

ANÁLISIS TEÓRICO DE UN MODELO DE ECUACIONES DIFERENCIALES QUE
DESCRIBE LA EVOLUCIÓN DEL GLIOBLASTOMA

ÁLVARO JOSÉ CHAPARRO VILLAMIZAR

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE MATEMÁTICAS
BUCARAMANGA
2022

ANÁLISIS TEÓRICO DE UN MODELO DE ECUACIONES DIFERENCIALES QUE
DESCRIBE LA EVOLUCIÓN DEL GLIOBLASTOMA

ÁLVARO JOSÉ CHAPARRO VILLAMIZAR

Trabajo de Grado para optar al título de
Matemático

Director

Élder Jesús Villamizar Roa

Ph.D. en Matemáticas

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE MATEMÁTICAS

BUCARAMANGA

2022

DEDICATORIA

A mi madre que a lo largo de mi vida
me mostró su cariño y apoyo en cada
escalón que tuve que subir
para culminar este logro.

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor de tesis el Ph.D Élder Jesús Villamizar Roa por su orientación y ayuda brindada en la realización de este proyecto, a mis compañeros del CEMAT por el apoyo y su compañía durante mi carrera y a todos los profesores que de una forma u otra aportaron a mi formación profesional y personal.

Especial agradecimiento a mis amigos: Karen M., Johan B., Natali D. y Yurley G.

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	11
1. PRELIMINARES	18
1.1. ESPACIOS DE FUNCIONES	18
1.2. REGULARIDAD PARABÓLICA Y UN TEOREMA DE PUNTO FIJO	24
1.3. PROBLEMAS DE CAUCHY	26
1.4. EXISTENCIA DE SOLUCIÓN DE UN PROBLEMA PARABÓLICO ABSTRACTO	29
2. EXISTENCIA DE SOLUCIONES CLÁSICAS DEL SISTEMA	32
2.1. ALGUNOS RESULTADOS PREVIOS	32
2.2. EXISTENCIA Y UNICIDAD DE LA SOLUCIÓN	34
2.3. COMPORTAMIENTO ASINTÓTICO	49
3. SIMULACIONES NUMÉRICAS	60
3.1. ESQUEMA DE APROXIMACIÓN NUMÉRICA	60
3.2. ANILLO TUMORAL	71
3.3. MASA TUMORAL TOTAL	72
BIBLIOGRAFÍA	74

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. Número de casos registrados por cada 100.000 habitantes, distribuidos por rangos de edades; niños, de 0-14, niños, de 0-19, adultos mayores de 20 y todas las edades (imagen tomada de CBTRUS ¹).	11
Figura 2. Imágenes tomadas de CBTRUS ² .	13
Figura 3. En la parte superior se observa la RM en secuencia T1 con contraste, de un paciente con un tiempo de enfermedad de 2 días. En la parte inferior se observa el progreso del GBM al transcurrir 2 meses, en la izquierda se muestran IRM-T2, mientras que en la derecha se muestran IRM-T1 (imagen tomada de ³).	15
Figura 4. Condiciones iniciales empleadas para las simulaciones 1 y 2.	67
Figura 5. Soluciones de equilibrio para 5(a) y los parámetros de la Tabla 2.	68
Figura 6. Soluciones de equilibrio para 5(b) y los parámetros de la Tabla 2.	68
Figura 7. Soluciones de equilibrio para 5(c) y los parámetros de la Tabla 2.	69
Figura 8. Soluciones de equilibrio para 5(a) y los parámetros de la Tabla 3.	69
Figura 9. Soluciones de equilibrio para 5(b) y los parámetros de la Tabla 3.	70
Figura 10. Soluciones de equilibrio para 5(c) y los parámetros de la Tabla 3.	70

¹ Q. T. Ostrom y col. "CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010". En: *Neuro-Oncology* 2.2 (2013), págs. 1-56. DOI: 10.1093/neuonc/not151.

² Q. T. Ostrom y col. "CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010". En: *Neuro-Oncology* 2.2 (2013), págs. 1-56. DOI: 10.1093/neuonc/not151.

³ T. J. y Alzamora J. A. Coasaca. "Glioblastoma multiforme de larga sobrevida sin recurrencia, reporte de caso". En: *Revista de la Facultad de Medicina Humana* 2.18 (2018), págs. 81-87.

Figura 11. Convergencia asintótica de las soluciones hacia cero, tomando los parámetros de la Tabla 2.	71
Figura 12. Parámetros generadores de mayor dispersión en la aparición de anillos tumorales.	72
Figura 13. Parámetros generadores de mayor dispersión en el crecimiento total del tumor.	73

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Coeficientes de reacción	17
Tabla 2. Parámetros empleados en la simulación 1, satisfaciendo (41).	67
Tabla 3. Parámetros empleados en la simulación 2, incumpliendo (41).	67

RESUMEN

TÍTULO: ANÁLISIS TEÓRICO DE UN MODELO DE ECUACIONES DIFERENCIALES QUE DESCRIBE LA EVOLUCIÓN DEL GLIOBLASTOMA *

AUTOR: ÁLVARO JOSÉ CHAPARRO VILLAMIZAR **

PALABRAS CLAVE: GLIOBLASTOMA, INVASIÓN TUMORAL, MODELO MATEMÁTICO, EXISTENCIA DE SOLUCIONES.

DESCRIPCIÓN: El presente trabajo se enmarca dentro del área de las Ecuaciones Diferenciales, en el cual se estudia un modelo matemático conformado por un sistema no lineal acoplado de EDP-EDO, que describe la evolución espacio temporal del glioblastoma, relacionando las densidades del tumor, la necrosis, y la concentración vascular dentro del cerebro, y con condiciones de frontera de tipo Neumann sobre su frontera. El objetivo central de este trabajo consiste en analizar teóricamente la existencia de solución clásica y global del modelo, y propiedades de unicidad y positividad. Así mismo, se desarrollan algunas simulaciones numéricas basadas en el método de los elementos finitos para la aproximación espacial, y el método de diferencias finitas para la aproximación temporal, que permiten visualizar la aproximación de las soluciones y su dinámica respecto a la descripción física del modelo.

* Trabajo de grado

** Facultad de Ciencias. Escuela de Matemáticas. Director: Élder Jesús Villamizar Roa, Ph.D. en Matemáticas.

ABSTRACT

TITLE: THEORETICAL ANALYSIS OF A DIFFERENTIAL EQUATIONS MODEL THAT DESCRIBE THE EVOLUTION OF GLIOBLASTOMA *

AUTHOR: ÁLVARO JOSÉ CHAPARRO VILLAMIZAR **

KEYWORDS: GLIOBLASTOMA, TUMORAL INVASION, MATHEMATICAL MODEL, EXISTENCE OF SOLUTIONS.

DESCRIPTION: The background of study in this thesis is the area of differential equations. Here I study a mathematical model defined by a non linear PDE-ODE system, which describes the spatial temporal evolution of the glioblastoma, associating the tumoral, necrotic densities and the vascular concentration inside the brain, endowed with non tumor flux boundary condition. The central purpose of mathematical analysis is to prove the existence and uniqueness of global in time classical solution and properties of positivity and upper bounds. To visualize the evolution of the solution I develop numerical simulations based on finite difference squemes to approximate temporal derivatives and finite element method to approximate spatial derivatives, to study his dinamic in the biological sense.

