

ESCUELA POLITÉCNICA NACIONAL

FACULTAD DE CIENCIAS

**MODELOS DE REACCIÓN DIFUSIÓN PARA EL REGISTRO DE
IMÁGENES MÉDICAS**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MATEMÁTICO**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

JEFFERSON JAVIER BRITO SANTO

b.s.jeff.9@gmail.com

DIRECTOR: PEDRO MARTÍN MERINO ROSERO. Ph.D.

pedro.merino@epn.edu.ec

Quito, marzo, 2023

DECLARACIÓN

Yo JEFFERSON JAVIER BRITO SANTO, declaro bajo juramento que el trabajo aquí escrito es de mi autoría; que no ha sido previamente presentado para ningún grado o calificación profesional; y que he consultado las referencias bibliográficas que se incluyen en este documento.

A través de la presente declaración cedo mis derechos de propiedad intelectual, correspondientes a este trabajo, a la Escuela Politécnica Nacional, según lo establecido por la Ley de Propiedad Intelectual, por su reglamento y por la normatividad institucional vigente.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Jefferson Brito', with a small dot at the end.

Jefferson Javier Brito Santo

CERTIFICACIÓN

Certifico que el presente trabajo fue desarrollado por JEFFERSON JAVIER BRITO SANTO, bajo mi supervisión.

Pedro Martín Merino Rosero.
Director del Proyecto

AGRADECIMIENTOS

A mis amados padres Nelson y Silvia, por haberme guiado todos estos años y por haberme apoyado en la decisión al empezar a estudiar Matemáticas. A mis queridos hermanos Bryan y Andersson, por aconsejarme, apoyarme y acompañarme en todos los momentos buenos y malos que he vivido. A mis compañeros de carrera, por brindarme su tiempo y conocimiento cuando lo he requerido. Al profesor Pedro Merino, que en este tiempo me ha brindado su conocimiento y su tiempo para la culminación de este trabajo. A todos mis profesores que siempre han incentivado en mi un cariño en la matemática. Y finalmente a la vida misma, por haberme permitido vivir esos memorables momentos.

DEDICATORIA

Para mi querida familia, mis padres, hermanos y mascotas. Que han sido la fuente más importante para mi motivación, superación y felicidad.

Índice general

Resumen	VII
Abstract	VIII
1. Conceptos previos	1
1.1. Definiciones y conceptos previos	1
2. Descripción del problema de crecimiento de gliomas	9
2.1. Introducción	9
2.2. Técnica de registro basado en marcas (<i>Landmark-Based Registration</i>) .	12
2.3. Descripción general del problema	13
2.3.1. Modelo linealizado	14
3. Análisis de la existencia de solución	17
3.1. Existencia de solución del sistema linealizado asociado a la dinámica cerebral	17
4. Optimización del modelo de crecimiento de Gliomas	26
4.1. Formulación del problema	26
4.2. Resolución del problema de optimización	28
4.2.1. Existencia de control óptimo	30
4.2.2. Condiciones de optimalidad	34
5. Conclusiones y recomendaciones	43
Bibliografía	44

Resumen

En el presente trabajo estudiamos un problema inverso que consiste en un problema de minimización en un modelo linealizado de registro de imágenes para el crecimiento de gliomas presentado en [8], el cual no presenta un desarrollo del análisis de dicho problema. Por tanto, queremos responder ciertas cuestiones realizando un análisis local de la existencia de solución sobre aquel modelo linealizado, el cual está sujeto a: un sistema de ecuaciones diferenciales parciales parabólicas con condiciones de frontera Dirichlet homogéneas y Neumann no homogéneas, que describen la evolución de la densidad del glioma, y una ecuación vectorial de transporte que define la frontera que ocupa el glioma. La función objetivo a minimizar está basada en la técnica de registro basado en marcas (*Landmark-Based Registration*), que se usa en el registro de imágenes médicas. Finalmente, se muestra la existencia de solución de este problema de minimización. Y, se plantean las condiciones de optimalidad de primer orden haciendo uso del Lagrangiano asociado, y de su adjunto.

Abstract

In the present work we study an inverse problem that consists of a minimization problem in a linearized image registration model for glioma growth, which is subject to: a system of parabolic partial differential equations with homogeneous Dirichlet and Neumann boundary conditions non-homogeneous, which describe the evolution of the glioma density, and a vectorial transport equation that defines the border that the glioma occupies. The objective function to be minimized is based on the *Landmark-Based Registration* technique, which is used in the registration of medical images. Finally, the existence of a solution to this minimization problem is shown. Furthermore, the first order optimality conditions are raised using the associated Lagrangian, and its adjoint.

Capítulo 1

Conceptos previos

1.1. Definiciones y conceptos previos

Iniciamos enunciando definiciones y resultados que nos serán de mucha utilidad durante este trabajo.

DEFINICIÓN 1.1 (Forma bilineal). Sean V, W dos espacios vectoriales, se dice que la forma $a: V \times W \rightarrow \mathbb{R}$ es bilineal real, si es lineal respecto a cada componente, es decir, para todo $v \in V, w \in W$ y para todo $\alpha \in \mathbb{R}$ se cumple que

$$a(v + \alpha u, w) = a(v, w) + \alpha a(u, w), \text{ y}$$

$$a(w, v + \alpha u) = a(w, v) + \alpha a(w, u).$$

DEFINICIÓN 1.2 (Continuidad de la forma bilineal). Sean V, W dos espacios de Hilbert, y $a: V \times W \rightarrow \mathbb{R}$ una forma bilineal. Se dice que a es continua si existe $C > 0$, tal que

$$|a(v, w)| \leq C \|v\|_V \|w\|_W, \quad \forall v \in V, \forall w \in W. \quad (1.1)$$

DEFINICIÓN 1.3 (V -elipticidad). Sean V, H dos espacios de Hilbert, los cuales verifican la inyección continua $V \hookrightarrow H$, y sea además $a: V \times V \rightarrow \mathbb{R}$ una forma bilineal. Se dirá que a es V -elíptica si existen $\alpha > 0, \lambda > 0$ tales que

$$a(u, u) + \lambda \|u\|_H^2 \geq \alpha \|u\|_V^2, \quad \forall u \in V. \quad (1.2)$$

PROPOSICIÓN 1.1 (Equivalencia de normas). Sean E un espacio de Banach y $\|\cdot\|_1, \|\cdot\|_2$ dos normas sobre E . Si existe $M_1 > 0$, tal que para todo $x \in E$

$$\|x\|_2 \leq M_1 \|x\|_1,$$

entonces existe $M_2 > 0$ tal que para todo $x \in E$

$$\|x\|_1 \leq M_2 \|x\|_2.$$

LEMA 1.2. Sean U, V, U', V' espacios de Hilbert tales que $U \hookrightarrow U'$, y $V \hookrightarrow V'$, entonces $U \times V \hookrightarrow U' \times V'$

Demostración.

- i) Sea $(u, v) \in U \times V$, entonces $u \in U, v \in V$, luego por hipótesis se concluye que $u \in U', v \in V'$, es decir, se ha mostrado que $U \times V \subseteq U' \times V'$
- ii) Sea $(u, v) \in U' \times V'$, entonces, dado que $u \in U, v \in V$, y usando la definición de norma en un espacio producto

$$\begin{aligned} \|(u, v)\|_{U' \times V'} &= \|u\|_{U'} + \|v\|_{V'} \\ &\leq C_1 \|u\|_U + C_2 \|v\|_V \\ &\leq C \|(u, v)\|_{U \times V}. \end{aligned}$$

Por lo tanto, se ha mostrado la siguiente inyección $U \times V \hookrightarrow U' \times V'$. ■

PROPOSICIÓN 1.3. Sean U, V espacios de Hilbert, y U^*, V^* sus espacios duales topológicos. Entonces $(U \times V)^*$ es isomorfo a $U^* \times V^*$.

Demostración. Se puede observar que los espacios $U \times V$ y $U \oplus V$ son isomorfos isométricamente, ya que

$$U \times V = \{(u, v); u \in U, v \in V\}, \text{ y}$$

$$U \oplus V = \{(u, v); u + v, u \in U, v \in V\}.$$

Por tanto, se define

$$\varphi: (U \times V)^* \rightarrow U^* \times V^*.$$

Luego, para definir el isomorfismo se considera $f \in (U \times V)^*$, con lo cual

$$\begin{aligned} f: U \times V &\longrightarrow \mathbb{R} \\ (u, v) &\longmapsto f(u, v). \end{aligned}$$

Gracias a las inyecciones canónicas, se tiene que

$$\begin{aligned} i_U: U &\longrightarrow U \times V, & i_V: V &\longrightarrow U \times V, \\ u &\longmapsto i_U(u) = (u, 0), & v &\longmapsto i_V(v) = (0, v). \end{aligned}$$

Entonces, gracias a la linealidad de f

$$\begin{aligned} f(u, v) &= f(u, 0) + f(0, v) \\ &= f(i_U(u)) + f(i_V(v)) \\ &= (f \circ i_U)(u) + (f \circ i_V)(v). \end{aligned}$$

Así, si se define $f_1 = f \circ i_U$ y $f_2 = f \circ i_V$, se tiene que $(f_1, f_2) \in U^* \times V^*$. Consecuentemente, se puede definir el isomorfismo de la siguiente manera

$$\begin{aligned} \varphi: (U \times V)^* &\longrightarrow U^* \times V^* \\ f &\longmapsto \varphi(f) = (f \circ i_U, f \circ i_V) \end{aligned}$$

Gracias a las propiedades del espacio producto, es claro verificar que φ es lineal. Además es continua. En efecto, basta mostrar que es acotada

$$\begin{aligned} \|\varphi(f)\|_{U^* \times V^*} &= \|(f \circ i_U, f \circ i_V)\|_{U^* \times V^*} \\ &= \|f \circ i_U\|_{U^*} + \|f \circ i_V\|_{V^*} \\ &= \sup_{\|u\|_U=1} |(f \circ i_U)(u)| + \sup_{\|v\|_V=1} |(f \circ i_V)(v)| \\ &\leq 2 \|f\|_{(U \times V)^*}. \end{aligned}$$

Ahora, es claro observar que es inyectiva. En efecto,

$$\text{Ker}(\varphi) = \{g \in (U \times V)^*, g = 0\},$$

en consecuencia

$$(0, 0) = (f \circ i_U, f \circ i_V),$$

y gracias a que las inyecciones son operadores no nulos, entonces $f = 0$, con lo cual

$$\text{Ker}(\varphi) = \{0\}.$$

Es decir, φ es inyectiva. Ahora, sea $g = (g_1, g_2) \in U^* \times V^*$, se tiene que

$$g_1: U \rightarrow \mathbb{R}, \quad g_2: V \rightarrow \mathbb{R}.$$

Luego, para cualquier $(u, v) \in (U \times V)$, gracias a los operadores proyección se verifica que

$$u = \Pi_U(u, v) \quad \text{y} \quad v = \Pi_V(u, v),$$

con lo cual,

$$g_1(u) = g_1 \circ \Pi_U(u, v) \quad \text{y} \quad g_2(v) = g_2 \circ \Pi_V(u, v).$$

Así, definimos

$$f := g_1 \circ \Pi_U + g_2 \circ \Pi_V;$$

en consecuencia, $f \in (U \times V)^*$. En efecto, f es lineal pues

$$\begin{aligned} f((u, v) + \lambda(w, t)) &= (g_1 \circ \Pi_U + g_2 \circ \Pi_V)((u, v) + \lambda(w, t)) \\ &= (g_1 \circ \Pi_U + g_2 \circ \Pi_V)((u + \lambda w, v + \lambda t)) \\ &= g_1(u + \lambda w) + g_2(v + \lambda t) \\ &= g_1(u) + \lambda g_1(w) + g_2(v) + \lambda g_2(t) \\ &= (g_1(u) + g_2(v)) + \lambda(g_1(w) + g_2(t)) \\ &= (g_1 \circ \Pi_U + g_2 \circ \Pi_V)(u, v) + \lambda(g_1 \circ \Pi_U + g_2 \circ \Pi_V)(w, t) \\ &= f(u, v) + \lambda(w, t) \end{aligned}$$

Luego, f es continua por composición de funciones continuas. Finalmente, verifica que $\varphi(f) = g$.

$$\varphi(f) = ((g_1 \circ \Pi_U + g_2 \circ \Pi_V) \circ i_U, (g_1 \circ \Pi_U + g_2 \circ \Pi_V) \circ i_V).$$

Por tanto, basta mostrar que sus componentes pertenecen a U^* y V^* respectivamente. En efecto, gracias a la linealidad y continuidad de g_1, g_2 , y a la continuidad de las aplicaciones proyección e inyección canónica tenemos que $\varphi(f) \in (U \times V)^*$. Con lo cual, se ha mostrado que φ es sobreyectiva; y con ello biyectiva. Luego, por el teorema de los isomorfismos de Banach se tiene que φ^{-1} es continua. Es decir φ es un isomorfismo. Por tanto, podemos concluir que se tiene que para dos espacios de Banach U, V se verifica que

$$(U \times V)^* \cong_{iso} U^* \times V^*.$$

■

DEFINICIÓN 1.4 (Espacio $L^p(\Omega)$). Sea $p \in \mathbb{R}$, tal que $1 < p < \infty$; definimos el espacio

$$L^p(\Omega) := \{f: \Omega \rightarrow \mathbb{R}; f \text{ es medible y } |f|^p \text{ es integrable}\},$$

con la norma

$$\|f\|_{L^p} = \left[\int_{\Omega} |f|^p dx \right]^{1/p},$$

es un espacio de Banach. Si $p = 2$, es un espacio de Hilbert.

PROPOSICIÓN 1.4 (Integración por partes). Sean $u, v \in C^1(\bar{\Omega})$. Entonces

$$\int_{\Omega} \frac{\partial u}{\partial x_i} v \, dx = - \int_{\Omega} u \frac{\partial v}{\partial x_i} \, dx + \int_{\Gamma} u v n^i \, ds, \quad \text{para } i = 1, 2, \dots, n$$

PROPOSICIÓN 1.5 (Desigualdad de Hölder). Supongamos que $f \in L^p(\Omega)$, y que $g \in L^q(\Omega)$, donde q es el exponente conjugado de p , es decir:

$$\frac{1}{p} + \frac{1}{q} = 1.$$

Entonces, $fg \in L^1(\Omega)$, y además

$$\int_{\Omega} |f, g| \, dx \leq \|f\|_{L^p} \|g\|_{L^q}$$

DEFINICIÓN 1.5 (Espacio de Bochner). Sean (X, \mathcal{M}, μ) un espacio medido, E un espacio de Banach con norma $\|\cdot\|_E$, $1 \leq p < \infty$. Definimos el espacio $L^p(X; E)$ como el espacio conformado por todas las funciones $f: X \rightarrow E$ tal que son medibles y $\|f\|_E^p$ es integrable respecto de la medida μ . Este espacio equipado con la norma

$$\|f\|_{L^p(0, T; E)} = \left[\int_{\Omega} \|f(t)\|_E^p \, dt \right]^{1/p},$$

es un espacio de Banach.

DEFINICIÓN 1.6 (Espacio $W(0, T)$). Sean H, V dos espacios de Hilbert con H^*, V^* sus espacios duales, los cuales verifican que $V \hookrightarrow H \hookrightarrow V^*$. Sea, además $T > 0$. Entonces, se define el espacio $W(0, T)$ como

$$W(0, T) := \left\{ \mathbf{u} : \mathbf{u} \in L^2(0, T; V), \mathbf{u}' \in L^2(0, T; V^*) \right\}.$$

DEFINICIÓN 1.7 (Gradiente simétrico). Dado un vector \mathbf{u} , se define su gradiente simétrico por

$$\nabla_s(\mathbf{u}) := \frac{1}{2} \left(\nabla \mathbf{u} + \nabla \mathbf{u}^\top \right),$$

donde $\nabla \mathbf{u}$ es la matriz jacobiana de \mathbf{u} .

Los siguientes teoremas, enunciados en [4], son fundamentales en el análisis de existencia de solución de sistemas de EDPS.

DEFINICIÓN 1.8. Sea Ω un dominio en \mathbb{R}^N . Se define los siguientes campos vectoriales

- $L^p(\Omega)$ es el espacio de todos los campos vectoriales v definido por

$$L^p(\Omega) := \left\{ v = (v_i)_{i=1}^N, v_i \in L^p(\Omega), i = 1, \dots, N \right\}.$$

- $H^m(\Omega)$ es el espacio de todos los campos vectoriales v definido por

$$H^m(\Omega) := \left\{ v = (v_i)_{i=1}^N, v_i \in H^m(\Omega), i = 1, \dots, N \right\}.$$

- $H_0^m(\Omega)$ es el espacio de todos los campos vectoriales v definido por

$$H_0^m(\Omega) := \left\{ v = (v_i)_{i=1}^N, v_i \in H_0^m(\Omega), i = 1, \dots, N \right\}.$$

- $H^{-1}(\Omega)$ es el espacio de todos los campos vectoriales v definido por

$$H^{-1}(\Omega) := \left\{ v = (v_i)_{i=1}^N, v_i \in H^{-1}(\Omega), i = 1, \dots, N \right\}.$$

- $\mathbb{L}^p(\Omega)$ es el espacio de todas las matrices simétricas v definido por

$$\mathbb{L}^p(\Omega) := \left\{ v = (v_{ij})_{i,j=1}^N; v_{ij} \in L^p(\Omega), i, j = 1, \dots, N \right\}$$

DEFINICIÓN 1.9 (Espacio L_0^2). Sea Ω un dominio en \mathbb{R}^N , definimos el espacio

$$L_0^2(\Omega) := \left\{ u \in L^2(\Omega); \int_{\Omega} u \, dx = 0 \right\} \quad (1.3)$$

Además, equipado con el producto interno usual y norma de $L^2(\Omega)$ denotados por $(\cdot, \cdot)_{L^2}$ y $\|\cdot\|_{L^2}$, se concluye que $L_0^2(\Omega)$ es un espacio de Hilbert.

