 \sqrt{\epsilon} x dB_1(t) \\ dy = (V_2 + k_4 x - k_2 y) dt + \sigma_2 y dB_2(t), \end{cases}$$
(3.21)

dove l'unica differenza con 3.1 è che qui $\sigma_2 > 0$, perciò anche nell'equazione di Ca²⁺ compare un processo di Wiener standard, $B_2(t)$, definito su uno spazio di probabilità completo $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$. Per comprendere come i rumori su A β e Ca²⁺ condizionano la dinamica del modello, bisogna procedere in modo analogo a quanto visto nel Capitolo 3, ossia ridurre il problema ad un'unica equazione efficace attraverso il metodo della riduzione stocastica per sistemi lenti-veloci [1, 23].

In primo luogo, cambiamo la scala temporale con $\tau = \epsilon t$, così da ottenere il seguente sistema equivalente a 3.21:

$$\begin{cases} dx = \left(V_1 + V_3 \frac{y^2}{k_3^2 + y^2} - k_1 x\right) dt + \sigma_1 x dB_1(t) \\ dy = \frac{1}{\epsilon} (V_2 + k_4 x - k_2 y) dt + \frac{\sigma_2}{\sqrt{\epsilon}} y dB_2(t). \end{cases}$$
(3.22)

Dopodiché, una volta ottenuta un'equazione del primo ordine, si cercano le condizioni per cui essa è soggetta a biforcazioni, al fine di spiegare come il rumore relativo a Ca^{2+} può

alterare l'evoluzione del sistema. Anche in questo caso, per osservare i comportamenti asintotici dell'equazione viene studiata la densità stazionaria.



Figura 3.10: Diagramma di biforcazione nel piano (σ_1, σ_2) per l'equazione ottenuta dalla riduzione del modello con due rumori. La densità stazionaria è bimodale nella regione I e unimodale nella regione II; la biforcazione avviene lungo la curva blu. I parametri sono $V_1 = 0.25$, $V_2 = 0.11$, $V_3 = 3$, $k_1 = 0.3$, $k_2 = 5$, $k_3 = 1$, $k_4 = 1$.

Il procedimento è svolto in maniera più approfondita nell'articolo Mathematical analysis for stochastic model of Alzheimer's disease [1], dal quale è tratta la Figura 3.10. Ancora una volta, per un determinato range di valori di $\sigma_1 \in \sigma_2$ la densità stazionaria possiede due picchi, mentre al di fuori di tale intervallo solo uno. Tralasciamo per il momento questo modello e torniamo a quanto visto nel corso dell'elaborato.

Ricapitolando, abbiamo innanzitutto analizzato i comportamenti dinamici del modello senza tener conto dell'apporto dei rumori stocastici estrinseci. In particolare, sono state ricavate le condizioni in cui il sistema possiede uno, due o tre punti d'equilibrio. Inoltre, si è visto che il sistema presenta biforcazioni di tipo sella-nodo, da cui deriva il verificarsi di bistabilità nel caso di stati stazionari multipli. Quando l'equilibrio è unico, invece, è globalmente stabile. Da questi comportamenti bistabili si deduce che la concentrazione finale di A β dipende dai livelli iniziali di β -amiloide e Ca²⁺. Dunque, se si

CONCLUSIONI

riuscissero a mantenere i livelli correnti di $A\beta$ e Ca^{2+} nel bacino d'attrazione dello stato stazionario "sano", si potrebbe rallentare la progressione del morbo di Alzheimer.

