



**I
N
A
O
E**

**Método numérico iterativo eficiente para
solucionar el modelo de proliferación-invasión
de glioblastomas en el cerebro**

por

Sandra Indhavani García Mendoza

tesis presentada como cumplimiento parcial de los requisitos para
obtener al grado de

**Maestra en Ciencias con especialidad en Ciencias
Computacionales**

en el

Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica

Junio 2023,

Tonantzintla, Puebla

Asesorada por:

Dr. Julio César Pérez Sansalvador

Dr. Gustavo Rodríguez Gómez

Coordinación de Ciencias Computacionales

©INAOE 2023

Derechos Reservados

El autor otorga al INAOE el permiso de reproducir y
distribuir copia de esta tesis en su totalidad o en
partes mencionando la fuente



Índice general

1. Introducción	7
1.1. Motivación	8
1.2. Descripción del problema	10
1.3. Objetivos	10
1.4. Organización del documento	11
2. Marco teórico	13
2.1. Propiedades de matrices	13
2.2. Método de Diferencias Finitas	15
2.3. Discretización para espacio y tiempo	17
2.4. Métodos numéricos	20
2.4.1. Métodos directos	20
2.4.2. Métodos iterativos	22
2.5. Modelos de Poisson	25
2.6. Modelo de Proliferación-invasión	26

2.7. Modelos de crecimiento	27
2.8. Precondicionadores	28
2.8.1. Precondicionadores de factorización incompleta	29
3. Estado del arte	33
3.1. Modelo de Proliferación-invasión	33
4. Metodología para la solución del modelo	37
4.1. Estrategia de solución	37
4.2. Aplicación del método de Diferencias Finitas	38
4.3. Características del sistema algebraico	42
5. Resultados experimentales	45
5.1. Modelo de Poisson	46
5.2. Parámetros para el modelo de proliferación-invasión	49
5.3. Solución del modelo de Proliferación-Invasión de Glioblastomas	51
5.4. Tiempos de solución del modelo de proliferación - invasión de Glioblastomas	53
5.5. Gauss-Seidel y Gradiente Conjugado	56
5.6. Gradiente Conjugado y Gradiente Conjugado Precondicionado	61
Conclusiones	71
Bibliografía	74

Agradecimientos

Por el apoyo brindado para la realización de este trabajo, agradezco:

A mi familia, por la paciencia, apoyo y comprensión cuando debía dedicar tiempo a este proyecto. Por animarme a continuar, e inspirarme con su ejemplo cuando lo necesitaba.

A Alba Joselin, amiga con la que he coincidido en esta etapa de la vida, estoy contenta de haberle conocido y agradezco su apoyo durante la maestría.

Al Dr. Julio César Pérez Sansalvador por su paciencia y continua atención e interés para que desarrollará el trabajo que se expone en esta tesis. Al Dr. Gustavo Rodríguez Gómez por sus consejos y comentarios para mejorar en la explicación del trabajo desarrollado.

A mis revisores Dra. Lil María, Dr. Jesús García y al Dr. Nouredine por sus asertados comentarios para lograr un buen resultado del trabajo desarrollado y documentado.

Al Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México (LNS), perteneciente al padrón de laboratorios nacionales CONACYT, por los recursos computacionales, el apoyo y la asistencia técnica brindados.

Al CONACYT por haberme brindado el apoyo con la beca para la realización de la maestría.

Resumen

El modelo de proliferación-invasión de glioblastomas en el cerebro, representa el problema de salud en el que una población de células cancerosas ubicadas en el cerebro empiezan a crecer y expandirse afectando la salud del paciente. En este documento ha sido resuelto numéricamente dicho modelo representado con Ecuaciones Diferenciales Parciales (EDP). Utilizamos el método de Diferencias Finitas, como método de discretización, y diferentes métodos numéricos, como Descomposición LU, Gauss-Seidel y Gradiente Conjugado, de los cuales tomamos los tiempos que se tardan en resolver el sistema algebraico correspondiente. Al realizar la comparación de los tiempos de solución de cada caso, determinamos que métodos generan menor costo computacional. También, se propone utilizar una estrategia basada en el uso de un preconditionador que toma ventaja de las características del sistema de ecuaciones derivado de la discretización. El cual mejora los costos computacionales con respecto al tiempo de solución en relación a los otros métodos aplicados. Esto es de suma importancia debido a que se pueden realizar más simulaciones con diferentes parámetros en menor tiempo, y así servir de apoyo a expertos y tener una visión de diferentes escenarios posibles que puedan ocurrir con los glioblastomas.

Capítulo 1

Introducción

Las ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) o parciales (EDP) son una herramienta matemática muy utilizada para el modelado de diferentes fenómenos físicos, biológicos, de salud, económicos, etc. Debido a que mediante la manipulación de los parámetros y estudio del modelo podemos predecir el comportamiento del fenómeno estudiado. Un ejemplo en salud, es el modelo de proliferación-invasión de gliomas o glioblastomas [14], los cuales son un tipo de tumor de alto grado de malignidad que afecta el cerebro y/o la columna vertebral. Derivado de este modelo [14], existen algunos otros que han surgido de la necesidad de estudiar algunas otras características específicas sobre estos tumores, como el control del tumor mediante diferentes tratamientos médicos o el crecimiento de estos en diferentes periodos de tiempo. Por lo que una vez modelado el fenómeno con EDO o EDP se necesita estudiar el comportamiento de este mediante el análisis del modelo, solución o simulaciones.

Del modelo propuesto en [14], podemos encontrar trabajos donde únicamente se analiza el modelo, y otros donde se resuelve. Para resolver el modelo existen diferentes formas de hacerlo, como redes neuronales o métodos numéricos [18, 26]. Sin embargo, con métodos numéricos no se necesita un conjunto de entrenamiento como con redes neuronales, y en cuanto a costos computacionales se pueden reducir

al aplicar un método numérico adecuado al problema. Para la aplicación de un método numérico es necesario seguir una metodología. Primero, debemos discretizar el modelo, es decir, generar un sistema de ecuaciones algebraicas de la forma $A\mathbf{x} = \mathbf{b}$. Esto, lo logramos con métodos de discretización como elemento finito, diferencias finitas, u otro método de discretización. Luego, los sistemas de ecuaciones algebraicas se puede resolver mediante métodos numéricos clásicos, como eliminación gaussiana o descomposición LU, lo cual nos genera una solución que puede resultar computacionalmente costosa. Por otra parte, se puede aplicar algún método iterativo, como Gauss-Seidel o Gradiente Conjugado, adecuado para resolver el sistema algebraico que converja a una solución y sea computacionalmente menos costoso que cualquier otro método directo.

1.1. Motivación

El estudio de tumores en el cerebro ha tenido gran relevancia las últimas décadas [8, 13, 14, 15, 16]. Existen diferentes tipos de tumores con diferentes grados de malignidad, por lo mismo algunos son difíciles de tratar. Por ejemplo, los glioblastomas o gliomas, los cuales son clasificados con grado alto de malignidad, y resultan difíciles de combatir, debido a que afectan zonas circundantes a donde se desarrolla el tumor, y al momento de la “eliminación” del tumor pueden quedar residuos o algunas células cancerosas que más adelante desarrollen nuevamente el tumor [14, 17]. Por lo que, el estudio del problema no sólo se ha enfocado en la detección temprana de los tumores, sino también en el proceso de tratamiento.

Ciencias como la química y biología han realizado estudios para el tratamiento, pero también la física y matemática se ha involucrado en la investigación mediante el desarrollo y análisis de modelos como por ejemplo, los modelos de proliferación-invasión con y sin tratamiento mostrados en [27], los cuales están representados con ecuaciones diferenciales parciales. Estos modelos son representativos del problema

dado que se puede evaluar de forma cuantitativa la infiltración espacio-temporal del tumor. Debido a esto, algunos autores se han enfocado en hacer análisis y predicciones de los modelos (Ver [7, 15, 16]) para tener conocimiento sobre el comportamiento del glioblastoma una vez que se detecta y/o después de comenzar algún tratamiento.

Una opción para resolver el problema de proliferación-invasión de glioblastomas es utilizando métodos numéricos. Pues, teniendo una solución numérica al problema es posible hacer predicciones sobre la evolución de los glioblastomas, las cuales pueden servir de apoyo para los expertos y así, poder determinar o considerar tratamientos más adecuados o personalizados para los pacientes. Sin embargo, se han realizado pocos trabajos donde determinen una solución numérica [8, 9, 19, 25]. Debido a que, obtener una solución del sistemas de ecuaciones algebraicos, derivado de un modelo, mediante métodos numéricos clásicos es costoso computacionalmente, tanto en memoria como en tiempo de solución. Es decir, para resolver el sistema se necesitaría mucho espacio en memoria para almacenar los datos generados en cada paso de la solución, mientras que, para resolver el problema se llevaría demasiado tiempo de procesamiento del CPU. Por otra parte, los trabajos enfocados en el estudio de los modelos de proliferación-invasión con tratamiento de glioblastomas en el cerebro se han centrado en el análisis y predicciones de partes del modelo [7, 13, 15, 16]. Algunos otros autores han apostado por encontrar una solución numérica para algunos de los modelos tanto con o sin tratamiento [8, 9, 19, 23].

De estos últimos trabajos mencionados tenemos que [9, 23] resuelven el modelo de proliferación-invasión de glioblastomas utilizando métodos directos. El método de discretización [9] utilizado es diferencias finitas para el espacio y Euler hacia adelante para discretizar en el tiempo. Otro trabajo, [19] utiliza un método directo para la solución del modelo de proliferación-invasión de glioblastomas con tratamiento. Por otra parte, en [8] utilizan el método de diferencias finitas centralizadas como método de discretización para el modelo de proliferación-invasión de glioblastomas en el cerebro. Luego, resuelven el sistema de ecuaciones algebraicas utilizando el método

iterativo de Gauss-Seidel.

Mencionados los trabajos anteriores, detectamos que no se ha aplicado algún método iterativo para resolver el modelo de proliferación-invasión de glioblastomas en el cerebro. Sin embargo, consideramos que existen estrategias que podemos aplicar para resolver el mismo, pero con menos costo computacional.

1.2. Descripción del problema

Los métodos numéricos que ya han sido utilizados para solucionar el modelo de proliferación-invasión de glioblastomas en el cerebro tienen grado de complejidad de $O(n^3)$ [18], donde n es el número de pasos que se llevan a cabo al aplicar el algoritmo de algún método. Debido a que estos métodos manejan matrices, la complejidad en tiempo y espacio es alta. Una alternativa son los métodos iterativos, los cuales pueden reducir su costo computacional con respecto a los métodos directos, ya que las operaciones que se realizan dependen directamente de los resultados inmediatos anteriores. Por tanto, para lograr un costo computacional bajo y una buena aproximación a la solución, es posible utilizar una estrategia basada en métodos iterativos.

1.3. Objetivos

Objetivo general

Diseñar una estrategia numérica basada en métodos iterativos para solucionar eficientemente el modelo de proliferación-invasión de glioblastomas en el cerebro.

Objetivos específicos

- Obtener el sistema de ecuaciones algebraicas al aplicar el método de Diferencias

Finitas al modelo de proliferación-invasión de glioblastomas en el cerebro.

- Analizar la matriz de coeficientes para identificar sus propiedades.
- Diseñar una estrategia de convergencia con un método iterativo para resolver el sistema de ecuaciones algebraicas.

1.4. Organización del documento

En el capítulo 2, se describen los conceptos y temas a utilizar, como lo son el método de Diferencias Finitas, método numérico directo y método numérico iterativo. Además, presentamos los modelos que se utilizaron en el desarrollo de la tesis, como lo son: el modelo de Poisson, el cual sirvió de apoyo para el desarrollo de experimentos, y modelo de proliferación-invasión.

En el capítulo 3, mencionamos los trabajos que se han realizado sobre el análisis y solución del problema de proliferación-invasión de glioblastomas en el cerebro para diferentes modelos.

En el capítulo 4, describimos el proceso de solución de acuerdo a nuestra estrategia para resolver el modelo de proliferación-invasión de glioblastomas en el cerebro. Además, describimos los parámetros que se utilizaron para las simulaciones.

En el capítulo 5, mostramos los resultados sobre los tiempos de solución para el modelo de Poisson y el modelo de proliferación-invasión de glioblastomas en el cerebro. Estos tiempos vienen dados con los respectivos métodos numérico utilizados en cada caso. También, mostramos algunas de las simulaciones obtenidas.

Por último, en el capítulo 6, damos nuestras conclusiones, productos y trabajos a futuro que surgieron de este trabajo de tesis.

Capítulo 2

Marco teórico

2.1. Propiedades de matrices

En este apartado se muestran las definiciones sobre propiedades de las matrices que son utilizadas para determinar las características de la matriz que representa el sistema de ecuaciones algebraicas generado en el paso de discretización [11, 18].

Definición 1 La *transpuesta* de una matriz A , se escribe como A^T , es la matriz obtenida al escribir las columnas de A , como renglones. Es decir, si $A = [a_{ij}]$ es una matriz de $m \times n$, entonces $A^T = [b_{ij}]$ es la matriz de $n \times m$ donde $b_{ij} = a_{ji}$.

Definición 2 Se dice que una matriz A es simétrica si es igual a su transpuesta A^T . Es decir, $A = A^T$

A continuación se muestra la definición de la diagonal principal de una matriz [11]

Definición 3 Sea $A = [a_{ij}]$ una matriz cuadrada, es decir, una matriz que tiene el

mismo número de filas y columnas. La diagonal o diagonal principal de A consiste en los elementos con el mismo subíndice, es decir, $a_{11}, a_{22}, a_{33}, \dots, a_{nn}$.

En seguida, se muestra la definición de matriz identidad, para posteriormente, ver cuando se dice que A una matriz $n \times n$ cuadrada es invertible[11].

Definición 4 La **matriz identidad** $n \times n$, I_n , es la matriz de $n \times n$ con unos en la diagonal principal y ceros en otra parte. I_n se denota generalmente por I .

Por lo que, la definición de matriz invertible [11, 18] es la siguiente.

Definición 5 La matriz A de $n \times n$ es **invertible** si existe una matriz A^{-1} de $n \times n$ tal que

$$AA^{-1} = A^{-1}A = I.$$

En este caso la matriz A^{-1} se llama la **inversa** de A .

También es de suma importancia conocer cuando una matriz A es diagonalizable, para esto, se tiene el siguiente teorema [11].

Theorem 6 Sea A una matriz **diagonalizable** si y sólo si existe una matriz invertible D , tal que $D^{-1}AD$ es una matriz diagonal.

Ahora, se muestra la definición de matriz con diagonal estrictamente dominante [11, 18].

Definición 7 Se dice que la matriz A de $n \times n$ tiene **diagonal estrictamente dominante** si $|a_{ii}| > r_i$ para $i = 1, 2, \dots, n$, donde r_i está definido como

$$r_i = |a_{i1}| + |a_{i2}| + \dots + |a_{ii-1}| + |a_{ii+1}| + \dots + |a_{in}| = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n |a_{ij}|.$$

Por último, se menciona la definición de matriz definida positiva [11, 18].

Definición 8 Sea A una matriz real simétrica, es decir, $A^T = A$. Entonces, A se dice que es **definida positiva** si para todo vector \mathbf{u} en \mathbb{R}^n , tenemos que

$$\mathbf{u}^T A \mathbf{u} > 0.$$

Un tipo de matriz especial con la que se estará trabajando en este proyecto, es una **matriz rala** o **dispersa** (**sparse** en inglés), es decir una matriz que en la mayoría de sus entradas son cero [18].

2.2. Método de Diferencias Finitas

El método de Diferencias Finitas es un método de discretización que se utiliza para transformar el modelo de Ecuaciones Diferenciales Parciales (EDPs) en un sistema de ecuaciones algebraicas, el cual posteriormente puede ser resuelto con algún método numérico.

Para describir el método de Diferencias Finitas se ha utilizado la definición de la serie de Taylor [5], la cual se muestra a continuación [11].

Definición 9 Si f es infinitamente diferenciable en algún intervalo que contiene a x_0 , la serie

$$\sum_{i=0}^{\infty} \frac{f^{(i)}(x_0)}{i!} (x - x_0)^i \quad (2.1)$$

es llamada *Serie de Taylor de f en x_0* .

