

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

SCUOLA DI SCIENZE
Corso di Laurea in Matematica

**EQUAZIONE DI SMOLUKOWSKI
E AGGREGAZIONE
DELLA BETA-AMILOIDE**

Tesi di Laurea in Matematica

Relatore:
Chiar.mo Prof.
Bruno Franchi

Presentata da:
Marina Simonini

I Sessione
Anno Accademico 2012-2013

*Alla famiglia, a Francesco e agli amici,
che mi hanno sempre sostenuta
ed incoraggiata.*

Indice

1	Introduzione	5
2	Descrizione del Modello	7
3	Risultati Matematici	13
3.1	Risultati generali	15
3.2	Principi del massimo	20
3.3	Risultati specifici	22
3.4	Stime asintotiche	26
3.5	Esperimenti numerici	30
4	Conclusioni	33
	Bibliografia	35

Capitolo 1

Introduzione

In questa tesi si vuole descrivere ed analizzare l'aggregazione e la diffusione della beta-amiloide ($A\beta$) nel cervello umano affetto dal Morbo di Alzheimer. Il Morbo di Alzheimer (in seguito AD) è oggi giorno una delle più comuni malattie neurologiche. Le stime correnti riportano dati di circa 24 milioni di persone affette in tutto il mondo, numero che ci si aspetta di vedere raddoppiato ogni vent'anni[1].

L' $A\beta$ è prodotta dall'APP (proteina progenitrice dell'amiloide) anche nei cervelli sani, ma un cambiamento nel metabolismo può aumentare fino all'eccesso tale produzione, in particolare quella dei monomeri $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$ che sono altamente nocivi.

Una volta prodotti, gli oligomeri, molecole consistenti di poche unità, sono soggetti ai due diversi fenomeni paralleli di

- **agglomerazione**, legata alla formazione di lunghe e insolubili fibre di amiloide che si accumulano in microscopici depositi sferici conosciuti come placche senili, e di
- **diffusione** attraverso le piccole tortuosità del tessuto cerebrale.

Si accennerà anche ad un terzo fenomeno in cui è coinvolto l' $A\beta$, ovvero la

- **frammentazione**, che provoca la formazione di piccoli oligomeri attraverso la rottura di lunghe fibre di amiloide.

In questa sede, lo studio dei processi considerati viene fatto con un approccio *in silico*, da affiancare ai più classici approcci *in vivo* ed *in vitro*.¹ Si costruisce dunque un **modello matematico** qualitativo, che rappresenti il più incisivamente possibile i fenomeni biomedici. La sua funzione è molto lontana dalla riproduzione esatta della realtà, a causa delle limitazioni

¹Il termine latino *in silico* è usato per indicare la riproduzione di fenomeni di natura chimico biologica mediante una simulazione matematica o al computer. Se il fenomeno si riproduce in un essere vivente, si dice *in vivo*, se in provetta, si dice *in vitro*.

dovute alle ipotesi e alle semplificazioni adottate, e riguarda piuttosto la sperimentazione di nuove teorie. Formulate le ipotesi, si riconoscono le più significative e si escludono quelle che conducono a risultati errati.

La base su cui si fonda il modello è l'**equazione di Smolukowski**[2], nata nell'ambito della *scienza degli aerosol*, che consiste nello studio delle particelle solide o liquide sospese in un gas. All'inizio del Ventesimo Secolo, Smolukowski trova un'equazione che determini la probabilità di collisione tra due particelle disperse di uguale grandezza. Introduce quindi un sistema di infinite equazioni differenziali discrete per lo studio del rapido assemblamento degli aerosol.

Successivamente, la teoria da lui sviluppata viene estesa per coprire diverse situazioni fisiche, ad esempio per spiegare un sistema di coagulazione contenente particelle di diverse dimensioni (Muller), o per descrivere l'evoluzione di una condensazione di vapore (Friedlander).[2]. Talvolta, le sommatorie che compaiono nella formula² sono sostituite dagli integrali, per dare luogo ad un sistema di equazioni differenziali integrali.

Poichè l'equazione di S. tiene conto solo di uno degli aspetti qui analizzati, ovvero dell'aggregazione delle particelle, viene modificata in modo da considerare anche il secondo e non trascurabile fenomeno, concernente la diffusione. Si parlerà dunque di **sistema di Smolukowski con diffusione**, ristretto ad un sistema finito.

In un secondo momento si aggiungeranno dati ed osservazioni relativi alla fase di frammentazione.

²Si veda nel capitolo successivo.

Capitolo 2

Descrizione del Modello

Si descrive ora il modello[1] precisando quali particolari fenomeni sono presi in considerazione e quali variabili matematiche entrano in gioco.

Innanzitutto, si precisa che lo studio viene fatto a livello microscopico, mentre non viene trattata la descrizione della malattia su scala macroscopica.

Si focalizza l'attenzione sul primo stadio della malattia dell'Alzheimer, un periodo reale di circa due settimane, durante il quale le fibre di amiloide sono ancora piccole, libere di muoversi e di agglomerarsi nel cervello.

Si escludono altri aspetti quali il ruolo giocato dalla microglia nella morte dei neuroni e nella formazione delle placche senili.

Fondamentale, quando si costruisce un modello matematico, è la scelta della scala spazio-temporale.

- **Spazio:** si considera una porzione ridotta dell'ippocampo o della corteccia cerebrale, la regione del cervello maggiormente colpita dall'A. La sua dimensione è equiparabile ad un multiplo di quella di un singolo neurone.
- **Tempo:** un intervallo unitario corrisponde ad un periodo di poche ore. Così, l'intero periodo biologico che si intende analizzare dettagliatamente diventa nel tempo matematico un intervallo lunghissimo.

Si fanno due ulteriori assunzioni:

1. la diffusione sia uniforme, modellizzabile con un'equazione lineare di Fourier. Se si considerasse una porzione macroscopica del tessuto cerebrale, si avrebbe che la diffusione dell'amiloide cambia da una regione ad un'altra, a seconda dell'attività dei neuroni. Restringendo invece il dominio ad un'area più piccola, la diffusione lineare sembra la più appropriata;
2. grandi assemblamenti non si aggregano tra loro.

Queste ipotesi, oltre ad essere legate ad aspetti tecnici, risultano essere coerenti con i dati sperimentali sui fenomeni biologici.

Si traducono quindi i dati in linguaggio matematico.

- (a) La porzione di tessuto cerebrale considerata è il dominio $\Omega_0 \subset \mathbb{R}^3$ limitato con frontiera C^∞ .
- (b) I neuroni sono rappresentati da una famiglia di regioni regolari Ω_j tali che:
 - (i) $\bar{\Omega}_j \subset \Omega_0$ se $j = 1, \dots, M$;
 - (ii) $\bar{\Omega}_i \cap \bar{\Omega}_j = \emptyset$ se $i \neq j$.

