

POLITECNICO DI TORINO



BIOMEDICINA

Brain Network

Studenti:

Davide Bazzani (S 328831)

Daven Speranza (S 331560)

APRILE 2025

Indice

1	Introduzione	2
1.1	Modelli in letteratura	2
2	Metodi	4
2.1	Modelli a tempo continuo	4
2.2	Modelli su Brain Network	6
2.3	Analisi qualitativa	6
2.3.1	Modello di Fisher-Kolmogorov	6
2.3.2	Modello Eterodimero	7
2.4	Analisi di stabilità	8
2.4.1	Modello di Fisher-Kolmogorov	8
2.4.2	Modello Eterodimero	12
3	Risultati	15
3.1	Network e parametri	15
3.2	Risultati Propagazione semplice	16
3.3	Scenario di propagazione considerando invecchiamento neurologico	18
3.4	Proposta di cura	19
3.5	Discussione finale dei risultati	22
3.6	Materiale aggiuntivo	24

Introduzione

L'Alzheimer è una malattia neurodegenerativa in cui le proteine patologiche si diffondono progressivamente nel cervello. Uno degli attori principali in questo processo è la *proteina tau*, normalmente responsabile della stabilizzazione dei microtubuli nei neuroni. Nell'Alzheimer, la proteina tau subisce delle modifiche che ne alterano la struttura, inducendone l'aggregazione in forme tossiche. Questi aggregati possono uscire dalla cellula e penetrare in quelle vicine, propagando il malripiegamento in un meccanismo simile a quello dei prioni. Tale diffusione lungo le connessioni sinaptiche porta gradualmente alla compromissione delle funzioni cognitive e motorie.

Recenti sviluppi nella teoria dei network cerebrali hanno permesso di rappresentare il cervello umano come una rete, caratterizzata da nodi (regioni anatomiche) e archi (connessioni anatomiche ponderate dal numero e dalla lunghezza delle fibre nervose). Utilizzando modelli matematici quali il Fisher-Kolmogorov e l'Heterodimero è possibile simulare la cinetica locale del misfolding proteico e la diffusione globale attraverso questa rete cerebrale.

Il presente elaborato si propone di modellizzare la propagazione della malattia di Alzheimer attraverso l'analisi di un brain network, investigando come la diffusione delle proteine patologiche vari in funzione della connessione della rete.

L'obiettivo è duplice: da un lato, replicare la dinamica osservata in soggetti anziani, per i quali la minore efficienza sinaptica e le alterazioni strutturali della rete cerebrale tendono a rallentare la diffusione delle proteine mal ripiegate; dall'altro, fornire una base teorica per l'esplorazione di nuove strategie terapeutiche ibride, mirate a ridurre sia "la potenza" della rete, ovvero a diminuire la connettività neuronale, che a diminuire il parametro di crescita locale delle proteine mal-ripiegate.

Per realizzare questo duplice scopo, ad ogni intervallo temporale selezioniamo casualmente una frazione delle connessioni del network, su cui applichiamo una riduzione stocastica del loro peso, per simulare le alterazioni strutturali tipiche dei soggetti anziani.

Contemporaneamente, nel caso della cura ibrida, oltre a ridurre la potenza della rete, riduciamo stocasticamente il parametro di crescita locale delle proteine mal-ripiegate. Infatti, numerosi studi dimostrano che "calmare" insieme l'iperconnettività e il tasso di crescita proteica rallenta significativamente la propagazione delle proteine tossiche e apre la strada a strategie terapeutiche capaci di interferire in modo sinergico con i principali meccanismi di diffusione della malattia.

1.1 Modelli in letteratura

La diffusione delle proteine patologiche, ad es. nel contesto dell'Alzheimer, è stata studiata attraverso diversi modelli matematici che cercano di riprodurre sia la dinamica spaziale della diffusione che i processi di aggregazione e nucleazione. In questo documento vengono presentati e messi in relazione quattro modelli fondamentali:

- **Modello di Fisher-Kolmogorov:** Il modello di Fisher-Kolmogorov si fonda su un'equazione di reazione-diffusione non lineare per descrivere la dinamica temporale e spaziale della concentrazione di proteina *misfolded*, denotata da $c(t, \mathbf{x})$. La formulazione matematica è la seguente:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla c) + \alpha c [1 - c],$$

dove:

- \mathbf{D} è il tensore di diffusione, che caratterizza la propagazione spaziale della proteina nel tessuto cerebrale.
- α rappresenta il tasso locale di conversione delle proteine da uno stato sano a quello *misfolded*.

- **Modello Eterodimero:** Si considerano due specie proteiche:

- p : proteina sana;
- \tilde{p} : proteina malata (misfolded).

Il modello integra i processi di creazione, clearance e conversione, con i seguenti coefficienti:

- k_0 : coefficiente di creazione della proteina sana:

$$\emptyset \xrightarrow{k_0} p,$$

- k_1 : coefficiente di clearance della proteina sana:

$$p \xrightarrow{k_1} \emptyset,$$

- k_{12} : coefficiente di conversione della proteina sana in quella malata:

$$p + \tilde{p} \xrightarrow{k_{12}} 2\tilde{p},$$

- \tilde{k}_1 : coefficiente di clearance della proteina malata:

$$\tilde{p} \xrightarrow{\tilde{k}_1} \emptyset,$$

- **Modello di Smoluchowski:** In questo modello si ipotizza che il corpo produca esclusivamente monomeri sani, indicati con c_1 , mentre i polimeri c_i (con $2 \leq i \leq n$) rappresentano le proteine malate (si assume una lunghezza massima n per il polimero, indicata con c_n). I processi in gioco sono caratterizzati dai seguenti coefficienti:

- k_0 : coefficiente di creazione dei monomeri sani:

$$\emptyset \xrightarrow{k_0} c_1,$$

- k_1 : coefficiente di clearance dei monomeri sani:

$$c_1 \xrightarrow{k_1} \emptyset,$$

- k : coefficiente di nucleazione (irreversibile), che comporta la perdita di 2 monomeri sani e la creazione di un polimero malato di lunghezza 2:

$$2c_1 \xrightarrow{k} c_2,$$

- k_2 : coefficiente di clearance dei polimeri malati c_i per $i = 2, \dots, n-1$ (il polimero c_n non subisce clearance):

$$c_i \xrightarrow{k_2} \emptyset, \quad i = 2, \dots, n-1,$$

- a : coefficiente di aggregazione, che combina un monomero c_1 con un polimero c_{i-1} per creare un nuovo polimero c_i (per $i = 3, \dots, n$):

$$c_1 + c_{i-1} \xrightarrow{a} c_i, \quad i = 3, \dots, n,$$

- f : coefficiente di frammentazione (indipendente dalla dimensione), che prende un polimero c_i (per $i = 2, \dots, n-1$) e lo frammenta in due polimeri c_j e c_{i-j} , dove $j, i-j > 1$:

$$c_i \xrightarrow{f} c_j + c_{i-j}, \quad \text{con } j, i-j \neq 1, \quad i = 2, \dots, n-1.$$

Quest'ultimo è il modello più complesso dei 3 presentati in quanto comprende le caratteristiche del modello eterodimero senza quindi ricorrere al **fast-reaction limit** ma aggiunge la dimensionalità delle proteine e la dipendenza da quest'ultima dell'aggregazione e della frammentazione.

Metodi

2.1 Modelli a tempo continuo

Modello Eterodimero

Describe l'evoluzione di due specie proteiche:

- una *sana*, indicata con $p = p(t, \mathbf{x})$;
- una *misfolded*, indicata con $\tilde{p} = \tilde{p}(t, \mathbf{x})$.

Entrambe possono diffondere in modo spazialmente omogeneo o anisotropo (rappresentato dal tensore di diffusione \mathbf{D}) e interagiscono tramite reazioni biochimiche che ne regolano la produzione, la degradazione e la conversione reciproca.

Un sistema di equazioni tipico per il modello eterodimero è il seguente:

$$\frac{\partial p}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{D}_p \nabla p) + k_0 - k_1 p - k_{12} p \tilde{p}, \quad (2.1)$$

$$\frac{\partial \tilde{p}}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla \tilde{p}) + \tilde{k}_1 \tilde{p} + k_{12} p \tilde{p}. \quad (2.2)$$

I parametri principali di questo modello sono:

- k_0 : tasso di produzione della proteina sana;
- k_1 : tasso di rimozione della proteina sana;
- k_{12} : tasso di iconversione tra p e \tilde{p} ;
- \tilde{k}_1 : tasso di produzione della proteina *misfolded*;
- \mathbf{D}_p : coefficiente di diffusione proteine sane;
- \mathbf{D} : coefficiente di diffusione proteine malate.

Modello di Fisher-Kolmogorov

Partendo dalla equazione 2.10, facciamo l'ipotesi di *fast reaction limit*, ovvero che:

$$k_0 - k_1 p - k_{12} p \tilde{p} = 0$$

Questa ipotesi assume che le reazioni di conversione avvengano in un tempo molto più breve rispetto al tempo di diffusione delle proteine. In pratica, significa che la reazione raggiunge rapidamente uno stato di equilibrio locale, che matematicamente si traduce nell'annullare il termine di reazione. Dalla equazione 2.1, otteniamo:

$$p = \frac{k_0}{k_1 \tilde{p} + k_{12} p \tilde{p}} = \frac{k_0}{k_1} \cdot \frac{1}{1 + \frac{k_{12}}{k_1} \tilde{p}}$$

Questa equazione implica che la concentrazione di p dipende dalla concentrazione di \tilde{p} in ogni istante. In altre parole, p non è costante, ma varia dinamicamente in risposta alle variazioni di \tilde{p} .