La serie de Taylor se trata de una aproximación de funciones mediante una serie de potencias o sumas de potencias enteras de polinomios, donde dicha suma se calcula a partir de las derivadas de la función para un determinado valor x_0 , con el objetivo de obtener un valor aproximado de una función en un determinado punto.

A partir de la definición anterior, si se desarrolla la serie de Taylor para $x_0 = x + h$ y $x_0 = x - h$ hasta la segunda derivada, se tiene,

$$f(x + h) = f(x) + f'(x)h + \frac{f''(x)}{2!}h^2 + \dots$$

$$f(x - h) = f(x) - f'(x)h + \frac{f''(x)}{2!}h^2 - \dots$$

Después, si el desarrollo de la función f en $x + h$ y $x - h$ anterior, lo truncamos hasta su primera derivada se tiene,

$$f(x + h) \cong f(x) + f'(x)h,$$

$$f(x - h) \cong f(x) - f'(x)h.$$

Mientras, que hasta la segunda derivada se tiene,

$$f(x + h) \cong f(x) + f'(x)h + \frac{f''(x)}{2!}h^2.$$

Si de esta última aproximación despejamos la segunda derivada de la función, es decir, $f''(x)$, obtenemos

$$f''(x) \cong \frac{1}{h^2} [f(x + h) - 2f(x) + f(x - h)].$$

El procedimiento anterior, muestra de manera general como se genera la aproximación con diferencias finitas.

Algo similar ocurre cuando se quiere aproximar las ecuaciones diferenciales parciales, a continuación se muestra como quedan, para una función u con derivadas parciales con respecto a x , y , y las segundas derivadas con respecto a xx , y yy .

$$u_x(x, y) \cong \frac{u(x + h, y) - u(x, y)}{h}$$

$$u_{xx}(x, y) \cong \frac{1}{h^2} [u(x + h, y) - 2u(x, y) + u(x - h, y)]$$

$$u_y(x, y) \cong \frac{u(x, y + k) - u(x, y)}{k}$$

$$u_{yy}(x, y) \cong \frac{1}{k^2} [u(x, y + k) - 2u(x, y) + u(x, y - k)]$$

Haciendo unos cambios en los sub-índices y considerando las definiciones anteriores de aproximaciones, para diferencias finitas centradas se pueden representar de la siguiente manera:

$$u(x, y) = u_{i,j},$$

$$u(x + h, y) = u_{i+1,j},$$

$$u(x - h, y) = u_{i-1,j},$$

$$u(x, y + k) = u_{i,j+1},$$

$$u(x, y - k) = u_{i,j-1},$$

$$u_x(x, y) = \frac{1}{2h} [u_{i+1,j} - u_{i-1,j}],$$

$$u_y(x, y) = \frac{1}{2k} [u_{i,j+1} - u_{i,j-1}],$$

$$u_{xx}(x, y) = \frac{1}{h^2} [u_{i+1,j} - 2u_{i,j} + u_{i-1,j}],$$

$$u_{yy}(x, y) = \frac{1}{k^2} [u_{i,j+1} - 2u_{i,j} + u_{i,j-1}].$$

Gráficamente, esto lo podemos ubicar como se muestra en la figura 2.1, lo cual se le conoce como la discretización de la malla sobre el espacio o región a trabajar.

2.3. Discretización para espacio y tiempo

El método de diferencias finitas es un método de discretización que transforma las ecuaciones diferenciales ordinarias o parciales en un sistema de ecuaciones algebraicas reemplazando las derivadas por sus aproximaciones.

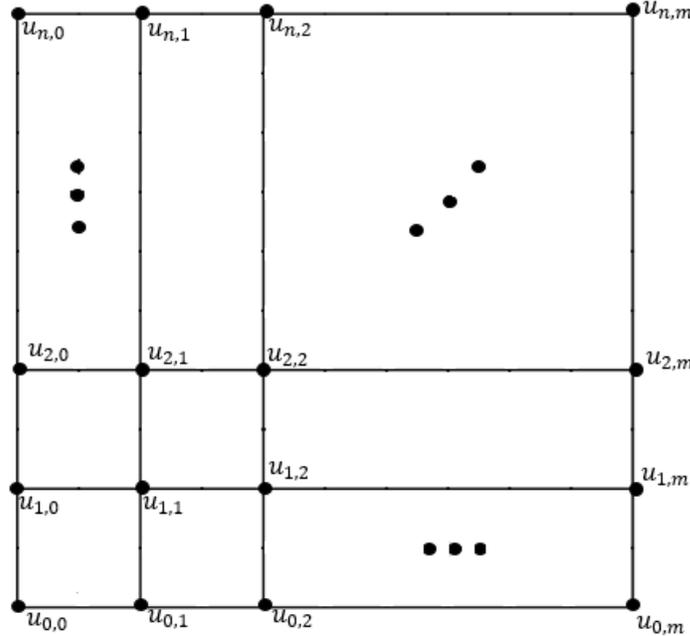


Figura 2.1: Malla de discretización del espacio a trabajar.

Así como podemos discretizar las ecuaciones con respecto al espacio, para el caso de las ecuaciones diferenciales ordinarias. También, se puede hacer una discretización con respecto al tiempo y espacio, para el caso de las ecuaciones diferenciales parciales.

Para este último caso, existen métodos de diferencias finitas explícito, los cuales consisten en la actualización de valores para el tiempo $k + 1$ utilizando los valores del paso del tiempo anterior k , para esto no hace falta resolver algún sistema, de manera general sólo se aplica la sustitución de valores. Por otra parte, se tiene el método de diferencias finitas implícito, los cuales consisten en que cada paso de tiempo se debe resolver un sistema de ecuaciones utilizando el resultado del paso de tiempo anterior, para esto además, existe un parámetro que puede ser ajustado de acuerdo al tamaño en el intervalo que se desee trabajar. Caso particular, cuando $\lambda = 0.5$, es decir, cuando se toma el promedio de dos diferencias centrales, se esta hablando del

método de Crank Nicolson [5].

La diferencia entre los dos tipos de métodos es que para el método de diferencias finitas explícito se debe cumplir una condición de estabilidad, además de que el paso del tiempo debe ser considerablemente pequeño. Mientras, que para el caso del método de diferencias finitas implícito, el tamaño de paso en el tiempo puede ser mayor que en el caso anterior [5].

Para el modelo de proliferación-invasión, que se trabaja en este proyecto, representado en (2.2) cuando se aplica el método de diferencias finitas explícito se tiene,

$$\begin{aligned} \frac{c_{i,j}^{k+1} - c_{i,j}^k}{\Delta t} = Dif \cdot \left(\frac{c_{i+1,j}^k - 2c_{i,j}^k + c_{i-1,j}^k}{\Delta x^2} \right. \\ \left. + \frac{c_{i,j+1}^k - 2c_{i,j}^k + c_{i,j-1}^k}{\Delta y^2} \right) + f_{i,j}^k - T_{i,j}^k. \end{aligned}$$

Donde Dif es la constante de difusión.

Mientras, que para el caso del método de diferencias finitas implícito, caso particular, el método de Crank-Nicolson, la discretización queda como,

$$\begin{aligned} \frac{c_{i,j}^{k+1} - c_{i,j}^k}{\Delta t} = Dif \cdot \left(\frac{c_{i+1,j}^{k+1} - 2c_{i,j}^{k+1} + c_{i-1,j}^{k+1}}{2\Delta x^2} \right. \\ \left. + \frac{c_{i,j+1}^{k+1} - 2c_{i,j}^{k+1} + c_{i,j-1}^{k+1}}{2\Delta y^2} + \frac{c_{i+1,j}^k - 2c_{i,j}^k + c_{i-1,j}^k}{2\Delta x^2} \right. \\ \left. + \frac{c_{i,j+1}^k - 2c_{i,j}^k + c_{i,j-1}^k}{2\Delta y^2} \right) + f_{i,j}^k - T_{i,j}^k. \end{aligned} \quad (2.2)$$

Para resolver el modelo de Proliferación-Invasión elegimos utilizar el método de diferencias finitas implícito debido a que no tenemos alguna condición que limite

la aplicación de este, además de que el paso de tiempo puede ser mayor, lo que es favorable para reducir el costo computacional. Adicional a esto, aplicando el método implícito se puede resolver el sistema algebraico con diferentes métodos numéricos que reducen aún más el costo computacional.

2.4. Métodos numéricos

Para resolver sistemas lineales o sistemas de ecuaciones algebraicas se pueden aplicar métodos numéricos, los cuales mediante evaluaciones numéricas podemos encontrar la solución a los sistemas o una aproximación dependiendo del método que se utilice. Para esto, los métodos numéricos se clasifican en métodos directos y métodos iterativos.

2.4.1. Métodos directos

Los métodos directos consisten en la factorización de la matriz de coeficientes e invertir los factores, por lo que requieren suficiente memoria para la realización de cálculos. Además, cuando se utiliza una estructura de datos matriciales dispersos se debe tener cuidado en el reordenar de las ecuaciones y las incógnitas para tener el control del llenado de las entradas distintas de cero durante el proceso de factorización [6]. Los métodos directos más utilizados se basan en la eliminación gaussiana. Estos métodos utilizan los elementos individuales de la matriz directamente, a través de operaciones matriciales como la factorización LU, QR o Cholesky. Es posible utilizar métodos directos para resolver ecuaciones lineales con un alto nivel de precisión, pero estos métodos pueden ser lentos cuando se trabaja en matrices grandes y dispersas [6].

En el pseudocódigo del algoritmo 1, se muestra el algoritmo del método de

Descomposición LU, es uno de los métodos numéricos utilizados para resolver el modelo de Proliferación-Invasión.

Algoritmo 1 Descomposición LU

Entrada: n , número de ecuaciones; A , la matriz de coeficientes del sistema.

Salida: L , matriz triangular inferior y U , matriz triangular superior

Sea $l_{1,1}$ y $u_{1,1}$ tal que $l_{1,1}u_{1,1} = a_{1,1}$.

si $l_{1,1}u_{1,1} = 0$ **entonces**

SALIDA ('factorización imposible');

PARAR.

para $j \leftarrow 2, n$ **hacer**

$$u_{i,j} = a_{1,j}/l_{1,1}$$

$$l_{j,1} = a_{j,1}/u_{1,1}.$$

para $i \leftarrow 2, n - 1$ **hacer**

Sea $l_{i,i}$ y $u_{i,i}$, tal que $l_{i,i}u_{i,i} = a_{i,i} - \sum_{k=1}^{i-1} l_{i,k}u_{k,i}$.

si $l_{i,i}u_{i,i} = 0$ **entonces**

SALIDA ('factorización imposible');

PARAR.

para $j \leftarrow i + 1, n$ **hacer**

$$u_{i,j} = \frac{1}{l_{i,i}} \left[a_{i,j} - \sum_{k=1}^{i-1} l_{i,k}u_{k,j} \right];$$

$$l_{j,i} = \frac{1}{u_{i,i}} \left[a_{j,i} - \sum_{k=1}^{i-1} l_{j,k}u_{k,i} \right];$$

Sea $l_{n,n}$ y $u_{n,n}$ tales que $l_{n,n}u_{n,n} = a_{n,n} - \sum_{k=1}^{n-1} l_{n,k}u_{k,n}$.

(Nota: Si $l_{i,j}u_{n,n} = 0$, entonces $A = LU$ pero A es singular.)

devolver $l_{i,j}$ para $j = 1, \dots, i$ e $i = 1, \dots, n$; $u_{i,j}$ para $j = i, \dots, n$ e $i = 1, \dots, n$;

PARAR.

2.4.2. Métodos iterativos

Por otra parte, los métodos iterativos generan una secuencia de vectores de soluciones aproximadas $\{\mathbf{x}^{(k)}\}$ que converge a una solución de la forma $\mathbf{x} = A^{-1}\mathbf{b}$ [4, 6]. Por lo general, la matriz A está involucrada solo en el contexto de la multiplicación matriz-vector y eso es lo que hace que este marco sea atractivo cuando A es grande y escasa. Los atributos críticos de un método iterativo incluyen la tasa de convergencia, la cantidad de cálculo por paso, el volumen de almacenamiento requerido y el patrón de acceso a la memoria [6].

Los métodos iterativos clásicos son Jacobi, Gauss-Seidel, sobre-relajación sucesiva y Chebyshev. Pero también, existen métodos basados en subespacios de Krylov, los cuales tienen éxito sólo si existe un preconditionador eficaz [6, 22, 24]. Para un problema dado $A\mathbf{x} = \mathbf{b}$, esto esencialmente requiere el diseño de una matriz M que tenga dos propiedades. Primero, debe capturar las propiedades claves de A , y luego, debe ser relativamente fácil resolver sistemas de la forma $M\mathbf{z} = \mathbf{r}$. Un ejemplo de un método iterativo es el método del gradiente conjugado, CG, que resuelve un sistema lineal con una matriz definida positiva simétrica [2, 22].

En el pseudocódigo del algoritmo 2, se muestra el algoritmo de Gauss-Seidel, el cual es uno de los métodos iterativos que se aplican para resolver el modelo de Proliferación-Invasión.

Otro de los métodos utilizados en la solución del problema de Proliferación-Invasión de Glioblastomas es el método del Gradiente Conjugado. Recordemos que el sistema que se resuelve es de la forma $A\mathbf{x} = \mathbf{b}$ y pseudocódigo del algoritmo utilizado se presenta en el algoritmo 3 (ver más [10]).

Algoritmo 2 Gauss-Seidel

Entrada: n , el número de ecuaciones. $a_{i,j}$ con $1 \leq i, j \leq n$, elementos de A . b_i con $1 \leq i \leq n$, elementos de \mathbf{b} . $X0_i$ con $1 \leq i \leq n$, elementos de $\mathbf{X0}$. TOL , la tolerancia. N , el número máximo de iteraciones.

Salida: \mathbf{X}' , la solución aproximada o el mensaje de que se rebasó el número de iteraciones.

$k \leftarrow 1$

mientras $k \leq N$ **hacer**

para $i \leftarrow 1, n$ **hacer**

$$x_i = \frac{-\sum_{j=1}^{i-1} a_{i,j}x_j - \sum_{j=i+1}^n a_{i,j}X0_j + b_i}{a_{i,i}}$$

si $\|\mathbf{x} - \mathbf{X0}\| < TOL$ **entonces devolver** $\mathbf{x} = x_1, \dots, x_n$

PARAR.

$k \leftarrow k + 1$

para $i \leftarrow 1, n$ **hacer** $X0_i = x_i$

devolver 'Número máximo de iteraciones excedido' (Procedimiento terminado sin éxito).

PARAR.

Algoritmo 3 Gradiente Conjugado

Entrada: \mathbf{x} , un vector inicial; \mathbf{b} , vector del lado derecho; A matriz de coeficientes del sistema; TOL , tolerancia; N , el número máximo de iteraciones.

Salida: \mathbf{x} , el vector solución.

$$\mathbf{r} \leftarrow \mathbf{b} - A\mathbf{x}$$

$$\rho_0 \leftarrow \|\mathbf{r}\|_2^2$$

$$k \leftarrow 1$$

mientras $\sqrt{\rho_{k-1}} > TOL\|\mathbf{b}\|_2$ y $k < N$ **hacer**

si $k = 1$ **entonces** $\mathbf{p} = \mathbf{r}$

si no $\beta = \rho_{k-1}/\rho_{k-2}$ y $\mathbf{p} = \mathbf{r} + \beta\mathbf{p}$

$$\boldsymbol{\omega} \leftarrow A\mathbf{p}$$

$$\alpha \leftarrow \rho_{k-1}/\mathbf{p}^T\boldsymbol{\omega}$$

$$\mathbf{x} \leftarrow \mathbf{x} + \alpha\mathbf{p}$$

$$\mathbf{r} \leftarrow \mathbf{r} - \alpha\boldsymbol{\omega}$$

$$\rho \leftarrow \|\mathbf{r}\|_2^2$$

$$k \leftarrow k + 1$$

2.5. Modelos de Poisson

Los modelos de Poisson en 2D y 3D se utilizaron como modelos auxiliares para aplicar el proceso de solución que se propone para resolver el modelo de Proliferación-Invasión. Esto debido a que para el modelo de Poisson se conoce la solución exacta y así, se puede comprobar la eficacia de los métodos que se aplican al modelo de proliferación-invasión de glioblastomas en el cerebro.