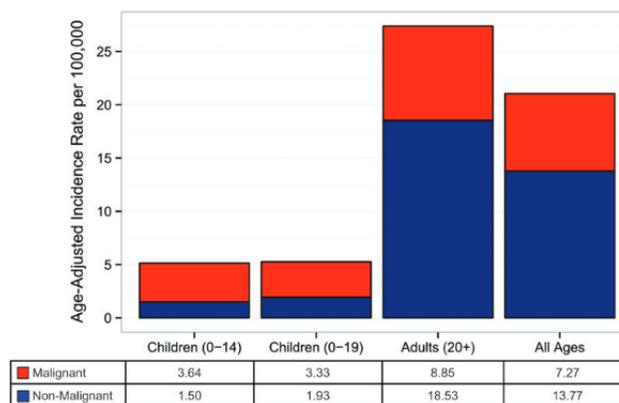
* Bachelor Thesis

** Facultad de Ciencias. Escuela de Matemáticas. Director: Élder Jesús Villamizar Roa, Ph.D. en Matemáticas.

INTRODUCCIÓN

Los tumores primarios del sistema nervioso central constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias o masas anormales de tejido, atendiendo tanto a su localización como a las alteraciones genéticas que presentan y a la respuesta de cada uno de ellos a los distintos tratamientos. Según la organización CBTRUS en ¹, el ratio de incidencia de tumores cerebrales es de 21.03 casos por cada 100.000 habitantes (ver Figura 1), siendo 3 veces más frecuentes en hombres que en mujeres. Dentro de este grupo de tumores, los de origen glial denominados Gliomas, representan el grupo mayoritario de tumores malignos (ver Figura 3(b)). Dentro de los gliomas se pueden distinguir cuatro grupos atendiendo a su linaje glial; Astrocitomas, Oligodendrogliomas, Oligoastrocitomas mixtos y Ependimomas. De todos estos, el grupo más representativo son los astrocitomas, dentro de los cuales se destaca el glioblastoma multiforme (GBM), por su alto grado de malignidad y su tasa de recurrencia.

Figura 1. Número de casos registrados por cada 100.000 habitantes, distribuidos por rangos de edades; niños, de 0-14, niños, de 0-19, adultos mayores de 20 y todas las edades (imagen tomada de CBTRUS ²).



† Rates per 100,000 and age-adjusted to the 2000 United States standard population

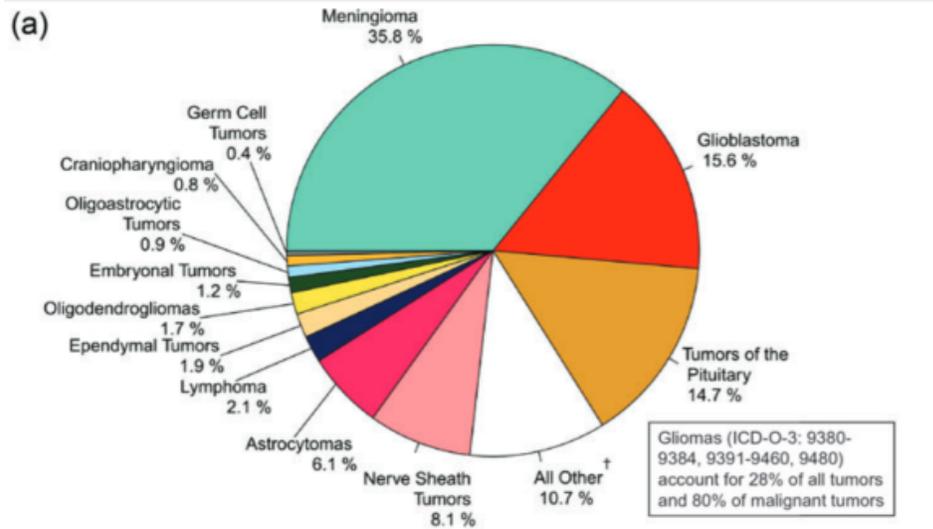
La clasificación aceptada a nivel mundial es la propuesta por la Organización Mundial de la Salud, dentro de la cual los Gliomas se subdividen en cuatro grados que van desde el I al IV en una

¹ Q. T. Ostrom y col. "CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010". En: *Neuro-Oncology* 2.2 (2013), págs. 1-56. DOI: 10.1093/neuonc/not151.

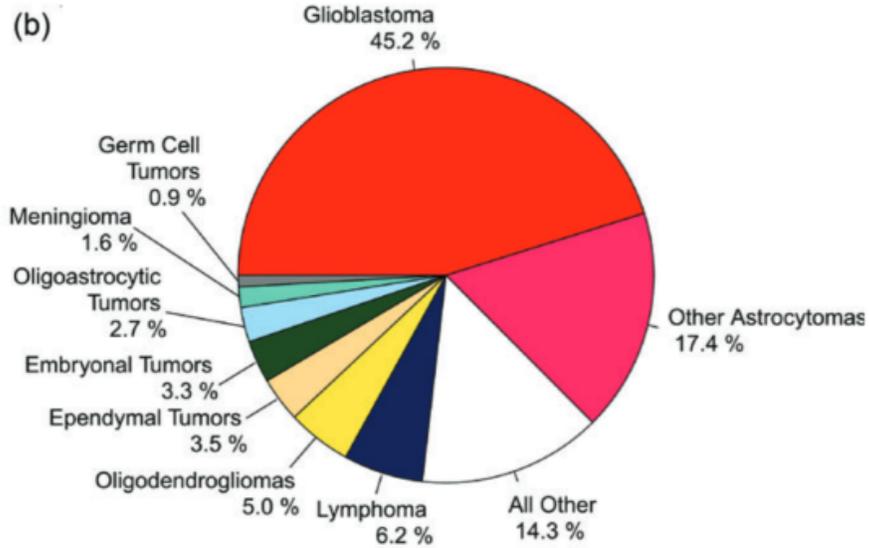
escala ascendente, atendiendo características histológicas, las cuales incluyen pronóstico y tasas de supervivencia. Se dice que un glioma es de grado IV o GBM si presenta un comportamiento muy infiltrativo, gran pleomorfismo celular, proliferación vascular y aparición de áreas de necrosis. El principal mecanismo para diagnosticar el GBM son las imágenes por resonancia magnética (IRM), las cuales de acuerdo a la técnica empleada se clasifican como T1 o T2. Las IRM-T1, en presencia de un GBM permiten evidenciar la presencia de una masa anillada de rápido crecimiento y una masa focal de tejido necrótico (ver Figura 3) y las IRM-T2 permiten evidenciar la presencia de edemas cerebrales³ que contienen células tumorales infiltrativas, las cuales afectan las áreas circundantes. En ⁴, se mencionan varios estudios que reflejan la importancia entre características geométricas del GBM, obtenidas por medio de IRM de tipo T1 y T2, con la tasa de supervivencia; algunas de las características geométricas estudiadas son: el diámetro máximo tumoral, ancho de la masa anillada, volumen de las zonas con gadolinio ⁵ y volumen tumoral. Desafortunadamente, los mecanismos para la detección de GBMs es complejo, debido a esto, como se menciona en ⁶, se proponen modelos matemáticos como una herramienta para entender mejor la evolución y la predicción del GBM y consecuentemente, buscar una terapia que mejor se adapte a su posible tratamiento.

-
- ³ Acumulación anormal de líquidos en el parénquima encefálico. (Tomado de (Godoy D. y Recalde R. Nigri W. "Fisiopatología del Edema Cerebral". En: *Revista Argentina de Neurocirugía*. 12.155 [1998], págs. 1-8)).
- ⁴ Martínez-G. A. Molina D. Pérez-Beteta J. y col. "Glioblastoma: does the pre-treatment geometry matter? A postcontrast T1 MRI-based study". En: *European Radiology* 27.3 (2016), págs. 1096-1104.
- ⁵ Agente químico de contraste que ayuda a mostrar el tejido anormal del cuerpo cuando se realiza un IRM. (Instituto Nacional del Cancer. (s.f.). Diccionarios del NCI).
- ⁶ Guillén G. F. y Suárez A. Fernández R. A. "Theoretical analysis for a PDE-ODE system related to a Glioblastoma tumor with vasculature". En: *Z. Angew. Math.* 72 (2021), págs. 1-25.

Figura 2. Imágenes tomadas de CBTRUS ⁷.