Si pone:

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

- (c) La funzione a valori vettoriali $u = (u_1, \dots, u_N)$, con $N \in \mathbb{N}$ e $u_m = u_m(t, x)$, $t \in \mathbb{R}$, $t \geq 0$ e $x \in \Omega$ assume due diversi significati:
 - (c') se $1 \leq m < N - 1$, $u_m(t, x)$ è la concentrazione molare al tempo t e nel punto x di un assemblamento di m monomeri di $A\beta$;
 - (c'') u_N comprende le aggregazioni di più di $N - 1$ monomeri.

In questo modo si può lavorare con un sistema finito.

La produzione dell' $A\beta$ al livello delle membrane dei neuroni è modellizzata con una condizione di Neumann non omogenea su $\partial\Omega_j$, la frontiera di Ω_j , ossia la membrana esterna del neurone, per $j = 1, \dots, M$. Questa ipotesi proibisce la conservazione della massa.

Su Ω_0 si pone invece una condizione di Neumann omogenea allo scòpo di isolare la porzione di tessuto considerata dall'ambiente circostante.

Si imposta il seguente problema di Cauchy-Neumann. Si tratta di un sistema discreto di aggregazione e diffusione che riguarda lo studio di tre tipi di particelle con proprietà biofisiche distinte.

Per $m = 1$,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial t} u_1 = d_1 \Delta_x u_1 - u_1 \sum_{j=1}^N a_{1,j} u_j \\ \frac{\partial u_1}{\partial \nu} = \psi_0 \equiv 0 \quad \text{su } \partial\Omega_0 \\ \frac{\partial u_1}{\partial \nu} = \psi_j \quad \text{su } \partial\Omega_j, j = 1, \dots, M \\ u_1(x, 0) = U_1(x) \geq 0, \end{array} \right. \quad (2.1)$$

descrive la aggregazione e diffusione dei monomeri che sono prodotti dalle membrane dei neuroni.

Per $1 < m < N$,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial t} u_m = d_m \Delta_x u_m - u_m \sum_{j=1}^N a_{m,j} u_j + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} u_j u_{m-j} \\ \frac{\partial u_m}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_0 \\ \frac{\partial u_m}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_j, j = 1, \dots, M \\ u_m(x, 0) = 0, \end{array} \right. \quad . \quad (2.2)$$

si riferisce agli oligomeri solubili che si diffondono nel cervello e si coagulano fino a formare assemblamenti più numerosi.

Per $m = N$,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial t} u_N = d_N \Delta_x u_N + \frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N, k < N, j < N} a_{j,k} u_j u_k \\ \frac{\partial u_N}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_0 \\ \frac{\partial u_N}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_j, j = 1, \dots, M \\ u_N(x, 0) = 0, \end{array} \right. \quad . \quad (2.3)$$

si applica alle lunghe fibre che non si coalizzano e sono caratterizzate da una diffusione molto bassa.

Nelle formule precedenti:

- (d) $0 \leq \psi_j \leq 1$ per $j = 1, \dots, M$ è una funzione C^∞ che descrive la produzione dei monomeri dell'amiloide vicino alla membrana del neurone. La produzione di $A\beta$ è soggetta ad una forte localizzazione in alcune zone della membrana. Questo fatto impone di scegliere le funzioni ψ_j non strettamente positive sull'intera frontiera di Ω_j , il che corrisponderebbe ad una produzione uniforme, ma identicamente nulle eccetto che per una piccola porzione della stessa. Poiché sono presi in considerazione soltanto neuroni danneggiati, si pone $\psi_j \neq 0$ per $j = 1, \dots, M$.

- (e) La funzione $U_1 \in C^{2+\alpha}(\bar{\Omega})$ per qualche $\alpha \in (0, 1)$, più genericamente U_1 sia C^∞ . Inoltre, $\frac{\partial U_1}{\partial \nu} = \psi_j$ su $\partial\Omega_j$, $j = 0, \dots, M$.
- (f) $d_j > 0$ per $j = 1, \dots, N$ sono i coefficienti di diffusione. Coerentemente con l'osservazione che grandi assemblamenti hanno scarsa capacità di movimento, si assume che tali d_j siano piccoli per j grandi: il coefficiente di diffusione di un peptide solubile scala approssimativamente come il reciproco della radice cubica del suo peso molecolare.
- (g) $a_{i,j} = a_{j,i} > 0$ per $i, j = 1, \dots, N$ sono i coefficienti di aggregazione. I grandi assemblamenti (riassunti nel vettore u_N) abbiano tutti le stesse proprietà di coagulazione e non si aggregino tra loro: $a_{N,N} = 0$.

Poiché l'interpretazione di u_N differisce da quella degli altri u_m , con $m < N$, è bene specificare come si ottiene la prima equazione di (2.3).

Osservazione 1 *La prima equazione differenziale di (2.3) si ottiene a partire dall'esatta equazione di Smolukowski facendo le opportune assunzioni.*

DIM.

Vale la seguente uguaglianza:

$$\frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N, k < N, j < N} a_{j,k} u_j u_k = \frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N} a_{j,k} u_j u_k - u_N \sum_{j=1}^N a_{N,j} u_j. \quad (2.4)$$

Si scrive innanzitutto l'esatta **equazione di Smolukowsky con diffusione**, valida per ogni $m \geq 1$:

$$\frac{\partial}{\partial t} \tilde{u}_m = d_m \Delta_x \tilde{u}_m - \tilde{u}_m \sum_{j=1}^N a_{m,j} \tilde{u}_j + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} \tilde{u}_j \tilde{u}_{m-j}, \quad (2.5)$$

osservando che essa coincide con la prima equazione di (2.2) dove si è sostituito u_m con \tilde{u}_m ed m varia da 1 a ∞ , mentre nell'analogo per (2.1) la seconda sommatoria è nulla essendo $m = 1$.

Si pone:

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

Dunque, se $m \geq N$, (2.5) diventa:

$$\frac{\partial}{\partial t} \tilde{u}_m = d_N \Delta_x \tilde{u}_m - \tilde{u}_m \sum_{j=1}^{N-1} a_{N,j} \tilde{u}_j + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} \tilde{u}_j \tilde{u}_{m-j}. \quad (2.6)$$

Applicando ad entrambi i membri la sommatoria $\sum_{m \geq N}$ e definendo per il momento $v := \sum_{m \geq N} \tilde{u}_m$, da (2.6) si ottiene:

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

Ora,

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

è esattamente la seconda sommatoria del secondo membro di (2.4), ricordando che $a_{N,N} = 0$.