In seguito, è stato studiato il modello con il rumore per $A\beta$. Anche in questo caso è stata esaminata l'evoluzione del sistema, individuando le condizioni per cui avvengono biforcazioni. Studiando la densità stazionaria è stato possibile osservare che, quando possiede un unico picco, il rumore tende a ridurre la gravità della malattia. Quando, invece, la distribuzione stazionaria è bimodale si è riscontrato il fenomeno di transizione da stato stazionario inferiore a stato stazionario superiore. Sono state ricavate le formule esplicite per il tempo medio di transizione e per l'indice di malattia. Il primo permette di prevedere il tempo che intercorre affinché avvenga il transito dallo stato normale allo stato patologico; il secondo descrive la probabilità che ciò avvenga. L'indice di malattia è definito tramite la probabilità di uscita di una traiettoria da un intervallo, dove l'estremo sinistro rappresenta lo stato normale e l'estremo destro quello malato. Simulazioni numeriche mostrano che quando σ_1 cresce, il tempo medio di commutazione diminuisce e l'indice di malattia aumenta, perciò il rumore stocastico per $A\beta$ facilita la transizione allo stato di AD.

Invece, nel caso del modello completo, cioè con rumore sia per $A\beta$ che per Ca^{2+} , pare che la perturbazione stocastica su Ca^{2+} riduca la probabilità di sviluppare la malattia di Alzheimer quando la distribuzione stazionaria è unimodale. Questo esito viene dedotto dall'indice di malattia calcolato in [1]. Dunque, per rallentare la progressione della patologia, una strategia possibile sarebbe quella di intensificare il rumore stocastico per Ca^{2+} .

Riassumendo, si possono trarre le seguenti conclusioni: quando la densità stazionaria del modello è unimodale, il rumore per $A\beta$ tende a diminuire la gravità della malattia, mentre lo stesso rumore facilita la transizione da uno stato normale ad uno stato patologico quando la densità stazionaria è bimodale. Al contrario, il rumore estrinseco per Ca²⁺ rallenta la progressione dell'AD.

Si noti che nelle considerazioni effettuate fino a questo momento si è parlato solamente dell'influenza di rumori stocastici *estrinseci*, tuttavia, anche i rumori *intrinseci* hanno un ruolo nel metabolismo di A β e Ca²⁺. Come proposito futuro sarebbe interessante osservare quali effetti si avrebbero sul sistema 3.21 se si incorporassero anche i rumori intrinseci, in modo da considerare le influenze congiunte delle due tipologie di perturbazioni. Inoltre, sarebbe utile comprendere l'importanza dell'apporto dei rumori stocastici in modelli che includono più aspetti biologici di 3.21.

Appendice A

Nozioni di base sul calcolo stocastico

Richiamiamo alcuni concetti e definizioni basilari, fondamentali per la comprensione della sezione relativa al modello stocastico [24].

Definizione A.1 (Rumore bianco). Un processo stocastico $(W_t)_{t \in \mathbb{R}}$ continuo, ossia con traiettorie continue, è detto rumore bianco quando il suo vettore medio e la sua matrice di autocorrelazione sono tali che

- $\mu_W(t) = E[W(t)] = 0 \quad \forall t \in \mathbb{R}$
- $R_{WW}(t_1, t_2) = E[W(t_1)W(t_2)] = \sigma^2 \delta(t_1 t_2) \quad \forall t_1, t_2.$

Definizione A.2 (Moto Browniano). Sia $W = (W_t)_{t\geq 0}$ un processo stocastico reale definito su uno spazio di probabilità $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P}, (\mathcal{F}_t)_{t\geq 0})$, con filtrazione $(\mathcal{F}_t)_{t\geq 0}$. Diciamo che W è un moto Browniano (o processo di Wiener) se soddisfa le seguenti proprietà:

- i) $W_0 = 0$ quasi certamente;
- ii) W è continuo quasi certamente;
- iii) W è adattato a $(\mathcal{F}_t)_{t>0}$, cioè $W_t \in m\mathcal{F}_t$ per ogni $t \ge 0$;
- iv) $W_t W_s$ è indipendente da \mathcal{F}_s per ogni $t \ge s \ge 0$;
- v) $W_t W_s \sim \mathcal{N}_{0,t-s}$ per ogni $t \ge s \ge 0$.

Dalla definizione si evince che il moto Browniano è un rumore bianco.

