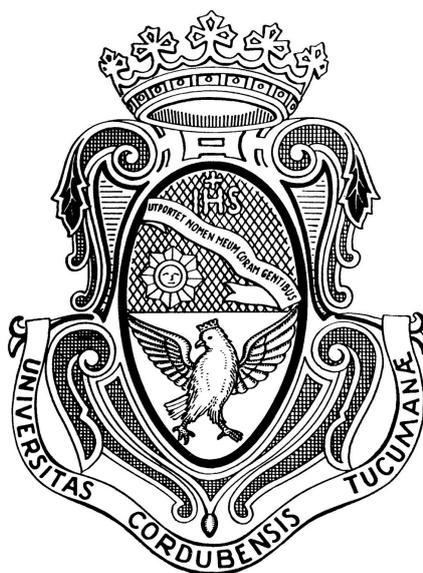


# ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS EN PROBLEMAS INVERSOS

ANDRÉS AGUSTÍN IGNACIO QUIROGA



Aplicaciones del Método Adjunto

Presentado ante la Facultad de Matemática, Astronomía y Física como parte de los requerimientos para la obtención del grado de Doctor en Matemática de la Universidad Nacional de Córdoba

Mayo 2014

DIRECTORA: Dra. Cristina V. Turner



Estimación de Parámetros en Problemas Inversos por Andrés Agustín Ignacio Quiroga se distribuye bajo una Licencia Creative Commons Atribución-CompartirIgual 2.5 Argentina.

Andrés Agustín Ignacio Quiroga: *Estimación de Parámetros en Problemas Inversos*, Aplicaciones del Método Adjunto , © FaMAF-UNC, Mayo 2014

A Alicia



## RESUMEN

---

En esta tesis se estudian problemas de optimización cuyas restricciones son ecuaciones en derivadas parciales parabólicas.

En el primer caso, en colaboración con el grupo de Física Médica de la FaMAF, se estima el coeficiente de difusión de la ecuación del calor, correspondiente a un problema de difusión. Dicho valor es necesario para realizar un chequeo detallado de los equipos de radiación ionizante, por ejemplo los equipos correspondientes a rayos X, de los centros de salud.

En los casos siguientes se estiman parámetros para modelos de invasión de tumores mediante el proceso de glicólisis. Este modelo matemático es un sistema no lineal de EDP de reacción y difusión. Aquí, el parámetro a recuperar, es el que está asociado a mortalidad de las células sanas como consecuencia del exceso de iones Hidrógeno, producido por el proceso de glicólisis. Este problema se resuelve tanto en una dimensión como en dos dimensiones.

Estos problemas se resolvieron usando el método adjunto y el método de elementos finitos, con adaptabilidad, para el tercer caso. Dada la complejidad de este último caso, también se usaron técnicas de paralelización computacional.

**Palabras claves:** Problemas Inversos; Optimización; Ecuaciones en Derivadas Parciales no lineales y lineales del tipo parabólico; Método de Elementos Finitos

**Clasificación:** 65J22; 65K10; 35K55; 65M70

## ABSTRACT

---

In this thesis optimization problems whose constraints are parabolic partial differential equations are studied. In the first case, in collaboration with the group of Física Médica of FaMAF, the diffusion coefficient of the heat equation, corresponding to an estimated diffusion problem. This value is necessary for a thorough equipment check of ionizing radiation, such as X-rays corresponding equipment of health centers.

In the following cases parameters for tumor invasion models are estimated by the process of glycolysis. This mathematical model is a nonlinear system EDP reaction and diffusion. Here, the parameter to be recovered, is one that is associated with death of healthy cells as a result of excess hydrogen ions produced by the process of glicólicos. This problem is solved both in one dimension and in two dimensions.

These problems were solved using the adjoint method and the finite element method, with adaptividad, for the third case. Given the complexity of this case, paralysis computational techniques were also used.

**Key Words:** Inverse Problems; Optimization; Non linear and linear partial differential equation of parabolic type; Finite Elements Method

**Classification:** 65J22; 65K10; 35K55; 65M70

## AGRADECIMIENTOS

---

A Ali, mis padres, hermanos, cuñados, sobrinos, y a la familia de Ali.

A Cristina y a Claudio.

A Germán, Damián y al resto del grupo: Elvio, Fernando, Juan, el otro Damián y el Andrés "original".

A mi comisión asesora Andrés, Tomas y Uriel.

A los chicos de la oficina Fredy, Mariana, Romina y Eze.

A los de la oficina de al lado Javier, Raul, Lucas, Emilia y Pablo.

A Aure, Romi, Silvina, Yami, Sergio, José y Mauro.

A Nancy y Claudia, del CIEM, Celeste y Patricia, de posgrado.

A los pequeños: Rami, Gon, Tefi, Mari, Manu y Guille.

A los de la guardia: Luis, Cristian, Pablo, Natalia y el resto.

A los que están en Bariloche, pero se sienten cerca: Virginia, Mayte, Martha, Vero y los que me olvido del CRUB; Marce, Gonza, Richard, Ale y Vero; Natalia, Pablo, Fede, Daniela y el resto de los integrantes de MECOM.

Al CONICET, Secyt-UNC y al FaMAF.

Al Establecimiento "10 Hermanos".

A todos ustedes gracias, sin todos ustedes esto hubiese sido muy tedioso.



## ÍNDICE GENERAL

---

1	INTRODUCCIÓN	1	
1.1	Una aplicación para la caracterización de materiales	1	
1.2	Aplicaciones biológicas	5	
2	MÉTODOS DE MINIMIZACIÓN	9	
2.1	Preliminares	9	
2.2	Optimización	10	
2.3	Minimización	12	
2.4	Búsqueda lineal.	12	
2.4.1	Regla de Armijo.	12	
2.4.2	Regla de Wolfe.	13	
2.5	Métodos de Orden Superior.	14	
2.5.1	Métodos Quasi-Newton	15	
2.5.2	Regiones de Confianza	17	
2.6	Caso particular	20	
3	SOLUCIONES DE EDP	21	
3.1	Espacios de Sobolev	21	
3.1.1	Espacio de Sobolev para EDP parabólicas	22	
3.2	Formulación Variacional	23	
3.2.1	Formulación de Galerkin	24	
3.3	El Método de Elementos Finitos.	26	
3.3.1	Análisis del Error	27	
3.4	Adaptividad	29	
3.4.1	Marcar	29	
3.4.2	Refinar	30	
3.5	Ecuaciones Parabólicas	31	
3.6	Método de separación o Splitting	32	
3.6.1	Operador Splitting Analítico	32	
3.6.2	Operador de splitting multiescala	33	
4	CARACTERIZACIÓN DE MATERIALES	35	
4.1	Formulación Matemática	35	
4.2	La Minimización	36	
4.2.1	Problemas de memoria computacional	38	
4.3	Resultados Numéricos	39	
4.3.1	Estabilidad del método	39	
4.3.2	Resultados	40	
5	MODELO DE INVASIÓN MEDIANTE LA ACIDIFICACIÓN DEL MEDIO	47	
5.1	Nociones preliminares sobre el modelo.	47	
5.1.1	Adimensionalización del sistema de EDP.	49	
5.1.2	Condiciones iniciales y de borde.	49	
5.2	Forma Variacional del problema directo.	50	
5.3	Formulación del problema de minimización.	51	

5.4	Cálculo de la derivada del funcional.	53
5.5	Desarrollo de un algoritmo para resolver el problema de minimización.	54
5.6	El caso unidimensional	55
5.6.1	Experimentos numéricos.	55
5.7	El caso 2D	59
5.7.1	Solución del problema directo	61
5.7.2	Resolución el problema adjunto	62
5.7.3	Resolución del problema de minimización.	62
5.7.4	Experimentos numéricos	62
6	TRABAJOS FUTUROS	71
6.1	Parámetros dependientes del dominio	71
6.2	Parámetros dependientes del tiempo	75
6.3	Calculo del Hessiano para problemas parabólicos	75
	<b>APÉNDICES</b>	<b>79</b>
A	CÁLCULOS	81
A.1	Cálculo de la ecuación adjunta	81
A.2	Cálculo de la derivada del funcional	83
B	ASPECTOS COMPUTACIONALES DE ESTOS CALCULOS	85
B.1	Cálculos correspondietes a las funciones base	85
B.2	Cálculo de las matrices	86
B.3	Cálculo de las matrices del capitulo 2	87
B.3.1	Problema directo	87
B.3.2	Problema adjunto	90
B.3.3	Expresiones de la derivadada	91
B.4	Estimación a Posteriori	92
	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>95</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

---

Figura 1	Imágenes de Dosímetros de Fricke gel [36]	2
Figura 2	Dosímetro de Fricke gel antes de ser irradiado (izquierda) y luego de ser irradiado (derecha).	3
Figura 3	Imágenes de densidad óptica.	3
Figura 4	Detalle de dosímetro irradiado.	4
Figura 5	Una microfotografía de la interfaz tumor-huésped de carcinomas de célula humanas de la cabeza y el cuello [18].	7
Figura 6	Búsqueda lineal de Armijo.	13
Figura 7	Búsqueda lineal de Wolfe.	14
Figura 8	Radio del círculo inscrito y del círculo circunscripto sobre el triángulo $K$ , $\rho_K$ y $h_K$ , respectivamente.	27
Figura 9	Función base $\eta_i$ sobre un dominio $\Omega$	27
Figura 10	Los refinamientos <i>red</i> , <i>green</i> y <i>blue</i> . Las líneas punteadas son las nuevas aristas.	30
Figura 11	Discretización temporal del método splitting, arriba, analítico, abajo, multiescala, [16, Section 2].	33
Figura 12	Gráfico de la función $\chi(t)$ , con $M = 2000$	38
Figura 13	Gráficos de los error relativos para los diferentes experimentos.	40
Figura 14	Gráficos de los error relativo para los experimentos con Electrones	42
Figura 15	Gráfico del error relativo para los experimentos con Fotones.	42
Figura 16	Gráfico de la diferencia entre $\hat{u}(\cdot, t)$ y $u(\cdot, t)$ (arriba el primer método, abajo el segundo), para el caso de electrones.	43
Figura 17	Gráfico de la diferencia entre $\hat{u}(\cdot, t)$ y $u(\cdot, t)$ (arriba el primer método, abajo el segundo), para el caso de F-C.	44
Figura 18	Gráfico de la diferencia entre $\hat{u}(\cdot, t)$ y $u(\cdot, t)$ (arriba el primer método, abajo el segundo), para el caso de F-R.	45
Figura 19	Dominio para el caso 2D.	50
Figura 20	Un gráfico del flujo de $H^+$ , alrededor del tumor, usando vectores generados por la distribución de pH alrededor del tumor, [19, Figure 4].	52

Figura 21	Densidad de células sanas, tumorales y excesos de concentración de iones $H^+$ para $t = 20$ en termino de la variable $x$ . 57	
Figura 22	El funcional $\tilde{J}$ para $\hat{u}_3$ generado con $\hat{\delta}_1 = 12.5$ . 58	
Figura 23	Gráfico de $\bar{\delta}_1$ y su desviación estándar. En azul son los correspondientes a $\hat{\delta}_1 = 0.5$ ; en rojo $\hat{\delta}_1 = 4$ ; en verde $\hat{\delta}_1 = 12.5$ y en magenta $\hat{\delta}_1 = 16$ . 60	
Figura 24	En esta figura graficamos en 3D la densidad mayor que 0.3, del tumor y de las células sanas y su proyección sobre el plano $(x, y)$ , para $\delta_1 = 12.5$ y $t = 10$ . Marcamos el gap. 60	
Figura 25	Mallas sobre las que se resuelve el problema directo, para $t \in [0, 10]$ . 64	
Figura 26	Graficos de la densidad de células sanas, (a) y (b); células tumorales, (c) y (d); y exceso de iones $H^+$ , (f) y (g), para diferentes mallas espaciales. 65	
Figura 27	El funcional $\tilde{J}$ para $\hat{u}_3$ generado con $\hat{\delta}_1 = 12.5$ . 66	
Figura 28	Graficos correspondientes a la ejecución del problema directo. 67	
Figura 29	Gráfico de los valor de $\bar{\delta}_1$ y su desviación estándar. En azul son los correspondientes a $\hat{\delta}_1 = 4$ ; en rojo $\hat{\delta}_1 = 12.5$ y en verde $\hat{\delta}_1 = 16$ . 69	

## ÍNDICE DE TABLAS

---

Tabla 1	Experimentos sin perturbación 40	
Tabla 2	Experimento 3 ( $\sigma = 0$ ), experimento 5 ( $\sigma = 0.01, 0.05, 0.1, 0.15$ ), para el centro de masa desplazado 1 píxel. 40	
Tabla 3	Experimento 3 ( $\sigma = 0$ ), experimento 5 ( $\sigma = 0.01, 0.05, 0.1, 0.15$ ), para el centro de masa desplazado 2 píxeles. 41	
Tabla 4	Experimento 3 ( $\sigma = 0$ ), experimento 5 ( $\sigma = 0.01, 0.05, 0.1, 0.15$ ), para el centro de masa desplazado 3 píxeles. 41	
Tabla 5	Experimento 4 41	
Tabla 6	Resultado de los experimentos 41	
Tabla 7	Valor de los parámetros usados en [18]. 48	
Tabla 8	Experimentos para valores aleatorios de $\delta_1^0$ 58	
Tabla 9	Experimentos para $\hat{\delta}_1 = 0.5$ 59	

Tabla 10	Experimentos para $\hat{\delta}_1 = 4$	59
Tabla 11	Experimentos para $\hat{\delta}_1 = 12.5$	61
Tabla 12	Experimentos para $\hat{\delta}_1 = 16$	61
Tabla 13	error <i>a posteriori</i> del Algoritmo 8.	62
Tabla 14	Experimentos para dato $\delta_1^0$ inicial dado de forma aleatoria.	68
Tabla 15	Experimentos para $\hat{\delta}_1 = 4$	68
Tabla 16	Experimentos para $\hat{\delta}_1 = 12.5$	69
Tabla 17	Experimentos para $\hat{\delta}_1 = 16$	69



## INTRODUCCIÓN

---

La estimación de parámetros es una técnica matemática ampliamente utilizada en biología, física e ingeniería. En biología se utiliza para conocer, por ejemplo, cierta característica de un parámetro poblacional; en física, se utiliza para determinar valores asociados a modelado de procesos físicos, por ejemplo.

Desde el punto de vista matemático este tipo de problemas se pueden resolver de una forma estadística o bien determinista. Este trabajo se centra en este último punto de vista, particularmente cuando los problemas a los que se quiere aplicar esta técnica dependen del espacio y del tiempo.

A fin de introducir la problemática concreta, primero se procede a enunciar los dos problemas centrales que componen esta tesis. Si el lector está interesado en los resultados obtenidos, entonces los capítulos 4 y 5 son sus pasos siguientes. En cambio, si desea conocer las herramientas matemáticas utilizadas para resolver el problema de estimación de parámetros, el capítulo 2 detalla estas teorías. El capítulo 3 se centra en el método utilizado para resolver, de forma numérica, las ecuaciones matemáticas que modelan los problemas expuestos a continuación. Por último, el capítulo 6 presenta algunos temas tratados durante la elaboración de la tesis, pero que no dieron los resultados esperados.

### 1.1 UNA APLICACIÓN PARA LA CARACTERIZACIÓN DE MATERIALES

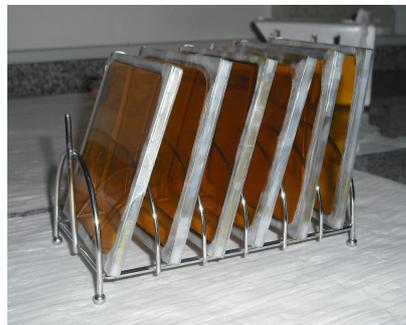
En la actualidad la radiación ionizante cuenta con numerosas aplicaciones beneficiosas para el ser humano. Con ella se pueden realizar una variedad de diagnósticos, por ejemplo las técnicas asociadas a la radiología, Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT), Imaged Guided Radiation Therapy (IGRT) o cirugía estereotáxica. También se utiliza la radiación ionizante para tratamiento médico, por ejemplo la Radioterapia (ya sea con fotones o con electrones) y además se encuentran en desarrollo terapias no convencionales, como lo son la terapia con iones pesados u otro tipo de hadrones como Boron Neutron Capture Therapy (BNCT), que intrínsecamente son de mayor complejidad que la radioterapia convencional.

Dada la utilidad que se le da a la radiación ionizante y las nuevas técnicas que se encuentran en desarrollo, los requerimientos para los sistemas de control se vuelven más exigentes.

Comercialmente existen disponibles diversos instrumentos de medición capaces de, ya sea directa o indirectamente, realizar chequeos del funcionamiento de los equipos empleados en medicina que involucran el uso de radiación ionizante. Sin embargo, cada uno de ellos posee ventajas y desventajas, siendo la mejor opción aplicar una combinación de los diferentes sistemas dosimétricos. Los sistemas comerciales actuales difícilmente consiguen, en un sentido estricto, la equivalencia de tejido (imitar el tejido humano en lo que refiere a propiedades de absorción/dispersión de radiación ionizante) del material sensible del detector.

La técnica dosimétrica de Fricke Gel es una de las más prometedoras [36], ya que consiste en un dosímetro tejido equivalente, es decir que emula las características del tejido humano, con posibilidad de diferentes técnicas de análisis, permite realizar determinaciones bidimensionales de dosis absorbida con alta resolución y posee capacidad de determinar distribuciones tridimensionales de dosis absorbida de manera intrínsecamente continua.

El dosímetro de Fricke es un dosímetro químico, es decir, a partir de cambios químicos en la materia producidos por la interacción con la radiación ionizante que le incide, permite cuantificar directa o indirectamente la energía absorbida en el medio. Para obtener información espacial de la distribución de dosis absorbida en el medio, se incorpora la solución de Fricke a una matriz de gel.



(a) Dosímetros de Fricke gel.



(b) Detalle.

Figura 1: Imágenes de Dosímetros de Fricke gel [36]

El principio de funcionamiento del dosímetro de Fricke gel consiste en la conversión del óxido ferroso ( $\text{Fe}^{+2}$ ) en óxido férrico ( $\text{Fe}^{+3}$ ), a partir de la energía depositada en el medio en cuestión, por la radiación ionizante incidente.

Existen diferentes técnicas de análisis de las muestras irradiadas de Fricke gel, siendo la más conveniente las que implican métodos de análisis óptico (2D y tomografía).



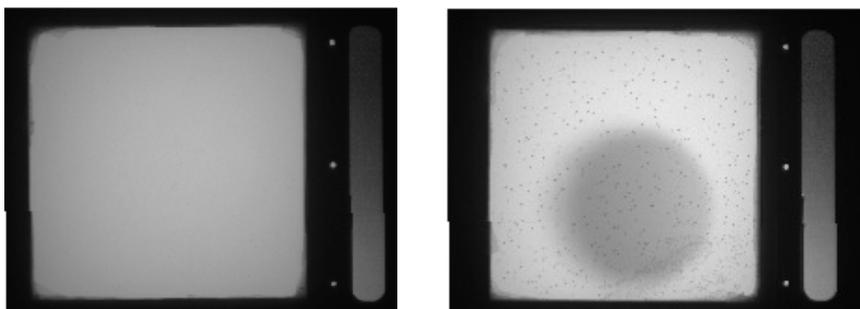
Figura 2: Dosímetro de Fricke gel antes de ser irradiado (izquierda) y luego de ser irradiado (derecha).

Para emplear medios ópticos en el análisis de los dosímetros de Fricke gel, se le incorpora al material sensible un marcador (Xylenol Orange), que se acumula en aquellas regiones en donde hay mayor concentración de iones de óxido ferroso (figura 2). La presencia de este marcador hace que el material sensible presente picos de absorción en el rango de longitudes de onda de la luz visible. De esta manera es posible implementar mecanismos que determinen distribuciones bidimensionales de la dosis absorbida, por medio de transmisión de luz visible. Así también, por medio de mecanismos complejos, es viable realizar tomografías ópticas de las muestras, permitiendo una reconstrucción en 3D de la dosis absorbida.

A partir de la medición de la intensidad  $I$  de las imágenes por transmisión óptica, la Diferencia de Densidad Óptica (DDO) se calcula con:

$$DDO = \log_{10} \frac{I_a}{I_d}$$

donde  $I_a$  e  $I_d$  refiere a la intensidad de las imágenes de los dosímetros antes (Figura 3 (a)) y después de ser expuestos a la radiación ionizante (Figura 3 (b)).



(a) Dosímetro antes de ser irradiado.

(b) Dosímetro luego de ser irradiado.

Figura 3: Imágenes de densidad óptica.

Entonces, es posible establecer cual es la dosis absorbida,  $D$ , en el material sensible del dosímetro. Finalmente, luego de aplicar la corrección por offset, se obtiene la dosis  $D(i, j)$  en el píxel  $(i, j)$ , a partir de la intensidad de las imágenes por transmisión óptica de las muestras de Fricke gel.

Al encontrarse en una solución acuosa (matriz de gel), los iones de oxido férrico poseen una cierta libertad para desplazarse en el espacio, es decir que los iones de óxido férrico difunden en el gel. Empíricamente dicho fenómeno se observa, principalmente, por una reducción de la intensidad óptica y, en menor medida, por el aumento del área de la mancha más oscura (Figura 4).

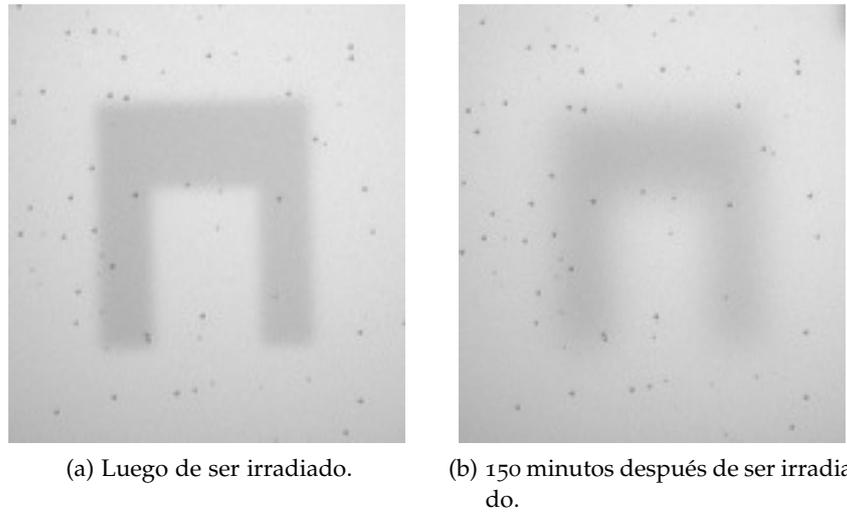


Figura 4: Detalle de dosímetro irradiado.

A fin de poder realizar un chequeo detallado del equipo de radiación ionizante, es preciso conocer al menos una aproximación del valor con el cual los iones de oxido ferrico se desplazan. Este valor se puede estimar mediante el modelado matemático de este proceso y usando la información de laboratorio, es decir las imágenes por transmisión óptica.

Dado que los procesos difusivos se pueden modelar matematicamente mediante la ecuación del calor:

$$\frac{\partial u}{\partial t} - D \Delta u = 0, \quad \text{en } \Omega \times [0, T] \quad (1.1.1)$$

$$D \frac{\partial u}{\partial \eta} = 0, \quad \text{en } \delta\Omega \times [0, T] \quad (1.1.2)$$

$$u(x, 0) = u^0(x), \quad \text{en } \Omega \quad (1.1.3)$$

donde  $D > 0$  es el parámetro que queremos recuperar, el cual se llama *Coefficiente de Difusión*,  $x \in \Omega$  representa la posición espacial sobre la matriz de gel ( $\Omega$ ) y  $0 \leq t \leq T < \infty$  es el tiempo que dura el experimento,  $u = u(x, t)$  representa la diferencia de densidad óptica

en la posición  $x$  a tiempo  $t$  y  $u^0(x)$  es la condición inicial, para la cual consideramos la primer imagen tomada luego de irradiar la muestra.

Una de las técnicas utilizadas para estimar el coeficiente de difusión consiste en reducir a una dimensión la ecuación (1.1.1)-(1.1.3) y tomar como información perfiles de la matriz de gel [34]. Sin embargo esta aproximación no es buena, dado que se deben hacer hipótesis sobre el medio, por ejemplo homogeneidad del medio, lo cual no siempre es correcto.

En esta tesis se propone un método en el cual no se pierde la propiedad espacial de la difusión. Para ello se considera la ecuación del calor (1.1.1)-(1.1.3) y como información se consideran la imagen de diferencia de densidad óptica. Para ello definimos un funcional  $J$  que nos da una idea de cuán parecidas son la solución  $u$  de la ecuación del calor (1.1.1)-(1.1.3) para un  $D$  dado, y la imagen de diferencia de densidad óptica  $\hat{u}$ ; a dicho funcional lo escribimos como:

$$J(u, D) = \frac{1}{2} \int_0^T \int_{\Omega} [u(x, t) - \hat{u}(x, t)]^2 dx dt.$$

Esta metodología implica un enfoque más preciso del proceso físico de difusión y por lo tanto una mejor aproximación del valor  $D$  buscado. Estos resultados preliminares fueron presentados en *XIV International symposium on solid state dosimetry*. Los resultados correspondientes a este trabajo se encuentran en el Capítulo 4.

## 1.2 APLICACIONES BIOLÓGICAS

El cáncer es una de las mayores causas de muerte en el mundo aunque la actividad médica ha dado buenos resultados en algunas patologías. Un gran esfuerzo económico y de recursos humanos se dedica, con salidas exitosas, para la investigación del cáncer, [2, 3, 8, 7, 13, 9].

Algunos comentarios sobre la importancia de los modelos matemáticos en el cáncer se puede encontrar en la literatura. En [7] los autores dicen "Cancer modelling has, over the years, grown immensely as one of the challenging topics involving applied mathematicians working with researchers active in the biological sciences. The motivation is not only scientific as in the industrial nations cancer has now moved from seventh to second place in the league table of fatal diseases, being surpassed only by cardiovascular diseases." ("El modelado de cáncer, a lo largo de los años, crecido enormemente como uno de los temas más desafiantes relacionados con la matemática aplicada y la investigación activa en las ciencias biológicas. La motivación no es sólo científica como en las naciones industrializadas el cáncer se ha trasladado del séptimo al segundo lugar en la tabla de clasificación de las enfermedades fatales, siendo superada sólo por las enfermedades cardiovasculares").

Utilizamos en este trabajo el análisis matemático propuesto por Gatenby y Gawlinski [18] que apoya la hipótesis de la invasión mediante

ácido, la cual se modela matemáticamente como un sistema de EDP de reacción-difusión en la escala de los tejidos, que describe la distribución espacial y evolución temporal de tejido tumoral, el tejido normal, y el exceso de concentración de iones  $H^+$ .

El modelo predice un gradiente de pH que se extiende desde la interfaz del tumor-huésped. El efecto de los parámetros biológicos críticos para el control de esta transición es verificado por observaciones experimentales y clínicas [25].

En [18] el modelo de invasión tumoral propuesto por los autores intenta encontrar un mecanismo común subyacente por el cual los cánceres primarios y metastásicos invaden y destruyen los tejidos normales. No se modelan los cambios genéticos que dan lugar a la transformación ni buscan entender las causas de estos cambios. Del mismo modo, no intentan modelar las características morfológicas a gran escala de tumores, tales como la necrosis central. Se concentran en las interacciones de la población a escala microscópica que se producen en la interfase tumor-huésped, basándose en que estos procesos influyen fuertemente en las manifestaciones clínicamente significativas de cáncer invasivo.

Específicamente, los autores plantean la hipótesis de que la reversión inducida por la transformación de tejido neoplásico a las vías metabólicas glucolíticas primitivas, con aumento resultante de la producción de ácido y la difusión del ácido en el tejido sano circundante, crea un microambiente peritumoral en el que las células tumorales sobreviven y proliferan, mientras que las células normales no. La secuencia temporal es: (a) alta concentración de iones  $H^+$  en los tumores se extiende, por difusión química, como un gradiente en el tejido normal adyacente y la exposición de estas células normales a pH intersticial tumoral; (b) las células normales inmediatamente adyacentes al borde del tumor son incapaces de sobrevivir en este ambiente crónicamente ácido, y (c) la pérdida progresiva de capas de células normales en la interfase tumor-huésped facilita la invasión tumoral. Los elementos clave de este mecanismo de invasión tumoral son bajo pH intersticial de los tumores debido a un metabolismo primitivo y reducción de la viabilidad de tejido normal en un entorno de pH favorable para el tejido tumoral.

Estas ecuaciones del modelo dependen sólo de un pequeño número de parámetros celulares y subcelulares. El análisis de las ecuaciones muestra que el modelo predice una transformación de un tumor benigno a uno que es agresivamente invasivo, mediante una combinación de los parámetros del modelo.

La dinámica y la estructura de la interfaz de tumor-huésped en los cánceres invasivos se muestran controlando los mismos parámetros biológicos que generan la transformación de crecimiento benigno a maligno. Un espacio intersticial hipocelular (gap), como se puede ver

en la figura 5 [18, Figure 4a], se puede producir en algunos tipos de cáncer.

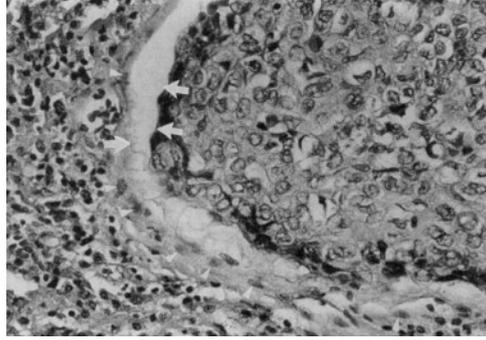


Figura 5: Una microfotografía de la interfaz tumor-huésped de carcinomas de célula humana de la cabeza y el cuello [18].

En este problema se estima el parámetro que representa la influencia destructiva del exceso de iones  $H^+$  en el tejido sano. Mediante la técnica *fluorescence ratio imaging microscopy*, es posible obtener datos sobre la concentración de iones hidrógeno [25].

El modelo matemático de interfase tumor-huésped basado en la hipótesis de invasión mediante acidificación del medio esta dada por las siguientes EDP:

$$\frac{\partial N_1}{\partial t} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{K_1}\right) - d_1 L N_1, \quad (1.2.1)$$

$$\frac{\partial N_2}{\partial t} = r_2 N_2 \left(1 - \frac{N_2}{K_2}\right) + \operatorname{div} \left( D_{N_2} \left(1 - \frac{N_1}{K_1}\right) \nabla N_2 \right), \quad (1.2.2)$$

$$\frac{\partial L}{\partial t} = r_3 N_2 - d_3 L + D_{N_3} \Delta L, \quad (1.2.3)$$

donde las variables están en el dominio  $\Omega \times [0, T]$ . Estas ecuaciones determinan la distribución espacial y la evolución temporal de las tres “especies” que intervienen:  $N_1(x, t)$ , la densidad del tejido sano;  $N_2(x, t)$ , la densidad de tejido neoplásico; y  $L(x, t)$ , el exceso de concentración de iones  $H^+$ . Las unidades de  $N_1$  y  $N_2$  son células/cm<sup>3</sup> y el exceso de concentración de iones  $H^+$  está expresada en mol (M),  $x$  y  $t$  son la posición (en cm) y el tiempo (en segundos), respectivamente.

Al igual que en el problema anterior definimos un funcional  $J$  que representa la diferencia entre la solución  $L$  de (5.1.1)-(5.1.3) y el exceso de concentración de iones  $H^+$  obtenidos mediante la técnica de “fluorescence ratio imaging microscopy”.

En el Capítulo 5 se resuelve este problema para el caso unidimensional y el caso bidimensional. Los resultados obtenidos se pueden ver en [32, 31].