Da

$$\frac{1}{2} I_2 = \frac{1}{2} \sum_{m \geq N} \sum_{i=1}^{m-1} a_{i,m-i} \tilde{u}_i \tilde{u}_{m-i},$$

se $j := i$ e $k = m - i$ si ottiene la prima sommatoria del secondo membro di (2.4).

Infine, la prima equazione differenziale di (2.3) si ricava sostituendo u_m ad \tilde{u}_m ed u_N a v . \square

Il modello descritto si può migliorare se si tiene conto del fatto che gli oligomeri di $A\beta$ sono soggetti anche ad un processo di frammentazione[3], fino qui non inserito poiché riguarda una fase secondaria del meccanismo che provoca l'A.

Si assume che gli oligomeri coinvolti nella frammentazione abbiano lunghezza $i + j$, e che i coefficienti di frammentazione siano

$$b_{i,j} = b_{j,i} \geq 0.$$

Di più,

3. Grandi agglomerati siano stabili, motivo per cui nell'equazione per $m = N$ non sono presenti termini di frammentazione, per cui l'equazione per $m = N - 1$ contiene i termini di frammentazione solo quando si ha perdita di massa e per cui $b_{i,j} = 0$ per $i + j \geq N$;
4. poiché l'aggregazione prevale sulla frammentazione, sia $\gamma \in (0, 1)$ tale che $b_{i,j-1} \leq \gamma a_{i,j}$ per $i, j = 1, \dots, N - 1, i < j$.

I sistemi (2.1)-(2.3) risultano così modificati:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial t} u_1 = d_1 \Delta_x u_1 - u_1 \sum_{j=1}^N a_{1,j} u_j + \sum_{j=1}^{N-2} b_{1,j} u_{j+1} \\ \\ \frac{\partial}{\partial t} u_m = d_m \Delta_x u_m - u_m \sum_{j=1}^N a_{m,j} u_j + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} u_j u_{m-j} \\ - \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} b_{m-j,j} u_m + \sum_{j=1}^{N-m-1} b_{m,j} u_{j+m}, \\ \qquad \qquad \qquad 1 < m < N - 1 \\ \\ \frac{\partial}{\partial t} u_{N-1} = d_{N-1} \Delta_x u_{N-1} - u_{N-1} \sum_{j=1}^N a_{N-1,j} u_j \\ + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{N-2} a_{j,N-1-j} u_j u_{N-1-j} - \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{N-2} b_{N-1-j,j} u_{N-1}, \\ \\ \frac{\partial}{\partial t} u_N = d_N \Delta_x u_N + \frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N, k < N, j < N} a_{j,k} u_j u_k. \end{array} \right. \quad (2.7)$$

Le condizioni al bordo di Neumann rimangono inalterate:

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

così come i dati iniziali di Cauchy:

$$\left\{ \begin{array}{l} u_1(0, \cdot) = U_1 \geq 0 \\ u_m(0, \cdot) = 0, \quad m = 2, \dots, N \end{array} \right. .$$

Ponendo $b_{i,0} = b_{0,i} = 0$, (2.7) risulta semplificata:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial t} u_1 = d_1 \Delta_x u_1 - u_1 \sum_{j=1}^N a_{1,j} u_j + \sum_{j=1}^{N-2} b_{1,j} u_{j+1} \\ \\ \frac{\partial}{\partial t} u_m = d_m \Delta_x u_m - u_m \sum_{j=1}^N a_{m,j} u_j + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} u_j u_{m-j} \\ - \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} b_{m-j,j} u_m + \sum_{j=1}^{N-m-1} b_{m,j} u_{j+m}, \\ \qquad \qquad \qquad 1 \leq m < N - 1 \\ \\ \frac{\partial}{\partial t} u_N = d_N \Delta_x u_N + \frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N, k < N, j < N} a_{j,k} u_j u_k. \end{array} \right. \quad (2.8)$$

Capitolo 3

Risultati Matematici

In questo capitolo si forniscono i risultati propriamente matematici legati al modello costruito e se ne dà un'interpretazione biofisica.

Si mantengono le notazioni del capitolo precedente.

Come primo passo, utile per semplificare la ricerca della soluzione dei problemi (2.1)-(2.3), si effettua un cambio di incognita.

Sia

$$g \in \mathbf{C}^{2+\alpha}(\bar{\Omega})$$

tale che

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

e

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

Si definisce la nuova incognita

$$v_1 := u_1 - g,$$

$$v_m := u_m, m > 1.$$

Le Equazioni differenziali in (2.1)-(2.3), nelle incognite u_j , $j = 1, \dots, N$ diventano:

Per $m = 1$,

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

per $1 < m < N$,

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

e, per $m = N$,

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

3.1 Risultati generali

Si procede ora ad inserire il modello per l'aggregazione e la diffusione dell' $A\beta$ all'interno di un contesto più ampio.

Le considerazioni che seguono riguardano un generico sistema di reazione e diffusione[5]. I teoremi enunciati in questa parte hanno validità nel caso generale, e si metteranno in evidenza le applicazioni al caso specifico.

- N sia la dimensione dello spazio;
- $x = (x_1, \dots, x_N)$ un punto in \mathbb{R}^N ;
- Ω dominio limitato di \mathbb{R}^N con frontiera $C^{2+\alpha}$, $\alpha \in (0, 1)$;
- (x, t) un punto in $\mathbb{R}^N \times \mathbb{R}$, dove x è la coordinata spaziale, t quella temporale;
- $u = (u_1, \dots, u_m)$, m intero positivo un vettore di \mathbb{R}^m , dove le u_ℓ , $\ell = 1, \dots, m$ sono quantità fisiche misurabili;
- $u_0 = (u_{01}, \dots, u_{0m})(x_1, \dots, x_N)$,
 $u_0: x \in \Omega \longrightarrow u_0(x) \in \mathbb{R}^m$, la funzione dei dati iniziali;
- $F = (F_1, \dots, F_m)(x_1, \dots, x_N, t, u_1, \dots, u_m)$,
 $F: (x, t, u) \in \bar{\Omega} \times [0, \infty) \times \mathbb{R}^m \longrightarrow F(x, t, u) \in \mathbb{R}^m$,
la funzione che modella la reazione chimica.