(a) Distribución de tumores cerebrales primarios y tumores del SNC, de 326.711 histologías.



(b) Distribución de tumores cerebrales malignos, de 112.458 histologías.

Un modelo matemático que describe la dinámica de las células involucradas en el GBM se presenta en ⁶, donde se relaciona la densidad de células tumorales $T(t, x)$, la densidad de células necróticas $N(t, x)$ y la concentración de vasculatura $\Phi(t, x)$ en un dominio $\Omega \subset \mathbb{R}^3$ y en un intervalo de tiempo

$(0, T_f)$, $0 < T_f \leq \infty$. Este modelo es dado por el siguiente sistema EDP-EDO:

$$\begin{cases} \frac{\partial T}{\partial t} - \underbrace{\nabla \cdot ((\kappa_1 P(\Phi, T) + \kappa_0) \nabla T)}_{\text{Difusión}} = \underbrace{f_1(T, N, \Phi)}_{\text{Reacción}} \text{ en } (0, T_f) \times \Omega, \\ \frac{\partial N}{\partial t} = \underbrace{f_2(T, N, \Phi)}_{\text{Reacción}} \text{ en } (0, T_f) \times \Omega, \\ \frac{\partial \Phi}{\partial t} = \underbrace{f_3(T, N, \Phi)}_{\text{Reacción}} \text{ en } (0, T_f) \times \Omega, \end{cases} \quad (1)$$

donde $0 < \kappa_1, \kappa_0 \in \mathbb{R}$ son coeficientes de difusión, los cuales representan la velocidad anisotrópica y la difusión isotrópica de las células cancerígenas, respectivamente. Las funciones f_i ($i = 1, 2$ y 3) representan términos fuente que involucran la interacción entre las variables del sistema, las cuales vienen dadas de la siguiente forma:

$$\begin{cases} f_1(T, N, \Phi) = \underbrace{\rho P(\Phi, T) T \left(1 - \frac{T + N + \Phi}{K}\right)}_{\text{Crecimiento del tumor}} - \underbrace{\alpha T S(\Phi, T)}_{\text{Hipoxia}} - \underbrace{\beta_1 N T}_{\text{Trans. de T a N}}, \\ f_2(T, N, \Phi) = \underbrace{\alpha T S(\Phi, T)}_{\text{Hipoxia}} + \underbrace{\Phi Q(T, N)}_{\text{Destrucción de la vasculatura}} + \underbrace{\beta_1 N T}_{\text{Transformación de T a N}}, \\ f_3(T, N, \Phi) = \underbrace{\gamma R(\Phi, T) \Phi \left(1 - \frac{T + N + \Phi}{K}\right)}_{\text{Crecimiento de la vasculatura}} - \underbrace{\Phi Q(T, N)}_{\text{Destrucción de la vasculatura}}. \end{cases} \quad (2)$$

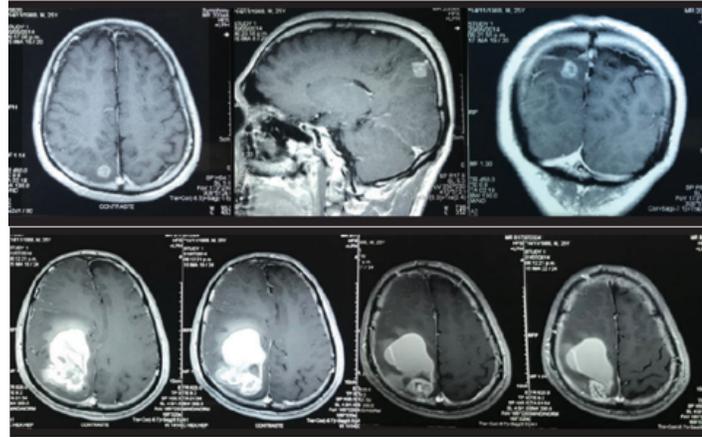
La función $P(\Phi, T)$ describe el volumen fraccionario de la vasculatura; este término se introduce en el modelo puesto que, la velocidad en el desarrollo del tumor depende de la cantidad de vasculatura, la cual describe que, cuando no se tiene vasculatura ($\Phi = 0$), se tiene que $P(\Phi, T) = 0$, es decir, las células tumorales no proliferan, y por otro lado, $P(\Phi, T) = 1$ cuando $T = 0$, dado que, en ausencia de tumor la vasculatura continúa con su proceso sin perturbación. Esta función se define de la siguiente forma:

$$P(\Phi, T) = \frac{\Phi_+}{\Phi_+ + T_+} \text{ si } \Phi_+ + T_+ \neq 0,$$

donde, $T_+ = \max\{0, T\}$ y $\Phi_+ = \max\{0, \Phi\}$. Note además que, $P(\Phi, T)$ satisface

$$0 \leq P(\Phi, T) \leq 1 \quad \forall (\Phi, T) \in \{(\Phi, T) \in \mathbb{R}^2 \mid \Phi_+ + T_+ \neq 0\}.$$

Figura 3. En la parte superior se observa la RM en secuencia T1 con contraste, de un paciente con un tiempo de enfermedad de 2 días. En la parte inferior se observa el progreso del GBM al transcurrir 2 meses, en la izquierda se muestran IRM-T2, mientras que en la derecha se muestran IRM-T1 (imagen tomada de ⁸).



Podemos observar que la ecuación $(1)_1$ corresponde a una ecuación parabólica no lineal de difusión reacción y las ecuaciones $(1)_2$ y $(1)_3$ son EDO no lineales, que describen el comportamiento no difusivo de la necrosis y la vasculatura.

Por otro lado, en (2), el término asociado al crecimiento del tumor relaciona la tasa de crecimiento $\rho P(\Phi, T)$, donde ρ indica la razón de proliferación celular tumoral, con la ley de crecimiento logístico $1 - \frac{T + N + \Phi}{K}$; esta última expresión nos indica que el crecimiento celular y vascular están limitados por la capacidad de carga K del cerebro.

Las funciones $S(\Phi, T)$, $Q(T, N)$ y $R(\Phi, T)$ que aparecen en (2) son factores adimensionales los cuales siguen las siguientes indicaciones biológicas:

- La función $\alpha TS(\Phi, T)$ permite modelar la hipoxia cerebral en vista de la decadencia del flujo vascular, donde α indica la velocidad de muerte por hipoxemia persistente. $S(\Phi, T)$ indica el volumen fraccionario de vasculatura debido a la pérdida de vasculatura; este término permite describir el desarrollo de la hipoxia debido a la disminución de vasculatura y, por consiguiente, la destrucción de células tumorales. Esta función se define por: $S(\Phi, T) = \sqrt{1 - P(\Phi, T)^2}$, siguiendo que:

$$S(\Phi, T) = \begin{cases} \text{Incrementa a 1,} & \text{si } \Phi \rightarrow 0, \\ \text{Decrece a 0,} & \text{si } \Phi \rightarrow +\infty. \end{cases}$$

- La función $Q(T, N)$ describe la interacción entre las células tumorales y necróticas, con la vasculatura; ya que a medida que las células tumorales o necróticas proliferan, el flujo de vasculatura disminuye. Ésta interacción se considera siendo: $Q(T, N) = \delta T + \beta_2 N$, donde δ indica la tasa de destrucción de vasculatura por la acción natural del tumor y β_2 indica la tasa de transformación de vasculatura a necrosis.
- El término de crecimiento vascular relaciona la tasa de crecimiento $\gamma R(\Phi, T)$, donde γ indica la razón de proliferacion vascular, nuevamente con la ley de crecimiento logístico $1 - \frac{T + N + \Phi}{K}$. La función $R(\Phi, T)$ permite describir el crecimiento de células necróticas, si la destrucción de las células tumorales y la vasculatura es masiva, es decir, si se tiene que $\delta \geq \frac{\gamma}{K}$. Esta función se define como $R(\Phi, T) = \frac{T}{K} \sqrt{1 - P(\Phi, T)^2}$.