## MÉTODOS DE MINIMIZACIÓN

## INTRODUCCIÓN

Es preciso destacar que la obtención de los parámetros por medio de la minimización de la función objetivo  $\tilde{J}$  es en general un proceso iterativo que requiere el valor de la derivada  $\tilde{J}'$ . Se sabe [28] que los algoritmos basados en métodos tipo gradiente requieren evaluar el gradiente del funcional. Una de las ventajas más importantes de evaluar el gradiente mediante el método adjunto es que requiere resolver el problema directo y adjunto sólo una vez por cada iteración, independientemente del número de variables de inversión. Este método es menos costoso (en términos computacionales) que el enfoque de sensibilidad [20] en el cual el problema directo se resuelve muchas veces por iteración.

## 2.1 PRELIMINARES

**DEFINICIÓN 1** Sea  $J : U \subset X \mapsto Y$  un operador entre espacios de Banach  $Y, X$  y  $U \neq \emptyset$

- $J$  se dice *Direccionalmente Diferenciable* en  $x \in U$  si el límite

$$DJ(x)(d) = \lim_{t \rightarrow 0^+} \frac{J(x + td) - J(x)}{t} \in Y$$

existe para todo  $d \in X$ . En este caso,  $DJ(x)(d)$  se llama *Derivada Direccional de  $J$  en  $x$  en la dirección  $d$*

- $J$  se llama *Gâteaux Diferenciable* en  $x \in U$  si  $J$  es *direccionalmente diferenciable* en  $x$  y su derivada direccional  $J' : d \mapsto DJ(x)(d) \in Y$  es *acotada y lineal*.
- $J$  se dice *Fréchet Diferenciable* en  $x \in U$  si  $J$  es *Gâteaux diferenciable* en  $x$  y se verifica que

$$\|J(x + d) - J(x) - J'(x)d\|_Y = o(\|d\|_X) \quad \forall \|d\|_X \rightarrow 0$$

- Si  $J$  es *Direccionalmente, Gâteaux ó Fréchet Diferenciable* para todo  $x \in V$ ,  $V \subset U$  abierto, entonces diremos que  $J$  es *Direccionalmente, Gâteaux ó Fréchet Diferenciable* en  $V$ , *respectivamente*.

Más definiciones y algunas propiedades pueden hallarse en [20] pp. 50-51.

Por último enunciamos el teorema de la función implícita, al cual haremos referencia en la próxima sección.

**Teorema 2.1.1** Sean  $X, Y$  y  $Z$  espacios de Banach y sea  $J : G \rightarrow Z$  continuamente Fréchet diferenciable, con  $G \subset X \times Y$  abierto. Sea  $(\bar{x}, \bar{y}) \in G$  tal que  $J(\bar{x}, \bar{y}) = 0$  y  $J_y(\bar{x}, \bar{y})$  es lineal y acotado con inversa acotada.

Entonces existe una vecindad  $U_X(\bar{x}) \times U_Y(\bar{y}) \subset G$  de  $(\bar{x}, \bar{y})$  y una única función continua  $w : U_X(\bar{x}) \rightarrow Y$  tal que

1.  $w(\bar{x}) = \bar{y}$ ,
2. para todo  $x \in U_X(\bar{x})$  existe un único  $y \in U_Y(\bar{y})$  tal que  $J(x, y) = 0$ , con  $y = w(x)$ .

Es más, el mapeo  $w : U_X(\bar{x}) \rightarrow Y$  es continuamente Fréchet diferenciable con derivada

$$w'(x) = J_y(x, w(x))^{-1} J_x(x, w(x)).$$

Una prueba de este teorema puede hallarse en [38], teorema 4.B.

## 2.2 OPTIMIZACIÓN

Consideramos un problema de optimización

$$\begin{aligned} & \underset{u, p}{\text{minimizar}} && J(u, p), \\ & \text{sujeto a} && E(u, p) = 0, \\ & && p \in U_{\text{ad}} \subset U. \end{aligned} \tag{2.2.1}$$

donde  $J : Y \times U \rightarrow \mathbb{R}$  es la función objetivo,  $E : Y \times U \rightarrow W$  es una ecuación en derivadas parciales (EDP),  $Y, U, W$  son espacios de Banach.

La existencia de solución del problema (2.2.1) puede garantizarse si se cumplen las siguiente hipótesis, según [11, 21, 20]:

- H1)  $U_{\text{ad}}$  es un subconjunto de  $U$  no vacío, cerrado y convexo.
- H2)  $J$  y  $E$  son funciones continuamente Fréchet diferenciables.
- H3) Para cada  $p \in U_{\text{ad}}$  existe una única solución  $u(p) \in Y$  tal que  $E(u, p) = 0$ . Por lo tanto, existe un único operador solución  $p \in U_{\text{ad}} \mapsto u(p) \in Y$ .
- H4) La derivada  $\frac{\partial E}{\partial u}(u(p), p) : Y \rightarrow W$  es un operador lineal continuo y es continuamente invertible para todo  $p \in U_{\text{ad}}$ .

Por la hipótesis (H3), podemos considerar el *Problema Reducido*:

$$\begin{aligned} & \underset{p}{\text{minimizar}} && \tilde{J}(p) = J(u(p), p) \\ & \text{sujeto a} && p \in U_{\text{ad}}, \end{aligned} \tag{2.2.2}$$

donde  $u(p)$  es dada como solución de  $E(u(p), p) = 0$ .

Para hallar un mínimo de la función continuamente diferenciable  $\tilde{J}$ , es necesario calcular la derivada del problema reducido. Entonces, vamos a mostrar el procedimiento para obtener  $\tilde{J}'$  usando el método adjunto. Ya que

$$\tilde{J}'(p) = (u'(p))^* \frac{\partial J}{\partial u}(u(p), p) + \frac{\partial J}{\partial p}(u(p), p), \quad (2.2.3)$$

consideramos  $\zeta \in V \times Z$  como la solución del llamado problema adjunto:

$$\frac{\partial J}{\partial u}(u(p), p) + \left( \frac{\partial E}{\partial u}(u(p), p) \right)^* \zeta = 0. \quad (2.2.4)$$

donde  $\left( \frac{\partial E}{\partial u}(u(p), p) \right)^*$  es el operador adjunto de  $\frac{\partial E}{\partial u}(u(p), p)$ . Notemos que cada término en (2.2.4) es un elemento del espacio  $V^*$ .

Una ecuación para la derivada  $u'(p)$  es obtenida derivando la ecuación  $E(u(p), p) = 0$  con respecto a  $p$ :

$$\frac{\partial E}{\partial u}(u(p), p)u'(p) + \frac{\partial E}{\partial p}(u(p), p) = 0, \quad (2.2.5)$$

donde 0 es el vector nulo de  $V^* \times Z^*$ .

Usando (2.2.3) y el teorema de la función inversa, obtenemos:

$$\begin{aligned} \tilde{J}'(p) &= (u'(p))^* \frac{\partial J}{\partial u}(u(p), p) + \frac{\partial J}{\partial p}(u(p), p) \\ &= - \left( \frac{\partial E}{\partial p}(u(p), p) \right)^* \left( \frac{\partial E}{\partial u}(u(p), p) \right)^{-*} \frac{\partial J}{\partial u}(u(p), p) + \frac{\partial J}{\partial p}(u(p), p) \\ &= \left( \frac{\partial E}{\partial p}(u(p), p) \right)^* \zeta + \frac{\partial J}{\partial p}(u(p), p), \end{aligned}$$

en donde en la segunda ecuación usamos (2.2.5) y para la última ecuación usamos (2.2.4). Entonces:

$$\tilde{J}'(p) = \frac{\partial J}{\partial p}(u(p), p) + \left( \frac{\partial E}{\partial p}(u(p), p) \right)^* \zeta. \quad (2.2.6)$$

Notemos que a fin de obtener  $\tilde{J}'(p)$  primero necesitamos calcular  $u(p)$  resolviendo el problema directo, seguido del cálculo de  $\zeta$  resolviendo el problema adjunto. Para calcular el segundo término de (2.2.6) no es necesario obtener el adjunto de  $\frac{\partial E}{\partial p}(u(p), p)$  sólo su acción sobre  $\zeta$ .

**Teorema 2.2.1** *Sea  $(u^*, p^*)$  una solución local de (2.2.1), y supongamos que se cumplen las hipótesis (H1)-(H4). Entonces*

$$E(u^*, p^*) = 0, \quad \text{en } W, \quad (2.2.7)$$

$$E_u(u^*, p^*)^* \zeta + J_u(u^*, p^*) = 0, \quad \text{en } Y^*, \quad (2.2.8)$$

$$\langle E_p(u^*, p^*)^* \zeta + J_p(u^*, p^*), p - p^* \rangle_{U^*, U} \geq 0, \quad \forall p \in U_{\text{ad}}. \quad (2.2.9)$$

Las tres ecuaciones anteriores tienen nombre: (2.2.7) se llama *Problema Directo*; (2.2.8), *Problema Adjunto*; (2.2.9), *Condición de Óptimalidad*. El sistema (2.2.7)-(2.2.9) se conoce como *Sistema de Optimalidad*. **Dem:** [21] pp 18.

### 2.3 MINIMIZACIÓN

Ahora nos concentraremos en los métodos usados para minimizar el funcional. Esta sección se divide en dos partes, en la primera se presentan los métodos para minimizar funciones en una variable y en la segunda los que corresponden a varias variables.

#### 2.4 BÚSQUEDA LINEAL.

En esta sección asumimos que ya tenemos la dirección de descenso  $d \in \mathbb{R}^n$  y nuestro objetivo es hallar una buena longitud del paso  $t$ . Por lo tanto vamos a suponer que queremos minimizar la función

$$t \mapsto f(t) := J(x + td)$$

Vamos a suponer que no tenemos una expresión analítica para  $f$ . En las siguientes secciones veremos dos métodos para hallar una longitud del paso  $t$  adecuada.

##### 2.4.1 Regla de Armijo.

Uno de los principales criterios para la búsqueda lineal es que el decrecimiento de la función  $f$  sea, al menos, del mismo orden que el decrecimiento esperado. El decrecimiento esperado para el paso  $t > 0$  está dado por la derivada de  $f$  en cero,  $f'(0)$ , multiplicada por  $t$ . Por lo tanto tenemos que considerar un tamaño de paso demasiado largo, si la diferencia  $f(t) - f(0)$  es mucho más grande que  $tf'(0)$  (notemos que asumimos que  $f'(0)$  es negativa).

En la práctica, esto significa que tomamos algún  $0 < m_1 < 1$  y decimos que el paso  $t$  es muy largo si

$$f(t) > f(0) + m_1 tf'(0). \quad (2.4.1)$$

La condición (2.4.1) se llama *Regla de Armijo*. En la figura 6 se ve una ilustración de este caso. El algoritmo 1 resume esta regla.

Usar la regla de Armijo puede ser peligroso, porque nunca declara un tamaño de paso lo suficientemente pequeño. Por lo tanto un buen tamaño inicial para  $t$  (lo que significa: suficientemente grande) es extremadamente importante. Típicamente se elige  $t = 1$ . Sin embargo, esto funciona si sabemos cómo se comporta la función a minimizar.

Por otro lado, aunque la teoría indica tomar  $0 < m_1 < 1$ , esto no siempre es efectivo. En efecto, basta tomar  $f(x) = ax^2 + bx + c$ , con

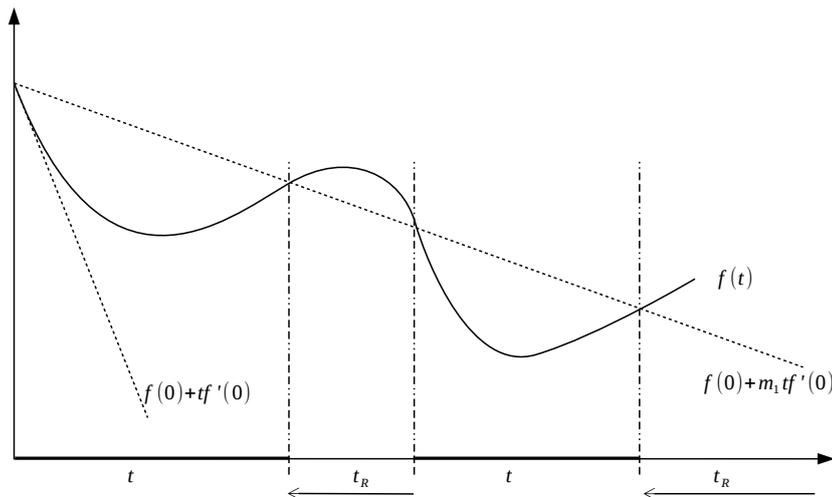


Figura 6: Búsqueda lineal de Armijo.

$a > 0$  y  $b < 0$ ; claramente  $f$  alcanza su mínimo en  $\bar{x} = -\frac{b}{2a}$ , pero  $f(\bar{x}) = \frac{1}{2}\bar{x}b + c$  y  $f(0) + m_1\bar{x}f'(0) = c + m_1\bar{x}b$  y para que la solución exacta sea aceptada  $f(\bar{x}) \leq f(0) + m_1\bar{x}f'(0)$ , es decir que  $m_1 \leq \frac{1}{2}$ . Por lo tanto se aconseja tomar  $0 < m_1 \leq \frac{1}{2}$ .

---

**Algoritmo 1** Regla de Armijo.

---

**Entrada:** tomar  $t > 0$  y  $0 < m_1 < 1$ ;

**Salida:**  $t$

- 1: **mientras**  $f(t) > f(0) + m_1 t f'(0)$  **hacer**
  - 2:   reducir la longitud del paso  $t$ ;
  - 3: **fin mientras**
- 

#### 2.4.2 Regla de Wolfe.

La regla de Armijo está basada en aceptar la longitud del paso sólo teniendo en cuenta la diferencia entre los valores funcionales  $f(0)$  y  $f(t)$  y el valor de  $f'(0)$ . La regla de Wolfe, además, considera el valor de  $f'(t)$ . Más precisamente, se declara el paso  $t$  muy chico si  $f'(t) < m_2 f'(0)$ , donde  $m_2$  es mayor que la constante  $m_1$  de la regla de Armijo pero menor que 1.

Por lo tanto hay que elegir dos números  $0 < m_1 < m_2 < 1$  tal que

- $t$  es muy grande si  $f(t) > f(0) + m_1 t f'(0)$ ,
- $t$  es muy pequeño si  $f(t) \leq f(0) + m_1 t f'(0)$  y  $f'(t) < m_2 f'(0)$ ,
- $t$  es aceptado, si  $f(t) \leq f(0) + m_1 t f'(0)$  y  $f'(t) \geq m_2 f'(0)$ .

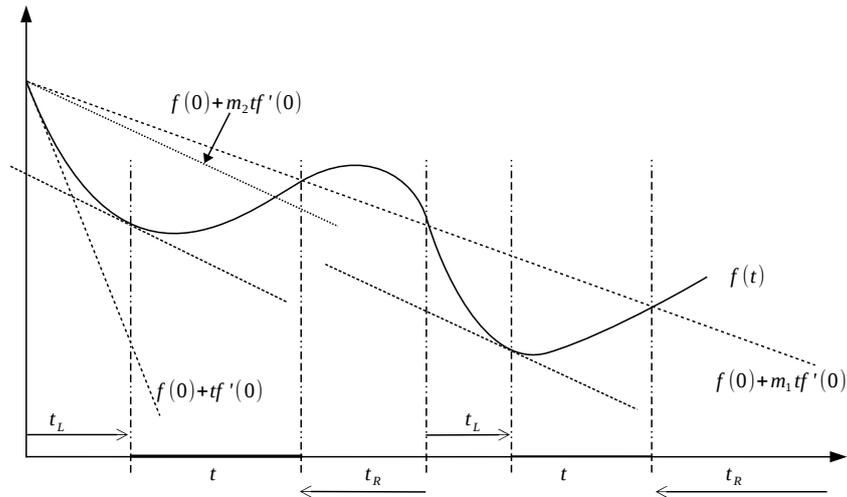


Figura 7: Búsqueda lineal de Wolfe.

En la figura (7) se muestra una interpretación de dicha regla. En el algoritmo (2) se resume ésta regla.

La principal diferencia entre la búsqueda lineal de Wolfe y las otras reglas es el uso de la derivada de  $f$ . Usando esta información adicional se obtienen mejores resultados. Si el calculo de  $f'$  es costoso, computacionalmente, es preferible aplicar la regla de Goldstein y Pricce, a fin de mejorar la búsqueda lineal. Por otro lado la búsqueda lineal de Wolfe es adecuada para los métodos Quasi-Newton.

2.5 MÉTODOS DE ORDEN SUPERIOR.

La idea del método de Newton es aproximar la función costo  $\tilde{J}$  mediante una función cuadrática y luego minimizar de forma exacta la función cuadrática.

Sea  $\tilde{J} \in \mathcal{C}^2(\mathbb{R}^n)$  y  $x \in \mathbb{R}^n$ , entonces el desarrollo de Taylor de  $\tilde{J}$  alrededor de  $x$  está dado por

$$\tilde{J}(x + d) = \tilde{J}(x) + \nabla \tilde{J}(x) \cdot d + \frac{1}{2} H_{\tilde{J}}(x) d \cdot d + o(\|d\|^2),$$

donde  $H_{\tilde{J}}$  es la matriz Hessiana de  $\tilde{J}$ . Por lo tanto el mapeo

$$d \mapsto \tilde{J}(x) + \nabla \tilde{J}(x) \cdot d + \frac{1}{2} H_{\tilde{J}}(x) d \cdot d,$$

es una buena aproximación de  $\tilde{J}$  en  $x$ . A fin de minimizar ésta aproximación calculamos el cero de su gradiente, el cual está dado por

$$d \mapsto \nabla \tilde{J}(x) + H_{\tilde{J}}(x) d.$$

---

**Algoritmo 2** Regla de Wolfe.

---

**Entrada:**  $t_L = 0$  y  $T_R = \infty$ , fijar  $0 < m_1 < m_2 < 1$  y tomar un valor inicial  $t$  como rechazado.

**Salida:**  $t$

```

1: mientras  $t$  es rechazado hacer
2:   si  $f(t) > f(0) + m_1 t f'(0)$  entonces
3:      $t_R \leftarrow t$ 
4:     tomar  $t \in (t_L, t_R)$ 
5:   si no
6:     si  $f'(t) < m_2 f'(0)$  entonces
7:        $t_L \leftarrow t$ 
8:       tomar  $t \in (t_L, t_R)$ 
9:     si no
10:      declarar  $t$  aceptado
11:   fin si
12: fin si
13: fin mientras

```

---

Entonces los puntos estacionarios  $d$  satisfacen la ecuación

$$H_{\tilde{J}}(x)d = -\nabla\tilde{J}(x) \quad (2.5.1)$$

El método de Newton básico usa el vector  $d$  para definir la nueva iteración.

Si se quiere hallar un mínimo de la aproximación cuadrática de  $\tilde{J}$ , entonces  $H_{\tilde{J}}(x)$  debería ser definida positiva, por lo tanto  $\tilde{J}$  sería convexa, por lo tanto uno puede decir que el método de Newton tiene sentido cuando la función a minimizar es convexa. En el caso en que  $\tilde{J}$  no sea estrictamente convexa, entonces  $H_{\tilde{J}}(x)$  no es definida positiva, por lo tanto la ecuación (2.5.1) no va a estar bien definida y entonces se va a generar error numérico.

Otro problema del método de Newton es que si  $n$  es grande, no es conveniente resolver la ecuación (2.5.1) para hallar la dirección de descenso  $d$ .

### 2.5.1 Métodos Quasi-Newton

Supongamos que aproximamos la función  $\tilde{J}$  mediante  $\tilde{J}_\delta$ , en una vecindad de  $x^k$  mediante la función cuadrática

$$\tilde{J}_\delta(x^k + d) \approx \tilde{J}(x^k) + \langle \nabla\tilde{J}(x^k), d \rangle + \frac{1}{2}d^T M^k d \quad (2.5.2)$$

y definimos la dirección de búsqueda  $d^k$  como el minimizador de la función  $\tilde{J}_\delta$ , la cual la podemos calcular resolviendo:

$$M^k d = -\nabla\tilde{J}(x^k).$$

Esta aproximación tiene sentido si se satisfacen las siguientes hipótesis.

- La matriz  $M^k$  es simétrica y definida positiva para todo  $k$ .
- La ecuación  $M^k d = -\nabla\tilde{J}(x^k)$ , puede resolverse sin mucho costo computacional.
- La matriz  $M^k$  aproxima, en algún sentido, a la matriz Hessiana  $H_{\tilde{J}}(x^k)$ , si no podemos asegurar una buena velocidad de convergencia.

Notemos que si  $M^k$  es definida positiva entonces podemos garantizar que

$$\langle \nabla\tilde{J}(x^k), d^k \rangle = -\langle \nabla\tilde{J}(x^k), (M^k)^{-1} \nabla\tilde{J}(x^k) \rangle < 0,$$

es decir que  $d^k$  es una dirección de descenso.

---

### Algoritmo 3 Algoritmo Cuasi-Newton.

---

**Entrada:** Dar una estimación inicial  $x^0$  del parámetro.

**Salida:**  $x^*$

- 1: Definir  $k = 0$ ,  $W^k = \text{Id}$
- 2: **mientras** No se cumpla la ecuación 2.5.3 o  $k < K_{\text{MAX}}$  **hacer**
- 3:   Calcular  $d^k \in \mathbb{R}^n$ , solución de

$$d^k = -W^k \nabla\tilde{J}(x^k).$$

- 4:   Hallar  $t^k$  aplicando alguna búsqueda lineal a

$$f(t) = \tilde{J}(x^k + t d^k)$$

- 5:   Definir  $x^{k+1} = x^k + t^k d^k$
  - 6:   Calcular la corrección  $B^k$ .
  - 7:   Definir  $W^{k+1} = W^k + B^k$ .
  - 8:    $k = k + 1$ .
  - 9: **fin mientras**
  - 10:  $x^* = x^k$
- 

Mejor que aproximar la matriz Hessiana de  $\tilde{J}$  y luego invertirla es, directamente, aproximar la inversa de la matriz Hessiana de  $\tilde{J}$ , la cual la denotaremos por  $W$ . Entonces en vez de resolver un sistema lineal en cada iteración, calculamos un producto matriz-vector. Adicionalmente la aproximación  $W^{k+1}$  de  $H_{\tilde{J}}(x^k)^{-1}$  se construye inductivamente a partir de  $W^k$  sumando un término de corrección  $B^k$ , el cual sólo usa información de la iteración  $k$  y  $k-1$ . Es más, uno usualmente requiere que la matriz  $W^{k+1}$  satisfaga la ecuación secante

$$W^{k+1} (\nabla\tilde{J}(x^{k+1}) - \nabla\tilde{J}(x^k)) = x^{k+1} - x^k,$$

lo cual le da a la matriz  $W^{k+1}$  una idea de inversa de la Hessiana de  $\tilde{J}$ . El algoritmo 3 resume este método.

Verificar (2.2.9) para el caso en que  $\mathcal{U}_{\text{ad}} = [l, u] \subset \mathbb{R}^n$ , considerando los errores de redondeo, es equivalente a verificar

$$\|x^k - \text{máx}\{l, \text{mín}\{x^k - \tilde{J}'(x^k), u\}\}\| \leq \text{TOL}. \quad (2.5.3)$$

Por lo tanto 2.5.3 es la condición que verificaremos en los algoritmos computacionales.

Los métodos más importantes para el calculo de la actualización  $B^k$  fueron hechos por Broyden, Fletcher, Goldfarb y Shanno, y Davidon, Fletcher y Powell. El algoritmo 4 muestra el método desarrollado por Davidon, Fletcher y Powell, conocido como DFP.

---

**Algoritmo 4** Método DFP.

---

- 1: Definir  $s^k := x^{k+1} - x^k$ .
- 2: Definir  $y^k := \nabla \tilde{J}(x^{k+1}) - \nabla \tilde{J}(x^k)$ .
- 3: Definir

$$B^k := \frac{y^k (y^k)^T}{\langle y^k, s^k \rangle} - \frac{W^k s^k (s^k)^T W^k}{\langle s^k, W^k s^k \rangle}$$


---

El método desarrollado por Broyden, Fletcher, Goldfarb y Shanno (BFGS), es equivalente al anterior, sólo que cambia la definición de  $B^k$  por

$$B^k := -\frac{s^k (y^k)^T W^k + W^k y^k (s^k)^T}{\langle y^k, s^k \rangle} + \left(1 + \frac{\langle y^k, W^k y^k \rangle}{\langle y^k, s^k \rangle}\right) \frac{s^k (s^k)^T}{\langle y^k, s^k \rangle}$$

Se puede probar que la combinación de DFP con la regla de Wolfe es la más eficiente.

### 2.5.2 Regiones de Confianza

La idea del método de Regiones de Confianza (TRM) es aproximar la función  $\tilde{J}$  en un entorno del punto  $x^k$ , mediante una aproximación de la  $\tilde{J}_\delta$  de  $\tilde{J}$  y minimizar este modelo en una bola de radio  $t^k > 0$  y centro  $x^k$ . El radio  $t^k$  es tomado de modo que la aproximación  $\tilde{J}_\delta$  sea una buena aproximación de  $\tilde{J}$  sobre esa bola. Es decir que se busca un conjunto donde el modelo  $\tilde{J}_\delta$  es una descripción valida de  $\tilde{J}$  y se calcula el minimizador exacto de  $\tilde{J}_\delta$  en la región de confianza.

Notemos que el método de máximo descenso junto con una búsqueda lineal puede ser visto como un método de regiones de confianza: Consideremos la aproximación de  $\tilde{J}$  en un entorno de  $x$  por medio de la función afín

$$d \mapsto \tilde{J}_\delta(x + d) := \tilde{J}(x) + \langle \nabla \tilde{J}(x), d \rangle.$$

La minimización de  $\tilde{J}_\delta$  sobre una bola de radio  $t$  centrada en  $x$  es:

$$d := \text{argmin} \{ \tilde{J}(x) + \langle \nabla \tilde{J}(x), \tilde{d} \rangle : \tilde{d} \in \mathbb{R}^n, \|\tilde{d}\| \leq t \} = -t \frac{\nabla \tilde{J}(x)}{\|\nabla \tilde{J}(x)\|}$$

Es decir, que obtenemos el método de máximo descenso con paso  $t$ . Ahora recordemos que uno de los criterios para la elección del tamaño del paso es la regla de Armijo (2.4.1), la cual rechaza el tamaño del paso si el descenso predicho de la función costo es menor que la disminución real. Ésta diferencia entre la predicción y la realidad indica que el modelo elegido no es una buena aproximación para un punto que está a distancia  $t$  de  $x$ . Por lo tanto los algoritmos de búsqueda lineal pueden ser interpretados como test de validación para la aproximación afín

$$\tilde{J}(x + td) \approx \tilde{J}(x) + t \langle \nabla \tilde{J}(x), d \rangle.$$

Usualmente el método de regiones de confianza no funciona con aproximaciones lineales, sino más bien con aproximaciones cuadráticas. Es por ello que se usa la aproximación

$$\tilde{J}(x + td) \approx \tilde{J}_\delta(x + td) := \tilde{J}(x) + \langle \nabla \tilde{J}(x), d \rangle + \frac{1}{2} d^T H_{\tilde{J}}(x) d. \quad (2.5.4)$$

Con esta aproximación, una iteración del método luce de la siguiente manera:

1. Calcular el minimizador  $d$  de la aproximación  $\tilde{J}_\delta$  de  $\tilde{J}$  definida en (2.5.4) sujeto a la restricción  $\|d\| \leq t$ .
2. Calcular el valor de la aproximación y de la actualización real,

$$\begin{aligned} \Delta \tilde{J}_\delta &:= \tilde{J}_\delta(x + d) - \tilde{J}_\delta(x) = \langle \nabla \tilde{J}(x), d \rangle + \frac{1}{2} d^T H_{\tilde{J}}(x) d, \\ \Delta \tilde{J} &:= \tilde{J}(x + d) - \tilde{J}(x). \end{aligned}$$

3. Si el tamaño de la actualización actual  $\Delta \tilde{J}$  no es mucho más grande que la predicción actual  $\Delta \tilde{J}_\delta$ , definir una nueva iteración como  $x + d$ . Sino volver al punto  $x$  anterior y disminuir el valor del radio  $t$  de la región de confianza.

Imitando la regla de Armijo, usualmente se rechaza la actualización si  $\Delta \tilde{J} > m \Delta \tilde{J}_\delta$ , donde  $0 < m < 1$  es alguna constante definida *a priori* (notemos que  $\Delta \tilde{J}_\delta$  va a ser negativa, salvo que  $x$  minimice  $\tilde{J}_\delta$ ). A diferencia del método de máximo descenso combinado con búsqueda lineal, donde el cálculo de la dirección se hace de forma separada del cálculo de la longitud del paso, aquí los dos cálculos son hechos en la misma iteración, pero no necesariamente se actualiza  $x$  en cada paso.

Si uno usa solamente el paso descrito antes, el algoritmo no es muy eficiente, como la longitud del paso  $t$  es sólo aceptada cuando decrece y nunca cuando crece. En la práctica, uno usualmente incrementa el tamaño de la región de confianza cada vez que una etapa de actualización  $d$  se considera aceptable. Además uno incrementa y decrementa el radio  $t$  según un factor fijo. El método se resume en el algoritmo 5

---

**Algoritmo 5** Método TRM.

---

**Entrada:** Una aproximación  $x_{ini}$ ; un radio  $t_{ini}$  de la región inicial; parámetros  $0 < m < 1$  y  $0 < a_1 < 1 < a_2$ .

**Salida:**  $x^*$

- 1: Definir  $x^1 := x_{ini}$ ,  $t^1 := t_{ini}$ ,  $k = 1$ .
- 2: **mientras** El criterio de parada 2.5.3 no se cumpla **hacer**
- 3:   Calcular

$$d^k := \operatorname{argmin} \left\{ \langle \nabla \tilde{J}(x^k), d \rangle + \frac{1}{2} d^T H_{\tilde{J}}(x^k) d : \|d\| \leq t^k \right\};$$

- 4:   Calcular

$$\Delta^k := \frac{\tilde{J}(x^k + d) - \tilde{J}(x^k)}{\langle \nabla \tilde{J}(x^k), d^k \rangle + \frac{1}{2} (d^k)^T H_{\tilde{J}}(x^k) d^k};$$

- 5:   **si**  $\Delta^k > m$  **entonces**
  - 6:     definir  $x^{k+1} := x^k + d^k$ ;
  - 7:     definir  $t^{k+1} := a_2 t^k$ ;
  - 8:   **si no**
  - 9:     definir  $x^{k+1} := x^k$ ;
  - 10:    definir  $t^{k+1} := a_1 t^k$ ;
  - 11:   **fin si**
  - 12:    $k = k + 1$
  - 13: **fin mientras**
  - 14:  $x^* = x^k$
-

## 2.6 CASO PARTICULAR

En este trabajo se minimizan funciones cuadráticas con restricciones de caja, es decir  $\mathcal{U}_{\text{ad}} = [l, u] \subset \mathbb{R}$ . Por lo tanto en la búsqueda lineal 2.4.1 y/o 2.4.2, en lugar de minimizar  $f$  se minimiza

$$f(x) + \rho \| \text{máx}\{l_b - x, 0\} \|^2 + \rho \| \text{máx}\{x - u_b, 0\} \|^2,$$

donde  $\rho$  es una constante grande dada.

Además, si se verifica que  $x$  nunca asume los valores  $l_b$  y  $u_b$ , entonces se puede probar que la ecuación (2.2.9) se verifica con igualdad, lo que implica que  $\tilde{J}' = 0$ .

En los casos con restricciones de desigualdad, el método Quasi-Newton 2.5.1 se conoce como Programación Cuadrática Secuencial (SQP).