TEOREMA 1.6 (Operador dual de **grad**). Sea Ω un dominio de \mathbb{R}^N . Entonces

- a) El operador continuo

$$\mathbf{grad}: L_0^2(\Omega) \rightarrow H^{-1}(\Omega)$$

definido para cada $\mu \in L_0^2(\Omega)$ por

$$\langle \mathbf{grad} \mu, v \rangle := - \int_{\Omega} \mu \operatorname{div}(v) \, dx, \quad \text{para todo } v \in H_0^1(\Omega)$$

es inyectivo y su dual es el operador lineal continuo

$$- \operatorname{div}: H_0^1(\Omega) \rightarrow L_0^2(\Omega)$$

- b) La imagen del espacio $L_0^2(\Omega)$ bajo el operador **grad** es cerrado en $H^{-1}(\Omega)$.

Ahora, al considerar el operador $\nabla_s(\cdot)$ actuando desde el espacio $H_0^1(\Omega)$ en el espacio $\mathbb{L}^2(\Omega)$.

TEOREMA 1.7 (Operador dual de ∇_s). *Sea Ω un dominio en \mathbb{R}^n . Entonces:*

a) *El dual del operador inyectivo continuo*

$$\nabla_s(\cdot): H_0^1(\Omega) \rightarrow \mathbb{L}^2(\Omega)$$

es el operador continuo

$$-\mathbf{div}: \mathbb{L}^2(\Omega) \rightarrow H^{-1}(\Omega)$$

b) *La imagen del espacio $H_0^1(\Omega)$ bajo el operador $\nabla_s(\cdot)$ es cerrada en $\mathbb{L}^2(\Omega)$*

PROPOSICIÓN 1.8 (Simetría del tensor de estrés σ). *El tensor*

$$\sigma(\mathbf{u}) := \lambda(\nabla \cdot \mathbf{u})\mathbf{I} + 2\mu \nabla_s(\mathbf{u}),$$

verifica la siguiente identidad:

$$\int_{\Omega} \sigma(\mathbf{u}) : \nabla_s(\mathbf{v}) \, dx = \int_{\Omega} \sigma(\mathbf{v}) : \nabla_s(\mathbf{u}) \, dx,$$

donde \mathbf{I} es una matriz identidad. Además, λ, μ son constantes.

Demostración. Empezaremos probando un resultado que nos será útil. Probaremos que para un tensor \mathbf{I} , el producto $\mathbf{I} : \nabla_s(\mathbf{u}) = \mathbf{div}(\mathbf{u})$. En efecto, por definición, tenemos que

$$\begin{aligned} \nabla_s(\mathbf{u}) &= \frac{1}{2} \left(\nabla \mathbf{u} + \nabla \mathbf{u}^\top \right) \\ &= \frac{1}{2} \left[\begin{pmatrix} \frac{\partial u_1}{\partial x_1} & \frac{\partial u_1}{\partial x_2} \\ \frac{\partial u_2}{\partial x_1} & \frac{\partial u_2}{\partial x_2} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \frac{\partial u_1}{\partial x_1} & \frac{\partial u_2}{\partial x_1} \\ \frac{\partial u_1}{\partial x_2} & \frac{\partial u_2}{\partial x_2} \end{pmatrix} \right] \\ &= \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 2\frac{\partial u_1}{\partial x_1} & \frac{\partial u_2}{\partial x_1} + \frac{\partial u_1}{\partial x_2} \\ \frac{\partial u_2}{\partial x_1} + \frac{\partial u_1}{\partial x_2} & 2\frac{\partial u_2}{\partial x_2} \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} \frac{\partial u_1}{\partial x_1} & \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_2}{\partial x_1} + \frac{\partial u_1}{\partial x_2} \right) \\ \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_2}{\partial x_1} + \frac{\partial u_1}{\partial x_2} \right) & \frac{\partial u_2}{\partial x_2} \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

Luego, notemos que el tensor \mathbf{I} es una matriz identidad, por tanto por definición del

producto interno $\mathbf{I} : \nabla_s(\mathbf{u})$ [4, p. 395], tenemos que

$$\begin{aligned} \mathbf{I} : \nabla_s(\mathbf{u}) &= \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} : \begin{pmatrix} \frac{\partial u_1}{\partial x_1} & \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_2}{\partial x_1} + \frac{\partial u_1}{\partial x_2} \right) \\ \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_2}{\partial x_1} + \frac{\partial u_1}{\partial x_2} \right) & \frac{\partial u_2}{\partial x_2} \end{pmatrix} \\ &= \frac{\partial u_1}{\partial x_1} + \frac{\partial u_2}{\partial x_2} \\ &= \operatorname{div}(\mathbf{u}). \end{aligned}$$

Ahora,

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} \sigma(\mathbf{u}) : \nabla_s(\mathbf{v}) \, dx &= \int_{\Omega} (\lambda(\nabla \cdot \mathbf{u})\mathbf{I} + 2\mu \nabla_s(\mathbf{u})) : \nabla_s(\mathbf{v}) \, dx \\ &= \int_{\Omega} [\lambda \operatorname{div}(\mathbf{u})\mathbf{I} : \nabla_s(\mathbf{v}) + 2\mu \nabla_s(\mathbf{u}) : \nabla_s(\mathbf{v})] \, dx \\ &= \int_{\Omega} [\lambda \operatorname{div}(\mathbf{u}) \operatorname{div}(\mathbf{v}) + 2\mu \nabla_s(\mathbf{u}) : \nabla_s(\mathbf{v})] \, dx \\ &= \int_{\Omega} [\lambda \operatorname{div}(\mathbf{v})\mathbf{I} : \nabla_s(\mathbf{u}) + 2\mu \nabla_s(\mathbf{v}) : \nabla_s(\mathbf{u})] \, dx \\ &= \int_{\Omega} (\lambda(\nabla \cdot \mathbf{v})\mathbf{I} + 2\mu \nabla_s(\mathbf{v})) : \nabla_s(\mathbf{u}) \, dx \\ &= \int_{\Omega} \sigma(\mathbf{v}) : \nabla_s(\mathbf{u}) \, dx \end{aligned}$$

■

Capítulo 2

Descripción del problema de crecimiento de gliomas

2.1. Introducción

El cáncer es una de las enfermedades a nivel global con un alto índice de mortalidad. Las personas adultas mayores son las que tienden a sufrir en mayor medida de esta enfermedad, ya que el cáncer tiene un alto grado de desarrollo a medida que una persona envejece [5].

En la sociedad actual, se ha experimentado un crecimiento en la esperanza de vida [13]; por tanto, una persona puede alcanzar una edad promedio aproximada de 72.6 años ¹ [11]. Esto tiene consecuencias debido a que una persona vive más tiempo, y por tanto incrementa sus posibilidades de desarrollar esta enfermedad. En el caso de tumores cerebrales, estos se consideran una enfermedad asociada con el avance de la edad [5]. De aquí la importancia del estudio de este tipo de tumores, en una sociedad que está envejeciendo.

Más del 50 % de los tumores cerebrales son gliomas². Cuando estos tumores no se tratan, pueden llevar a la muerte del paciente en un periodo de 6 a 12 meses [5]. Uno de los problemas en el tratamiento de gliomas es su alta difusividad y su habilidad para infiltrarse en tejido sano, el cual se encuentra más allá de la frontera del tumor [8]. Esto ha motivado el desarrollo de herramientas matemáticas para simular la evolución del tumor. Esto ayuda a que se pueda cuantificar el impacto de tratamientos y con ello beneficiar a los pacientes[8].

¹Es la esperanza de vida al nacer a nivel mundial hasta el 2019.

²Estos son un tipo de tumores que también pueden crecer en el sistema nervioso central.

Los métodos que se han desarrollado para la modelización de la evolución y crecimiento de tumores, se basa en modelos discretos y continuos [1]. Los modelos continuos, acompañados de leyes de conservación (masa y momento), se describen por medio de sistemas de ecuaciones diferenciales parciales [7].

Sin importar la complejidad de los modelos, estos siempre usan parámetros para describir su dinámica. A mayor complejidad del modelo, más parámetros suelen ser necesarios.

En el presente trabajo de titulación, estudiamos la optimización del modelo linealizado establecido en [8], asociado a la determinación del campo de direcciones que gobierna el crecimiento de gliomas. Para este estudio se considera de igual manera una formulación Euleriana, es decir, se considera al flujo de partículas como una función de espacio y tiempo.

Sea $\Omega = (0, 1) \times (0, 1) \subset \mathbb{R}^2$ un dominio Lipschitz con su frontera $\Gamma = \partial\Omega$, y sea $T > 0$. Definimos los dominios

$$Q := \Omega \times (0, T), \quad \Sigma := \Gamma \times (0, T).$$

En estos dominios, se considera el siguiente sistema de ecuaciones introducidos en [8].

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial c}{\partial t} - \operatorname{div}(D\nabla c) + \operatorname{div}(cv) - \rho c(1-c) &= 0 \\ -\operatorname{div}\left(\lambda\nabla \cdot \mathbf{u} + \frac{1}{2}(\nabla\mathbf{u} + \nabla\mathbf{u}^\top)\right) + f_p(c)\nabla c &= 0 \\ \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} - v &= 0 \\ \frac{\partial m}{\partial t} + (\nabla m)v &= 0 \end{aligned} \right\} \text{ en } Q, \quad (2.1)$$

sujeto a las condiciones de frontera

$$\frac{\partial c}{\partial \mathbf{n}} = 0, \quad \mathbf{u} = 0, \quad v = 0, \quad \text{sobre } \Sigma, \quad (2.2)$$

y las condiciones iniciales

$$c(0) = c_0(\mathbf{x}), \quad \mathbf{u}(0) = 0, \quad v(0) = 0, \quad m(0) = m_0(\mathbf{x}), \quad \text{en } \Omega. \quad (2.3)$$

Este conjunto de expresiones constituye un sistema de ecuaciones diferenciales parciales Hiperbólico-parabólico-elíptico, el cual describe el modelamiento de crecimiento y difusión de un glioma, donde λ, μ son parámetros de Lamé, $\rho > 0$ es la tasa de crecimiento del tumor, y D es la constante de difusión. Las variables c, v, \mathbf{u}

representan la densidad local de células cancerígenas, el campo de velocidad, y el campo de desplazamiento respectivamente. Además, se considera $\mathbf{m} = (D, \lambda, \mu)$, lo cual permite conocer que la cuarta ecuación de (2.1) indica el transporte de estos coeficientes en el sistema. En adición, la función

$$f_p(c) = p_1 \exp\left(-\frac{p_2}{c^s}\right) \exp\left(-\frac{p_2}{(2-c)^s}\right),$$

con los parámetros $\mathbf{p} = (p_1, p_2, s)$ con $p_1, p_2, s > 0$, es una función que regula la fuerza/localización de deformación del tejido inducida por el tumor.

A continuación, explicamos los fenómenos que describen las ecuaciones que gobiernan el sistema.

- La ecuación de difusión-advección-reacción está dada por

$$\frac{\partial c}{\partial t} - \operatorname{div}(D\nabla c) + \operatorname{div}(c\mathbf{v}) - \rho c(1-c) = 0, \quad (2.4)$$

y representa la ecuación de balance de masa del fenómeno. Es decir, la cantidad de células tumorosas en el tiempo es igual a las que se diseminan más las que se transportan y las que se pierden en el proceso.

- La ecuación

$$-\operatorname{div}\left(\lambda\nabla \cdot \mathbf{u} + \frac{1}{2}\left(\nabla\mathbf{u} + \nabla\mathbf{u}^\top\right)\right) + f_p(c)\nabla c = 0 \quad (2.5)$$

representa la conservación de momento del sistema.

- Finalmente, la ecuación

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} - \mathbf{v} = 0 \quad (2.6)$$

representa la cinemática del sistema.

Se conoce que c al ser una densidad, y gracias a la definición de la función $f_p(c)$, esta tomará valores en el intervalo $(0, 2)$. Con lo cual consideraremos a c como una densidad normalizada³. Con lo cual, nuestro interés se centra en el intervalo $(0, 1)$, es decir consideramos que $0 < c(\mathbf{x}) < 1$ para todo $\mathbf{x} \in \Omega$. (Ver Figura 2.1).

³Se sabe que existe un umbral c_{um} de para la densidad del tumor, entonces este valor lo consideramos como la aproximación $c \approx c_{um}$. Por tanto, el tumor está caracterizado cuando $c/c_{um} \approx 1$. Así, si se define $c = c/c_{um}$, decimos que la concentración c está normalizada. En consecuencia, $f_p(c)$ caracterizará al tumor cuando $c \approx 1$.

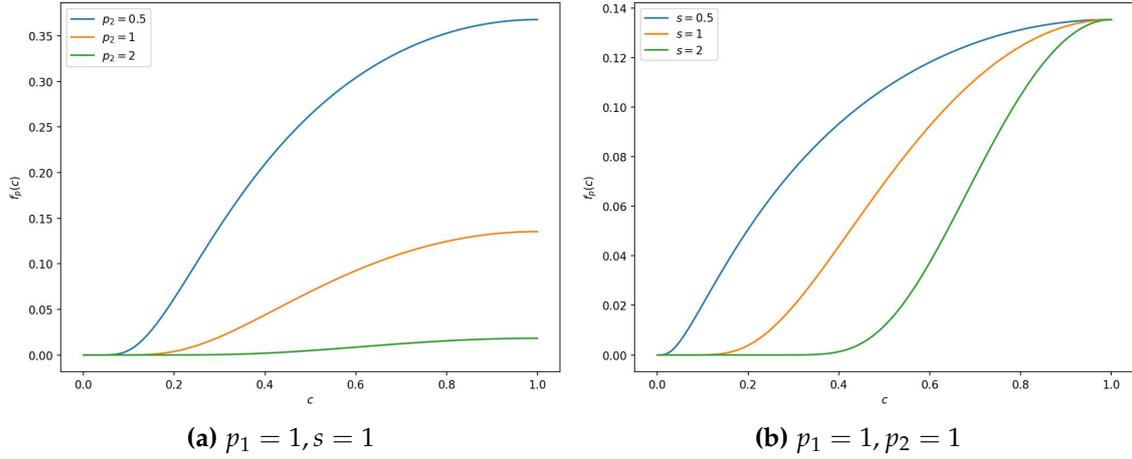


Figura 2.1: Función f_p para c normalizado y con distintos valores para los parámetros p_2 y s , respectivamente.

2.2. Técnica de registro basado en marcas (*Landmark-Based Registration*)

Consideremos un par de imágenes, de las cuales, una será nuestra referencia y la otra imagen será sometida a una transformación. De modo que, se asemeje lo más posible a la referencia. En otros términos, consideramos dos imágenes I_1, I_2 , en donde la imagen I_1 es la imagen de referencia, y la otra será sometida a la transformación.

Para analizar cuán semejantes son una de otra, debemos hallar una función ψ tal que para cada punto marcado en las mismas zonas de las imágenes, En I_1 los puntos son x_1, x_2, x_3 , y en I_2 , son x_1^k, x_2^k, x_3^k . Por tanto, estamos interesado en minimizar el error producido al usar ψ para transformar I_2 en I_1 . Es decir

$$\text{mín} \left\| \psi(x^k) - x \right\|$$

donde $x^k = (x_1^k, x_2^k, x_3^k)$, y $x = (x_1, x_2, x_3)$. (Figura 2.2)

Existen muchas formas de medir esta variación, pues la función a hallar suele estar conformada de traslaciones y rotaciones. Sin embargo, existen casos en las que se usan funciones no lineales para su transformación.

El reto principal que se adjudica a este método, es la detección de estas marcas de manera automática. Sin embargo, esto aún es un desafío. En especial, en el área médica esto es un reto aún mayor, ya que aún se usan detecciones manuales o semi-automáticas. Pero siempre requieren la presencia de un especialista que pueda dar

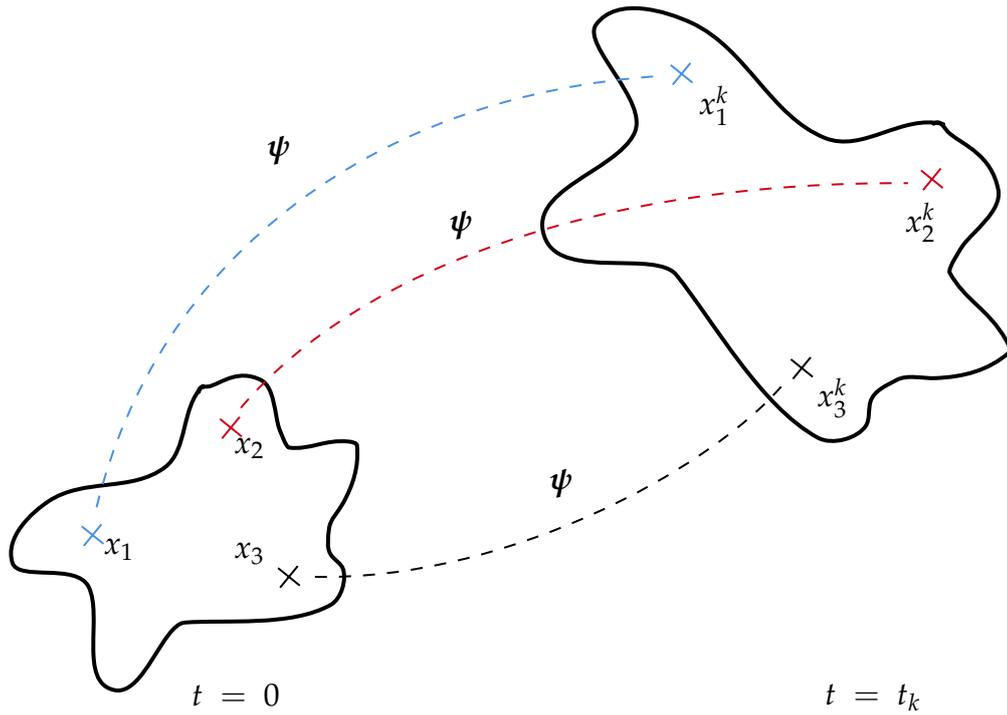


Figura 2.2: Se ilustra la técnica de registro basado en marcas, donde las imágenes las tenemos a tiempos distintos $t = 0$ y $t = t_k$. En los cuales, existen unas marcas, las cuales han sido colocadas a mano. Así, el objetivo es minimizar el error de transformación que está representado por las líneas punteadas.

seguimiento a estas marcas [12].