Sostituendo quanto ottenuto in (2.11) otteniamo:

$$\frac{\partial \tilde{p}}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla \tilde{p}) + \tilde{k}_1 \tilde{p} + k_{12} \frac{k_0}{k_1} \cdot \frac{1}{1 + \frac{k_{12}}{k_1} \tilde{p}} \tilde{p}.$$

Se $\frac{k_{12}}{k_1} \approx \epsilon$ dallo sviluppo in serie di Taylor della funzione $\frac{1}{1+x}$ attorno a $x = 0$, il quale dà:

$$\frac{1}{1+x} = 1 - x + x^2 - x^3 + \dots$$

Per $x \ll 1$ (ovvero, se $\frac{k_{12}}{k_1} \tilde{p}$ è molto piccolo), i termini al quadrato e superiori sono trascurabili, pertanto:

$$\frac{1}{1 + \frac{k_{12}}{k_1} \tilde{p}} \approx 1 - \frac{k_{12}}{k_1} \tilde{p}.$$

Ne consegue che:

$$p \approx \frac{k_0}{k_1} \left(1 - \frac{k_{12}}{k_1} \tilde{p} \right) \implies \frac{\partial \tilde{p}}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla \tilde{p}) + \left[k_{12} \frac{k_0}{k_1} - \tilde{k}_1 \right] \tilde{p} - \frac{k_{12}^2 k_0}{k_1^2} \tilde{p}^2$$

Procedendo con la *adimensionalizzazione*, definiamo una nuova concentrazione adimensionalizzata c di proteine malate:

$$c = \frac{\tilde{p}}{\tilde{p}_{\max}} \implies \tilde{p} = \tilde{p}_{\max} \cdot c$$

Sostituendo, otteniamo:

$$\begin{aligned} \frac{\partial(\tilde{p}_{\max} \cdot c)}{\partial t} &= \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla(\tilde{p}_{\max} \cdot c)) + \left[k_{12} \frac{k_0}{k_1} - \tilde{k}_1 \right] \tilde{p}_{\max} \cdot c - \frac{k_{12}^2 k_0}{k_1^2} \tilde{p}_{\max}^2 \cdot c^2 \\ \tilde{p}_{\max} \cdot \frac{\partial c}{\partial t} &= \tilde{p}_{\max} \cdot \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla c) + \tilde{p}_{\max} \cdot \left[k_{12} \frac{k_0}{k_1} - \tilde{k}_1 \right] c - \frac{k_{12}^2 k_0}{k_1^2} \tilde{p}_{\max}^2 c^2 \\ \frac{\partial c}{\partial t} &= \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla c) + \left[k_{12} \frac{k_0}{k_1} - \tilde{k}_1 \right] c - \frac{k_{12}^2 k_0}{k_1^2} \tilde{p}_{\max} c^2 \end{aligned}$$

Per ottenere un termine di reazione del tipo $\alpha c(1 - c)$, vogliamo che:

$$\left[k_{12} \frac{k_0}{k_1} - \tilde{k}_1 \right] c - \frac{k_{12}^2 k_0}{k_1^2} \tilde{p}_{\max} c^2 = \alpha c(1 - c)$$

Uguagliando i coefficienti:

$$\alpha = k_{12} \frac{k_0}{k_1} - \tilde{k}_1 \quad \text{e} \quad \frac{k_{12}^2 k_0}{k_1^2} \tilde{p}_{\max} = \alpha$$

Da cui ricaviamo \tilde{p}_{\max} :

$$\tilde{p}_{\max} = \frac{k_1^2}{k_{12}^2 k_0} \left(k_{12} \frac{k_0}{k_1} - \tilde{k}_1 \right)$$

Quindi l'equazione adimensionata finale assume la forma:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla c) + \alpha c(1 - c) \tag{2.3}$$

che corrisponde all'equazione classica di Fisher-Kolmogorov.

Questo è il modello più semplice per caratterizzare il misfolding proteico. Si basa infatti su una semplice equazione di reazione-diffusione non lineare per un'unica incognita, la concentrazione di proteina *misfolded* $c(t, \mathbf{x})$.

Ricordiamo che anche in questo caso \mathbf{D} è il tensore di diffusione, che descrive la diffusione globale della proteina, mentre α rappresenta la velocità di conversione locale dallo stato sano a quello *misfolded*.

2.2 Modelli su Brain Network

Per simulare la propagazione della patologia su una rete cerebrale discreta, è possibile passare da un modello continuo spaziale ad una formulazione su grafo. In questo caso i termini diffusivi vengono riscritti utilizzando il Laplaciano della rete, che sostituisce il termine differenziale $\nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla u)$ con una somma discreta sui nodi connessi.

La connettività del grafo \mathcal{G} è rappresentata mediante la matrice quadrata di adiacenza pesata $A \in \mathbb{R}_{\geq 0}^{N \times N}$, dove il termine A_{IJ} rappresenta l'intensità di connessione tra i nodi I e J , con $I, J \in \{1, \dots, N\}$. È definito come

$$A_{IJ} = \frac{n_{IJ}}{\ell_{IJ}},$$

dove n_{IJ} è il numero medio di fibre che collegano I e J , e ℓ_{IJ} è la loro lunghezza media. Il Laplaciano del grafo si scrive quindi come:

$$L_{IJ} = D_{IJ} - A_{IJ}, \quad \text{con } D_{II} = \sum_{j=1}^N A_{IJ}.$$

A partire da questa definizione, possiamo riscrivere i modelli descritti in precedenza nella loro forma discreta su grafo.

- **Modello di Fisher Kolmogorov su rete:** L'equazione differenziale (2.3) diventa nel nodo I della rete:

$$\frac{dc_I}{dt} = - \sum_{J=1}^N L_{IJ} c_J + \alpha c_I (1 - c_I)$$

- **Modello Eterodimero su rete:** Il sistema di equazioni differenziali (2.10) e (2.11) diventa, nel nodo I della rete:

$$\begin{cases} \frac{dp_I}{dt} = - \sum_{J=1}^N L_{IJ}^p p_J + k_0 - k_1 p_I - k_{12} p_I \\ \frac{d\tilde{p}_I}{dt} = - \sum_{J=1}^N L_{IJ} \tilde{p}_J - \tilde{k}_1 \tilde{p}_I + k_{12} p_I \tilde{p}_I \end{cases} \quad (2.4)$$

2.3 Analisi qualitativa

2.3.1 Modello di Fisher-Kolmogorov

Il modello di Fisher-Kolmogorov può essere visto come una riduzione del modello Eterodimero nel, come detto in precedenza, cosiddetto *fast reaction limit*, ovvero quando le reazioni sono molto più rapide della diffusione. Dopo un'opportuna adimensionalizzazione con $c = \tilde{p}/\tilde{p}_{\max}$, si ottiene:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla c) + \alpha c (1 - c),$$

dove il parametro α ha la seguente interpretazione fisica:

$$\alpha = k_{12} \frac{k_0}{k_1} - \tilde{k}_1.$$

A differenza del modello eterodimero, il parametro α ha un significato puramente fenomenologico nel modello originale di Fisher. Tuttavia, grazie alla derivazione da un modello biochimico (come fatto da Goriely et al.), permette di simulare il decorso della patologia in funzione dei parametri fisiologici.

2.3.2 Modello Eterodimero

Questo modello descrive l'evoluzione congiunta di due specie proteiche:

- una *sana*, indicata con $p = p(t, \mathbf{x})$;
- una *misfolded*, indicata con $\tilde{p} = \tilde{p}(t, \mathbf{x})$.

Le due specie diffondono nel dominio tramite diffusione omogenea o anisotropa (rappresentata dai tensori \mathbf{D}_p e \mathbf{D}) e interagiscono attraverso reazioni biochimiche che ne regolano la produzione, la degradazione e la conversione da uno stato all'altro. Il sistema di equazioni che descrive il modello è:

$$\begin{aligned}\frac{\partial p}{\partial t} &= \nabla \cdot (\mathbf{D}_p \nabla p) + k_0 - k_1 p - k_{12} p \tilde{p}, \\ \frac{\partial \tilde{p}}{\partial t} &= \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla \tilde{p}) + \tilde{k}_1 \tilde{p} + k_{12} p \tilde{p}.\end{aligned}$$

Dove:

- \mathbf{D}_p : tensore di diffusione della proteina sana;
- \mathbf{D} : tensore di diffusione della proteina *misfolded*.

Il modello è una semplificazione della dinamica reale della proteina tau nell'Alzheimer, dove la proteina malata agisce in maniera *prion-like*, catalizzando localmente la conversione delle proteine sane. Inizialmente, la concentrazione sana è all'equilibrio $p_0 = \frac{k_0}{k_1}$ e la concentrazione patologica è nulla. Una piccola perturbazione non nulla di \tilde{p} è sufficiente ad avviare la progressione verso lo stato patologico, in cui \tilde{p} cresce a discapito di p .

Il vantaggio principale di questo modello risiede nel fatto che ciascun parametro ha una chiara interpretazione biochimica e può essere modulato, ad esempio, per simulare trattamenti terapeutici (come un aumento della clearance \tilde{k}_1).

Tuttavia, il modello non descrive le dimensioni o le proprietà degli aggregati patologici, né distingue meccanismi primari (nucleazione) da secondari (aggregazione), e per questo in letteratura viene considerato un modello intermedio tra il semplice modello di Fisher-Kolmogorov e quello più complesso di Smoluchowski.

Il modello eterodimero mostra due stati di equilibrio rilevanti:

- **Stato sano:** si verifica quando $\tilde{p} = 0$, ossia non vi è presenza di proteina malripietata, e la proteina sana si trova all'equilibrio $p_0 = \frac{k_0}{k_1}$. Questo stato rappresenta un cervello inizialmente sano, non ancora colpito dalla patologia.
- **Stato patologico:** una perturbazione non nulla (ad esempio, un piccolo accumulo iniziale di \tilde{p}) può innescare una reazione a catena. La presenza della proteina *misfolded* induce la conversione della proteina sana, con conseguente accumulo di \tilde{p} e riduzione di p . Questo processo è autocatalitico e può condurre a uno stato stazionario patologico, in cui coesistono quantità finite di p e \tilde{p} .