En este capítulo se presentan las herramientas matemáticas necesarias para resolver, de forma eficiente, las ecuaciones diferenciales que son restricciones del problema de minimización.

Como usamos el *Método de Elementos Finitos*, para resolver estas ecuaciones, primero se hace un repaso sobre los espacios funcionales necesarios para aplicar dicho método y luego su implementación. Por último se presenta el *Método de Elementos Finitos* para ecuaciones parabólicas y los métodos computacionales utilizados para resolverlas.

### 3.1 ESPACIOS DE SOBOLEV

En esta sección introduciremos la idea de *Espacios de Sobolev*. Para ello denotaremos con  $\mathcal{C}_c^\infty(\Omega)$  al conjunto de las funciones infinitamente diferenciables  $\phi : \Omega \mapsto \mathbb{R}$ , con soporte compacto en  $\Omega$ . A estas funciones las llamaremos *Funciones Test*.

Diremos que  $\alpha \in \mathbb{Z}^n$  es un multi-índice de orden  $k$  si cumple que

- $\alpha = (\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_n)$  y  $\alpha_i \geq 0, i = 1, 2, \dots, n$ ,
- $|\alpha| = \alpha_1 + \alpha_2 + \dots + \alpha_n = k$ .

Dado  $\Omega \in \mathbb{R}^n$ , denotamos por  $D^\alpha$  a:

$$D^\alpha \phi = \frac{\partial^{\alpha_1}}{\partial x_1^{\alpha_1}} \cdots \frac{\partial^{\alpha_n}}{\partial x_n^{\alpha_n}} \phi$$

Denotaremos con  $L^p$  al espacio vectorial normado, que consiste de todas las funciones medibles en el sentido de Lebesgue, tal que su medida es finita. Es decir

$$L^p(\Omega) = \left\{ v : \Omega \rightarrow \mathbb{R} \text{ medible} \mid \left( \int_{\Omega} |v|^p dx \right)^{\frac{1}{p}} < \infty \right\}.$$

Y denotaremos por  $L_{loc}^p$  al conjunto de funciones medibles en el sentido de Lebesgue, que son localmente integrables. Es decir

$$L_{loc}^1(\Omega) = \{v : \Omega \rightarrow \mathbb{R} \text{ medible} \mid |v|_K \in L_1(K) \forall K \in \Omega, K \text{ compacto}\}$$

**DEFINICIÓN 2** Sean  $u, v \in L_{loc}^1(\Omega)$  y  $\alpha$  un multi-índice. Decimos que  $v$  es la  $\alpha$ -ésima **derivada débil** de  $u$ , si

$$\int_{\Omega} u D^\alpha \phi dx = (-1)^{|\alpha|} \int_{\Omega} v \phi dx.$$

para toda función test  $\phi \in \mathcal{C}_c^\infty(\Omega)$ .

Dado  $1 \leq p \leq \infty$  y  $k$  un entero no negativo, definimos el espacio de funciones medibles en el sentido de Lebesgue, tales que sus derivadas, en sentido débil y para varios ordenes, está en  $L^p$ .

**DEFINICIÓN 3** *El Espacio de Sobolev*  $W^{k,p}(\Omega)$  consiste de todas las funciones medibles en el sentido de Lebesgue  $u : \Omega \mapsto \mathbb{R}$  tales que para cada multi-índice  $\alpha$ , con  $|\alpha| \leq k$ ,  $D^\alpha u$  existe en sentido débil y además está en  $L^p(\Omega)$ , i.e:

$$W^{k,p}(\Omega) = \{u : \Omega \mapsto \mathbb{R} \mid D^\alpha u \in L^p \quad \forall |\alpha| \leq k\}.$$

Si  $p = 2$  escribimos

$$H^k(\Omega) = W^{k,2}(\Omega).$$

**DEFINICIÓN 4** Si  $u \in W^{k,p}(\Omega)$ , definimos su Norma como:

$$\|u\|_{W^{k,p}(\Omega)} = \begin{cases} \left( \sum_{|\alpha| \leq k} \int_{\Omega} |D^\alpha u|^p dx \right)^{\frac{1}{p}} & \text{si } 1 \leq p < \infty, \\ \sum_{|\alpha| \leq k} \text{ess sup}_{\Omega} |D^\alpha u| & \text{si } p = \infty. \end{cases}$$

**DEFINICIÓN 5** Denotaremos por

$$W_0^{k,p}(\Omega)$$

a la clausura de  $C_c^\infty(\Omega)$  en  $W^{k,p}(\Omega)$ .

Para el caso en que  $p = 2$  escribimos

$$H_0^k(\Omega) = W_0^{k,2}(\Omega).$$

### 3.1.1 Espacio de Sobolev para EDP parabólicas

Vamos a presentar la teoría de otro tipo de espacio de Sobolev para EDP parabólicas. En este caso son las funciones que mapean el tiempo en espacios de Banach. Estos espacios son esenciales para la construcción de la solución débil para problemas parabólicos en derivadas parciales.

Denotaremos por  $X$  a un espacio de Banach real, con norma  $\|\cdot\|$ .

**DEFINICIÓN 6** *El espacio*

$$L^p(0, T; X)$$

consiste de todas las funciones medibles  $u : [0, T] \mapsto X$  con

$$\|u\|_{L^p(0, T; X)} = \left( \int_0^T \|u(t)\|^p dt \right)^{\frac{1}{p}} < \infty,$$

si  $1 \leq p < \infty$ , y

$$\|u\|_{L^\infty(0, T; X)} = \text{ess sup}_{0 \leq t \leq T} \|u(t)\| < \infty.$$

**DEFINICIÓN 7** Sea  $u \in L^p(0, T; X)$ . Decimos que  $v \in L^p(0, T; X)$  es la derivada débil de  $u$ , y la denotaremos por  $u' = v$ , si

$$\int_0^T \phi'(t)u(t)dt = - \int_0^T \phi(t)v(t)dt$$

para toda función escalar  $\phi \in \mathcal{C}_c^\infty(0, T)$ .

**DEFINICIÓN 8** ■ El espacio de Sobolev

$$\mathcal{W}^{1,p}(0, T; X)$$

consiste de todas las funciones  $u \in L^p(0, T; X)$ , tal que  $u'$  existe en sentido débil y  $u' \in L^p(0, T; X)$ . A este espacio le asignamos la norma:

$$\|u\|_{\mathcal{W}^{1,p}(0, T; X)} = \left( \int_0^T \|u(t)\|^p + \|u'(t)\|^p dt \right)^{\frac{1}{p}} < \infty,$$

si  $1 \leq p < \infty$ , y

$$\|u\|_{\mathcal{W}^{1,\infty}(0, T; X)} = \text{ess sup}_{0 \leq t \leq T} (\|u(t)\| + \|u'(t)\|) < \infty.$$

■ Escribimos  $H^1(0, T; X) = \mathcal{W}^{1,2}(0, T; X)$ .

### 3.2 FORMULACIÓN VARIACIONAL

Supongamos que queremos resolver

$$\mathcal{L}u = -\text{div}(D\nabla u) + b \cdot \nabla u + cu = f \quad \text{en } \Omega, \quad (3.2.1)$$

$$u = u_{\mathcal{D}} \quad \text{en } \Gamma_{\mathcal{D}}, \quad (3.2.2)$$

$$D \frac{\partial u}{\partial \eta} = g \quad \text{en } \Gamma_{\mathcal{N}}, \quad (3.2.3)$$

donde  $\Omega \in \mathbb{R}^2$  y  $\Gamma_{\mathcal{D}} \cup \Gamma_{\mathcal{N}} = \partial\Omega$ . Consideramos que:

■  $D : \Omega \mapsto \mathbb{R}^2$  es Lipchitz y simétrica definida positiva, tal que

$$a_-(x)\|\xi\|^2 \leq K(x)\xi \cdot \xi \leq a_+(x)\|\xi\|^2,$$

para todo  $\xi \in \mathbb{R}^2$  y  $x \in \Omega$ ;

■  $b \in [L^\infty(\Omega)]^2$  tal que  $\text{div } b = 0$ ;

■  $c \in L^\infty(\Omega)$  no negativo,  $c \geq 0$  en  $\Omega$ ;

■  $f \in L^2(\Omega)$ .

**DEFINICIÓN 9** Diremos que  $u$  es **Solución Clásica** de (3.2.1)-(3.2.3), si  $u \in \mathcal{C}^2(\Omega) \cup \mathcal{C}(\bar{\Omega})$  y además  $u$  verifica (3.2.1)-(3.2.3).

## 3.2.1 Formulación de Galerkin

Consideremos  $\mathcal{D} \in H^1(\Omega)$  y  $v = u - u_{\mathcal{D}}$ , entonces  $v = 0$  en  $\Gamma_{\mathcal{D}}$  y además, sustituyendo  $u = v + u_{\mathcal{D}}$  en (3.2.1)-(3.2.3), resulta:

$$-\operatorname{div}(D\nabla(v + u_{\mathcal{D}})) + \mathbf{b} \cdot \nabla(v + u_{\mathcal{D}}) + cv = f \quad \text{en } \Omega, \quad (3.2.4)$$

$$v = 0 \quad \text{en } \Gamma_{\mathcal{D}}, \quad (3.2.5)$$

$$D \frac{\partial(v + u_{\mathcal{D}})}{\partial \eta} = g \quad \text{en } \Gamma_{\mathcal{N}}, \quad (3.2.6)$$

por lo tanto obtenemos un problema equivalente a (3.2.1)-(3.2.3), pero con condición de borde nula en la frontera de Dirichlet.

Supongamos que  $u$  es solución clásica de (3.2.4)-(3.2.6) y sea  $\phi \in C_{\text{loc}}^{\infty}(\Omega)$

$$\int_{\Omega} -\operatorname{div}(D\nabla(v + u_{\mathcal{D}}))\phi + \mathbf{b} \cdot \nabla(v + u_{\mathcal{D}})\phi + c(v + u_{\mathcal{D}})\phi - f(x)\phi = 0,$$

aplicando la fórmula de Green

$$\begin{aligned} & \int_{\Omega} D\nabla v \cdot \nabla \phi + \mathbf{b} \cdot \nabla v \phi + cv\phi \\ &= \int_{\delta\Omega} \frac{\partial v}{\partial \eta} \phi + \int_{\Omega} f(x)\phi - \int_{\Omega} D\nabla u_{\mathcal{D}} \cdot \nabla \phi + \mathbf{b} \cdot \nabla u_{\mathcal{D}} \phi + cu_{\mathcal{D}}\phi \\ &= - \int_{\Omega} D\nabla u_{\mathcal{D}} \cdot \nabla \phi + \mathbf{b} \cdot \nabla u_{\mathcal{D}} \phi + cu_{\mathcal{D}}\phi + \int_{\Gamma_{\mathcal{N}}} g\phi ds - \int_{\Omega} f(x)\phi \end{aligned}$$

Estas últimas integrales tienen sentido si  $u \in H_{\mathcal{D}}^1(\Omega)$ , donde

$$H_{\mathcal{D}}^1(\Omega) = \{w \in H^1(\Omega) \text{ tq } w = 0 \text{ en } \Gamma_{\mathcal{D}}\}.$$

**DEFINICIÓN 10** Decimos que  $v \in H_{\mathcal{D}}^1(\Omega)$  es **Solución Débil** de (3.2.4)-(3.2.6), si verifica

$$\begin{aligned} & \int_{\Omega} k\nabla v \cdot \nabla \phi + \mathbf{b} \cdot \nabla v \phi + cv\phi \\ &= - \int_{\Omega} f(x)\phi - \int_{\Omega} k\nabla u_{\mathcal{D}} \cdot \nabla \phi + \mathbf{b} \cdot \nabla u_{\mathcal{D}} \phi + cu_{\mathcal{D}}\phi + \int_{\Gamma_{\mathcal{N}}} g\phi ds \end{aligned} \quad (3.2.7)$$

para toda  $\phi \in C_{\text{loc}}^{\infty}(\Omega)$

Por completitud se puede tomar  $\phi \in H_{\mathcal{D}}^1(\Omega)$ . Para obtener  $u$ , solución de (3.2.1)-(3.2.3), basta tomar  $u = v \in \Omega$  y  $u = u_{\mathcal{D}} \in \Gamma_{\mathcal{D}}$ .

Para simplificar la notación consideramos  $u_{\mathcal{D}} = 0$ ,  $V = H_{\mathcal{D}}^1(\Omega)$  y una forma bilineal  $\mathcal{B}$  en  $V \times V$

$$\begin{aligned} \mathcal{B}(v, \phi) &= \int_{\Omega} D\nabla v \cdot \nabla \phi + \mathbf{b} \cdot \nabla v \phi + cv\phi \\ &= \langle D\nabla v, \nabla \phi \rangle + \langle \mathbf{b} \cdot \nabla v, \phi \rangle + \langle cv, \phi \rangle, \end{aligned} \quad (3.2.8)$$

donde  $\langle \cdot, \cdot \rangle = \langle \cdot, \cdot \rangle_{L^2(\Omega), L^2(\Omega)}$ ; y una forma lineal

$$\begin{aligned} F(\phi) &= \int_{\Omega} f(x)\phi + \int_{\Gamma_N} g\phi ds \\ &= \langle f(x), \phi \rangle + \langle g, \phi \rangle_{\Gamma}, \end{aligned} \quad (3.2.9)$$

con  $\langle \cdot, \cdot \rangle_{\Gamma} = \int_{\Gamma_N} g\phi ds$ , por lo tanto (3.2.7) puede escribirse como

$$\mathcal{B}(v, \phi) = F(\phi), \quad \forall \phi \in V. \quad (3.2.10)$$

Sean  $u, v \in L^2(\Omega)$ , usando la desigualdad de Cauchy-Schwarz se puede probar la *Continuidad* de  $\mathcal{B}$

$$|\mathcal{B}(u, v)| \leq C_B \|u\|_V \|v\|_V, \quad (3.2.11)$$

donde  $C_B$  depende solamente de los datos. Combinando la desigualdad de Poincaré y usando que  $\text{div} v = 0$ , obtenemos la *Coercitividad* en  $V$

$$\mathcal{B}(v, v) \geq \int_{\Omega} a_- |\nabla v|^2 + cv^2 \geq c_B \|v\|_V^2, \quad (3.2.12)$$

donde  $c_B$  depende sólo del dato. La forma bilineal  $\mathcal{B}$  induce una *Norma Energética*

$$\|v\| = \mathcal{B}(v, v)^{1/2}, \quad \forall v \in V.$$

La existencia y unicidad de la solución de este problema resulta del teorema de Lax-Milgram.

Consideremos un subespacio de dimensión finita  $V_h$  de  $V$ , de dimensión  $N$ . Entonces, el problema:

*Hallar  $u_h \in V_h$  tal que*

$$\mathcal{B}(u_h, \phi_h) = F(\phi_h) \quad \forall \phi_h \in V_h \quad (3.2.13)$$

*se conoce como **Método de Galerkin**.*

Restando (3.2.13) a (3.2.10) obtenemos la propiedad conocida como **Ortogonalidad de Galerkin**

$$\mathcal{B}(v - u_h, \phi_h) = 0 \quad \forall \phi_h \in V_h$$

propiedad fundamental para el error *a posteriori*, la cual no es válida para diferencias finitas.

Considero  $u_h(x) = \sum_{j=1}^n u_j \eta_j(x)$  y  $\phi_h(x) = \sum_{i=1}^n c_i \eta_i(x)$ , entonces, reemplazando en (3.2.13):

$$\mathcal{B} \left( \sum_{j=1}^n u_j \eta_j(x), \sum_{i=1}^n c_i \eta_i(x) \right) = F \left( \sum_{i=1}^n c_i \eta_i(x) \right), \quad \forall c_i$$

con  $i = 1, \dots, n$ , usando que  $\mathcal{B}$  es bilineal y  $F$  lineal

$$\sum_{i=1}^n c_i \sum_{j=1}^n u_j \mathcal{B}(\eta_j(x), \eta_i(x)) = \sum_{i=1}^n c_i F(\eta_i(x)), \quad \forall c_i$$

$$\sum_{i=1}^n c_i \left[ \sum_{j=1}^n u_j \mathcal{B}(\eta_j(x), \eta_i(x)) - F(\eta_i(x)) \right] = 0, \quad \forall c_i.$$

O, equivalentemente:

$$\sum_{j=1}^n u_j \mathcal{B}(\eta_j, \eta_i) = F(\eta_i) \quad 1 \leq i \leq n.$$

### 3.3 EL MÉTODO DE ELEMENTOS FINITOS.

El Método de Elementos Finitos (FEM) es un proceso específico de construcción de un subespacio  $V_h$ , el cual llamaremos *Espacio de Elementos Finitos*. Su construcción está caracterizada por tres aspectos fundamentales:

1. **FEM 1: El Dominio:** se considera una partición  $\mathcal{T}_h$  del dominio  $\Omega$ , compuesta de elementos que denotaremos por  $K$ , tal que:
  - a)  $\bar{\Omega} = \cup_{K \in \mathcal{T}_h} K$
  - b)  $\bar{K} = K$  y  $K^\circ \neq \emptyset$
  - c)  $K_i^\circ \cap K_j^\circ = \emptyset$  si  $i \neq j$
  - d)  $\delta K_i$  es Lipschitz continua
2. **FEM 2: El espacio  $P_K$ ,** con  $K \in \mathcal{T}_h$  son polinomios de grado  $p$ 
  - a) son la clave para todos los resultados de convergencia y
  - b) son simples de calcular.
3. **FEM 3:** Existe al menos una base *canónica* en el espacio  $V_h$  cuyas correspondientes funciones base tienen los **soportes** "pequeños", las cuales son fáciles de describir.

Para resolver un problema de EDP usando FEM:

- **FEM 1:** Consideramos una partición  $\mathcal{T}_h$  de triángulos que cumplan

$$\frac{h_K}{\rho_K} \leq \gamma.$$

pues se puede demostrar que, para  $u \in H^1$

$$|u - u_h| \leq c \frac{h_K}{\rho_K} |u|,$$

donde  $h_K$  es el diámetro de  $K$  y  $\rho_K$  es el supremo de los diámetros de los círculos inscriptos en  $K$ , ver figura 8.

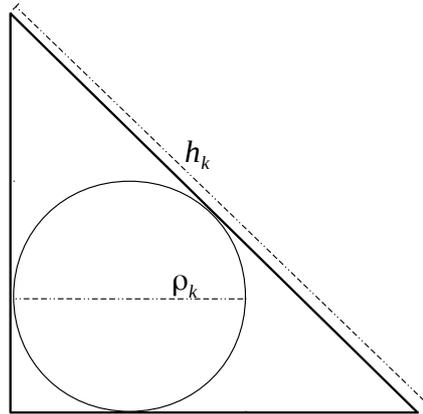


Figura 8: Radio del círculo inscrito y del círculo circunscrito sobre el triángulo  $K$ ,  $\rho_k$  y  $h_k$ , respectivamente.

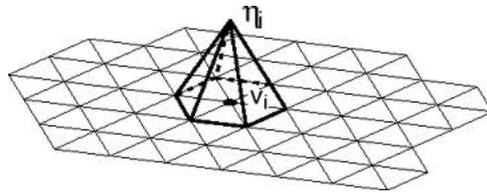


Figura 9: Función base  $\eta_i$  sobre un dominio  $\Omega$

- **FEM 2:** Tomamos polinomios lineales, es decir  $p = 1$ .
- **FEM 3:**  $\eta_i(v_j) = \delta_{ij}$  con  $v_j$  los vértices de los triángulos  $T$ .

**Las Funciones Base** Usamos las ideas expuestas en [5]. En dicho artículo se consideran funciones de base lineales, ver figura 9. Esta característica simplifica considerablemente los cálculos computacionales para el armado de las matrices base, así como los aspectos matemáticos del cálculo del error *a priori*.

Los detalles correspondientes a esta sección están en el apéndice B.1.

### 3.3.1 Análisis del Error

Ahora vamos a estimar el error  $u - u_h$  en la norma energética de  $V$ . Hay dos tipos de estimaciones dependientes de la solución continua  $u$  o de la solución discreta  $u_h$ ; ambas están relacionadas. La primera se conoce como error *a priori* y la segunda como error *a posteriori*.

**LEMA 1 Estimación del error a priori:** Sean  $c_b \leq C_B$  las constantes de (3.2.11) y (3.2.12), respectivamente. Entonces

$$\inf_{v \in V_h} \|u - v\|_V \leq \|u - u_h\|_V \leq \frac{C_b}{c_B} \inf_{v \in V_h} \|u - v\|_V. \quad (3.3.1)$$

Esto dice que la solución dada por FEM es la mejor aproximación en  $V_h$  a  $u$  en la norma de  $V$ .

La información cuantitativa del error es fundamental para saber si la discretización actual es suficiente para la tolerancia del error deseada. Con este fin introducimos el *residuo*  $\mathcal{R}(u_h) \in V^*$

$$\langle \mathcal{R}(u_h), v \rangle = F(v) - \mathcal{B}(u_h, v) \quad \forall v \in V, \quad (3.3.2)$$

junto con su norma

$$\|\mathcal{R}(u_h)\|_{V^*} = \sup_{v \in V} \frac{\langle \mathcal{R}(u_h), v \rangle}{\|v\|_V}. \quad (3.3.3)$$

El residuo sólo depende del dato y de la solución discreta  $u_h$ . El siguiente resultado muestra una simple relación entre el residuo y el error.

**LEMA 2 Estimación del error a posteriori:** Sean  $c_b \leq C_B$  las constantes de (3.2.11) y (3.2.12), respectivamente. Entonces

$$c_B \|u - u_h\|_V \leq \|\mathcal{R}(u_h)\|_{V^*} \leq C_b \|u - u_h\|_V. \quad (3.3.4)$$

Dado que la norma  $\|\cdot\|_{V^*}$  no se puede calcular de forma práctica, es necesario aproximar dicha cantidad.

### 3.3.1.1 Acotación del error a posteriori

Sea  $\mathcal{T}_h$  una malla de  $\Omega$ , sea  $S_h$  el conjunto de las caras interiores de la malla  $\mathcal{T}_h$ , ahora consideremos el residuo dado por

$$\mathcal{R}(u_h) = f - \mathcal{L}u_h = f + \operatorname{div}(D\nabla u_h) - b \cdot \nabla u_h - cu_h$$

haciendo integración por partes a  $\mathcal{B}(e_h, v)$ ,  $e_h = u - u_h$  en cada elemento de  $\mathcal{T}_h$ , obtenemos la fórmula de representación del error, dada por

$$\begin{aligned} \mathcal{B}(e_h, v) &= \langle \mathcal{R}(u_h), v \rangle \\ &= \sum_{T \in \mathcal{T}_h} \int_T \mathcal{R}_T(u_h)v + \sum_{S \in S_h} \int_S \mathcal{J}_S(u_h)v, \quad \forall v \in V \end{aligned} \quad (3.3.5)$$

donde el *elemento residual*  $\mathcal{R}_T(u_h)$  y el *residuo de salto*  $\mathcal{J}_S(u_h)$  están definidos como

$$\mathcal{R}_T(u_h) = f + \operatorname{div}(K(\nabla u_h)) - b \cdot \nabla u_h - cu_h, \quad T \in \mathcal{T}_h \quad (3.3.6)$$

$$\mathcal{J}_S(u_h) = -K\nabla u_h^+ \nu^+ - K\nabla u_h^- \nu^-, \quad S \in S_h \quad (3.3.7)$$

donde  $S$  es el lado común entre los elementos  $T^+$  y  $T^-$  con normal exterior unitaria  $\nu^+$  y  $\nu^-$ , respectivamente.

Para  $T \in \mathcal{T}_H$  el estimador del error  $\eta_h(T)$ , se define como

$$\eta_h(T)^2 = |T|^2 \|\mathbb{R}(u_h)_T\|_{L^2(T)}^2 + \sum_{E \in \partial T} |S| \|J_S(u_h)\|_{L^2(S)}^2.$$

donde  $|T|$  es la medida del triángulo  $T$ .

Dado un subconjunto  $\omega \subset \Omega$  definimos el estimador del error  $\eta_h(\omega)$

$$\eta_h(\omega)^2 = \sum_{T \in \mathcal{T}_h, T \in \omega} \eta_h(T)^2.$$

Por lo tanto  $\eta_h(\Omega)$  es el estimador residual del error de  $\Omega$  con respecto a la malla  $\mathcal{T}_h$ . Este estimador es el más simple en la literatura, pero no el más preciso.

### 3.4 ADAPTIVIDAD

A fin de no sobrecargar con índices y subíndices, notamos a las grillas  $\mathcal{T}$  con  $\mathcal{T}_h$ .

Dada una grilla  $\mathcal{T}$ , el proceso de adaptividad consiste en cuatro pasos:

1. Resolver
2. Estimar
3. Marcar
4. Refinar

El primer paso fue descrito anteriormente; en la sección 3.3.1.1 se muestra la forma de estimar el error; marcar consiste en decir, a partir de la estimación del error, qué elementos hay que refinar y por último de qué manera reducir el tamaño de los elementos.

Para realizar estos dos procedimientos, tanto analíticamente como computacionalmente, se usaron las ideas de [12] y se acondicionaron los códigos computacionales para que puedan usarse en nuestro código.

#### 3.4.1 Marcar

Para marcar los elementos a refinar se consideró el algoritmo `bulk`. Este algoritmo define un conjunto  $\mathcal{E} \subset S$  que contiene las aristas que verifican

$$\sum_{E \in \mathcal{E}} \eta_h(E)^2 \geq \theta \sum_{S \in S} \eta_h(S)^2,$$

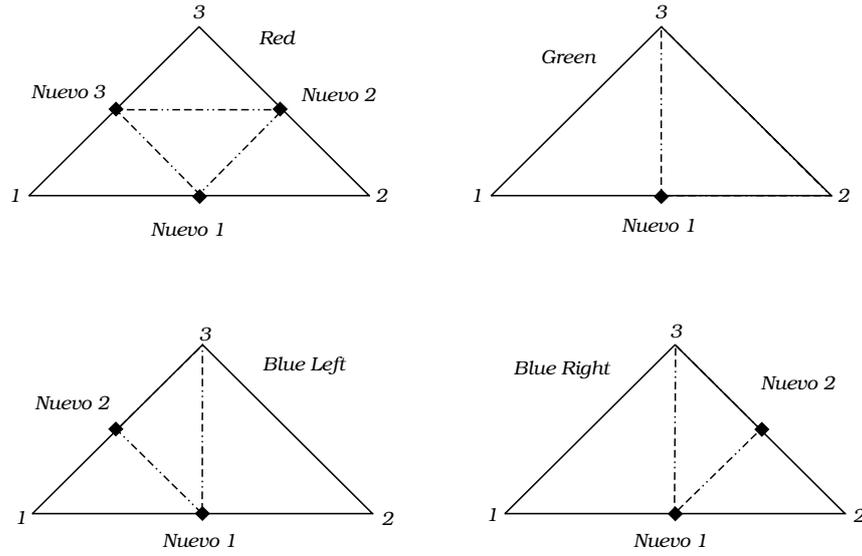


Figura 10: Los refinamientos *red*, *green* y *blue*. Las líneas punteadas son las nuevas aristas.

o contiene todas la aristas de los elementos marcados  $T \in \mathcal{K} \subset \mathcal{T}$  que satisfacen

$$\sum_{K \in \mathcal{K}} \eta_h(K)^2 \geq \theta \sum_{T \in \mathcal{T}} \eta_h(T)^2.$$

donde  $\mathcal{S}$  es el conjunto de aristas  $\mathcal{T}$  y  $\theta \in [0, 1]$ . Es importante notar que el conjunto  $\mathcal{E}$  de aristas que es elegido mediante este procedimiento no es único.

### 3.4.2 Refinar

En este caso se usó el algoritmo RedGreenBlue.

Sobre un elemento  $T$ , el algoritmo *bulk* puede determinar que se refinan 0, 1, 2 o 3 aristas, por lo tanto existen 4 posibilidades de refinar, figura (10). Esto determina la nueva grilla  $\mathcal{T}_{new}$  en la cual se resuelve, nuevamente, el problema.

Las cuatro posibilidades de refinar son:

1. No hay aristas marcadas, no son refinados.
2. Elementos con una arista marcada se llaman *green*.
3. Elementos con dos aristas marcadas se llaman *blue*. Este caso se divide en dos, como se ve en la figura 10.
4. Por ultimo, *red* es el caso de todas las aristas marcadas.

## 3.5 ECUACIONES PARABÓLICAS

Supongamos que queremos resolver

$$\frac{\partial u}{\partial t} + \mathcal{L}(u) = f \quad \text{en } \Omega \times (0, T], \quad (3.5.1)$$

$$u = 0 \quad \text{en } \Gamma_{\mathcal{D}} \times (0, T], \quad (3.5.2)$$

$$k \frac{\partial u}{\partial \eta} = g \quad \text{en } \Gamma_{\mathcal{N}} \times (0, T], \quad (3.5.3)$$

$$u(x, 0) = u_0(x) \quad \text{en } \Omega, \quad (3.5.4)$$

con  $\mathcal{L}(u) = -\text{div}(D(\nabla u)) + b \cdot \nabla u + cu$ . La formulación débil de este problema es:

Hallar  $u \in L^2(0, T; H_{\mathcal{D}}^1(\Omega))$  con  $\frac{\partial u}{\partial t} \in L^2(0, T; (H_{\mathcal{D}}^1(\Omega))^*(\Omega))$  tal que:

- se verifica la ecuación

$$\int_0^T \left\langle \frac{\partial u}{\partial t}, \phi \right\rangle + \int_0^T \mathcal{B}(u, \phi) = \int_0^T F(\phi), \quad (3.5.5)$$

para toda  $\phi \in L^2(0, T; H_{\mathcal{D}}^1(\Omega))$  y todo  $0 < t \leq T$ ,

- y la condición inicial  $u(\cdot, 0) = u_0(\cdot)$

La forma bilineal  $\mathcal{B}(\cdot, \cdot)$  y la lineal  $F(\cdot)$  son las definidas en (3.2.8) y (3.2.9), respectivamente. Otras definiciones de *Forma Débil* o *Super Débil* de este problema pueden hallarse en [17, 23].

A la hora de resolver numéricamente la dependencia temporal de la función  $u$  hay varios métodos que se pueden emplear. El primero que se presenta aquí es el “backward Euler”.

Consideremos una partición de  $[0, T]$  no necesariamente regular  $0 = t_0 < t_1 < \dots < t_N = T$ , definimos  $\tau_n = t_n - t_{n-1}$ ,  $\tau = \max\{\tau_n\}$ , denotamos  $u^n(x) = u(x, t_n)$  y  $f^n(x) = f(x, t_n)$ .

Remplazando esto en (3.5.1) obtenemos la siguiente aproximación para la derivada temporal de  $u$  en cierto intervalo de tiempo, digamos  $(t_{n-1}, t_n]$ :

$$\frac{\partial u}{\partial t}(x, t_n) \approx \frac{u^n(x) - u^{n-1}(x)}{\tau_n}$$

para  $t \in (t_{n-1}, t_n]$ ,  $n = 1, \dots, N$ .