El último término involucrado en $(2)_1$ describe la dinámica entre el tumor y la necrosis, ya que a lo largo del tiempo se considera que la necrosis aumenta a medida que el tumor lo hace; esto resulta en la muerte de células tumorales; dicha interacción viene dada por $\pm\beta_1 NT$, donde β_1 describe la razón de cambio de las células tumorales a necróticas. En la Tabla 1 se muestran las unidades de medida para todos los coeficiente de reacción.

Debido a observaciones reportadas alrededor del comportamiento de esta patología se ha encontrado que las células tumorales presentan un comportamiento aleatorio cuando no existen limitaciones nutricionales, por lo que se considera $\kappa_1 = 0$ y $\kappa_0 = 1$, con el fin de establecer una difusión que modele este comportamiento.

En conclusión, el modelo que consitituye el objeto de análisis de este trabajo está dado por:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial T}{\partial t} - \Delta T = \rho P(\Phi, T) T \left(1 - \frac{T + N + \Phi}{K} \right) - \alpha T \sqrt{1 - P(\Phi, T)^2} - \beta_1 NT, \\ \frac{\partial N}{\partial t} = \alpha T \sqrt{1 - P(\Phi, T)^2} + \beta_1 NT + \delta T \Phi + \beta_2 N \Phi, \\ \frac{\partial \Phi}{\partial t} = \gamma \frac{T}{K} \sqrt{1 - P(\Phi, T)^2} \Phi \left(1 - \frac{T + N + \Phi}{K} \right) - \delta T \Phi - \beta_2 N \Phi, \end{array} \right. \quad (3)$$

para todo $(t, x) \in (0, T_f) \times \Omega$, junto a las condiciones de no flujo en la frontera $\partial\Omega$ de Ω ,

Tabla 1. Coeficientes de reacción

Variable	Descripción	Unidades
κ_1	Velocidad de difusión anisotrópica	cm ² /día
κ_0	Difusión isotrópica	cm ² /día
v	Velocidad de difusión	cm ² /seg
ρ	Razón de proliferación celular tumoral	1/día
K	Capacidad de carga cerebral	cel/cm ³
α	Velocidad de defunción por hipoxemia persistente	1/día
δ	Destrucción de vasculatura por la acción del tumor	1/día
β_2	Tasa de transformación de vasculatura a necrosis	1/día
β_1	Tasa de transformación de tumor a necrosis	1/día
γ	Proliferación vascular	1/día

$$\frac{\partial T}{\partial \mathbf{n}} = 0 \text{ sobre } (0, T_f) \times \partial\Omega, \quad (4)$$

donde \mathbf{n} es el vector normal exterior y unitario sobre $\partial\Omega$, y las condiciones iniciales

$$T(0, x) = T_0(x), N(0, x) = N_0(x), \Phi(0, x) = \Phi_0(x), x \in \Omega. \quad (5)$$

Este trabajo es de carácter disertativo, y su contenido está basado en las referencias ⁶ y ⁹, principalmente. En el Capítulo 1, presentamos la notación y algunos resultados preliminares que son requeridos para la lectura del resto del trabajo; en el Capítulo 2, analizamos la existencia y comportamiento asintótico de soluciones clásicas del sistema (3)-(5). Finalmente, en el Capítulo 3, presentamos algunas simulaciones computacionales, a partir de un esquema de aproximación numérica de tipo mixto basado en una discretización por diferencias finitas en tiempo y elementos finitos en espacio, con el fin de observar la dinámica de las variables biológicas del modelo, y algunas de sus propiedades cualitativas.

⁹ Guillén G. F. y Suárez A. Fernández R. A. "A Glioblastoma PDE-ODE model including chemotaxis and vasculature". En: *Mathematical Modelling and Numerical Analysis* 56 (2022), págs. 407-431.

1. PRELIMINARES

En este capítulo se introducen algunos preliminares que serán relevantes a lo largo del trabajo. Iniciaremos haciendo una revisión sobre algunos espacios de funciones, incluyendo principalmente los espacios de Lebesgue, Sobolev y Hölder. Posteriormente, presentaremos unos teoremas de regularidad parabólica y el Teorema de punto fijo de Leray Schauder. También incluiremos algunos resultados sobre problemas de Cauchy asociados a EDOs; finalizamos con un resultado sobre la existencia de solución débil para una familia abstracta de problemas parabólicos, usando el concepto de existencia y unicidad de sub y súper soluciones.

1.1. ESPACIOS DE FUNCIONES

En esta sección se presentan algunas definiciones y resultados importantes sobre los espacios de Hölder $C^{k,\gamma}(\overline{\Omega})$, los espacios de Lebesgue $L^p(\Omega)$ y los espacios de Sobolev $W^{k,p}(\Omega)$, en cada caso siendo Ω un dominio acotado de \mathbb{R}^N .

Sea $0 < \gamma \leq 1$. Recordemos que la clase de funciones $f: \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ las cuales verifican

$$|f(x) - f(y)| \leq C|x - y| \quad \text{para todo } x, y \in \Omega, \quad (6)$$

para alguna constante positiva C , son llamadas Lipschitzianas. Si f verifica

$$|f(x) - f(y)| \leq C|x - y|^\gamma \quad \text{para todo } x, y \in \Omega,$$

entonces, f se denomina Hölder continua con exponente γ .

Definición 1.1.1. 1. Si $f: \overline{\Omega} \rightarrow \mathbb{R}$ es acotada y continua, definimos la norma de f en $C^0(\overline{\Omega})$ como

$$\|f\|_{C^0(\overline{\Omega})} := \sup_{\Omega} \{|f|: x \in \Omega\}.$$

2. Si f es una función vectorial, $f = (f_1, \dots, f_n)$ con $f_i: \overline{\Omega} \rightarrow \mathbb{R}$ tal que $f_i \in C^0(\overline{\Omega})$, $i = 1, \dots, n$, definimos la norma de f en $(C^0(\overline{\Omega}))^n$ como

$$\|f\|_{(C^0(\overline{\Omega}))^n} := \max_{1 \leq i \leq n} \|f_i\|_{C^0(\overline{\Omega})}.$$

3. La seminorma γ -Hölder de $f: \bar{\Omega} \rightarrow \mathbb{R}$, se define como

$$[f]_{\mathcal{C}^{0,\gamma}(\bar{\Omega})} := \sup_{\Omega} \left\{ \frac{|f(x) - f(y)|}{|x - y|^\gamma} \mid x \neq y \right\},$$

y la norma γ -Hölder como

$$\|f\|_{\mathcal{C}^{0,\gamma}(\bar{\Omega})} := \|f\|_{\mathcal{C}^0(\bar{\Omega})} + [f]_{\mathcal{C}^{0,\gamma}(\bar{\Omega})}. \quad (7)$$

Definición 1.1.2. Un multi-índice α es una N -tupla de números enteros no negativos, esto es, $\alpha = (\alpha_1, \dots, \alpha_N)$ con $\alpha_i \in \mathbb{N} \cup \{0\}$. Además, el módulo de un multi-índice se define como $|\alpha| = \sum_{i=1}^N \alpha_i$.