Dal punto di vista matematico, l'equilibrio del sistema può essere analizzato ponendo a zero le derivate temporali del sistema e studiando la stabilità dei punti stazionari risultanti. Inoltre, è possibile dimostrare che, al variare dei parametri k_{12} e \tilde{k}_1 , il sistema può attraversare un biforcazione, con la comparsa o la scomparsa dello stato patologico.

Dal punto di vista biologico, questo modello permette di rappresentare l'effetto soglia della malattia: una minima quantità iniziale di proteina malata può, se le condizioni sono favorevoli (ad es. bassa clearance \tilde{k}_1), determinare un passaggio irreversibile verso uno stato patologico. Questo comportamento riflette le osservazioni cliniche di progressione silente e poi accelerata dell'Alzheimer.

Confronto tra i due modelli

- Il modello eterodimero fornisce una descrizione più realistica dal punto di vista biochimico, permettendo di distinguere chiaramente produzione, degradazione e conversione.
- Il modello di Fisher-Kolmogorov è una semplificazione efficace per lo studio della propagazione spaziale, grazie alla sua forma compatta.
- In termini di applicazione, il modello FK è più adatto per esplorazioni su larga scala o per simulazioni a lungo termine su reti neurali complesse, mentre il modello eterodimero è preferibile per valutare interventi locali o terapie mirate sui tassi di conversione o rimozione, avendo più variabili.

2.4 Analisi di stabilità

2.4.1 Modello di Fisher-Kolmogorov

Consideriamo l'equazione di reazione-diffusione

$$\frac{\partial u(x, t)}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla u(x, t)) + f(u(x, t)), \quad (2.5)$$

dove D è il coefficiente di diffusione e $f(u)$ il termine di reazione dove nel caso del modello di FK $f(u(x, t)) = \alpha c(1 - c)$. Sia u_e un punto di equilibrio, ovvero:

$$f(u_e) = 0.$$

Perturbazione dell'Equilibrio e Ansatz di Normal Mode

Introduciamo una piccola perturbazione attorno all'equilibrio:

$$u(x, t) = u_e + \bar{u}(x, t),$$

con $\bar{u}(x, t)$ piccola ed incorporata nell'equazione di reazione-diffusione.

Per studiare l'evoluzione della perturbazione, assumiamo un'ansatz di normal mode:

$$\bar{u}(x, t) = U(x) e^{\sigma t},$$

dove $U(x)$ descrive la componente spaziale e σ è il tasso di crescita (o decadimento) della perturbazione.

Linearizzazione della Funzione di Reazione

Espandiamo $f(u)$ attorno al punto di equilibrio u_e mediante lo sviluppo in serie di Taylor:

$$f(u_e + \bar{u}) = f(u_e) + f'(u_e) \bar{u} + O(\bar{u}^2).$$

Essendo $f(u_e) = 0$ si ottiene:

$$f(u_e + \bar{u}) \approx f'(u_e) \bar{u}.$$

Sostituzione nella Equazione e Derivazione della Relazione di Dispersione

Sostituendo $u(x, t) = u_e + U(x)e^{\sigma t}$ nell'equazione (2.5), notiamo che u_e è costante, dunque:

$$u_t = \frac{\partial}{\partial t} [u_e + U(x)e^{\sigma t}] = \sigma U(x)e^{\sigma t},$$

$$u_{xx} = \frac{\partial^2}{\partial x^2} [U(x)e^{\sigma t}] = U_{xx}(x)e^{\sigma t}.$$

Sostituendo nella (2.5) si ottiene:

$$\sigma U(x)e^{\sigma t} = D U_{xx}(x)e^{\sigma t} + f'(u_e) U(x)e^{\sigma t}.$$

Dividendo per $e^{\sigma t}$ (non nullo), si arriva a:

$$\sigma U(x) = D U_{xx}(x) + f'(u_e) U(x). \quad (2.6)$$

Assumiamo una soluzione esponenziale per la parte spaziale:

$$U(x) = e^{ikx}.$$

Ne conseguono:

$$U_{xx}(x) = -k^2 e^{ikx}.$$

Sostituendo in (2.6):

$$\sigma e^{ikx} = -D k^2 e^{ikx} + f'(u_e) e^{ikx}.$$

Dividendo per e^{ikx} , si ottiene la relazione di dispersione:

$$\sigma = -D k^2 + f'(u_e). \quad (2.7)$$

Se

$$\begin{cases} \sigma \geq 0 & \Rightarrow \text{INST} \\ \sigma < 0 & \Rightarrow \text{STAB}. \end{cases}$$

allora sapendo che $-Dk^2$ è sempre negativo possiamo trovare k t.c.

$$-Dk^2 + f'(u_e) \geq 0$$

e trovare i numeri d'onda delle onde viaggianti instabili. Da cui deriviamo:

$$k \leq \sqrt{\frac{f'(u_e)}{D}}$$

Applicazione al Modello Fisher-Kolmogorov

Il modello FK è espresso da:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + r u(1-u),$$

dove r è il tasso di crescita e l'equazione:

$$u_t = u_{xx} + u(1-u)$$

è detta *equazione del calore*.

Si studia tipicamente il fronte invasivo con l'equilibrio instabile $u_e = 0$, per il quale:

$$f(u) = r u(1-u) \Rightarrow f'(0) = r.$$

Sostituendo in (2.7) con $f'(u_e) = r$, si ottiene:

$$D k^2 - c k + r = 0.$$

Per la propagazione del fronte, si nota che la velocità minima è:

$$c_{\min} = 2\sqrt{rD}.$$

Sostituendo $c = c_{\min}$ nell'equazione precedente, il discriminante si annulla e si ottiene il doppio radice:

$$k = \frac{c_{\min}}{2D} = \sqrt{\frac{r}{D}}.$$

Se ipotizziamo $r, D = 1$ allora otteniamo che nel caso del modello FK la velocità per cui si formano soluzioni stabili è $c = 2$. Per velocità inferiori a 2 di c si ottengono delle soluzioni con la forma di spirali stabili che non possono essere considerate realistiche in quanto durante le oscillazioni si otterrebbero delle $U < 0$ che rappresenterebbero delle densità negative senza significato fisico.

Il modello di Fisher-Kolmogorov è particolarmente semplice e computazionalmente efficiente, ed è stato ampiamente usato per descrivere fenomeni di propagazione (onde viaggianti, transizioni di fase, ecc.). Tuttavia, esso presenta anche alcuni limiti:

- Non distingue tra produzione, conversione e degradazione, ma ingloba tutto nel parametro α , non vedo la distinzione fra 2 possibili meccanismi quali diminuire il misfolding o aumentare la morte della proteina malata.
- Non ammette stati di equilibrio intermedi: ogni valore iniziale $c > 0$ conduce necessariamente a $c \rightarrow 1$ nel tempo.
- Non descrive il ruolo della proteina sana, ma solo la dinamica di c .

Nonostante ciò, come mostrato anche nel lavoro di Goriely et al., la sua efficacia computazionale lo rende una scelta utile per simulazioni su larga scala, ad esempio su grafi con centinaia di nodi (rete cerebrale), dove riesce a catturare correttamente le dinamiche di propagazione della proteina *misfolded* nel cervello.

L'equazione di Fisher-Kolmogorov è un classico esempio di equazione di reazione-diffusione con termine logistico. Essa presenta due stati stazionari omogenei:

- $c = 0$, soluzione instabile, rappresenta l'assenza di proteina misfolded;
- $c = 1$, soluzione stabile, rappresenta la saturazione della proteina malata nel tessuto.

L'instabilità del punto $c = 0$ implica che ogni perturbazione positiva, anche minima, tende ad allontanare il sistema da questo equilibrio, innescando un processo irreversibile verso l'accumulo patologico (fissazione del misfolding). Questo è coerente con la dinamica osservata nelle malattie neurodegenerative.

Dal punto di vista analitico, l'equazione ammette soluzioni sotto forma di *onde viaggianti*, caratterizzate da una velocità di propagazione dipendente da α e \mathbf{D} . In particolare, la velocità dell'onda è data da:

$$v = 2\sqrt{\alpha D},$$

nel caso isotropo. Ciò implica che aumentando la diffusività o la velocità di conversione locale, la patologia si propaga più rapidamente.

Inoltre, poiché c è una variabile adimensionale, i valori intermedi $0 < c < 1$ rappresentano aree in cui la proteina patologica si sta accumulando, ma non ha ancora raggiunto la saturazione. Tuttavia, il modello non prevede stabilizzazione in questi valori intermedi: l'unico equilibrio stabile è $c = 1$. Per rappresentare stati intermedi stabili (ad esempio, sotto trattamento farmacologico), è necessario un modello più ricco, come quello eterodimero o Smoluchowski.

Perché la curva si sposta di pochi anni

Il modello di reazione-diffusione che usiamo è

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -D_{\text{eff}} L c + a c (1 - c), \quad (2.8)$$

dove il termine di crescita logistica $a c (1 - c)$ non dipende dalla rete e porta ogni nodo a saturare in un tempo $O(1/a)$.

1. Velocità del fronte

Nel caso continuo di FK la velocità del fronte vale

$$v \approx 2 \sqrt{a D_{\text{eff}}}. \quad (2.9)$$

Se riduci D_{eff} di un fattore g , la velocità cala di \sqrt{g} . Anche per $g \ll 1$, \sqrt{g} può rimanere abbastanza grande da far avanzare il fronte in pochi anni, non decenni.

2. Azione *moltiplicativa* delle riduzioni

Se dopo n_a eventi di aging e n_c eventi di cura il coefficiente di diffusione effettivo è

$$D_{\text{eff}} \sim D \times g_1^{n_a} \times g_2^{n_c},$$

allora la velocità del fronte diventa

$$v \sim 2 \sqrt{a D} \sqrt{g_1^{n_a} g_2^{n_c}} = 2 \sqrt{a D} (g_1^{n_a} g_2^{n_c})^{1/2}.$$

Anche se $g_1^{n_a} g_2^{n_c}$ è molto piccolo, la radice quadrata lo rende “meno piccolo”, e il ritardo complessivo resta di pochi anni.