Entonces ahora, remplazando en (3.5.5), queremos resolver el problema:

$$\left\langle \frac{u^n - u^{n-1}}{\tau_n}, \phi \right\rangle + \mathcal{B}(u^n, \phi) = F^n(\phi), \quad \forall \phi \in H_{\mathcal{D}}^1(\Omega) \quad (3.5.6)$$

para todo  $n = 1, \dots, N$  y con  $u^0 = u_0$ , o, equivalentemente

$$\langle u^n, \phi \rangle + \tau_n \mathcal{B}(u^n, \phi) = \tau_n F^n(\phi) + \langle u^{n-1}, \phi \rangle, \quad \forall \phi \in H_{\mathcal{D}}^1(\Omega) \quad (3.5.7)$$

para todo  $n = 1, \dots, N$  y con  $u^0 = u_0$ . Ahora aplicamos las ideas de FEM, para ello consideramos el subespacio  $V_h \in H_{\mathcal{D}}^1(\Omega)$  de dimensión finita  $m$ , y  $u_h \in V_h$  reemplazando en (3.5.7) obtenemos:

Hallar  $u^n \in V_h$

$$\langle u_h^n, \phi_i \rangle + \tau_n \mathcal{B}(u_h^n, \phi_i) = \tau_n F^n(\phi_i) + \langle u_h^{n-1}, \phi_i \rangle, \quad (3.5.8)$$

para todo  $n = 1, \dots, N$  y con  $u^0 = u_0$ . Si ahora hacemos el reemplazo  $u_h^n = \sum_{i=1}^m U_i^n \phi_i$ , obtenemos:

Hallar  $U^n \in \mathbb{R}^m$

$$\langle u_h^n, \phi_i \rangle + \tau_n \mathcal{B}(u_h^n, \phi_i) = \tau_n F^n(\phi_i) + \langle u_h^{n-1}, \phi_i \rangle, \quad (3.5.9)$$

para todo  $n = 1, \dots, N$ ,  $i = 1, \dots, m$  y con  $u^0 = u_0$ .

Otros métodos para resolver numéricamente la parte temporal de la ecuación parabólica son el *Esquema  $\theta$* , con sus casos particulares: *Cranck-Nicholson* y el *Backward Euler*, para  $\theta = 1/2$  y  $\theta = 1$ , respectivamente; y el *Método de Galerkin Discontinuo*. En [33] se puede consultar sobre estos métodos.

### 3.6 MÉTODO DE SEPARACIÓN O SPLITTING

Una técnica para resolver problemas multi-escala es usar el operador *splitting*, el cual es un ejemplo clásico de operador de descomposición. Los operadores de descomposición son, tal vez, una de las técnicas más usadas para resolver problemas multi-escala. La idea general de estos operadores es descomponer el problema en dos nuevos problemas. Este enfoque permite resolver con precisión problemas multi-escala, como es el caso del capítulo 5, convierte un problema altamente no lineal en uno no lineal y otro lineal.

El siguiente procedimiento se sigue de [16] sección 2. Primero introducimos el *Operador de Splitting Analítico* y luego el *Operador de Splitting Multiescala*.

#### 3.6.1 Operador Splitting Analítico

En esta sección nos concentramos en presentar y analizar el *Operador de Splitting Analítico*. Para ello introducimos una discretización teórica en la cual cada componente se resuelve de forma exacta. Consideremos una partición de  $[0, T]$  no necesariamente regular  $0 = t_0 < t_1 < \dots < t_N = T$  y definimos  $I_n = (t_{n-1}, t_n]$ ,  $\tau_n = t_n - t_{n-1}$ ,  $\tau = \max\{\tau_n\}$  y denotamos  $u^n(x) = u(x, t_n)$ , entonces

$$u(x, t) \approx \frac{t_n - t}{\tau_n} u^{n-1}(x) + \frac{t - t_{n-1}}{\tau_n} u^n(x) \quad (3.6.1)$$

para  $t_{n-1} \leq t \leq t_n$ , con los valores nodales  $u^n(x)$  se obtiene los nodos según el siguiente procedimiento.

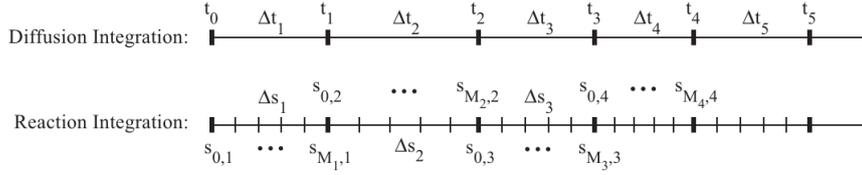


Figura 11: Discretización temporal del método splitting, arriba, analítico, abajo, multiescala, [16, Section 2].

### 3.6.2 Operador de splitting multiescala

La diferencia entre el Operador Multiescala y el Analítico, radica en que no necesariamente se consideran las mismas particiones del tiempo para el término de reacción y para el término de difusión, de hecho el término de reacción se resuelve con una partición temporal más pequeña.

Al igual que antes consideramos la partición de  $[0, T]$  en  $0 = t_0 < t_1 < t_2 < \dots < t_N = T$  con paso de difusión  $\{\tau_n\}_{n=1}^N$ ,  $\tau_n = t_n - t_{n-1}$ , y  $\tau = \max_{1 \leq n \leq N} \{\tau_n\}$ . Para cada paso de difusión, consideramos un paso de tiempo más pequeño  $\tau_{s_n} = \tau_n / M_n$  con  $\tau_s = \max_{1 \leq n \leq N} \{\tau_{s_n}\}$ , y los nodos  $t_{n-1} = s_{0,n} < s_{1,n} < \dots < s_{M_n,n} = t_n$  (figura 11). Asociamos el intervalo de tiempo  $I_n = (t_{n-1}, t_n]$  y  $I_{m,n} = (s_{m-1,n}, s_{m,n}]$  con esa discretización.

El algoritmo es equivalente al splitting analítico, teniendo en cuenta que la integral del paso 3 se resuelve usando la discretización  $I_{n,m}$ . A fin de unificar los dos algoritmos es uno, para el algoritmo analítico consideramos el intervalo correspondiente al termino de reacción como  $I_n = I_{n,0}$ .

En ambos casos el paso de tiempo puede resolverse con cualquier técnica para resolver problema temporales, Backward-Euler, Esquema  $\theta$  o Galerkin Discontinuo. En este caso está escrito en forma débil, para poder aplicar elementos finitos en la parte espacial del problema; de todos modos uno puede escribir lo mismo para resolver con otro método la parte espacial.

---

**Algoritmo 6** Algoritmo del Operador de Splitting.
 

---

- 1: Definir la condición inicial  $u^0(x) = u(x, 0)$
- 2: **para**  $n = 1$  **hasta**  $N$  **hacer**
- 3: Calcular  $u^r = u^r(x, t)$  tal que satisfaga la componente de reacción

$$\int_{I_{n,m}} \left\langle \frac{\partial u^r}{\partial t}, \phi \right\rangle + \langle b \cdot \nabla u^r, \phi \rangle + \langle c u^r, \phi \rangle = \int_{I_{n,m}} F(\phi),$$

$$u^r(x, t_{n-1}^+) = u^{n-1}(x), \quad \forall x \in \Omega$$

para toda  $\phi \in H_D^1(\Omega)$ .

- 4: Calcular  $u^d = u^d(x, t)$  tal que satisfaga la componente de difusión

$$\int_{I_n} \left\langle \frac{\partial u^d}{\partial t}, \phi \right\rangle = - \int_{I_n} \langle k \nabla u^d, \nabla \phi \rangle,$$

$$u^d(x, t_{n-1}^+) = u^r(x, t_n), \quad \forall x \in \Omega$$

para toda  $\phi \in H_D^1(\Omega)$ .

- 5: Definir  $u^n(x) = u^d(x, t_n)$ .
  - 6: **fin para**
-

## CARACTERIZACIÓN DE MATERIALES

---

Como vimos en el Capítulo 1 el proceso de difusión de los iones de oxido férrico se puede describir por medio de la ecuación del calor:

$$\frac{\partial u}{\partial t} - D \Delta u = 0, \quad \text{en } \Omega \times (0, T] \quad (4.0.2)$$

$$D \frac{\partial u}{\partial \eta} = 0, \quad \text{en } \delta\Omega \times (0, T] \quad (4.0.3)$$

$$u(x, 0) = u^0(x), \quad \text{en } \Omega \quad (4.0.4)$$

donde  $\Omega$  representa la zona del gel de Fricke seleccionada,  $[0, T]$  el rango de tiempo en que fueron hechas las mediciones experimentales,  $\delta\Omega$  el borde de la zona en estudio y  $u = u(x, t) : \bar{\Omega} \times [0, T] \mapsto \mathbb{R}$ , presenta la diferencia de densidad óptica.

La intención es hallar el valor  $D$  tal que minimize

$$J(u, D) = \frac{1}{2} \int_0^T \int_{\Omega} [u(x, t) - \hat{u}(x, t)]^2 dx dt \quad (4.0.5)$$

donde  $\hat{u}$  son los datos obtenidos mediante las mediciones de laboratorio. En este capítulo se mostraran los cálculos matemáticos correspondientes a este problema y los resultados obtenidos.

### 4.1 FORMULACIÓN MATEMÁTICA

Para poder plantear de forma correcta el problema de minimización es necesario comprobar las hipótesis expuestas en 2.1, pero no siempre se pueden demostrar estas condiciones. En este caso podemos demostrar la existencia y unicidad de la solución débil del problema (4.0.2)-(4.0.3), dicha prueba puede hallarse en [23] capítulo III §5.

Con respecto al funcional (4.0.5) observemos que  $J : X \times \mathcal{U}_{ad} \rightarrow \mathbb{R}$ , donde  $\mathcal{U}_{ad} = [0, \infty)$  es el conjunto admisible. Por lo tanto el problema a resolver se plantea a como:

$$\begin{aligned} & \text{mín } J(u, D) \\ & u \text{ es solución de (4.0.2)-(4.0.4)} \\ & D \in \mathcal{U}_{ad} \subset \mathbb{R} \end{aligned} \quad (4.1.1)$$

Dado que se cumple que se verifica la hipótesis  $H_3$  del Capítulo 2.1, se puede expresar el problema reducido (4.1.2) como :

$$\begin{aligned} & \underset{D}{\text{minimizar}} \quad \tilde{J}(D) = J(u(D), D) \\ & \text{sujeto a } \quad p \in \mathcal{U}_{ad}, \end{aligned} \quad (4.1.2)$$

donde  $u(D)$  representa la solución de (4.0.2)-(4.0.3) para  $D$ . El Lagrangiano del problema (4.1.1) es

$$\begin{aligned}\mathcal{L}(u, D; \lambda) &= \tilde{J}(D) + \int_0^T \int_{\Omega} \left[ \frac{\partial u}{\partial t} \lambda + D \nabla u \nabla \lambda \right] dx dt, \quad (4.1.3) \\ u(x, 0) &= u^0(x).\end{aligned}$$

Por lo tanto vamos a resolver

$$\begin{aligned}\text{mín } \mathcal{L}(u, D, \lambda) \\ D \in \mathcal{U}_{ad}\end{aligned} \quad (4.1.4)$$

que es equivalente a resolver (4.1.1).

#### 4.2 LA MINIMIZACIÓN

A la hora de calcular las derivadas de  $\mathcal{L}$ , usaremos las definiciones dadas en (2.1). Por lo tanto

$$\begin{aligned}\frac{\partial \mathcal{L}(u, D, \lambda)}{\partial u}(v) &= \left. \frac{d\mathcal{L}(u + \epsilon v, D, \lambda)}{d\epsilon} \right|_{\epsilon=0} \\ &= \frac{d}{d\epsilon} J(u + \epsilon v, D) \\ &\quad + \frac{d}{d\epsilon} \left[ \int_0^T \int_{\Omega} \left[ \frac{\partial(u + \epsilon v)}{\partial t} \lambda + D \nabla(u + \epsilon v) \nabla \lambda \right] dx dt \right]_{\epsilon=0} \\ &= \int_0^T \int_{\Omega} (u - \hat{u}) v + \left[ \frac{\partial v}{\partial t} \lambda + D \nabla v \nabla \lambda \right] dx dt,\end{aligned}$$

haciendo integración por partes en el término

$$\int_{\Omega} \int_0^T \frac{\partial v}{\partial t} \lambda dt dx = - \int_{\Omega} \int_0^T \frac{\partial \lambda}{\partial t} v dt dx + \int_{\Omega} \lambda(x, t) v(x, t) dx \Big|_{t=0}^{t=T}.$$

usando que  $\lambda(x, T) = 0$  y  $v(x, 0) = 0$ , resulta

$$\frac{\partial \mathcal{L}(u, D, \lambda)}{\partial u}(v) = \int_0^T \int_{\Omega} (u - \hat{u}) v + \left[ -\frac{\partial \lambda}{\partial t} v + D \nabla v \nabla \lambda \right] dx dt.$$

Por lo tanto el problema adjunto es:

*Hallar  $\lambda \in X$  tal que*

$$\int_0^T \int_{\Omega} (\hat{u} - u) v dx dt = \int_0^T \int_{\Omega} \left[ -\frac{\partial \lambda}{\partial t} v + D \nabla v \nabla \lambda \right] dx dt \quad (4.2.1)$$

*con  $\lambda(x, T) = 0$  para toda  $v \in V^*$ .*

La derivada de  $\mathcal{L}$  respecto de  $\lambda$  resulta:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mathcal{L}(u, D, \lambda)}{\partial \lambda}(\mu) &= \left. \frac{d\mathcal{L}(u, D, \lambda + \epsilon\mu)}{d\epsilon} \right|_{\epsilon=0} \\ &= \frac{d}{d\epsilon} J(u, D) \\ &+ \left. \frac{d}{d\epsilon} \left[ \int_0^T \int_{\Omega} \left[ \frac{\partial u}{\partial t}(\lambda + \epsilon\mu) + D \nabla u \nabla(\lambda + \epsilon\mu) \right] dx dt \right] \right|_{\epsilon=0} \\ &= \int_0^T \int_{\Omega} \left[ \frac{\partial u}{\partial t} \mu + D \nabla u \nabla \mu \right] dx dt \end{aligned}$$

por lo tanto

$$\frac{\partial \mathcal{L}(u, D, \lambda)}{\partial \lambda}(\mu) = \int_0^T \int_{\Omega} \left[ \frac{\partial u}{\partial t} \mu + D \nabla u \nabla \mu \right] dx dt.$$

Por lo tanto el problema directo es:

Hallar  $u \in X$  tal que

$$0 = \int_0^T \int_{\Omega} \left[ \frac{\partial u}{\partial t} \mu + D \nabla u \nabla \mu \right] dx dt \quad (4.2.2)$$

y  $u(x, 0) = u^0(x)$  para todo  $\mu \in \mathcal{C}^\infty(\Omega)$ .

Este problema es la formulación débil de (4.0.2)-(4.0.4).

El calculo de la derivada de  $\mathcal{L}$  respecto del parámetro  $D$ , es:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mathcal{L}(u, D, \lambda)}{\partial D}(\delta D) &= \left. \frac{d\mathcal{L}(u, D + \epsilon\mu, \lambda)}{d\epsilon} \right|_{\epsilon=0} \\ &= \frac{d}{d\epsilon} \left[ \hat{J}(D) + \int_0^T \int_{\Omega} \left[ \frac{\partial u}{\partial t} \lambda + (D + \epsilon\mu) \nabla u \nabla \lambda \right] \lambda dx dt \right]_{\epsilon=0} \\ &= \int_0^T \int_{\Omega} \delta D \nabla v \nabla \lambda dx dt. \end{aligned}$$

Ésta es la expresión para la derivada de  $\mathcal{L}$  respecto de  $D$  en la dirección  $\delta D$ , donde  $\lambda$  es la solución de (4.2.1) y  $u$  es la solución de (4.2.2).

$$\frac{\partial \mathcal{L}(u, D, \lambda)}{\partial D}(\delta D) = \delta D \int_0^T \int_{\Omega} \nabla v \nabla \lambda dx dt$$

para todo  $\delta D \in \mathcal{U}_{ad}$ . Por lo tanto, el gradiente que permite obtener el mínimo de  $\hat{J}$  está dado por

$$\frac{\partial \mathcal{L}(u, D, \lambda)}{\partial D} = \int_0^T \int_{\Omega} \nabla v \nabla \lambda dx dt \quad (4.2.3)$$

## 4.2.1 Problemas de memoria computacional

Como las observaciones son datos discretos en el tiempo, es decir tenemos datos  $\hat{u}(\cdot, \hat{t}_j)$  sólo en los tiempos  $0 \leq \hat{t}_j \leq T$  ( $j = 1, \dots, n$ ) y por cómo se define el funcional (4.0.5), es necesario “completar” los datos en los tiempos  $[0, T] - \{\hat{t}_j\}_{j=1}^n$ . Una opción es hacer una interpolación entre los datos y considerar esta interpolación como  $\hat{u}$ . Esta técnica tiene algunos inconvenientes. Primero, uno podría estar aproximando  $u$  a los datos interpolados, los cuales, no necesariamente son datos reales; segundo, dependiendo del tamaño de la imagen y del  $dt$  que se use para resolver la ecuación (4.0.2)-(4.0.3), el proceso de interpolación puede ser muy costoso desde el punto de vista computacional.

Una opción para evitar estos dos inconvenientes es redefinir el funcional (4.0.5) como:

$$J(u, D) = \frac{1}{2} \int_0^T \int_{\Omega} [u(x, t) - \hat{u}(x, t)]^2 \chi(t) dx dt \quad (4.2.4)$$

donde  $\chi(t)$  es una función característica del intervalo  $[0, T]$ . La idea es que esta función característica se comporte como una delta de Dirac en los tiempos  $\hat{t}_j$ . Nuestra propuesta es

$$\chi(t) = \sum_{i=1}^n \exp(-M(t - \hat{t}_i)^2) \quad (4.2.5)$$

con  $M$  adecuadamente grande. De la ecuación 4.2.5 se desprende que  $\chi(\hat{t}_j) = 1$ . Desde el punto de vista computacional tomamos  $M$  tal que  $\chi(\hat{t}_j \pm dt) \approx 0$ ,  $j = 1, \dots, n$ , como se puede ver en el gráfico (12).

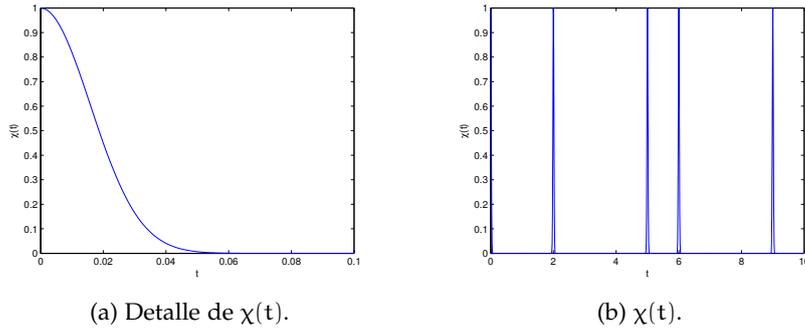


Figura 12: Gráfico de la función  $\chi(t)$ , con  $M = 2000$

El desarrollo anterior, para el cálculo de la derivada y del mínimo, no cambia y además se verifica que

$$\lim_{M \rightarrow \infty} \int_0^T \int_{\Omega} [u(x, t) - \hat{u}(x, t)]^2 \chi(t) dx dt = \sum_{i=1}^n \int_{\Omega} [u(x, t_i) - \hat{u}(x, t_i)]^2$$

### 4.3 RESULTADOS NUMÉRICOS

En esta sección mostramos los resultados numéricos obtenidos para este problema. Primero veremos la estabilidad del método, y luego analizaremos los resultados obtenidos con los datos reales.

#### 4.3.1 Estabilidad del método

Para analizar la estabilidad numérica, consideramos un valor de  $D = 5.74154 \times 10^{-4}$ , el cual es un valor cercano al valor que recuperamos, y generamos datos experimentales para los tiempos  $\hat{t}_j = \{0, 1, 2.8, 4, 7, 8.5, 10\}$ . Para ello resolvemos el problema directo (4.2.2) sobre un dominio  $\Omega = [-1, 1] \times [-1, 1]$  y con  $T = 10$ . El dominio  $\Omega$  se discretiza con una malla triangular uniforme de 4225 nodos, de medida  $h = 0.015$ , y usamos un paso de tiempo  $dt = 0.01$ . De este modo obtenemos  $u(x, t)$ ,  $x \in \Omega$  y  $t \in [0, T]$  y consideramos como observaciones a  $\hat{u}(x, t_j) = u(x, \hat{t}_j)$ .

En los experimentos usamos el funcional con la función característica (4.2.4) y se realizan las siguientes simulaciones:

1. recuperar  $D$  con todos los datos  $u$ ,
2. recuperar  $D$  usando como dato  $\hat{u}$ ,
3. recuperar  $D$  usando como dato  $\hat{u}$ , cambiando el centro de coordenadas  $[0, 0]$ , por  $[x, y]$  dado de forma aleatoria con media 0 y desvío estándar 3 píxeles,
4. recuperar  $D$  usando como dato  $\hat{u}$  con ruido aleatorio de media 0 y desvío estándar  $\sigma$ ,
5. recuperar  $D$  usando  $\hat{u}$  descentrado (3) y con ruido aleatorio de media 0 y desviación estándar  $\sigma$ .

Estos experimentos se repiten 10 veces, con el fin de obtener una media y una desviación estándar del resultado. Este procedimiento nos dará una aproximación del error que se produce al recuperar  $D$  en el caso de los datos obtenidos de laboratorio. Para este caso no sabemos cuánto afecta el ruido de las muestras (4), el descentrado (3) ni el error numérico generado por el algoritmo (2), en la recuperación del parámetro  $D$ .

En las tablas 1 a 5 se muestran los resultados de dichos experimentos. La figura 13 corresponde al gráfico de los resultados de las tablas 1 a 5, para los diferentes valores de  $\sigma$  y los diferentes desplazamientos del centro de masa. El valor  $cm = \cdot$  indica el valor máximo de píxeles con el cual se desplazó el centro de masa de la imagen. Los casos  $\sigma = 0$  con  $cm = 1, 2, 3$  es el experimento 3 y el caso  $\sigma = 0$  del experimento 4, es el resultado del experimento 2.

Exp.	$\bar{D}$ recuperado	d.e. de D	error relativo
1	$5.7415175 \times 10^{-4}$	$2.0693135 \times 10^{-9}$	$3.9188 \times 10^{-6}$
2	$5.74 \times 10^{-4}$	$7.13 \times 10^{-11}$	$2.68 \times 10^{-4}$

Tabla 1: Experimentos sin perturbación

	$\bar{D}$ recuperado	d.e. de D	error relativo
$\sigma = 0.0$	$5.90 \times 10^{-4}$	$1.39 \times 10^{-5}$	$2.76 \times 10^{-2}$
$\sigma = 0.01$	$5.78 \times 10^{-4}$	$6.32 \times 10^{-6}$	$6.87 \times 10^{-3}$
$\sigma = 0.05$	$5.78 \times 10^{-4}$	$9.79 \times 10^{-6}$	$6.63 \times 10^{-3}$
$\sigma = 0.1$	$5.71 \times 10^{-4}$	$1.52 \times 10^{-5}$	$4.82 \times 10^{-3}$
$\sigma = 0.15$	$5.72 \times 10^{-4}$	$1.66 \times 10^{-5}$	$4.20 \times 10^{-3}$

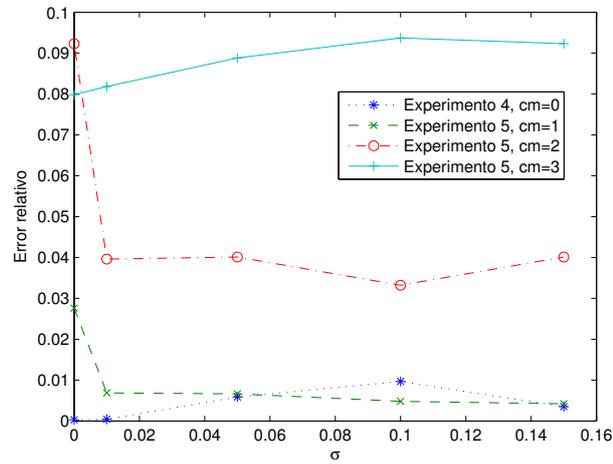
Tabla 2: Experimento 3 ( $\sigma = 0$ ), experimento 5 ( $\sigma = 0.01, 0.05, 0.1, 0.15$ ), para el centro de masa desplazado 1 píxel.

Figura 13: Gráficos de los errores relativos para los diferentes experimentos.

#### 4.3.2 Resultados

En el caso de los datos reales, se tienen dos tipos de “configuración” de Fricke gel y dos irradiaciones circulares y una rectangular.

El primer método consiste en reducir el problema a un problema unidimensional y calcular  $d$ .

En la tabla 6 se muestran los valores de  $D$  recuperado, el valor  $D$  con dimensión  $[\text{mm}/\text{h}^{-1}]$  y el desvío estándar del error  $\sigma(\text{err})$ ; para los experimentos correspondientes a Electrones-Círculo (E-C), Foton-Círculo (F-C) y Foton-Rectángulo (F-R)

	$\bar{D}$ recuperado	d.e. de D	error relativo
$\sigma = 0.0$	$6.27 \times 10^{-4}$	$3.08 \times 10^{-5}$	$9.23 \times 10^{-2}$
$\sigma = 0.01$	$5.97 \times 10^{-4}$	$2.02 \times 10^{-5}$	$3.96 \times 10^{-2}$
$\sigma = 0.05$	$5.97 \times 10^{-4}$	$2.30 \times 10^{-5}$	$4.01 \times 10^{-2}$
$\sigma = 0.1$	$5.93 \times 10^{-4}$	$2.21 \times 10^{-5}$	$3.32 \times 10^{-2}$
$\sigma = 0.15$	$5.97 \times 10^{-4}$	$3.06 \times 10^{-5}$	$4.01 \times 10^{-2}$

Tabla 3: Experimento 3 ( $\sigma = 0$ ), experimento 5 ( $\sigma = 0.01, 0.05, 0.1, 0.15$ ), para el centro de masa desplazado 2 píxeles.

	$\bar{D}$ recuperado	d.e. de D	error relativo
$\sigma = 0.0$	$6.20 \times 10^{-4}$	$4.54 \times 10^{-5}$	$7.89 \times 10^{-2}$
$\sigma = 0.01$	$6.21 \times 10^{-4}$	$5.03 \times 10^{-5}$	$8.18 \times 10^{-2}$
$\sigma = 0.05$	$6.25 \times 10^{-4}$	$3.09 \times 10^{-5}$	$8.88 \times 10^{-2}$
$\sigma = 0.1$	$6.28 \times 10^{-4}$	$4.22 \times 10^{-5}$	$9.37 \times 10^{-2}$
$\sigma = 0.15$	$6.27 \times 10^{-4}$	$4.61 \times 10^{-5}$	$9.23 \times 10^{-2}$

Tabla 4: Experimento 3 ( $\sigma = 0$ ), experimento 5 ( $\sigma = 0.01, 0.05, 0.1, 0.15$ ), para el centro de masa desplazado 3 píxeles.

Experimento	$\bar{D}$ recuperado	d.e. de D	error relativo
$\sigma = 0.01$	$5.74 \times 10^{-4}$	$1.48 \times 10^{-6}$	$4.09 \times 10^{-4}$
$\sigma = 0.05$	$5.71 \times 10^{-4}$	$5.90 \times 10^{-6}$	$5.87 \times 10^{-3}$
$\sigma = 0.1$	$5.68 \times 10^{-4}$	$1.48 \times 10^{-5}$	$9.66 \times 10^{-3}$
$\sigma = 0.15$	$5.76 \times 10^{-4}$	$1.91 \times 10^{-5}$	$3.5 \times 10^{-3}$

Tabla 5: Experimento 4

Experimento	D	D [mm/h <sup>-1</sup> ]	$\sigma(\text{err})$
E-C	$1.886 \times 10^{-3}$	0.652	0.013
F-C	$5.752 \times 10^{-4}$	0.685	0.014
F-R	$7.581 \times 10^{-4}$	0.612	0.012

Tabla 6: Resultado de los experimentos

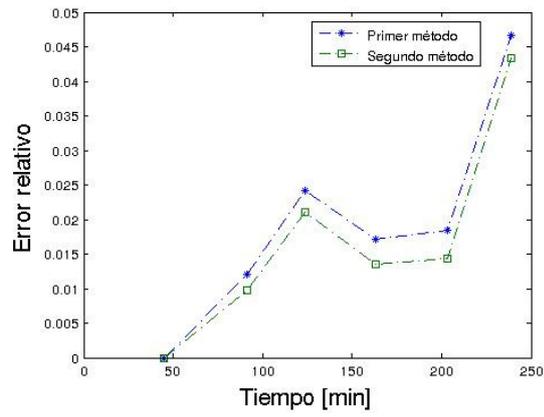
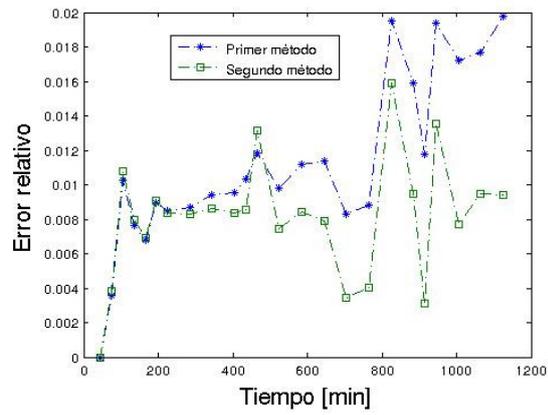
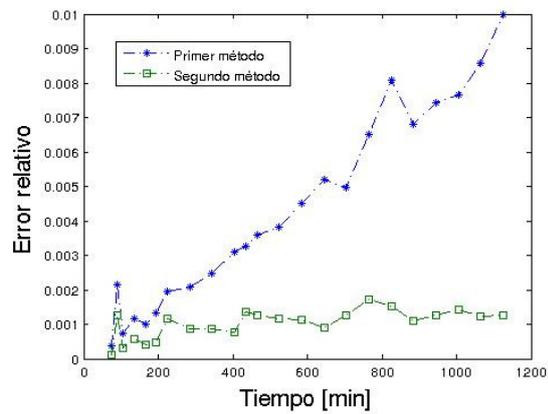


Figura 14: Gráficos de los error relativo para los experimentos con Electrones

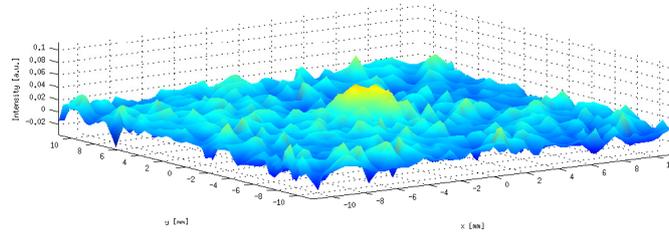


(a) Error relativo para F-C.

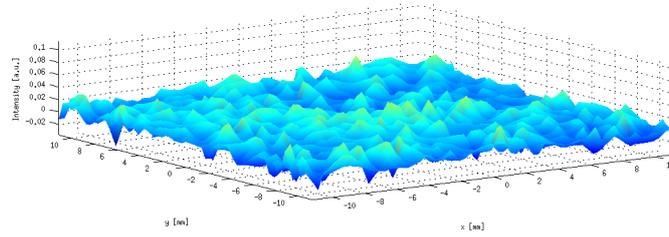


(b) Error relativo para los F-R.

Figura 15: Gráfico del error relativo para los experimentos con Fotones.

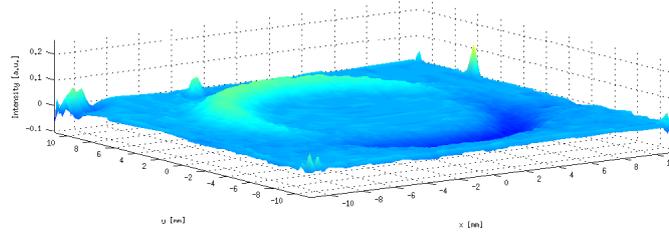


(a) Diferencia a tiempo 91 min.