Si cercano le soluzioni

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

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

di questo **sistema di reazione e diffusione**:

$$\left\{ \begin{array}{l} u_t = D\Delta u + Du + F(x, t, u) \\ u_\ell(x, t) = 0 \quad \text{su } \delta\Omega, \quad \ell = r + 1 \dots s, \quad r \leq s \leq m \\ b_\ell(x)u_\ell(x, t) + \frac{\partial u_\ell}{\partial \eta}(x, t) = 0 \quad \text{su } \delta\Omega, \quad \ell = s + 1 \dots m \\ u(x, 0) = u_0(x) \end{array} \right. , \quad (3.4)$$

dove D è la matrice diagonale dei coefficienti di diffusione:

$$\begin{cases} d_\ell = 0 & \text{per } \ell = 1, \dots, r; \\ d_{\ell+1} \neq 0 & \text{per } \ell = r+1, \dots, m \end{cases}.$$

In altre parole, fino ad r i coefficienti sono nulli (non avviene la diffusione), quindi non si danno condizioni al bordo, mentre da $r+1$ in poi si impongono condizioni di Dirichlet (fino ad s) e di Robin (da $s+1$ ad m).

Si vede dapprima sotto quali condizioni si può affermare l'esistenza di *soluzioni deboli*.

1. Condizioni di regolarità al bordo:

- (1.a) $\partial\Omega \in C^{2+\alpha}$,
- (1.b) $b_\ell \in C^{1+\alpha}(\partial\Omega)$ per $\ell = s+1, \dots, m$,
- (1.c) $b_\ell(x) \geq 0$ per $\ell = s+1, \dots, m$, $x \in \Omega$.

2. Condizioni sui dati iniziali: $u_0 \in L^\infty(\Omega, \mathbb{R}^m)$

3. Condizioni sulla funzione

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

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

per ogni dominio limitato $B \subset \bar{\Omega} \times \mathbb{R}^m$, esista una costante $L(B)$ tale che:

- (3.b) $|F(x, t, u)| \leq L(B)$ per tutti gli $(x, t, u) \in B$,
- (3.c) $|F(x, t, u) - F(x, t, v)| \leq L(B)|u - v|$
per tutti gli $(x, t, u), (x, t, v) \in B$.

Definizione 1 ([5]). *Sia $T \in (0, \infty) \cup \{\infty\}$. Una **soluzione debole** $E^{\infty,0,T}$ del problema in (3.4) con dati iniziali $u_0 \in L^\infty(\Omega, \mathbb{R}^m)$ nell'intervallo di tempo $[0, T)$ è una funzione misurabile $u : (x, t) \in \Omega \times (0, T) \longrightarrow u(x, t) \in \mathbb{R}^m$ che soddisfa:*

- (i) $u(\cdot, t) \in L^\infty(\Omega)$ e $\sup\{\|u(\cdot, s)\|_\infty, s \in (0, T)\} < \infty$ per ogni $t \in (0, T)$.
- (ii) $u(\cdot, t) = u(x, t)u_0 + \int_0^1 P(t-s)F(\cdot, s, u(\cdot, s))ds$ per ogni $t \in (0, T)$, con $(P(t)u_0)(x) = u(x, t)$, $x \in \Omega, t \in [0, \infty)$.

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

Teorema 1 (Teorema di esistenza di soluzioni deboli) ([5]). *Se valgono le condizioni 1., 2., 3., allora:*

- (i) Per ogni funzione iniziale $u_0 \in L^\infty(\Omega, \mathbb{R}^m)$, esiste $T \in (0, \infty]$ per cui il problema in (3.4) ha un'unica soluzione debole $E^{\infty,0,T}$ nell'intervallo $[0, T)$.
- (ii) Si consideri il tempo T come un funzionale rispetto ai dati iniziali $u_0 \in L^\infty$. Allora questo funzionale $T = T(u_0)$ soddisfa

$$\inf\{T(u_0) \mid u_0 \in L^\infty(\Omega, \mathbb{R}^m), \|u_0\|_\infty \leq U_0\} > 0$$

per ogni $U_0 \in [0, \infty)$.

- (iii) Il tempo $T \in (0, \infty) \cup \{\infty\}$ può essere scelto massimale, $T := T_{max}$ e

$$\lim_{t \rightarrow T_{max}} \|u(t)\|_\infty = +\infty \text{ se } T_{max} < \infty$$

Con ulteriori ipotesi si possono ottenere *soluzioni classiche*.

4. Ipotesi aggiuntive per la regolarità dei dati iniziali:

$$(4.a) \begin{cases} u_{0\ell} \in C^\alpha(\bar{\Omega}) \text{ per } \ell = 1, \dots, r \\ u_{0\ell} \in C^{2+\alpha}(\bar{\Omega}) \text{ per } \ell = r+1, \dots, m \end{cases}$$

$$(4.b) \begin{cases} u_{0\ell}(x) = 0 \\ -d_i \Delta u_{0\ell}(x) = F_\ell(x, 0, u_0(x)) \end{cases} \text{ per } \ell = r+1 \dots s, x \in \partial\Omega$$

$$(4.c) b_\ell(x) u_{0\ell}(x) + \frac{\partial u_{0\ell}}{\partial \eta}(x) = 0 \text{ per } \ell = s+1 \dots m, x \in \partial\Omega;$$

5. Ipotesi aggiuntive per F :

$$(5.a) |F(x, t, u)| \leq L(B) \text{ per tutti gli } (x, t, u) \in B,$$

$$(5.b) |F(x, t, u) - F(y, s, v)| \leq L(B)[|x - y|^\alpha + |t - s|^{\frac{\alpha}{2}} + |u - v|] \text{ per tutti gli } (x, t, u), (y, s, v) \in B.$$

Teorema 2 (Teorema di esistenza di soluzioni classiche) ([5]). *Nelle ipotesi del Teorema 1, se valgono 4. e 5., allora la soluzione u è una*

soluzione in senso classico.

Con $u(\cdot, 0) = u_0$ si ha

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

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

Nel modello analizzato, la reazione chimica modellizzata è l'aggregazione dell' $A\beta$ in una regione di \mathbb{R}^3 .

La funzione F diventa:

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

con

$$\begin{cases} F_1 = -v_1(a_{1,1}v_1 + \sum_{j=2}^N a_{1,j}v_j + 2a_{1,1}g) - a_{1,1}g^2 - g \sum_{j=2}^N a_{1,j}v_j \\ F_m = -v_m(\sum_{j=1}^N a_{m,j}v_j + a_{m,1}g) \\ \quad + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j}v_jv_{m-j} + a_{1,m-1}gv_{m-1}, \quad 1 < m < N \\ F_N = +\frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N} a_{j,k}v_jv_k + g(a_{1,N-1}v_{N-1} + a_{1,N}v_N) \end{cases}$$

Per quanto riguarda la diffusione, si suppone per semplicità che tutti i d_ℓ siano positivi ovvero che non ci siano componenti che non si diffondono ($r = 0$).

Il problema (3.4) si particolarizza nei sistemi (3.1)-(3.3), di cui si cercano le soluzioni v , da cui, ricordando: $v_1 := u_1 - g, v_m := u_m, m > 1$, si arriva alle soluzioni u di (2.1)-(2.3), che sono le concentrazioni molari dell'amiloide.