2.3. Descripción general del problema

El problema planteado en este trabajo, se enfoca en hallar una función de transformación ψ , tal que usando un funcional de costo, minimice el error que se producirá al transformar imágenes disponibles en un periodo de tiempo ($0 \leq t \leq T$), a la imagen de referencia (en el tiempo $t = 0$). Esto nos formula un problema de optimización, cuyas restricciones están dadas por el modelo linealizado de crecimiento del tumor (2.11). Ahora, introducimos un funcional J para este propósito. Para ello, consideremos la técnica de *Landmark-Based Registration* [12] la cual fue discutida previamente.

Consideramos dos conjuntos: el primero, consiste en los puntos de referencia en la imagen original; y el segundo conjunto, de puntos de referencia establecidos por un médico. Sea $\{x_l\}_{l=1,\dots,L}$ el conjunto de L puntos de referencia, colocados manualmente en la imagen de referencia; y sea $\{x_l^k\}_{l=1,\dots,L;k=1,\dots,N}$ el conjunto de puntos de

referencia, colocados manualmente en las imágenes de seguimiento en los tiempos $\{t_k\}_{k=1}^N$ (imágenes a ser transformadas).

El funcional J mide la proximidad de los puntos de referencia con los obtenidos al aplicar una transformación ψ a estos mismo en las imágenes de seguimiento. En nuestro estudio, dicha función es la solución de una ecuación de la forma $e(\phi, \psi) = 0$. Además, para hallar una solución de esta ecuación, introducimos una condición Dirichlet homogénea en la frontera para ψ . Por tanto, de manera resumida tenemos el siguiente problema de optimización para la estimación del campo de direcciones:

$$\begin{aligned} & \underset{\psi}{\text{mín}} J(\psi), \\ \text{sujeto a:} & \\ & e(\phi, \psi) = 0, \quad \text{en } Q. \end{aligned} \tag{2.7}$$

2.3.1. Modelo linealizado

Dado que en [8], se considera a la ecuación de elasticidad en forma cuasiestática (lo cual hace que surja una ecuación elíptica), en el presente trabajo consideraremos dicha ecuación de manera continua. Es decir, si consideramos al cerebro como un sólido deformable, que ocupa una región en el espacio Q , su ecuación de momento está definida por

$$\rho \frac{\partial v}{\partial t} = \mathbf{div}(\sigma(\mathbf{u})) - f_p(c), \quad \text{en } Q,$$

donde el tensor de estrés $\sigma(\mathbf{u})$ está definido como

$$\sigma(\mathbf{u}) := \lambda(\nabla \cdot \mathbf{u})I + \frac{1}{2}(\nabla \mathbf{u} + \nabla \mathbf{u}^\top).$$

Además, consideraremos un valor promedio para los coeficientes $\mathbf{m} = (D, \lambda, \mu)$ ⁴ de manera que \mathbf{m} es constante.

Así, al hacer uso de estas hipótesis expuestas previamente, se tiene que el nuevo sistema a analizar es el siguiente:

⁴Esto es posible ya que, durante la evolución de un tumor, este tendrá distintas fases de crecimiento, por tanto al tomar un valor promedio, podremos obtener un sistema más simplificado, el cual reflejaría el crecimiento y difusión en un estadio promedio.

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial c}{\partial t} - \operatorname{div}(D\nabla c) + \operatorname{div}(cv) - \rho c(1-c) &= 0 \\ \frac{\partial v}{\partial t} - \frac{1}{\rho} \left[\mathbf{div} \left(\lambda \nabla \cdot \mathbf{u} + \frac{1}{2} (\nabla \mathbf{u} + \nabla \mathbf{u}^\top) \right) - f_p(c) \nabla c \right] &= 0 \\ \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} - \mathbf{v} &= 0 \end{aligned} \right\} \text{ en } Q, \quad (2.8)$$

sujeto a las condiciones de frontera:

$$\frac{\partial c}{\partial \mathbf{n}} = 0, \quad \mathbf{u} = 0, \quad \mathbf{v} = 0, \quad \text{sobre } \Sigma, \quad (2.9)$$

y las condiciones iniciales:

$$c(0) = c_0(\mathbf{x}), \quad \mathbf{u}(0) = 0, \quad \mathbf{v}(0) = 0, \quad \text{en } \Omega. \quad (2.10)$$

El sistema (2.8)-(2.10) se puede escribir de manera compacta. Sea $\boldsymbol{\phi} = (c, \mathbf{v}, \mathbf{u})$, formulamos el problema

$$\begin{cases} \frac{\partial \boldsymbol{\phi}}{\partial t} + A\boldsymbol{\phi} + F(\boldsymbol{\phi}) = 0 & \text{en } Q, \\ M\boldsymbol{\phi} = 0 & \text{sobre } \Sigma, \\ \boldsymbol{\phi}(0) = \boldsymbol{\phi}_0 & \text{en } \Omega, \end{cases} \quad (2.11)$$

donde A es un operador diferencial lineal. Este operador está definido para cada $t \in (0, T)$, es decir $A := A(t)$. Además, F es la no linealidad del sistema, y M es un operador lineal.

Puesto que estamos interesados en la linealización del sistema, asumiremos que F es Frechet diferenciable en una vecindad de $\bar{\boldsymbol{\phi}}$.

Procedemos a linealizar (2.11). Para ello consideramos $\bar{\boldsymbol{\phi}}$, un punto cercano a $\boldsymbol{\phi}$, el cual satisface las condiciones de frontera (i.e. $M\bar{\boldsymbol{\phi}} = 0$).

Para lo cual, definimos

$$\mathcal{F}(\boldsymbol{\phi}) = \frac{\partial \boldsymbol{\phi}}{\partial t} + A(t)\boldsymbol{\phi} + F(\boldsymbol{\phi}), \quad (2.12)$$

Así, podemos notar que $F(\boldsymbol{\phi})$ es el único término no lineal. Procediendo formalmente realizamos una expansión de Taylor de \mathcal{F} alrededor de $\bar{\boldsymbol{\phi}}$. Para obtener un modelo lineal, que depende del punto en el cual se calculan las derivadas correspondientes. Consideramos una dirección h , luego

$$F(\boldsymbol{\phi} + h) = F(\boldsymbol{\phi}) + F'(\boldsymbol{\phi})h + o(\|h\|),$$

o, tomando $h = \bar{\phi} - \phi$, se tiene

$$F(\phi) = F(\bar{\phi}) + F'(\bar{\phi})(\phi - \bar{\phi}) + o(\|\bar{\phi} - \phi\|),$$

con lo cual, es posible obtener la siguiente ecuación linealizada

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} + A(t)\phi + F'(\bar{\phi})\phi = F'(\bar{\phi})\bar{\phi} - F(\bar{\phi}).$$

Notemos que si $F'(\bar{\phi})\bar{\phi} - F(\bar{\phi}) = \bar{\eta}$, entonces el sistema linealizado está descrito como

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} + A(t)\phi + F'(\bar{\phi})\phi = \bar{\eta},$$

donde, $F'(\bar{\phi})$ está dada por:

$$F'(\bar{\phi}) = \begin{pmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial c}(\bar{\phi}) & \frac{\partial F_1}{\partial v}(\bar{\phi}) & \frac{\partial F_1}{\partial u}(\bar{\phi}) \\ \frac{\partial F_2}{\partial c}(\bar{\phi}) & \frac{\partial F_2}{\partial v}(\bar{\phi}) & \frac{\partial F_2}{\partial u}(\bar{\phi}) \\ \frac{\partial F_3}{\partial c}(\bar{\phi}) & \frac{\partial F_3}{\partial v}(\bar{\phi}) & \frac{\partial F_3}{\partial u}(\bar{\phi}) \end{pmatrix}.$$

Cada una de estas derivadas, evaluadas en ϕ , se escriben como:

$$\begin{aligned} \frac{\partial F_1}{\partial c}(\bar{\phi})[\phi] &= \frac{\partial F_1}{\partial c}(\bar{c}, \bar{v}, \bar{u})[c, v, u] = \operatorname{div}(c\bar{v}) - \rho c(1 - 2\bar{c}), \\ \frac{\partial F_1}{\partial v}(\bar{\phi})[\phi] &= \frac{\partial F_1}{\partial v}(\bar{c}, \bar{v}, \bar{u})[c, v, u] = \operatorname{div}(\bar{c}v), \\ \frac{\partial F_2}{\partial c}(\bar{\phi})[\phi] &= \frac{\partial F_2}{\partial c}(\bar{c}, \bar{v}, \bar{u})[c, v, u] = -cf'_p(\bar{c})\nabla\bar{c} - f_p(\bar{c})\nabla c, \quad y \\ \frac{\partial F_3}{\partial v}(\bar{\phi})[\phi] &= \frac{\partial F_3}{\partial v}(\bar{c}, \bar{v}, \bar{u})[c, v, u] = -v. \end{aligned}$$

Por tanto, el sistema linealizado queda expresado por:

$$\begin{aligned} \frac{\partial c}{\partial t} - \operatorname{div}(D\nabla c) + \operatorname{div}(c\bar{v} + \bar{c}v) - \rho c(1 - 2\bar{c}) &= \bar{\eta}_1, \\ \frac{\partial v}{\partial t} - \frac{1}{\rho} \left[\operatorname{div} \left(\lambda \nabla \cdot \mathbf{u} + \frac{1}{2} (\nabla \mathbf{u} + \nabla \mathbf{u}^\top) \right) - cf'_p(\bar{c})\nabla\bar{c} - f_p(\bar{c})\nabla c \right] &= \bar{\eta}_2, \quad (2.13) \\ \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} - \mathbf{v} &= 0, \end{aligned}$$

sujeto a las condiciones de frontera:

$$\frac{\partial c}{\partial \mathbf{n}} = 0, \quad v = 0, \quad \mathbf{u} = 0, \quad \text{sobre } \Sigma,$$

y las condiciones iniciales:

$$c(\mathbf{x}, 0) = c_0(\mathbf{x}), \quad v(\mathbf{x}, 0) = 0, \quad \mathbf{u}(\mathbf{x}, 0) = 0, \quad \text{en } \Omega.$$

Capítulo 3

Análisis de la existencia de solución

3.1. Existencia de solución del sistema linealizado asociado a la dinámica cerebral

Dadas las condiciones del sistema (2.13), tenemos que el espacio natural donde aparece la solución, es:

$$H(\Omega) := H^1(\Omega) \times H_0^1(\Omega) \times H_0^1(\Omega),$$

luego, gracias a la proposición (1.3), su espacio dual está dado por

$$H(\Omega)^* = (H^1(\Omega))^* \times H^{-1}(\Omega) \times H^{-1}(\Omega).$$

Entonces, H es un espacio de Hilbert, con la siguiente norma

$$\|u\|_H := \sqrt{\|u_1\|_{H^1}^2 + \|u_2\|_{H_0^1}^2 + \|u_3\|_{H_0^1}^2}.$$

y la norma en el espacio $H_0^1(\Omega)$, es equivalente a la heredada del espacio de Hilbert $H^1(\Omega)$. Es decir, estas dos normas coinciden en $H_0^1(\Omega)$. Además, verifican la siguiente tripleta. Si $V = L^2(\Omega) \times L^2(\Omega) \times L^2(\Omega)$, entonces gracias al lema (1.2) Se tiene la tripleta de Gelfand

$$H(\Omega) \hookrightarrow V \hookrightarrow H(\Omega)^*,$$

con lo cual, podemos decir que si $\phi \in H(\Omega)$, entonces

$$c \in H^1(\Omega), \quad v \in H_0^1(\Omega), \quad u \in H_0^1(\Omega). \quad (3.1)$$

Para nuestro caso de interés, el espacio $W(0, T)$ está definido por

$$W(0, T) = \left\{ \mathbf{u} \in L^2(0, T; \mathbf{H}(\Omega)); \mathbf{u}' \in L^2(0, T; \mathbf{H}(\Omega)^*) \right\}.$$

En esta sección se asumirán ciertas hipótesis, las cuales son necesarias para mostrar el resultado de existencia de solución del sistema (2.11). Las cuales son:

Hipótesis 1. Dado que el sistema linealizado está formado por operadores diferenciales lineales. Se define para $t \in (0, T)$ el operador $\bar{A}(t)$ como

$$\bar{A}(t) := A(t) + F'(\bar{\phi}),$$

entonces, se tiene que de manera compacta el sistema está dado por:

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} + \bar{A}(t)\phi = \bar{\eta}.$$

Dado que $A(t)$ y F' dependen de las constantes $D, \bar{c}, \bar{v}, \bar{u}$, asumiremos que estas se pueden escoger de tal manera que

$$(\bar{A}(t)\phi, \phi)_{L^2} \geq K \|\phi\|_{\mathbf{H}(\Omega)}^2.$$

Hipótesis 2. Se asume que las condiciones iniciales $c(0) = c_0, \mathbf{u}(0) = 0, \mathbf{v}(0) = 0$ están en $\mathbf{H}(\Omega)$.

LEMA 3.1 (Propiedades de f_p). *La función $f_p: [0, 1] \rightarrow \mathbb{R}$ definida por*

$$f_p(c) = p_1 \exp \left(-p_2 \left[\frac{1}{c^s} + \frac{1}{(2-c)^s} \right] \right),$$

es una función estrictamente positiva con máximo en $c = 1$. Además, f_p y su derivada en c $f'_p(c)$ verifican que

$$f_p(c) \leq p_1 \exp(-2p_2), \quad f'_p(c) \leq p_1^2 p_2^s \exp(-2p_2) \frac{1}{c}.$$

Demostración. Se puede observar que la derivada respecto a c es:

$$\frac{\partial f_p}{\partial c}(c) = f'_p(c) = p_1 p_2^s f_p(c) (c^{-s-1} - (2-c)^{-s-1}).$$

A partir de las consideraciones asumidas sobre c, p_1, p_2, s ; tenemos que f es acotada superiormente; de hecho, f tiene un único punto máximo, correspondiente a $c = 1$. Por lo cual, si definimos $K_1 := p_1 \exp(-2p_2)$ tenemos que:

$$0 < f_p(c) \leq K_1.$$

Esto establece la primera parte del resultado. Ahora, usando la cota superior hallada, podemos dar una estimación para la acotación de la derivada. En efecto,

$$f'_p(c) \leq p_1^2 p_2^s \exp(-2p_2)(c^{-(s+1)} - (2-c)^{-(s+1)}).$$

Luego, tenemos que gracias a las hipótesis realizadas sobre c , tenemos que:

$$-1 < -\frac{1}{(2-c)^{s+1}} < -\frac{1}{2^{s+1}} < 0.$$

Así

$$\frac{1}{c^{s+1}} - \frac{1}{(2-c)^{s+1}} < \frac{1}{c^{s+1}} < \frac{1}{c}.$$

Por lo tanto, si definimos $K_p(c) := \frac{1}{c} p_1^2 p_2^s \exp(-2p_2)$

$$f'_p(c) \leq K_p(c),$$

lo cual concluye la demostración. ■

Así, evaluando en un punto correspondiente \bar{c} , se tiene que la función $f'_p(\bar{c})$ es acotada superiormente, es decir

$$f'_p(\bar{c}) \leq \bar{K}_p,$$

donde $\bar{K}_p := \frac{1}{\bar{c}} p_1^2 p_2^s \exp(-2p_2)$.

Ahora, consideremos el siguiente problema evolutivo: Hallar $y \in W(0, T)$ tal que:

$$\begin{aligned} \frac{\partial y}{\partial t} + A(t)y &= f, \quad f \text{ en } L^2(0, T; V), \\ y(0) &= y_0, \quad y_0 \text{ en } H. \end{aligned} \tag{3.2}$$

El siguiente resultado, presentado en [9, Teorema 1.2, p. 102], nos servirá para establecer existencia de soluciones para (3.2).

PROPOSICIÓN 3.2. *Asumiendo que la forma bilineal asociada al problema (3.2) es medible para todo $t \in (0, T)$, y además, si se verifican (1.1) y (1.2), el problema admite una única solución en $W(0, T)$. Más aún, la solución depende continuamente de los datos, es decir*

$$\|y\|_{W(0, T)} \leq C(\|f\|_{L^2(0, T; V')} + \|y_0\|_H).$$

TEOREMA 3.3. *El sistema (2.8)-(2.10) tiene solución en $W(0, T)$.*

Demostración. Para probar la existencia de solución del sistema (2.13), es necesario definir una forma bilineal para $t \in (0, T)$:

$$\begin{aligned} a: \mathbf{H}(\Omega) \times \mathbf{H}(\Omega) &\longrightarrow \mathbb{R} \\ (\boldsymbol{\phi}, \boldsymbol{\varphi}) &\longmapsto a(t; \boldsymbol{\phi}, \boldsymbol{\varphi})' \end{aligned}$$

tal que para cada $t \in (0, T)$, se verifiquen las hipótesis (1.1) y (1.2). Consideramos el sistema (2.13) en su forma débil,

$$\int_{\Omega} \frac{\partial \boldsymbol{\phi}}{\partial t} \cdot \boldsymbol{\varphi} \, dx + a(t; \boldsymbol{\phi}, \boldsymbol{\varphi}) = \int_{\Omega} \bar{\eta} \cdot \boldsymbol{\varphi} \, dx, \quad \forall \boldsymbol{\varphi} \in \mathbf{H}(\Omega),$$

así, definimos la forma

$$\begin{aligned} a: \mathbf{H}(\Omega) \times \mathbf{H}(\Omega) &\longrightarrow \mathbb{R} \\ (\boldsymbol{\phi}, \boldsymbol{\varphi}) &\longmapsto a(t; \boldsymbol{\phi}, \boldsymbol{\varphi}) = \int_{\Omega} A(t) \boldsymbol{\phi} \cdot \boldsymbol{\varphi} \, dx \end{aligned}$$

Es decir, para $\boldsymbol{\phi} = (c, \mathbf{v}, \mathbf{u})$ se tiene

$$\begin{aligned} a(t; \boldsymbol{\phi}, \boldsymbol{\varphi}) &= \int_{\Omega} [D\nabla c \cdot \nabla \varphi_1 - (c\bar{\mathbf{v}} + \bar{c}\mathbf{v}) \cdot \nabla \varphi_1 - \rho c(1 - 2\bar{c})\varphi_1] \, dx \\ &\quad + \frac{1}{\rho} \int_{\Omega} \left[\sigma(\mathbf{u}) : \nabla_s(\boldsymbol{\varphi}_2) - cf'_p(\bar{c})\nabla \bar{c} \cdot \boldsymbol{\varphi}_2 - f_p(\bar{c})\nabla c \cdot \boldsymbol{\varphi}_2 \right] \, dx \\ &\quad - \int_{\Omega} \mathbf{v} \cdot \boldsymbol{\varphi}_3 \, dx. \end{aligned}$$

La forma bilineal es medible para cada $t \in (0, T)$ debido a la definición del espacio $\mathbf{H}(\Omega)$. Luego, gracias a la linealidad de la integral y de los operadores $\sigma(\cdot)$, ∇ , $\nabla_s(\cdot)$, podemos concluir que la forma $a(t; \cdot, \cdot)$ es bilineal.