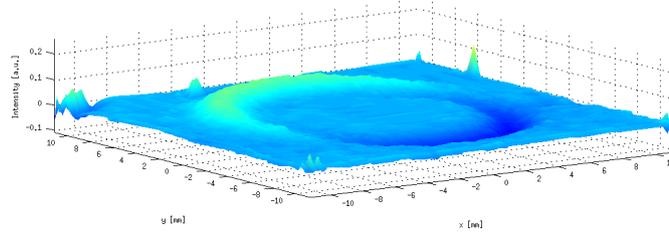


(b) Diferencia a tiempo 203 min.

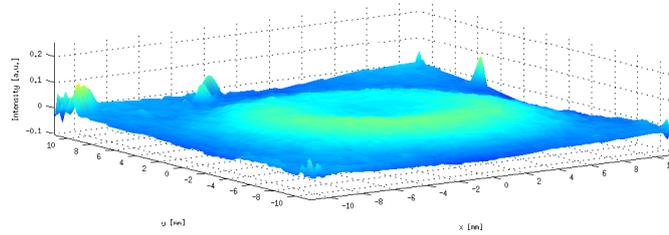
Figura 16: Gráfico de la diferencia entre  $\hat{u}(\cdot, t)$  y  $u(\cdot, t)$  (arriba el primer método, abajo el segundo), para el caso de electrones.



(a) Diferencia a tiempo 75 min.



(b) Diferencia a tiempo 705 min.



(c) Diferencia a tiempo 825 min.

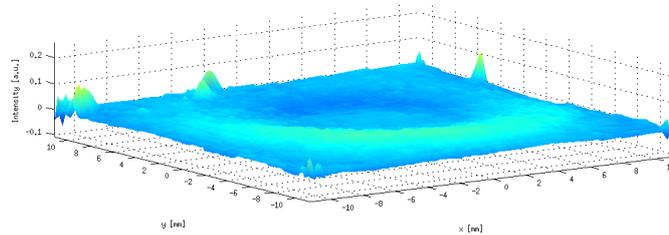
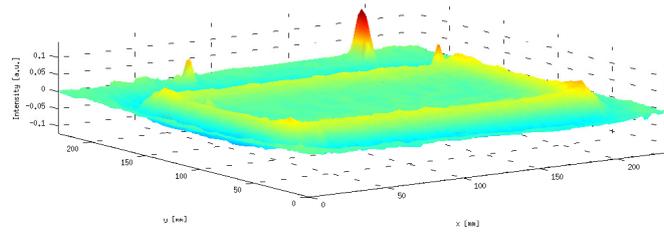
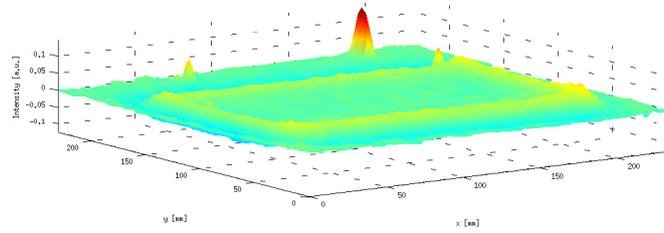


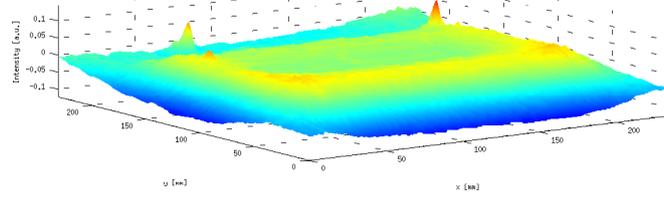
Figura 17: Gráfico de la diferencia entre  $\hat{u}(\cdot, t)$  y  $u(\cdot, t)$  (arriba el primer método, abajo el segundo), para el caso de F-C.



(a) Diferencia a tiempo 90 min.



(b) Diferencia a tiempo 645 min.



(c) Diferencia a tiempo 1125 min.

Figura 18: Gráfico de la diferencia entre  $\hat{u}(\cdot, t)$  y  $u(\cdot, t)$  (arriba el primer método, abajo el segundo), para el caso de F-R.



## MODELO DE INVASIÓN MEDIANTE LA ACIDIFICACIÓN DEL MEDIO

---

En este capítulo se presenta un método para estimar el parámetro desconocido del modelo de reacción-difusión no lineal de invasión de cáncer presentado en 1.2. Este modelo considera que la alteración inducida por tumor en el pH micro-ambiental proporciona un mecanismo para la invasión del cáncer. El sistema acoplado de reacción-difusión que describe este modelo está dado por tres ecuaciones diferenciales parciales: la primera describe la evolución temporal y la distribución espacial de la densidad del tejido normal, la segunda; el tejido neoplásico y el exceso de concentración de iones  $H^+$  es la tercer ecuación. Cada uno de los parámetros del modelo tiene una correspondiente interpretación biológica, por ejemplo, la tasa de crecimiento de tejido neoplásico, el coeficiente de difusión, la tasa de reabsorción y la influencia destructiva de iones  $H^+$  en el tejido sano.

Después de resolver el problema directo, utilizamos un modelo para la estimación de los parámetros mediante el ajuste de la solución numérica con datos reales, obtenidos a través de experimentos in vitro y de imágenes de fluorescence ratio imaging microscopy. Definimos un funcional adecuado para comparar tanto los datos reales y la solución numérica. Utilizamos el método adjunto para la minimización de este funcional.

### 5.1 NOCIONES PRELIMINARES SOBRE EL MODELO.

El modelo matemático de interfase tumor-huésped basado en la hipótesis de invasión mediante acidificación del medio esta dada por las siguientes EDP:

$$\frac{\partial N_1}{\partial t} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{K_1}\right) - d_1 L N_1, \quad (5.1.1)$$

$$\frac{\partial N_2}{\partial t} = r_2 N_2 \left(1 - \frac{N_2}{K_2}\right) + \operatorname{div} \left( D_{N_2} \left(1 - \frac{N_1}{K_1}\right) \nabla N_2 \right), \quad (5.1.2)$$

$$\frac{\partial L}{\partial t} = r_3 N_2 - d_3 L + D_{N_3} \Delta L, \quad (5.1.3)$$

donde las variables están en el dominio  $\Omega \times [0, T]$ . Estas ecuaciones determinan la distribución espacial y la evolución temporal de las tres "especies" que intervienen:  $N_1(x, t)$ , la densidad del tejido sano;  $N_2(x, t)$ , la densidad de tejido neoplásico; y  $L(x, t)$ , el exceso de concentración de iones  $H^+$ . Las unidades de  $N_1$  y  $N_2$  son células/cm<sup>3</sup> y el exceso de concentración de iones  $H^+$  está expresada en mol (M),  $x$  y  $t$  son la posición (en cm) y el tiempo (en segundos), respectivamente.

En la ecuación (5.1.1) el comportamiento del tejido sano esta determinado por un crecimiento logístico de  $N_1$  con velocidad de crecimiento  $r_1$  y capacidad de carga  $K_1$ , y la interacción de  $N_1$  con el exceso de concentración de iones  $H^+$  que induce un velocidad de muerte proporcional a  $L$ . El número  $d_1$  es la tasa de mortalidad de células sanas por acción del exceso de concentración de ácido. El valor óptimo de concentración de acido es 7.4. Las constantes  $r_1$ ,  $d_1$  y  $K_1$  tienen unidades  $1/s$ ,  $1/(M s)$  y  $\text{células}/\text{cm}^3$ , respectivamente.

En la ecuación (5.1.2), el crecimiento del tejido neoplásico está descrito por una término de reacción difusión; el cual está determinado por un crecimiento logístico de  $N_2$  con velocidad de crecimiento  $r_2$  y capacidad de carga  $K_2$ . El termino difusivo depende de la presencia de tejido sano y posee una constante de difusión  $D_{N_2}$ . Las constantes  $r_2$ ,  $K_2$  y  $D_{N_2}$  tienen unidades  $1/s$ ,  $\text{células}/\text{cm}^3$  y  $\text{cm}^2/s$ , respectivamente.

En la ecuación (5.1.3), se asume que el exceso de iones  $H^+$  es producido con una velocidad proporcional a la densidad de células neoplásicas y tiene difusión química,  $D_{N_2}$ . Se incluye un término de absorción para tener en cuenta los mecanismos locales de aumento de pH (por ejemplo el balance que realiza el tejido para reabsorver el exceso de acido, "buffering" en ingles, y en gran escala la evacuación vascular [18]). La constante de producción  $r_3$  tiene unidades  $M \text{ cm}^3/(\text{cell s})$ , el término de reabsorción  $d_3$ , ( $1/s$ ), y  $D_{N_3}$  es la constante de difusión del ácido, de unidades  $\text{cm}^2/s$ .

Todos los valores de estos parámetros pueden encontrarse en la tabla 7.

Parámetro	Estimación
$K_1$	$5 \times 10^7/\text{cm}^3$
$K_2$	$5 \times 10^7/\text{cm}^3$
$r_1$	$1 \times 10^{-6}/s$
$r_2$	$1 \times 10^{-6}/s$
$D_{N_2}$	$2 \times 10^{-10}\text{cm}^2/s$
$D_{N_3}$	$5 \times 10^{-6}\text{cm}^2/s$
$r_3$	$2.2 \times 10^{-17}M \text{ cm}^3/s$
$d_3$	$1.1 \times 10^{-4}/s$

Tabla 7: Valor de los parámetros usados en [18].

## 5.1.1 Adimensionalización del sistema de EDP.

Siguiendo las ideas de [18], y considerando que el dominio  $\Omega \subset \mathbb{R}_{\geq 0}^n$  ( $n = 1$  o  $n = 2$ ), el modelo matemático es reparametrizado. Para ello se considera el siguiente cambio de variables

$$\begin{aligned} u_1 &= \frac{N_1}{K_1}, & u_2 &= \frac{N_2}{K_2}, \\ u_3 &= \frac{L}{L_0}, & \tau &= r_1 t, \\ \xi &= \sqrt{\frac{r_1}{D_{N_3}}} x, \end{aligned} \quad (5.1.4)$$

donde  $L_0 = r_3 K_2 / d_3$ . Seguiremos denotando por  $x$  y  $t$  en lugar de  $\xi$  y  $\tau$ , respectivamente. Usando la transformación (5.1.4) la adimensionalización de (5.1.1)-(5.1.3) queda como:

$$\frac{\partial u_1}{\partial t} = u_1(1 - u_1) - \delta_1 u_1 u_3, \quad (5.1.5)$$

$$\frac{\partial u_2}{\partial t} = \rho_2 u_2(1 - u_2) + \operatorname{div}(D_2(1 - u_1)\nabla u_2), \quad (5.1.6)$$

$$\frac{\partial u_3}{\partial t} = \delta_3(u_2 - u_3) + \Delta u_3, \quad (5.1.7)$$

para  $(x, t) \in \Omega \times (0, T]$ , donde el cambio paramétrico está dado por:

$$\delta_1 = \frac{d_1 r_3 K_2}{d_3 r_1}, \quad \rho_2 = \frac{r_2}{r_1}, \quad D_2 = \frac{D_{N_2}}{D_{N_3}}, \quad \delta_3 = \frac{d_3}{r_1}.$$

Los parámetros de interacción entre diferentes células (sanas y tumor) y concentración de  $H^+$  son difíciles de medir experimentalmente. Por esta razón es que se propone estimarlas mediante un problema inverso. Nosotros nos enfocamos en  $\delta_1$ .

## 5.1.2 Condiciones iniciales y de borde.

Para  $t = 0$  consideramos que el tumor se encuentra en algún estado de evolución. Por lo tanto las condiciones iniciales son:

$$u_1(x, 0) = u_1^0(x), \quad (5.1.8)$$

$$u_2(x, 0) = u_2^0(x), \quad (5.1.9)$$

$$u_3(x, 0) = u_3^0(x), \quad (5.1.10)$$

para todo  $x \in \Omega$ . También consideramos que el tumor está a la derecha del dominio, en el sentido de que las células no se están moviendo en la izquierda del dominio. Entonces para todo  $t \in [0, T]$ , tenemos:

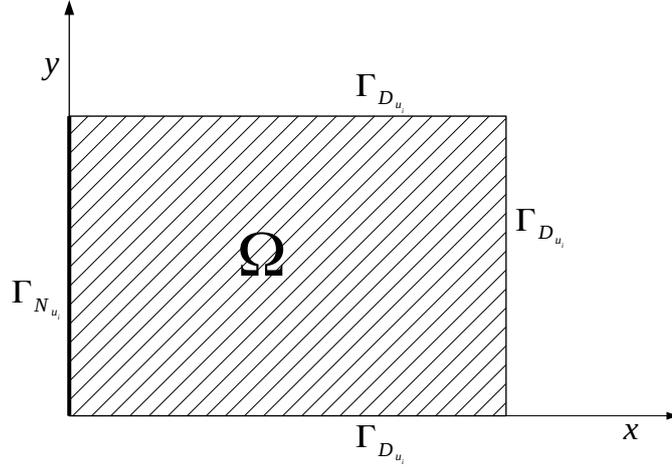


Figura 19: Dominio para el caso 2D.

$$\frac{\partial u_1}{\partial x}(\Gamma_{N_{u_1}}, t) = 0, \quad u_1(\Gamma_{D_{u_1}}, t) = u_{1,D}, \quad (5.1.11)$$

$$\frac{\partial u_2}{\partial x}(\Gamma_{N_{u_2}}, t) = 0, \quad u_2(\Gamma_{D_{u_2}}, t) = u_{2,D}, \quad (5.1.12)$$

$$\frac{\partial u_3}{\partial x}(\Gamma_{N_{u_3}}, t) = 0, \quad u_3(\Gamma_{D_{u_3}}, t) = u_{3,D}. \quad (5.1.13)$$

donde  $\Gamma_{N_{u_i}}$  es la frontera de  $\Omega$  donde  $u_i$  tiene condiciones de Neumann y  $\Gamma_{D_{u_i}}$  es la frontera de  $\Omega$  donde  $u_i$  tiene condiciones de Dirichlet,  $\Gamma_{D_{u_i}} \cup \Gamma_{N_{u_i}} = \partial\Omega$ .

De aquí en más, nos referiremos a las ecuaciones (5.1.5)-(5.1.13) como *Problema Directo*.

## 5.2 FORMA VARIACIONAL DEL PROBLEMA DIRECTO.

Usando la técnica de la formulación variacional obtenemos la solución débil del problema directo (5.1.5)-(5.1.13). Dicha formulación es:

$$\begin{aligned} 0 = & \int_0^T \int_{\Omega} \lambda_1 \left[ \frac{\partial u_1}{\partial t} - u_1(1 - u_1) + \delta_1 u_1 u_3 \right] dxdt + \\ & \int_0^T \int_{\Omega} \lambda_2 \left[ \frac{\partial u_2}{\partial t} - \rho_2 u_2(1 - u_2) - \operatorname{div}(D_2(1 - u_1)\nabla u_2) \right] dxdt + \\ & \int_0^T \int_{\Omega} \lambda_3 \left[ \frac{\partial u_3}{\partial t} - \delta_3(u_2 - u_3) - \Delta u_3 \right] dxdt, \end{aligned} \quad (5.2.1)$$

donde  $\lambda = (\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$ , donde  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3 \in W$ , con

$$W = \left\{ v \in L^2(0, T; H_D^1((0, 1))) \text{ y } \frac{\partial v}{\partial t} \in L^2(0, T; (H_D^1((0, 1)))^*) \right\},$$

$$L^2(0, T; H_D^1((0, 1))) = \{v(x, \cdot) \in L^2((0, T)) \text{ y } v(\cdot, t) \in H_D^1((0, 1))\}$$

y

$$H_D^1 = \{v \in H^1((0, 1)) : v = 0 \text{ en } \Gamma_D = \{1\}\}.$$

Usando integración por partes y las condiciones de borde para  $\lambda$  y  $u$  en (5.2.1) obtenemos la siguiente formulación débil de (5.1.5)-(5.1.13):

*Hallar una función  $u = [u_1, u_2, u_3]^T \in V = W^3$  que satisfaga:*

$$\begin{aligned} 0 = & \int_0^T \int_{\Omega} \left( \frac{\partial u_1}{\partial t} \lambda_1 - u_1(1 - u_1) \lambda_1 + \delta_1 u_1 u_3 \lambda_1 \right) dx dt + \\ & \int_0^T \int_{\Omega} \left( \frac{\partial u_2}{\partial t} \lambda_2 - \rho_2 u_2(1 - u_2) \lambda_2 + D_2(1 - u_1) \nabla u_2 \nabla \lambda_2 \right) dx dt + \\ & \int_0^T \int_{\Omega} \left( \frac{\partial u_3}{\partial t} \lambda_3 + \delta_3 u_3 \lambda_3 - \delta_3 u_2 \lambda_3 + \nabla u_3 \nabla \lambda_3 \right) dx dt, \end{aligned} \quad (5.2.2)$$

para toda  $\lambda \in V$  y  $u(x, 0) = u^0(x) = [u_1^0(x), u_2^0(x), u_3^0(x)]$ .

### 5.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE MINIMIZACIÓN.

Como dijimos antes proponemos resolver un problema inverso para estimar  $\delta_1$ . La función  $u$  representa la solución del problema directo (las componentes de  $u$  son las variables de estado del problema) para cada elección del parámetro  $\delta_1$ .

Asumimos que la información experimental está disponible para todo el intervalo de tiempo  $0 \leq t \leq T$ . Entonces, el *problema inverso* puede formularse como:

*Hallar un parámetro  $\delta_1$  capaz de generar una solución  $u = [u_1, u_2, u_3]^T$  que mejor ajuste a los datos experimentales en el tiempo  $0 \leq t \leq T$ .*

Para este propósito se construye una función objetivo que da una idea de distancia entre los datos experimentales (reales) y la solución del sistema de ecuaciones diferenciales, para cada elección del parámetro  $\delta_1$ .

Primero que todo, es importante saber qué variables se pueden medir experimentalmente. En este caso, el exceso de iones  $H^+$  puede medirse usando la técnica fluorescence ratio imaging microscopy [25, 19] en los tiempos  $t_k$ ,  $k = 1, \dots, M$ . Por ejemplo, la figura 20 [19, Figure 4] muestra un gráfico del flujo de  $H^+$ , alrededor del tumor, usando vectores generados por la distribución de pH alrededor del tumor. Tal experimento puede ayudar a determinar variables óptimas y el parámetro  $\delta_1$  para poder controlar la invasión del tumor.

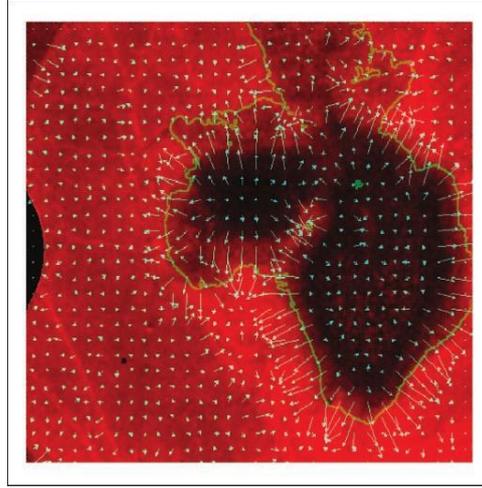


Figura 20: Un gráfico del flujo de  $H^+$ , alrededor del tumor, usando vectores generados por la distribución de pH alrededor del tumor, [19, Figure 4].

Por lo tanto, el funcional  $J : V \times U_{ad} \rightarrow \mathbb{R}$  puede ser definido como:

$$J(u, \delta_1) = \frac{1}{2} \int_0^T \int_{\Omega} [u_3(x, t) - \hat{u}_3(x, t)]^2 dx dt, \quad (5.3.1)$$

donde  $u_3(x, t)$  es el exceso de concentración de iones  $H^+$  obtenidos resolviendo el problema directo para cierta elección de  $\delta_1$ , y  $\hat{u}_3(x, t)$  es el exceso de concentración medido experimentalmente (dato real),  $U_{ad}$  es el conjunto de valores admisibles para el parámetro  $\delta_1$ .

Se define  $E : V \times U_{ad} \rightarrow V^* \times \mathcal{Z}^*$  tal que

$$\begin{aligned} & \langle E(u, \delta_1), \zeta \rangle \\ &= \int_0^T \int_{\Omega} \left( \frac{\partial u_1}{\partial t} \lambda_1 - u_1(1 - u_1) \lambda_1 + \delta_1 u_1 u_3 \lambda_1 \right) dx dt + \\ & \int_0^T \int_{\Omega} \left( \frac{\partial u_2}{\partial t} \lambda_2 - \rho_2 u_2(1 - u_2) \lambda_2 + D_2(1 - u_1) \nabla u_2 \nabla \lambda_2 \right) dx dt + \\ & \int_0^T \int_{\Omega} \left( \frac{\partial u_3}{\partial t} \lambda_3 + \delta_3 u_3 \lambda_3 - \delta_3 u_2 \lambda_3 + \nabla u_3 \nabla \lambda_3 \right) dx dt + \\ & \int_{\Omega} (u_1(x, 0) - u_1^0(x)) \gamma_1 dx + \int_{\Omega} (u_2(x, 0) - u_2^0(x)) \gamma_2 dx + \\ & \int_{\Omega} (u_3(x, 0) - u_3^0(x)) \gamma_3 dx \\ &= \int_0^T \left\langle \frac{\partial u}{\partial t}, \lambda \right\rangle - \int_0^T \langle F(u), \lambda \rangle - \int_0^T \langle A(u), \nabla \lambda \rangle + \langle I(u), \gamma \rangle, \end{aligned}$$

donde  $\zeta = [\lambda, \gamma]$ ,  $\gamma = [\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3] \in \mathcal{Z}$  y  $\mathcal{Z} = (H_D^1((0,1)))^3$ . Usamos  $F : V \rightarrow V^*$ ,  $A : V \rightarrow V^*$  e  $I : V \rightarrow V^*$ , definidas como

$$\begin{aligned} \langle F(u), \lambda \rangle &= \int_{\Omega} (u_1(1-u_1) - \delta_1 u_1 u_3) \lambda_1 dxdt \\ &\quad + \int_{\Omega} \rho_2 u_2(1-u_2) \lambda_2 dxdt \\ &\quad + \int_{\Omega} \delta_3 (u_2 - u_3) \lambda_3 dxdt, \end{aligned} \tag{5.3.2}$$

$$\begin{aligned} \langle A(u), \nabla \lambda \rangle &= - \int_{\Omega} D_2(1-u_1) \nabla u_2 \cdot \nabla \lambda_2 dxdt \\ &\quad - \int_{\Omega} \nabla u_3 \cdot \nabla \lambda_3 dxdt. \end{aligned} \tag{5.3.3}$$

$$\begin{aligned} \langle I(u), \gamma \rangle &= \int_{\Omega} (u_1(x,0) - u_1^0(x)) \gamma_1 dx + \int_{\Omega} (u_2(x,0) - u_2^0(x)) \gamma_2 dx \\ &\quad + \int_{\Omega} (u_3(x,0) - u_3^0(x)) \gamma_3 dx \end{aligned}$$

Es por ello que podemos reescribir la formulación débil (5.2.2) como:

$$E(u, \delta_1) = 0.$$

El parámetro que mejor ajusta los datos experimentales con los datos generados mediante la solución del problema directo puede hallarse mediante la solución de un problema de optimización con restricciones de PDE:

$$\begin{aligned} &\underset{\delta_1}{\text{minimizar}} \quad J(u, \delta_1), \\ &\text{sujeto a} \quad E(u, \delta_1) = 0, \\ &\quad \delta_1 \in U_{ad}. \end{aligned} \tag{5.3.4}$$

En nuestro caso,  $U_{ad}$  debe ser un subconjunto de  $(0, \infty)$ . Notemos que una solución  $(u, \delta_1)$  debe satisfacer la restricción  $E(u, \delta_1) = 0$ , que constituye el problema directo en su forma débil.

Recordemos que, en general, existe una diferencia fundamental entre el problema directo y el inverso. En efecto, el ultimo, usualmente, está mal planteado en el sentido de existencia, unicidad y estabilidad de la solución. A menudo este inconveniente es tratado usando alguna técnica de regularización [35, 15, 22].

#### 5.4 CÁLCULO DE LA DERIVADA DEL FUNCIONAL.

A fin de obtener el operador adjunto de  $\frac{\partial E}{\partial u}$ , como se vio en la sección 2.2, necesitamos hallar  $(\frac{\partial E}{\partial u})^*$  tal que:

$$\left\langle \frac{\partial E}{\partial u} \eta, \zeta \right\rangle = \left\langle \eta, \left( \frac{\partial E}{\partial u} \right)^* \zeta \right\rangle, \tag{5.4.1}$$

donde  $\eta = [\eta_1, \eta_2, \eta_3]^T$  es la dirección de descenso de las variables de estado  $u_1$ ,  $u_2$  y  $u_3$ , respectivamente.

En el apéndice A.2 se prueba que el problema adjunto (2.2.4) es:

Hallar  $\lambda \in V$  que satisface

$$\begin{aligned}
0 &= \int_0^T \int_{\Omega} \left( -\frac{\partial \lambda_1}{\partial t} \eta_1 - \eta_1 (1 - 2u_1) \lambda_1 + \delta_1 \eta_1 u_3 \lambda_1 \right) dx dt \\
&+ \int_0^T \int_{\Omega} \left( -\frac{\partial \lambda_2}{\partial t} \eta_2 - \rho_2 \eta_2 (1 - 2u_2) \lambda_2 - \delta_3 \eta_2 \lambda_3 \right) dx dt \\
&+ \int_0^T \int_{\Omega} \left( -\frac{\partial \lambda_3}{\partial t} \eta_3 + \delta_3 \eta_3 \lambda_3 + \delta_1 u_1 \eta_3 \lambda_1 \right) dx dt \\
&+ \int_0^T \int_{\Omega} \eta_3 (u_3 - \hat{u}_3) dx dt - \int_0^T \int_{\Omega} D_2 \eta_1 \nabla u_2 \nabla \lambda_2 dx dt \\
&+ \int_0^T \int_{\Omega} (D_2 (1 - u_1) \nabla \lambda_2 \nabla \eta_2 + \nabla \lambda_3 \nabla \eta_3) dx dt \\
&= \left\langle -\frac{\partial \lambda}{\partial t}, \eta \right\rangle_{V^*, V} + \langle H(\lambda), \eta \rangle_{V^*, V}, \tag{5.4.2}
\end{aligned}$$

para todo  $\eta \in V$  y  $\lambda(x, T) = 0$ .

La ecuación (5.4.2) se resuelve para obtener  $\lambda$ . Notemos que la ecuación adjunta está planteada para atrás en el tiempo, con condición final en  $t = T$ , mientras que las ecuaciones de estado están planteadas para adelante en el tiempo, con condición inicial en  $t = 0$ .

A fin de obtener la derivada del funcional, de acuerdo con la ecuación (2.2.6), debemos calcular la derivada de  $E$  con respecto a  $\delta_1$ . En el apéndice A.2, vemos que

$$\left\langle \frac{\partial E}{\partial \delta_1}(u, \delta_1) q, \zeta \right\rangle = q \int_0^T \int_{\Omega} u_1 u_3 \lambda_1 dx dt.$$

y que  $\frac{\partial J}{\partial \delta_1} = 0$ . En consecuencia, obtenemos una expresión para (2.2.6), la cual es

$$\tilde{J}'(\delta_1) = \left( \frac{\partial E}{\partial \delta_1}(u(\delta_1), \delta_1) \right)^* \zeta = \int_0^T \int_{\Omega} u_1 u_3 \lambda_1 dx dt. \tag{5.4.3}$$

Notemos que la derivada del funcional puede aproximarse usando FEM.

## 5.5 DESARROLLO DE UN ALGORITMO PARA RESOLVER EL PROBLEMA DE MINIMIZACIÓN.

En este trabajo se desarrolla una implementación en MATLAB que resuelve el problema directo y el adjunto usando el método de elementos finitos y el problema de optimización se resuelve usando el método *Sequential Quadratic Programming* (SQP), usando la función

propia de MATLAB `fmincon`. Dada la complejidad del problema en 2D desarrollamos dos métodos diferentes para la obtención del parámetro. Ambos están basados en FEM, aunque en el caso 2D es necesario hacer uso del procedimiento conocido como adaptividad, que explicaremos más adelante.

## 5.6 EL CASO UNIDIMENSIONAL

En este caso consideramos el dominio  $\Omega = [0, 1]$ , en donde  $\Gamma_{N_{u_i}} = 0$  y  $\Gamma_{D_{u_i}} = 1$ ,  $i = 1, 2, 3$ ; por lo tanto las condiciones de borde son

$$\frac{\partial u_1}{\partial x}(0, t) = 0, \quad u_1(1, t) = 1, \quad (5.6.1)$$

$$\frac{\partial u_2}{\partial x}(0, t) = 0, \quad u_2(1, t) = 0, \quad (5.6.2)$$

$$\frac{\partial u_3}{\partial x}(0, t) = 0, \quad u_3(1, t) = 0. \quad (5.6.3)$$

Entonces el problema directo, en el caso 1D, estará definido por las ecuaciones (5.1.5)-(5.1.7), las condiciones iniciales (5.1.8)-(5.1.10) y las condiciones de borde (5.6.1)-(5.6.3).

Para el problema directo, la figura 21 muestra la densidad de las células sanas, células tumorales y el exceso de concentración de iones  $H^+$  para  $t = 20$  en términos de la variable  $x$ .

EL método que usamos para minimizar el funcional  $\tilde{J}$  puede resumirse en el siguiente algoritmo:

---

### Algoritmo 7 Método de minimización basado en el Método Adjunto.

---

- 1: Dar una estimación inicial  $\delta_1^0$  del parámetro.
  - 2: **mientras**  $k < N_{MAX}$  **hacer**
  - 3: Dada  $\delta_1^k$ , resolver el problema directo y el adjunto en este paso.
  - 4: Obtener la derivada del funcional, i.e.  $\tilde{J}'(\delta_1^k)$ , usando (5.4.3).
  - 5: Obtener  $\delta_1^{k+1}$  haciendo una iteración del método SQP.
  - 6: Parar usando el criterio de `fmincon`.
  - 7: **fin mientras**
- 

#### 5.6.1 Experimentos numéricos.

El objetivo de esta sección es testear y evaluar el rendimiento del método de optimización basado en el método adjunto, haciendo algunas simulaciones numéricas del algoritmo 7 para algunos caso de testeo.

Primero consideramos un problema de minimización que consiste en minimizar el funcional definido en (4.1.2), donde  $\hat{u}_3(x, t)$  es generado mediante la solución del problema directo, para la siguiente

---

**Algoritmo 8** Problema Directo.

---

- 1: Definir la condición inicial  $u^0(x) = u(x, 0)$ .
- 2: **para**  $n = 0$  hasta  $N - 1$  **hacer**
- 3: Hacer un paso del Euler implícito para hallar la variable de estado  $u$ :

$$\frac{\partial u}{\partial t}(\cdot, t_n) \approx \frac{u(\cdot, t_n) - u(\cdot, t_{n-1})}{\tau} = F(u(\cdot, t_n)),$$

donde  $t_n = t_{n-1} + \tau$ ,  $F(u(\cdot, t_n))$  es un funcional no lineal y la condición inicial  $u^0(x) = u(x, 0)$ .

- 4: Usar FEM para hacer una discretización de

$$u_i(x, t_n) \approx \sum_{j=1}^{\text{nod}} u_{i,j}^n \phi_j(x),$$

$i = 1, 2, 3$ ,  $\phi_j(x)$  son las funciones de base lineales y denotamos por

$$\begin{aligned} U_i^n &= [u_{i,1}^n, \dots, u_{i,j}^n, \dots, u_{i,\text{nod}}^n] \in \mathbb{R}^{\text{nod}}, \\ U^n &= [U_1^n, U_2^n, U_3^n] \in \mathbb{R}^q, \end{aligned}$$

donde  $\text{nod}$  es el número de nodos distribuidos de forma uniforme sobre una malla espacial de  $[0, 1]$ .