El modelo de Poisson está representado por una ecuación en derivadas parciales que comúnmente aparece de forma natural en el estudio de diversos problemas físicos, por ejemplo, en problemas de difusión de calor, y de energía potencial [18].

La ecuación de Poisson de forma general se define como:

$$\nabla^2\phi = f; \tag{2.3}$$

donde $\nabla^2\phi$ es el laplaciano de la función ϕ y está definido como la suma de las segundas derivadas parciales con respecto a cada variable; f, ϕ son funciones definidas en los números reales o complejos, en el área a trabajar Ω considerando su frontera $\partial\Omega$.

2.6. Modelo de Proliferación-invasión

Las ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) o parciales (EDP) son una herramienta matemática utilizada para el modelado de diferentes fenómenos físicos, biológicos, de salud, económicos, etc. Ya que mediante la manipulación de los parámetros podemos predecir el comportamiento del fenómeno estudiado. Ejemplo de esto, es el modelo de proliferación-invasión de Gliomas o Glioblastomas [14]¹. El modelo de manera general es

$$\frac{\partial c(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = Dif \cdot \nabla^2 c(\mathbf{x}, t) + f(c(\mathbf{x}, t)). \quad (2.4)$$

Donde $c(\mathbf{x}, t)$ representa la densidad de las células cancerosas. Dif es el coeficiente de difusión. $f(c(\mathbf{x}, t))$ representa el crecimiento del tumor.

Hay que tener presente que ese modelo en (2.4) está en su forma general. Pues la función f puede ser considerada como crecimiento exponencial, logístico o de Gompertz, la elección va de acuerdo a lo que se desee estudiar del problema.

Por otra parte, es de suma importancia mencionar que si se quiere estudiar el modelo de proliferación-invasión de glioblastomas aplicando algún tratamiento, a la ecuación (2.4) se le agrega un término $T(c(\mathbf{x}, t))$ la cual es la función que representa el tratamiento aplicado para su control. Esta función T puede representar diferentes tratamientos como la Quimioterapia, Radioterapia o Cirugía [27]. Agregando este último término el modelo queda representado como,

$$\frac{\partial c(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = Dif \cdot \nabla^2 c(\mathbf{x}, t) + f(c(\mathbf{x}, t)) - T(c(\mathbf{x}, t)). \quad (2.5)$$

¹Los glioblastomas son un tipo de tumor que afecta el cerebro y/o la columna vertebral

2.7. Modelos de crecimiento

Los modelos de crecimiento se han desarrollado para entender cuál es el comportamiento de distintas especies. Por lo que sus orígenes los encontramos en la descripción de poblaciones en ecología o biología. Sin embargo, como los modelos también sirven para describir el desarrollo de otros fenómenos que tienen comportamiento similar al de especies ecológicas, también se aplican en estos modelos.

Si consideramos a $p(t)$ la población de una especie dada en el tiempo t y a la diferencia entre sus tasas de natalidad y de mortalidad. Si esta población está aislada, es decir, si no existe migración, entonces dp/dt , la tasa de variación o cambio de la población es igual a $ap(t)$, luego

$$\frac{dp(t)}{dt} = ap(t). \quad (2.6)$$

A este modelo se le conoce como modelo exponencial. Este modelo es aplicado para periodos cortos de tiempo o cuando se sabe que el comportamiento de su crecimiento es exponencial, en la vida real pocos fenómenos tienen ese comportamiento. En el caso de periodos largos o cuando se conoce que existen limitantes al crecimiento de una población utilizamos otro modelo llamado logístico.

Al modelo (2.6) se le agrega un término que modela el límite de competencia que existe entre los individuos de la población, por espacio, alimento o algún otro recurso vital para sobrevivir. El término agregado es $-bp^2$, donde b es una constante, y p^2 es el promedio estadístico del número de encuentros de individuos por unidad de tiempo [3]. Así, el modelo que como:

$$\frac{dp}{dt} = ap - bp^2. \quad (2.7)$$

Existe otro tipo de modelo de crecimiento como el de Gompertz, el cual pertenece a la familia de curvas sigmoideas, o bien conocidas como curvas en su forma S. Su nombre procede del matemático Benjamin Gompertz, el cual utiliza la curva para describir el comportamiento de la mortalidad humana. El modelo logístico y el de Gompertz presentan un carácter de crecimiento similar aunque existen matices que los diferencian, por ejemplo, sus puntos de inflexión [21]. El modelo de Gompertz tiene la siguiente forma:

$$\frac{dp(t)}{dt} = a \log\left(\frac{K}{p(t)}\right) p(t). \quad (2.8)$$

2.8. Precondicionadores

Un preconditionador M es una matriz auxiliar de una matriz A para resolver sistemas algebraicos que generan matrices *sparse*. Además, la tasa de convergencia de los métodos iterativos depende de las propiedades espectrales de la matriz de coeficientes. Entonces, uno puede intentar transformar el sistema lineal en uno equivalente en el sentido de que tiene la misma solución, pero sus propiedades espectrales son más favorables. Un preconditionador es una matriz que efectúa tal transformación. Por ejemplo, si una matriz M se aproxima de alguna manera a la matriz de coeficientes A , el sistema transformado

$$M^{-1}A\mathbf{x} = M^{-1}\mathbf{b} \quad (2.9)$$

tiene la misma solución que el sistema original $A\mathbf{x} = \mathbf{b}$, pero las propiedades espectrales de su matriz de coeficientes $M^{-1}A$ pueden ser más favorables.

Dado que el uso de un preconditionador en un método iterativo genera un costo adicional, tanto inicialmente para la configuración como por iteración para aplicarlo, existe una compensación entre el costo de construir y aplicar el preconditionador y la ganancia en la velocidad de convergencia. La mayoría de los preconditionadores toman en su aplicación una cantidad de trabajo proporcional al número de variables. Esto implica que multiplican el trabajo por iteración por un factor constante. Por otro lado, el número de iteraciones en función del tamaño de la matriz generalmente solo mejora con una constante. Ciertos preconditionadores son capaces de mejorar esta situación, más notablemente las factorizaciones incompletas modificadas y los preconditionadores basados en técnicas de redes múltiples [1].

2.8.1. Precondicionadores de factorización incompleta

Se le llama factorización incompleta cuando durante el proceso de factorización se han ignorado ciertos elementos de relleno, elementos distintos de cero en la factorización en posiciones donde la matriz original tenía un cero. Tal preconditionador se da entonces en forma factorizada $M = LU$ con L inferior y U superior triangular. La eficacia del preconditionador depende de qué tan bien M^{-1} se aproxime a A^{-1} .

Las factorizaciones incompletas son preconditionadores, para los cuales existe una etapa de creación no trivial. Estas pueden fallar (intento de división por pivote cero) o dar como resultado matrices indefinidas (pivotes negativos) incluso si se garantiza que existe la factorización completa de la misma matriz y produce una matriz definida positiva. Se garantiza que existe una factorización incompleta para muchas estrategias de factorización si la matriz original es una matriz M , preconditionador. En los casos en que los pivotes son cero o negativos, se han propuesto estrategias como sustituir un número positivo arbitrario, o reiniciar la factorización en $A + I$ por algún valor positivo [1].

Las factorizaciones incompletas se pueden dar de varias formas. Si $M = LU$

(con matrices triangulares no singulares L y U), la resolución de un sistema se realiza de la manera habitual, pero a menudo se dan factorizaciones incompletas como $M = (D + L)D^{-1}(D + U)$ (con D diagonal, y L y U ahora son matrices estrictamente triangulares, determinadas a través del proceso de factorización). En ese caso, uno podría usar cualquiera de las siguientes formulaciones equivalentes para $M\mathbf{x} = \mathbf{y}$ [1]:

$$(D + L)\mathbf{z} = \mathbf{y}, (I + D - 1U)\mathbf{x} = \mathbf{z}$$

o

$$(I + LD - 1)\mathbf{z} = \mathbf{y}, (D + U)\mathbf{x} = \mathbf{z}.$$

Para resolver un sistema de ecuaciones algebraicas de la forma $A\mathbf{x} = \mathbf{b}$ dada la matriz de preconditionamiento M^{-1} y la aproximación inicial $\mathbf{x}^{(0)}$ aplicamos el algoritmo del método del Gradiente Conjugado Precondicionado como se describe en el pseudocódigo del algoritmo 4 (ver más [10]).

Algoritmo 4 Gradiente Conjugado Precondicionado

Entrada: \mathbf{x} , un vector inicial; \mathbf{b} , vector del lado derecho; A matriz de coeficientes del sistema; M el precodicionador; TOL , tolerancia; N , el número máximo de iteraciones.

Salida: \mathbf{x} , el vector solución.

$$\mathbf{r} \leftarrow \mathbf{b} - A\mathbf{x}$$

$$\rho_0 \leftarrow \|\mathbf{r}\|_2^2$$

$$k \leftarrow 1$$

mientras $\sqrt{\rho_{k-1}} > TOL\|\mathbf{b}\|_2$ y $k < N$ **hacer**

$$\mathbf{z} \leftarrow M\mathbf{r}$$

$$\tau_{k-1} \leftarrow \mathbf{z}^T \mathbf{r}$$

si $k = 1$ **entonces** $\beta = 0$ y $\mathbf{p} = \mathbf{z}$

si no $\beta = \tau_{k-1}/\tau_{k-2}$ y $\mathbf{p} = \mathbf{z} + \beta\mathbf{p}$

$$\omega \leftarrow A\mathbf{p}$$

$$\alpha \leftarrow \tau_{k-1}/\mathbf{p}^T \omega$$

$$\mathbf{x} \leftarrow \mathbf{x} + \alpha\mathbf{p}$$

$$\mathbf{r} \leftarrow \mathbf{r} - \alpha\omega$$

$$\rho_k \leftarrow \mathbf{r}^T \mathbf{r}$$

$$k \leftarrow k + 1$$

Capítulo 3

Estado del arte

3.1. Modelo de Proliferación-invasión

Se han revisado trabajos sobre el modelo de proliferación - invasión de glioblastomas, en donde algunos autores realizan un análisis cualitativo del modelo. Mientras, que otros autores buscan la solución con métodos numéricos, dando prioridad al uso de métodos directos.

En [27] se presenta un resumen de algunos modelos de tumores en el cerebro. Los modelos presentados están diseñados con diferentes herramientas matemáticas como lo son: ecuaciones diferenciales ordinarias y parciales, ecuaciones algebraicas, modelos estocásticos y modelos deterministas. Dado el enfoque del trabajo a realizar, nos hemos enfocado en aquellos modelos con ecuaciones diferenciales parciales.

Las ecuaciones diferenciales parciales son adecuadas para modelar este tipo de fenómenos, pues a través de la ubicación del tumor en tiempo y espacio se puede estudiar el comportamiento de este para tiempos posteriores. Realizar este tipo de estudios puede servir de apoyo a expertos para que pueda determinar el mejor tratamiento para el paciente y tener los mejores resultados, en cuanto a su salud.

El modelo se ha estudiado en diferentes dimensiones del espacio. Hay autores que lo manejan en una dimensión (ver [16]), y lo que realizan es buscar una solución y analizar el modelo. Algunos otros autores, consideran el estudio del modelo en dos dimensiones (ver [13]). Mientras que, en la mayoría de los casos los autores trabajan con la variable \mathbf{x} en tres dimensiones, es decir, en \mathbb{R}^3 (ver [19], [9], [7], [20], [23], [15], [8]).

El primer modelo planteado sobre este problema fue propuesto por Murray en [14], donde el crecimiento del tumor se representa con una función exponencial. Sin embargo, algunos autores han trabajado con el mismo modelo, pero con función de crecimiento del tumor diferente. Por esto, se ha planteado un modelo general representado como:

$$\frac{\partial c(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = Dif \cdot \nabla^2 c(\mathbf{x}, t) + f(c(\mathbf{x}, t)) \quad (3.1)$$

donde $c(\mathbf{x}, t)$ representa la densidad de las células cancerosas, Dif es el coeficiente de difusión, ∇^2 es el operador Laplaciano y $f(c(\mathbf{x}, t))$ modela el crecimiento del tumor. Como ya se mencionó una de las funciones que se ha aplicado para el crecimiento es la función exponencial, tal como lo realizan en [8], [15]. Por otro lado, se tiene que algunos autores han utilizado la función de crecimiento logístico, tal como en el caso de [20], [16], [19], [9], [23], [13], [7].

Existen algunos otros aspectos que se han considerado al trabajar con modelos de Proliferación-Invasión de glioblastomas. Por ejemplo, para modelar la velocidad con la que se propaga el tumor en la zona afectada, han utilizado la ecuación (3.2), donde ρ es la tasa de crecimiento constante.

$$v = 2\sqrt{Dif \cdot \rho}. \quad (3.2)$$

Por otra parte, la ecuación (3.3) representa la probabilidad de sobrevivencia de las células cancerosas, en esta ecuación α y β son parámetros de sensibilidad

de radio y *Dose* respresenta la dosis aplicada, como por ejemplo las aplicadas en radioterapia.

$$Surv = e^{-(\alpha \cdot Dose + \beta \cdot Dose^2)} \quad (3.3)$$

En [27], también encontramos algunos modelos donde a la ecuación (3.1) agrega un factor que representa los posibles tratamientos para combatir los glioblastomas. Como en la ecuación (3.4) donde el término agregado $k_d \cdot c(\mathbf{x}, t)$ modela el efecto obtenido por un tratamiento farmacológico. Mientras, que en la ecuación (3.5), con el término agregado $(1 - Surv) \cdot f(c(\mathbf{x}, t))$ se espera estimar como influye la radioterapia al crecimiento de los glioblastomas. Por último, para estimar los efectos provocados por la cirugía tenemos el término $G(\mathbf{x}, t)$ que se agrega a la ecuación (3.1), dando como resultado el modelo (3.6).

$$\frac{\partial c(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = Dif \cdot \nabla^2 c(\mathbf{x}, t) + f(c(\mathbf{x}, t)) - k_d \cdot c(\mathbf{x}, t) \quad (3.4)$$

$$\frac{\partial c(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = Dif \cdot \nabla^2 c(\mathbf{x}, t) + f(c(\mathbf{x}, t)) - (1 - Surv) \cdot f(c(\mathbf{x}, t)) \quad (3.5)$$

$$\frac{\partial c(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = Dif \cdot \nabla^2 c(\mathbf{x}, t) + f(c(\mathbf{x}, t)) - G(\mathbf{x}, t) \quad (3.6)$$

En relación a los trabajos realizados con el modelo de Proliferación-Invasión de Glioblastomas en el cerebro modelado con ecuaciones diferenciales parciales obtuivimos la Tabla 3.1. En donde se puede observar que Swanson et al. 2008, Murray 2012, Neufeld et al. 2017, Weis et al. 2013, Hussain et al. 2017, Jaroudi et al. 2020 han trabajado sobre el modelo (3.1) y su estudio se ha centrado en el análisis del modelo y simulaciones sobre algunos aspectos de este, como lo han sido el crecimiento del tumor o sobrevivencia de células cancerosas después de algún tratamiento, para quienes han utilizado el modelo (3.5) como Hathout et al. 2016, Moshtaghi-Kashanian et al. 2020, Rockne et al. 2010.

También, se puede observar que Rockne et al. 2010 ha utilizado métodos directos para resolver el modelo de proliferación-invasión de glioblastomas con tratamiento. Mientras que, Weis et al. 2013 y Jaroudi et al. 2020 han utilizado métodos directos para resolver el modelo (3.1). Y cabe resaltar que, Hussain et al. 2017 ha sido el único en utilizar métodos iterativos para resolver el modelo (3.1). En cualquiera de los casos se mencionan los métodos de discretización que utilizan para obtener un sistema de ecuaciones algebraicas, los cuales han sido diferencias finitas, elemento finito y método de líneas. Para todos estos últimos trabajos mencionados se han realizado simulaciones con la solución del problema para diferentes periodos de tiempo.