3. Concentrazione media sui nodi

Plotando la concentrazione media su tutti i nodi, basta che il fronte raggiunga una porzione critica di rete perché la media schizzi rapidamente verso 1. Questo comprime la transizione in un intervallo di tempo ristretto, traducendosi in uno spostamento orizzontale di pochi anni più che in un cambiamento del profilo.

2.4.2 Modello Eterodimero

In questa sezione analizziamo la stabilità del modello eterodimero, che come abbiamo visto descrive l'evoluzione di due specie proteiche: la proteina *sana*, indicata con $p = p(t, \mathbf{x})$, e la proteina *misfolded*, indicata con $\tilde{p} = \tilde{p}(t, \mathbf{x})$.

Le dinamiche del sistema sono governate dalle seguenti equazioni di reazione-diffusione:

$$\frac{\partial p}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{D}_p \nabla p) + k_0 - k_1 p - k_{12} p \tilde{p}, \quad (2.10)$$

$$\frac{\partial \tilde{p}}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla \tilde{p}) + \tilde{k}_1 \tilde{p} + k_{12} p \tilde{p}. \quad (2.11)$$

Per studiare la stabilità, si procede inizialmente esaminando il sistema **in assenza dei termini di diffusione**, per ricercare i punti di equilibrio stabili, mentre successivamente si analizza il modello con diffusione per cercare i punti di equilibrio instabili.

Modello senza diffusione

Si considerano solo le interazioni biochimiche. In questo caso, il modello diventa:

$$\begin{cases} \frac{\partial p}{\partial t} = k_0 - k_1 p - k_{12} \tilde{p}, \\ \frac{\partial \tilde{p}}{\partial t} = \tilde{k}_1 \tilde{p} + k_{12} p \tilde{p}. \end{cases} \implies \frac{\partial}{\partial t} \begin{pmatrix} p \\ \tilde{p} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} k_0 - k_1 p - k_{12} \tilde{p} \\ \tilde{k}_1 \tilde{p} + k_{12} p \tilde{p} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f_1(p, \tilde{p}) \\ f_2(p, \tilde{p}) \end{pmatrix} \quad (2.12)$$

In questo caso, supponiamo che esista (almeno) una soluzione stazionaria omogenea positiva (p_e, \tilde{p}_e) , che è stabile per il sistema senza diffusione.

Per trovarla, poniamo:

$$\begin{cases} \frac{\partial p}{\partial t} = 0, \\ \frac{\partial \tilde{p}}{\partial t} = 0. \end{cases} \implies \begin{cases} k_0 - k_1 p_e - k_{12} \tilde{p}_e = 0, \\ \tilde{k}_1 \tilde{p}_e + k_{12} p_e \tilde{p}_e = 0. \end{cases} \quad (2.13)$$

Per analizzare la stabilità del punto di equilibrio (p_e, \tilde{p}_e) , si analizzano gli autovalori della matrice Jacobiana J :

$$J(p_e, \tilde{p}_e) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial p} & \frac{\partial f_1}{\partial \tilde{p}} \\ \frac{\partial f_2}{\partial p} & \frac{\partial f_2}{\partial \tilde{p}} \end{pmatrix}_{(p_e, \tilde{p}_e)} = \begin{pmatrix} -k_1 & -k_{12} \\ k_{12} \tilde{p}_e & \tilde{k}_1 + k_{12} p_e \end{pmatrix}.$$

Affinché il punto di equilibrio sia localmente asintoticamente stabile, serve che tutti gli autovalori abbiano parte reale negativa. Questo accade solamente se:

$$\text{Tr}(J(p_e, \tilde{p}_e)) < 0 \quad \text{e} \quad \det(J(p_e, \tilde{p}_e)) > 0,$$

Dunque le condizioni per la stabilità del punto di equilibrio sono:

$$\text{Tr}(J(p_e, \tilde{p}_e)) = -k_1 + \tilde{k}_1 + k_{12} p_e < 0, \quad (2.14)$$

$$\det(J(p_e, \tilde{p}_e)) = -k_1(\tilde{k}_1 + k_{12} p_e) + k_{12}^2 \tilde{p}_e > 0. \quad (2.15)$$

Queste disuguaglianze forniscono le condizioni sui parametri e sui valori dell'equilibrio affinché la soluzione stazionaria sia localmente asintoticamente stabile.

Modello con diffusione

Per studiare la stabilità in presenza di diffusione, perturbiamo il punto di equilibrio omogeneo (p_e, \tilde{p}_e) con una piccola ondulazione sinusoidale:

$$p(x, t) = p_e + p(x, t) = p_e + U(t) e^{ikx}, \quad (2.16a)$$

$$\tilde{p}(x, t) = \tilde{p}_e + \tilde{p}(x, t) = \tilde{p}_e + V(t) e^{ikx}, \quad (2.16b)$$

dove $U(t), V(t) \ll 1$ rappresentano le piccole oscillazioni delle perturbazioni.

Inserendo (2.16a) e (2.16a) nelle equazioni (2.10)–(2.11) con diffusione e linearizzando otteniamo:

- Sistema per la proteina sana

$$\begin{cases} \frac{\partial p(x,t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial t}(p_e + U(t) e^{ikx}) = \dot{U}(t) e^{ikx} \\ \frac{\partial^2 p(x,t)}{\partial t^2} = \mathbf{D}_P \frac{\partial^2}{\partial x^2}(p_e + U(t) e^{ikx}) + k_0 - k_1(p_e + U(t) e^{ikx}) - k_{12}(p_e + U(t) e^{ikx})(\tilde{p}_e + V(t) e^{ikx}) \end{cases}$$

- Sistema per la proteina *misfolded*

$$\begin{cases} \frac{\partial \tilde{p}(x,t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial t}(\tilde{p}_e + V(t) e^{ikx}) = \dot{V}(t) e^{ikx} \\ \frac{\partial^2 \tilde{p}(x,t)}{\partial t^2} = \mathbf{D} \frac{\partial^2}{\partial x^2}(\tilde{p}_e + V(t) e^{ikx}) + \tilde{k}_1(\tilde{p}_e + V(t) e^{ikx}) + k_{12}(\tilde{p}_e + V(t) e^{ikx})(p_e + U(t) e^{ikx}) \end{cases}$$

Mettendo tutto insieme, si ottiene:

$$\begin{cases} \dot{U} e^{ikx} = -\mathbf{D}_P k^2 U e^{ikx} + \underbrace{k_0 - k_1 p_e - k_{12} p_e \tilde{p}_e}_{=0} - [(k_1 + k_{12} \tilde{p}_e) U + k_{12} p_e V] e^{ikx} \\ \dot{V} e^{ikx} = -\mathbf{D} k^2 V e^{ikx} + \underbrace{\tilde{k}_1 \tilde{p}_e + k_{12} p_e \tilde{p}_e}_{=0} + [k_{12} \tilde{p}_e U + (\tilde{k}_1 + k_{12} p_e) V] e^{ikx} \end{cases} \Rightarrow$$

$$\begin{cases} \dot{U} = -\mathbf{D}_P k^2 U - (k_1 + k_{12} \tilde{p}_e) U - k_{12} p_e V, \\ \dot{V} = -\mathbf{D} k^2 V + k_{12} \tilde{p}_e U + (\tilde{k}_1 + k_{12} p_e) V. \end{cases}$$

In forma matriciale:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} U \\ V \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k^2 \mathbf{D}_P - (k_1 + k_{12} \tilde{p}_e) & -k_{12} p_e \\ k_{12} \tilde{p}_e & -k^2 \mathbf{D} + \tilde{k}_1 + k_{12} p_e \end{pmatrix} \begin{pmatrix} U \\ V \end{pmatrix}$$

Affinchè ci sia instabilità, dobbiamo imporre che:

$$\text{Tr} \begin{pmatrix} -k^2 \mathbf{D}_P - (k_1 + k_{12} \tilde{p}_e) & -k_{12} p_e \\ k_{12} \tilde{p}_e & -k^2 \mathbf{D} + \tilde{k}_1 + k_{12} p_e \end{pmatrix} > 0$$

oppure

$$\det \begin{pmatrix} -k^2 \mathbf{D}_P - (k_1 + k_{12} \tilde{p}_e) & -k_{12} p_e \\ k_{12} \tilde{p}_e & -k^2 \mathbf{D} + \tilde{k}_1 + k_{12} p_e \end{pmatrix} < 0$$

Osserviamo come la traccia sia sempre negativa. Infatti, procedendo con i calcoli:

$$\begin{aligned} \text{Tr} \begin{pmatrix} -k^2 \mathbf{D}_P - (k_1 + k_{12} \tilde{p}_e) & -k_{12} p_e \\ k_{12} \tilde{p}_e & -k^2 \mathbf{D} + \tilde{k}_1 + k_{12} p_e \end{pmatrix} &= \\ &= -k^2 \underbrace{(\mathbf{D}_P + \mathbf{D})}_{>0} \underbrace{-k_1 + k_{12} \tilde{p}_e + \tilde{k}_1 + k_{12} p_e}_{\text{Tr}(J(p_e, \tilde{p}_e)) < 0} < 0 \end{aligned}$$

Procedendo invece con il calcolo del determinante, ridefinendolo Q , otteniamo:

$$\begin{aligned} Q(k^2) &:= \det \begin{pmatrix} -k^2 \mathbf{D}_P - (k_1 + k_{12} \tilde{p}_e) & -k_{12} p_e \\ k_{12} \tilde{p}_e & -k^2 \mathbf{D} + \tilde{k}_1 + k_{12} p_e \end{pmatrix} = \\ &= (-k^2 \mathbf{D}_P - (k_1 + k_{12} \tilde{p}_e))(-k^2 \mathbf{D} + \tilde{k}_1 + k_{12} p_e) - (-k_{12} p_e)(k_{12} \tilde{p}_e) = \\ &= \underbrace{(\mathbf{D}_P \mathbf{D})(k^2)^2}_{>0} + [\mathbf{D}(k_1 + k_{12} \tilde{p}_e) - \mathbf{D}_P(\tilde{k}_1 + k_{12} p_e)]k^2 \underbrace{-k_1(\tilde{k}_1 + k_{12} p_e) + k_{12}^2 \tilde{p}_e}_{\det(J(p_e, \tilde{p}_e)) > 0} < 0 \end{aligned}$$

Abbiamo una parabola in k^2 con la concavità rivolta verso l'alto. Per fare in modo che ci siano degli autovalori negativi, dobbiamo imporre che il vertice della parabola abbia *ascissa positiva ed ordinata negativa*.