Luego, para verificar la condición de continuidad (1.1) para la forma a , consideramos el módulo de a . En efecto,

$$\begin{aligned} |a(t; \boldsymbol{\phi}, \boldsymbol{\varphi})| &= \left| \int_{\Omega} [D\nabla c \cdot \nabla \varphi_1 - (c\bar{\mathbf{v}} + \bar{c}\mathbf{v}) \cdot \nabla \varphi_1 - \rho c(1 - 2\bar{c})\varphi_1] \, dx \right. \\ &\quad \left. + \frac{1}{\rho} \int_{\Omega} \left[\sigma(\mathbf{u}) : \nabla_s(\boldsymbol{\varphi}_2) - cf'_p(\bar{c})\nabla \bar{c} \cdot \boldsymbol{\varphi}_2 - f_p(\bar{c})\nabla c \cdot \boldsymbol{\varphi}_2 \right] \, dx \right. \\ &\quad \left. - \int_{\Omega} \mathbf{v} \cdot \boldsymbol{\varphi}_3 \, dx \right| \\ &\leq \int_{\Omega} |D\nabla c \cdot \nabla \varphi_1 - (c\bar{\mathbf{v}} + \bar{c}\mathbf{v}) \cdot \nabla \varphi_1 - \rho c(1 - 2\bar{c})\varphi_1| \, dx \\ &\quad + \frac{1}{\rho} \int_{\Omega} \left| \sigma(\mathbf{u}) : \nabla_s(\boldsymbol{\varphi}_2) - cf'_p(\bar{c})\nabla \bar{c} \cdot \boldsymbol{\varphi}_2 - f_p(\bar{c})\nabla c \cdot \boldsymbol{\varphi}_2 \right| \, dx \\ &\quad + \int_{\Omega} |\mathbf{v} \cdot \boldsymbol{\varphi}_3| \, dx \end{aligned}$$

Por tanto, para analizar la expresión anterior, la dividimos en 3 etapas. Definimos las siguientes cantidades para $t \in (0, T)$:

$$I_{1,t} = \int_{\Omega} |D\nabla c \cdot \nabla \varphi_1 - (c\bar{v} + \bar{c}v) \cdot \nabla \varphi_1 - \rho c(1 - 2\bar{c})\varphi_1| dx, \quad (3.3)$$

$$I_{2,t} = \int_{\Omega} \left| \sigma(\mathbf{u}) : \nabla_s(\boldsymbol{\varphi}_2) - cf'_p(\bar{c})\nabla \bar{c} \cdot \boldsymbol{\varphi}_2 - f_p(\bar{c})\nabla c \cdot \boldsymbol{\varphi}_2 \right| dx, \text{ y} \quad (3.4)$$

$$I_{3,t} = \int_{\Omega} |\mathbf{v} \cdot \boldsymbol{\varphi}_3| dx, \quad (3.5)$$

de modo que

$$|a(t; \boldsymbol{\varphi}, \boldsymbol{\varphi})| \leq I_{1,t} + \frac{1}{\rho} I_{2,t} + I_{3,t}. \quad (3.6)$$

A partir de la desigualdad traingular aplicada en (3.3),

$$\begin{aligned} I_{1,t} &= \int_{\Omega} |D\nabla c \cdot \nabla \varphi_1 - (c\bar{v} + \bar{c}v) \cdot \nabla \varphi_1 - \rho c(1 - 2\bar{c})\varphi_1| dx \\ &\leq \int_{\Omega} |D\nabla c \cdot \nabla \varphi_1| dx + \int_{\Omega} |(c\bar{v} + \bar{c}v) \cdot \nabla \varphi_1| dx + \int_{\Omega} |\rho c(1 - 2\bar{c})\varphi_1| dx \end{aligned}$$

Luego, usando la desigualdad de Hölder y teniendo en cuenta que $|1 - 2\bar{c}| \leq 1$ se sigue que

$$I_{1,t} \leq D \|\nabla c\|_{L^2} \|\nabla \varphi_1\|_{L^2} + \rho \|c\|_{L^2} \|\varphi_1\|_{L^2} + \int_{\Omega} |(c\bar{v} + \bar{c}v) \cdot \nabla \varphi_1| dx. \quad (3.7)$$

Notemos lo siguiente: dados $c, \bar{c} \in H^1(\Omega)$ y $\mathbf{v}, \bar{\mathbf{v}} \in \mathbf{H}_0^1(\Omega)$, tenemos que $c\bar{\mathbf{v}}, \bar{c}\mathbf{v} \in L^2(\Omega)$; de donde, usando la desigualdad de Hölder obtenemos:

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} |(c\bar{\mathbf{v}} + \bar{c}\mathbf{v}) \cdot \nabla \varphi_1| dx &\leq \int_{\Omega} |c\bar{\mathbf{v}} \cdot \nabla \varphi_1| dx + \int_{\Omega} |\bar{c}\mathbf{v} \cdot \nabla \varphi_1| dx \\ &\leq \|c\bar{\mathbf{v}}\|_{L^2} \|\nabla \varphi_1\|_{L^2} + \|\bar{c}\mathbf{v}\|_{L^2} \|\nabla \varphi_1\|_{L^2} \end{aligned} \quad (3.8)$$

Ahora, notemos lo siguiente:

$$\begin{aligned} \|c\bar{\mathbf{v}}\|_{L^2}^2 &= \int_{\Omega} |c\bar{\mathbf{v}}|^2 dx \\ &= \int_{\Omega} c^2 |\bar{\mathbf{v}}|^2 dx \\ &\leq \|c^2\|_{L^2} \|\bar{\mathbf{v}}\|_{L^2}^2 \end{aligned}$$

pero

$$\|c^2\|_{L^2} = \left(\int_{\Omega} |c^2|^2 dx \right)^{1/2} = \left(\int_{\Omega} |c|^4 dx \right)^{1/2} = \|c\|_{L^4}^2,$$

Por tanto,

$$\|c\bar{\mathbf{v}}\|_{L^2} \leq \left\| |\bar{\mathbf{v}}|^2 \right\|_{L^2}^{1/2} \|c\|_{L^4}.$$

Por otro lado, gracias a la inyección continua $H^1(\Omega) \hookrightarrow L^4(\Omega)$ que nos garantiza el teorema de Rellich-kondrachov [3], podemos concluir que existe $\beta > 0$ tal que

$$\|c\bar{v}\|_{L^2} \leq \beta \left\| |\bar{v}|^2 \right\|_{L^2}^{1/2} \|c\|_{H^1}.$$

De manera similar, estimamos la cantidad

$$\begin{aligned} \|\bar{c}v\|_{L^2}^2 &= \int_{\Omega} |\bar{c}v|^2 dx \\ &= \int_{\Omega} \bar{c}^2 |v|^2 dx. \end{aligned}$$

Dado que $0 < \bar{c} < 1$, entonces $0 < \bar{c}^2 < 1$. Por la monotonía de la integral tenemos:

$$\|\bar{c}v\|_{L^2}^2 \leq \int_{\Omega} |v|^2 dx = \|v\|_{L^2}^2,$$

con lo cual, gracias a (3.8) podemos concluir que:

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} |(c\bar{v} + \bar{c}v) \cdot \nabla \varphi_1| dx &\leq \beta \left\| |\bar{v}|^2 \right\|_{L^2}^{1/2} \|c\|_{H^1} \|\nabla \varphi_1\|_{L^2} + \|v\|_{L^2} \|\nabla \varphi_1\|_{L^2} \\ &\leq \beta \left\| |\bar{v}|^2 \right\|_{L^2}^{1/2} \|c\|_{H^1} \|\varphi_1\|_{H^1} + \|v\|_{H^1} \|\varphi_1\|_{H^1}. \end{aligned} \quad (3.9)$$

En conclusión, a partir de (3.7) y recordando que la norma en $H_0^1(\Omega)$ es equivalente a la norma $H^1(\Omega)$, tenemos

$$\begin{aligned} I_{1,t} &\leq D \|\nabla c\|_{L^2} \|\nabla \varphi_1\|_{L^2} + \rho \|c\|_{L^2} \|\varphi_1\|_{L^2} + \beta \left\| |\bar{v}|^2 \right\|_{L^2}^{1/2} \|c\|_{H^1} \|\varphi_1\|_{H^1} + \|v\|_{H_0^1} \|\varphi_1\|_{H^1} \\ &\leq D \|c\|_{H^1} \|\varphi_1\|_{H^1} + \rho \|c\|_{H^1} \|\varphi_1\|_{H^1} + \beta \left\| |\bar{v}|^2 \right\|_{L^2}^{1/2} \|c\|_{H^1} \|\varphi_1\|_{H^1} + \|v\|_{H_0^1} \|\varphi_1\|_{H^1} \\ &\leq \|\varphi_1\|_{H^1} \left(\max \left\{ D, \rho, \beta \left\| |\bar{v}|^2 \right\|_{L^2}^{1/2} \right\} \|c\|_{H^1} + \|v\|_{H_0^1} \right) \end{aligned}$$

Ahora, analicemos el término (3.4) como sigue. Gracias al Lema (3.1), obtenemos acotaciones para f_p, f'_p . Con lo cual, tenemos lo siguiente

$$\begin{aligned} I_{2,t} &= \int_{\Omega} \left| \sigma(\mathbf{u}) : \nabla_s(\boldsymbol{\varphi}_2) - cf'_p(\bar{c}) \nabla \bar{c} \cdot \boldsymbol{\varphi}_2 - f_p(\bar{c}) \nabla c \cdot \boldsymbol{\varphi}_2 \right| dx \\ &\leq \int_{\Omega} |\sigma(\mathbf{u}) : \nabla_s(\boldsymbol{\varphi}_2)| dx + \int_{\Omega} |cf'_p(\bar{c}) \nabla \bar{c} \cdot \boldsymbol{\varphi}_2| dx + \int_{\Omega} |f_p(\bar{c}) \nabla c \cdot \boldsymbol{\varphi}_2| dx \\ &= \int_{\Omega} |\sigma(\mathbf{u}) : \nabla_s(\boldsymbol{\varphi}_2)| dx + \int_{\Omega} |f'_p(\bar{c})| |\nabla \bar{c} \cdot c \boldsymbol{\varphi}_2| dx + \int_{\Omega} |f_p(\bar{c})| |\nabla c \cdot \boldsymbol{\varphi}_2| dx \\ &\leq \int_{\Omega} |\sigma(\mathbf{u}) : \nabla_s(\boldsymbol{\varphi}_2)| dx + \bar{K}_p \int_{\Omega} |\nabla \bar{c} \cdot c \boldsymbol{\varphi}_2| dx + p_1 e^{-2p_2} \int_{\Omega} |\nabla c \cdot \boldsymbol{\varphi}_2| dx. \end{aligned}$$

donde $\bar{K}_p := \frac{1}{\bar{c}} p_1^2 p_2 s e^{-2p_2}$. Dado que $c, \bar{c} \in H^1(\Omega)$ y $\boldsymbol{\varphi}_2 \in H_0^1(\Omega)$, entonces $c\boldsymbol{\varphi}_2 \in$

$L^2(\Omega)$. Así,

$$\int_{\Omega} |\nabla \bar{c} \cdot c\boldsymbol{\varphi}_2| dx \leq \|\nabla \bar{c}\|_{L^2} \|c\boldsymbol{\varphi}_2\|_{L^2} \quad (3.10)$$

Luego, dado que el módulo al cuadrado del vector $c\boldsymbol{\varphi}_2$ está dado por

$$|c\boldsymbol{\varphi}_2|^2 = \sum_{k=1}^N c\boldsymbol{\varphi}_{2,k}^2$$

donde $\boldsymbol{\varphi}_{2,k}$ es la k -ésima componente del vector $\boldsymbol{\varphi}_2$; entonces, se tiene

$$\begin{aligned} \|c\boldsymbol{\varphi}_2\|_{L^2} &= \left[\int_{\Omega} |c\boldsymbol{\varphi}_2|^2 dx \right]^{1/2} \\ &= \left[\int_{\Omega} \sum_{k=1}^N (c\boldsymbol{\varphi}_{2,k})^2 \right]^{1/2} \\ &= \left[\sum_{k=1}^N \int_{\Omega} c^2 \boldsymbol{\varphi}_{2,k}^2 \right]^{1/2} \\ &\leq \left[\sum_{k=1}^N \|c^2\|_{L^2} \|\boldsymbol{\varphi}_{2,k}^2\|_{L^2} \right]^{1/2} \\ &= \left[\|c^2\|_{L^2} \sum_{k=1}^N \|\boldsymbol{\varphi}_{2,k}^2\|_{L^2} \right]^{1/2}, \end{aligned}$$

pero sabemos que

$$\|\boldsymbol{\varphi}_{2,k}\|_{L^2}^2 = \int_{\Omega} \boldsymbol{\varphi}_{2,k}^4 dx = \|\boldsymbol{\varphi}_{2,k}\|_{L^4}^4, \quad \text{es decir} \quad \|\boldsymbol{\varphi}_{2,k}\|_{L^2} = \|\boldsymbol{\varphi}_{2,k}\|_{L^4}^2.$$

Así, usando las desigualdades previas y el Teorema de Rellich-kondrachov [3], tenemos lo siguiente

$$\begin{aligned} \|c\boldsymbol{\varphi}_2\|_{L^2} &\leq \left[\|c^2\|_{L^2} \sum_{k=1}^N \|\boldsymbol{\varphi}_{2,k}^2\|_{L^2} \right]^{1/2} \\ &\leq \left[\|c\|_{L^4}^2 \sum_{k=1}^N \|\boldsymbol{\varphi}_{2,k}\|_{L^4}^2 \right]^{1/2} \\ &\leq \left[\|c\|_{H^1}^2 \sum_{k=1}^N \beta_k \|\boldsymbol{\varphi}_{2,k}\|_{H^1}^2 \right]^{1/2}. \end{aligned}$$

Tomando en cuenta la definición de la norma en el espacio $\mathbf{H}^1(\Omega)$, tenemos que

$$\|\boldsymbol{\varphi}_2\|_{\mathbf{H}^1}^2 := \sum_{k=1}^N \|\boldsymbol{\varphi}_{2,k}\|_{H^1}^2,$$

de donde, podemos concluir que

$$\|c\boldsymbol{\varphi}_2\|_{L^2} \leq \kappa \|c\|_{H^1} \|\boldsymbol{\varphi}_2\|_{H^1}. \quad (3.11)$$

De esta manera, usando (3.11) en (3.10) tenemos:

$$\int_{\Omega} |\nabla \bar{c} \cdot c\boldsymbol{\varphi}_2| \, dx \leq \kappa \|\nabla \bar{c}\|_{L^2} \|c\|_{H^1} \|\boldsymbol{\varphi}_2\|_{H_0^1},$$

y en conclusión

$$I_{2,t} \leq \int_{\Omega} |\sigma(\mathbf{u}) : \nabla_s(\boldsymbol{\varphi}_2)| \, dx + \bar{\omega} \|c\|_{H^1} \|\boldsymbol{\varphi}_2\|_{H_0^1} + p_1 e^{-2p_2} \|c\|_{H^1} \|\boldsymbol{\varphi}_2\|_{H_0^1}. \quad (3.12)$$

donde $\bar{\omega} := \bar{K}_p \kappa \|\nabla \bar{c}\|_{L^2}$.