Trabajo	Modelo	Análisis del modelo	Simulaciones del modelo	Método Directo	Método Iterativo
Swanson et al. 2008	(3.1)	✓	-	-	-
Murray 2012	(3.1)	✓	-	-	-
Hathout et al. 2016	(3.5)	✓	-	-	-
Neufeld et al. 2017	(3.1)	✓	-	-	-
Moshtaghi-Kashanian et al. 2020	(3.5)	✓	-	-	-
Rockne et al. 2010	(3.5)	-	✓	✓	-
Weis et al. 2013	(3.1)	-	✓	✓	-
Hussain et al. 2017	(3.1)	-	✓	-	✓
Jaroudi et al. 2020	(3.1)	✓	✓	✓	-

Tabla 3.1: Modelos de Proliferación-Invasión de tumores en el cerebro con ecuaciones diferenciales parciales.

Capítulo 4

Metodología para la solución del modelo

En este capítulo se describe el trabajo realizado sobre la discretización del modelo y análisis del sistema algebraico generado para la planeación de la estrategia eficaz y eficiente que nos ayude a la solución del modelo de proliferación-invasión de glioblastomas en el cerebro.

4.1. Estrategia de solución

Para resolver el modelo de proliferación-invasión de glioblastomas en el cerebro, seguimos el método de solución (como se muestra en la figura 4.1) que consta de dos etapas principales, la discretización del modelo y la solución del sistema algebraico generado en la etapa anterior.

Dado el modelo en Ecuaciones Diferenciales Parciales (EDP), aplicamos un método de discretización para transformar el modelo en EDP a un sistema de ecuaciones algebraicas, el cual tiene la forma $A\mathbf{c} = \mathbf{b}$, donde A es la matriz de coeficientes, \mathbf{c} es un vector de variables, y \mathbf{b} , el vector de valores conocidos. Para el caso particular de este trabajo, se utilizó el método de Crank Nicolson.

La matriz A , del sistema generado en la discretización, se analiza para determinar las características con las que cuenta y determinar el o los métodos iterativos que se pueden aplicar para la solución del sistema $A\mathbf{c} = \mathbf{b}$.

Una vez identificado el o los métodos que se pueden aplicar, la siguiente etapa del proceso de solución consta de la aplicación de los métodos numéricos. Para el caso particular de este trabajo se aplicaron: el método de Descomposición LU, como método directo; mientras, que como método iterativo se aplicó el método de Jacobi (sólo para el modelo de Poisson), el método de Gauss-Seidel, Gradiente Conjugado y Gradiente Conjugado Precondicionado (para el modelo de proliferación-invasión de glioblastomas en el cerebro). Los resultados de la solución y tiempos de ejecución se muestran en el siguiente capítulo.

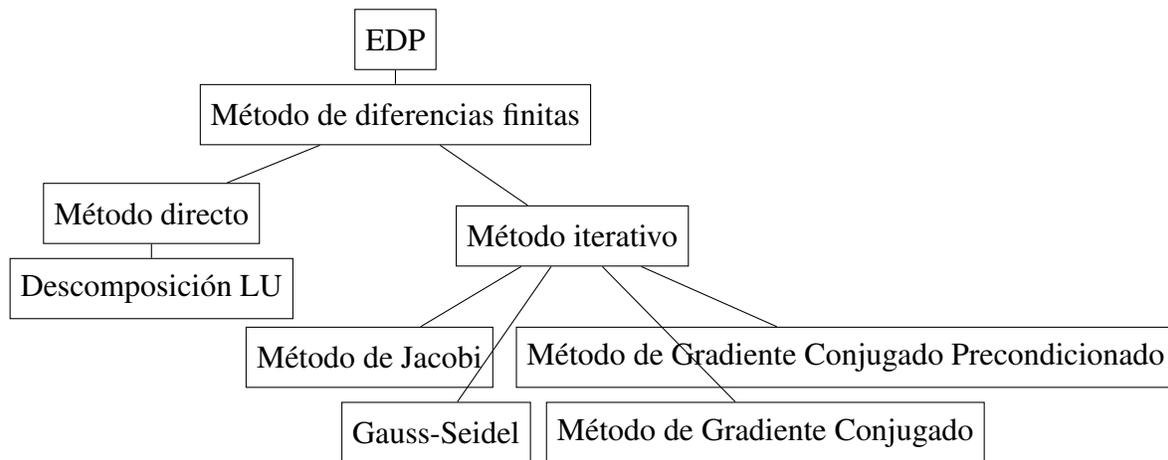


Figura 4.1: Método de solución del modelo con EDP utilizando métodos numéricos

4.2. Aplicación del método de Diferencias Finitas

Para la aplicación del método de discretización de Crank Nicolson al modelo de proliferación-invasión de glioblastomas en el cerebro (2.4) se sigue el procedimiento

que se describe a continuación.

Reescribiendo el modelo (2.4) con sus condiciones de frontera e iniciales respectivamente, se tiene

$$\frac{\partial c}{\partial t} = Dif \cdot \left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} \right) + f \quad (4.1)$$

en $\Omega \in [0, N] \times [0, N]$.

$$\begin{aligned} c(0, y, t) &= a_1(t), \\ c(N, y, t) &= b_1(t), \\ c(x, 0, t) &= a_2(t), \\ c(x, N, t) &= b_2(t), \end{aligned} \quad (4.2)$$

$$c(x, y, 0) = h(x, y). \quad (4.3)$$

De acuerdo a las definiciones de Diferencias Finitas vistas en la sección 2, si sustituimos las derivadas parciales por sus aproximaciones tanto en tiempo, como en espacio, obtenemos

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{1}{\Delta t} (c(x, u, t + \Delta t) - c(x, y, t)) = \frac{1}{\Delta t} (c_{i,j}^{k+1} - c_{i,j}^k), \quad (4.4)$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} &= \frac{1}{2\Delta x^2} [c(x + \Delta x, y, t + \Delta t) - 2c(x, y, t + \Delta t) + c(x - \Delta x, y, t + \Delta t)] \\
&+ \frac{1}{2\Delta x^2} [c(x + \Delta x, y, t) - 2c(x, y, t) + c(x - \Delta x, y, t)] \\
&= \frac{1}{2\Delta x^2} [c_{i+1,j}^{k+1} - 2c_{i,j}^{k+1} + c_{i-1,j}^{k+1}] + \frac{1}{2\Delta x^2} [c_{i+1,j}^k - 2c_{i,j}^k + c_{i-1,j}^k],
\end{aligned} \tag{4.5}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial^2 c}{\partial y^2} &= \frac{1}{2\Delta y^2} [c(x, y + \Delta y, t + \Delta t) - 2c(x, y, t + \Delta t) + c(x, y - \Delta y, t + \Delta t)] \\
&+ \frac{1}{2\Delta y^2} [c(x, y + \Delta y, t) - 2c(x, y, t) + c(x, y - \Delta y, t)] \\
&= \frac{1}{2\Delta y^2} [c_{i,j+1}^{k+1} - 2c_{i,j}^{k+1} + c_{i,j-1}^{k+1}] + \frac{1}{2\Delta y^2} [c_{i,j+1}^k - 2c_{i,j}^k + c_{i,j-1}^k].
\end{aligned} \tag{4.6}$$

Sustituyendo (4.4), (4.5) y (4.6) en (4.1), tenemos

$$\begin{aligned}
\frac{1}{\Delta t} (c_{i,j}^{k+1} - c_{i,j}^k) &= Dif \cdot \left[\frac{1}{2\Delta x^2} (c_{i+1,j}^{k+1} - 2c_{i,j}^{k+1} + c_{i-1,j}^{k+1}) + \frac{1}{2\Delta x^2} (c_{i+1,j}^k - 2c_{i,j}^k + c_{i-1,j}^k) \right. \\
&\quad \left. + \frac{1}{2\Delta y^2} (c_{i,j+1}^{k+1} - 2c_{i,j}^{k+1} + c_{i,j-1}^{k+1}) + \frac{1}{2\Delta y^2} (c_{i,j+1}^k - 2c_{i,j}^k + c_{i,j-1}^k) \right] + f_{i,j}^k,
\end{aligned}$$

o bien,

$$\begin{aligned}
\frac{1}{\Delta t} c_{i,j}^{k+1} - \frac{1}{\Delta t} c_{i,j}^k &= \frac{Dif}{2\Delta x^2} c_{i+1,j}^{k+1} - \frac{Dif}{\Delta x^2} c_{i,j}^{k+1} + \frac{Dif}{2\Delta x^2} c_{i-1,j}^{k+1} + \frac{Dif}{2\Delta x^2} c_{i+1,j}^k - \frac{Dif}{\Delta x^2} c_{i,j}^k \\
&+ \frac{Dif}{2\Delta x^2} c_{i-1,j}^k + \frac{Dif}{2\Delta y^2} c_{i,j+1}^{k+1} - \frac{Dif}{\Delta y^2} c_{i,j}^{k+1} + \frac{Dif}{2\Delta y^2} c_{i,j-1}^{k+1} \\
&+ \frac{Dif}{2\Delta y^2} c_{i,j+1}^k - \frac{Dif}{\Delta y^2} c_{i,j}^k + \frac{Dif}{2\Delta y^2} c_{i,j-1}^k + f_{i,j}^k.
\end{aligned}$$

Si movemos al lado izquierdo los valores para $k + 1$ y del lado derecho a los valores para k , tenemos

$$\begin{aligned}
& \frac{1}{\Delta t} c_{i,j}^{k+1} - \frac{Dif}{2\Delta x^2} c_{i+1,j}^{k+1} + \frac{Dif}{\Delta x^2} c_{i,j}^{k+1} - \frac{Dif}{2\Delta x^2} c_{i-1,j}^{k+1} - \frac{Dif}{2\Delta y^2} c_{i,j+1}^{k+1} + \frac{Dif}{\Delta y^2} c_{i,j}^{k+1} - \frac{Dif}{2\Delta y^2} c_{i,j-1}^{k+1} \\
&= \frac{1}{\Delta t} c_{i,j}^k + \frac{Dif}{2\Delta x^2} c_{i+1,j}^k - \frac{Dif}{\Delta x^2} c_{i,j}^k + \frac{Dif}{2\Delta x^2} c_{i-1,j}^k + \frac{Dif}{2\Delta y^2} c_{i,j+1}^k - \frac{Dif}{\Delta y^2} c_{i,j}^k + \frac{Dif}{2\Delta y^2} c_{i,j-1}^k + f_{i,j}^k, \\
& - \frac{Dif}{2\Delta x^2} c_{i-1,j}^{k+1} - \frac{Dif}{2\Delta y^2} c_{i,j-1}^{k+1} + \frac{1}{\Delta t} c_{i,j}^{k+1} + \frac{Dif}{\Delta x^2} c_{i,j}^{k+1} + \frac{Dif}{\Delta y^2} c_{i,j}^{k+1} - \frac{Dif}{2\Delta x^2} c_{i+1,j}^{k+1} - \frac{Dif}{2\Delta y^2} c_{i,j+1}^{k+1} \\
&= \frac{Dif}{2\Delta x^2} c_{i-1,j}^k + \frac{Dif}{2\Delta y^2} c_{i,j-1}^k + \frac{1}{\Delta t} c_{i,j}^k - \frac{Dif}{\Delta x^2} c_{i,j}^k - \frac{Dif}{\Delta y^2} c_{i,j}^k + \frac{Dif}{2\Delta x^2} c_{i+1,j}^k + \frac{Dif}{2\Delta y^2} c_{i,j+1}^k + f_{i,j}^k.
\end{aligned}$$

Multiplicando por Δt , tenemos

$$\begin{aligned}
& - \frac{Dif \cdot \Delta t}{2\Delta x^2} c_{i-1,j}^{k+1} - \frac{Dif \cdot \Delta t}{2\Delta y^2} c_{i,j-1}^{k+1} + c_{i,j}^{k+1} + \frac{Dif \cdot \Delta t}{\Delta x^2} c_{i,j}^{k+1} + \frac{Dif \cdot \Delta t}{\Delta y^2} c_{i,j}^{k+1} \\
& - \frac{Dif \cdot \Delta t}{2\Delta x^2} c_{i+1,j}^{k+1} - \frac{Dif \cdot \Delta t}{2\Delta y^2} c_{i,j+1}^{k+1} = \frac{Dif \cdot \Delta t}{2\Delta x^2} c_{i-1,j}^k + \frac{Dif \cdot \Delta t}{2\Delta y^2} c_{i,j-1}^k + c_{i,j}^k - \frac{Dif \cdot \Delta t}{\Delta x^2} c_{i,j}^k \\
& - \frac{Dif \cdot \Delta t}{\Delta y^2} c_{i,j}^k + \frac{Dif \cdot \Delta t}{2\Delta x^2} c_{i+1,j}^k + \frac{Dif \cdot \Delta t}{2\Delta y^2} c_{i,j+1}^k + \Delta t \cdot f_{i,j}^k.
\end{aligned}$$

De aquí en adelante, consideremos que $\Delta x^2 = \Delta y^2$, y $r = \frac{Dif \cdot \Delta t}{\Delta x^2}$. Entonces,

$$\begin{aligned}
& - \frac{r}{2} c_{i-1,j}^{k+1} - \frac{r}{2} c_{i,j-1}^{k+1} + c_{i,j}^{k+1} + r c_{i,j}^{k+1} + r c_{i,j}^{k+1} - \frac{r}{2} c_{i+1,j}^{k+1} - \frac{r}{2} c_{i,j+1}^{k+1} \\
&= \frac{r}{2} c_{i-1,j}^k + \frac{r}{2} c_{i,j-1}^k + c_{i,j}^k - r c_{i,j}^k - r c_{i,j}^k + \frac{r}{2} c_{i+1,j}^k + \frac{r}{2} c_{i,j+1}^k + \Delta t \cdot f_{i,j}^k.
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& - \frac{r}{2} c_{i-1,j}^{k+1} - \frac{r}{2} c_{i,j-1}^{k+1} + (1 + 2r) c_{i,j}^{k+1} - \frac{r}{2} c_{i+1,j}^{k+1} - \frac{r}{2} c_{i,j+1}^{k+1} \\
&= \frac{r}{2} c_{i-1,j}^k + \frac{r}{2} c_{i,j-1}^k + (1 - 2r) c_{i,j}^k + \frac{r}{2} c_{i+1,j}^k + \frac{r}{2} c_{i,j+1}^k + \Delta t \cdot f_{i,j}^k.
\end{aligned} \tag{4.7}$$

Una vez que se tiene la discretización como (4.7), hacemos la malla sobre la región de interés y empezamos a sustituir cada punto dentro de la malla en (4.7) hasta generar un sistema de la forma

$$A^{k+1}c = A^k + b, \tag{4.8}$$

donde A^{k+1} , es de la forma que se muestra en la figura 4.2.

$$A^{k+1} = \begin{bmatrix} a & -b & 0 & & 0 & -b & 0 & 0 & & 0 & 0 & 0 \\ -b & a & -b & \dots & 0 & 0 & -b & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -b & a & & 0 & 0 & 0 & -b & & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & & & \ddots & & & & & \ddots & & & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & & a & 0 & 0 & 0 & & 0 & 0 & 0 \\ -b & 0 & 0 & & 0 & a & -b & 0 & & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -b & 0 & \dots & 0 & -b & a & -b & \dots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -b & & 0 & 0 & -b & a & & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & & & \ddots & & & & & \ddots & & & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & & 0 & 0 & 0 & 0 & & a & -b & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & -b & a & -b \\ 0 & 0 & 0 & & 0 & 0 & 0 & 0 & & 0 & -b & a \end{bmatrix} \quad \begin{aligned} a &= 1 + 2r \\ b &= \frac{r}{2} \\ r &= \frac{Dif \cdot \Delta t}{\Delta x^2} \end{aligned}$$

Figura 4.2: Forma del sistema algebraico generado con el método de Diferencias Finitas.

4.3. Características del sistema algebraico

Derivado del sistema algebraico obtenido en la parte de discretización aplicando el método de Diferencias Finitas, tenemos una matriz A de la forma que se muestra en la figura 4.2. Para dicha matriz es necesario hacer un análisis sobre las propiedades de esta.

Primero observamos que la matriz A , es una matriz rala, es decir, que en la mayoría de sus entradas es cero, sólo en la diagonal principal y otras dos de lado izquierdo y derecho tienen valores diferentes de cero, por lo que de acuerdo a la

definición 7 mencionada en la sección 2.1 tenemos que A es una matriz diagonal dominante.