Definizione A.3 (Legge di transizione). Una legge di transizione è una funzione

$$p = p(t, x; T, H),$$
 con $0 \le t \le T, x \in \mathbb{R}^N, H \in \mathcal{B}_N,$

tale che per ogni $0 \leq t \leq T$ soddisfa le seguenti condizioni:

- i) per ogni $x \in \mathbb{R}^N$, $p(t, x; T, \cdot)$ è una distribuzione e $p(t, x; t, \cdot) = \delta_x$;
- ii) per ogni $H \in \mathcal{B}_N, p(t, \cdot; T, H) \in m\mathcal{B}_N.$

Sia $X = (X_t)_{t \ge 0}$ un processo stocastico sullo spazio $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$ a valori in \mathbb{R}^N . Diciamo che X ha legge di transizione p se:

- i) p è una legge di transizione;
- ii) vale

$$p(t, X_t; T, H) = P(X_T \in H | X_t), \qquad 0 \le t \le T, H \in \mathcal{B}_N.$$

Se X è un processo con legge di transizione p, allora dalla definizione A.3 segue che per ogni $\varphi \in b\mathcal{B}_N$ vale

$$\int_{\mathbb{R}^N} p(t, X_t; T, dy)\varphi(y) = E[\varphi(X_T)|X_t].$$

Ora, per semplicità, consideriamo N = 1. Ricordiamo che un processo stocastico Xsi dice adattato rispetto alla filtrazione $(\mathcal{F}_t)_{t\geq 0}$ quando $X_t \in m\mathcal{F}_t$ per ogni $t \geq 0$.

Definizione A.4 (Processo di Markov). Sia $X = (X_t)_{t\geq 0}$ un processo stocastico adattato sullo spazio $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P}, (\mathcal{F}_t)_{t\geq 0})$ e con legge di transizione p. Deiamo che è un processo di Markov se

$$p(t, X_t; T, H) = P(X_T \in H | \mathcal{F}_t), \quad 0 \le t \le T, \quad H \in \mathcal{B}.$$

Dunque, ciò che caratterizza un processo di Markov è la proprietà di *perdita di me*moria: riguardo alla distribuzione del valore futuro X_T , le informazioni fornite dalla conoscenza della traiettoria di X fino all'istante t (\mathcal{F}_t) sono equivalenti a quelle ricavate dalla sola conoscenza del processo nel singolo istante (X_t). **Proposizione A.5** (Equazione di Chapman-Kolmogorov). Sia X un processo di Markov con legge di transizione p. Per ogni $0 \le t_1 < t_2 < t_3$ e $H \in \mathcal{B}$, si ha

$$p(t_1, X_{t_1}; t_3, H) = \int_{\mathbb{R}} p(t_1, X_{t_1}; t_2, dx_2) p(t_2, X_{t_2}; t_3, H).$$
(A.1)

Dimostrazione. Per la dimostrazione si consulti [24].

In realtà, la Chapman-Kolmogorov è una condizione necessaria e sufficiente, ovvero, oltre a valere che se X è di Markov allora A.1 è soddisfatta, è sempre possibile costruire un processo di Markov a partire da una legge iniziale e da una legge di transizione p che verifichi A.1.

Teorema A.6. Sia μ una distribuzione su \mathbb{R} e sia p = p(t, x; T, H) una legge di transizione che verifica l'equazione di Chapman-Kolmogorov, cioè tale che

$$p(t_1, X_{t_1}; t_3, H) = \int_{\mathbb{R}} p(t_1, X_{t_1}; t_2, dx_2) p(t_2, X_{t_2}; t_3, H)$$

per ogni $0 \le t_1 < t_2 < t_3$ e $H \in \mathcal{B}$. Allora esiste un processo di Markov $X = (X_t)_{t \ge 0}$ con legge di transizione p e tale che $X_0 \sim \mu$.

Dimostrazione. Prova in [24].