Ahora, analizamos la integral

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} |\sigma(\mathbf{u}) : \nabla_s(\boldsymbol{\varphi}_2)| &= \int_{\Omega} |\lambda \operatorname{div}(\mathbf{u}) \mathbf{I} : \nabla_s(\boldsymbol{\varphi}_2) + 2\mu \nabla_s(\mathbf{u}) : \nabla_s(\boldsymbol{\varphi}_2)| \, dx \\ &\leq \lambda \int_{\Omega} |\operatorname{div}(\mathbf{u}) \operatorname{div}(\boldsymbol{\varphi}_2)| \, dx + 2\mu \int_{\Omega} |\nabla_s(\mathbf{u}) : \nabla_s(\boldsymbol{\varphi}_2)| \, dx. \end{aligned}$$

Gracias a los Teoremas 1.6 y 1.7 tenemos que

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} |\sigma(\mathbf{u}) : \nabla_s(\boldsymbol{\varphi}_2)| &\leq \lambda \|\operatorname{div}(\mathbf{u})\|_{L^2} \|\operatorname{div}(\boldsymbol{\varphi}_2)\|_{L^2} + 2\mu \int_{\Omega} |\nabla_s(\mathbf{u}) : \nabla_s(\boldsymbol{\varphi}_2)| \, dx \\ &\leq K_1 \lambda \left(\|\mathbf{u}\|_{H_0^1} \|\boldsymbol{\varphi}_2\|_{H_0^1} \right) + 2\mu \int_{\Omega} |\nabla_s(\mathbf{u}) : \nabla_s(\boldsymbol{\varphi}_2)| \, dx \\ &\leq K_1 \lambda \left(\|\mathbf{u}\|_{H_0^1} \|\boldsymbol{\varphi}_2\|_{H_0^1} \right) + 2\mu \|\nabla_s(\mathbf{u})\|_{\mathbb{L}^2} \|\nabla_s(\boldsymbol{\varphi}_2)\|_{\mathbb{L}^2} \\ &\leq K_1 \lambda \left(\|\mathbf{u}\|_{H_0^1} \|\boldsymbol{\varphi}_2\|_{H_0^1} \right) + 2\mu K_2 \|\mathbf{u}\|_{H_0^1} \|\boldsymbol{\varphi}_2\|_{H_0^1} \\ &\leq \mathcal{K} \left(\|\mathbf{u}\|_{H_0^1} \|\boldsymbol{\varphi}_2\|_{H_0^1} \right) \end{aligned} \quad (3.13)$$

donde $\mathcal{K} := \max \{k_1 \lambda, 2\mu K_2\}$. Finalmente, de (3.12) y (3.13) podemos concluir que

$$\begin{aligned} I_{2,t} &\leq \mathcal{K} \left(\|\mathbf{u}\|_{H_0^1} \|\boldsymbol{\varphi}_2\|_{H_0^1} \right) + \bar{\omega} \|c\|_{H^1} \|\boldsymbol{\varphi}_2\|_{H_0^1} + p_1 \|c\|_{H^1} \|\boldsymbol{\varphi}_2\|_{H_0^1} \\ &\leq \max \left\{ \mathcal{K}, \bar{\omega} + p_1 e^{-2p_2} \right\} \left(\|\mathbf{u}\|_{H_0^1} \|\boldsymbol{\varphi}_2\|_{H_0^1} + \|c\|_{H^1} \|\boldsymbol{\varphi}_2\|_{H_0^1} \right). \end{aligned}$$

Por último, el caso de (3.4)

$$\begin{aligned} I_{3,t} &\leq \int_{\Omega} |\mathbf{v} \cdot \boldsymbol{\varphi}_3| \, dx \\ &\leq \|\mathbf{v}\|_{L^2} \|\boldsymbol{\varphi}_3\|_{L^2} \\ &\leq \|\mathbf{v}\|_{H_0^1} \|\boldsymbol{\varphi}_3\|_{H_0^1} \end{aligned}$$

Así, de las estimaciones para $I_{i,t}$ con $i = 1, 2, 3$, podemos concluir lo siguiente:

$$|a(t; \boldsymbol{\phi}, \boldsymbol{\varphi})| \leq \max \left\{ D, \rho, \beta \left\| |\bar{v}|^2 \right\|_{L^2}^{1/2} \right\} \|c\|_{H^1} \|\varphi_1\|_{H^1} + \|v\|_{H_0^1} \|\varphi_1\|_{H^1} \\ + \frac{1}{\rho} \left[\max \left\{ \mathcal{K}, \bar{\omega} + p_1 e^{-2p_2} \right\} \left(\|u\|_{H_0^1} \|\varphi_2\|_{H_0^1} + \|c\|_{H^1} \|\varphi_2\|_{H_0^1} \right) \right] \\ + \|v\|_{H_0^1} \|\varphi_3\|_{H_0^1}.$$

Debido a la definición de norma en el espacio $H(\Omega)$ y $\boldsymbol{\phi} = (c, v, u)$, tenemos las siguientes relaciones

$$\|c\|_{H^1} \leq \|\boldsymbol{\phi}\|_H, \quad \|v\|_{H_0^1} \leq \|\boldsymbol{\phi}\|_H, \quad \|u\|_{H_0^1} \leq \|\boldsymbol{\phi}\|_H, \quad y \\ \|\varphi_1\|_{H^1} \leq \|\boldsymbol{\varphi}\|_H, \quad \|\varphi_2\|_{H_0^1} \leq \|\boldsymbol{\varphi}\|_H, \quad \|\varphi_3\|_{H_0^1} \leq \|\boldsymbol{\varphi}\|_H,$$

de donde obtenemos la condición

$$|a(t; \boldsymbol{\phi}, \boldsymbol{\varphi})| \leq C \|\boldsymbol{\phi}\|_H \|\boldsymbol{\varphi}\|_H, \quad (3.14)$$

donde C es una constante positiva e independiente de $\boldsymbol{\phi}$ y de $\boldsymbol{\varphi}$, dada por:

$$C := \max \left\{ \max \left\{ D, \rho, \beta \left\| |\bar{v}|^2 \right\|_{L^2}^{1/2} \right\}, \frac{1}{\rho} \max \left\{ \mathcal{K}, \bar{\omega} + p_1 e^{-2p_2} \right\}, 1 \right\}.$$

Luego, gracias a la Hipótesis 1, tenemos que la forma a es coerciva. Notemos que, coercividad implica V -coercividad. Así, tenemos que la forma bilineal a es V -coerciva. Además, debido a (3.14), la forma a es continua.

Así, por la Proposición (3.2), concluimos que existe $\boldsymbol{\phi}$ única solución del sistema (2.11) en $W(0, T)$, la cual verifica la siguiente estima

$$\|\boldsymbol{\phi}\|_{W(0,T)} \leq C(\|\bar{\eta}\|_{L^2(0,T;L^2(\Omega))} + \|\boldsymbol{\phi}_0\|_H),$$

es decir,

$$\|\boldsymbol{\phi}\|_{W(0,T)} \leq C(\|\bar{\eta}\|_{L^2(0,T;L^2(\Omega))} + \|c_0\|_{H^1}). \quad (3.15)$$

■

Capítulo 4

Optimización del modelo de crecimiento de Gliomas

En este capítulo planteamos el problema de optimización sujeto al modelo. Vamos a considerar una colección de imágenes para un tumor cerebral de un paciente, en distintos intervalos de tiempo de periodo T con el objetivo de obtener el campo de direcciones ψ que mejor se acople al esquema de *Landmark-Based Registration*. Este campo de direcciones es necesario para conocer exactamente como evoluciona el cáncer en dos tiempos distintos.

4.1. Formulación del problema

Recordando lo expuesto en el 2.3; el problema planteado en este trabajo, se enfoca en hallar una función de transformación ψ , tal que usando un funcional de costo, minimice el error que se producirá al transformar imágenes disponibles en un periodo de tiempo ($0 \leq t \leq T$), a la imagen de referencia (en el tiempo $t = 0$). Esto nos formula un problema de optimización, cuyas restricciones están dadas por el modelo linealizado de crecimiento del tumor (2.11). Ahora, introducimos un funcional J para este propósito. Para ello, consideremos la técnica de *Landmark-Based Registration* [12] la cual fue discutida previamente en la sección 2.2.

Consideramos dos conjuntos: el primero, consiste en los puntos de referencia en la imagen original; y el segundo conjunto, de puntos de referencia establecidos por un médico. Sea $\{x_l\}_{l=1,\dots,L}$ el conjunto de L puntos de referencia, colocados manualmente en la imagen de referencia; y sea $\{x_l^k\}_{l=1,\dots,L;k=1,\dots,N}$ el conjunto de puntos de referencia, colocados manualmente en las imágenes de seguimiento en los tiempos

$\{t_k\}_{k=1}^N$ (imágenes a ser transformadas). Por tanto, el siguiente funcional de costo, es considerado en [8]

$$J(\boldsymbol{\psi}) = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^N \sum_{l=1}^L \iint_Q \delta(t - t_k) \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}_l^k) (\boldsymbol{\psi}(\mathbf{x}, t) - \mathbf{x}_l)^2 dxdt,$$

donde los δ son medidas de Dirac. El funcional J mide cuán cerca están los puntos de referencia con los obtenidos al aplicar una transformación $\boldsymbol{\psi}$ a los puntos de referencia en las imágenes de seguimiento. Dicha función $\boldsymbol{\psi} = (\psi_1, \psi_2)$ es la solución de la ecuación:

$$\begin{cases} \frac{\partial \boldsymbol{\psi}}{\partial t} - \varepsilon \Delta \boldsymbol{\psi} + (\nabla \boldsymbol{\psi})v = 0, & \text{en } Q \\ \boldsymbol{\psi} = 0, & \text{sobre } \Sigma \\ \boldsymbol{\psi}(0) = \mathbf{x}, & \text{en } \Omega \end{cases} \quad (4.1)$$

con $\varepsilon > 0$ parámetro de regularización mediante difusión artificial en $\boldsymbol{\psi}$, la cual es una función que mantiene el seguimiento de las partículas de interés (marcas de referencia iniciales dadas) en el tiempo. Además, para hallar una solución de esta ecuación, introducimos una condición Dirichlet homogénea en la frontera para $\boldsymbol{\psi}$. Este cambio, hace que la ecuación sea regularizada, y por tanto se convierta en una ecuación parabólica.

Por lo tanto, podemos pensar en $\boldsymbol{\psi}$ como un campo vectorial, que mejor describe el movimiento de las marcas individuales. Ahora, tenemos el siguiente problema de optimización para la estimación del campo de direcciones:

$$\min_{\boldsymbol{\psi}} J(\boldsymbol{\psi}) = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^N \sum_{l=1}^L \iint_Q \delta(t - t_k) \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}_l^k) (\boldsymbol{\psi}(\mathbf{x}, t) - \mathbf{x}_l)^2 dxdt,$$

sujeto a:

- 1) El modelo de crecimiento de gliomas

$$\begin{cases} \frac{\partial \boldsymbol{\phi}}{\partial t} + \bar{A} \boldsymbol{\phi} = \bar{\eta}, & \text{en } Q, \\ \left\{ \begin{array}{l} M \boldsymbol{\phi} = 0, \text{ sobre } \Sigma, \\ \boldsymbol{\phi}(0) = \boldsymbol{\phi}_0, \text{ en } \Omega, \end{array} \right. & \text{y} \end{cases} \quad (4.2)$$

- 2) La ecuación de transporte:

$$\begin{cases} \frac{\partial \boldsymbol{\psi}}{\partial t} - \varepsilon \Delta \boldsymbol{\psi} + (\nabla \boldsymbol{\psi})v = 0, & \text{en } Q, \\ \boldsymbol{\psi} = 0, & \text{sobre } \Sigma, \\ \boldsymbol{\psi}(0) = \mathbf{x}. & \text{en } \Omega, \end{cases}$$

4.2. Resolución del problema de optimización

Gracias a lo realizado en el Capítulo 3, sabemos que el primer sistema de ecuaciones, tiene una solución $\boldsymbol{\phi}$ en el espacio $W(0, T)$, para con lo cual $\boldsymbol{\phi} \in L^2(0, T; \mathbf{H}(\Omega))$. En consecuencia, tenemos que $\boldsymbol{v} \in L^2(0, T; \mathbf{H}_0^1(\Omega))$. Ahora, notemos que este es un sistema de ecuaciones, por tanto tomamos $\boldsymbol{\varphi} = (\varphi_1, \varphi_2) \in \mathbf{H}_0^1(\Omega)$ función suficientemente regular. Así, para casi todo $t \in (0, T)$, su formulación débil está dada por

$$\int_{\Omega} \frac{\partial \boldsymbol{\psi}}{\partial t} \cdot \boldsymbol{\varphi} \, dx - \varepsilon \int_{\Omega} \Delta \boldsymbol{\psi} \cdot \boldsymbol{\varphi} \, dx + \int_{\Omega} (\nabla \boldsymbol{\psi}) \boldsymbol{v} \cdot \boldsymbol{\varphi} \, dx = 0$$

Notemos que, al ser $\boldsymbol{\psi}$ un campo vectorial, se verifican la siguientes expresiones

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} \Delta \boldsymbol{\psi} \cdot \boldsymbol{\varphi} \, dx &= \int_{\Gamma} \boldsymbol{\varphi} \cdot \nabla \boldsymbol{\psi} \cdot \boldsymbol{n} \, ds - \int_{\Omega} \nabla \boldsymbol{\psi} : \nabla \boldsymbol{\varphi} \, dx, \quad \text{y} \\ \int_{\Omega} (\nabla \boldsymbol{\psi}) \boldsymbol{v} \cdot \boldsymbol{\varphi} \, dx &= - \left[\int_{\Omega} (\nabla \boldsymbol{\varphi}) \boldsymbol{v} \cdot \boldsymbol{\psi} \, dx + \int_{\Omega} \boldsymbol{\psi} \cdot \boldsymbol{\varphi} \operatorname{div}(\boldsymbol{v}) \, dx \right]. \end{aligned}$$

Entonces, usando las condiciones de frontera $\boldsymbol{\psi} = 0$ sobre Σ , con lo cual

$$\int_{\Omega} \frac{\partial \boldsymbol{\psi}}{\partial t} \cdot \boldsymbol{\varphi} \, dx + \varepsilon \int_{\Omega} \nabla \boldsymbol{\psi} : \nabla \boldsymbol{\varphi} \, dx - \left[\int_{\Omega} (\nabla \boldsymbol{\varphi}) \boldsymbol{v} \cdot \boldsymbol{\psi} \, dx + \int_{\Omega} \boldsymbol{\psi} \cdot \boldsymbol{\varphi} \operatorname{div}(\boldsymbol{v}) \, dx \right] = 0 \quad (4.3)$$

Para mostrar la existencia de soluciones de (4.3) se define la forma bilineal

$$b(\boldsymbol{\varphi}, \boldsymbol{\psi}) := \varepsilon \int_{\Omega} \nabla \boldsymbol{\psi} : \nabla \boldsymbol{\varphi} \, dx - \int_{\Omega} (\nabla \boldsymbol{\varphi}) \boldsymbol{v} \cdot \boldsymbol{\psi} \, dx - \int_{\Omega} \boldsymbol{\psi} \cdot \boldsymbol{\varphi} \operatorname{div}(\boldsymbol{v}) \, dx \quad (4.4)$$

es decir, tenemos que resolver

$$\int_{\Omega} \frac{\partial \boldsymbol{\psi}}{\partial t} \cdot \boldsymbol{\varphi} \, dx + b(\boldsymbol{\psi}, \boldsymbol{\varphi}) = 0, \quad \forall \boldsymbol{\varphi} \in \mathbf{H}_0^1(\Omega).$$

Por tanto, nuevamente se debe verificar las condiciones del Teorema 3.2. En efecto, podemos ver claramente que la forma es bilineal gracias a la linealidad de la integral y la linealidad de los operadores diferenciales. Luego, usando la desigualdad triangular, tenemos

$$|b(\boldsymbol{\psi}, \boldsymbol{\varphi})| \leq \varepsilon \left| \int_{\Omega} \nabla \boldsymbol{\psi} : \nabla \boldsymbol{\varphi} \, dx \right| + \left| \int_{\Omega} (\nabla \boldsymbol{\varphi}) \boldsymbol{v} \cdot \boldsymbol{\psi} \, dx \right| + \left| \int_{\Omega} \boldsymbol{\psi} \cdot \boldsymbol{\varphi} \operatorname{div}(\boldsymbol{v}) \, dx \right|$$

Por un lado tenemos lo siguiente,

$$\begin{aligned} \left| \int_{\Omega} (\nabla \boldsymbol{\varphi}) \boldsymbol{v} \cdot \boldsymbol{\psi} \, dx \right| &\leq \int_{\Omega} |(\nabla \boldsymbol{\varphi}) \boldsymbol{v} \cdot \boldsymbol{\psi}| \, dx \\ &\leq \int_{\Omega} |\boldsymbol{\psi}_1 \cdot (\nabla \boldsymbol{\varphi}_1) \cdot \boldsymbol{v}| \, dx + \int_{\Omega} |\boldsymbol{\psi}_2 \cdot (\nabla \boldsymbol{\varphi}_2) \cdot \boldsymbol{v}| \, dx \end{aligned}$$

$$\leq \|\nabla \varphi_1\|_{L^2} \|\psi_1 v\|_{L^2} + \|\nabla \varphi_2\|_{L^2} \|\psi_2 v\|_{L^2} \quad (4.5)$$

Luego, recordemos que para $i = 1, 2$

$$\|\psi_i v\|_{L^2}^2 = \int_{\Omega} |\psi_i v|^2 dx = \int_{\Omega} \psi_i^2 |v|^2 dx \leq \| |v|^2 \|_{L^2}^2 \|\psi_i^2\|_{L^2}^2$$

Así, usando las el teorema de Rellich-Kondrachov [3], tenemos que existen constantes k_v, k_{ψ_i} positivas tales que

$$\|\psi_i v\|_{L^2}^2 \leq k_v^2 k_{\psi_i}^2 \|v\|_{H^1}^2 \|\psi_i\|_{H^1}^2$$

Por tanto, a partir de (4.5), la definición de norma en el espacio $H_0^1(\Omega)$, y la equivalencia de normas en $H_0^1(\Omega)$ concluimos que existen constantes c_1, c_2 positivas tales que verifican

$$\begin{aligned} \left| \int_{\Omega} (\nabla \varphi) v \cdot \psi dx \right| &\leq k_v \|v\|_{H_0^1} \left(c_1 k_{\psi_1} \|\nabla \psi_1\|_{L^2} \|\varphi_1\|_{H_0^1} + c_2 k_{\psi_2} \|\nabla \psi_2\|_{L^2} \|\varphi_2\|_{H_0^1} \right) \\ &\leq K \|\psi\|_{H_0^1} \|\varphi\|_{H_0^1} \end{aligned} \quad (4.6)$$

con $K := \|v\|_{H_0^1} \max \{c_1 k_{\psi_1} k_v, c_2 k_{\psi_2} k_v\}$.