Usando la notación de multi-índice podemos compactar la notación para las derivadas parciales de orden α de una función $f: \mathbb{R}^N \rightarrow \mathbb{R}$, de clase $\mathcal{C}^{|\alpha|}(\mathbb{R}^N)$, de la siguiente manera

$$D^\alpha f = \frac{\partial^{|\alpha|} f}{\partial x_1^{\alpha_1} \partial x_2^{\alpha_2} \dots \partial x_N^{\alpha_N}}.$$

Denotemos por $\mathcal{C}^k(\bar{\Omega})$ el conjunto de funciones k -veces diferenciables, con derivada k -ésima continua sobre $\bar{\Omega}$; en este caso, la norma es dada por

$$\|f\|_{\mathcal{C}^k(\bar{\Omega})} = \sum_{|\alpha| \leq k} \|D^\alpha f\|_{\mathcal{C}^0(\bar{\Omega})}.$$

Definición 1.1.3. (Espacio de Hölder). Sea un entero no negativo k . El espacio de Hölder $\mathcal{C}^{k,\gamma}(\bar{\Omega})$, se define como el conjunto de todas las funciones $f \in \mathcal{C}^k(\bar{\Omega})$ que verifican

$$\|f\|_{\mathcal{C}^{k,\gamma}(\bar{\Omega})} := \sum_{|\alpha| \leq k} \|D^\alpha f\|_{\mathcal{C}^0(\bar{\Omega})} + \sum_{|\alpha|=k} [D^\alpha f]_{\mathcal{C}^{0,\gamma}(\bar{\Omega})} < +\infty.$$

Definición 1.1.4. Sea Ω un conjunto no vacío. Una σ -álgebra de conjuntos sobre Ω es una colección no vacía \mathcal{M} de subconjuntos de Ω tal que

1. $\emptyset \in \mathcal{M}$.
2. Si $A \in \mathcal{M}$, entonces $A^c \in \mathcal{M}$.
3. Si $A_n \in \mathcal{M}$, para todo $n \in \mathbb{N}$, entonces $\bigcup_{n=1}^{+\infty} A_n \in \mathcal{M}$.

Definición 1.1.5. Sea \mathcal{M} una σ -álgebra sobre Ω . Una medida μ sobre \mathcal{M} es una función $\mu: \mathcal{M} \rightarrow [0, +\infty)$ tal que

1. $\mu(\emptyset) = 0$,
2. $\mu\left(\bigcup_{n=1}^{+\infty} A_n\right) = \sum_{n=1}^{+\infty} \mu(A_n)$, siempre que la familia $\{A_n : n \in \mathbb{N}\}$ sea disjunta dos a dos.

Con base en la definición anterior, se realizan las siguientes observaciones:

- El par (Ω, \mathcal{M}) es llamado espacio medible.
- Los conjuntos $A \in \mathcal{M}$ tal que $\mu(A) = 0$, son llamados conjuntos de medida nula.
- Si una propiedad vale para todo $x \in \Omega$, salvo en un conjunto de medida nula, decimos que dicha propiedad vale en casi todo punto $x \in \Omega$, y escribiremos c.t.p. $x \in \Omega$.

Definición 1.1.6. Sean (X, \mathcal{M}) y (Y, \mathcal{N}) espacios medibles. Una función $f: X \rightarrow Y$ se denomina $(\mathcal{M}, \mathcal{N})$ -medible, si $f^{-1}(x) \in \mathcal{M}$, para cada $x \in \mathcal{N}$. En particular, una función $f: \Omega \subset \mathbb{R}^N \rightarrow \mathbb{R}$ es medible (según Lebesgue) si es $(\mathcal{L}, B_{\mathbb{R}})$ -medible, donde \mathcal{L} denota la clase de conjuntos Lebesgue medibles en Ω , y $B_{\mathbb{R}}$ es la σ -álgebra generada por la familia de abiertos en \mathbb{R} .

Definición 1.1.7. Sea Ω un dominio acotado de \mathbb{R}^N . Si $1 \leq p < +\infty$, se define el espacio $L^p(\Omega)$ como el conjunto

$$L^p(\Omega) = \{f : \Omega \rightarrow \mathbb{R} \mid f \text{ es medible y } \|f(x)\|_{L^p(\Omega)} < +\infty\},$$

donde,

$$\|f\|_{L^p(\Omega)} := \left(\int_{\Omega} |f(x)|^p dx \right)^{\frac{1}{p}}.$$

En el caso $p = 2$, el espacio $L^2(\Omega)$ es un espacio de Hilbert con producto interno

$$(f, g)_{L^2(\Omega)} = \int_{\Omega} f(x)g(x)dx,$$

para lo cual se tiene que $\|f\|_{L^2(\Omega)} = (f, f)_{L^2(\Omega)}^{1/2}$.

Definición 1.1.8. El espacio $L^\infty(\Omega)$ se define como

$$L^\infty(\Omega) = \{f : \Omega \rightarrow \mathbb{R} \mid f \text{ es medible y } |f| \leq C \text{ c.t.p. en } \Omega, \text{ para alguna constante } C > 0\},$$

con norma definida por

$$\|f\|_{L^\infty(\Omega)} := \sup_{\Omega} \text{ess} \{|f(x)|\}.$$

Se dice que $f \in L^p_{loc}(\Omega)$, cuando $f \in L^p(\overline{\Omega'})$ para cualquier dominio acotado $\overline{\Omega'} \subset \Omega$. Si Ω es un dominio acotado de \mathbb{R}^n y $1 \leq p \leq q \leq \infty$, entonces, $L^q(\Omega) \subset L^p(\Omega)$. Además, si $f \in L^p(\Omega) \cap L^q(\Omega)$ con $1 \leq p \leq q \leq \infty$, entonces $f \in L^r(\Omega)$ para cada r entre p y q , y además vale la siguiente desigualdad de interpolación

$$\|f\|_{L^r(\Omega)} \leq \|f\|_{L^p(\Omega)}^{1-\theta} \|f\|_{L^q(\Omega)}^\theta,$$

donde $\frac{1}{r} = \frac{1-\theta}{p} + \frac{\theta}{q}$ y $\theta \in [0, 1]$.

Adicionalmente se tiene la siguiente desigualdad, conocida como la desigualdad de Hölder, la cual establece que si $1 \leq p, q \leq \infty$ son tales que $1 = \frac{1}{p} + \frac{1}{q}$, $f \in L^p(\Omega)$ y $g \in L^q(\Omega)$, entonces

$$\|fg\|_{L^1(\Omega)} \leq \|f\|_{L^p(\Omega)} \|g\|_{L^q(\Omega)}. \quad (8)$$

Antes de definir los espacios de Sobolev, recordaremos el concepto de derivada débil. Supongamos que $u, v \in L^1_{loc}(\Omega)$ y α un multi-índice. La función v se dice que es la α -ésima derivada parcial débil de u , si

$$\int_{\Omega} u D^\alpha \phi dx = (-1)^{|\alpha|} \int_{\Omega} v \phi dx, \text{ para todo } \phi \in C_0^\infty(\Omega),$$

donde $C_0^\infty(\Omega)$ denota el conjunto de todas las funciones infinitamente diferenciables con soporte compacto en Ω .

A continuación definimos los espacios de Sobolev y recordamos algunas propiedades básicas entre las que se encuentran las inmersiones de Sobolev.

Definición 1.1.9. (Espacios de Sobolev). Sean $k \in \mathbb{N}$ y $p \in \mathbb{R}$ con $1 \leq p \leq \infty$, se define el espacio de Sobolev de orden (k, p) , denotado por $W^{k,p}(\Omega)$, como

$$W^{k,p}(\Omega) := \{f \in L^p(\Omega) : D^\alpha f \in L^p(\Omega) \text{ para todo } 0 \leq |\alpha| \leq k\},$$

donde $D^\alpha f$ se considera en el sentido débil. Sobre el espacio $W^{k,p}(\Omega)$ se define la siguiente norma

$$\|f\|_{W^{k,p}(\Omega)} := \left(\sum_{0 \leq |\alpha| \leq k} \|D^\alpha f\|_{L^p(\Omega)}^p \right)^{\frac{1}{p}} \text{ si } 1 \leq p < \infty,$$

$$\|f\|_{W^{k,\infty}(\Omega)} := \max_{0 \leq |\alpha| \leq k} \|D^\alpha f\|_{L^\infty(\Omega)} \text{ si } p = \infty.$$

Definición 1.1.10. *Dados dos espacios normados X e Y , se dice que un operador $T: X \rightarrow Y$ es compacto si, para cada $A \subset X$ acotado, $T(A)$ es un conjunto relativamente compacto.*

De ahora en adelante emplearemos la siguiente notación:

- Dados X e Y espacios normados, con normas $\|\cdot\|_X$ y $\|\cdot\|_Y$ respectivamente, si el operador identidad $I: X \rightarrow Y$, definido por $Ix = x$ para todo $x \in X$, es continuo, es decir, existe una constante $C > 0$ tal que

$$\|x\|_Y \leq C\|x\|_X$$

para cada $x \in X$, entonces decimos que X está continuamente inmerso en Y , y lo denotamos por $X \hookrightarrow Y$.