- 5: Usar el método de Newton para hallar  $U^n \in \mathbb{R}^q$  tal que

$$U^n - U^{n-1} - \tau G(U^n) = 0,$$

donde  $G$  es una discretización de  $F$

- 6: **fin para**
- 

---

**Algoritmo 9** Una iteración temporal del Problema Adjunto.

---

- 1: Definir la condición final  $\lambda^N(x) = \lambda(x, T) = 0$ .
- 2: **para**  $n = N$  hasta 2 **hacer**
- 3: Hacer un paso de Euler implícito para hallar las variables de estado  $\lambda$ :

$$-\frac{\partial \lambda}{\partial t}(\cdot, t_n) \approx -\frac{\lambda(\cdot, t_n) - \lambda(\cdot, t_{n-1})}{\tau} := H(\lambda(\cdot, t_{n-1})), \quad (5.6.4)$$

donde la condición final es  $\lambda(\cdot, T) = 0$ .

- 4: Usar FEM para hacer una discretización de  $\lambda(\cdot, t_n)$  y resolver el problema lineal  $\lambda^{n-1} - \lambda^n - \tau K(\lambda^{n-1}) = 0$ , donde  $K$  es la discretización de  $H$ .

- 5: **fin para**
-

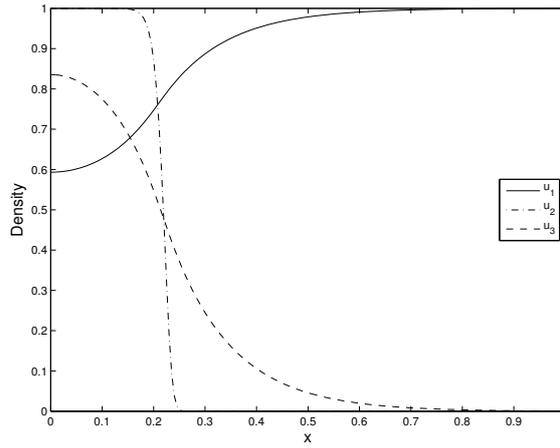
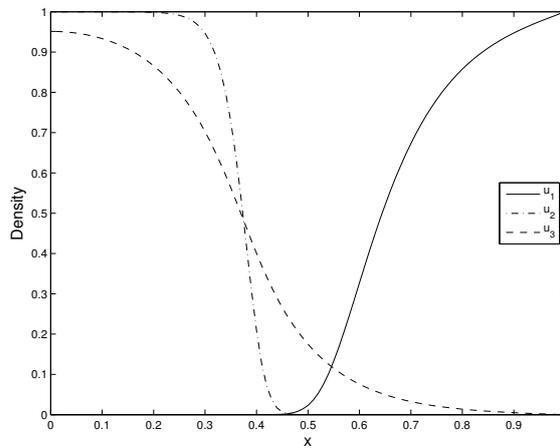
(a)  $\delta_1 = 0.5$ .(b)  $\delta_1 = 12.5$ .

Figura 21: Densidad de células sanas, tumorales y excesos de concentración de iones  $H^+$  para  $t = 20$  en termino de la variable  $x$ .

elección de parámetros del modelo  $\rho_2 = 1$ ,  $D_2 = 4 \times 10^{-5}$ ,  $\delta_3 = 1$  y  $\hat{\delta}_1 = 0.5, 4, 12.5, 16$ , obtenidos de [18]. Tomamos diferentes valores de  $\hat{\delta}_1$  porque cada valor diferente muestra un comportamiento diferente del proceso invasivo del tumor, de acuerdo con [18].

En la figura 22 se pueden ver los valores que toma el funcional definido en (4.1.2) para diferentes valores de  $\delta_1$ , dejando el resto de los parámetros constantes. Es importante mencionar que  $\tilde{J}$  luce convexo con respecto a  $\delta_1$ , con lo cual tenemos cierta seguridad de hallar un mínimo.

Corremos el algoritmo 7 para diferentes valores de  $\hat{\delta}_1$  tomando el parámetro inicial  $\delta_1^0$  de forma aleatoria, como se ve en la tabla 8 los parámetros recuperados se obtienen con mucha precisión, dado que la desviación estándar es pequeña. Para el algoritmo 8 y 9 usamos los siguientes parámetros del algoritmos  $\tau = 0.5$  y  $T = 20$ ,  $\text{nod} = 201$  y  $U_{\text{ad}} = [0, 20]$ .

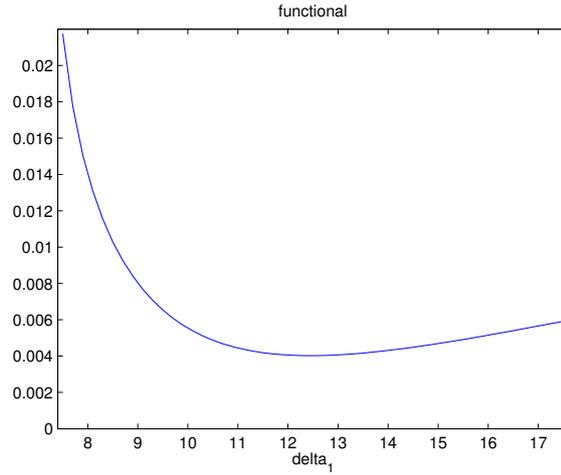


Figura 22: El funcional  $\tilde{J}$  para  $\hat{u}_3$  generado con  $\hat{\delta}_1 = 12.5$ .

$\hat{\delta}_1$	$\bar{\delta}_1$	S
0.5	0.5000	$\pm 4.1372 \times 10^{-7}$
4	4.0000	$\pm 2.2187 \times 10^{-6}$
12.5	12.4999	$\pm 4.6521 \times 10^{-5}$
16	15.9993	$\pm 9.4495 \times 10^{-5}$

Tabla 8: Experimentos para valores aleatorios de  $\delta_1^0$

Notemos que los valores recuperados de  $\hat{\delta}_1$  se obtienen con mucha precisión, independientemente del valor de  $\delta_1^0$ . Por lo tanto, en los siguientes experimentos vamos a considerar un valor fijo  $\delta_1^0 = 8$ .

Es bien conocido que la procedencia de ruido en los datos implica la aparición de inestabilidad numérica en la solución del problema inverso [10].

Uno de los métodos para obtener valores de  $\hat{u}_3$  es usando la fluorescence ratio imaging microscopy, [25]. Las mediciones son a menudo afectadas por perturbaciones, generalmente aleatorias. Por lo tanto en la ejecución de los experimentos numérico,  $\hat{u}_3$  es perturbado usando ruido blanco gaussiano con media cero y desviación estándar  $\sigma = 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3$ . En las siguientes tablas 9-12, para cada valor de  $\sigma$ , mostramos el promedio  $\bar{\delta}_1$  de 30 valores de  $\delta_1$  recuperados, la desviación estándar S y el error relativo  $e_{\delta_1} = \frac{|\hat{\delta}_1 - \bar{\delta}_1|}{\hat{\delta}_1}$ .

**Observación 5.6.1** Como usamos FEM para resolver los dos algoritmos, 8 y 9, calculamos el error a posteriori [37, 6]. En la tabla 13 se ven las estimaciones del error a posteriori para el algoritmo 8 para cada  $\hat{\delta}_1$ .

$\sigma$	$\bar{\delta}_1$	S	$e_{\delta_1}$
0.0500	0.4707	$\pm 0.1231$	0.0586
0.1000	0.5090	$\pm 0.0335$	0.0180
0.1500	0.4855	$\pm 0.0472$	0.0291
0.2000	0.4982	$\pm 0.0726$	0.0037
0.2500	0.5112	$\pm 0.1022$	0.0225
0.3000	0.5027	$\pm 0.0937$	0.0054

Tabla 9: Experimentos para  $\hat{\delta}_1 = 0.5$ 

$\sigma$	$\bar{\delta}_1$	S	$e_{\delta_1}$
0.0500	4.0221	$\pm 0.1129$	0.0055
0.1000	4.0470	$\pm 0.1695$	0.0117
0.1500	3.9087	$\pm 0.2412$	0.0228
0.2000	3.9459	$\pm 0.3524$	0.0135
0.2500	3.8970	$\pm 0.4800$	0.0258
0.3000	4.0219	$\pm 0.4471$	0.0055

Tabla 10: Experimentos para  $\hat{\delta}_1 = 4$ 

## 5.7 EL CASO 2D

En esta sección se muestran los procedimientos utilizados para resolver el problema pero cuando se considera un tumor en dos dimensiones. La figura 21 muestra la densidad de las células sanas, las células tumorales y el exceso de concentración de iones  $H^+$  para  $t = 10$  en términos de la variable espacial  $x$ .

Como cambiamos el dominio es necesario redefinir las condiciones de borde, en este caso consideramos:

$$\frac{\partial u_1}{\partial x}(\Gamma_{N_{u_1}}, t) = 0, \quad u_1(\Gamma_{D_{u_1}}, t) = 1, \quad (5.7.1)$$

$$\frac{\partial u_2}{\partial x}(\Gamma_{N_{u_2}}, t) = 0, \quad u_2(\Gamma_{D_{u_2}}, t) = 0, \quad (5.7.2)$$

$$\frac{\partial u_3}{\partial x}(\Gamma_{N_{u_3}}, t) = 0, \quad u_3(\Gamma_{D_{u_3}}, t) = 0. \quad (5.7.3)$$

La resolución numérica del problema directo, es decir las ecuaciones (5.1.5)-(5.1.7), las condiciones iniciales (5.1.8)-(5.1.10) y las condiciones de borde (5.7.1)-(5.7.3); implica un desafío desde el punto de vista de la implementación computacional. Esto se debe a la discretización espacial del dominio, dado que para tener una buena aproximación numérica es necesario contar con elementos triangulares (dado que usamos FEM) pequeños, lo cual implica que la matriz de resolución del problema directo es muy grande (del orden de 50000 elementos). Es por ello que para este caso se utiliza la *estrategia adaptativa* (3.4) y el

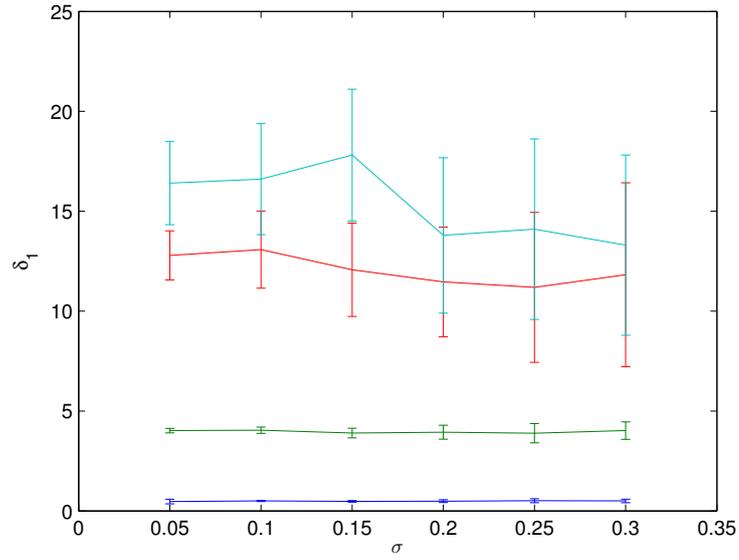


Figura 23: Gráfico de  $\bar{\delta}_1$  y su desviación estándar. En azul son los correspondientes a  $\hat{\delta}_1 = 0.5$ ; en rojo  $\hat{\delta}_1 = 4$ ; en verde  $\hat{\delta}_1 = 12.5$  y en magenta  $\hat{\delta}_1 = 16$ .

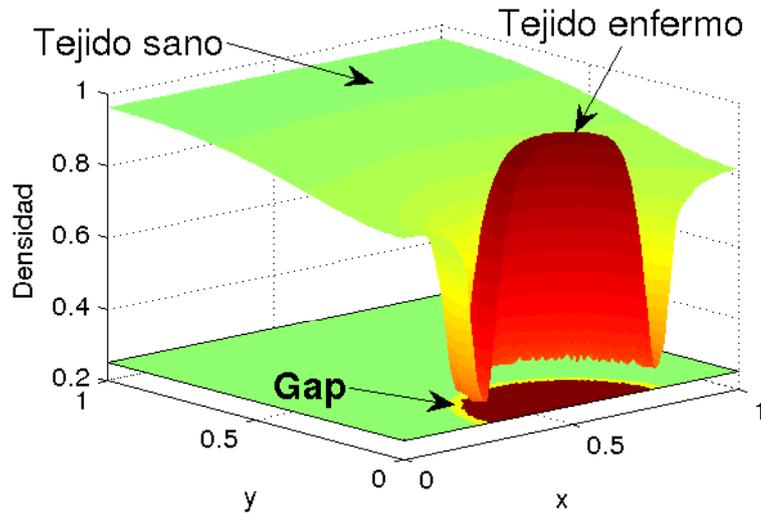


Figura 24: En esta figura graficamos en 3D la densidad mayor que 0.3, del tumor y de las células sanas y su proyección sobre el plano  $(x, y)$ , para  $\delta_1 = 12.5$  y  $t = 10$ . Marcamos el gap.

$\sigma$	$\bar{\delta}_1$	S	$e_{\delta_1}$
0.0500	12.7922	$\pm 1.2354$	0.0234
0.1000	13.0807	$\pm 1.9360$	0.0465
0.1500	12.0701	$\pm 2.3401$	0.0344
0.2000	11.4698	$\pm 2.7463$	0.0824
0.2500	11.1943	$\pm 3.7566$	0.1044
0.3000	11.8203	$\pm 4.3648$	0.0544

Tabla 11: Experimentos para  $\hat{\delta}_1 = 12.5$ 

$\sigma$	$\bar{\delta}_1$	S	$e_{\delta_1}$
0.0500	16.4165	$\pm 2.0834$	0.0261
0.1000	16.6122	$\pm 2.7864$	0.0383
0.1500	14.8108	$\pm 3.3098$	0.0743
0.2000	13.7965	$\pm 3.8915$	0.1377
0.2500	14.1021	$\pm 4.5295$	0.1186
0.3000	13.3095	$\pm 4.5152$	0.1681

Tabla 12: Experimentos para  $\hat{\delta}_1 = 16$ 

*método de separación o Splitting* (3.6.2) a fin de reducir el tamaño de la matriz y obtener una buena aproximación numérica de la solución, respectivamente.

### 5.7.1 Solución del problema directo

En esta sección se describen las dos estrategias utilizadas para resolver el problema directo en el caso de un dominio de dimensión 2. Como hemos dicho se utilizó el *método de separación o Splitting*, el cual se describió en (3.6.2). Para este caso se considero  $u^r$  la función que satisface

$$\left\langle \frac{\partial u^r}{\partial t}, \phi \right\rangle = \langle F(u^r), \phi \rangle,$$

donde F es el funcional definido en (5.3.2).

Además  $u^d$  es la función que satisface

$$\left\langle \frac{\partial u^d}{\partial t}, \phi \right\rangle_{I_n} = \langle A(u^d), \phi \rangle,$$

donde F es el funcional definido en (5.3.3).

Para la estrategia adaptativa, se usaron las siguientes expresiones para el *elemento residual*  $R_T(u^n)$

$$R_T(u^n) = \frac{u^n - u^{n-1}}{\tau} - \mathcal{A}(u^n) - F(u^n), \quad T \in \mathcal{T}_n$$

$\hat{\delta}_1$	$u_1$	$u_2$	$u_3$
0.5	$1.72 \times 10^{-14}$	$2.43 \times 10^{-10}$	$2.12 \times 10^{-7}$
4	$1.45 \times 10^{-14}$	$4.19 \times 10^{-10}$	$1.80 \times 10^{-7}$
12.5	$9.51 \times 10^{-13}$	$1.12 \times 10^{-9}$	$7.61 \times 10^{-7}$
16	$5.57 \times 10^{-13}$	$1.06 \times 10^{-9}$	$7.61 \times 10^{-7}$

Tabla 13: error *a posteriori* del Algoritmo 8.

y para el *residuo de salto*  $J_S(u^n)$

$$J_S(u^n) = -A(u^{n+}) \cdot \nu^+ - A(u^{n-}) \cdot \nu^-, \quad S \in \mathcal{S}_n$$

donde  $A$  y  $F$  son los funcionales definidos en (5.3.3) y (5.3.2), respectivamente.

Este proceso se resume en el algoritmo 8. En el paso 4, de este algoritmo, calculamos la componente de reacción  $u^r$ , usando la función propia de MATLAB ode45 para cada nodo de la malla correspondiente, haciendo uso de la estrategia de paralelización, dado que en este caso cada nodo espacial es independiente. En el paso 5, la componente de difusión se resuelve usando FEM. En el paso 8, se procede como se describió en 3.4.1.

En el gráfico 25 se observan las diferentes mallas usadas en el proceso de calcular la solución del problema directo para  $\delta_1 = 12.5$ .

### 5.7.2 Resolución el problema adjunto

Para resolver el problema adjunto también usamos FEM. La discretización espacial es la malla  $\mathcal{T}_0$ , la malla inicial del problema directo. Denotamos por  $\lambda^n(x) = \lambda(x, t_n)$  para  $n = 0, \dots, N$ . En el algoritmo 9 se resumen los pasos a seguir.

### 5.7.3 Resolución del problema de minimización.

La función propia de MATLAB fmincon es usada para resolver el problema de minimización. El método escogido, dentro de fmincon, es “trust-region-reflective”, en el cual la derivada de la función objetivo  $\tilde{J}$  es calculada mediante 5.4.3.

El método que usamos para minimizar el funcional  $\tilde{J}$  puede resumirse en el algoritmo 12. A fin de calcular  $\tilde{J}(\delta)$  y  $\tilde{J}'(\delta)$  es necesario resolver el problema directo y adjunto.

### 5.7.4 Experimentos numéricos

El objetivo es evaluar el desempeño del método de optimización basado en el método adjunto, mediante algunas simulaciones numéri-

---

**Algoritmo 10** Algoritmo para resolver el problema directo.

---

- 1: Definir la condición inicial  $u^0(x) = u(x, 0)$  sobre la malla uniforme  $\mathcal{T}_0$ . Definir  $\varepsilon_{\text{TOL}} > 0$ .
- 2: **para**  $k = 0 : N - 1$  **hacer**
- 3: Dada  $u^{n-1}(x)$  hacer los siguientes pasos para calcular  $u^n(x)$  si  $n \leq N$ .
- 4: Calcular  $u^r(x, t)$  tal que satisface la ecuación de reacción:

$$\int_{I_n} \left\langle \frac{\partial u^r}{\partial t}, \phi \right\rangle = \int_{I_n} \langle F(u^r), \phi \rangle,$$

$$u^r(x, t_{n-1}^+) = u^{n-1}(x),$$

para  $s_{0,n} < t \leq s_{M_n, n}$  y para todo  $\phi \in V$ .

- 5: Calcular  $u^d(x, t)$  tal que satisface la ecuación de difusión:

$$\int_{I_n} \left\langle \frac{\partial u^d}{\partial t}, \phi \right\rangle = \int_{I_n} \langle A(u^d), \phi \rangle,$$

$$u^d(x, t_{n-1}^+) = u^r(x, t_n),$$

para  $t_{n-1} < t \leq t_n$  y para todo  $\phi \in V$ . Definimos  $u^n(x) = u^d(x, t_n)$ .

- 6: Calcular el error *a posteriori*  $\eta(\Omega)$ .
  - 7: **si**  $\eta(\Omega) \geq \varepsilon_{\text{TOL}}$ , **entonces**
  - 8: Marcar y refinar.
  - 9: **fin si**
  - 10: **fin para**
- 

---

**Algoritmo 11** Algoritmo para resolver el problema Adjunto.

---

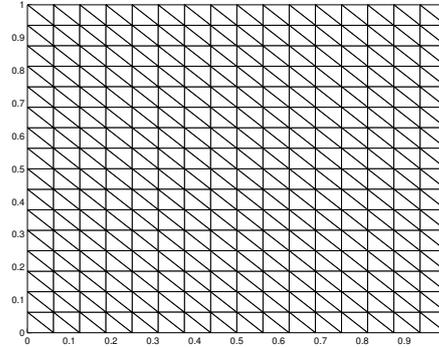
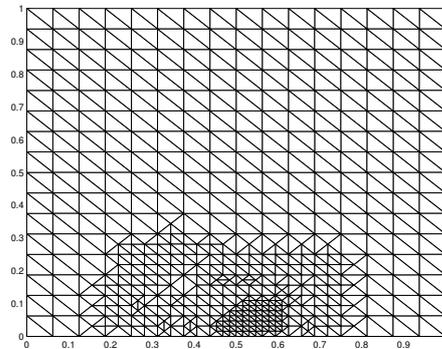
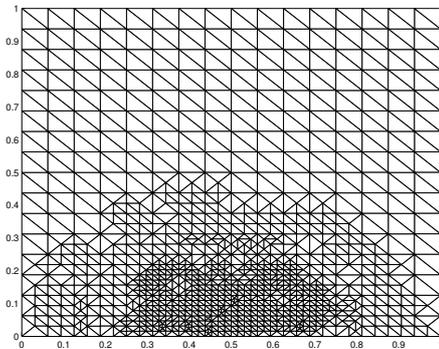
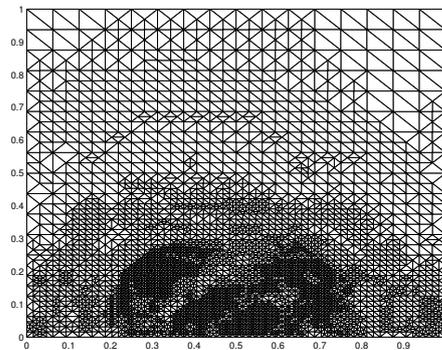
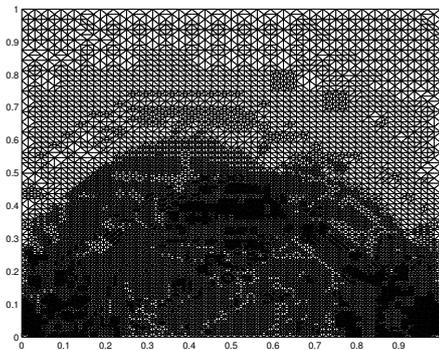
- 1: Definir la condición final  $\lambda^N(x) = \lambda(x, T) = 0$  sobre la malla inicial  $\mathcal{T}_0$ .
  - 2: **para**  $k = N : -1 : 2$  **hacer**
  - 3: Dada  $\lambda^n(x)$  hacer los siguientes pasos para calcular  $\lambda^{n-1}(x)$ .
  - 4: Hacer un paso de Euler implícito en el tiempo, y FEM en el espacio para aproximar la variable adjunta  $\lambda^{n-1}$  mediante la solución del sistema lineal  $\lambda^{n-1} - \lambda^n - \tau K(\lambda^{n-1}) = 0$ , donde  $K$  es la discretización de  $\mathcal{H}$  definida en (5.6.4).
  - 5: **fin para**
- 

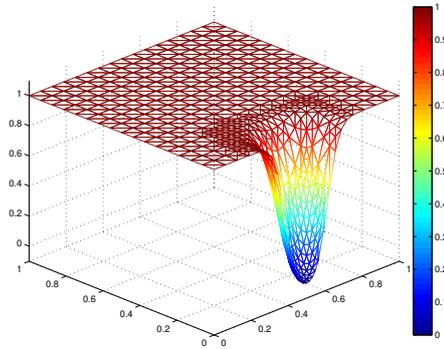
---

**Algoritmo 12** Algoritmo de resolución del problema de minimización.

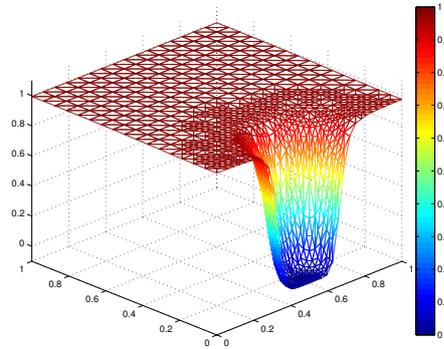
---

- 1: Dar la primer aproximación  $\delta_1^0$  para el parámetro.
  - 2: Llamar a la función `fmincon` y obtener la solución  $\delta_1^*$ , pasando la función objetivo  $\tilde{J}(\delta)$  y su derivada  $\tilde{J}'(\delta)$  de acuerdo a (4.1.2) y (5.4.3), respectivamente.
-

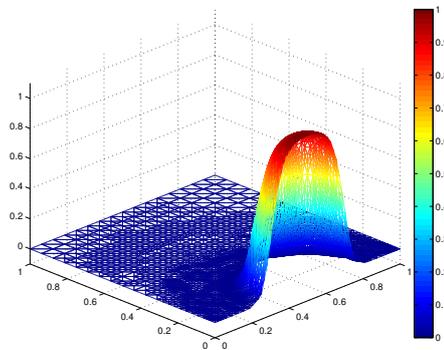
(a) Malla inicial  $\mathcal{T}_0$ , con 289 nodos.(b) Malla  $\mathcal{T}_1$  ( $t = 0, 2$ ), con 500 nodos.(c) Malla  $\mathcal{T}_2$  ( $t = 0, 8$ ), con 895 nodos.(d) Malla  $\mathcal{T}_4$  ( $t = 3, 6$ ), con 3679 nodos.(e) Malla  $\mathcal{T}_6$  ( $t = 9, 6$ ), con 11134 nodos.Figura 25: Mallas sobre las que se resuelve el problema directo, para  $t \in [0, 10]$ .



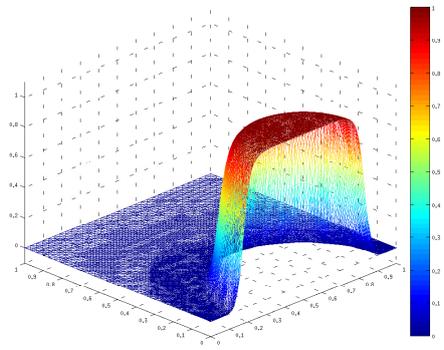
(a) Tejido sano sobre  $\mathcal{T}_1$ .



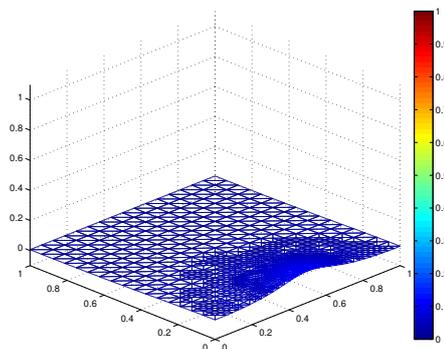
(b) Tejido sano sobre  $\mathcal{T}_2$ .



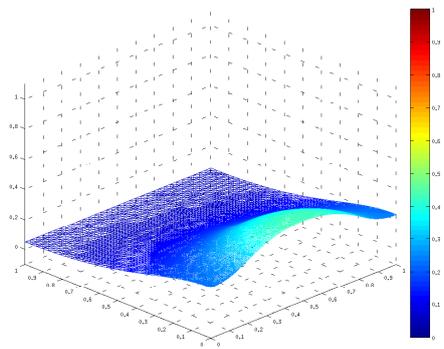
(c) Tejido tumoral sobre  $\mathcal{T}_4$ .



(d) Tejido tumoral sobre  $\mathcal{T}_6$ .



(e) Exceso de iones  $H^+$  sobre  $\mathcal{T}_2$ .



(f) Exceso de iones  $H^+$  sobre  $\mathcal{T}_6$ .

Figura 26: Graficos de la densidad de células sanas, (a) y (b); células tumorales, (c) y (d); y exceso de iones  $H^+$ , (f) y (g), para diferentes mallas espaciales.

cas del algoritmo 12 para algunos casos en particular. Los experimentos se corrieron sobre MATLAB, en una PC con SO Linux, Intel(R) Core(TM) i7-3770K CPU, 3.50GHz.

Primero consideramos el problema de minimización que consiste en minimizar el funcional definido en (4.1.2), donde  $\hat{u}_3(x, t)$  es generado mediante la resolución del problema directo para algún  $\hat{\delta}_1$  con el resto de los parámetros del modelos fijos en  $\rho_2 = 1$ ,  $D_2 = 4 \times 10^{-5}$  y  $\delta_3 = 1$ . Elegimos algunos valores de  $\hat{\delta}_1$ , por ejemplo  $\hat{\delta}_1 = 0.5, 4, 12.5, 16$ , pues muestran un comportamiento diferente para la invasión de cáncer, según [18].

La figura 27 muestra los valores que el funcional definido en (4.1.2) toma para diferentes valores de  $\delta_1$ , con  $\hat{u}_3$  generado con  $\hat{\delta}_1 = 12.5$ . Es preciso mencionar que, como no sabemos si el problema de minimización tiene solución única, graficamos  $\tilde{J}$  y obtenemos que luce convexo respecto de  $\delta_1$ .

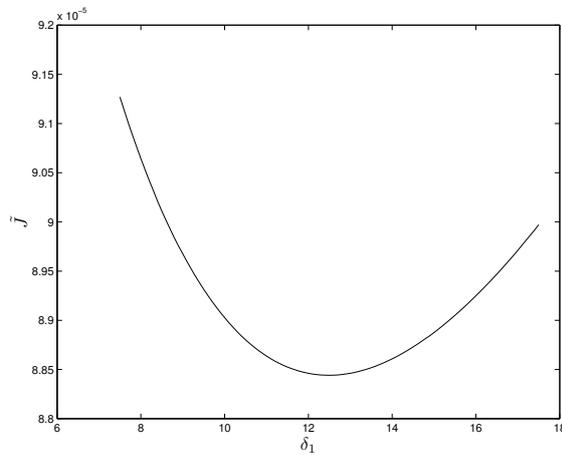
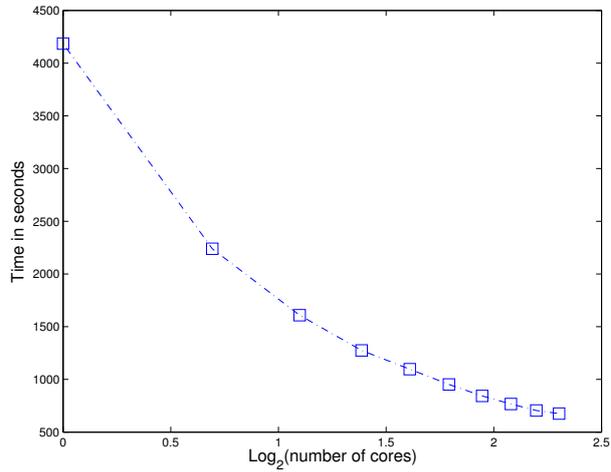
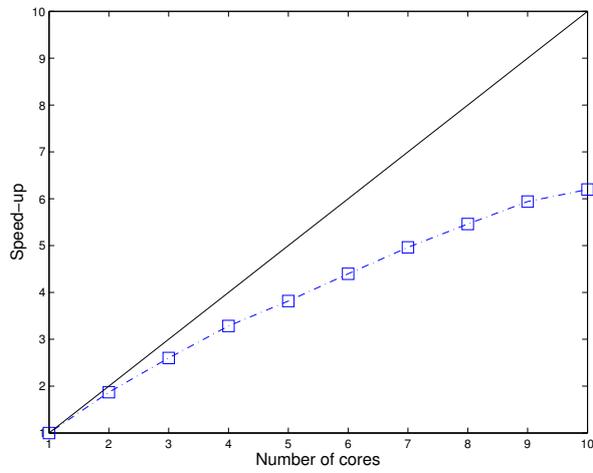


Figura 27: El funcional  $\tilde{J}$  para  $\hat{u}_3$  generado con  $\hat{\delta}_1 = 12.5$ .