Si verificano¹:

$\partial\Omega \in C^\infty$ (per (a)), quindi in particolare $\partial\Omega \in C^{\alpha+2}$ ed (1.a) è soddisfatta.

¹le lettere (a)-...richiamano i dati descritti nel capitolo **Descrizione del modello**, mentre la numerazione (1.),...(5.) si riferisce alle condizioni sufficienti per il **Teorema 1** di questo stesso capitolo.

$b_\ell(x) = 0$ per ogni $\ell = 1, \dots, m$ poiché si sono imposte condizioni di Neumann al bordo, quindi sono soddisfatte (1.b),(1.c).

$u_0 \in C^\infty$ (per (e)), quindi in particolare $u_0 \in L^\infty$ e sono soddisfatte (2.) e (4.a).

F definita come sopra risulta essere:

- misurabile in $[0, \infty]$ per ogni u
- localmente limitata in $[0, \infty]$ per ogni u
- localmente lipschitziana, continua in u , uniformemente limitata per $t \in [0, T]$ per ogni $T > 0$,

quindi soddisfa (3.) e (5.)

(4.b) e (4.c) si evincono direttamente dai sistemi (2.1)-(2.3).

Dunque, valgono i **Teoremi 1 e 2**, da cui segue la

Proposizione 1 ([1]). *Esiste $\tau_{\max} > 0$ tale che il problema (3.1)-(3.3) abbia una soluzione classica locale massimale $v \in \mathbf{C}^{2+\alpha, 1+\frac{\alpha}{2}}([0, \tau] \times \bar{\Omega})$ per ogni $\tau \in (0, \tau_{\max})$. Lo stesso vale per il problema (2.1)-(2.3).*

Avere affermato l'esistenza di una soluzione classica locale massimale per il sistema costruito è il primo passo per garantire che il modello sia sensato.

3.2 Princìpi del massimo

Prima di procedere a fornire ulteriori risultati legati al modello, si enunciano alcuni teoremi utili per le dimostrazioni delle Proposizioni che seguono. Tali teoremi sono noti con il nome di **Princìpi del massimo** ([4]).

Teorema 3 (Confronto delle soluzioni mediante il principio del massimo)

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

- (i) $u(0, \cdot) \leq v(0, \cdot)$;
- (ii) $\frac{\partial u}{\partial \nu} \leq \frac{\partial v}{\partial \nu}$ in $(0, T) \times \partial\Omega$;
- (iii) $\frac{\partial u_j}{\partial t} - d_j \Delta u_j - F_j(t, u) \leq \frac{\partial v_j}{\partial t} - d_j \Delta v_j - F_j(t, v)$ in Ω per $t \in (0, T)$ e $j = 1, \dots, N$;

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

Definizione 2

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

si definisce **operatore parabolico** in $(x, t) \equiv (x_1, \dots, x_n, t)$ se per t fissato se esiste un numero $\mu > 0$ per cui vale

$$\sum_{i,j=1}^n a_{i,j} \xi_i \xi_j \geq \mu \sum_{i=1}^n \xi_i^2.$$

per ogni ennupla di numeri reali (ξ_1, \dots, ξ_n) .

L si dice **uniformemente parabolico** in una regione E_T se il numero μ per cui vale la disuguaglianza è lo stesso per ogni (x, t) in E_T .

Infine, si dice che u **soddisfa la disuguaglianza parabolica** $L[u] \geq 0$ se

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

Teorema 4 Sia u tale da soddisfare la disuguaglianza differenziale parabolica $L[u] \geq 0$, con L operatore uniformemente parabolico, in una regione $E_T = \{(x_1, \dots, x_n, t) \in E, t \leq \bar{t}\}$, dove E è un dominio, e si supponga che i coefficienti di L siano limitati. Il massimo di u in $E_{\bar{t}}$ sia M e sia assunto da un punto $P(x, t)$ di $E_{\bar{t}}$. Se Q è un punto di E che può essere connesso a P con un cammino contenuto in E composto solo da segmenti orizzontali e verticali, allora $u(Q) = M$.

Teorema 5 *Sia u tale da soddisfare la disuguaglianza differenziale parabolica $L[u] > 0$, con L operatore uniformemente parabolico, in una regione $E_{\bar{t}} = \{(x_1, \dots, x_n, t) \in E, t \leq \bar{t}\}$, dove E è un dominio, e si supponga che i coefficienti di L siano limitati. Il massimo di u in $E_{\bar{t}}$ sia M e sia assunto da un punto $P(x, \bar{t})$ sulla frontiera ∂E . Supponiamo di poter costruire una sfera tangente alla frontiera di ∂E in P . La sua parte interna per $t \leq \bar{t}$ sia tutta contenuta in $E_{\bar{t}}$ e sia $u < M$ in $E_{\bar{t}}$. Supponiamo inoltre che la direzione radiale dal centro della sfera a P non sia parallela all'asse t . Allora, se $\frac{\partial}{\partial v}$ denota una derivata lungo una qualsiasi direzione uscente da $E_{\bar{t}}$, vale*

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

Teorema 6 *I teoremi 4 e 5 valgono anche nel caso in cui u sia soluzione della disuguaglianza $(L + h)[u] \geq 0$, con $h \leq 0$ e $M \geq 0$, dove*

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

Se $u(x)$ soddisfa la disuguaglianza $(L + h)[u] \geq 0$ in un dominio D , soddisfa anche

$$L[u] - \frac{\partial u}{\partial t} + hu \geq 0. \quad (3.5)$$

3.3 Risultati specifici

Proposizione 2 ([1]). *Se $u = (u_1, \dots, u_N)$ è una soluzione dei problemi (2.1)-(2.3), allora $u_m > 0$ in $(0, \tau_{max}) \times \bar{\Omega}$ per $m = 1, \dots, N$.*

DIM.

Si procede per induzione su m .

Se $m = 1$, applicando il **Teorema 3** con $u = 0$ e $v = u_1$, si ottiene che $u_1 \equiv 0$ oppure $u_1 > 0$. Ma u_1 non può essere identicamente nullo poichè soddisfa condizioni di Neumann non omogenee al bordo su $\partial\Omega_j, j = 1, \dots, N$, perciò $u_1 > 0$.

Supponiamo che esista $m < N$ tale che $u_1 > 0, \dots, u_{m-1} > 0$. (Ipotesi induttiva).

Si definisca

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

Per ipotesi induttiva, $F_m(x, t, 0) \geq 0$.

Applicando nuovamente il **Teorema 3** con $u = 0$ e $v = u_m$, si ottiene che $u_m \equiv 0$ oppure $u_m > 0$.