Por otro lado, recordando que el producto interno en $H_0^1(\Omega)$ está definido por

$$(\psi, \varphi)_{H_0^1} := \int_{\Omega} \nabla \psi : \nabla \varphi dx, \quad (4.7)$$

gracias a la desigualdad de Cauchy-Schwarz, tenemos

$$\varepsilon \left| \int_{\Omega} \nabla \psi : \nabla \varphi dx \right| = \varepsilon |(\psi, \varphi)_{H_0^1}| \leq \varepsilon \|\psi\|_{H_0^1} \|\varphi\|_{H_0^1}. \quad (4.8)$$

Nuevamente, gracias al teorema de Rellich-Kondrachov, y a la equivalencia de normas, existen constantes positivas R_1, R_2, K_1, K_2 . Con lo cual, podemos decir que

$$\begin{aligned} \left| \int_{\Omega} \psi \cdot \varphi \operatorname{div}(v) dx \right| &\leq \int_{\Omega} |\psi \cdot \varphi \operatorname{div}(v)| dx \\ &\leq \|\psi\|_{L^2} \|\varphi \operatorname{div}(v)\|_{L^2} \\ &\leq R_1 R_2 K_1 K_2 \|\operatorname{div}(v)\|_{L^4} \|\psi\|_{H_0^1} \|\varphi\|_{H_0^1} \\ &\leq P \|\psi\|_{H_0^1} \|\varphi\|_{H_0^1} \end{aligned} \quad (4.9)$$

con $P = \max \{\|\operatorname{div}(v)\|_{L^4}, R_1 K_1, R_2 K_2\}$ Por tanto, a partir de (4.6), (4.8) y (4.9), podemos concluir que

$$|b(\psi, \varphi)| \leq C \|\psi\|_{H_0^1} \|\varphi\|_{H_0^1},$$

con $C := \max \{ \varepsilon, K \|v\|_{\mathbf{H}_0^1}, P \}$. Y con ello, la forma es continua, por tanto tambien es medible para cada t en $(0, T)$. Ahora, veamos que esta ecuación es coerciva. En efecto, gracias a (4.7), (4.9), tenemos

$$\begin{aligned} b(\boldsymbol{\psi}, \boldsymbol{\psi}) &= \varepsilon \int_{\Omega} \nabla \boldsymbol{\psi} : \nabla \boldsymbol{\psi} \, dx - \int_{\Omega} (\nabla \boldsymbol{\psi}) \boldsymbol{v} \cdot \boldsymbol{\psi} \, dx - \int_{\Omega} |\boldsymbol{\psi}|^2 \operatorname{div}(\boldsymbol{v}) \, dx \\ &\geq \varepsilon \|\boldsymbol{\psi}\|_{\mathbf{H}_0^1}^2 - K \|\boldsymbol{\psi}\|_{\mathbf{H}_0^1}^2 - P \|\boldsymbol{\psi}\|_{\mathbf{H}_0^1}^2 \\ &\geq \varepsilon \|\boldsymbol{\psi}\|_{\mathbf{H}_0^1}^2 \end{aligned}$$

Es decir, tenemos lo siguiente

$$b(\boldsymbol{\psi}, \boldsymbol{\psi}) \geq \varepsilon \|\boldsymbol{\psi}\|_{\mathbf{H}_0^1}^2$$

Así, podemos establecer que b es coerciva; esto implica que sea V -elíptica. Por tanto, gracias al Teorema 3.2, existe $\boldsymbol{\psi} \in \overline{W}(0, T)$, donde

$$\overline{W}(0, T) := \left\{ \boldsymbol{u} \in L^2(0, T; \mathbf{H}_0^1), \boldsymbol{u}' \in L^2(0, T; \mathbf{H}^{-1}) \right\}.$$

Con lo cual, hemos hallado $(\boldsymbol{\phi}, \boldsymbol{\psi}) \in W(0, T) \times \overline{W}(0, T)$ una dupla solución al sistema restricción acoplado (4.2). Y, además existe un $C_2 > 0$ tal que verifica la siguiente estima

$$\|\boldsymbol{\psi}\|_{\overline{W}(0, T)} \leq C_2(\|\boldsymbol{x}\|_{\mathbf{H}})$$

4.2.1. Existencia de control óptimo

Una vez que sabemos que existe una solución del sistema acoplado restricción, procedemos a mostrar la existencia de solución del problema (4.2). Para ello, realizamos la siguiente hipótesis sobre $\boldsymbol{\psi}$

Hipótesis 3. Consideramos que $\boldsymbol{\psi}$ verifica una condición de caja, es decir $\boldsymbol{\psi}_{\min} \leq \boldsymbol{\psi} \leq \boldsymbol{\psi}_{\max}$. Donde, $\boldsymbol{\psi}_{\max}, \boldsymbol{\psi}_{\min}$ son vectores constantes, y la desigualdad significa que, para cada componente, la desigualdad se verifica.

Por tanto, definimos el conjunto de controles admisibles

$$U_{ad} := \left\{ (\boldsymbol{\phi}, \boldsymbol{\psi}) \in W(0, T) \times \overline{W}(0, T); \boldsymbol{\psi}_{\min} \leq \boldsymbol{\psi} \leq \boldsymbol{\psi}_{\max} \right\}$$

donde $\boldsymbol{\psi}_{\min}, \boldsymbol{\psi}_{\max}$ son vectores constantes tales que $\boldsymbol{\psi}_{\min} < \boldsymbol{\psi}_{\max}$. Este conjunto es no vacío y convexo.

En efecto, es no vacío ya que $\boldsymbol{\psi}_{\min}$ y $\boldsymbol{\psi}_{\max} \in U_{ad}$. Luego, es un conjunto convexo

ya que tomando $(\boldsymbol{\phi}_1, \boldsymbol{\psi}^{(1)}), (\boldsymbol{\phi}_2, \boldsymbol{\psi}^{(2)}) \in U_{ad}$ y un $\lambda \in (0, 1)$ tenemos que

$$\begin{aligned} \psi_{min} &\leq \psi_1^{(1)} \leq \psi_{max}, & \psi_{min} &\leq \psi_2^{(1)} \leq \psi_{max} \\ \lambda\psi_{min} &\leq \lambda\psi_1^{(1)} \leq \lambda\psi_{max} & (1-\lambda)\psi_{min} &\leq (1-\lambda)\psi_2^{(1)} \leq (1-\lambda)\psi_{max} \end{aligned}$$

y sumando estas cantidades, tenemos que

$$\psi_{min} \leq \lambda\psi_1^{(1)} + (1-\lambda)\psi_2^{(1)} \leq \psi_{max} \quad (4.10)$$

el procedimiento previo se replica para $\boldsymbol{\psi}^{(2)}$. Luego, debemos verificar que $\lambda\boldsymbol{\phi}_1 + (1-\lambda)\boldsymbol{\phi}_2 \in W(0, T)$. En efecto, gracias a la desigualdad (3.15), podemos verificar que

$$\|\boldsymbol{\phi}_1\|_{W(0,T)} \leq C_1 \|c_0\|_{H^1}, \quad \|\boldsymbol{\phi}_2\|_{W(0,T)} \leq C_2 \|c_0\|_{H^1},$$

entonces

$$\begin{aligned} \|\lambda\boldsymbol{\phi}_1 + (1-\lambda)\boldsymbol{\phi}_2\|_{W(0,T)} &\leq \lambda\|\boldsymbol{\phi}_1\|_{W(0,T)} + (1-\lambda)\|\boldsymbol{\phi}_2\|_{W(0,T)} \\ &\leq \lambda C_1 \|c_0\|_{H^1} + (1-\lambda)C_2 \|c_0\|_{H^1} \\ &\leq C \|c_0\|_{H^1} \end{aligned}$$

donde $C = \max\{\lambda C_1, (1-\lambda)C_2\}$. Lo cual muestra que U_{ad} es un conjunto convexo. Luego, gracias a (4.10), y a que el conjunto es no vacío se concluye que U_{ad} es débilmente cerrado ya que es cerrado y convexo [14].

Ahora, para mostrar que el mínimo se alcanza, consideramos $(\boldsymbol{\phi}_n, \boldsymbol{\psi}_n)$ una sucesión minimizante en U_{ad} .

La sucesión minimizante es acotada. Notemos que $(\boldsymbol{\psi}_n)$ es acotada pues verifica la condición de U_{ad} , es decir: $\boldsymbol{\psi}_{\min} \leq \boldsymbol{\psi}_n \leq \boldsymbol{\psi}_{\max}$ para todo $n \in \mathbb{N}$. Luego, $(\boldsymbol{\phi}_n)$ es acotada gracias al Teorema (3.2). Además, tenemos que $(\boldsymbol{\phi}_n) \subsetneq W(0, T)$, entonces se verifica que existe una constante $C_n > 0$, tal que

$$\|\boldsymbol{\phi}_n\|_{W(0,T)} \leq C_n (\|\bar{\eta}\|_{L^2(0,T;H^*(\Omega))} + \|\boldsymbol{\phi}_0\|_{H(\Omega)}), \quad \text{para todo } n \in \mathbb{N}$$

Es decir, gracias a la definición de norma del espacio $W(0, T)$ tenemos que:

$$\|\boldsymbol{\phi}'_n\|_{L^2(0,T;H^*(\Omega))} + \|\boldsymbol{\phi}_n\|_{L^2(0,T;H(\Omega))} \leq C_n (\|\bar{\eta}\|_{L^2(0,T;H^*(\Omega))} + \|\boldsymbol{\phi}_0\|_{H(\Omega)}).$$

Ahora, separando y acotando cada uno de los sumandos. Por un lado tenemos que

$$\|c_n\|_{L^2(0,T;H^1(\Omega))} + \|\boldsymbol{v}_n\|_{L^2(0,T;H_0^1(\Omega))} + \|\boldsymbol{u}_n\|_{L^2(0,T;H_0^1(\Omega))} \leq C_n (\|\bar{\eta}\|_{L^2(0,T;H^*(\Omega))})$$

$$+ \|\phi_0\|_{\mathbf{H}(\Omega)},$$

y por otro lado

$$\begin{aligned} \|c'_n\|_{L^2(0,T,H^{-1}(\Omega))} + \|v'_n\|_{L^2(0,T,H^{-1}(\Omega))} + \|u'_n\|_{L^2(0,T,H^{-1}(\Omega))} &\leq C_n(\|\bar{\eta}\|_{L^2(0,T;\mathbf{H}^*(\Omega))}) \\ &+ \|\phi_0\|_{\mathbf{H}(\Omega)}. \end{aligned}$$

es decir, las sucesiones $(c_n), (v_n), (u_n)$ son acotadas en los espacios $L^2(0, T; H^1(\Omega)), L^2(0, T; \mathbf{H}_0^1(\Omega)), L^2(0, T; \mathbf{H}_0^1(\Omega))$, y las sucesiones $(c'_n), (v'_n), (u'_n)$ en $L^2(0, T; H^{-1}(\Omega)), L^2(0, T; \mathbf{H}^{-1}(\Omega)), L^2(0, T; \mathbf{H}_0^{-1}(\Omega))$ respectivamente. Así, podemos concluir que existen subsucesiones $(c_n, v_n, u_n), (\psi_n), (c'_n, v'_n, u'_n), (\psi'_n)$ tales que verifican lo siguiente:

$$\begin{aligned} c_n &\rightharpoonup c, & \text{en } L^2(0, T; H^1(\Omega)), \\ v_n &\rightharpoonup v, & \text{en } L^2(0, T; \mathbf{H}_0^1(\Omega)), \\ u_n &\rightharpoonup u, & \text{en } L^2(0, T; \mathbf{H}_0^1(\Omega)), \\ \psi_n &\rightharpoonup \psi, & \text{en } L^2(0, T; \mathbf{H}_0^1(\Omega)), \end{aligned} \tag{4.11}$$

$$\begin{aligned} c'_n &\overset{*}{\rightharpoonup} c', & \text{en } L^2(0, T; H^{-1}(\Omega)), \\ v'_n &\overset{*}{\rightharpoonup} v', & \text{en } L^2(0, T; \mathbf{H}^{-1}(\Omega)), \\ u'_n &\overset{*}{\rightharpoonup} u', & \text{en } L^2(0, T; \mathbf{H}^{-1}(\Omega)), \\ \psi'_n &\overset{*}{\rightharpoonup} \psi', & \text{en } L^2(0, T; \mathbf{H}^{-1}(\Omega)). \end{aligned} \tag{4.12}$$

En consecuencia, de (4.11) y (4.12), notemos que para *a.e.* $t \in (0, T)$ las siguientes convergencias se tienen

$$\begin{aligned} c_n &\rightharpoonup c, & \text{en } L^2(\Omega), & \nabla c_n &\rightharpoonup \nabla c, & \text{en } L^2(\Omega), \\ u_n &\rightharpoonup u, & \text{en } L^2(\Omega), & \nabla u_n &\rightharpoonup \nabla u, & \text{en } \mathbb{L}^2(\Omega), \\ v_n &\rightharpoonup v, & \text{en } L^2(\Omega), & \nabla v_n &\rightharpoonup \nabla v, & \text{en } \mathbb{L}^2(\Omega), \\ \psi_n &\rightharpoonup \psi, & \text{en } L^2(\Omega), & \nabla \psi_n &\rightharpoonup \nabla \psi, & \text{en } \mathbb{L}^2(\Omega), \end{aligned} \tag{4.13}$$

con $\phi = (\phi_1, \phi_2, \phi_3) \in H^1(\Omega) \times \mathbf{H}_0^1(\Omega) \times \mathbf{H}_0^1(\Omega)$. Así, de la formulación débil del sistema (2.11) tenemos que para casi todo $t \in (0, T)$:

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} \frac{\partial c_n}{\partial t} \phi_1 + \frac{\partial v_n}{\partial t} \cdot \phi_2 + \frac{\partial u_n}{\partial t} \cdot \phi_3 \, dx + \int_{\Omega} [D \nabla c_n \cdot \nabla \phi_1 - (c_n \bar{v} + \bar{c} v_n) \cdot \nabla \phi_1] \, dx \\ - \int_{\Omega} \rho c_n (1 - 2\bar{c}) \phi_1 \, dx + \frac{1}{\rho} \int_{\Omega} [\sigma(u_n) : \nabla_s(\phi_2) - c_n f'_p(\bar{c}) \nabla \bar{c} \cdot \phi_2 - f_p(\bar{c}) \nabla c_n \cdot \phi_2] \, dx \\ - \int_{\Omega} v_n \cdot \phi_3 \, dx = \int_{\Omega} \bar{\eta}_1 \phi_1 + \bar{\eta}_2 \cdot \phi_2 \, dx. \end{aligned}$$

De manera similar, a partir de la ecuación (4.1)

$$\int_{\Omega} \frac{\partial \psi}{\partial t} \cdot \alpha \, dx - \varepsilon \int_{\Omega} \alpha \cdot \Delta \psi \, dx + \int_{\Omega} (\alpha \cdot \nabla \psi) \cdot v \, dx = 0$$

con $\alpha = (\alpha_1, \alpha_2) \in \mathbf{H}_0^1(\Omega)$. Ahora, por un lado usando (4.12) y tomando el límite

$$\int_{\Omega} \frac{\partial c_n}{\partial t} \varphi_1 + \frac{\partial v_n}{\partial t} \cdot \varphi_2 + \frac{\partial u_n}{\partial t} \cdot \varphi_3 \, dx \longrightarrow \int_{\Omega} \frac{\partial c}{\partial t} \varphi_1 + \frac{\partial v}{\partial t} \cdot \varphi_2 + \frac{\partial u}{\partial t} \cdot \varphi_3 \, dx.$$

Luego, de la definición del tensor σ y del producto interno en $\mathbf{H}_0^1(\Omega)$

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} \sigma(\mathbf{u}_n) : \nabla_s(\varphi_2) \, dx &= \int_{\Omega} \operatorname{div}(\mathbf{u}_n) \operatorname{div}(\varphi_2) \, dx + \int_{\Omega} \nabla_s(\mathbf{u}_n) : \nabla_s(\varphi_2) \, dx \\ &= (\operatorname{div}(\mathbf{u}_n), \operatorname{div}(\varphi_2))_{L^2(\Omega)} + (\nabla_s(\mathbf{u}_n), \nabla_s(\varphi_2))_{\mathbb{L}^2(\Omega)} \end{aligned}$$

con lo cual, usando las convergencias establecidas en (4.13) y considerando los espacios donde actúan los operadores \mathbf{grad} , $-\operatorname{div}$ (Teorema 1.6 y Teorema 1.7), tenemos que

$$\langle \mathbf{grad}(-\operatorname{div}(\varphi_2)), \mathbf{u} \rangle_{\mathbf{H}^{-1}, \mathbf{H}_0^1} = - \int_{\Omega} \operatorname{div}(\mathbf{u})(-\operatorname{div}(\varphi_2)) \, dx = \int_{\Omega} \operatorname{div}(\mathbf{u}) \operatorname{div}(\varphi_2) \, dx.$$

Luego, usando (4.13) tenemos lo siguiente

$$\int_{\Omega} \nabla \mathbf{u}_n : g \, dx = (\nabla \mathbf{u}_n, g)_{\mathbb{L}^2} \rightarrow (\nabla \mathbf{u}, g)_{\mathbb{L}^2} = \int_{\Omega} \nabla \mathbf{u} : g \, dx$$

con $g := \nabla \varphi_2^\top$. Por lo cual, tomando el límite cuando $n \rightarrow \infty$ tenemos que

$$\int_{\Omega} \sigma(\mathbf{u}_n) : \nabla_s(\varphi_2) \, dx \longrightarrow \int_{\Omega} \sigma(\mathbf{u}) : \nabla_s(\varphi_2) \, dx.$$

Así, podemos concluir que

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \int_{\Omega} \frac{\partial \Phi_n}{\partial t} \cdot \varphi \, dx + a(t; \Phi_n, \varphi) - \langle \bar{\eta}, \varphi \rangle_{\mathbf{H}^*, \mathbf{H}} = \int_{\Omega} \frac{\partial \phi}{\partial t} \cdot \varphi \, dx + a(t; \phi, \varphi) - \langle \bar{\eta}, \varphi \rangle_{\mathbf{H}^*, \mathbf{H}}$$

Y además, nuevamente gracias a las convergencias (4.11), (4.12) tenemos

$$\begin{aligned} \lim_{n \rightarrow \infty} \int_{\Omega} \frac{\partial \psi_n}{\partial t} \cdot \alpha \, dx + \varepsilon \int_{\Omega} \nabla \psi_n : \nabla \alpha \, dx - \int_{\Omega} (\nabla \alpha) v \cdot \psi_n \, dx - \int_{\Omega} \psi_n \cdot \alpha \operatorname{div}(v) \, dx = \\ \int_{\Omega} \frac{\partial \psi}{\partial t} \cdot \alpha \, dx + \varepsilon \int_{\Omega} \nabla \psi : \nabla \alpha \, dx - \int_{\Omega} (\nabla \alpha) v \cdot \psi \, dx - \int_{\Omega} \psi \cdot \alpha \operatorname{div}(v) \, dx \end{aligned}$$

En términos reducidos, podemos decir que las ecuaciones del sistema restricción del

problema (4.2) verifican

$$\begin{aligned}\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{\partial \phi_n}{\partial t} + \bar{A} \phi_n - \bar{\eta} &= \frac{\partial \phi}{\partial t} + \bar{A} \phi - \bar{\eta} = 0 \\ \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{\partial \psi_n}{\partial t} - \varepsilon \Delta \psi_n + (\nabla \psi_n) v &= \frac{\partial \psi}{\partial t} - \varepsilon \Delta \psi + (\nabla \psi) v = 0\end{aligned}$$

en su formulación débil.