Calcoliamo la derivata del determinante rispetto a k^2 per trovare l'ascissa del vertice della parabola:

$$\frac{d}{d(k^2)} (Q(k^2)) = 2(\mathbf{D}_P \mathbf{D})k^2 + [\mathbf{D}(k_1 + k_{12}\tilde{p}_e) - \mathbf{D}_P(\tilde{k}_1 + k_{12}p_e)] = 0$$

Risolviamo per k^2 , rinominiamo questa ascissa k_{\min}^2 e la imponiamo maggiore di 0:

$$k_{\min}^2 = \frac{-\mathbf{D}(k_1 + k_{12}\tilde{p}_e) + \mathbf{D}_P(\tilde{k}_1 + k_{12}p_e)}{2\mathbf{D}_P \mathbf{D}} > 0$$

Poiché i coefficienti di diffusione \mathbf{D}_P e \mathbf{D} sono positivi, anche il denominatore $2\mathbf{D}_P \mathbf{D}$ è positivo. Pertanto, il segno di k_{\min}^2 dipende solo dal segno del numeratore:

$$-\mathbf{D}(k_1 + k_{12}\tilde{p}_e) + \mathbf{D}_P(\tilde{k}_1 + k_{12}p_e) > 0 \quad (2.17)$$

Per avere degli autovalori negativi il valore minimo di Q deve essere minore di 0. Dunque ora sostituiamo il valore di k_{\min}^2 nell'equazione del determinante per trovare il suo valore minimo e lo imponiamo negativo:

$$Q(k_{\min}^2) < 0 \implies \left(-k_1(\tilde{k}_1 + k_{12}p_e) + k_{12}^2\tilde{p}_e \right) - \frac{\left[\mathbf{D}(k_1 + k_{12}\tilde{p}_e) - \mathbf{D}_P(\tilde{k}_1 + k_{12}p_e) \right]^2}{4(\mathbf{D}_P \mathbf{D})} < 0 \quad (2.18)$$

Condizioni complete per l'instabilità indotta dalla diffusione	
(1)	$\text{Tr}(J(p_e, \tilde{p}_e)) < 0$
(2)	$\det(J(p_e, \tilde{p}_e)) > 0$
(3)	$-\mathbf{D}(k_1 + k_{12}\tilde{p}_e) + \mathbf{D}_P(\tilde{k}_1 + k_{12}p_e) > 0$
(4)	$\left[\mathbf{D}(k_1 + k_{12}\tilde{p}_e) - \mathbf{D}_P(\tilde{k}_1 + k_{12}p_e) \right]^2 > \left(-k_1(\tilde{k}_1 + k_{12}p_e) + k_{12}^2\tilde{p}_e \right) (4 \mathbf{D}_P \mathbf{D})$

Risultati

3.1 Network e parametri

Il modello considera una discretizzazione del cervello umano in una rete composta da 82 nodi e 6686 collegamenti, rappresentativi delle interazioni strutturali tra diverse regioni cerebrali. Ogni nodo è associato a una specifica area anatomicica: Temporale, Frontale, Parietale, Occipitale, Entorinale (in italiano "Entorinale") o Altro.

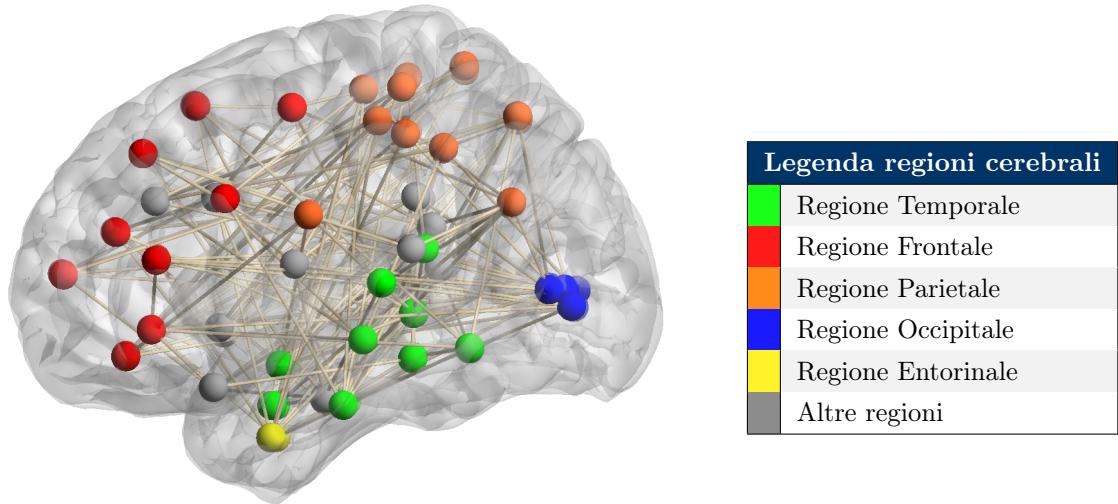


Figura 3.1: Visualizzazione della rete cerebrale completa. I nodi sono colorati in base alla regione anatomica di appartenenza, mentre gli archi mostrati rappresentano solo le connessioni il cui peso è superiore a 0.950, per una maggiore chiarezza visiva. Il network è stato creato utilizzando il toolbox *BrainNet Viewer* [9]

Si riportano i valori dei parametri usati nei due modelli:

Parametri del modello Fisher-Kolmogorov		
Simbolo	Significato	Valore
D	Coefficiente di diffusione	$5 \cdot 10^{-4}$
a	Tasso di crescita logistica	0.5
Δt	Intervallo temporale (anni)	0.4
n	Numero di step temporali	100

Parametri del modello eterodimero		
Simbolo	Significato	Valore
k_0	Tasso di produzione della proteina sana	1.0
k_1	Tasso di rimozione della proteina sana	0.5
\tilde{k}_1	Tasso di rimozione della proteina mal ripiegata	0.5
k_{12}	Tasso di conversione da sana a mal ripiegata	0.5
D	Coefficiente di diffusione	$5 \cdot 10^{-4}$
Δt	Intervallo temporale (anni)	0.4
n	Numero di step temporali	100

Entrambi i modelli di propagazione — *Fisher-Kolmogorov (FK)* ed *Eterodimero* — sono implementati mediante un'integrazione numerica esplicita del tipo *Forward Euler*, discretizzando il tempo in intervalli di ampiezza $\Delta t = 0.4$ anni, ovvero circa 4.8 mesi.

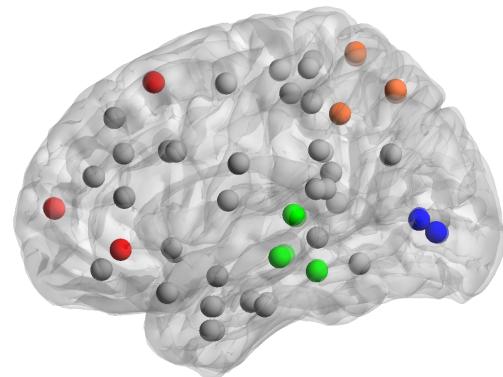
Ad ogni passo temporale, il sistema aggiorna lo stato della rete cerebrale secondo le equazioni differenziali ordinarie che descrivono l'evoluzione della concentrazione di proteine infette (nel caso del modello FK) o della concentrazione di proteine sane e mal ripiegate (nel caso eterodimero), includendo sia i meccanismi di *diffusione* lungo la rete che le *reazioni locali* (crescita logistica o conversione biochimica).

3.2 Risultati Propagazione semplice

Abbiamo quindi effettuato una simulazione numerica dell'evoluzione dell'infezione, partendo da una condizione iniziale in cui solo i nodi appartenenti alla regione **entorinale** risultavano infetti, con una concentrazione iniziale pari a 0.1.

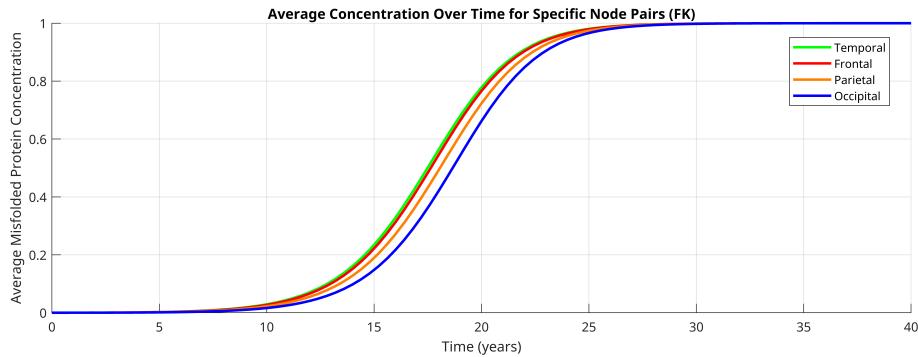
Per analizzare la propagazione spaziale, abbiamo calcolato la **concentrazione media dell'infezione per regione**, considerando per ciascuna area i seguenti nodi rappresentativi (identificati tramite etichette anatomiche):

- **Temporale:** 21L, 21R, 22L, 22R, 30L, 30R
- **Frontale:** 8L, 8R, 10L, 10R, 47L, 47R
- **Parietale:** 5L, 5R, 7L, 7R, 40L, 40R
- **Occipitale:** 18L, 18R, 19L, 19R