Supponiamo per assurdo che $u_m \equiv 0$. Sostituendo nella prima equazione di (2.2) si otterrebbe $\frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} u_j u_{m-j} \equiv 0$ ovvero $u_j u_{m-j} \equiv 0$, il che contraddice l'ipotesi induttiva.

Di conseguenza, $u_m > 0$.

Infine, con un analogo ragionamento si prova che anche $u_N > 0$. □

In termini biologici, la proposizione appena dimostrata afferma che le concentrazioni molari u dell' $A\beta$ sono positive. Si tratta di un'osservazione ovvia dal punto di vista biomedico, ma è una condizione che deve assolutamente verificarsi affinché il modello matematico possa essere considerato sostenibile.

Proposizione 3 ([1]). *Si ha $\tau_{max} = +\infty$.*

DIM.

Supponiamo per assurdo che $\tau_{\max} < +\infty$.

Allora, per (iii) del **Teorema 1**, si avrebbe

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

Così, basta dimostrare che esiste $C > 0$ tale che

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

per avere la tesi.

Si procede per induzione sulle componenti di u .

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

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

e

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

Si può assumere $g \geq 0$ senza perdere generalità.

Si pone

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

$$u_0 := g + Ct$$

e

$$v_1 := u_1 - u_0.$$

Sostituendo in (3.1), si ottiene

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial t} v_1 = d_1 \Delta_x v_1 - v_1 \left(\sum_{j=2}^N a_{1,j} u_j + 2a_{1,1} u_0 \right) \\ \quad - a_{1,1} v_1^2 + d_1 \Delta_x u_0 - \frac{\partial u_0}{\partial t} - a_{1,1} u_0^2 - u_0 \sum_{j=2}^N a_{1,j} u_j \\ \frac{\partial v_1}{\partial \nu} = -1 \quad \text{su } \partial\Omega_0 \\ \frac{\partial v_1}{\partial \nu} = \psi_j - 1 \leq 0 \quad \text{su } \partial\Omega_j, j = 1, \dots, M \\ v_1(x, 0) = U_1(x) - g(x), \quad x \in \Omega. \end{array} \right. \quad (3.6)$$

Si pone

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

Allora

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

In altre parole vale la disuguaglianza parabolica (3.5).

Così, per il principio del massimo parabolico **Teoremi 4-6**, o $v_1 \leq 0$ in $[0, \tau]$ con $\tau < \tau_{\max}$, o il suo massimo su $[0, \tau]$ si trova sulla frontiera parabolica di $[0, \tau] \times \bar{\Omega}$.

Ma il massimo non può essere situato su $(0, \tau] \times \partial\Omega$, (**Teoremi 5 e 6**), poiché $\frac{\partial v_1}{\partial \nu} \leq 0$ su $(0, \tau] \times \partial\Omega$.

Così

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

e

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

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

Supponiamo ora (ipotesi induttiva) che

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

$$j = 1, \dots, m-1.$$

Scegliendo

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

$$u_0 := g + Ct$$

(con g definito come sopra) e

$$v_m := u_m - u_0,$$

si ottiene

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial t} v_m = d_m \Delta_x v_m - v_m \sum_{j=1}^N a_{m,j} u_j \\ + d_m \Delta_x u_0 - \frac{\partial u_0}{\partial t} - u_0 \sum_{j=1}^N a_{m,j} u_j \\ + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} u_j(x,t) u_{m-j}(x,t), \\ \frac{\partial v_m}{\partial \nu} = -1 \quad \text{su } \partial\Omega_0 \\ \frac{\partial v_m}{\partial \nu} = -1 \quad \text{su } \partial\Omega_j, j = 1, \dots, M \\ v_m(x, 0) = -g(x), \quad x \in \Omega. \end{array} \right. \quad (3.7)$$

Si pone

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

Allora

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

e si può applicare il principio del massimo parabolico e concludere che anche u_m è limitata su $(0, \tau_{max})$.

Infine, il caso $m = N$ può essere trattato analogamente (qui $h \equiv 0$). \square

Con le **Proposizioni 1-3** si è provata l'esistenza di un'unica soluzione classica positiva, esistente per tutti i tempi, per il sistema di aggregazione e diffusione senza frammentazione.

Un asserto identico vale anche per il sistema (2.8) che modella anche quest'ultimo processo.

3.4 Stime asintotiche

Si provano adesso alcune stime asintotiche.

Si potrebbe pensare che il proposito di osservare il comportamento dei parametri biologici all'infinito sia inconsistente con la scelta di modellizzare solo il primo stadio della sindrome di A., un periodo *in vivo* di poche settimane. In realtà, poiché la fase cruciale dall'inizio della malattia alla formazione delle placche senili è rapidissima, dell'ordine di ore, per descrivere dettagliatamente tutto il primo stadio dell'A. bisogna rappresentare il periodo di poche ore con un intervallo unitario.

Così, nel tempo matematico, poche settimane diventano un intervallo molto lungo, identificabile per semplicità con un intervallo infinito.

Proposizione 4 ([1]). *Per ogni tempo $T > 0$ si ha*

$$\lambda_T := \inf_{(T, \infty) \times \Omega} u_N > 0. \quad (3.8)$$

DIM.

Dalla prima equazione di (2.3) si ha

$$d_N \Delta u_N - \frac{\partial u_N}{\partial t} \leq 0,$$

vale cioè la disugiaglianza parabolica in (3.5) per $-u_N$, con $h = 0$.

Sia $t > T$. Per i principi del massimo parabolico applicato a $-u_N$, si ha che il minimo di u_N su $[T, t] \times \bar{\Omega}$ è raggiunto al tempo T .

Infatti, non può essere assunto da un punto di $\partial\Omega$ per il **Teorema 5**, poiché $\frac{\partial u_N}{\partial \nu}$ è identicamente nulla su Ω (vedi (2.3)).

Quindi, per il **Teorema 4**, il minimo deve essere per $t = T$.

Perciò,

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

D'altra parte, la **Proposizione 2**, afferma che $\min_{\bar{\Omega}} u_N(T, \cdot) > 0$, per cui anche $\min_{[T, t] \times \bar{\Omega}} u_N > 0$. \square

Il risultato appena provato significa che le placche, descritte appunto dal termine u_N , si formano con estrema velocità: in qualunque stadio è già presente una certa quantità di amiloide in placche.

Proposizione 5 ([1]). *Sia*

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

la massa dell'amiloide in forma fibrillare per unità di volume.
Allora

$$\Phi_N(t) \rightarrow \ell \in (0, \infty] \quad \text{per } t \rightarrow \infty. \quad (3.9)$$

DIM.

Φ_N è una funzione continua differenziabile.