- Si además se cumple que el operador I es compacto, entonces decimos que X está compactamente inmerso en Y , y lo denotamos por $X \hookrightarrow\hookrightarrow Y$.

Teorema 1.1.11 (Inmersiones de Sobolev). *Sea Ω un dominio acotado de \mathbb{R}^N , con frontera de clase C^1 . Sean $j \geq 0$ y $k \geq 1$ enteros y $1 \leq p < \infty$.*

- *Suponga que $kp < N$. Entonces*

$$W^{j+k,p}(\Omega) \hookrightarrow W^{j,r}(\Omega), \quad p \leq r \leq Np/(N - kp).$$

En particular

$$W^{k,p}(\Omega) \hookrightarrow L^r(\Omega), \quad p \leq r \leq Np/(N - kp).$$

- *Suponga que $kp = N$. Entonces*

$$W^{j+k,p}(\Omega) \hookrightarrow W^{j,r}(\Omega), \quad p \leq r < \infty.$$

En particular

$$W^{k,p}(\Omega) \hookrightarrow L^r(\Omega), \quad p \leq r < \infty.$$

Además, si $p = 1$ (así que $k = N$), entonces

$$W^{j+N,1}(\Omega) \hookrightarrow C_B^j(\Omega),$$

donde $C_B^j(\Omega)$ denota el espacio de funciones, que junto con sus derivadas hasta de orden j , son continuas y acotadas en Ω .

- Suponga $kp > N > (k-1)p$. Entonces

$$W^{j+k,p}(\Omega) \hookrightarrow C^{j,\lambda}(\bar{\Omega}), \quad 0 < \lambda \leq k - (N/p).$$

Por otro lado, si $N = (k-1)p$, entonces

$$W^{j+k,p}(\Omega) \hookrightarrow C^{j,\lambda}(\bar{\Omega}), \quad 0 < \lambda < 1.$$

Además, si $p = 1$ y $N = k - 1$, entonces la desigualdad anterior vale también para $\lambda = 1$.

Teorema 1.1.12 (Rellich-Kondrachov). Sea Ω un dominio acotado de \mathbb{R}^N , con frontera de clase C^1 .

Sean $j \geq 0$ y $k \geq 1$ enteros, y sea $1 \leq p < \infty$.

- Si $kp \leq N$, entonces las siguientes inmersiones son compactas:

$$W^{j+k,p}(\Omega) \hookrightarrow\hookrightarrow W^{j,r}(\Omega), \quad \text{si } kp < N \text{ y } 1 \leq r < Np/(N - kp),$$

$$W^{j+k,p}(\Omega) \hookrightarrow\hookrightarrow W^{j,r}(\Omega), \quad \text{si } kp = N \text{ y } 1 \leq r < \infty.$$

- Las siguientes inmersiones son compactas:

$$W^{j+k,p}(\Omega) \hookrightarrow\hookrightarrow C^j(\bar{\Omega}), \quad \text{si } kp > N,$$

$$W^{j+k,p}(\Omega) \hookrightarrow\hookrightarrow C^{j,\lambda}(\bar{\Omega}), \quad \text{si } kp > N \geq (k-1)p \text{ y } \\ 0 < \lambda < k - (N/p).$$

Definición 1.1.13. (Espacios de Bochner). Sea X un espacio de Banach y a, b números reales tales que $-\infty \leq a < b \leq \infty$. Para $1 \leq p \leq +\infty$. Se denota por $L^p(a, b; X)$ el espacio de las funciones $f : [a, b] \rightarrow X$ que son medibles tales que

$$\|f\|_{L^p(a,b;X)} := \left(\int_a^b \|f(t)\|_X^p dt \right)^{\frac{1}{p}} < +\infty.$$

En el caso $p = +\infty$,

$$\|f\|_{L^\infty(a,b;X)} := \sup_{t \in [a,b]} \text{ess } \|f(t)\|_X < \infty.$$

Así mismo, se denota por $C^k([a, b]; X)$ el espacio de las funciones de clase C^k en tiempo, con valores en el espacio X , dotado de la norma

$$\|f\|_{C^k([a,b];X)} := \max_{0 \leq j \leq k} \sup_{t \in [a,b]} \|D^j f(t)\|_X.$$

Teorema 1.1.14. ¹⁰ Sean X, B, Y espacios de Banach tales que $X \hookrightarrow B \hookrightarrow Y$. Sea F un conjunto acotado en $L^\infty(0, T; X)$ y $\frac{\partial F}{\partial t}$ acotado en $L^r(0, T; Y)$ para algún $r > 1$, entonces F es relativamente compacto en $C^0([0, T]; B)$.

Finalmente, a continuación recordamos la desigualdad de Gronwall la cual será utilizada a lo largo de este trabajo.

Lema 1.1.15. (Desigualdad de Gronwall) Sea I un intervalo de la recta real de la forma $[a, \infty)$, $[a, b]$ o $[a, b)$ con $a < b$. Sean α, β y ϕ funciones definidas sobre I . Asuma que β y ϕ son funciones continuas y que la parte negativa de α es integrable sobre cada subintervalo cerrado y acotado de I .

a). Si β es no negativa y si ϕ satisface la desigualdad integral

$$\phi(t) \leq \alpha(t) + \int_a^t \beta(s)\phi(s)ds, \quad \forall t \in I,$$

entonces

$$\phi(t) \leq \alpha(t) + \int_a^t \alpha(s)\beta(s) \exp\left(\int_s^t \beta(r)dr\right) ds, \quad t \in I.$$

b). Si además la función α es no decreciente, entonces

$$\phi(t) \leq \alpha(t) \exp\left(\int_a^t \beta(s)ds\right), \quad t \in I.$$

1.2. REGULARIDAD PARABÓLICA Y UN TEOREMA DE PUNTO FIJO

En esta sección iniciamos considerando algunos espacios de funciones que serán relevantes para el análisis teórico que se desarrollará posteriormente, y luego se presentan unos teoremas sobre la regularidad de soluciones de ecuaciones parabólicas. Por último recordaremos un resultado clásico de punto fijo conocido como el Teorema de Leray-Schauder.

¹⁰ J. Simon. "Compact sets in the space $L^p(0, T, B)$ ". En: *Annali di Matematica pura ed applicata*. 146 (1987), págs. 65-96.