Ahora, gracias a la definición de J , conocemos que J es convexo y continuo. Por tanto, es débilmente semicontinuo inferior [2, Teorema 1.5.3, p. 26]. Es decir, verifica que

$$J(\psi) \leq \liminf_{n \rightarrow \infty} J(\psi_n), \quad (4.14)$$

para toda sucesión $\psi_n \rightharpoonup \psi \in \bar{W}(0, T)$. En particular, para la hallada en U_{ad} , sabemos que $(\phi_n, \psi_n) \rightharpoonup (\phi, \psi)$, y por la semicontinuidad débil de J

$$\liminf_{n \rightarrow \infty} J(\psi_n) = \inf_{(\phi, \psi) \in U_{ad}} J(\psi) \quad (4.15)$$

En conclusión, a partir de (4.14) y (4.15), podemos determinar la existencia de una dupla $(\phi, \psi) \in U_{ad}$ tal que permite la existencia de un elemento más pequeño o igual que el ínfimo. Por tanto, concluimos que en dicho elemento, J alcanza el ínfimo. Es decir, $\psi \in \bar{W}(0, T)$ es un mínimo del problema de optimización (4.2).

4.2.2. Condiciones de optimalidad

A partir del problema de optimización (4.2), estamos interesados en la deducción de las condiciones necesarias de optimalidad. Para lo cual, definimos el lagrangiano

$$\begin{aligned}\mathcal{L}(\psi, \phi, \zeta, \alpha) &= J(\psi) + \iint_Q \zeta \cdot \left(\frac{\partial \phi}{\partial t} + A \phi + F'(\bar{\phi}) \phi - \bar{\eta} \right) dx dt + \\ &\quad \iint_Q \alpha \cdot \left(\frac{\partial \psi}{\partial t} - \varepsilon \Delta \psi + (\nabla \psi) v \right) dx dt + \iint_{\Sigma} M \phi \cdot \tilde{\zeta} ds dt + \\ &\quad \iint_{\Sigma} \psi \cdot \tilde{\alpha} dx dt + \int_{\Omega} (\phi(0) - \phi_0) \hat{\zeta} dx + \int_{\Omega} (\psi(0) - x) \cdot \hat{\alpha} dx \\ &\quad + \iint_{\Omega} \alpha_{\min} \cdot (\psi - \psi_{\min}) + \alpha_{\max} \cdot (\psi - \psi_{\max}) dx dt \quad (4.16)\end{aligned}$$

A partir de esta expresión para \mathcal{L} , podemos hallar (de manera formal) el sistema adjunto asociado a (4.2).

Notemos lo siguiente, las ecuaciones de estado y del sistema adjunto están dadas

por:

$$\text{Sistema Adjunto} \begin{cases} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \boldsymbol{\psi}} = 0, \\ \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \boldsymbol{\phi}} = 0, \end{cases}, \quad \text{Ecuación de estado} \begin{cases} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \zeta} = 0, \\ \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \boldsymbol{\alpha}} = 0, \end{cases}$$

es decir, debemos hallar las derivadas de Fréchet del lagrangiano. Con lo cual, de manera formal, a partir de (4.2)

$$\begin{aligned} \iint_Q \zeta \left(\frac{\partial \boldsymbol{\phi}}{\partial t} + \bar{A} \boldsymbol{\phi} - \bar{\eta} \right) dx dt &= \iint_Q \zeta_1 \left(\frac{\partial c}{\partial t} - \text{div}(D \nabla c) + \text{div}(c \bar{\boldsymbol{v}} + \bar{c} \boldsymbol{v}) \right) dx dt \\ &\quad - \iint_Q \zeta_1 (\rho c(1 - 2\bar{c}) - \bar{\eta}_1) dx dt + \iint_Q \zeta_2 \cdot \frac{\partial \boldsymbol{v}}{\partial t} dx dt \\ &\quad - \frac{1}{\rho} \iint_Q \zeta_2 \left([\mathbf{div}(\boldsymbol{\sigma}(\boldsymbol{u})) - c f'_p(\bar{c}) - f_p(\bar{c}) \nabla c] \right) dx dt \\ &\quad - \frac{1}{\rho} \iint_Q \zeta_2 \cdot \bar{\eta}_2 dx dt + \iint_Q \zeta_3 \left(\frac{\partial \boldsymbol{u}}{\partial t} - \boldsymbol{v} - \bar{\eta}_3 \right) dx dt, \end{aligned}$$

Ahora, para ζ_1 , lo siguiente:

$$\begin{aligned} \iint_Q \zeta_1 \left(\frac{\partial c}{\partial t} - \text{div}(D \nabla c) + \text{div}(c \bar{\boldsymbol{v}} + \bar{c} \boldsymbol{v}) - \rho c(1 - 2\bar{c}) - \bar{\eta}_1 \right) dx dt &= \\ \iint_Q \frac{\partial c}{\partial t} \zeta_1 dx dt - \iint_Q \text{div}(D \nabla c) \zeta_1 dx dt + \iint_Q \text{div}(c \bar{\boldsymbol{v}} + \bar{c} \boldsymbol{v}) \zeta_1 dx dt & \\ - \rho \iint_Q [c(1 - 2\bar{c}) - \bar{\eta}_1] \zeta_1 dx dt, & \quad (4.17) \end{aligned}$$

luego, para ζ_2

$$\begin{aligned} \iint_Q \zeta_2 \left(\frac{\partial \boldsymbol{v}}{\partial t} - \frac{1}{\rho} [\mathbf{div}(\boldsymbol{\sigma}(\boldsymbol{u})) - c f'_p(\bar{c}) \nabla \bar{c} - f_p(\bar{c}) \nabla c - \bar{\eta}_2] \right) dx dt &= \\ \iint_Q \frac{\partial \boldsymbol{v}}{\partial t} \cdot \zeta_2 dx dt - \frac{1}{\rho} \iint_Q \mathbf{div}(\boldsymbol{\sigma}(\boldsymbol{u})) \cdot \zeta_2 dx dt + \frac{1}{\rho} \iint_Q c f'_p(\bar{c}) \nabla \bar{c} \cdot \zeta_2 dx dt + & \\ \frac{1}{\rho} \iint_Q f_p(\bar{c}) \nabla c \cdot \zeta_2 dx dt + \frac{1}{\rho} \iint_Q \bar{\eta}_2 \cdot \zeta_2 dx dt, & \quad (4.18) \end{aligned}$$

y para ζ_3

$$\iint_Q \zeta_3 \left(\frac{\partial \boldsymbol{u}}{\partial t} - \boldsymbol{v} \right) dx dt = \iint_Q \frac{\partial \boldsymbol{u}}{\partial t} \cdot \zeta_3 dx dt - \iint_Q \boldsymbol{v} \cdot \zeta_3 dx dt. \quad (4.19)$$

De donde, realizando varias integraciones por partes, tenemos para ζ_1 :

$$\iint_Q \zeta_1 \left(\frac{\partial c}{\partial t} - \text{div}(D \nabla c) + \text{div}(c \bar{\boldsymbol{v}} + \bar{c} \boldsymbol{v}) - \rho c(1 - 2\bar{c}) - \bar{\eta}_1 \right) dx dt =$$

$$\begin{aligned}
& \iint_Q \left(-\frac{\partial \zeta_1}{\partial t} - \operatorname{div}(D\nabla \zeta_1) - \nabla \zeta_1 \cdot \bar{v} - \rho(1-2\bar{c})\zeta_1 \right) c \, dx \, dt - \iint_Q \zeta_1 \bar{\eta}_1 \, dx \, dt \\
& - \iint_Q (\bar{c} \nabla \zeta_1) \cdot v \, dx \, dt + \iint_{\Sigma} [c D\nabla \zeta_1 - \zeta_1 D\nabla c + \zeta_1 (c\bar{v} + \bar{c}v)] \cdot n \, ds \, dt \\
& + \int_{\Omega} [\zeta_1(T)c(T) - \zeta_1(0)c(0)] \, dx, \quad (4.20)
\end{aligned}$$

de la misma manera para ζ_2 :

$$\begin{aligned}
& \iint_Q \zeta_2 \left(\frac{\partial v}{\partial t} - \frac{1}{\rho} \left[\operatorname{div}(\sigma(u)) - cf'_p(\bar{c})\nabla \bar{c} - f_p(\bar{c})\nabla c - \bar{\eta}_2 \right] \right) \, dx, \, dt = \\
& \iint_Q -\frac{\partial \zeta_2}{\partial t} v \, dx \, dt - \frac{1}{\rho} \iint_Q \operatorname{div}(\sigma(\zeta_2)) u \, dx \, dt + \frac{1}{\rho} \iint_Q \left(f'_p(\bar{c})\nabla \bar{c} \cdot \zeta_2 - \operatorname{div}(f_p(\bar{c})\zeta_2) \right) c \, dx \, dt + \\
& \frac{1}{\rho} \iint_{\Sigma} [(\sigma(\zeta_2) \cdot n) \cdot u - (\sigma(u) \cdot n) \cdot \zeta_2 + cf_p(\bar{c})\zeta_2 \cdot n] \, ds \, dt + \int_{\Omega} [\zeta_2(T) \cdot v(T) - \zeta_2(0) \cdot v(0)] \, dx.
\end{aligned} \quad (4.21)$$

Finalmente, para ζ_3 :

$$\begin{aligned}
& \iint_Q \left(\frac{\partial u}{\partial t} - v \right) \cdot \zeta_3 \, dx \, dt = - \iint_Q \frac{\partial \zeta_3}{\partial t} \cdot u \, dx \, dt + \int_{\Omega} [\zeta_3(T)u(T) - \zeta_3(0)u(0)] \, dx \\
& - \iint_Q v \cdot \zeta_3 \, dx \, dt.
\end{aligned}$$

Realizando un proceso similar para la ecuación

$$\frac{\partial \psi}{\partial t} - \varepsilon \Delta \psi + (\nabla \psi)v = 0$$

se tiene que, para $\alpha = (\alpha_1, \alpha_2) \in H_0^1(\Omega)$:

$$\begin{aligned}
& \iint_Q \alpha \cdot \left(\frac{\partial \psi}{\partial t} - \varepsilon \Delta \psi + (\nabla \psi)v \right) \, dx \, dt = - \iint_Q \psi \cdot \frac{\partial \alpha}{\partial t} \, dx \, dt + \int_{\Omega} [\psi(T) \cdot \alpha(T) - \psi(0) \cdot \alpha(0)] \, dx \\
& - \varepsilon \iint_Q \Delta \alpha \cdot \psi \, dx \, dt + \varepsilon \iint_{\Sigma} [\psi \cdot \nabla \alpha \cdot n - \alpha \cdot \nabla \psi \cdot n] \, ds \, dt \\
& - \iint_Q [(\nabla \alpha)v \cdot \psi + (\psi \cdot \alpha) \operatorname{div}(v)] \, dx \, dt \\
& + \iint_{\Sigma} (\psi \cdot \alpha)(v \cdot n) \, ds \, dt.
\end{aligned}$$

Luego, para poder hallar las condiciones de optimalidad del lagrangiano, tenemos que

$$\nabla \mathcal{L}(\psi, \phi, \zeta, \alpha)[h] = 0$$

donde, $h = (h_\psi, h_\phi, h_\zeta, h_\alpha)$, con $h_\phi = (h_c, h_v, h_u)$. Así, tenemos que las ecuaciones

del sistema adjunto están dadas por lo siguiente:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \psi}(\psi, \phi, \zeta, \alpha)[h_\psi] &= \frac{\partial J(\psi)}{\partial \psi}[h_\psi] + \iint_Q \left(-\frac{\partial \alpha}{\partial t} - \varepsilon \Delta \alpha - (\nabla \alpha)v - \alpha \operatorname{div}(v) \right) \cdot h_\psi \, dx dt \\
&+ \int_\Omega h_\psi(T) \alpha(T) \, dx + \int_\Omega h_\psi(0) (\tilde{\alpha} - \alpha(0)) \, dx + \iint_\Sigma \tilde{\alpha} \cdot h_\psi \, ds dt \\
&+ \iint_\Sigma \varepsilon [(\nabla \alpha) \cdot \mathbf{n}] \cdot h_\psi + [(h_\psi \cdot \alpha)(v \cdot \mathbf{n})] \, ds dt \\
&+ \iint_Q h_\psi \cdot [\alpha_{\text{máx}} - \alpha_{\text{mín}}] \geq 0 \quad \forall \psi : \psi_{\text{mín}} \leq \psi \leq \psi_{\text{máx}}
\end{aligned}$$

Así, gracias a [14, Teo. 2.29, p. 71] y definiendo:

$$\alpha_{\text{máx}} = \left[\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \psi}(\psi, \phi, \zeta, \alpha) \right]_-, \quad \alpha_{\text{mín}} = \left[\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \psi}(\psi, \phi, \zeta, \alpha) \right]_+$$

donde $[\cdot]_+$, $[\cdot]_-$ representan la parte positiva y negativa de una función respectivamente; tenemos la ecuación adjunta:

$$\begin{aligned}
-\frac{\partial \alpha}{\partial t} - \varepsilon \Delta \alpha - (\nabla \alpha)v - \alpha \operatorname{div}(v) &= - \sum_{k=1}^N \sum_{l=1}^L (\psi(x - x_l^k, t - t_k) - x_l) - \alpha_{\text{máx}} + \alpha_{\text{mín}} \\
\begin{cases} \alpha = 0 & \text{sobre } \Sigma \\ \alpha(T) = 0 & \text{en } \Omega \end{cases}
\end{aligned}$$

Luego, realizando un proceso similar para ϕ

$$\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \phi}(\psi, \phi, \zeta, \alpha)[h_\phi] = 0, \text{ equivale a } \begin{pmatrix} \partial_c \mathcal{L}(\psi, \phi, \zeta, \alpha)[h_c] \\ \partial_v \mathcal{L}(\psi, \phi, \zeta, \alpha)[h_v] \\ \partial_u \mathcal{L}(\psi, \phi, \zeta, \alpha)[h_u] \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

Por lo cual, analizando estas derivadas, tenemos lo siguiente

$$\begin{aligned}
\partial_c \mathcal{L}(\psi, \phi, \zeta, \alpha)[h_c] &= \iint_Q \left(-\frac{\partial \zeta_1}{\partial t} - \operatorname{div}(D \nabla \zeta_1) - \nabla \zeta_1 \cdot \bar{v} - \rho(1 - 2\bar{c})\zeta_1 \right) h_c \, dx dt \\
&+ \frac{1}{\rho} \iint_Q [f'_p(\bar{c}) \nabla \bar{c} \cdot \zeta_2 - \operatorname{div}(f_p(\bar{c})\zeta_2)] h_c \, dx dt \\
&+ \int_\Omega \zeta_1(T) h_c(T) \, dx + \int_\Omega h_c(0) (\hat{\zeta}_1 - \zeta_1(0)) \, dx \\
&+ \iint_\Sigma h_c \left[\partial_{n_D} \zeta_1 + \zeta_1 \bar{v} \cdot \mathbf{n} + \frac{1}{\rho} f_p(\bar{c}) \zeta_2 \cdot \mathbf{n} \right] \, ds dt \\
&+ \iint_\Sigma (\tilde{\zeta}_1 - \zeta_1 D) \partial_n h_c \, ds dt = 0.
\end{aligned}$$

Entonces, la ecuación adjunta está dada por

$$\begin{cases} -\frac{\partial \zeta_1}{\partial t} - \operatorname{div}(D\nabla \zeta_1) - \nabla \zeta_1 \cdot \bar{\mathbf{v}} - \rho(1 - 2\bar{c})\zeta_1 + \frac{1}{\rho} \left[f'_p(\bar{c})\nabla \bar{c} \cdot \zeta_2 - \operatorname{div}(f_p(\bar{c})\zeta_2) \right] = 0, \\ \partial_{n_D} \zeta_1 + \zeta_1 \bar{\mathbf{v}} \cdot \mathbf{n} + \frac{1}{\rho} f_p(\bar{c})\zeta_2 \cdot \mathbf{n} = 0, \\ \zeta_1(T) = 0. \end{cases}$$

De similar manera,

$$\begin{aligned} \partial_v \mathcal{L}(\boldsymbol{\psi}, \boldsymbol{\phi}, \boldsymbol{\zeta}, \boldsymbol{\alpha})[h_v] &= \iint_Q -\frac{\partial \zeta_2}{\partial t} - \bar{c}\nabla \zeta_1 - \zeta_3 + (\boldsymbol{\alpha}(\nabla \boldsymbol{\psi})) \cdot h_v + \int_{\Omega} \zeta_2(T)h_v(T) dx + \\ &\int_{\Omega} h_v(0)(\hat{\zeta}_2 - \zeta_2(0)) dx + \iint_{\Sigma} \zeta_1 \bar{c} h_v \cdot \mathbf{n} + h_v \cdot \tilde{\zeta}_2 ds dt = 0, \end{aligned}$$

con lo cual, su ecuación adjunta está dada por:

$$\begin{cases} -\frac{\partial \zeta_2}{\partial t} - \bar{c}\nabla \zeta_1 - \zeta_3 + \boldsymbol{\alpha}(\nabla \boldsymbol{\psi}) = 0, \\ \zeta_2(T) = 0. \end{cases} \quad (4.22)$$

Y, finalmente:

$$\begin{aligned} \partial_u \mathcal{L}(\boldsymbol{\psi}, \boldsymbol{\phi}, \boldsymbol{\zeta}, \boldsymbol{\alpha})[h_u] &= \iint_Q \left(-\frac{\partial \zeta_3}{\partial t} - \frac{1}{\rho} \operatorname{div}(\sigma(\zeta_2)) \right) h_u dx dt + \int_{\Omega} \zeta_3(T)h_u(T) dx + \\ &\int_{\Omega} h_u(0)(\hat{\zeta}_3 - \zeta_3(0)) dx + \\ &\iint_{\Sigma} \left[h_u \cdot \tilde{\zeta}_2 - \frac{1}{\rho} \sigma(\zeta_2) \cdot h_u \cdot \mathbf{n} \right] ds dt \\ &+ \frac{1}{\rho} \iint_{\Sigma} \sigma(\mathbf{u}) \cdot \zeta_2 \cdot \mathbf{n} ds dt = 0. \end{aligned} \quad (4.23)$$