La idea de este caso es investigar cuán cerca del parámetro original se recupera el parámetro que queremos calcular (sin la presencia de ruido), y cuán eficiente pueden hacerse dichos cálculos. Con respecto a la eficiencia computacional, una de las partes más costosas del algoritmo 12 es la resolución del sistema de ODEs (STEP 2 del algoritmo 10). Como nosotros tenemos un sistema de ODEs por cada nodo de la malla, una estrategia de paralelización (cada procesador resuelve un sistema de ODEs por nodo) es la mejor y más natural de las opciones para reducir el tiempo de ejecución. Para este problema en particular, la estrategia de paralelización es necesaria dada la cantidad de nodos. Por ejemplo, en la figura 28(a) se ve el tiempo, en segundos, que tarda en resolverse el problema directo. La figura 28(b) muestra el *speed-up*, estos experimentos se corrieron sobre MATLAB, en una PC con SO Linux, con 4 quad-core de 2.4 GHz y 128 Gb de RAM. Adicionalmente, como tenemos que recorrer todos los nodos para calcular el error *a posteriori*, también paralelizamos este proceso.



(a) Tiempo en segundos.



(b) "speed-up".

Figura 28: Graficos correspondientes a la ejecución del problema directo.

$\hat{\delta}_1$	$\bar{\delta}_1$	S
4	4.2666	$\pm 7.0640 \times 10^{-3}$
12.5	12.4937	$\pm 7.1875 \times 10^{-4}$
16	16.6246	$\pm 1.8826 \times 10^{-5}$

Tabla 14: Experimentos para dato  $\delta_1^0$  inicial dado de forma aleatoria.

$\sigma$	$\bar{\delta}_1$	S	$e_{\delta_1}$
0.1000	3.1125	$\pm 0.8624$	0.2219
0.1500	3.5409	$\pm 1.8611$	0.1148
0.2000	3.4471	$\pm 2.3701$	0.1382

Tabla 15: Experimentos para  $\hat{\delta}_1 = 4$ 

Corrimos el algoritmo 12 para diferentes valores de  $\hat{\delta}_1$  tomando como parámetro inicial  $\delta_1^0$  de forma aleatoria. Tomando el promedio de las diferentes soluciones y calculando el desvío estándar de dichos experimentos, se ve que los parámetros recuperados se obtienen con buena precisión.

Los parámetros algorítmicos para 10 y 11 son:  $\tau = 0.1$ ,  $T = 10$ , la malla inicial  $\mathcal{T}_0$  tiene 512 elementos triangulares,  $\varepsilon_{\text{TOL}} = 10^{-5}$ , y  $\theta = 1/2$ .

Los parámetros algorítmicos para 12 son: el conjunto factible para el problema de minimización (4.1.2) es  $U_{\text{ad}} = [0, 20]$ , el método usado es “trust-region-reflective”, la opción GradObj es “on”, y el número máximo de evaluaciones del funcional es 100.

Hacemos énfasis en que los parámetros recuperan de forma precisa  $\hat{\delta}_1$  independientemente del valor de  $\delta_1^0$ . Por lo tanto, en los próximos experimentos consideraremos  $\delta_1^0 = 8$  fijo.

Es sabido que la presencia de ruido blanco en los datos genera fuerte inestabilidad numérica en la solución del problema inverso [10].

Una de las formas de obtener los datos  $\hat{u}_3$  es usando fluorescence ratio imaging microscopy [25].

Se conoce que las mediciones de los datos siempre están afectadas por perturbaciones, usualmente aleatorias. Por lo tanto nosotros tomamos el dato  $\hat{u}_3$ , generado mediante el problema directo, y lo perturbamos con ruido gaussiano de media cero y desviación estándar  $\sigma = 0.1, 0.15, 0.2$ . En las tablas 15-17, para cada valor de  $\sigma$ , mostramos el promedio  $\bar{\delta}_1$  para 10 valores de  $\delta_1^*$ , la desviación estándar S y el error relativos  $e_{\delta_1^*}$ . En el gráfico 29 se resumen estas tablas.

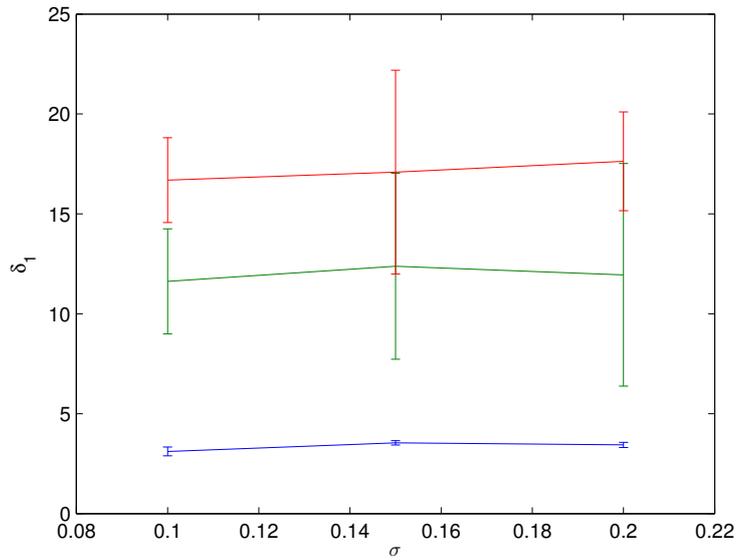


Figura 29: Gráfico de los valores de  $\bar{\delta}_1$  y su desviación estándar. En azul son los correspondientes a  $\hat{\delta}_1 = 4$ ; en rojo  $\hat{\delta}_1 = 12.5$  y en verde  $\hat{\delta}_1 = 16$ .

$\sigma$	$\bar{\delta}_1$	S	$e_{\delta_1}$
0.1000	11.6235	$\pm 2.6314$	0.0701
0.1500	12.3825	$\pm 4.6561$	0.0094
0.2000	11.9537	$\pm 5.5749$	0.0437

Tabla 16: Experimentos para  $\hat{\delta}_1 = 12.5$

$\sigma$	$\bar{\delta}_1$	S	$e_{\delta_1}$
0.1000	16.6996	$\pm 2.1280$	0.0437
0.1500	17.0926	$\pm 5.1026$	0.0683
0.2000	17.6308	$\pm 2.4753$	0.1185

Tabla 17: Experimentos para  $\hat{\delta}_1 = 16$



## TRABAJOS FUTUROS

---

En este capítulo se exponen algunas trabajos realizados, de los cuales no se obtuvieron los resultados esperados. Así mismo, se presentan algunas ideas surgidas de estos trabajos, las cuales se dejan a modo de trabajos futuros.

### 6.1 PARÁMETROS DEPENDIENTES DEL DOMINIO

En el campo de detección de tumores las técnicas que usan termografías fueron estudiadas en [4, 29]. Dichos trabajos se basan en el hecho de que la temperatura de la piel sobre tumores es, significativamente, mayor que el resto del tejido, entre 2 y 3°C; el uso de termografías puede ser usado para detección de cáncer [24].

La temperatura de la piel está controlada por la perfusión de la sangre, la actividad metabólica y la conducción de calor entre la piel y el medio ambiente. Estas propiedades fisiológicas pueden cambiar dentro del tejido tumoral, lo cual modifica la temperatura superficial. Es así que temperaturas anormales en la piel superficial se pueden utilizar para predecir la ubicación y tamaño de áreas tumorales.

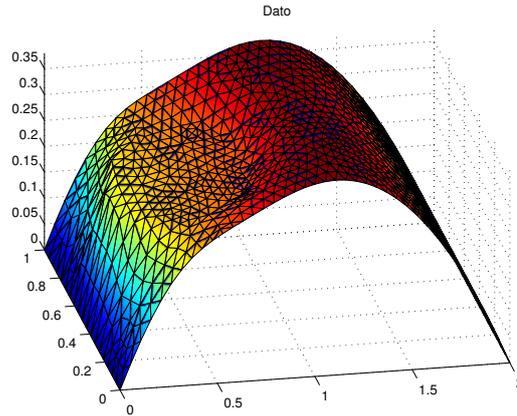
Se considera una modificación de la ecuación de biocalor de Pennes [30], la cual modela la evolución espacio temporal de la temperatura de un tejido.

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial u}{\partial t} - \operatorname{div}(\sigma(x)\nabla u) + k(x)(u - u_b) &= q \quad (x, t) \in \Omega_T \\
 u &= u_b \quad \text{en } \Gamma_l \\
 \sigma(x)\frac{\partial u}{\partial \nu} + \alpha(u - u_a) &= 0 \quad \text{en } \Gamma_u \\
 \sigma(x)\frac{\partial u}{\partial \nu} &= 0 \quad \text{en } \Gamma_b \\
 u(x, 0) &= \phi(x) \quad (6.1.1)
 \end{aligned}$$

donde  $\sigma$  es el coeficiente de difusión,  $k$  es el coeficiente de perfusión,  $q$  es fuente de calor metabólica y  $u_b$  es la temperatura constante de la sangre,  $Q$  se define como  $Q = q + ku_b$ ,  $\alpha$  es el coeficiente de conducción del calor,  $u_a$  es la temperatura ambiente y  $\nu$  es la normal unitaria exterior.

En este problema, los parámetros a estimar son  $p = (\sigma, k, q)$ , pues cada uno de ellos depende si es una zona de tumor o es tejido sano. Es por ello que, en este problema, estos coeficientes dejan de ser constantes en  $\mathbb{R}$  y pasan a ser funciones que dependen del dominio  $\Omega$ .

A fin de simplificar el problema anterior se considero el siguiente problema:



Consideramos un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (no lineal) con restricciones, dependiente de parámetros desconocidos  $p = (k(x), r(x))$

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} - \operatorname{div}(K(x)\nabla u) + r(x)u &= f(x, t) \quad (x, t) \in \Omega \times [0, T] \\ u &= u_d \quad \text{en } \Gamma_D \\ K(x)\frac{\partial u}{\partial \nu} &= g \quad \text{en } \Gamma_N \\ u(x, 0) &= \phi(x) \end{aligned} \quad (6.1.2)$$

donde  $u = u(x, t)$  y  $f = f(x, t)$ .

Suponemos conocida la solución  $u^*$  en  $m$  tiempos distintos sobre todo el dominio  $\Omega$ , las llamaremos mediciones y notaremos por  $x^*(t_i)$  con  $i = 1 \dots m$ , y queremos encontrar los parámetros  $p = (K, r)$  óptimos que ajusten adecuadamente la solución a dichas mediciones.

Definimos una función objetivo que depende de los parámetros y que representa el error entre los valores calculados y las soluciones

$$J(p, x_p) = \frac{1}{2} \int_0^T \int_{\Omega} \|u_p(x, t) - u^*(x, t)\|^2 \chi(t) dt$$

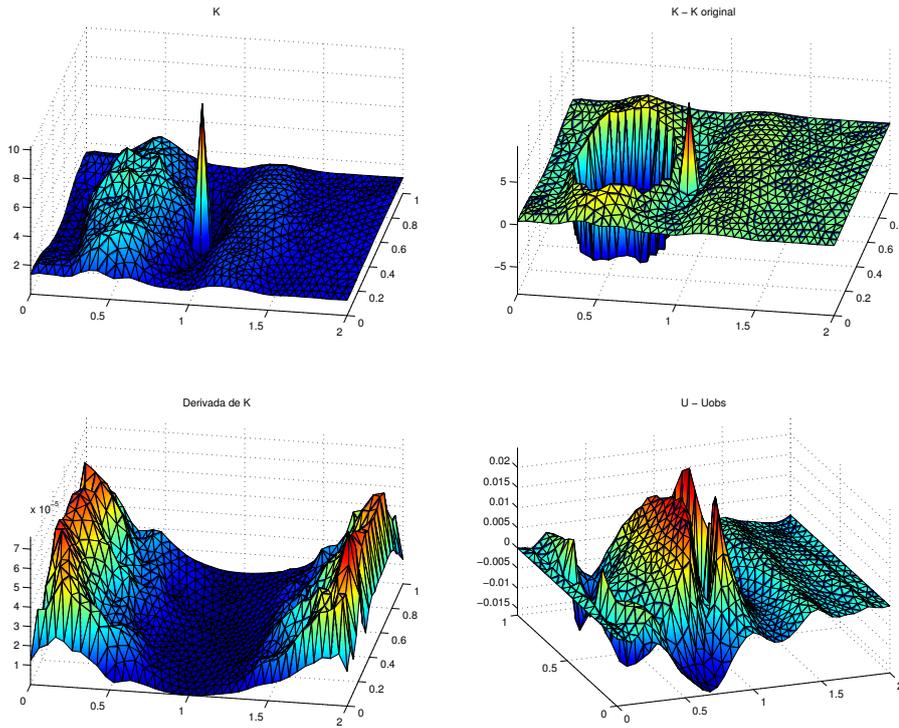
donde  $\chi(t) = 1$  si  $t = t_i$  sino  $\chi(t) = 0$ .

Entonces queremos resolver el problema:

*Hallar  $p^* = (K^*, r^*)$  tal que*

$$J(p^*, u_{p^*}) = \min \{J(p, u_p) : u \text{ es solución de (6.1.2) y } p \in P_{ad}\}$$

El problema adjunto se define como:



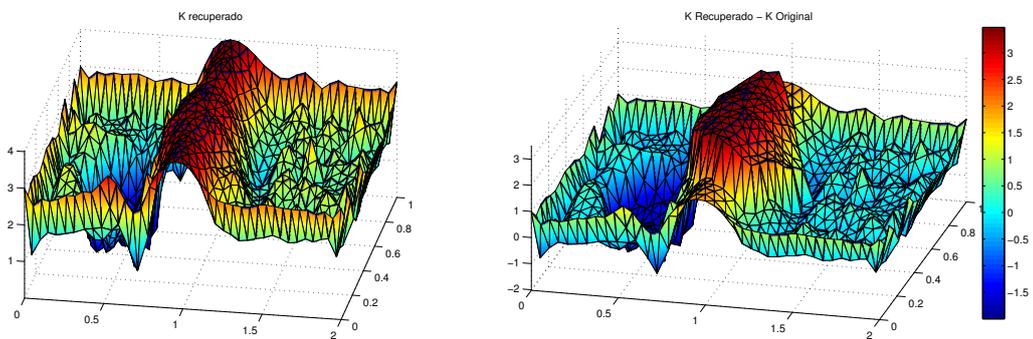
Hallar  $\lambda$  tal que

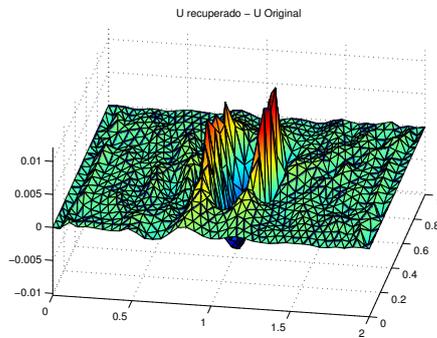
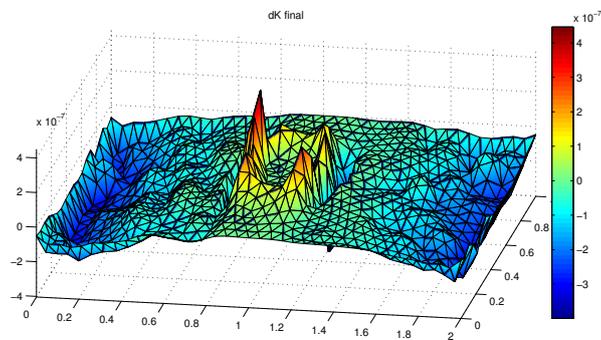
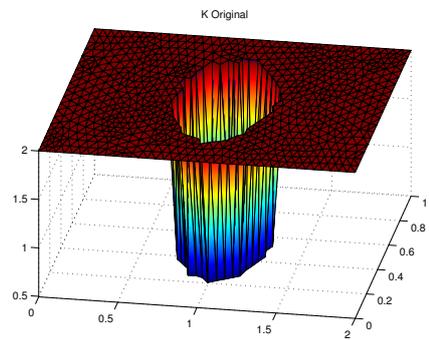
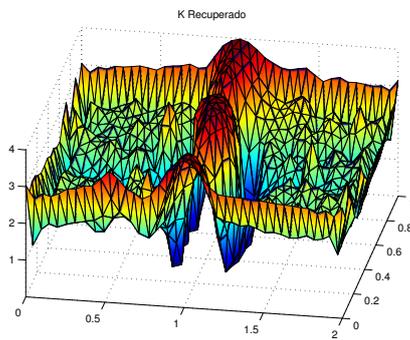
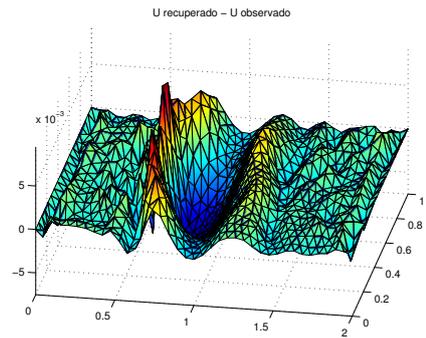
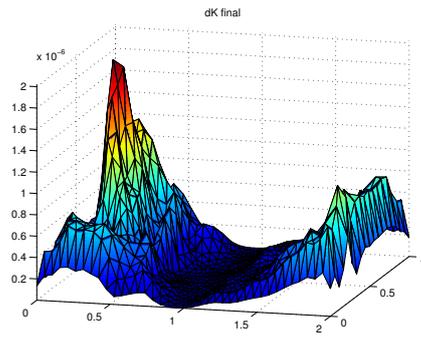
$$\begin{aligned}
 -\frac{\partial \lambda}{\partial t} + K(x)\nabla u \nabla \lambda + r(x)\lambda &= -(u_p(x, t) - u^*(x, t))\chi(t) \\
 \lambda &= 0 \text{ en } \partial\Omega \\
 \lambda(x, T) &= 0
 \end{aligned}
 \tag{6.1.3}$$

con  $\lambda(x, T) = 0 \forall x \in \Omega$ .

Las derivadas respecto de K y de r quedan como:

$$\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial K} = \nabla u \nabla \lambda \quad \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial r} = u\lambda$$





## 6.2 PARÁMETROS DEPENDIENTES DEL TIEMPO

En el capítulo 1 se estima el coeficiente de difusión de un proceso difusivo entre una sustancia que difunde a través de otra que no difunde; aunque realmente las dos sustancias difunden entre si. Es por ello que la forma de modelar este proceso es mediante la ecuación de Maxwell-Stefan.

Por otro lado, cuando se realiza el mismo proceso descrito en el capítulo 1, pero en lugar de usar el gel de Fricke, se usan polímeros, el coeficiente de difusión depende del tiempo. Esto se debe a que la energía entregada al polímero hace que las moléculas irradiadas tiendan a unirse y, por lo tanto, aumentar de tamaño dando como resultado una velocidad de difusión decreciente con el tiempo.

Con respecto al capítulo 5, en [26], se plantea la hipótesis en que no necesariamente  $\delta_1$  debe ser constante en el tiempo. Por ejemplo, el tumor, podría tener una fase más *agresiva*,  $\delta_1$  grande, al principio; y luego ser menos agresivo, es decir  $\delta_1$  más chico.

Es por ello que estudiar el caso en que los parámetros dependan del tiempo es importante. En este sentido se estudio el problema de estimar el coeficiente de difusión dependiente del tiempo para la ecuación del calor, suponiendo que para cada para cada nodo de la malla temporal, se quiere estimar un parámetro. Dicho método no dio resultados positivos. Otra forma que se probó es considerar que cada valor del coeficiente de difusión depende, de forma explícita, del parámetro anterior y del próximo, por ejemplo  $k(t_i) = k_i + ak(t_{i-1}) + bk(t_{i+1})$ . Lo cual tampoco dio los resultados esperados.

## 6.3 CALCULO DEL HESIANO PARA PROBLEMAS PARABÓLICOS

En [27] se propone un modelo generalizado de invasión de cáncer mediante acidificación del medio. Al igual que en el capítulo 5, el modelo está dado por el siguiente sistema de EDP:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u_1}{\partial t} &= u_1(1 - u_1 - a_2 u_2) - \delta_1 u_1 u_3 \\ \frac{\partial u_2}{\partial t} &= \rho_2 u_2(1 - u_2 - a_1 u_1) - \delta_2 u_2 u_3 + \operatorname{div}(D_2(1 - u_1)\nabla u_2) \\ \frac{\partial u_3}{\partial t} &= \delta_3(u_2 - u_3) + \operatorname{div}(\nabla u_3) \end{aligned} \quad (6.3.1)$$

donde  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $a_1$  y  $a_2$  son los parámetros desconocidos. Al igual que en el capítulo 5 las ecuaciones están planteadas sobre  $\Omega \times [0, T]$ , con  $T < \infty$ , y el resto de los parámetros asume los valores de la tabla 7.

A modo de estudio preliminar se considero  $a_1 = a_2 = 0$ ,  $\Omega = [0, 1] \subset \mathbb{R}$  y se trato de recuperar los parámetros  $\delta_1$  y  $\delta_2$ , asumiendo como dato conocido el exceso de concentración de ácido sobre todo

el dominio  $[0, 1] \times [0, T]$ . Es decir que el funcional a minimizar ahora está dado por:

$$\overline{J}(u, \delta_1, \delta_2) = \tilde{J}(\delta_1, \delta_2) = \int_0^T \int_0^1 (u_3(x, t; \delta_1, \delta_2) - \hat{u}_3(x, t))^2 dx dt. \quad (6.3.2)$$

Se procedió exactamente igual que en 5, salvo que hay que calcular una derivada más, la que corresponde a  $\delta_2$ , la cual está dada por:

$$\frac{\partial \tilde{J}}{\partial \delta_2} = \int_0^T \int_0^1 u_2 u_3 \lambda_2 dx dt. \quad (6.3.3)$$

Se realizaron experimentos numéricos emulando los algoritmos de minimización y de resolución del problema directo y adjunto expuestos en 5.6. Para el caso en el que se considera  $\hat{u}_3$  sin ruido, es decir el caso que menor error se espera entre el dato  $\hat{\delta}_i$  y el parámetro recuperado  $\delta_i^*$  ( $i = 1, 2$ ), el error entre  $\hat{\delta}_1$  y  $\delta_1^*$  fue superior al 50 %, mientras que para  $\delta_1$  fue menor al 5 %.

A fin de mejorar los resultados obtenidos se propuso calcular el Hessiano del funcional a minimizar. La justificación teórica se encuentra en [21] capítulo 5 pg 129.

Para calcular el Hessiano es necesario resolver el sistema dado por

$$\begin{bmatrix} \mathcal{L}_{u,u} & \mathcal{L}_{u,\delta} & E_u^* \\ \mathcal{L}_{\delta,u} & \mathcal{L}_{\delta,\delta} & E_\delta^* \\ E_u & E_\delta & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} v \\ \beta \\ \xi \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ E_\delta(u, \delta)^* \lambda + J_\delta(u, \delta) \\ 0 \end{bmatrix} = 0 \quad (6.3.4)$$

donde las incógnitas son  $\beta = [\beta_1, \beta_2]$ ; dirección de descenso para los parámetros a estimar,  $v = [v_1(x, t), v_2(x, t), v_3(x, t)]$ ; dirección de descenso para la solución del sistema de EDP, y

$\xi = [\xi_1(x, t), \xi_2(x, t), \xi_3(x, t)]$ ; dirección de descenso para la solución del problema adjunto,

$\lambda = [\lambda_1(x, t), \lambda_2(x, t), \lambda_3(x, t)]$  es solución del problema adjunto. En este caso en particular  $\mathcal{L}_{\delta,\delta}(\gamma, \beta) = 0$  y  $J_\delta = 0$ .

Reescribiendo el sistema, y asumiendo que queremos encontrar las soluciones débiles de los problemas, resulta:

$$\begin{aligned} 0 &= \mathcal{L}_{u,u}(\eta, v) + \mathcal{L}_{u,\delta}(\eta, \beta) + \langle E_u(u, \delta)^* \xi, \eta \rangle \\ 0 &= \mathcal{L}_{\delta,u}(\gamma, v) + \langle E_\delta(u, \delta)^* \xi, \gamma \rangle + \langle E_\delta(u, \delta)^* \lambda, \gamma \rangle \\ 0 &= \langle \mu, E_u(u, \delta)v + E_\delta(u, \delta)\beta \rangle \end{aligned} \quad (6.3.5)$$

para todo  $\eta, \gamma$  y  $\mu$ .

Se deduce que  $\beta \in \mathbb{R}^2$  es constante, pues está asociada a los parámetros, los cuales son constantes; análogamente,  $v$  tiene condición

inicial en el tiempo, digamos  $v(x, 0) = 0 \forall x \in [0, 1]$ , pues está asociada a  $u$ ; y  $\xi$  tiene condición final  $\xi(x, T) = 0 \forall x \in [0, 1]$ , al igual que  $\lambda$ .

Como  $v$  tiene condición inicial en el tiempo, y  $\xi$  tiene condición final, no se puede resolver haciendo una discretización temporal tipo *Euler* sino que hay que resolver toda la parte temporal al mismo tiempo. Por lo tanto si consideramos una malla espacial de 100 nodos, una malla temporal de 100 nodos, 6 ecuaciones que dependen del espacio y del tiempo, el sistema 6.3.4 tiene  $\pm 60000$  incógnitas. Pero para resolver este sistema es necesario, o bien, implementar todo lo hecho en MATLAB en algún lenguaje de alto nivel como C++ o FORTRAN, o pensar en alguna herramienta matemática, tipo método adjunto.

Para el caso descrito en 5.7, considerando que el sistema 6.3.4 se resuelve sobre la malla  $\mathcal{T}_0$ , el sistema tiene más de 500000 incógnitas.



## APÉNDICES



## CÁLCULOS

---

### A.1 CÁLCULO DE LA ECUACIÓN ADJUNTA

A fin de obtener el operador adjunto de  $\frac{\partial E}{\partial u}$ , como se vio en la sección 2.3, necesitamos hallar  $(\frac{\partial E}{\partial u})^*$  tal que:

$$\left\langle \frac{\partial E}{\partial u} \eta, \zeta \right\rangle = \left\langle \eta, \left( \frac{\partial E}{\partial u} \right)^* \zeta \right\rangle, \quad (\text{A.1.1})$$

donde  $\eta = [\eta_1, \eta_2, \eta_3]^T$  es la dirección de descenso de las variables de estado  $u_1$ ,  $u_2$  y  $u_3$ , respectivamente, entonces

$$\left\langle \frac{\partial E}{\partial u} (u, \delta_1) \eta, \zeta \right\rangle = \frac{d}{d\mu} \langle E(u + \mu\eta, \delta_1), \zeta \rangle \Big|_{\mu=0}.$$

Veamos que  $\frac{\partial E}{\partial u} (u, \delta_1) \eta$  está dada por:

$$\begin{aligned} & \left\langle \frac{\partial E}{\partial u} (u, \delta_1) \eta, \zeta \right\rangle && (\text{A.1.2}) \\ &= \int_0^T \int_{\Omega} \left( \frac{\partial \eta_1}{\partial t} - \eta_1(1 - 2u_1) + \delta_1 \eta_1 u_3 + \delta_1 u_1 \eta_3 \right) \lambda_1 dx dt + \\ & \int_0^T \int_{\Omega} \left( \frac{\partial \eta_2}{\partial t} - \rho_2 \eta_2(1 - 2u_2) \right) \lambda_2 dx dt + \\ & \int_0^T \int_{\Omega} (-D_2 \eta_1 \nabla u_2 + D_2(1 - u_1) \nabla \eta_2) \nabla \lambda_2 dx dt + \\ & \int_0^T \int_{\Omega} \left( \frac{\partial \eta_3}{\partial t} - \delta_3(\eta_2 - \eta_3) \right) \lambda_3 dx dt + \int_0^T \int_{\Omega} \nabla \eta_3 \nabla \lambda_3 dx dt + \\ & \int_{\Omega} \eta_1(x, 0) \gamma_1(x) dx + \int_{\Omega} \eta_2(x, 0) \gamma_2(x) dx + \int_{\Omega} \eta_3(x, 0) \gamma_3(x) dx. \end{aligned}$$

Una mirada sobre la ecuación (A.1.1) y (A.1.2) muestra que, rigurosamente hablando, podemos pasar las derivadas espacial y temporal de  $\eta$  a  $\lambda$ . Usando integración por partes para el tiempo obtenemos:

$$\begin{aligned}
& \left\langle \eta, \left( \frac{\partial E}{\partial \mathbf{u}}(\mathbf{u}, \delta_1) \zeta \right)^* \right\rangle \\
&= \int_0^T \int_{\Omega} \left( -\frac{\partial \lambda_1}{\partial t} \eta_1 - (1 - 2u_1) \lambda_1 \eta_1 + \delta_1 u_3 \lambda_1 \eta_1 \right) dx dt + \\
& \int_0^T \int_{\Omega} \left( -\frac{\partial \lambda_2}{\partial t} \eta_2 - \rho_2 (1 - 2u_2) \lambda_2 \eta_2 - \delta_3 \lambda_3 \eta_2 \right) dx dt + \\
& \int_0^T \int_{\Omega} \left( -D_2 \frac{\partial u_2}{\partial x} \frac{\partial \lambda_2}{\partial x} \eta_1 + D_2 (1 - u_1) \nabla \lambda_2 \nabla \eta_2 \right) dx dt + \\
& \int_0^T \int_{\Omega} \left( -\frac{\partial \lambda_3}{\partial t} \eta_3 + \delta_3 \lambda_3 \eta_3 + \nabla \lambda_3 \nabla \eta_3 + \delta_1 u_1 \lambda_1 \eta_3 \right) dx dt + \\
& \int_{\Omega} \eta_1(x, 0) (\gamma_1(x) - \lambda_1(x, 0)) dx + \int_{\Omega} \eta_1(x, T) \lambda_1(x, T) dx + \\
& \int_{\Omega} \eta_2(x, 0) (\gamma_2(x) - \lambda_2(x, 0)) dx + \int_{\Omega} \eta_2(x, T) \lambda_2(x, T) dx + \\
& \int_{\Omega} \eta_3(x, 0) (\gamma_3(x) - \lambda_3(x, 0)) dx + \int_{\Omega} \eta_3(x, T) \lambda_3(x, T) dx \quad (A.1.3)
\end{aligned}$$

tomando  $\gamma_i(x) = \lambda_i(x, 0)$  y  $\lambda_i(x, T) = 0$ ,  $i = 1, 2, 3$ , para todo  $x \in \Omega$ , obtenemos la siguiente expresión para  $\left( \frac{\partial E}{\partial \mathbf{u}}(\mathbf{u}, \delta_1) \zeta \right)^*$ :

$$\begin{aligned}
& \left\langle \eta, \left( \frac{\partial E}{\partial \mathbf{u}}(\mathbf{u}, \delta_1) \zeta \right)^* \right\rangle \quad (A.1.4) \\
&= \int_0^T \int_{\Omega} \left( -\frac{\partial \lambda_1}{\partial t} \eta_1 - \eta_1 (1 - 2u_1) \lambda_1 + \delta_1 \eta_1 u_3 \lambda_1 \right) dx dt + \\
& \int_0^T \int_{\Omega} \left( -\frac{\partial \lambda_2}{\partial t} \eta_2 - \rho_2 \eta_2 (1 - 2u_2) \lambda_2 - \delta_3 \eta_2 \lambda_3 \right) dx dt + \\
& \int_0^T \int_{\Omega} \left( -D_2 \nabla u_2 \nabla \lambda_2 \eta_1 + D_2 (1 - u_1) \nabla \lambda_2 \nabla \eta_2 \right) dx dt + \\
& \int_0^T \int_{\Omega} \left( -\frac{\partial \lambda_3}{\partial t} \eta_3 + \delta_3 \eta_3 \lambda_3 + \nabla \lambda_3 \nabla \eta_3 + \delta_1 u_1 \eta_3 \lambda_1 \right) dx dt
\end{aligned}$$

Se obtiene la siguiente expresión para el problema adjunto (2.2.4), el cual consiste en hallar  $\lambda \in V$  que satisface

$$\begin{aligned}
0 &= \int_0^T \int_{\Omega} \left( -\frac{\partial \lambda_1}{\partial t} \eta_1 - \eta_1 (1 - 2u_1) \lambda_1 + \delta_1 \eta_1 u_3 \lambda_1 \right) dx dt \\
&+ \int_0^T \int_{\Omega} \left( -\frac{\partial \lambda_2}{\partial t} \eta_2 - \rho_2 \eta_2 (1 - 2u_2) \lambda_2 - \delta_3 \eta_2 \lambda_3 \right) dx dt \\
&+ \int_0^T \int_{\Omega} \left( -\frac{\partial \lambda_3}{\partial t} \eta_3 + \delta_3 \eta_3 \lambda_3 + \delta_1 u_1 \eta_3 \lambda_1 \right) dx dt \\
&+ \int_0^T \int_{\Omega} \eta_3 (u_3 - \hat{u}_3) dx dt - \int_0^T \int_{\Omega} D_2 \eta_1 \nabla u_2 \nabla \lambda_2 dx dt \\
&+ \int_0^T \int_{\Omega} (D_2 (1 - u_1) \nabla \lambda_2 \nabla \eta_2 + \nabla \lambda_3 \nabla \eta_3) dx dt \\
&= \left\langle -\frac{\partial \lambda}{\partial t}, \eta \right\rangle_{V^*, V} + \langle H(\lambda), \eta \rangle_{V^*, V}, \tag{A.1.5}
\end{aligned}$$

para todo  $\eta \in V$  y  $\lambda(x, T) = 0$ .