Definición 1.2.1. Sea $p > 3$. Consideramos los siguientes espacios regulares de funciones:

$$W_{\mathbf{n}}^{2-2/p,p}(\Omega) = \left\{ u \in W^{2-2/p,p}(\Omega) : \frac{\partial u}{\partial \mathbf{n}} = 0 \text{ sobre } \partial\Omega \right\},$$

$$V_p = \left\{ u \in L^p(0, T_f; W^{2,p}(\Omega)) \cap C^0([0, T_f]; W_{\mathbf{n}}^{2-2/p,p}(\Omega)) \text{ y } u_t \in L^p(0, T_f; L^p(\Omega)) \right\},$$

y para el espacio V_p se dota de la estructura de espacio normado por medio de la siguiente norma:

$$\|u\|_{V_p} := \|u\|_{C^0([0, T_f]; W_{\mathbf{n}}^{2-2/p,p}(\Omega))} + \|u\|_{L^p(0, T_f; W^{2,p}(\Omega))} + \|\partial_t u\|_{L^p(0, T_f; L^p(\Omega))}.$$

Lema 1.2.2. ¹¹ Sean $\Omega \in \mathcal{C}^2$, $p > 3$, $u_0 \in W_{\mathbf{n}}^{2-2/p,p}(\Omega)$ y $g \in L^p(0, T_f; L^p(\Omega))$. Entonces el problema

$$\begin{cases} \partial_t u - \Delta u = g & \text{en } (0, T_f) \times \Omega, \\ u(0, x) = u_0(x) & \text{en } \Omega, \\ \frac{\partial u}{\partial \mathbf{n}} = 0 & \text{sobre } (0, T_f) \times \partial\Omega, \end{cases} \quad (9)$$

admite una solución única $u \in V_p$. Más aún, existe una constante $C := C(p, \Omega, T_f) > 0$ tal que

$$\|u\|_{V_p} \leq C \left(\|g\|_{L^p(0, T_f; L^p(\Omega))}, \|u_0\|_{W_{\mathbf{n}}^{2-2/p,p}(\Omega)} \right).$$

Lema 1.2.3. ¹¹ Sea $\Omega \in \mathcal{C}^{2,v}$ con $v > 0$. Suponga que $g \in \mathcal{C}([0, T_f]; C^{0,v}(\bar{\Omega}))$, $u_0 \in C^{2,v}(\bar{\Omega})$ y $\nabla u \cdot \mathbf{n} = 0$. Entonces, el problema (9) admite una única solución

$$u \in C^0([0, T_f]; C^{2,v}(\bar{\Omega})), \quad \partial_t u \in C^0([0, T_f]; C^{0,v}(\bar{\Omega})).$$

Más aún, existe una constante positiva $\mathcal{C} = \mathcal{C}(p, q, \Omega, T_f)$ tal que

$$\|\partial_t u\|_{C^0([0, T_f]; C^{0,v}(\bar{\Omega}))} + \|u\|_{C^0([0, T_f]; C^{2,v}(\bar{\Omega}))} \leq \mathcal{C} \left(\|u_0\|_{C^{2,v}(\bar{\Omega})}, \|g\|_{C([0, T_f]; C^{0,v}(\bar{\Omega}))} \right).$$

Finalizamos esta sección recordando el Teorema de punto fijo de Leray-Schauder, el cual será usado en la demostración de la existencia de solución del sistema diferencial (3)-(5). Recordamos que si X

¹¹ A. Feireisl E. y Novotny. *Singular limits in thermodynamics of viscous fluids*. Ed. por Advances in Mathematical Fluids Mechanics Birkhäuser Cham. 2009.

es un espacio de Banach, y $\mathcal{R} : X \rightarrow X$ es un operador no lineal, se dice que \mathcal{R} es compacto si para cada $A \subset X$ acotado, el conjunto $\mathcal{R}(A)$ es relativamente compacto.

Teorema 1.2.4. (Teorema de Leray-Schauder). Sea X un espacio de Banach, $\lambda \in [0, 1]$ y $\mathcal{R} : X \rightarrow X$ una aplicación continua y compacta tal que para cada $v \in X$ con $v = \lambda\mathcal{R}(v)$, se tiene que $\|v\|_X \leq C$ con $C > 0$ independiente de $\lambda \in [0, 1]$. Entonces, \mathcal{R} admite al menos un punto fijo.

1.3. PROBLEMAS DE CAUCHY

En esta sección se revisarán algunos elementos teóricos del problema de valor inicial

$$\begin{cases} y'(t) = f(t, y), \\ y(t_0) = y_0, \end{cases} \quad (10)$$

asociado a una ecuación diferencial ordinaria en \mathbb{R}^N definida por una función $f : U \rightarrow \mathbb{R}^N$ siendo U un abierto de $\mathbb{R} \times \mathbb{R}^N$. Recordemos que una solución de la ecuación $y'(t) = f(t, y)$ en U es una curva $y : I \rightarrow \mathbb{R}^N$ que es derivable en el intervalo $I \subseteq \mathbb{R}$, cuyo gráfico está contenido en U y cuya derivada es determinada por f , es decir, $(t, y(t)) \in U$ y $y'(t) = f(t, y(t))$ para cada $t \in I$.

La existencia de soluciones del problema de valor inicial (10) es garantizada por la continuidad de $f(t, y)$; para la unicidad de soluciones, es necesario exigir una condición adicional, a saber, que f sea Lipschitz en la variable y . A continuación revisaremos estos resultados.

Para establecer los teoremas de existencia y unicidad del problema de valor inicial (10), consideremos la siguiente definición. Dado un punto $(t_0, y_0) \in U$, escogemos constantes $a, b > 0$ tales que

$$\mathcal{R}_{a,b} := I_a \times B_b \subset U, \quad (11)$$

donde $I_a = [t_0 - a, t_0 + a] \subset \mathbb{R}$ y $B_b = \overline{B}(y_0, b) \subset \mathbb{R}^N$ son bolas cerradas y centradas en t_0 y y_0 , de radio a y b en \mathbb{R} y \mathbb{R}^N , respectivamente.

Teorema 1.3.1.¹² (Picard-Lindelöf). Sea $f : U \rightarrow \mathbb{R}^N$ una aplicación continua en un abierto $U \subset \mathbb{R}^{N+1}$, $(t_0, y_0) \in U$ y $a, b > 0$ tales que se verifica (11). Si $f(t, y)$ es Lipschitz en la variable $y \in \mathbb{R}^N$

¹² A. O. y Doering Lopes y C. I. "Equações Diferenciais Ordinárias (6.a ed.)" 2016.

sobre el rectángulo $\mathcal{R}_{a,b}$, entonces existe una única solución del problema de valor inicial (10) definida en un intervalo I tal que $t_0 \in I \subset [t_0 - \alpha, t_0 + \alpha] \subset I_a$ y $\alpha = \min\{a, b/M\}$, con $M > 0$ una cota superior de $|f(t, y)|$ en el rectángulo $\mathcal{R}_{a,b}$.

Supongamos que $f: U \rightarrow \mathbb{R}^N$, $U \subset \mathbb{R}^{N+1}$ es tal que $\frac{\partial f}{\partial y}$ es continua en U , como el rectángulo $R_{a,b}$ es compacto en U , por el Teorema de Weierstrass, existe $K > 0$ tal que

$$\left| \frac{\partial f}{\partial y}(t, y) \right| \leq K,$$

para todo $(t, y) \in R_{a,b}$. Entonces, por el Teorema del valor medio, se tiene que

$$|f(t, x) - f(t, y)| \leq K |x - y|,$$

para cualesquiera dos puntos $(t, x), (t, y) \in R_{a,b}$. Por lo tanto, si la derivada parcial espacial es continua, entonces f es una función Lipschitz en la variable y . Observamos también que si se elimina la condición de lipschitzianidad, se pierde la unicidad, aunque se puede garantizar la existencia de solución.

Definición 1.3.2. Diremos que una solución $y: I \rightarrow \mathbb{R}^N$ del problema de valor inicial (10) es maximal en U si, dada cualquier solución $\tilde{y}: J \rightarrow \mathbb{R}^N$ del problema de valor inicial (10) definida en un intervalo $J \subset \mathbb{R}$, necesariamente se tiene que $J \subset I$ y $y(t) = \tilde{y}(t)$ para cada $t \in J$. En ese caso, \tilde{y} es una restricción de y , y a su vez, y es una extensión de \tilde{y} . Además, una solución maximal de (10) siempre tiene por dominio, un intervalo abierto.

Teorema 1.3.3. ¹² Sea $f: U \rightarrow \mathbb{R}^N$, $U \subset \mathbb{R}^{N+1}$ continua tal que $\frac{\partial f}{\partial y}$ también es continua. Entonces, para cada $(t_0, y_0) \in U$, existe una única solución maximal del problema de valor inicial (10) definida en un intervalo abierto.