Se $t > 1$, si integra su Ω la prima equazione di (2.3), ottenendo:

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

e, applicando il teorema della divergenza,

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

il ché implica che $\Phi_N(t)$ è strettamente crescente. \square

Proposizione 6 ([1]). *Sia*

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

la massa totale degli oligomeri solubili per unità di volume.
Allora esiste $a > 0$ tale che, per $t > 1$, si ha

$$\Phi(t) \leq e^{-a\lambda_1(t-1)} \Phi(1) + \frac{d_1 \sum_{j=1}^M \int_{\partial\Omega_j} \psi_j \, d\mathcal{H}^{n-1}}{a\lambda_1|\Omega|} (1 - e^{-a\lambda_1(t-1)}). \quad (3.10)$$

Si osserva che \mathcal{H}^{n-1} è la misura $(n-1)$ -dimensionale di Hausdorff su $\partial\Omega_j$ per $j = 1, \dots, M$. In altre parole, se $n = 2$, allora \mathcal{H}^1 è la misura della lunghezza sui bordi dei domini Ω_j , e, se $n = 3$, allora \mathcal{H}^2 è la misura della superficie sulle frontiere degli Ω_j .

DIM.

Per $m = 1, \dots, N-1$, a partire dai sistemi (2.1) e (2.2), si moltiplica per m

e si somma per $m = 1, \dots, N - 1$, ottenendo:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial}{\partial t} \sum_{m=1}^{N-1} m u_m &= \Delta_x \sum_{m=1}^{N-1} d_m m u_m \\
 &- \sum_{m=1}^{N-1} \sum_{j=1}^N m a_{m,j} u_m u_j + \frac{1}{2} \sum_{m=2}^{N-1} \sum_{j=1}^{m-1} m a_{j,m-j} u_j u_{m-j} \\
 &= \Delta_x \sum_{m=1}^{N-1} d_m m u_m - \sum_{m=1}^{N-1} m a_{m,N} u_m u_N.
 \end{aligned} \tag{3.11}$$

Integrando poi (3.11) per $x \in \Omega$, tenendo presente le condizioni al bordo su $\partial\Omega$, si ottiene, dal teorema della divergenza:

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_{\Omega} \sum_{m=1}^{N-1} m u_m dx = d_1 \sum_{j=1}^M \int_{\partial\Omega_j} \psi_j d\mathcal{H}^{n-1} - \sum_{m=1}^{N-1} \int_{\Omega} m a_{m,N} u_m u_N dx \tag{3.12}$$

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

Per la **Proposizione 4**, se $t > 1$, da (3.12) si ha:

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_{\Omega} \sum_{m=1}^{N-1} m u_m dx \leq d_1 \sum_{j=1}^M \int_{\partial\Omega_j} \psi_j d\mathcal{H}^{n-1} - a \lambda_1 \int_{\Omega} \sum_{m=1}^{N-1} m u_m dx, \tag{3.13}$$

da cui segue la tesi. \square

Nel modello con frammentazione, la (3.11) diventa:

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

ottenuta moltiplicando per m e sommando per $m = 1, \dots, N - 1$ la (2.8). Per la prima parte, si procede come per (3.11).

Per la seconda parte, vale, ricordando $b_{i,j} = 0$ per $i + j > N$:

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

Quindi la stima asintotica della **Proposizione 5** si mantiene inalterata. In altre parole, la stabilità dei grandi agglomerati di $A\beta$ fa sì che la massa totale degli oligomeri solubili non sia in alcun modo influenzata dalla frammentazione.

3.5 Esperimenti numerici

I comportamenti asintotici appena discussi suscitano un maggiore interesse se interpretati alla luce dei risultati qualitativi prodotti da alcuni esperimenti numerici eseguiti sul modello ([1]).

Per facilitare i calcoli, si prendono i primi N_1 coefficienti di diffusione $d_1 = d_2 = \dots = d_{N_1} = 1$ e $d_m = 0$ per $m > N_1$, ed i coefficienti di agglomerazione $a_{ij} = \frac{1}{ij}$ con $i, j < N$.

Allo scòpo di avvicinarsi alle evidenze cliniche, si assume l'esistenza di una costante $k > 0$ per cui:

- finché l'ammontare totale dell'amiloide solubile $\Phi(t)$ rimane sotto k , la produzione di monomeri di $A\beta$ sulla membrana del neurone è positiva;
- quando la quantità $\Phi(t)$ eccede k , il neurone muore e la produzione si ferma.

Matematicamente, tale osservazione comporta una modifica delle condizioni al bordo:

$\frac{\partial u_1}{\partial \nu} = \psi_j$ su $\partial\Omega_j, j = 1, \dots, M$ (2.1), diventa:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial u_1}{\partial \nu} = \psi_j \quad \text{su } \partial\Omega_j, j = 1, \dots, M \quad \text{finché } \sum_{m=1}^{N_0} \frac{1}{\Omega} \int_{\Omega} u_m(t, x) dx < k, \\ \quad \text{dove } N_0 < N \quad \text{è tale per cui gli oligomeri di lunghezza } 1 \leq m \leq N_0 \quad \text{sono solubili;} \\ \frac{\partial u_1}{\partial \nu} = 0 \quad \text{su } \partial\Omega_j, j = 1, \dots, M \quad \text{quando } t > t_k, \\ \quad \text{dove } t_k \quad \text{è il primo istante in cui } \sum_{m=1}^{N_0} \frac{1}{\Omega} \int_{\Omega} u_m(t, x) dx \geq k \end{array} \right.$$

E' conveniente porre $N_0 = N - 1$. In questo modo, se

$$\Phi(t) = \sum_{m=1}^{N_0} \frac{1}{\Omega} \int_{\Omega} u_m(t, x) dx = \sum_{m=1}^{N-1} \frac{1}{\Omega} \int_{\Omega} u_m(t, x) dx$$

rimane sempre sotto k , si ritrova la situazione già modellizzata in precedenza.

Dalla (3.10) della **Proposizione 6** si deduce che la produzione degli oligomeri solubili, per produzioni ψ_j di monomeri abbastanza ridotte, tende a stabilizzarsi. La concentrazione delle fibre (u_N), invece, continua a crescere per molto tempo e si possono produrre grosse placche.

La Figura 3.1 mostra che, quando $\Phi(t)$ non raggiunge il valore critico k , la produzione dell'amiloide non si ferma e la massa totale degli oligomeri si stabilizza attorno ad un valore positivo. Questo avviene per ψ_j piccolo.