Por otra parte, comprobamos que la matriz A cumple con las definiciones 2 y 8, y de acuerdo al teorema 6 mencionado en [18], tenemos que A es diagonalizable.

Por último, dado que A es una matriz rala que cumple con las propiedades mencionadas, podemos aplicar métodos iterativos como Gradiente Conjugado. Además, de un preconditionador para el método del Gradiente Conjugado [18].

Para el método de Gauss-Seidel que aplicamos para resolver el modelo no se necesita que la matriz A cumpla algunas condiciones en particular.

Convergencia a la solución

Debido a la que la matriz A tiene diagonal estrictamente dominante estamos hablando de que se puede garantizar la convergencia al aplicar el método de Gauss-Seidel. Por otra parte, además de tener diagonal estrictamente dominante estamos hablando de una matriz simétrica, por lo que se tiene una convergencia para el método del Gradiente Conjugado[10, 18].

Capítulo 5

Resultados experimentales

Para poner a prueba los métodos que utilizamos para resolver el modelo de proliferación-invasión, primero los aplicamos al modelo de Poisson para así tener la certeza de que la implementación es la correcta. Por lo que en este capítulo, primeramente presentamos algunos resultados que se obtuvieron al aplicar algunos métodos numéricos al modelo de Poisson. Luego, presentamos la descripción de los parámetros utilizados en la solución del modelo de proliferación-invasión de Glioblastomas en el cerebro. Después, mostramos la solución del modelo de proliferación-invasión de Glioblastomas. Por último, reportamos los tiempos de solución y el número de iteraciones obtenidos al aplicar los diferentes métodos de solución al modelo de proliferación-invasión.

Es importante resaltar que los experimentos realizados en este trabajo consideran principalmente la toma de tiempos de solución y el número de iteraciones al utilizar diferentes métodos numéricos tanto para el modelo de Poisson en 2D y 3D, como para el modelo de proliferación-invasión de Glioblastomas en el cerebro.

Para resolver el problema de Poisson en 2D y 3D utilizamos los métodos de Descomposición LU, Jacobi y Gauss-Seidel. Mientras, que para determinar la solución

del modelo de proliferación-invasión aplicamos Descomposición LU, Gauss-Seidel, Gradiente Conjugado y Gradiente Conjugado preconditionado.

5.1. Modelo de Poisson

Para resolver el modelo de Poisson en 2D y 3D, primero aplicamos el método de Diferencias Finitas sólo sobre el área de interés, estos modelos se desarrollan sólo sobre el espacio, no sobre el tiempo. En la etapa de discretización se generaron mallas de diferentes tamaños. Para el modelo en 2D utilizamos mallas que van de tamaños desde 10×10 hasta 160×160 , las cuales generaron sistemas de ecuaciones que van desde 100 ecuaciones hasta 25,600 ecuaciones, respectivamente, ver tabla 5.1.

Tamaño del problema	Tiempos de solución en segundos		
	Descomposición LU	Jacobi	Gauss-Seidel
100	0.0000	0.0469	0.0000
400	0.0000	0.0781	0.1094
900	0.0938	0.4219	0.1875
1600	0.1250	0.8594	0.3938
2500	0.2656	1.3906	0.5625
3600	0.7656	2.0469	0.6875
4900	1.7969	2.7969	0.9531
6400	3.8125	3.7813	1.2188
8100	8.0781	4.7969	1.5938
10000	15.8438	5.9063	1.9219
12100	26.7500	7.3594	2.3594
14400	63.0781	8.4063	2.7813
16900	102.2344	10.0313	3.3281
19600	137.7188	11.7188	3.8906
22500	224.3125	13.4688	4.4219
25600	434.8594	15.5313	4.9844

Tabla 5.1: Resultados para el modelo de Poisson en 2D. Para los métodos iterativos utilizamos una tolerancia de 10^{-6}

Por otra parte, para el modelo en 3D utilizamos tamaños de mallas de $10 \times 10 \times 10$, $20 \times 20 \times 20$ y $30 \times 30 \times 30$, los cuales nos generan tamaños de problemas de 1,000 ecuaciones, 8,000 ecuaciones y 27,000 ecuaciones, respectivamente. Sin embargo, la computadora que se utilizó con las siguientes características: 11th Generation Intel(R) Core(TM) i5-1135G7 @ 2.40GHz, 8GB for RAM, no cuenta con suficiente memoria de almacenamiento. Por lo que, no pudimos aplicar el método de descomposición LU, pues el algoritmo necesita más memoria de almacenamiento que la que se tiene. Por lo tanto, no reportamos los resultados obtenidos pues no fueron suficientes para realizar una comparación sobre los tiempos de solución del modelo de Poisson en 3D.

En la tabla 5.1 mostramos los diferentes tiempos de solución en segundos al aplicar los métodos de Descomposición LU, Jacobi y Gauss-Seidel, estos últimos dos métodos iterativos los aplicamos para una tolerancia de 10^{-6} .

Además, de los métodos ya mencionados que se aplicaron, decidimos aplicar el método del gradiente conjugado, debido a que para el problema de Poisson se trabaja con una matriz rala definida positiva, y el método mejora los tiempos de solución y el número de iteraciones. En la tabla 5.2 mostramos los tiempos de solución en segundos obtenidos al aplicar el método de Gauss-Seidel y el método de Gradiente Conjugado con condición de paro de tolerancia de 10^{-08} . El tamaño del problema se tomó desde 100 ecuaciones, hasta 25600 ecuaciones. En las columnas 3 y 5 mostramos el número de iteraciones para los métodos cuya condición de paro esta dada por la tolerancia.

Con lo mostrado en la tabla 5.2 podemos observar que cuando aplicamos en método de Gradiente conjugado obtenemos un menor tiempo de solución y de iteraciones de que se obtiene al aplicar el método de Gauss-Seidel. Por otra parte, si observamos en la tabla 5.1, es claro que, los tiempos de solución del método de Descomposición LU son aún mayores a los reportados en esta última tabla. Sin embargo, cuando tomamos el tamaño del problema más grande a 20,000 es más eficiente utili-

Tamaño del problema	Tiempos de solución (en segundos)			
	Gauss-Seidel (10^{-08})		Gradiente Conjugado (10^{-08})	
	seg	Iteraciones	seg	Iteraciones
100	0.0469	134	0.0141	21
400	0.1406	542	0.0109	49
900	0.5000	1,190	0.0500	77
1600	1.2813	2,060	0.2359	103
2500	3.1094	3,140	0.6703	130
3600	6.4219	4,421	1.6969	156
4900	11.8281	5,896	3.5641	183
6400	19.8906	7,557	6.2875	209
8100	31.8438	9,399	11.1062	234
10000	48.8750	11,418	18.7234	260
12100	70.5313	13,610	29.5594	285
14400	101.4844	15,969	46.8438	310
16900	132.2969	18,493	75.1375	335
19600	176.1406	21,179	98.9266	359
22500	228.9375	24,023	143.0375	384
25600	294.0781	27,023	195.0031	408

Tabla 5.2: Resultados para el modelo de Poisson en 2D con dos métodos numéricos iterativos diferentes con condición de paro de una tolerancia de 10^{-08} .

zar métodos iterativos con una mayor tolerancia. Para visualizar mejor los resultados reportados en las tablas nos podemos apoyar en la gráfica de la figura 5.1.

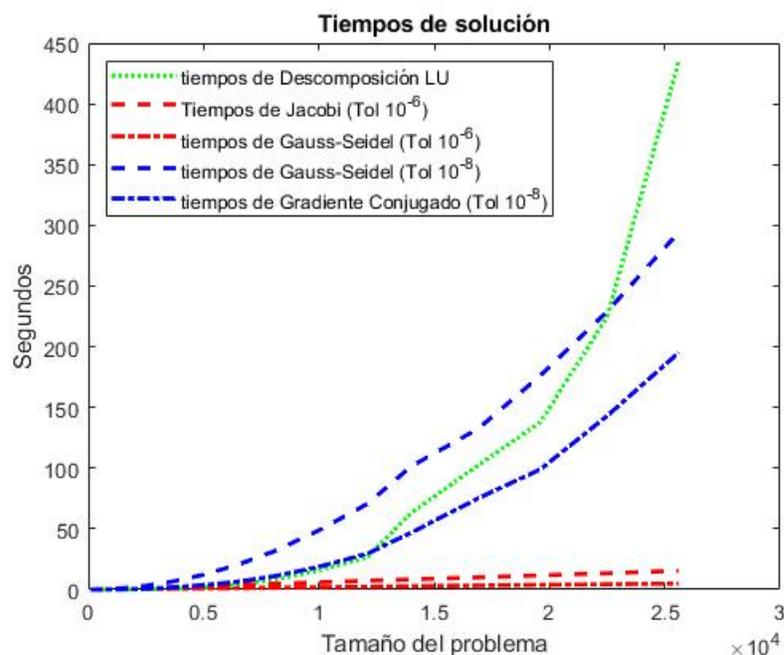


Figura 5.1: Gráfica de los tiempos de solución para el modelo de Poisson en 2D.

5.2. Parámetros para el modelo de proliferación-invasión

Para definir los parámetros que dan solución al modelo de proliferación-invasión de glioblastomas en el cerebro consideramos los parámetros utilizados en [8] y a los que se tuvieron acceso. Para el resto de los parámetros propusimos valores que se ajustaran a los que ya se tenían.

Resolvimos el modelo de proliferación-invasión en 2D, considerando los siguientes valores: el coeficiente de difusión, $Dif = 0.003$; para el crecimiento logístico $f = rc(1 - (c/K))$, la tasa de crecimiento, $r = 0.002$ y la capacidad de carga, $K = 10,000$.

Para el dominio del problema, resolvemos para $(x, y) \in \mathbb{R}^2$ donde $0 \leq x \leq N$, $0 \leq y \leq M$ con $N = M = 200$.

Las condiciones de frontera son $f(0, y) = 0$, $f(x, 0) = 0$ para todo $0 \leq x$,

$y \leq M$.

Las condiciones iniciales se toman como $f(x_0, y_0) = 4000 \text{ cell/cm}^2$ para $x/5 \leq x \leq 4x/5$ y $y/5 \leq y \leq 4y/5$.

Para el paso de tiempo cuando usamos la discretización explícita de diferencias finitas usamos $\Delta t = 0.01$ para $T = 10$ días. Mientras, que para el método implícito de Diferencias Finitas (método de Crank Nicolson) usamos $\Delta t = 0.1$ para tiempos $T = 10$ y en algunos casos $T = 100$ días.

Los tamaños de malla varían de 10×10 hasta 130×130 , es decir, para sistemas de 16,900 ecuaciones con 16,900 incógnitas, los cuales se aplicaron los métodos de Descomposición LU, Gauss-Seidel y Gradiente Conjugado con una computadora con características: 11th Generation Intel(R) Core(TM) i5-1135G7 @ 2.40GHz, 8GB for RAM. Mientras que para en una computadora con características: de 2 CPU de 12 cores y 128 GB RAM, resolvimos sistemas que van desde tamaño 100, hasta de 40,000 ecuaciones con 40,000 incógnitas, donde se aplicó los métodos de Gradiente Conjugado y Gradiente Conjugado Precondicionado.

Observación. No consideramos sistemas más grandes porque teníamos como limitante el máximo tamaño en memoria para resolver los sistemas de ecuaciones algebraicas.

Por otra parte, cuando aplicamos los métodos iterativos propuestos consideramos una tolerancia de 10^{-6} , 10^{-12} y 10^{-14} .

5.3. Solución del modelo de Proliferación-Invasión de Glioblastomas

Después de definir los parámetros a utilizar en el modelo de Proliferación-Invasión de Glioblastomas, procedemos a resolver el modelo. Así, mostramos unas simulaciones logradas al resolver el modelo de Proliferación-Invasión de Glioblastomas en el cerebro. Estas simulaciones nos ayudan a predecir el comportamiento del tumor en determinado número de días.

En la figura 5.2, podemos observar la evolución de un Glioblastoma. Inicialmente, el tumor se encuentra ubicado en la zona roja de la imagen del lado izquierdo, donde tenemos 4,000 células por unidad. Aplicando la función de crecimiento exponencial, y sin utilizar algún tratamiento, después de un período de 100 días observamos en la imagen del lado derecho la evolución de este, donde podemos observar cómo empieza a crecer el número de células cancerosas llegando a tener 8,805 células por unidad, además de que invade otras zonas circundantes a la zona donde se ubicaban inicialmente. Para realizar la simulación mostrada en la figura 5.2 utilizamos el método del Gradiente Conjugado para resolver el tamaño del problema de 900 ecuaciones con 900 incógnitas.

Mientras que, en la figura 5.3, mostramos la simulación obtenida de resolver el modelo de proliferación-invasión de Glioblastomas en el cerebro utilizando función de crecimiento logística. Para lograr la solución se utilizó el método del Gradiente Conjugado para resolver un sistema de 8100 ecuaciones por 8100 incógnitas. Al igual que en el caso anterior, del lado izquierdo observamos en rojo la zona donde se ubican las células cancerosas en el día 0, las cuales son 4,000 células por unidad. Mientras, que del lado derecho observamos el crecimiento e invasión en zonas circundantes después de 100 días, donde podemos encontrar a lo más 4,480 células por unidad.

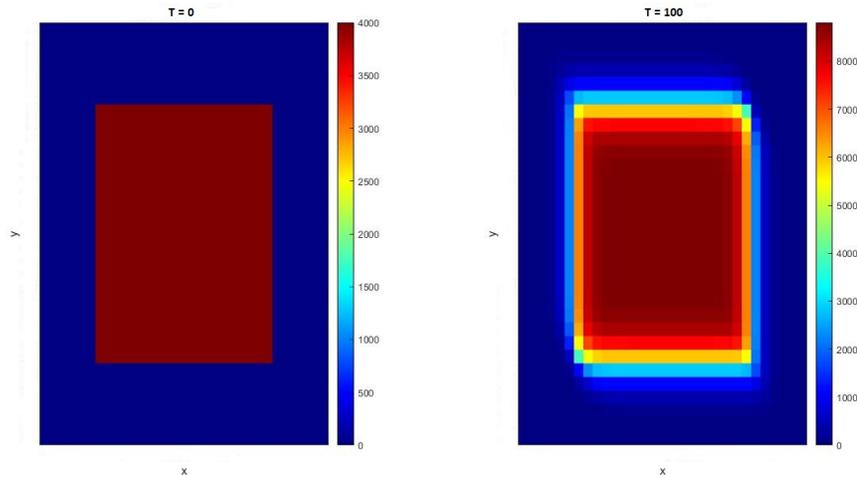


Figura 5.2: Solución con Gradiente Conjugado para 900 incógnitas. Condiciones de frontera $c(0, y) = 0$, $c(N, y) = 0$, $c(x, 0) = 0$ y $c(x, M) = 0$ para $0 \leq x \leq N$ y $0 \leq y \leq M$. Condiciones iniciales $c(x, y) = 4000$ para $6 \leq x \leq 24$ y $6 \leq y \leq 24$. $1 \leq T \leq 100$, donde T es el número de días.

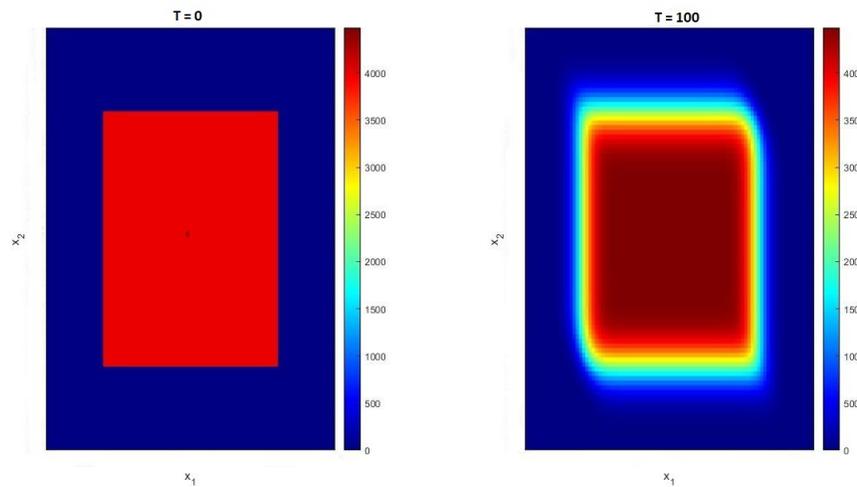


Figura 5.3: Simulación del modelo de proliferación-invasión sin tratamiento con función de crecimiento logística. Se resolvió utilizando Gradiente Conjugado para un tamaño de problema de 8100 ecuaciones con 8100 incógnitas. El periodo analizado es de 100 días.