I		
I		
L		

Bibliografia

- Zhang Y, Wang W. Mathematical analysis for stochastic model of Alzheimer's desease. Commun Nonlinear Sci Numer Simulat, 2020.
- [2] Assoc A. 2018 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement, 2018.
- [3] Bertsch M, Franchi B, Marcello N, Tesi MC, Tosin A. Alzheimer's disease: a mathematical model for onset and progression. Math Med Biol, 2017.
- [4] Hao W, Friedman A. Mathematical model on Alzheimer's disease. BMC Syst Biol, 2016.
- [5] Asili E, Yarahmadian S, Khani H, Sharify M. A mathematical model for amyloid-β aggregation in the presence of metal ions: a timescale analysis for the progress of Alzheimer disease. Bull Math Biol, 2019.
- [6] Helal M, Igel-Egalon A, Lakmeche A, Mazzocco P, Perrillat-Mercerot A, Pujo-Menjouet L, Rezaei H, Tine LM. Stability analysis of a steady state of a model describing Alzheimer's disease and interactions with prion proteins. J Math Biol, 2019.
- [7] Ho M, Hoke DE, Chua YJ, Li Q-X, Culvenor JG, Masters C, White AR, Evin G. Effect of metal chelators on γ-secretase indicates that calcium and magnesium ions facilitate cleavage of Alzheimer amyloid precursor substrate. Int J Alzheimers Dis, 2010.
- [8] Brännström K, Öhman A, Lindhagen-Persson M, Olofsson A. Ca²⁺ enhances $A\beta$ polymerization rate and fibrillar stability in a dynamic manner. Biochem J, 2013.

- [9] Demuro A, Parker I, Stutzmann GE. Calcium signaling and amyloid toxicity in Alzheimer disease. J Biol Chem, 2010.
- [10] De Caluwe J, Dupont G. The progression towards Alzheimer's disease described as a bistable switch arising from the positive loop between amyloids and Ca²⁺. J Theor Biol, 2013.
- [11] Shan C, Yi Y, Zhu H. Nilpotent singularities and dynamics in an SIR type of compartmental model with hospital resources. J Differ Equ, 2016.
- [12] Leah Edelstein-Keshet. Mathematical Model in Biology. Society for Industrial and Applied Mathematics, 2005.
- [13] Zhang X, Shan C, Jin Z, Zhu H. Complex dynamics of epidemic models on adaptive networks. J Differ Equ, 2019.
- [14] Jack Jr CR, Holtzman DM. Biomarker modeling of Alzheimer's disease. Neuron, 2013.
- [15] Jack Jr CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol, 2010.
- [16] Shan C, Yi Y, Zhu H. Nilpotent singularities and dynamics in an SIR type of compartmental model with hospital resources. J Differ Equ, 2016.
- [17] Bruna M, Chapman SJ, Smith MJ. Model reduction for slow-fast stochastic systems with metastable behaviour. J Chem Phys, 2014.
- [18] Klebaner FC. Introduction to stochastic calculus with applications. 3rd ed. London: Imperial College Press, 2012.
- [19] Zhang H, Xu W, Lei Y, Qiao Y. Early warning and basin stability in a stochastic vegetation-water dynamical system. Commun Nonlinear Sci Numer Simul 2019.
- [20] Erban R, Chapman SJ, Kevrekidis IG, Vejchodsky T. Analysis of a stochastic chemical system close to a sniper bifurcation of its mean-field model. SIAM J Appl Math, 2009.

- [21] Gardiner CW. Handbook of stochastic methods for physics, chemistry and the natural sciences. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag, 2004.
- [22] Kuehn C. A mathematical framework for critical transitions: normal forms, variance and applications. J Nonlinear Sci, 2013.
- [23] Kuehn C. Multiple time scale dynamics. Cham: Springer; 2015.
- [24] A. Pascucci. Note per il corso di Laurea Magistrale in Matematica, anno 2023.

Ringraziamenti

In primo luogo, ringrazio la professoressa Maria Carla Tesi, per avermi fornito la possibilità di addentrarmi nello studio di questi temi e per avermi accompagnata nella stesura del lavoro.

Un ringraziamento speciale lo devo alla mia famiglia, la mia più grande sicurezza.

Infine, ringrazio gli amici e i parenti, che, con un abbraccio o una chiacchiera, mi sostengono sempre.