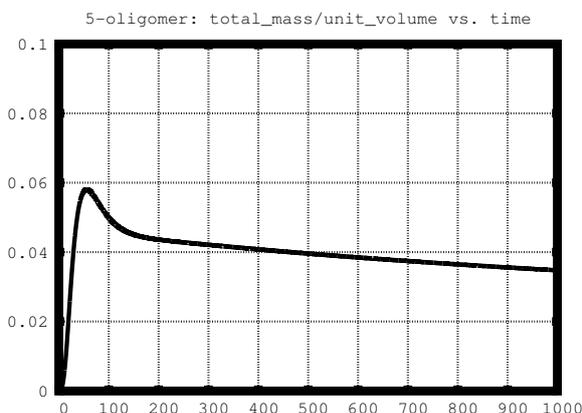


Figura 3.1: massa totale di 5 oligomeri, con $N = 16, N_1 = 10, \alpha = 10, U_1 \equiv 0, \psi = 0.5, k = 0.7$.

D'altra parte, se $\Phi(t)$ raggiunge ed eccede il valore critico k al tempo t_k (per esempio $t_k = 1$), sempre dalla (3.10) si vede che $\Phi(t)$ tende esponenzialmente a 0 per $t \rightarrow \infty$. In pratica, le concentrazioni $u_1(t, \cdot), \dots, u_{N-1}(t, \cdot)$ svaniscono per tempi grandi.

La (3.9) della **Proposizione 5** mostra invece che u_N per tempi grandi si stabilizza.

Biologicamente, avviene cioè che un'alta produzione dei monomeri causa la morte dei neuroni. La concentrazione di oligomeri solubili svanisce, mentre la formazione delle placche aumenta velocemente.

La Figura 3.2 illustra il caso in cui $\Phi(t)$ eccede k .

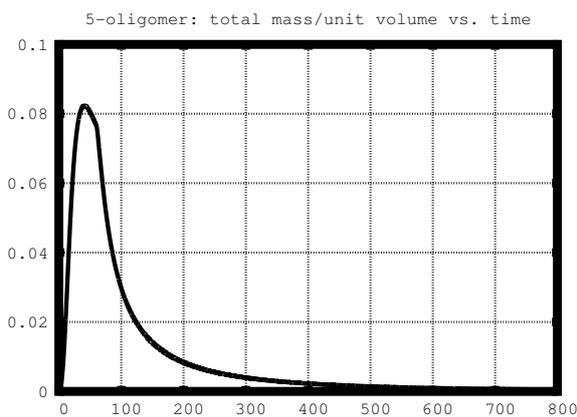


Figura 3.2: massa totale di 5 oligomeri, con $N = 16, N_1 = 10, \alpha = 10, U_1 \equiv 0, \psi = 1, k = 0.7$.

Questi risultati spiegano una caratteristica particolare della malattia dell'A: una bassa concentrazione di $A\beta$ disciolta nel fluido spinale cerebrale è correlata a deficit conoscitivi, mentre la presenza di placche senili è compatibile con l'assenza di gravi danni recati ai neuroni.

Infatti, possiamo assumere che esista un valore critico di concentrazione della amiloide solubile, sotto il quale il danno neuronale è trascurabile. In questo caso i neuroni malati continuano a produrre amiloide, e la concentrazione tende a stabilizzarsi intorno ad un valore sotto al valore critico, mentre il numero delle placche cresce. Se invece la concentrazione dell'amiloide solubile supera il valore critico, i neuroni muiono e cessano di produrre nuovi oligomeri. L'amiloide solubile continua quindi il processo di agglomerazione: la massa delle placche continua a crescere e poi si stabilizza, mentre la concentrazione dell'amiloide solubile tende a zero.

Se ne può dedurre che calcolare il livello di $A\beta$ solubile nel liquido spinale è un criterio molto efficace per diagnosticare la sindrome, più di quanto lo sia il semplice conteggio delle placche.

Capitolo 4

Conclusioni

In questa tesi, si è insistito sul ruolo dell'equazione di Smolukowski nel modellizzare l'evoluzione dell'A. su scala cellulare.

Nonostante l'importanza di tale equazione per le sue possibili applicazioni in biomedicina, essa non sembra essere stata considerata adeguatamente in questo ambito.

L'aggiunta dei termini di diffusione, che rende i calcoli più pesanti, non è solo rivolta ad arricchire il modello. Escludere la diffusione significherebbe matematicamente prendere tutti i coefficienti $d_j = 0, j = 1, \dots, m$. In questo modo, però, la disequazione (3.10) implicherebbe un crollo esponenziale della massa totale degli oligomeri solubili, anche quando l'amiloide fosse prodotto dai neuroni sì malati ma ancora vivi. In altre parole, il basso livello dell'amiloide nel fluido spinale sarebbe una caratteristica generale, e non più una spia della morte dei neuroni e della gravità della sindrome.

Il modello presentato è un modello elementare nel senso che il campo di studio si restringe all'aggregazione e diffusione dell'amiloide β , con qualche cenno alla frammentazione, mentre esclude tutti gli altri fenomeni biologici che intervengono in concomitanza o in fasi successive del decorso dell'A.

E' bene precisare che il sistema qui analizzato è strettamente legato alla scelta della scala spazio-temporale, quella di un multiplo di un singolo neurone nelle prime settimane di malattia.

Descrivere altri fenomeni comporterebbe l'utilizzo di scale differenti.

Si potrebbe, ad esempio, cercare di modellizzare i fenomeni che avvengono tra le membrane. In questo ambito, né l'aggregazione, né la diffusione o la frammentazione sarebbero rilevanti.

Alternativamente, si potrebbe descrivere una grande porzione di tessuto cerebrale durante un intervallo di tempo più lungo. Entrerebbero allora in gioco altri processi, come l'aumentare via via del malfunzionamento nella produzione dell'A β .

Dunque, dare con un unico modello qualitativo una visione completa dell'intero fenomeno biologico risulterebbe non solo complicato, ma quasi im-

CAPITOLO 4. CONCLUSIONI

possibile.

E' meglio studiare separatamente i vari sistemi per non distogliersi dall'intento di fornire una semplificazione della realtà.

Bibliografia

- [1] Achdou Y., Franchi B., Marcello N., Tesi M.C. *A qualitative model for aggregation and diffusion of beta amyloid in Alzheimer's disease*, Journal of Mathematical Biology, DOI 10.1007/s00285-012-0591-0 (2012);
- [2] Brock J.R., Hidy G.M. (1971) *Topics in current aerosol research*, University of Michigan, Pergamon Press;
- [3] Franchi B., Tesi M.C. *A Qualitative Model for Aggregation-Fragmentation and Diffusion of β -Amyloid in Alzheimer's disease*, Rend.Sem. Mat.,Univ.Politec.Torino, in attesa di stampa;
- [4] Protter M.H., Weinberger H.F. *Maximum principles in differential equations*. Springer-Verlag, New York, 1984, ristampa dell'originale del 1967;
- [5] Rothe F. (1984) *Global solutions of reaction-diffusion systems* volume 1072 di "Lecture notes in Mathematics", Springer-Verlag, Berlin.