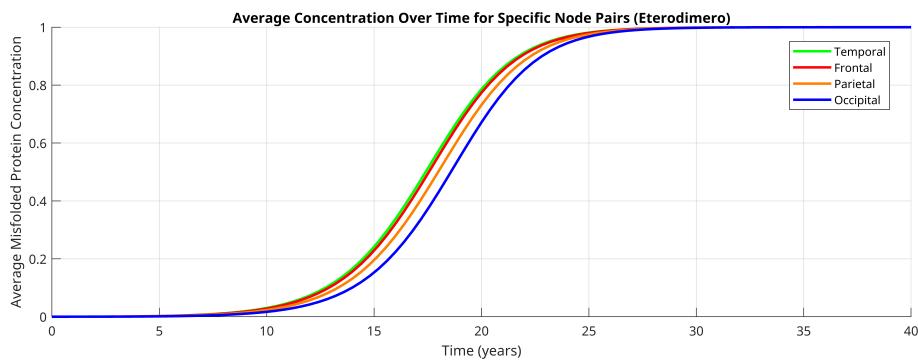


Si riportano i grafici dei risultati ottenuti:

Risultati



Modello FK: evoluzione della concentrazione media per regione



Modello Eterodimero: evoluzione della concentrazione media per regione

I risultati ottenuti mostrano un pattern coerente con quanto osservato sperimentalmente nella progressione della malattia di Alzheimer: l'infezione si diffonde inizialmente dalla **regione entorinale** verso l'area **temporale**, per poi estendersi gradualmente alle regioni **frontale**, **parietale** e infine **occipitale**. Questo andamento temporale della propagazione suggerisce che il modello riproduce in maniera qualitativa il decorso clinico osservato nei pazienti, fornendo un utile strumento per lo studio della dinamica della malattia.

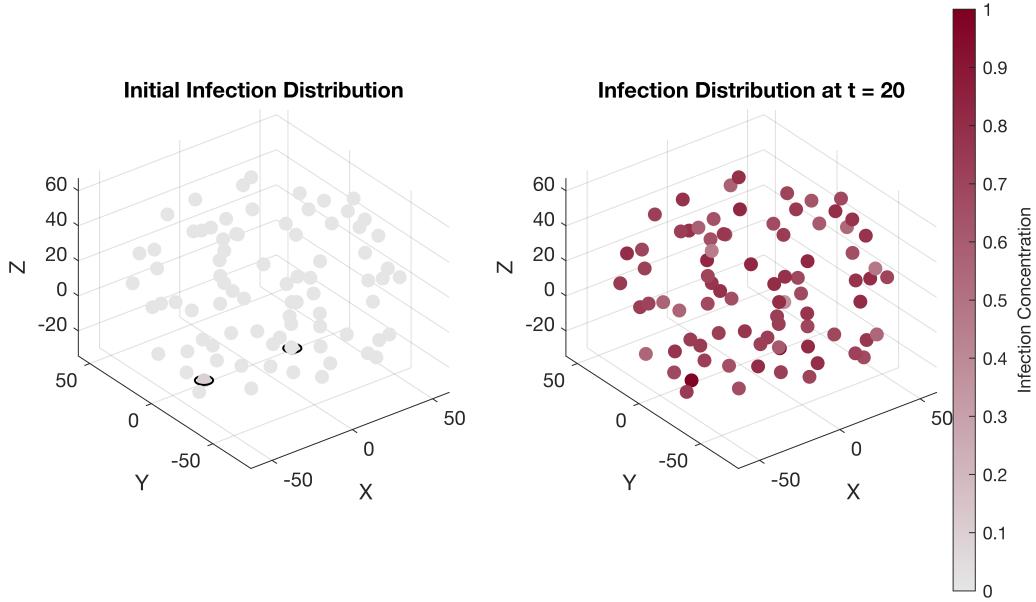


Figura 3.2: Confronto tra lo stato iniziale dell'infezione (a sinistra) e la distribuzione raggiunta al tempo $t = 20$ anni (a destra) nel modello Fisher-Kolmogorov. All'inizio, solo i nodi della regione entorinale risultano infetti con concentrazione pari a 0,1, evidenziati da un **cerchio nero**. Al tempo $t = 20$, la propagazione ha interessato la quasi totalità della rete, come visibile dalla colorazione diffusa. Questo comportamento è coerente con i risultati ottenuti nel grafico di concentrazione media per regione, dove al tempo 20 si osserva una **propagazione dell'infezione pari a circa l'80%**.

3.3 Scenario di propagazione considerando invecchiamento neurologico

Per modellare la differente propagazione osservata nelle persone anziane, si è ipotizzato un indebolimento strutturale della rete sinaptica dovuto all'età. Tale effetto è stato introdotto nel modello tramite una **modifica dinamica della connettività** durante la simulazione.

Per simulare la progressione dell'infezione nei cervelli anziani, è stato introdotto un meccanismo di **alterazione dinamica della rete sinaptica**, ispirato al deterioramento delle connessioni neuronali tipico dell'età avanzata.

Matematicamente, ad ogni passo temporale $\Delta t = 0.4$ anni, viene selezionato un **numero casuale di archi** (fino all'80% del totale) tramite una variabile aleatoria uniforme, e il peso di tali archi viene ridotto secondo un fattore $\rho < 1$, con $\rho = 0.2$ nel nostro caso. Il meccanismo è il seguente:

Sia (i, j) un arco selezionato
 $A_{ij} \leftarrow A_{ij} \cdot \rho$ e simmetricamente $A_{ji} \leftarrow A_{ji} \cdot \rho$
con $\rho = 0.2$ e $(i, j) \sim$ estrazione casuale uniforme tra gli archi attivi

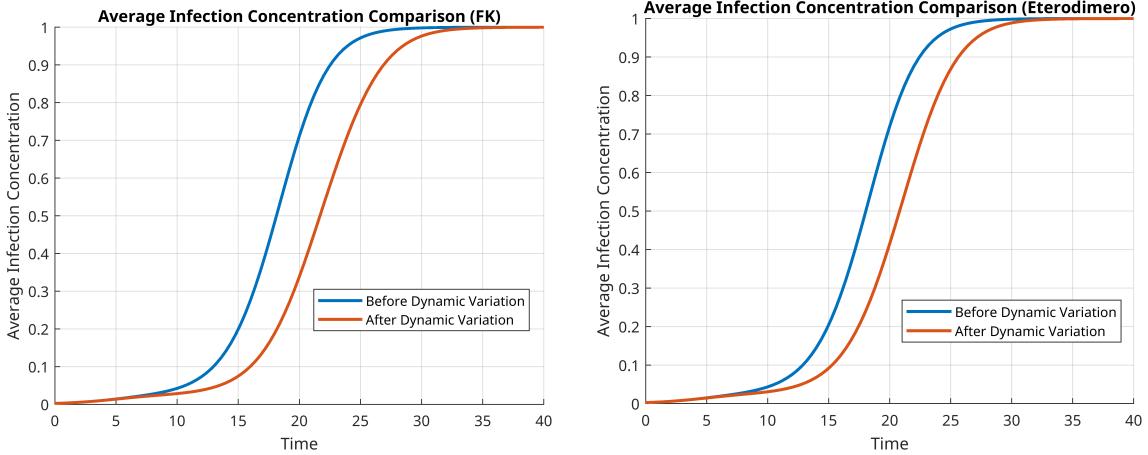
L'aggiornamento dinamico degli archi viene ripetuto ad ogni istante temporale, generando una rete progressivamente più debole e frammentata. Questo degrado strutturale influisce sulla matrice di Laplace L , che viene ricalcolata ad ogni istante in base alla nuova topologia.

La simulazione viene poi portata avanti mediante integrazione numerica (schema di Eulero esplicito), seguendo le equazioni:

$$\text{FK: } \frac{dc}{dt} = -DL(t)c + a c(1 - c)$$

Eterodimero:

$$\begin{cases} \frac{dp}{dt} = -DL(t)p + k_0 - k_1 p - k_{12}(p \cdot \tilde{p}) \\ \frac{d\tilde{p}}{dt} = -DL(t)\tilde{p} - \tilde{k}_1 \tilde{p} + k_{12}(p \cdot \tilde{p}) \end{cases}$$



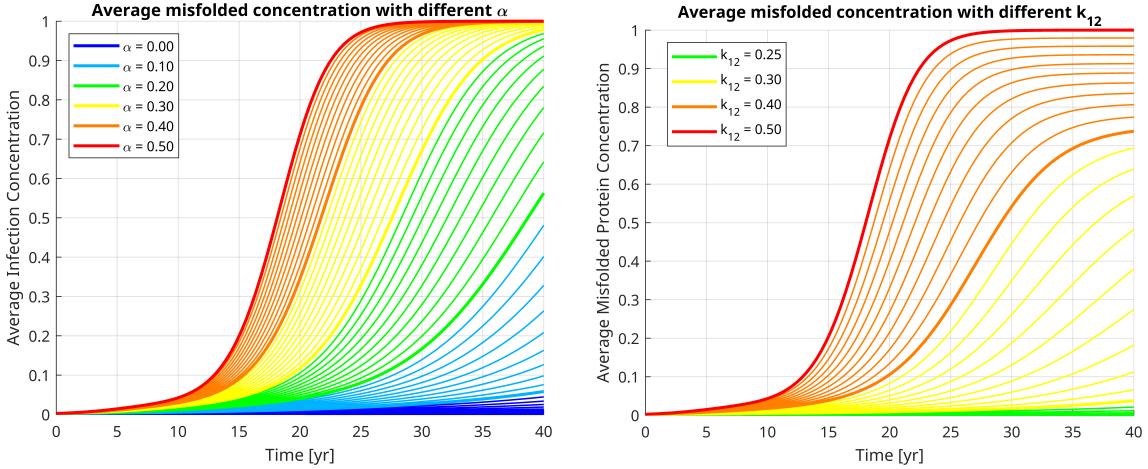
Come mostrato nei grafici sopra, la propagazione nel caso dinamico risulta più lenta e meno omogenea, soprattutto nelle fasi iniziali. Questo comportamento è coerente con l'ipotesi biologica secondo cui la connettività cerebrale degradata tipica dell'invecchiamento riduce la capacità del sistema di diffondere rapidamente agenti patogeni o proteine mal ripiegate.

