Modelli Matematici per le Scienze Biomediche (Prof M.C. Tesi)

A cosa può servire un modello matematico nelle scienze biomediche.
(Si veda ``Preface to the Third Edition" del testo: J.D. Murray: Mathematical biology, Vol. 1: An Introduction and Vol. 2: Spatial Models and Biomedical Applications, Springer, Third Edition (2002)).
Meccanismo della trasmissione di un segnale elettrico lungo un assone: action potential.
(Si veda il video https://en.wikipedia.org/wiki/Action_potential)

Primi tentativi di formulare un modello per la propagazione del potenziale elettrico lungo la membrana cellulare.
Equazioni differenziali autonome: introduzione allo studio qualitativo (diagramma di fase, stabilita').
Esempio: mappa logistica.
Studio qualitativo di alcuni modelli monodimensionali (per la trasmissione della tensione lungo la membrana cellulare) che si rivelano non rispondenti alla fisiologia.
(Si veda C. Mascia, E. Montefusco: Un invito alla Biomatematica. Equazioni differenziali ordinarie, Edizioni La Dotta, 2015).

Introduzione di un modello bidimensionale, ovvero di un sistema di 2 equazioni differenziali autonome non lineari.
Sistemi autonomi (bidimensionali): piano delle fasi, analisi qualitativa, studio della stabilita' per sistemi lineari, metodo di linearizzazione per sistemi non lineari.
(Si veda per esempio il Chapter 4 e 5 in L. Edelstein-Keshet: Mathematical Models in Biology - Reprint of the 1988 original. Classics in Applied Mathematics, 46. SIAM, Philadelphia, PA, 2005; oppure l'Appendix A del Vol I di J.D. Murray).
Analisi qualitativa del modello bidimensionale non lineare costruito in precedenza: il sistema linearizzato presenta un nodo stabile, che corrisponde allo stato di equilibrio del neurone: la stabilita' locale corrisponde alla risposta a segnali di piccola intensità' (che non riescono ad eccitare il neurone).

Il modello di Hodgkin-Huxley (sistema di 4 equazioni differenziali non lineari autonome): significato biologico delle variabili di controllo.
Ulteriori strumenti matematici: nullocline, Teorema della Varieta' Stabile/Instabile.
(Si veda per esempio il Chapter 5 in L. Edelstein-Keshet).
Analisi qualitativa del modello di Hodgkin-Huxley, eseguita da Fitzhugh tramite 2 riduzioni di ordine.
(Si veda per esempio il Chapter 8 in L. Edelstein-Keshet).
Prima riduzione (per tempi brevi, sist (1.3)): piano delle fasi veloce-lenta, vengono spiegate le prime osservazioni sperimentali, cioè la creazione del potenziale d'azione e l'effetto soglia relativo allo stimolo iniziale.
Seconda riduzione (sist (1.4): piano delle fasi variabile di eccitazione-variabile di richiamo, descrive le osservazioni fatte da H.-H. in modo migliore di (1.3).
(Si veda per esempio il Capitolo 4 paragrafo 2 in C. Mascia, E. Montefusco)

Importanza dei fenomeni ciclici nei sistemi viventi (natura ed esseri viventi): cicli e cicli limite.
Ulteriori strumenti matematici: indice di una curva. Insiemi omega-limite.
Teorema di Poincare'-Bendixson (sull'esistenza di cicli limite per un sistema di 2 equazioni).
Criteri negativi: criterio di Bendixon (dimostrato usando il teorema di Green).
(Si veda per esempio il Chapter 8 in L. Edelstein-Keshet).

Sistemi con nullocline "S-shaped". L'oscillatore di Van der Pool.
(Si veda per esempio il Chapter 8 in L. Edelstein-Keshet).
Il modello di Fitzhugh-Nagumo (sistema di 2 equazioni differenziali non lineari autonome): inizio analisi qualitativa.
Caso della corrente di input nulla e costante. Teorema sull'esistenza di un ciclo limite quando la corrente esterna e' costante: dimostrazione (fa uso del teorema di Poincare'-Bendixon).
(Si veda per esempio il Capitolo 4 paragrafo 3 in C. Mascia, E. Montefusco)

Il modello di Fitzhugh-Nagumo: introduzione di una corrente esterna periodica.
Teorema sull'esistenza di soluzioni periodiche con lo stesso periodo della corrente di input (fenomeno del phase-locking): dimostrazione (fa uso del teorema di punto fisso di Brouwer).
(Si veda per esempio il Capitolo 4 paragrafo 3 in C. Mascia, E. Montefusco)

Introduzione alla malattia di Alzheimer (AD).
Descrizione di un modello matematico su scala microscopica della AD.
Accenno ad un modello macroscopico.

(Si veda 4) e 6) in Bibliografia)

Introduzione alla omogenizzazione.
Legame tra modello microscopico e modello macroscopico della AD tramite tecniche di omogenizzazione (Prof. Silvia Lorenzani).
(Si veda 7) in Bibliografia)

Descrizione di un modello matematico su scala macroscopica della AD.
(Si veda 5) e 6) in Bibliografia)

BIBLIOGRAFIA

Testi/articoli di riferimento:
1) J.D. Murray: Mathematical biology, Vol. 1: An Introduction and Vol. 2: Spatial Models and Biomedical Applications, Springer, Third Edition (2002).

2) L. Edelstein-Keshet: Mathematical Models in Biology - Reprint of the 1988 original. Classics in Applied Mathematics, 46. SIAM, Philadelphia, PA, 2005.

3) C. Mascia, E. Montefusco: Un invito alla Biomatematica. Equazioni differenziali ordinarie, Edizioni La Dotta, 2015.

4) Y. Achdou, B. Franchi, N. Marcello and M.C. Tesi, A Qualitative Model for Diffusion and Aggregation of beta-Amyloid in Alzheimer's disease, Journal of Mathematical Biology 67 (2014),1369-1392.
Vedasi il file: Lavoro_2013.pdf

5) M. Bertsch, B. Franchi, N. Marcello, M.C. Tesi and A. Tosin, Alzheimer's disease: a mathematical model for onset and progression, Mathematical Medicine and Biology (2016) 00, 1–22
doi: 10.1093/imammb/dqw003
Vedasi il file: Lavoro_2016.pdf

6) M. Bertsch, B. Franchi, M.C. Tesi and A. Tosin, Microscopic and macroscopic models for the onset and progression of Alzheimer's disease, submitted for publication (2017).
Vedasi il file: Lavoro_2017.pdf

7) dispense prof Lorenzani.
Vedasi il file: lezione_Lorenzani.pdf

Testi/articoli per approfondimenti:
- Odell, G. M. (1980). Qualitative theory of systems of ordinary differential equations, including phase plane analysis and the use of the Hopf bifurcation theorem. In L. A. Siegel, ed., *Mathematical Models in Molecular and Cellular Biology.* Cambridge University Press, Cambridge.

- E.M. Izhikevich. Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability And Bursting. MIT Press, 2007.

- A.L. Hodgkin and A.F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. Journal of Physiology, 117:500–544, 1952.

- R. FitzHugh. Mathematical models of threshold phenomena in the nerve membrane. Bulletin of Mathematical Biology, 17 (4):257–278 1955.

- R. Fitzhugh. Theoretical Effect of Temperature on Threshold in the Hodgkin-Huxley Nerve Model. The Journal of General Physiology, 49(5):989–1005, 1966.

- R. FitzHugh. Mathematical models of excitation and propagation in nerve, chapter 1. McGraw-Hill Companies, 1969.

- Dennis J Selkoe and John Hardy. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years.
EMBO Molecular medicine (open access), march 2016.