5.4. Tiempos de solución del modelo de proliferación - invasión de Glioblastomas

Tamaño del problema	Tiempos de solución			Tiempos	Tiempos
	<i>Descomposición LU</i>	<i>Gauss-Seidel</i>	<i>Gradiente Conjugado</i>	GS/LU	GC/LU
100	0.0000	0.0107	0.0002	-	-
400	0.0008	0.0229	0.0010	32	1.25
900	0.0088	0.0364	0.0020	4.14	0.23
1600	0.0387	0.0551	0.0062	1.42	0.16
2500	0.1260	0.0883	0.0149	0.70	0.12
3600	0.3214	0.1214	0.0258	0.38	0.08
4900	0.6435	0.1743	0.0428	0.27	0.07
6400	1.1753	0.2596	0.0658	0.22	0.06
8100	2.2112	0.4191	0.0985	0.19	0.04
10000	4.5456	0.8221	0.1417	0.18	0.03
12100	8.3655	1.2545	0.1989	0.15	0.02
14400	18.4929	2.5424	0.2736	0.14	0.01
16900	32.5912	3.2981	0.3677	0.10	0.01

Tabla 5.3: Tiempos de solución para el modelo de proliferación-invasión sin tratamiento, con función de crecimiento exponencial. Para un período de 10 días. Para los métodos iterativos con tolerancia de 10^{-06} .

Para el modelo de proliferación-invasión sin tratamiento con función de crecimiento exponencial, para periodos de 10 días y tamaños de problema de 100 ecuaciones, hasta 16900 ecuaciones, se obtuvieron los tiempos de solución mostrados en la tabla 5.3 para los diferentes métodos numéricos aplicados. Los métodos numéricos que se aplicaron fueron Descomposición LU, Gauss-Seidel y Gradiente Conjugado. Estos últimos debido a que el sistema de ecuaciones que se genera en la discretización realizada está representado por una matriz cuadrada, rala y definida positiva. Para

los métodos iterativos, se utilizó como condición de paro una tolerancia de 10^{-06} .

En la primera columna de la tabla 5.3 se muestran los diferentes tamaños del problema sobre los cuales se experimentó. De la columna 2-4 se muestran los tiempos de solución de los métodos de Descomposición LU, Gauss-Seidel y Gradiente Conjugado, respectivamente, donde se puede observar que para tamaños de problemas menores a 5,000, la diferencia entre los tiempos de solución de los tres métodos es insignificante. Sin embargo, cuando el tamaño del problema empieza a crecer, es claro observar que el método de Descomposición LU tiene un costo computacional mayor a que los otros dos métodos. En la figura 5.4 se puede percibir de manera gráfica los tiempos de solución mostrados en la tabla 5.3 para cada método numérico aplicado, y notar que el método del Gradiente Conjugado tiene el menor costo computacional entre los métodos aplicados, pues los tiempos de solución son menores con respecto a los otros métodos aplicados.

En las columnas 5 y 6 se muestra el cociente de los tiempos de solución aplicando Gauss-Seidel y de Gradiente Conjugado con respecto a Descomposición LU, respectivamente. Observemos que para los tamaños de problemas de 100, 400, 900 y 1,600 en la columna 5, se tienen valores mayores a 1, lo que quiere decir, es que es más eficiente aplicar Descomposición LU que Gauss-Seidel. Esto debido a que para matrices no demasiado grandes lleva menos tiempo hacer operaciones con matrices que hacer iteraciones por renglones de matrices. De manera similar ocurre para los problemas de tamaño 100 y 400 al comparar los tiempos de solución de Descomposición LU y Gradiente Conjugado, como se muestra en la columna 6. Es decir, es más eficiente aplicar Descomposición LU que Gradiente Conjugado, pues los tiempos de solución de Descomposición LU son inferiores a los obtenidos con Gradiente Conjugado.

Sin embargo, para tamaños de problema más grandes, como los que se muestran en la tabla 5.3, de 2,500 en adelante, en las últimas dos columnas los valores

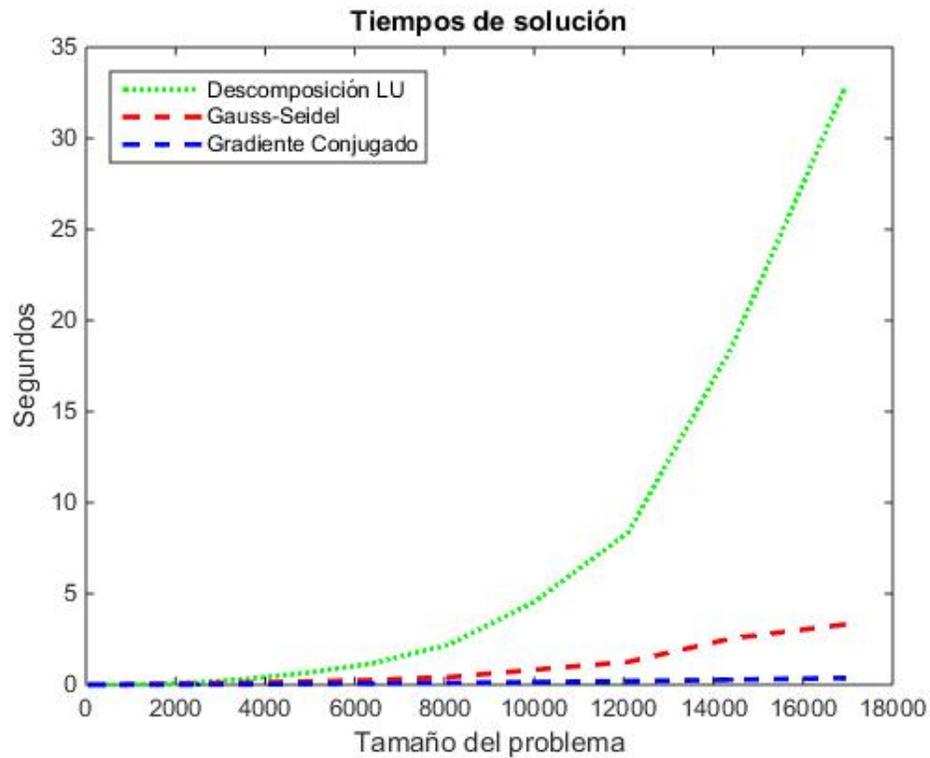


Figura 5.4: Gráfica de los tiempos de solución para el modelo de proliferación-invasión de glioblastomas en el cerebro.

son menores a 1, es decir, es más eficiente aplicar los métodos iterativos que Descomposición LU, en particular, el método del Gradiente Conjugado. Por ejemplo, para el tamaño del problema de 16,900 con Gauss-Seidel se gasta solo el 10% del tiempo que se gasta para resolver con Descomposición, mientras que con Gradiente conjugado consume solo el 1% de lo que se consume con Descomposición LU.

5.5. Gauss-Seidel y Gradiente Conjugado

Tamaño del problema	Gauss/Seidel			Gradiente Conjugado		
	Iteraciones	Tiempos de solución	Tiempos GS/LU	Iteraciones	Tiempos de Solución	Tiempos GC/LU
100	4	0.0614	-	2	0.0005	-
400	4	0.0658	82.25	3	0.0012	1.50
900	4	0.0738	8.38	3	0.0028	0.32
1600	4	0.1138	2.94	3	0.0136	0.35
2500	5	0.2181	1.73	3	0.0480	0.38
3600	5	0.4149	1.29	3	0.0897	0.28
4900	5	0.8424	1.31	3	0.1713	0.27
6400	5	1.4916	1.27	3	0.2907	0.25
8100	5	2.1431	0.97	3	0.4620	0.20
10000	5	3.7089	0.82	3	0.7019	0.15
12100	5	7.1807	0.86	3	1.0287	0.12
14400	5	10.2090	0.55	3	1.4506	0.07
16900	5	15.4903	0.47	3	2.0048	0.06

Tabla 5.4: Tiempos de solución del modelo de proliferación-invasión de glioblastomas en el cerebro. Con función de crecimiento exponencial sin utilizar algún tratamiento. Manejado para un periodo de 10 días. Para los métodos iterativos se usa una tolerancia de 10^{-12}

En la tabla 5.4 se observan los tiempos de solución reportados al resolver el modelo de proliferación-invasión sin tratamiento utilizando función de crecimiento exponencial, para un periodo de evolución de 10 días. Los métodos numéricos utilizados son Gauss-Seidel y Gradiente Conjugado. Los tiempos mostrados en la tabla 5.4 se obtuvieron utilizando, ahora una tolerancia de 10^{-12} con el objetivo de observar que tan significativo es el cambio o incremento en los tiempos de solución al exigir una mejor aproximación reduciendo la tolerancia en los métodos iterativos.

En la primera columna se muestran los tamaños de problema que se resolvieron. En la segunda y quinta columna mostramos el número de iteraciones realizadas al aplicar los métodos iterativos correspondientes, de donde se puede observar que

el número de iteraciones es menor cuando aplicamos Gradiente Conjugado. En la tercera y sexta columna reportamos los tiempos de solución obtenidos al resolver el modelo de proliferación-invasión de glioblastomas con los métodos mencionados, los cuales los podemos ver en la figura 5.5.

Por último, en la columna 4 y 7 de la tabla 5.4, se observan los tiempos relativos gastados al aplicar Gauss-Seidel y Gradiente Conjugado con una tolerancia de 10^{-12} con respecto a Descomposición LU, respectivamente. De la columna 4, se puede deducir que para tamaños de problema iguales y menores a 6,400 es más eficiente utilizar Descomposición LU en lugar de Gauss-Seidel. Y para tamaño mayores del problema, es más eficiente utilizar Gauss-Seidel que Descomposición LU. Sin embargo, con Gradiente Conjugado sucede algo similar, pero para tamaños de problemas aún menores, es decir, para problemas desde 900 ecuaciones en adelante, es más eficiente utilizar Gradiente Conjugado que Descomposición LU.

Lo mencionado previamente se puede observar en la gráfica de la figura 5.5, donde se observa que el tiempo de solución al aplicar Gradiente Conjugado es menor que al aplicar Gauss-Seidel.

Por otra parte, en la tabla 5.5 se muestran los tiempos de solución reportados al resolver el problema de proliferación-invasión de glioblastomas en el cerebro sin tratamiento con función de crecimiento exponencial, para un periodo de 10 días. En esta ocasión se utilizó una tolerancia de 10^{-14} . La composición de dicha tabla es similar a la tabla 5.4.

En la tabla 5.5 se observa que se mantiene el mismo comportamiento con respecto a los tiempos reportados en la tabla 5.4. Sin embargo, se puede notar que si utilizamos una toleración menor los tiempos de solución aumentan al igual que el número de iteraciones. Dicho aumento no es considerable, pues no afecta en el comportamiento de los dos métodos aplicados, el cual lo podemos comprobar con la efectividad obtenida para cada método con respecto al método de Descomposición

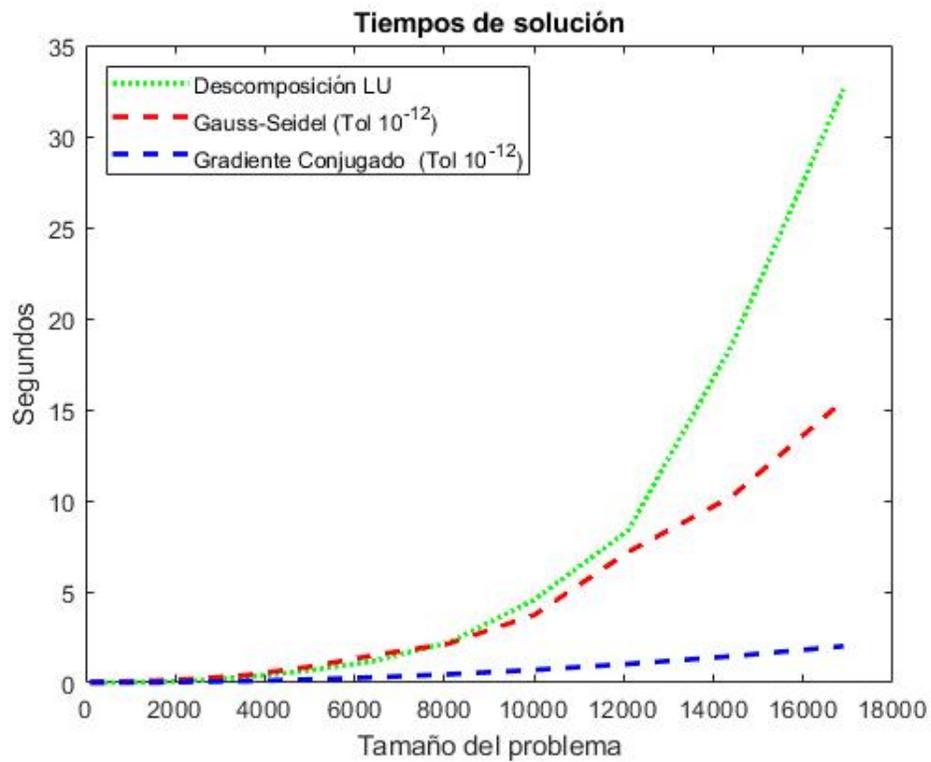


Figura 5.5: Gráfica de los tiempos de solución para el modelo de proliferación-invasión de glioblastomas en el cerebro, reportados en la tabla 5.4

LU (columnas 4 y 7, de la tabla 5.5).

En la figura 5.6 se observan los tiempos de solución reportados en las columnas 3 y 6 de la tabla 5.5. En la gráfica es claro que Gradiente Conjugado consume menor tiempo de solución con respecto a Gauss-Seidel.

Tamaño del problema	Gauss-Seidel			Gradiente Conjugado		
	Iteraciones	Tiempos de solución	Tiempos GS-LU	Iteraciones	Tiempos de solución	Tiempos GC-LU
100	4	0.0688	-	3	0.0001	-
400	4	0.0596	74.50	3	0.0008	1
900	5	0.0595	6.76	3	0.0019	0.21
1600	5	0.1038	2.68	3	0.0143	0.37
2500	5	0.2036	1.61	3	0.0457	0.36
3600	5	0.4478	1.39	3	0.0915	0.28
4900	5	0.7798	1.21	4	0.2077	0.32
6400	5	1.3838	1.18	4	0.3536	0.30
8100	5	2.1082	0.95	4	0.5604	0.25
10000	5	3.7424	0.82	4	0.8470	0.19
12100	5	6.5812	0.79	4	1.2249	0.15
14400	6	11.8969	0.64	4	1.7071	0.09
16900	6	18.0806	0.55	4	2.3619	0.07

Tabla 5.5: Tiempos de solución para el problema de proliferación-invasión de glioblastomas en el cerebro. Utilizamos función de crecimiento exponencial, no se aplica algún tratamiento para un periodo de 10 días. Para los métodos iterativos se usa una tolerancia de 10^{-14} .