Il ritardo della malattia con questo modello di invecchiamento del paziente è di pochi anni, questo perché seppur diminuendo la capacità di diffusione tra i nodi nel modello teorico avrei uno spread dell'infezione in rete infinito, nel modello integrativo esplicito che si è utilizzato invece questa velocità è troncata, ma bastano i primi passi (anche se più lenti nel modello con aging) per diffondere il seme della malattia in ogni regione del cervello e poi lasciarla propagare autonomamente.

3.4 Proposta di cura

Nei modelli matematici attualmente utilizzati per descrivere la propagazione di proteine mal ripiegate nel cervello, i trattamenti teorетici simulati si basano principalmente sulla riduzione dei parametri che controllano la velocità di diffusione o la conversione patologica.

Nel caso del modello **Fisher-Kolmogorov**, si interviene sul parametro α , che regola la velocità di crescita logistica dell'infezione. Come mostrato nel grafico seguente, ridurre α rallenta significativamente l'aumento della concentrazione media di infezione. Nel modello **eterodimero**, il parametro k_{12} rappresenta il tasso di conversione da proteina sana a mal ripiegata. Anche in questo caso, come mostrato in figura, una sua riduzione comporta una minore e più lenta diffusione della proteina patologica nel tempo.



Modello FK: andamento della concentrazione media per diversi valori del parametro di crescita α .

Modello eterodimero: concentrazione media di proteina mal ripiegata per diversi valori del parametro k_{12} .

Questi approcci appena analizzati, seppur efficaci, si focalizzano esclusivamente sulla modifica dei parametri biochimici all'interno dei modelli. Nel nostro lavoro, abbiamo invece esplorato un modello ibrido che tenesse conto della fisionomia del cervello anziano.

Il protocollo di trattamento che abbiamo implementato interviene contemporaneamente sulla *connettività sinaptica* e sul *tasso di crescita* dell'infezione ad ogni passo temporale Δt . In dettaglio, utilizzando il modello di *Fisher-Kolmogorov*:

1. Riduzione dinamica degli archi:

- Sia E il numero totale di archi attivi in un dato istante.
- Si estrae un intero

$$X \sim \text{Uniform}\{[0.2E], \dots, [0.5E]\}.$$

- Si ordinano tutti gli archi per peso crescente e si selezionano i X più forti: per ognuno di essi

$$A_{ij} \leftarrow \rho A_{ij}, \quad A_{ji} \leftarrow \rho A_{ji},$$

con $\rho = 0.2$.

2. Riduzione stocastica del tasso di crescita:

$$a \leftarrow a \times (0.9 + 0.1 U(0, 1)),$$

dove $U(0, 1)$ è un campione uniforme su $[0, 1]$. In questo modo il tasso logistico a varia ogni passo tra il 90% e il 100% del suo valore di partenza.

3. Integrazione numerica:

Ricalcolata la Laplaciana $L(t)$ della connettività modificata, si aggiorna lo stato $c(t)$ dell'infezione con uno schema di Forward-Euler:

$$\frac{dc}{dt} = -D L(t) c + a(t) c(1 - c), \quad c(t + \Delta t) = c(t) + \Delta t \frac{dc}{dt}.$$

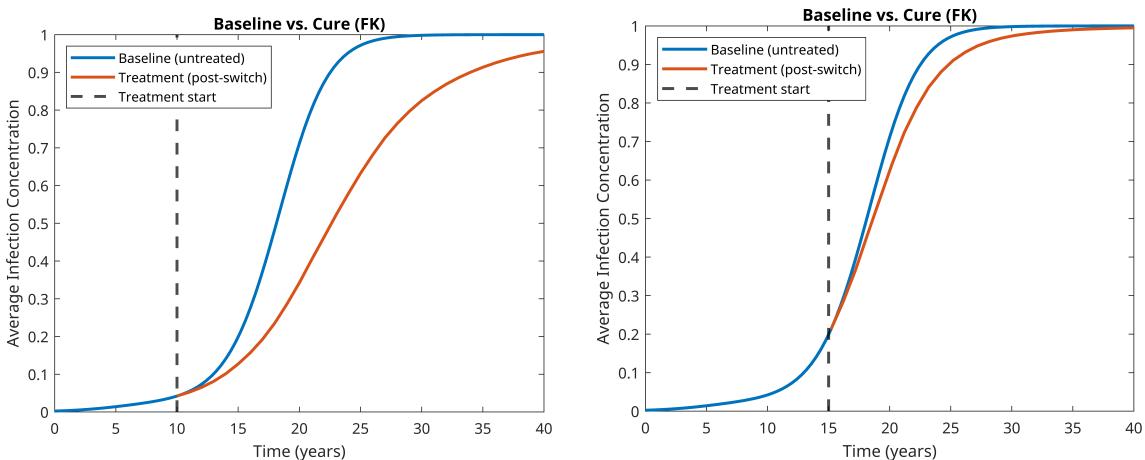
Parametri e dati utilizzati:

Parametri del modello dinamico - comuni e specifici		
Simbolo	Significato	Valore
Δt_{aging}	Passo temporale per invecchiamento	0.4
Δt_{treat}	Passo temporale per cura	1.0
n_{steps}	Numero totale di step temporali	40
ρ	Fattore di riduzione degli archi	0.20
t_{switch}	Tempo di inizio trattamento	10 oppure 15
t_{end}	Tempo di fine simulazione	30
$E_{\text{invecchiamento}}$	Archi modificati per step	$\mathcal{U}(0, \lceil 0.8E \rceil)$
E_{cura}	Archi modificati per step	$\mathcal{U}(\lfloor 0.2E \rfloor, \lceil 0.5E \rceil)$
a_{eff}	Tasso di crescita modificato (FK)	$a_{\text{eff}} \cdot \mathcal{U}(0.9, 1.0)$
k_{12}^{eff}	Costante di transizione modificata (Eterodimero)	$k_{12}^{\text{eff}} \cdot \mathcal{U}(0.9, 1.0)$

Dopo la diagnosi della malattia, si inizia un trattamento di cura teorico, che in questo caso prevede un passo temporale $\Delta t_{\text{treat}} = 1$, ovvero di 1 anno. Il modello da noi proposto può essere letto come un ciclo terapeutico, che prevede:

- **Elettroterapia selettiva :** Durante ogni intervallo Δt , il modello simula una riduzione delle strutture sinaptiche a maggiore carico patologico, agendo principalmente sulle connessioni sinaptiche con peso maggiore. Ciò rappresenta un'azione mirata di riduzione (ρ) delle strutture per limitare la crescita dell'infezione residua.
- **Terapia farmacologica:** Δt corrisponde al periodo tra due cicli di somministrazione del farmaco. In ciascun ciclo la sostanza attiva indebolisce transitoriamente il tasso di crescita locale a , mentre l'effetto cumulativo a lungo termine si riflette nella graduale diminuzione dei pesi delle vie di diffusione (A_{ij}).

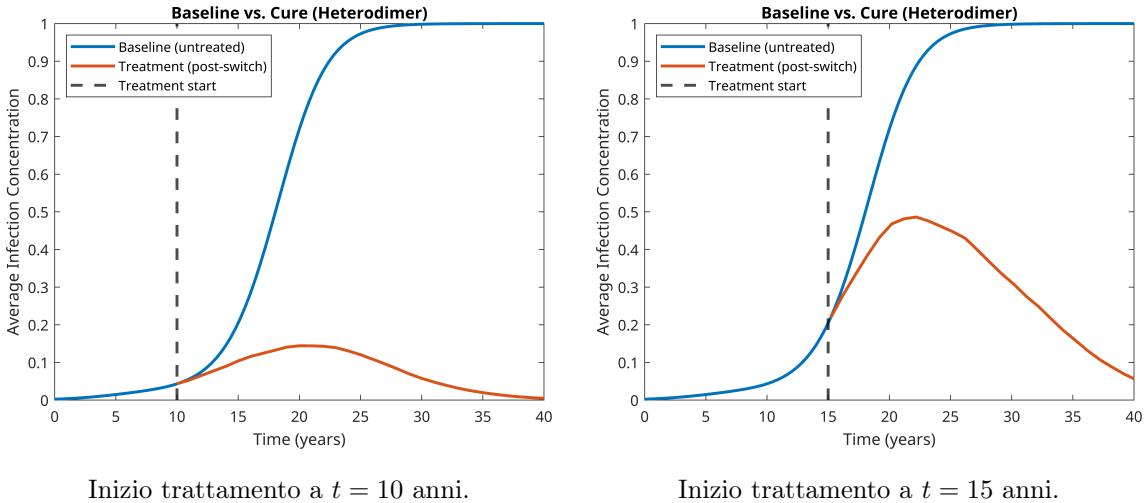
In entrambi i casi, l'accoppiamento di riduzione stocastica del tasso di crescita e frammentazione progressiva della rete simula l'azione ripetuta del trattamento nel tempo, permettendo di studiarne l'impatto sull'arresto o rallentamento della propagazione patologica.



Inizio trattamento a $t = 10$ anni.

Inizio trattamento a $t = 15$ anni.

Confronto tra la propagazione nel modello Fisher-Kolmogorov (FK) con trattamento iniziato in due momenti diversi.



Inizio trattamento a $t = 10$ anni.

Inizio trattamento a $t = 15$ anni.