## A.2 CÁLCULO DE LA DERIVADA DEL FUNCIONAL

A fin de hallar un mínimo del funcional es necesario calcular una dirección de descenso. Para ello se calcula la derivada del funcional respecto del parámetro  $\delta_1$ , es decir:

$$\left\langle \frac{\partial E}{\partial \delta_1}(u, \delta_1) q, \zeta \right\rangle = \frac{d}{d\mu} \langle E(u, \delta_1 + \mu q), \zeta \rangle \Big|_{\mu=0}$$

para  $q \in U_{ad}$ , entonces

$$\left\langle \frac{\partial E}{\partial \delta_1}(u, \delta_1) q, \zeta \right\rangle = q \int_0^T \int_{\Omega} u_1 u_3 \lambda_1 dx dt.$$

En consecuencia, dado que  $\frac{\partial J}{\partial \delta_1} = 0$ , obtenemos una expresión para (2.2.6), la cual es

$$\tilde{J}'(\delta_1) = \left( \frac{\partial E}{\partial \delta_1}(u(\delta_1), \delta_1) \right)^* \zeta = \int_0^T \int_{\Omega} u_1 u_3 \lambda_1 dx dt. \tag{A.2.1}$$



## ASPECTOS COMPUTACIONALES DE ESTOS CALCULOS

### B.1 CÁLCULOS CORRESPONDIENTES A LAS FUNCIONES BASE

**Las Funciones Base** Usamos las ideas expuestas en [5], para lo cual hacemos un repaso de las más importantes.

Consideremos un triángulo  $T$  de vértices  $(x_i, y_i)$ ,  $(x_j, y_j)$  y  $(x_k, y_k)$ , el área del triángulo es:

$$2|T| = \det \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 \\ x_j - x_i & y_j - y_i & 0 \\ x_k - x_i & y_k - y_i & 0 \end{bmatrix} = \det \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 \\ x_i & x_j & x_k \\ y_i & y_j & y_k \end{bmatrix}. \quad (\text{B.1.1})$$

Las funciones base se definen como:

$$\eta_i(x, y) = \frac{1}{C} \det \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 \\ x & x_j & x_k \\ y & y_j & y_k \end{bmatrix},$$

donde claramente se ve que  $\eta_i(x_l, y_l) = 0$  si  $l = j, k$  y  $\eta_i(x_i, y_i) = \frac{2|T|}{C}$ .  
Entonces

$$\eta_i(x, y) = \det \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 \\ x & x_{i+1} & x_{i+2} \\ y & y_{i+1} & y_{i+2} \end{bmatrix} / \det \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 \\ x_i & x_{i+1} & x_{i+2} \\ y_i & y_{i+1} & y_{i+2} \end{bmatrix}.$$

O, equivalentemente:

$$\eta_i(x, y) = \frac{1}{2|T|} \det \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 \\ x & x_{i+1} & x_{i+2} \\ y & y_{i+1} & y_{i+2} \end{bmatrix}$$

y

$$\nabla \eta_i(x, y) = \frac{1}{2|T|} \begin{bmatrix} y_{i+1} - y_{i+2} \\ x_{i+2} - x_{i+1} \end{bmatrix}. \quad (\text{B.1.2})$$

Se puede probar que

$$\left( \int_T \eta_j \eta_i \right) = \frac{|T|}{12} \begin{bmatrix} 2 & 1 & 1 \\ 1 & 2 & 1 \\ 1 & 1 & 2 \end{bmatrix}$$

y que

$$\int_T \nabla \eta_j \nabla \eta_i = \frac{|T|}{(2|T|)^2} \begin{bmatrix} y_{j+1} - y_{j+2} \\ x_{j+2} - x_{j+1} \end{bmatrix}^T \begin{bmatrix} y_{i+1} - y_{i+2} \\ x_{i+2} - x_{i+1} \end{bmatrix} \quad (\text{B.1.3})$$

Sea  $(x_s, y_s)$  el baricentro de un triángulo  $T$ , entonces:

$$\eta_i(x_s, y_s) = \frac{1}{2|T|} \det \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 \\ x_s & x_{i+1} & x_{i+2} \\ y_s & y_{i+1} & y_{i+2} \end{bmatrix} = \frac{1}{3},$$

pues  $(x_s, y_s) = \frac{1}{3}(\sum_{l=0}^2 x_{i+l}, \sum_{l=0}^2 y_{i+l})$  y por lo tanto se pueden considerar las siguientes aproximaciones

$$\int_T f \eta_j \approx \frac{|T|}{3} f(x_s, y_s) \quad \int_E g \eta_j \approx \frac{|E|}{2} g(x_M, y_M).$$

Análogamente

$$\left[ \int_T \eta_1 \int_T \eta_2 \int_T \eta_3 \right] = \frac{|T|}{3} [1 \ 1 \ 1] \quad (\text{B.1.4})$$

En forma matricial la EDP resulta

$$AU = F$$

con

$$\begin{aligned} A &= [a(\eta_j, \eta_i)]_{i,j=1}^n = \left[ k \int_{\Omega} \nabla \eta_j \cdot \nabla \eta_i dx \right]_{i,j=1}^n \\ U &= [u_j]_{j=1}^n \\ F &= [F(\eta_i)]_{i=1}^n = \left[ \int_{\Omega} f \eta_i dx \right]_{i=1}^n. \end{aligned}$$

El cálculo eficiente de estos procedimientos se muestra en [B.2](#)

## B.2 CÁLCULO DE LAS MATRICES

Siguiendo las ideas de [12], la ecuación (B.1.1) se calcula como.

$$\begin{aligned} \text{area4e} &= .5 * ((x\text{Coord4e}(:, 2) - x\text{Coord4e}(:, 1)) \dots \\ &\quad .* (y\text{Coord4e}(:, 3) - y\text{Coord4e}(:, 1)) \dots \\ &\quad - (y\text{Coord4e}(:, 2) - y\text{Coord4e}(:, 1)) \dots \\ &\quad .* (x\text{Coord4e}(:, 3) - x\text{Coord4e}(:, 1))), \end{aligned}$$

donde:

- $x\text{Coord4e} = \text{reshape}(c4n(n4e, 1), [], 3),$
- $y\text{Coord4e} = \text{reshape}(c4n(n4e, 2), [], 3),$

- $c4n$  es una matriz de  $nrNodos \times 2$  que en la fila  $i$ -ésima contiene las cordenadas  $(x, y)$  del nodo  $i$ -ésimo,
- $n4e$  es una matriz de  $nrNodos \times 3$  que en la fila  $i$ -ésima contiene los nodos  $(j, k, l)$  del triángulo  $i$ , ordenados en sentido antihorario.

Análogamente, el cálculo del gradiente (B.1.2), se calcula como:

- $grad4eY = yCoord4e(:, [2, 3, 1]) - yCoord4e(:, [3, 1, 2]);$
- $grad4eX = xCoord4e(:, [3, 1, 2]) - xCoord4e(:, [2, 3, 1]);$
- $grad4e(1:2:end, :) = grad4eY;$
- $grad4e(2:2:end, :) = grad4eX;$
- $dummy = repmat(area4e', 2, 1);$
- $dummy = repmat(dummy(:, 1), 3);$
- $grad4e = grad4e./(2*dummy);$
- $grad4e = reshape(grad4e', 3, 2, []);$

Por lo tanto el cálculo de la integral (B.1.3), sobre el triángulo  $j$ , para todas las funciones base del triángulo respectivo, se reduce a:

$$grad4e(:, :, j) * grad4e(:, :, j)' * area4e(j).$$

### B.3 CÁLCULO DE LAS MATRICES DEL CAPITULO 2

En esta sección veremos como se calculan las matrices necesarias para la resolución de los problemas del capitulo 5.

#### B.3.1 Problema directo

Cosideremos primero el problema (5.2.2) como:

$$\begin{aligned} 0 &= \int_{\Omega} \frac{\partial u_1}{\partial t} \lambda_1 - u_1(1 - u_1)\lambda_1 + \delta_1 u_1 u_3 \lambda_1 dxdt \\ 0 &= \int_{\Omega} \frac{\partial u_2}{\partial t} \lambda_2 - \rho_2 u_2(1 - u_2)\lambda_2 + D_2(1 - u_1)\nabla u_2 \nabla \lambda_2 dxdt \\ 0 &= \int_{\Omega} \frac{\partial u_3}{\partial t} \lambda_3 + \delta_3 u_3 \lambda_3 - \delta_3 u_2 \lambda_3 + \nabla u_3 \nabla \lambda_3 dxdt, \end{aligned}$$

puesto que podemos considerar  $\lambda_2 = \lambda_3 = 0$  y, por lo tanto, obtenemos la primer ecuación.

Discretizamos el tiempo, para la derivada temporal de  $u_h(t)$  usamos método *Backward Euler*, para lo cual consideramos una partición uniforme, de longitud  $\tau$ , en el tiempo  $0 = t_0 < t_1 < \dots < t_N = T$

y denotamos como  $u(\cdot, t_n) = u^n$ , con  $n = 0, \dots, N$ . La derivada de  $u(t)$  la definimos como:

$$\frac{\partial u(t)}{\partial t} = \frac{u^n - u^{n-1}}{\tau}$$

con  $n \in I = \{1, \dots, N\}$ . Entonces vamos a resolver:

Hallar  $u_i^n \in V_h$  con  $i = 1, 2, 3$  y  $n = 1, 2, \dots, N$  tal que

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} u_1^{n-1} \lambda_1 dx &= \int_{\Omega} u_1^n \lambda_1 (1 - \tau) + \tau u_1^n u_1^n \lambda_1 + \tau \delta_1 u_1^n u_3^n \lambda_1 dx \\ \int_{\Omega} u_2^{n-1} \lambda_2 dx &= \int_{\Omega} u_2^n \lambda_2 (1 - \tau \rho_2) + \tau \rho_2 u_2^n u_2^n \lambda_2 dx \\ &\quad + \int_{\Omega} \tau D_2 (1 - u_1^n) \nabla u_2^n \nabla \lambda_2 dx \\ \int_{\Omega} u_3^{n-1} \lambda_3 dx &= \int_{\Omega} u_3^n \lambda_3 (1 + \tau \delta_3) - \tau \delta_3 u_2^n \lambda_3 dx \\ &\quad + \tau \int_{\Omega} \nabla u_3^n \nabla \lambda_3 dx \end{aligned} \quad (\text{B.3.1})$$

para toda  $\lambda \in V_h$  y  $\lambda(\cdot, T) = 0$ , y  $u_i^0 = u_i(x, 0)$ .

Como la ecuación (B.3.1) es no lineal en  $u_1$ ,  $u_2$  y  $u_3$ , aplicamos el método de Newton para resolverla. Para ello definimos (B.3.1) como

$$\begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} = J(U^n, U^{n-1}, \Lambda),$$

donde  $U^n$  es la incógnita. Para el cálculo de la derivada hacemos

$$DJ(U^n, U^{n-1}, \Lambda; W) = \left. \frac{dJ}{d\varepsilon}(U^n + \varepsilon W, U^{n-1}, \Lambda) \right|_{\varepsilon=0}$$

la cual la denotaremos por  $DJ_W$ .

Donde resulta

$$DJ_W = \begin{bmatrix} \int_{\Omega} w_1 \lambda_1 (1 - \tau) + 2\tau w_1 u_1^n \lambda_1 + \tau \delta_1 w_1 u_3^n \lambda_1 + \tau \delta_1 w_3 u_1^n \lambda_1 dx \\ \int_{\Omega} w_2 \lambda_2 (1 - \tau \rho_2) + 2\tau \rho_2 u_2^n w_2 \lambda_2 - \tau D_2 w_1 \nabla u_2^n \nabla \lambda_2 \\ \quad + \tau D_2 (1 - u_1^n) \nabla w_2 \nabla \lambda_2 dx \\ \int_{\Omega} w_3 \lambda_3 (1 + \tau \delta_3) - \tau \delta_3 w_2 \lambda_3 + \tau \nabla w_3 \nabla \lambda_3 dx \end{bmatrix}$$

Definimos la siguiente aproximación de  $u$  y de  $\lambda$  por medio de funciones base lineales:

$$u_h(x) = \sum_{j=1}^n u_j \eta_j(x) \quad y \quad \lambda_h(x) = \sum_{i=1}^n c_i \eta_i(x),$$

Sobre el elemento T se definen las siguientes matrices:

$$\begin{aligned} A^T &= \int_T \nabla \eta_i \nabla \eta_j dx & B^T &= \int_T \eta_i \eta_j dx \\ M_l^T &= \int_T \eta_i \sum_{k=1}^3 u_{l,k} \eta_k \eta_j dx & E_l^T &= \int_T \eta_i \sum_{k=1}^3 u_{l,k} \nabla \eta_k \nabla \eta_j dx \\ G_l^T &= \int_T \sum_{k=1}^3 u_{l,k} \eta_k \nabla \eta_i \nabla \eta_j dx & Z &= 0_{\text{nod} \times \text{nod}} \end{aligned}$$

donde los subíndices  $i, j$  corresponden a los nodos asociados al elemento T, y  $k = 1, 2, 3$  corresponde, también, a los tres nodos sobre el elemento T.

Estas matrices se aproximan según:

$$\begin{aligned} A &= \int_{\Omega} \nabla \eta_i \nabla \eta_j dx \\ B &= \int_{\Omega} \eta_i \eta_j dx \\ M_l &\approx \frac{1}{3} \sum_{k=1}^3 u_{l,k} \int_T \eta_i \eta_j dx \approx \frac{1}{3} \sum_{k=1}^3 u_{l,k} B \\ E_l &= \int_{\Omega} \eta_i \sum_{k=1}^{\text{nod}} u_{l,k} \nabla \eta_k \nabla \eta_j dx \\ &\approx \frac{A^T}{|T|} [u_1 \ u_2 \ u_3]^T \left[ \int_T \eta_1 \int_T \eta_2 \int_T \eta_3 \right] \\ G_l &\approx \left[ \int_T \eta_1 \int_T \eta_2 \int_T \eta_3 \right] [u_1 \ u_2 \ u_3]^T \frac{A}{|T|} \end{aligned}$$

donde Z es la matriz cero de  $\mathbb{R}^{\text{nod} \times \text{nod}}$ . Usando la aproximación (B.1.4) resulta:

$$\begin{aligned} E_l &\approx A^T [u_1 \ u_2 \ u_3]^T [1 \ 1 \ 1] \\ G_l &\approx [1 \ 1 \ 1] [u_1 \ u_2 \ u_3]^T A \end{aligned}$$

Entonces el sistema a resolver es:

$$Dw = z$$

donde  $D = \begin{pmatrix} D1 \\ D2 \\ D3 \end{pmatrix}$  con

$$D1^T = \begin{bmatrix} B(1 - \tau) + 2\tau M_1 + \tau \delta_1 M_3 \\ Z \\ \tau \delta_1 M_1 \end{bmatrix}$$

$$D2^T = \begin{bmatrix} -\tau D_2 E_2 \\ B(1 - \tau \rho_2) + 2\tau \rho_2 M_2 - \tau D_2 G_1 + \tau D_2 A \\ Z \end{bmatrix}$$

$$D3^T = \begin{bmatrix} Z \\ -\tau \delta_3 B \\ \tau A + (1 + \tau \delta_3) B \end{bmatrix}$$

$$F = \begin{pmatrix} F_1 \\ F_2 \\ F_3 \end{pmatrix} \text{ con}$$

$$F_1^T = \begin{bmatrix} (1 - \tau)B + \tau M_1 \\ Z \\ \tau \delta_1 M_1 \end{bmatrix}$$

$$F_2^T = \begin{bmatrix} -\tau D_2 E_2 \\ (1 - \tau \rho_2)B + \tau \rho_2 M_2 + \tau D_2 A \\ Z \end{bmatrix}$$

$$F_3^T = \begin{bmatrix} Z \\ -\tau \delta_3 B \\ (1 + \tau \delta_3)B + \tau A \end{bmatrix}$$

$$B_2 = \begin{pmatrix} B & Z & Z \\ Z & B & Z \\ Z & Z & B \end{pmatrix} \begin{bmatrix} U_1(:, n-1) \\ U_2(:, n-1) \\ U_3(:, n-1) \end{bmatrix}$$

$$z = \begin{pmatrix} F_1 \\ F_2 \\ F_3 \end{pmatrix} \begin{bmatrix} U_1(:, n) \\ U_2(:, n) \\ U_3(:, n) \end{bmatrix} - B_2$$

### B.3.2 Problema adjunto

Para resolver el problema adjunto (5.4.2), procedemos como antes: consideramos la misma partición temporal y teniendo en cuenta que es un problema para atrás en el tiempo, la derivada temporal de  $\lambda$  resulta:

$$\frac{\partial u(t)}{\partial t} = \frac{-\lambda^n + \lambda^{n+1}}{\tau},$$

para cada  $n \in I$ .

La forma matricial de este problema es:

$$\begin{aligned}
 & \left[ \begin{array}{l} \int_{\Omega} (1 - \tau)\eta_1 \lambda_1^n + 2\tau u_1^n \eta_1 \lambda_1^n - \tau D_2 \eta_1 \nabla u_2^n \nabla \lambda_2^n \\ \quad + \tau \delta_1 \eta_1 u_3^n \lambda_1^n dx \\ \int_{\Omega} (1 - \tau \rho_2) \eta_2 \lambda_2^n + 2\tau \rho_2 \eta_2 u_2^n \lambda_2^n + \tau D_2 \nabla \eta_2^n \nabla \lambda_2^n \\ \quad - \tau D_2 u_1^n \nabla \eta_2^n \nabla \lambda_2^n - \tau \delta_3 \eta_2 \lambda_3^n dx \\ \int_{\Omega} (1 + \tau \delta_3) \eta_3 \lambda_3^n + \tau \nabla \eta_3 \nabla \lambda_3^n + \tau \delta_1 \eta_3 u_1^n \lambda_1^n dx \end{array} \right] \\
 & = \left[ \begin{array}{l} \int_{\Omega} \lambda_1^{n+1} \eta_1 dx \\ \int_{\Omega} \lambda_2^{n+1} \eta_2 dx \\ \int_{\Omega} -\tau(u_3^n - \hat{u}_3^n) \eta_3 + \lambda_3^{n+1} \eta_3 dx \end{array} \right]
 \end{aligned}$$

la forma matricial de este problema es:

$$D^T z = b$$

donde  $D^T = \begin{pmatrix} D1 & D2 & D3 \end{pmatrix}$  con

$$\begin{aligned}
 D1 &= \begin{bmatrix} B(1 - \tau) + 2\tau M_1 + \tau \delta_1 M_3 \\ Z \\ \tau \delta_1 M_1 \end{bmatrix} \\
 D2 &= \begin{bmatrix} -\tau D_2 E_2 \\ B(1 - \tau \rho_2) + 2\tau \rho_2 M_2 - \tau D_2 G_1 + \tau D_2 A \\ Z \end{bmatrix} \\
 D3 &= \begin{bmatrix} Z \\ -\tau \delta_3 B \\ \tau A + (1 + \tau \delta_3) B \end{bmatrix}.
 \end{aligned}$$

$$b = \begin{pmatrix} B & Z & Z \\ Z & B & Z \\ Z & Z & B \end{pmatrix} \begin{bmatrix} \Lambda_1(:, n+1) \\ \Lambda_2(:, n+1) \\ \tau \hat{u}_3(:, n) - \tau u_3(:, n) + \Lambda_3(:, n+1) \end{bmatrix}$$

Notemos que la matriz  $D^T$  asociada al problema adjunto, es la transpuesta de la matriz  $D$  asociada al problema directo.

### B.3.3 Expresiones de la derivada

Para calcular la derivada de  $\tilde{J}$  respecto de  $\delta_1$ , ecuación (5.4.3), procedemos según el siguiente algoritmo:

La notación  $U^k = U^k|_{\mathcal{T}_0}$  quiere decir  $U^k$  restringido a  $\mathcal{T}_0$ , análogo para  $\Lambda^k = \Lambda^k|_{\mathcal{T}_0}$ .

**Algoritmo 13** Cálculo de la derivada.

- 
- 1: **para**  $k = 1 : N$  **hacer**
  - 2: Tomar  $U^k = U^k|_{\mathcal{T}_0}$  y  $\Lambda^k = \Lambda^k|_{\mathcal{T}_0}$ , para  $0 \leq k \leq N$ ;
  - 3: Sobre  $\mathcal{T}_0$  realizar

$$\text{int}(k) = U_1^k M_3 \Lambda_1^{kT};$$

- 4: **fin para**
  - 5: Hacer una regla de Simpson con int
- 

## B.4 ESTIMACIÓN A POSTERIORI

Dado que la ecuación del tejido sano no tiene derivadas espaciales, no tiene sentido calcular el error *a posteriori*.

Remplazamos la ecuación del tejido sano en las expresiones (3.3.6) y (3.3.7), para obtener el residuo por elemento y de salto de la ecuación del tejido tumoral obtenemos:

$$\begin{aligned} \tau^2 R_T^2 &= [(1-\tau)u_2^n + \tau u_2^n u_2^n - u_2^{n-1}]^2 \\ &= (u_2^n(1-\tau) - u_2^{n-1})^2 + 2\tau^2(u_2^n(1-\tau) - u_2^{n-1})u_2^n u_2^n \\ &\quad + (u_2^n u_2^n)^2. \end{aligned}$$

Cuando se integra sobre el elemento  $T$ , se obtiene la siguiente expresión:

$$\begin{aligned} \tau^2 \int_T R_T^2 &= (u_2^n(1-\tau) - u_2^{n-1})B^T(u_2^n(1-\tau) - u_2^{n-1}) \\ &\quad + 2\tau^2(u_2^n(1-\tau) - u_2^{n-1})M_2^T u_2^n \\ &\quad + u_2^n M_2^T u_2^n \sum (u_2^n). \end{aligned}$$

error en el borde del triángulo

$$\begin{aligned} &\tau D_2(1 - u_1^{n+}) \cdot \nabla u_2^{n+} \cdot \nu^+ + \tau D_2(1 - u_1^{n-}) \nabla u_2^{n-} \cdot \nu^- \\ &g - \tau D_2(1 - u_1^n) \nabla u_2^n \cdot \nu \end{aligned}$$

Cálculo para la concentración de ácido:

borde  $+\tau \nabla u_3^n$

$$\begin{aligned} \tau^2 R_T^2 &= [(\tau \delta_3(u_2^n - u_3^n) + u_3^{n-1} - u_3^n)]^2 \\ &= (\tau \delta_3(u_2^n - u_3^n) + u_3^{n-1} - u_3^n)^2 \end{aligned}$$

borde

$$\tau \nabla u_3^{n+} \cdot \nu^+ + \tau \nabla u_3^{n-} \cdot \nu^-$$

$$g - \tau \nabla u_3^n \cdot \nu$$

integrando

$$\tau^2 \int_{\Gamma} R_K^2 = (\tau \delta_3(u_2^n - u_3^n) + u_3^{n-1} - u_3^n) B^T (\tau \delta_3(u_2^n - u_3^n) + u_3^{n-1} - u_3^n)$$



## BIBLIOGRAFÍA

---

- [1] MATLAB. <http://www.mathworks.com/>.
- [2] J.A. Adam. A simplified mathematical model of tumor growth. *Mathematical Biosciences*, 81(2):229–244, 1986. ISSN 0025-5564. doi: DOI:10.1016/0025-5564(86)90119-7. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6VHX-45F51W5-41/2/abc05fbdee1da1ad9fdb6212ec2e266>.
- [3] J.A. Adam and N. Bellomo. *A survey of models for tumor immune systems dynamics*. Modeling and simulation in science, engineering & technology. Birkhäuser, 1997. ISBN 9780817639013. URL <http://books.google.com/books?id=YBgmXkpWOp4C>.
- [4] Juan Pablo Agnelli, C Padra, and CV Turner. Shape optimization for tumor location. *Computers & Mathematics with Applications*, 62(11):4068–4081, 2011.
- [5] Jochen Albrety, Carsten Carstensen, and Stefan A Funken. Remarks around 50 lines of matlab: short finite element implementation. *Numerical Algorithms*, 20(2-3):117–137, 1999.
- [6] Ivo Babuška and Werner C Rheinboldt. A-posteriori error estimates for the finite element method. *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, 12(10):1597–1615, 1978.
- [7] N. Bellomo, N.K. Li, and P.K. Maini. On the foundations of cancer modelling: selected topics, speculations, and perspectives. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 18(04):593–646, 2008. ISSN 0218-2025.
- [8] N. Bellomo, M.A.J. Chaplain, and E. De Angelis. *Selected Topics on Cancer Modeling - Genesis - Evolution - Immune Competition - Therapy*. Birkhäuser, Boston, 2009.
- [9] Nicola Bellomo and Luidgi Preziosi. Modelling and mathematical problems related to tumor evolution and its interaction with the immune system. *Mathematical and Computer Modelling*, 32(3):413–452, 2000.
- [10] M Bertero and M Piana. Inverse problems in biomedical imaging: modeling and methods of solution. In *Complex systems in biomedicine*, pages 1–33. Springer, 2006.
- [11] Christian Brandenburg, Florian Lindemann, Michael Ulbrich, and Stefan Ulbrich. A continuous adjoint approach to shape

- optimization for navier stokes flow. In *Optimal control of coupled systems of partial differential equations*, pages 35–56. Springer, 2009.
- [12] A Byfut, J Gedicke, D Günther, J Reininghaus, S Wiedemann, et al. FFW documentation. *Humboldt University of Berlin, Germany*, 2007.
- [13] Helen M Byrne. Dissecting cancer through mathematics: from the cell to the animal model. *Nature Reviews Cancer*, 10(3):221–230, 2010.
- [14] Thomas F Coleman and Yuying Li. A reflective newton method for minimizing a quadratic function subject to bounds on some of the variables. *SIAM Journal on Optimization*, 6(4):1040–1058, 1996.
- [15] Heinz Werner Engl, Martin Hanke, and Andreas Neubauer. *Regularization of inverse problems*, volume 375. Kluwer Academic Pub, 1996.
- [16] D Estep, Victor Ginting, D Ropp, John N Shadid, and Simon Tavener. An a posteriori-a priori analysis of multiscale operator splitting. *SIAM Journal on Numerical Analysis*, 46(3):1116–1146, 2008.
- [17] Lawrence C Evans. *Partial differential equations*. American Mathematical Society, 1998.
- [18] Robert A Gatenby and Edward T Gawlinski. A reaction-diffusion model of cancer invasion. *Cancer Research*, 56(24):5745–5753, 1996.
- [19] Robert A Gatenby, Edward T Gawlinski, Arthur F Gmitro, Brant Kaylor, and Robert J Gillies. Acid-mediated tumor invasion: a multidisciplinary study. *Cancer research*, 66(10):5216–5223, 2006.
- [20] M. Hinze, R. Pinnau, M. Ulbrich, and S. Ulbrich. *Optimization with PDE constraints*, volume 23 of *Mathematical Modelling: Theory and Applications*. Springer, New York, 2009. ISBN 978-1-4020-8838-4.
- [21] Kazufumi Ito and Karl Kunisch. *Lagrange multiplier approach to variational problems and applications*, volume 15. SIAM, 2008.
- [22] Andreas Kirsch. *An introduction to the mathematical theory of inverse problems*, volume 120. Springer Science+ Business Media, 2011.
- [23] Olga Aleksandrovna Ladyzhenskaia and Vsevolod Alekseevich Solonnikov. *Linear and quasi-linear equations of parabolic type*, volume 23. American Mathematical Soc., 1988.

- [24] Ray N Lawson and MS Chughtai. Breast cancer and body temperature. *Canadian Medical Association Journal*, 88(2):68, 1963.
- [25] G Ray Martin and Rakesh K Jain. Noninvasive measurement of interstitial ph profiles in normal and neoplastic tissue using fluorescence ratio imaging microscopy. *Cancer research*, 54(21): 5670–5674, 1994.
- [26] Natasha K Martin, Eamonn A Gaffney, Robert A Gatenby, and Philip K Maini. Tumour–stromal interactions in acid-mediated invasion: a mathematical model. *Journal of theoretical biology*, 267 (3):461–470, 2010.
- [27] Jessica B McGillen, Eamonn A Gaffney, Natasha K Martin, and Philip K Maini. A general reaction–diffusion model of acidity in cancer invasion. *Journal of mathematical biology*, pages 1–26, 2013.
- [28] Jorge Nocedal and Stephen J Wright. *Numerical optimization*. Springer Science+ Business Media, 2006.
- [29] Claudio Padra and Natalia Nieves Salva. Locating multiple tumors by moving shape analysis. *Mathematical biosciences*, 245(2): 103–110, 2013.
- [30] Harry H Pennes. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. *Journal of applied physiology*, 1(2):93–122, 1948.
- [31] Andrés Quiroga, Damián Fernández, Germán Torres, and Cristina Turner. Adjoint method for a tumor invasion pde-constrained optimization problem in 2d using adaptive finite element method. *arXiv preprint arXiv:1405.4912*, 2014.
- [32] Andrés Quiroga, Damián Fernández, Germán Torres, and Cristina Turner. Adjoint method for a tumor invasion pde-constrained optimization problem using fem. *arXiv preprint arXiv:1401.2625*, 2014.
- [33] Vidar Thomée. *Galerkin finite element methods for parabolic problems*, volume 25. Springer, 2006.
- [34] MAURO ANDRES VALENTE. *Fricke gel dosimetry for 3D imaging of absorbed dose in radiotherapy*. PhD thesis, Università degli Studi di Milano, 2007.
- [35] Kees van den Doel, Uri M Ascher, and Dinesh K Pai. Source localization in electromyography using the inverse potential problem. *Inverse Problems*, 27(2):025008, 2011.
- [36] José Vedelago and Mauro Valente. *Modelo teórico y desarrollo instrumental para dosimetría Fricke gel in situ de alta performance para ámbito clínico /*. s.n. ],, [S.l. :,

2013. URL <http://www.famaf.unc.edu.ar/institucional/biblioteca/trabajos/621/16930.pdf>. Incluye listado de abreviaturas.
- [37] R. Verfürth. A posteriori error estimates for nonlinear problems. finite element discretizations of elliptic equations. In *475 (1994)* *MR 94j:65136*, page 445.
- [38] E Zeidler. Nonlinear functional analysis and its applications i.(fixed point theorems) 1986.