Así, su ecuación adjunta está dada por:

$$\begin{cases} -\frac{\partial \zeta_3}{\partial t} - \frac{1}{\rho} \operatorname{div}(\sigma(\zeta_2)) = 0, \\ \zeta_2 = 0, \\ \zeta_3(T) = 0, \end{cases} \quad (4.24)$$

con lo cual, tenemos el sistema adjunto:

$$\begin{aligned} -\frac{\partial \zeta_1}{\partial t} - \operatorname{div}(D\nabla \zeta_1) - \nabla \zeta_1 \cdot \bar{\mathbf{v}} - \rho(1 - 2\bar{c})\zeta_1 + \frac{1}{\rho} \left[f'_p(\bar{c})\nabla \bar{c} \cdot \zeta_2 - \operatorname{div}(f_p(\bar{c})\zeta_2) \right] &= 0, \\ -\frac{\partial \zeta_2}{\partial t} - \bar{c}\nabla \zeta_1 - \zeta_3 + \boldsymbol{\alpha}(\nabla \boldsymbol{\psi}) &= 0, \\ -\frac{\partial \zeta_3}{\partial t} - \frac{1}{\rho} \operatorname{div}(\sigma(\zeta_2)) &= 0, \end{aligned}$$

sujeto a las condiciones de frontera

$$D\nabla\zeta_1 \cdot \mathbf{n} + \zeta_1 \bar{\mathbf{v}} \cdot \mathbf{n} = 0; \quad \zeta_2 = 0,$$

y las condiciones finales:

$$\zeta_1(T) = 0; \quad \zeta_2(T) = 0; \quad \zeta_3(T) = 0.$$

Este sistema podemos compactarlo como:

$$\begin{cases} -\frac{\partial \zeta}{\partial t} - \bar{A}^* \zeta + V(\boldsymbol{\alpha}, \boldsymbol{\psi}) = 0, \\ N\zeta = 0, \\ \zeta(T) = 0, \end{cases}$$

donde $\bar{A}^*(t)$ y V se definen por:

$$\bar{A}^* \zeta = \begin{pmatrix} \text{div}(D\nabla\zeta_1) - \nabla\zeta_1 \cdot \bar{\mathbf{v}} - \rho(1 - 2\bar{c})\zeta_1 + \frac{1}{\rho} \left[f'_p(\bar{c}) \nabla \bar{c} \cdot \zeta_2 - \text{div}(f_p(\bar{c})\zeta_2) \right] \\ \bar{c} \nabla \zeta_1 - \zeta_3 \\ \frac{1}{\rho} \mathbf{div}(\sigma(\zeta_2)) \end{pmatrix},$$

$$V(\boldsymbol{\alpha}, \boldsymbol{\psi}) = \begin{pmatrix} 0 \\ \boldsymbol{\alpha}(\nabla \boldsymbol{\psi}) \\ 0 \end{pmatrix},$$

con $\bar{A}^*(t)$ es el operador adjunto de $\bar{A}(t)$. Por lo tanto, el estado adjunto del sistema acoplado está dado por el siguiente sistema compacto. Definimos $\zeta = (\zeta_1, \zeta_2, \zeta_3)$

$$\left\{ \begin{array}{l} -\frac{\partial \zeta}{\partial t} - \bar{A}^* \zeta + V(\boldsymbol{\alpha}, \boldsymbol{\psi}) = 0, \quad \text{en } Q, \\ \left\{ \begin{array}{l} N\zeta = 0, \quad \text{sobre } \Sigma, \\ \zeta(T) = 0, \quad \text{en } \Omega, \end{array} \right. \\ -\frac{\partial \boldsymbol{\alpha}}{\partial t} - \varepsilon \Delta \boldsymbol{\alpha} - (\nabla \boldsymbol{\alpha}) \mathbf{v} - \boldsymbol{\alpha} \mathbf{div}(\mathbf{v}) = - \sum_{k=1}^N \sum_{l=1}^L (\boldsymbol{\psi}(\mathbf{x} - \mathbf{x}_l^k, t - t_k) - \mathbf{x}_l) - \boldsymbol{\alpha}_{\text{máx}} + \boldsymbol{\alpha}_{\text{mín}}, \quad \text{en } Q, \\ \left\{ \begin{array}{l} \boldsymbol{\alpha} = 0, \quad \text{sobre } \Sigma, \\ \boldsymbol{\alpha}(T) = 0, \quad \text{en } \Omega. \end{array} \right. \end{array} \right.$$

TEOREMA 4.1 (Condiciones de optimalidad).

Supongamos que $(\boldsymbol{\phi}^*, \boldsymbol{\psi}^*) \in W(0, T) \times \bar{W}(0, T)$ es un mínimo local de \mathcal{L} , entonces existen $(\zeta, \boldsymbol{\alpha})$ multiplicadores tales que satisfacen el siguiente par de ecuaciones:

$$\begin{cases} -\frac{\partial \zeta}{\partial t} - \bar{A}^*(t)\zeta + V(\boldsymbol{\alpha}, \boldsymbol{\psi}^*) = 0, \\ N\zeta = 0, \quad \text{sobre } \Sigma, \\ \zeta(T) = 0, \quad \text{en } \Omega, \end{cases} \quad (4.25)$$

$$\begin{aligned} -\frac{\partial \boldsymbol{\alpha}}{\partial t} - \varepsilon \Delta \boldsymbol{\alpha} - (\nabla \boldsymbol{\alpha}) \boldsymbol{v}^* - \boldsymbol{\alpha} \operatorname{div}(\boldsymbol{v}^*) &= - \sum_{k=1}^N \sum_{l=1}^L (\boldsymbol{\psi}^*(\boldsymbol{x} - \boldsymbol{x}_l^k, t - t_k) - \boldsymbol{x}_l) \\ &\quad - \boldsymbol{\alpha}_{\max} + \boldsymbol{\alpha}_{\min}, \end{aligned} \quad (4.26)$$

$$\begin{cases} \boldsymbol{\alpha} = 0, \quad \text{sobre } \Sigma, \\ \boldsymbol{\alpha}(T) = 0, \quad \text{en } \Omega, \end{cases}$$

donde $\bar{A}^*(t)$ es el operador adjunto de $\bar{A}(t)$, y está dado por:

$$\bar{A}^*(t)\zeta = \begin{pmatrix} \operatorname{div}(D\nabla\zeta_1) - \nabla\zeta_1 \cdot \bar{\boldsymbol{v}} - \rho(1 - 2\bar{c})\zeta_1 + \frac{1}{\rho} \left[f'_p(\bar{c})\nabla\bar{c} \cdot \zeta_2 - \operatorname{div}(f_p(\bar{c})\zeta_2) \right] \\ \bar{c}\nabla\zeta_1 - \zeta_3 \\ \frac{1}{\rho} \operatorname{div}(\sigma(\zeta_2)) \end{pmatrix}.$$

Además V y N se definen por:

$$V(\boldsymbol{\alpha}, \boldsymbol{\psi}^*) = \begin{pmatrix} 0 \\ \boldsymbol{\alpha} \nabla \boldsymbol{\psi}^* \\ 0 \end{pmatrix}, \quad N\zeta = \begin{pmatrix} D\nabla\zeta_1 \cdot \boldsymbol{n} + \zeta_1 \bar{\boldsymbol{v}} \cdot \boldsymbol{n} \\ \zeta_2 \end{pmatrix}.$$

Demostración. La existencia de estos multiplicadores está garantizada directamente por la existencia de solución del sistema previamente descrito. Por tanto, dado que el sistema es lineal verificaremos las hipótesis del teorema (3.2).

Sean $\tau, \in (0, T)$, entonces definimos los cambios de variable $g(\tau) = \zeta(T - \tau)$, y $\boldsymbol{\beta}(\tau) = \boldsymbol{\alpha}(T - \tau)$. Con lo cual, se tiene que las condiciones finales, se transforman en condiciones iniciales, es decir:

$$\zeta(T) = g(0), \quad \boldsymbol{\alpha}(T) = \boldsymbol{\beta}(0), \quad (4.27)$$

y con ello obtenemos el siguiente par de ecuaciones

$$\begin{cases} \frac{\partial g}{\partial \tau} - \bar{A}^*(t)g = -V(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\psi}^*) & \text{en } Q, \\ Ng = 0, & \text{sobre } \Sigma, \\ g(0) = 0, & \text{en } \Omega, \end{cases} \quad (4.28)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial \boldsymbol{\beta}}{\partial \tau} - \varepsilon \Delta \boldsymbol{\beta} - (\nabla \boldsymbol{\beta})v^* - \boldsymbol{\beta} \operatorname{div}(v^*) &= - \sum_{k=1}^N \sum_{l=1}^L (\boldsymbol{\psi}^*(\mathbf{x} - \mathbf{x}_l^k, t - t_k) - \mathbf{x}_l) \\ &\quad - \boldsymbol{\beta}_{\max} + \boldsymbol{\beta}_{\min} \quad \text{en } Q, \\ \begin{cases} \boldsymbol{\beta} = 0, & \text{sobre } \Sigma, \\ \boldsymbol{\beta}(0) = 0, & \text{en } \Omega, \end{cases} \end{aligned} \quad (4.29)$$

Luego, notemos que para poder mostrar la existencia de solución de estas ecuaciones, ya se conoce que existen las soluciones $(\boldsymbol{\varphi}^*, \boldsymbol{\psi}^*)$ del sistema (4.2), con lo cual conocemos que existe v^* . Por tanto, resolvemos la ecuación (4.29)

Notemos que, la formulación variacional de este problema en particular está dado por

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} \frac{\partial \boldsymbol{\beta}}{\partial t} \cdot \boldsymbol{\varphi} \, dx + \varepsilon \int_{\Omega} \nabla \boldsymbol{\beta} : \nabla \boldsymbol{\varphi} \, dx - \left[\int_{\Omega} (\nabla \boldsymbol{\varphi})v^* \cdot \boldsymbol{\beta} \, dx + \int_{\Omega} \boldsymbol{\beta} \cdot \boldsymbol{\varphi} \operatorname{div}(v^*) \, dx \right] = \\ - \int_{\Omega} \sum_{k=1}^N \sum_{l=1}^L (\boldsymbol{\psi}^*(\mathbf{x} - \mathbf{x}_l^k, t - t_k) - \mathbf{x}_l) - \boldsymbol{\beta}_{\max} + \boldsymbol{\beta}_{\min} \, dx, \end{aligned}$$

Por tanto, definiendo la forma bilineal

$$b(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\varphi}) = \varepsilon \int_{\Omega} \nabla \boldsymbol{\beta} : \nabla \boldsymbol{\varphi} \, dx - \left[\int_{\Omega} (\nabla \boldsymbol{\varphi})v^* \cdot \boldsymbol{\beta} \, dx + \int_{\Omega} \boldsymbol{\beta} \cdot \boldsymbol{\varphi} \operatorname{div}(v^*) \, dx \right],$$

tenemos:

$$\int_{\Omega} \frac{\partial \boldsymbol{\beta}}{\partial t} \cdot \boldsymbol{\varphi} \, dx + b(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\varphi}) = - \int_{\Omega} \sum_{k=1}^N \sum_{l=1}^L (\boldsymbol{\psi}^*(\mathbf{x} - \mathbf{x}_l^k, t - t_k) - \mathbf{x}_l) - \boldsymbol{\beta}_{\max} + \boldsymbol{\beta}_{\min} \, dx, \quad (4.30)$$

de donde el lado derecho está en $L^2(\Omega)$ para casi todo $t \in (0, T)$. Así, esta forma bilineal coincide con la forma bilineal del problema original (4.2) y con ello verifica que es bilineal continua y V -coerciva. Por tanto, gracias a la Proposición 3.2, existe $\boldsymbol{\beta} \in \overline{W}(0, T)$, tal que verifica (4.30). Y, existe $K > 0$ tal que

$$\|\boldsymbol{\beta}\|_{\overline{W}(0, T)} \leq K \left(\left\| \sum_{k=1}^N \sum_{l=1}^L (\boldsymbol{\psi}^*(\mathbf{x} - \mathbf{x}_l^k, t - t_k) - \mathbf{x}_l) - \boldsymbol{\beta}_{\max} + \boldsymbol{\beta}_{\min} \right\|_{L^2(0, T; L^2(\Omega))} \right).$$

Ahora, para resolver la primer ecuación adjunta de (4.28), sabemos que existe $\beta \in \bar{W}(0, T)$, con ello

$$V(\beta, \psi^*) = \begin{pmatrix} 0 \\ \beta \cdot \nabla \psi^* \\ 0 \end{pmatrix}.$$

entonces, se tiene que $V(\beta, \psi) \in L^2(\Omega)$, pues cada componente pertenece a $L^2(\Omega)$. Así, recordemos que $g = (g_1, g_2, g_3)$. con lo cual, realizamos la formulación variacional, la cual está dada por

$$\int_{\Omega} \left(\frac{\partial g}{\partial t} - \bar{A}^*(t)g \right) \cdot \varphi \, dx = \int_{\Omega} V(\beta, \psi) \cdot \varphi \, dx$$

entonces, usando las condiciones de frontera del problema y definiendo la forma bilineal

$$\begin{aligned} a(t; g, \varphi) &= \int_{\Omega} [D\nabla g_1 \cdot \nabla \varphi_1 - (g_1 \bar{\sigma} + \bar{c}g_2) \cdot \nabla \varphi_1 - \rho g_1(1 - 2\bar{c})\varphi_1] \, dx \\ &\quad + \frac{1}{\rho} \int_{\Omega} \left[\sigma(g_3) : \nabla_s(\varphi_2) - g_1 f'_p(\bar{c}) \nabla \bar{c} \cdot \varphi_2 - f_p(\bar{c}) \nabla g_1 \cdot \varphi_2 \right] \, dx \\ &\quad - \int_{\Omega} g_2 \cdot \varphi_3 \, dx. \end{aligned}$$

tenemos el problema

$$\int_{\Omega} \frac{\partial g}{\partial t} \, dx + a(t; g, \varphi) = \int_{\Omega} V(\beta, \psi) \cdot \varphi^* \, dx$$

sujeto a las condiciones mostradas en (4.28). Luego, esta forma bilineal coincide con la expuesta en el Capítulo 3. Por lo tanto, es bilineal, continua y coerciva. En conclusión, usando el Teorema 3.2, tenemos que existe $g \in W(0, T)$. Y, además existe una constante $C > 0$ tal que

$$\|g\|_{W(0, T)} \leq C \|V(\beta, \psi^*)\|_{L^2(0, T; L^2(\Omega))}$$

Finalmente, para la solución del problema con las variables ζ, α solo tenemos que realizar nuevamente el cambio de variable aplicado. Lo cual, nos indica que $\zeta \in W(0, T)$ y $\alpha \in \bar{W}(0, T)$. ■

Capítulo 5

Conclusiones y recomendaciones

Dado que [8] trata el problema de manera numérica. No se hace mucho hincapié en los espacios de las soluciones que este problema pueda tener. Por tanto, en el presente trabajo, se consideró una linealización de una parte del sistema concerniente a las ecuaciones estado del problema. De esta manera, fue posible el análisis realizado. Más aún, podemos garantizar la existencia de solución para este problema en particular. Por tanto, podemos concluir que dicha existencia está ligada al parámetro ε , ya que la coercividad de la forma (4.4) depende de cuán grande sea este parámetro.

Dado que, el sistema restricción está conformado por un sistema de ecuaciones acoplado tanto para las ecuaciones de estado, como para el problema adjunto, estos fueron resueltos de manera independiente. Es decir, resolvíamos un sistema que tuviese las variables independiente, y procedíamos a resolver el otro sistema. Por tanto, fue necesaria realizar una investigación en la solución de este tipo de problemas. En especial, en el uso de tensores y como se trabaja con estos objetos con las operaciones habituales (integración y diferenciación) para así poder dar un sustento a los cálculos realizados.

En el presente trabajo se incentiva a que el análisis de problemas numéricos es muy importante, más aún en casos como el registro de imágenes médicas, pues nos ofrece la ventaja de conocer la existencia de soluciones incluso antes de proceder a la simulación numérica. Pero, sabemos que ciertos problemas (en especial los no lineales) no siempre se pueden resolver analíticamente. Por tanto, realizar un análisis al problema linealizado, nos da una guía de una aproximación de solución local.

Bibliografía

- [1] Anderson, A. R. y Chaplain, M. A. Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis. *Bulletin of mathematical biology*, 60(5):857–899, 1998.
- [2] Badiale, M. y Serra, E. *Semilinear Elliptic Equations for Beginners: Existence Results via the Variational Approach*. Springer Science & Business Media, 2010.
- [3] Brezis, H. y Brézis, H. *Functional analysis, Sobolev spaces and partial differential equations*, volume 2. Springer, 2011.
- [4] Ciarlet, P. G. *Linear and nonlinear functional analysis with applications*, volume 130. Siam, 2013.
- [5] Duckett, S. y De La Torre, J. *Pathology of the aging human nervous system*. Oxford University Press, 2001.
- [6] Evans, L. C. *Partial differential equations*, volume 19. American Mathematical Soc., 2010.
- [7] Habib, S., Molina-París, C., y Deisboeck, T. S. Complex dynamics of tumors: modeling an emerging brain tumor system with coupled reaction–diffusion equations. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 327(3-4):501–524, 2003.
- [8] Hogue, C., Davatzikos, C., y Biros, G. An image-driven parameter estimation problem for a reaction–diffusion glioma growth model with mass effects. *Journal of mathematical biology*, 56(6):793–825, 2008.
- [9] Lions, J. L. *Optimal Control of Systems Governed by Partial Differential Equations*, volume 171. Springer Berlin, Heidelberg, 1971.

- [10] Mang, A., Gholami, A., Davatzikos, C., y Biros, G. Pde-constrained optimization in medical image analysis. *Optimization and Engineering*, 19(3):765–812, 2018.
- [11] Max Roser, E. O.-O. y Ritchie, H. Life expectancy. *Our World in Data*, 2013. <https://ourworldindata.org/life-expectancy>.
- [12] Modersitzki, J. *FAIR: flexible algorithms for image registration*. SIAM, 2009.
- [13] Samaras, T. T. Longevity of specific populations. En Quah, S. R., editor, *International Encyclopedia of Public Health (Second Edition)*, págs. 464–468. Academic Press, Oxford, second edition edición, 2017.
- [14] Tröltzsch, F. *Optimal control of partial differential equations: theory, methods, and applications*, volume 112. American Mathematical Soc., 2010.