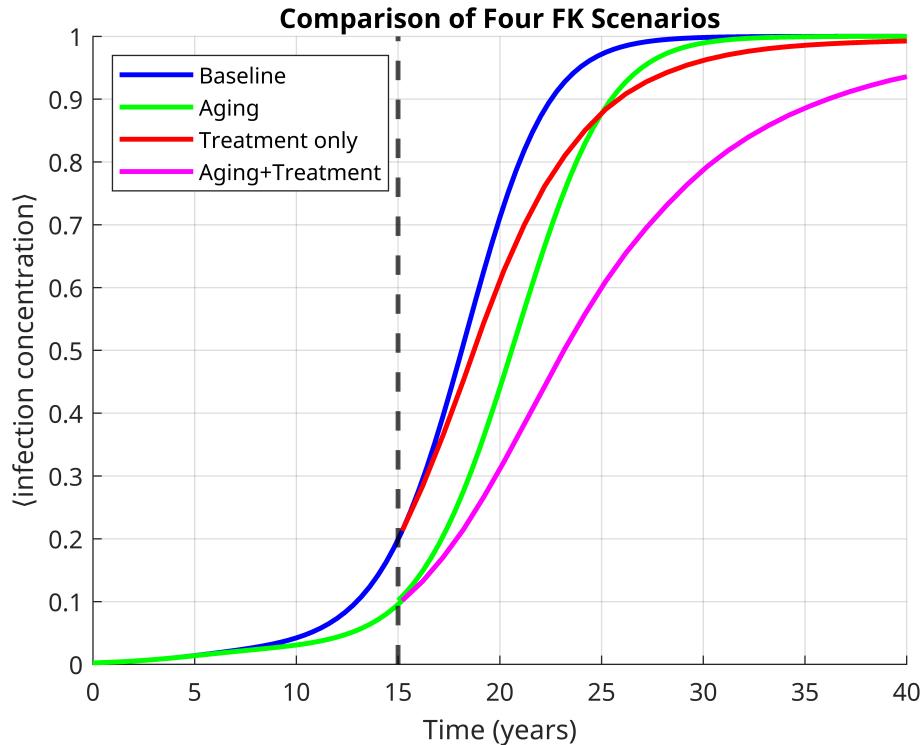
Confronto tra la propagazione nel modello Eterodimero con trattamento iniziato in due momenti diversi.

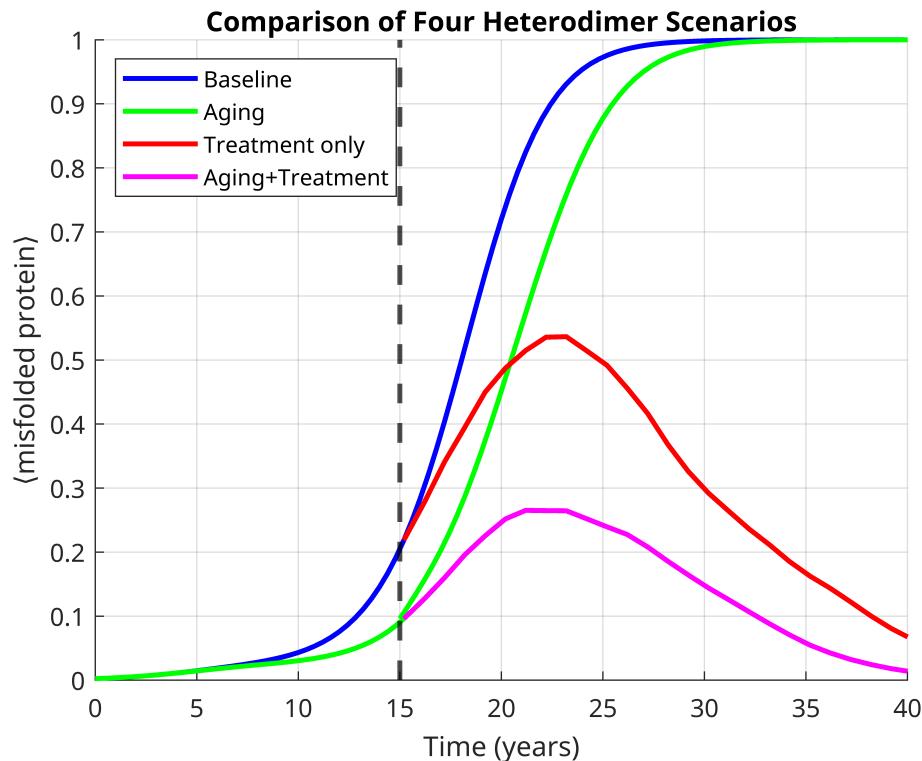
In entrambi i modelli, la curva blu rappresenta l'evoluzione senza trattamento, la curva arancione quella dopo l'introduzione della terapia.

Si osserva che un inizio precoce del trattamento (a 10 anni) comporta una riduzione molto più marcata dell'infezione media rispetto a un inizio più tardivo (a 15 anni).

3.5 Discussione finale dei risultati

Vengono riportati i quadri riassuntivi dell'evoluzione della malattia negli scenari di: Progressione standard, Progressione con invecchiamento, Progressione con cura, Progressione con cura ed invecchiamento.





Come atteso, la propagazione è più veloce nel caso *untreated* (baseline), seguito dal caso di *invecchiamento*, a cui in entrambi non viene applicata alcuna cura. Successivamente, nel caso di *treatment* la velocità di propagazione risulta significativamente rallentata, mentre nel caso *treatment+aging* l'effetto combinato di cura e processi di invecchiamento produce una propagazione ancora più contenuta.

È interessante notare che, pur mantenendo costanti i parametri di diffusione responsabili della generazione di proteine misfolded in entrambi i modelli (parametro a per il modello FK e parametro k_{12} per il modello Eterodimero), si osserva l'estinzione della malattia solo nel modello eterodimero, mentre nel modello Fisher–Kolmogorov l'infezione persiste. Questo succede poiché i due modelli hanno differenti capacità di rappresentare i processi di clearance e interazione molecolare. Infatti:

- Il modello eterodimero cattura meccanismi di degradazione delle proteine misfolded, favorendo l'estinzione del processo patologico.
- Il modello Fisher–Kolmogorov, basato su dinamiche di diffusione–reazione semplici, non include un meccanismo di clearance attiva, che gli impedisce di portare all'estinzione la malattia.

Di conseguenza, non entrambi i modelli possono essere considerati esaustivi per descrivere la patogenesi dell'Alzheimer; per migliorare la capacità predittiva del modello FK sarebbe opportuno introdurre termini addizionali di clearance attiva o retroazioni negative che simulino processi biologici di degradazione.

Va infine sottolineato che i risultati presentati sono realizzazioni di simulazioni stocastiche. Dato il carattere aleatorio del processo di propagazione, è naturale che si possano osservare variazioni tra una simulazione e l'altra. Questo riflette un comportamento realistico, poiché nella pratica clinica pazienti diversi possono reagire in modo differente alla stessa cura, e dunque il decorso della malattia può variare da persona a persona.

3.6 Materiale aggiuntivo

Tutti i codici, le simulazioni, le immagini e i dati utilizzati in questo lavoro sono disponibili pubblicamente nella seguente repository GitHub:

Brain-Network: <https://github.com/DavBazz00/Brain-Network->

La repository include i file MATLAB, i parametri utilizzati nei modelli, gli script per la generazione delle figure e un README esplicativo per facilitare la riproduzione degli esperimenti numerici.

Bibliografia

- [1] Sveva Fornari, Amelie Schäfer, Mathias Jucker, Alain Goriely, and Ellen Kuhl. Prion-like spreading of alzheimer's disease within the brain's connectome. *Journal of the Royal Society Interface*, 16(159):20190356, 2019.
- [2] Nicolai Franzmeier, Amir Dehsarvi, Anna Steward, Davina Biel, Anna Dewenter, Sebastian Niclas Roemer, Fabian Wagner, Mattes Groß, Matthias Brendel, Alexis Moscoso, Prithvi Arunachalam, Kaj Blennow, Henrik Zetterberg, Michael Ewers, and Michael Schöll. Elevated csf gap-43 is associated with accelerated tau accumulation and spread in alzheimer's disease. *Nature Communications*, 15(1):202, 2024.
- [3] Mario F. Mendez. Early-onset alzheimer disease and its variants. *Continuum (Minneapolis Minn)*, 25(1):34–51, 2019.
- [4] Gustavo A. Rodriguez, Geoffrey M. Barrett, Karen E. Duff, and S. Abid Hussaini. Chemogenetic attenuation of neuronal activity in the entorhinal cortex reduces a β and tau pathology in the hippocampus. *PLOS Biology*, 18(8):1–32, 2020.
- [5] Sebastian N. Roemer-Cassiano, Fabian Wagner, Lisa Evangelista, Boris-Stephan Rauchmann, Amir Dehsarvi, Anna Steward, Anna Dewenter, Davina Biel, Zeyu Zhu, Julia Pescoller, Mattes Gross, Robert Perneczky, Maura Malpetti, Michael Ewers, Michael Schöll, Martin Dichgans, Günter U. Höglner, Matthias Brendel, Sarah Jäkel, and Nicolai Franzmeier. Amyloid-associated hyperconnectivity drives tau spread across connected brain regions in alzheimer's disease. *Science Translational Medicine*, 17(782):eadp2564, 2025.
- [6] Jackson C. Thompson, Marselina Levis Rabi, Michelle Novoa, Kevin R. Nash, and Aurelie Joly-Amado. Evaluating the efficacy of levetiracetam on non-cognitive symptoms and pathology in a tau mouse model. *Biomedicines*, 12(12):2891, 2024.
- [7] Johannes Weickenmeier, Mathias Jucker, Alain Goriely, and Ellen Kuhl. A physics-based model explains the prion-like features of neurodegeneration in alzheimer's disease, parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 124:264–281, 2019.
- [8] Johannes Weickenmeier, Ellen Kuhl, and Alain Goriely. Multiphysics of prionlike diseases: Progression and atrophy. *Physical Review Letters*, 121(15):158101, 2018.
- [9] Mingrui Xia, Jinhui Wang, and Yong He. Brainnet viewer: A network visualization tool for human brain connectomics. *PLoS ONE*, 8(7):e68910, July 2013.