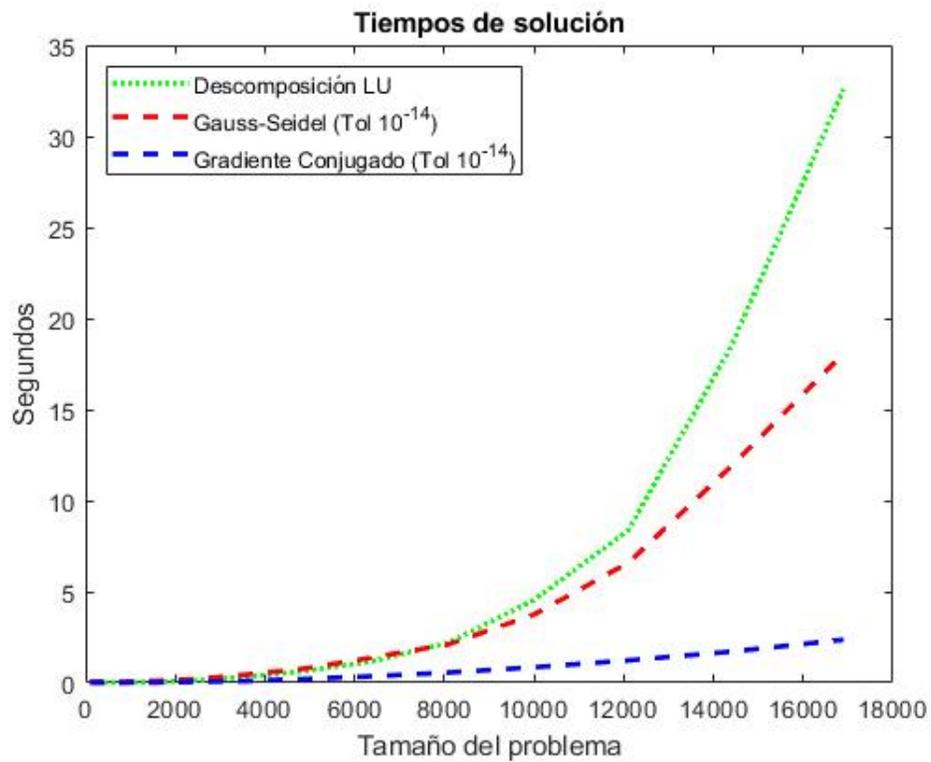


Figura 5.6: Gráfica de los tiempos de solución para el modelo de proliferación-invasión de glioblastomas en el cerebro, reportados en la tabla 5.5

5.6. Gradiente Conjugado y Gradiente Conjugado Precondicionado

Tamaño del problema	Gradiente Conjugado		Gradiente Conjugado Precondicionado	
	<i>Iteraciones</i>	<i>Tiempos de solución</i>	<i>Iteraciones</i>	<i>Tiempos de Solución</i>
100	3	0.0001	1	0.0006
400	4	0.0007	1	0.0031
900	4	0.0018	1	0.0067
1600	4	0.0152	1	0.0174
2500	4	0.0556	1	0.0430
3600	4	0.1170	1	0.0800
4900	5	0.2439	1	0.1467
6400	5	0.4216	1	0.2354
8100	5	0.6934	1	0.3670
10000	5	1.0395	1	0.5905
12100	5	1.5035	1	0.8169
14400	5	2.1527	1	1.1542
16900	5	2.8917	1	1.5600

Tabla 5.6: Tiempos de solución del problema de Proliferación-Invasión de Glioblastomas en el cerebro con función de crecimiento logística. Observación para un período de 100 días. Para los métodos iterativos se usa una tolerancia de 10^{-12}

Como se observó anteriormente, el método del Gradiente Conjugado tiene menor costo computacional que los otros métodos numéricos aplicados, además de que el número de iteraciones es menor, para el caso de los métodos iterativos. Por otra parte, tenemos que debido a que la matriz A , que forma el sistema de ecuaciones algebraicas es rala, definida positiva y con diagonal dominante, se puede aplicar el método del Gradiente Conjugado Precondicionado, el cual tiene un costo computacional menor que Gradiente Conjugado, al igual que el número de iteraciones.

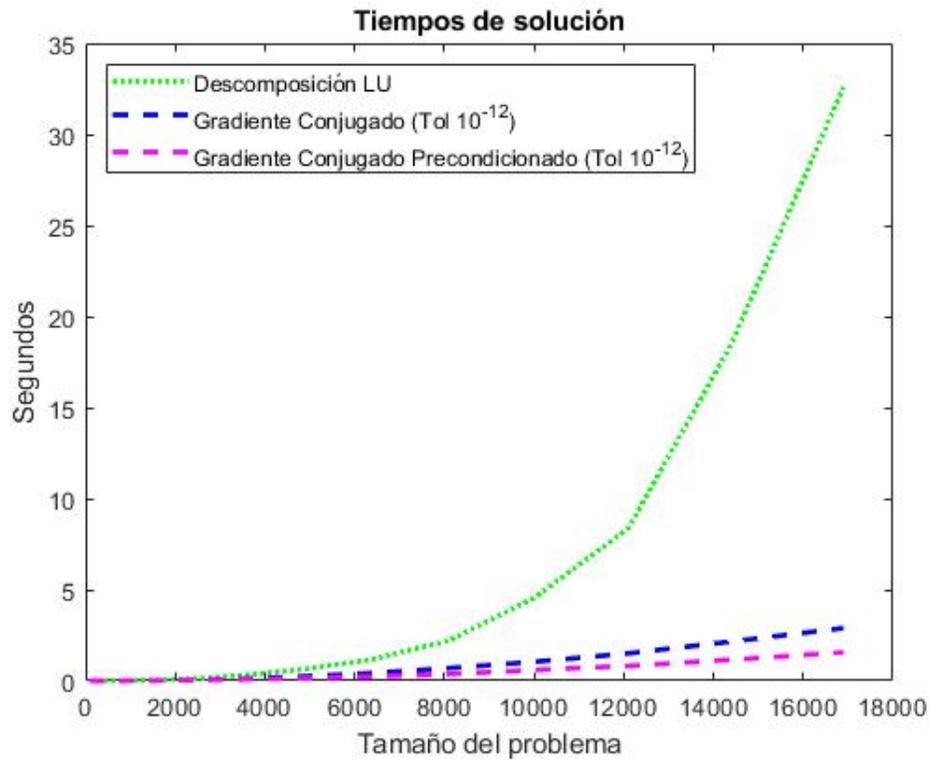


Figura 5.7: Gráfica de los tiempos de solución para el modelo de proliferación-invasión de glioblastomas en el cerebro, reportados en la tabla 5.6

En la tabla 5.6, se reportan los tiempos de solución y número de iteraciones obtenidos al aplicar Gradiente Conjugado y Gradiente Conjugado Precondicionado al modelo de proliferación-invasión para diferentes tamaños de problema. Para estos resultados, el modelo se utilizó con función de crecimiento logística, para un periodo de observación de 100 días, el resto de los parámetros se manejaron como se indicó en la sección 5.2. En la primera columna de la tabla 5.6 se muestran los diferentes tamaños de problema. En la columna 2 y 4 se muestran el número de iteraciones por método aplicado, cabe resaltar que para estos métodos se utilizó una tolerancia de 10^{-12} . En la columna 3 y 5 se observan los tiempos en segundos, reportados para cada método y tamaño de problema. Para una mejor visualización de los resultados, en la figura 5.7, se observa gráficamente el comportamiento de los tiempos de solución de acuerdo a los tamaños de problema.

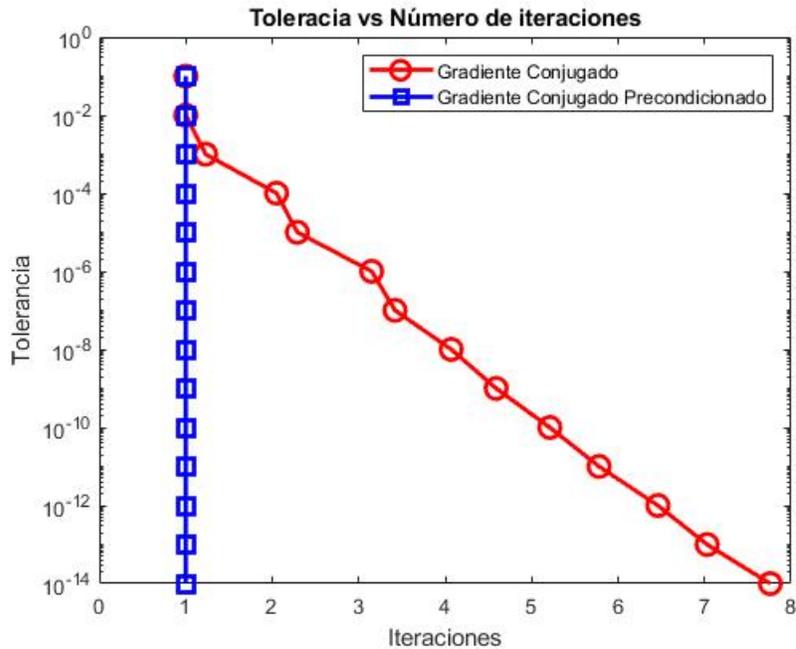


Figura 5.8: Gráfica del número de iteraciones por tolerancia al aplicar método del Gradiente Conjugado y Gradiente Conjugado Precondicionado para el tamaño de problema de 40,000

En la gráfica de la figura 5.7, se puede observar que el tiempo de solución consumido para resolver el modelo de proliferación-invasión es menor cuando se aplica Gradiente Conjugado Precondicionado, que cuando se aplica Gradiente Conjugado. De manera similar es el comportamiento del número de iteraciones, es decir, tenemos menos iteraciones con Gradiente Conjugado Precondicionado que con Gradiente Conjugado tal como se observa en la gráfica de la figura 5.8.

En la tabla 5.7, se observan los tiempos obtenidos al resolver el problema de proliferación-invasión de glioblastomas en el cerebro, utilizando la función de crecimiento logístico para un periodo de 100 días, y el resto de los parámetros como se indica en la sección 5.2. En este caso, se utilizó como condición de paro una tolerancia de 10^{-14} . La estructura de la tabla es como en la tabla 5.6. Con los resultados de la tabla 5.7 se puede observar que los tiempos de solución ahora son un poco mayores

Tamaño del problema	Gradiente Conjugado		Gradiente Conjugado Precondicionado	
	<i>Iteraciones</i>	<i>Tiempos de solución</i>	<i>Iteraciones</i>	<i>Tiempos de Solución</i>
100	4	0.0002	1	0.0006
400	4	0.0007	1	0.0029
900	5	0.0028	1	0.0071
1600	5	0.01918	1	0.0178
2500	5	0.0692	1	0.0393
3600	5	0.1386	1	0.0805
4900	5	0.2502	1	0.1425
6400	6	0.4366	1	0.2405
8100	6	0.7359	1	0.3757
10000	6	1.2154	1	0.5665
12100	6	1.7803	1	0.8173
14400	6	2.5201	1	1.1460
16900	6	3.4018	1	1.5777

Tabla 5.7: Tiempos de solución del modelo de proliferación-invasión de glioblastomas con función de crecimiento logística, para 100 días. Para los métodos iterativos se usa una tolerancia de 10^{-14}

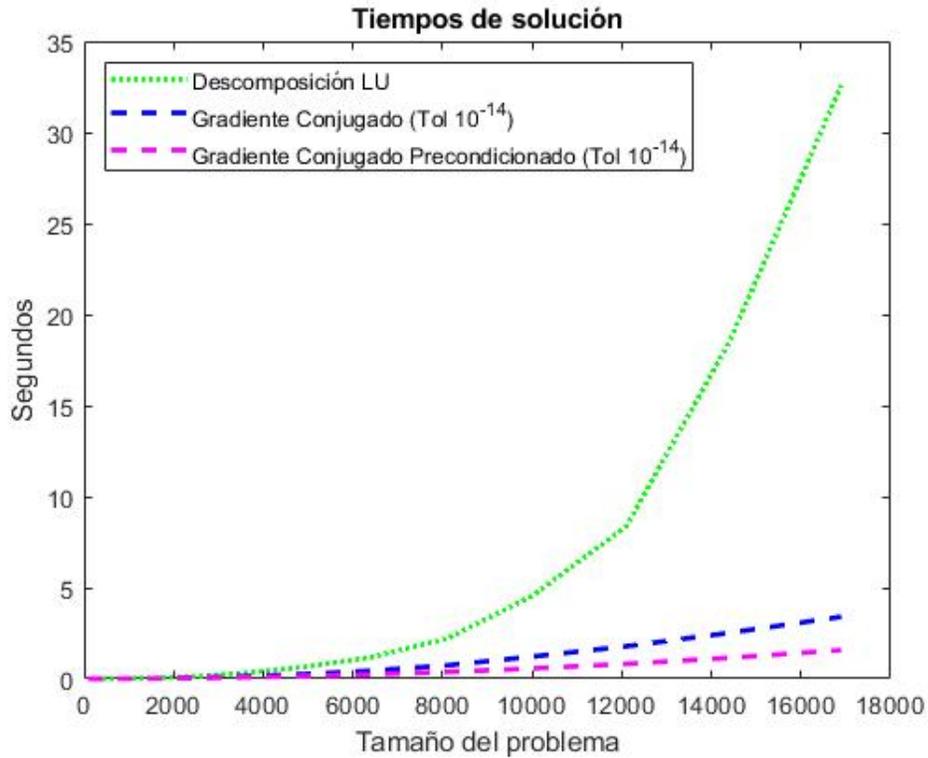


Figura 5.9: Gráfica de los tiempos de solución para el modelo de proliferación-invasión de glioblastomas en el cerebro, reportados en la tabla 5.7

porque la tolerancia es menor con relación al caso previo. Sin embargo, se debe notar que el comportamiento sigue siendo el mismo, tal como se observa en la gráfica de la figura 5.9.

Los resultados que se han mostrado fueron resultados de los experimentos realizados en la computadora con características: 11th Generation Intel(R) Core(TM) i5-1135G7 @ 2.40GHz, 8GB for RAM. Sin embargo, debido a la limitante que se tiene con esa computadora, con respecto a la memoria de almacenamiento para resolver problemas con matrices de grandes dimensiones, se decidió hacer uso de la computadora con características: 2 CPU de 12 cores y 128 GB RAM, proporcionado por el Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México (LNS). Los resultados de los experimentos realizados en esta computadora, son los que se

muestran a continuación.

Tamaño del problema	Gradiente Conjugado			Gradiente Conjugado Precondicionado		
	Iteraciones	Tiempos de solución	Tiempos GC/LU	Iteraciones	Tiempos de Solución	Tiempos GCP/LU
100	4	0.000337	-	1	0.000574	-
400	4	0.000178	0.22	1	0.000772	0.965
900	5	0.000317	0.03	1	0.002000	0.22
1600	5	0.000416	0.01	1	0.003881	0.10
2500	5	0.000897	0.007	1	0.006475	0.05
3600	6	0.003782	0.011	1	0.019386	0.06
4900	6	0.008139	0.012	1	0.027386	0.04
6400	6	0.011663	0.010	1	0.036000	0.03
8100	6	0.041545	0.018	1	0.046475	0.02
10000	7	0.071545	0.015	1	0.068495	0.01
12100	7	0.126614	0.015	1	0.086436	0.01
14400	7	0.155426	0.008	1	0.119228	0.006
16900	7	0.187564	0.005	1	0.158317	0.004
19600	7	0.215861	* ^a	1	0.179465	*
22500	7	0.248832	*	1	0.280238	*
25600	7	0.274238	*	1	0.405129	*
28900	7	0.312515	*	1	0.527307	*
32400	8	0.351881	*	1	0.650099	*
36100	8	0.386198	*	1	0.778396	*
40000	8	0.420812	*	1	0.898970	*

^aA partir de este tamaño de problema no se tienen resultados para el método de Descomposición LU, pues fue difícil obtener estos tiempos por el alto costo computacional.

Tabla 5.8: Tiempos de solución del modelo de proliferación-invasión de glioblastomas con función de crecimiento exponencial sin tratamiento para 10 días. Para los métodos iterativos se usó una tolerancia de 10^{-14}

En la tabla 5.9 se muestran los resultados de los tiempos de solución para el modelo de proliferación-invasión de glioblastomas con función de crecimiento exponencial para un periodo de 10 días. En esta tabla, además de las columnas que se venían manejando se agregaron dos columnas, la 4 y 7, donde se muestra el cociente de los tiempos de solución al aplicar Gradiente Conjugado y Gradiente Conjugado Precondicionado con respecto al método de Descomposición LU, respectivamente. Pa-

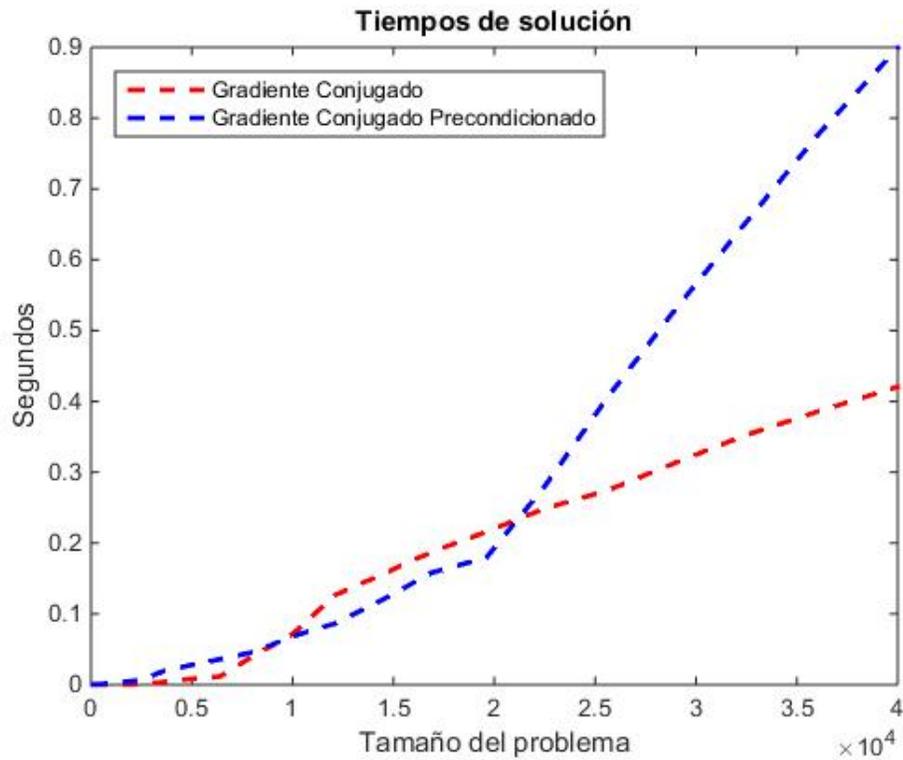


Figura 5.10: Gráfica de los tiempos de solución para el modelo de proliferación-invasión de glioblastomas en el cerebro, reportados en la tabla 5.8

ra problemas mayores a 16,900 no se tiene registro pues para ese tamaño de problema no se aplicó el método de Descomposición LU, por problemas de almacenamiento de memoria.

Los resultados reportados en la tabla 5.8 se pueden visualizar de manera grafica en la figura 5.8, donde se puede observar que el comportamiento es muy diferente a los reportados con anterioridad. Esto se puede deber al hecho que la función de crecimiento es exponencial o a la tiempo que consume en la inicialización o construcción de un preconditionador. Apesar del comportamiento que tienen estos resultados, el costo computacional con respecto a los tiempos de solución se siguen manteniendo bajos, prueba de esto los resultados obtenidos en las columnas 4 y 7 de la tabla 5.8. Pues estos valores, quieren decir que es más eficiente aplicar el método de Gradien-

te Conjugado o Gradiente Conjugado Precondicionado, según corresponda, que el método de Descomposición LU.

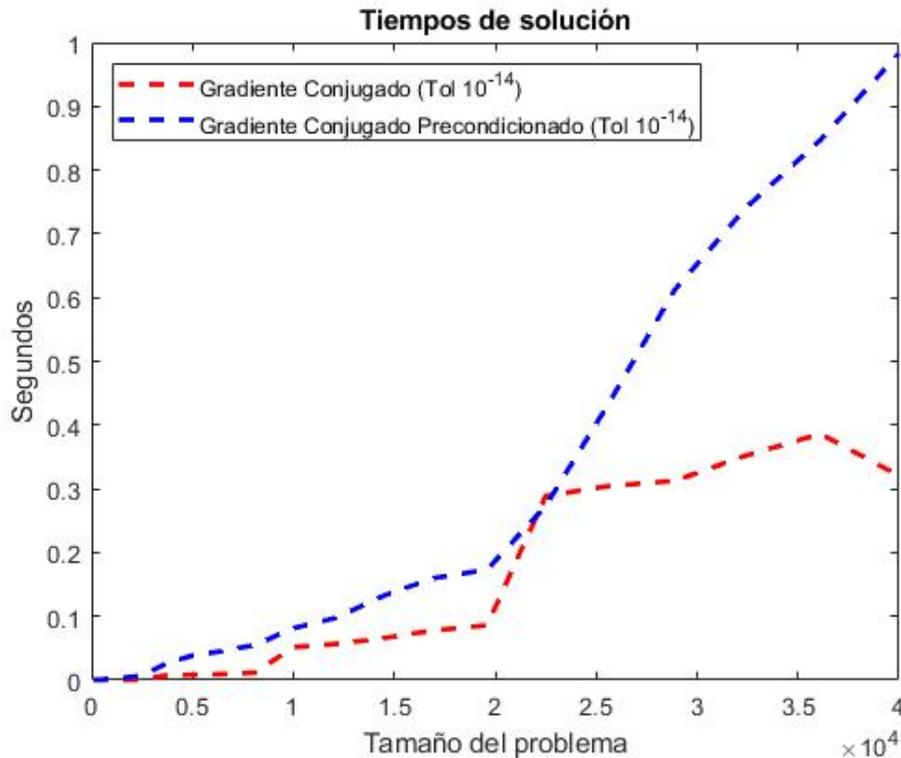


Figura 5.11: Gráfica de los tiempos de solución para el modelo de proliferación-invasión de glioblastomas en el cerebro, reportados en la tabla 5.9

Los resultados reportados en la tabla 5.9 son los tiempos de solución del modelo de proliferación-invasión con función de crecimiento logístico para un periodo de 10 días. Al igual que en el caso anterior, estos resultados tienen un comportamiento distinto a los presentados al inicio de esta subsección. Dados estos resultados se puede observar que el método de Gradiente Conjugado tiene menor costo computacional que al aplicar el método del Gradiente Conjugado Precondicionado, la causa de este comportamiento puede deberse al tiempo que se consume en la inicialización o construcción de un preconditionador, pues con estos últimos resultados observamos la función de crecimiento no determina este comportamiento como se pensaba inicialmente. El comportamiento de estos datos los podemos visualizar en la gráfica de la

Tamaño del problema	Gradiente Conjugado		Gradiente Conjugado Precondicionado	
	<i>Iteraciones</i>	<i>Tiempos de solución</i>	<i>Iteraciones</i>	<i>Tiempos de Solución</i>
100	4	0.000297	1	0.000574
400	4	0.000020	1	0.000634
900	5	0.000218	1	0.002099
1600	5	0.000297	1	0.003861
2500	5	0.000812	1	0.006713
3600	6	0.007010	1	0.024436
4900	6	0.008139	1	0.037683
6400	6	0.009149	1	0.045109
8100	6	0.011663	1	0.054950
10000	7	0.051545	1	0.081327
12100	7	0.056614	1	0.097564
14400	7	0.065426	1	0.131465
16900	7	0.077564	1	0.159584
19600	7	0.085861	1	0.173149
22500	7	0.288832	1	0.273208
25600	7	0.304238	1	0.432792
28900	7	0.312515	1	0.612416
32400	8	0.351881	1	0.740396
36100	8	0.386198	1	0.847030
40000	8	0.320812	1	0.982871

Tabla 5.9: Tiempos de solución del modelo de proliferación-invasión de glioblastomas con función de crecimiento logística para un periodo de 10 días. Para los métodos iterativos se usa una tolerancia de 10^{-14}

figura 5.11.

Conclusiones y trabajo a futuro

Conclusiones

Se utilizó el modelo de Poisson en 2D y 3D como un modelo auxiliar para aplicar algunos métodos numéricos y hacer comparaciones sobre los tiempos de solución obtenidos en cada caso. Los métodos numéricos aplicados fueron Descomposición LU, Jacobi y Gauss-Seidel para el problema de Poisson en 2D y 3D. Los resultados obtenidos llevan a concluir que los métodos iterativos son más eficientes para resolver el problema que el método directo utilizado. Esto debido a que, los métodos de Jacobi y Gauss-Seidel tuvieron menor costo computacional, con respecto al tiempo, que cuando se aplicó Descomposición LU. Además, al resolver el modelo de Poisson utilizando la metodología planeada para resolver el modelo de proliferación-invasión, comprobamos que dicha metodología genera una solución correcta.

Para el modelo de proliferación-invasión de glioblastomas en el cerebro se definieron algunas características y parámetros, como la función de crecimiento, en nuestro caso utilizamos la función de crecimiento exponencial y logística. Se decidió trabajar con el modelo sin tratamiento, pues primero se quiere conocer lo que sucede con el modelo original, antes de agregar más términos y saber como afectan los términos agregados. Para resolver el modelo, se utilizó el método de Crank Nicolson, el cual es un método de discretización derivado del método de Diferencias Finitas. Luego, para resolver el sistema algebraico generado se utilizaron los métodos

numéricos de Descomposición LU, Gauss-Seidel, Gradiente Conjugado y Gradiente Conjugado Precondicionado. Estos dos últimos se seleccionaron a partir del análisis realizado para conocer las características de la matriz del sistema algebraico, tales como que son matrices ralas, definidas positivas y con diagonal dominante.

Cabe resaltar que en la aplicación del método numérico directo tuvimos como limitante el tamaño de memoria en almacenamiento debido a que el método utiliza más memoria de la tenida. Por tales motivos, nos limitamos a resolver problemas de 16,900 ecuaciones tanto con el método directo como con los métodos iterativos, esto para tener resultados comparables. Se buscaron otras alternativas para poder resolver problemas más grandes, tales como tener acceso a computadoras con más memoria de almacenamiento. Sin embargo, sólo llegamos a resolver problemas de a lo más 40,000 ecuaciones con los métodos iterativos, y con el método de descomposición LU, ya no se obtuvieron más resultados pues los tiempos que tardaban en resolver estos sistemas, eran demasiado altos, comparado con los tiempos obtenidos con los método iterativos.

Productos generados

Derivado del trabajo de tesis, se realizó un artículo, donde se dieron a conocer los resultados generados de resolver el modelo de proliferación-invasión de glioblastomas. Dicho artículo fue presentado en el Encuentro Nacional de Computación (ENC 2022), para después ser publicado en IEEE [12] ¹.

Además, derivado de este trabajo se cuenta con un repositorio en Github con los códigos en Matlab que fueron desarrollaron por nosotros durante el trabajo de tesis, los cuales se pueden ser utilizados para reproducir los resultados, y con esto

¹<https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/9882922>

tener un punto de partida para trabajo futuros ².

Trabajo a futuro

Como trabajo a futuro, se propone resolver el modelo de proliferación-invasión de glioblastomas tomando otras funciones de crecimiento, agregando la función que representa la aplicación de algún tratamiento para detener el desarrollo del tumor.

En cuanto, al problema de memoria que se tuvo, para resolverlo sería una opción considera explorar estrategias de cómputo en paralelo que nos ayuden en esto.

Por último, se propone que a futuro se pueda probar la misma estrategia, utilizada en este trabajo, para resolver otros modelos representados con ecuaciones diferenciales, que describan algún otro problema en salud, economía o epidemiología.

²<https://github.com/09SandraG/examples.git>

Bibliografía

- [1] R. Barrett, M. Berry, T. F. Chan, J. Demmel, J. Donato, J. Dongarra, V. Eijkhout, R. Pozo, C. Romine, and H. Van der Vorst. *Templates for the solution of linear systems: building blocks for iterative methods*. SIAM, 1994.
- [2] J. G. Blom, J. G. Verwer, and R. A. Trompert. A comparison between direct and iterative methods to solve the linear systems arising from a time-dependent 2d groundwater flow model. *International Journal of Computational Fluid Dynamics*, 1(2):95–113, 1993.
- [3] M. Braun, F. P. Bocanegra, and M. de Guzmán. *Ecuaciones diferenciales y sus aplicaciones*. Grupo editorial iberoamérica, 1990.
- [4] J. J. Dongarra, I. S. Duff, D. C. Sorensen, and H. A. Van der Vorst. *Numerical linear algebra for high-performance computers*. SIAM, 1998.
- [5] S. J. Farlow. *Partial differential equations for scientists and engineers*. Courier Corporation, 1993.
- [6] G. H. Golub and C. F. Van Loan. *Matrix computations*. Johns Hopkins studies in the mathematical sciences, 1996.
- [7] L. Hathout, B. Ellingson, and W. Pope. Modeling the efficacy of the extent of surgical resection in the setting of radiation therapy for glioblastoma. *Cancer science*, 107(8):1110–1116, 2016.

- [8] A. Hussain, M. Muthuvalu, and I. Faye. Numerical simulation of brain tumor growth model using two-stage gauss-seidel method. *Journal of Fundamental and Applied Sciences*, 9(6S):227–236, 2017.
- [9] R. Jaroudi, F. Åström, B. T. Johansson, and G. Baravdish. Numerical simulations in 3-dimensions of reaction–diffusion models for brain tumour growth. *International Journal of Computer Mathematics*, 97(6):1151–1169, 2020.
- [10] C. T. Kelley. *Iterative methods for linear and nonlinear equations*. SIAM, 1995.
- [11] J. Marsden and A. Weinstein. *Calculus II*. Springer Science & Business Media, 1985.
- [12] S. I. G. Mendoza, J. C. P. Sansalvador, and G. R. Gómez. Efficient numerical solution of the brain glioblastomas proliferation-invasion model. In *2022 IEEE Mexican International Conference on Computer Science (ENC)*, pages 1–5, 2022. doi: 10.1109/ENC56672.2022.9882922.
- [13] N. Moshtaghi-Kashanian, H. Niroomand-Oscuii, and N. Meghdadi. Simulating glioblastoma growth consisting both visible and invisible parts of the tumor using a diffusion–reaction model followed by resection and radiotherapy. *Acta Neurologica Belgica*, 120(3):629–637, 2020.
- [14] J. Murray. *Mathematical biology II: spatial models and biomedical applications*, volume 3. Springer-Verlag, 2001.
- [15] J. Murray. Glioblastoma brain tumours: Estimating the time from brain tumour initiation and resolution of a patient survival anomaly after similar treatment protocols. *Journal of biological dynamics*, 6(sup2):118–127, 2012.
- [16] Z. Neufeld, W. von Witt, D. Lakatos, J. Wang, B. Hegedus, and A. Czirik. The role of allee effect in modelling post resection recurrence of glioblastoma. *PLoS computational biology*, 13(11):e1005818, 2017.

- [17] L. Preziosi. *Cancer modelling and simulation*. CRC Press, 2003.
- [18] L. Richard, J. Burden, and D. Faires. Análisis numérico. *International Thomson Editors: Mexico DF*, 6, 1998.
- [19] R. Rockne, J. Rockhill, M. Mrugala, A. Spence, I. Kalet, K. Hendrickson, A. Lai, T. Cloughesy, E. Alvord Jr, and K. Swanson. Predicting the efficacy of radiotherapy in individual glioblastoma patients in vivo: a mathematical modeling approach. *Physics in Medicine & Biology*, 55(12):3271, 2010.
- [20] A. Simha and R. Padhi. Control of a 3-d solid tumor model using optimal dynamic inversion. In *2016 American Control Conference (ACC)*, pages 3988–3993. IEEE, 2016.
- [21] F. Simón Mínguez. Procesos de difusión logístico y gompertz. métodos numéricos clásicos en la estimación paramétrica, 2016.
- [22] M. A. Storti and R. R. Paz. Métodos iterativos para la solución de problemas lineales y no-lineales. *CIMEC Document Repository*, 2007.
- [23] K. Swanson, R. Rostomily, and E. Alvord. A mathematical modelling tool for predicting survival of individual patients following resection of glioblastoma: a proof of principle. *British journal of cancer*, 98(1):113–119, 2008.
- [24] H. A. Van der Vorst. *Iterative Krylov methods for large linear systems*. Number 13. Cambridge University Press, 2003.
- [25] J. A. Weis, M. I. Miga, L. R. Arlinghaus, X. Li, A. B. Chakravarthy, V. Abramson, J. Farley, and T. E. Yankeelov. A mechanically coupled reaction–diffusion model for predicting the response of breast tumors to neoadjuvant chemotherapy. *Physics in Medicine & Biology*, 58(17):5851, 2013.
- [26] N. Yadav, A. Yadav, M. Kumar, et al. *An introduction to neural network methods for differential equations*, volume 1. Springer, 2015.

- [27] A. Yin, D. J. A. Moes, J. G. van Hasselt, J. J. Swen, and H.-J. Guchelaar. A review of mathematical models for tumor dynamics and treatment resistance evolution of solid tumors. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, 8(10):720–737, 2019.