Como podemos observar el Teorema 1.3.3, nos ilustra la relación entre la solución maximal y la condición inicial (t_0, y_0) . Para introducir el concepto de flujo de ecuaciones incluiremos la condición inicial en la notación de la solución. Dado $(u, y_0) \in U$, escribiremos $I = I_{(u, y_0)}$ para denotar el intervalo de definición de la solución maximal del problema de valor inicial

$$y' = f(t, y), \quad y(u) = y_0. \tag{12}$$

Tenemos que $u \in I_{(u, y_0)}$, y por el Teorema 1.3.3, el intervalo $I_{(u, y_0)}$ es abierto. También escribiremos $\varphi(t, u, y)$, con $t \in I_{(u, y_0)}$, para la solución maximal de (12) en U y considerando la formulación integral

se tiene que

$$\varphi(t, u, y) = y_0 + \int_u^t f(s, \varphi(s, u, y)) ds \quad (13)$$

para cada $t \in I_{(u, y_0)}$. Ahora definimos

$$\Omega = \{(t, u, y) \in \mathbb{R}^{N+2} : t \in I_{(u, y_0)}, (u, y) \in U\} \subset \mathbb{R} \times U,$$

de este modo obtenemos una aplicación $\varphi: \Omega \rightarrow \mathbb{R}^N$ que satisface (13) en cada punto $(t, u, y) \in \Omega$. Esta aplicación φ se denomina flujo de $y' = f(t, y)$.

Veamos finalmente, el flujo de ecuaciones diferenciales a un parámetro. En general, diremos que

$$y' = f(t, y, \lambda)$$

es una familia de un parámetro $\lambda \in \Lambda \subset \mathbb{R}^K$ de ecuaciones diferenciales si $f: U \times \Lambda \rightarrow \mathbb{R}^M$ es una aplicación con $U \subset \mathbb{R}^{M+1}$ y $\Lambda \subset \mathbb{R}^K$ abiertos. Una curva diferenciable $y: I \rightarrow \mathbb{R}^M$ es una solución de la ecuación diferencial ordinaria con parámetros si $(t, y(t)) \in U$ y, para algún $\lambda_0 \in \Lambda$ fijado,

$$y'(t) = f(t, y(t), \lambda_0)$$

para cada $t \in I$. Un problema de valor inicial asociado a esta ecuación corresponde a fijar un punto $(t_0, y_0) \in U$ y exigir, adicionalmente, que $y(t_0) = y_0$.

Consideremos $f: U \times \Lambda \rightarrow \mathbb{R}^N$ una aplicación continua de $U \times \Lambda \subset \mathbb{R}^{N+1} \times \mathbb{R}^K$. Si la derivada parcial espacial $\frac{\partial f}{\partial y}$ es continua en $U \times \Lambda$ entonces, fijando $\lambda \in \Lambda$, la aplicación $g(t, y) = f(t, y, \lambda)$ definida en U , es continua y tiene derivada espacial continua en U . Por el Teorema 1.3.3 existe una única solución maximal $y(t)$, que satisface el problema de valor inicial

$$y' = g(t, y), \quad y(t_0) = y_0,$$

definida en un intervalo $I_{(t_0, y_0)} \subset \mathbb{R}$. De esta forma, tenemos que la aplicación $t \rightarrow \varphi(t, t_0, y_0, \lambda)$ es solución de la ecuación con parámetro

$$y' = f(t, y, \lambda), \quad y(t_0) = y_0.$$

Así, el flujo de ecuaciones diferenciales con parámetros $\lambda \in \Lambda$, está definida en el conjunto

$$\Omega = \{(t, u, y, \lambda) : t \in I_{(u, y_0)}, (u, y, \lambda) \in U \times \Lambda\} \subset \mathbb{R} \times U \times \Lambda,$$

donde satisface

$$\varphi(t, u, y, \lambda) = y_0 + \int_u^t f(s, \varphi(s, u, y, \lambda)) ds,$$

para cada $(t, u, y, \lambda) \in \Omega$.

Teorema 1.3.4. ¹³ (*Dependencia continua de EDOs*). Sea $U \subset \mathbb{R} \times \mathbb{R}^N \times \mathbb{R}^M$ un conjunto abierto y $F : U \rightarrow \mathbb{R}^N$ un mapa continuo tal que, para cada parámetro $\lambda \in \mathbb{R}^M$ y para cada dato inicial $y_0(\lambda) \in \mathbb{R}^N$ tal que $(0, y_0(\lambda), \lambda) \in U$, el problema de Cauchy

$$\begin{cases} y'(t) = F(t, y, \lambda), \\ y(0) = y_0(\lambda), \end{cases}$$

tiene una única solución maximal $\phi(\cdot; y_0(\lambda), \lambda) : I_{(y_0(\lambda), \lambda)} \rightarrow \mathbb{R}^N$, donde $I_{(y_0(\lambda), \lambda)}$ es un intervalo abierto. Entonces,

$$\Theta = \{(t; y_0(\lambda), \lambda) \in \mathbb{R} \times \mathbb{R}^N \times \mathbb{R}^M : (t, y_0(\lambda), \lambda) \in U \text{ y } t \in I_{(y_0(\lambda), \lambda)}\}$$

es un conjunto abierto y la aplicación $\phi(\cdot; \cdot, \cdot)$ es continua de Θ en \mathbb{R}^N .

1.4. EXISTENCIA DE SOLUCIÓN DE UN PROBLEMA PARABÓLICO ABSTRACTO

En esta sección estudiaremos la existencia de soluciones a problemas parabólicos abstractos no lineales, por medio del concepto de sub y súper soluciones. Explícitamente, consideramos el siguiente problema parabólico abstracto:

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} - \Delta u + Pu = f(x, t) & \text{en } (0, T) \times \Omega, \\ u(x, 0) = u_0(x) & \text{en } \Omega, \\ \frac{\partial u}{\partial \mathbf{n}} = 0 & \text{sobre } (0, T) \times \partial\Omega, \end{cases} \quad (14)$$

¹³ E. A. y Levinson N. Coddington. *Theory of ordinary differential equations*. Ed. por McGraw-Hill Book Company Inc. New York-Toronto-London. 1955.

donde P es dado por

$$(Pu)(t, x) = p(t, x, u(t, x), (\nabla u)(t, x))$$

siendo $p: (0, T) \times \Omega \times \mathbb{R} \times \mathbb{R}^N \rightarrow \mathbb{R}$ una función dada.

Definición 1.4.1. Una función $\underline{u}: (0, T) \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ se denomina subsolución del problema (14) si

- $\underline{u}_t - \Delta \underline{u} + P(\underline{u}) \leq f(t, x)$ en $(0, T_f) \times \Omega$,
- $\underline{u}(0, x) \leq u_0(x)$ en Ω ,
- $\frac{\partial \underline{u}}{\partial \mathbf{n}} \leq 0$ sobre $(0, T_f) \times \partial \Omega$.

Si \underline{u} verifica la desigualdad diferencial en un sentido débil, se dice que \underline{u} es una subsolución débil de (14), esto es, \underline{u} verifica la desigualdad diferencial en el siguiente sentido variacional

$$\int_{\Omega} \underline{u} \phi_t dx + \int_{\Omega} \nabla \underline{u} \cdot \nabla \phi dx + \int_{\Omega} P(\underline{u}) \phi dx \leq \int_{\Omega} f(t, x) \phi dx,$$

para toda función test $\phi(x, t)$, tal que las integrales en la desigualdad anterior son finitas.

Definición 1.4.2. Una función $\bar{u}: (0, T) \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ se denomina supersolución del problema (14) si

- $\bar{u}_t - \Delta \bar{u} + P(\bar{u}) \geq f(t, x)$ en $(0, T_f) \times \Omega$,
- $\bar{u}(0, x) \geq u_0(x)$ en Ω ,
- $\frac{\partial \bar{u}}{\partial \mathbf{n}} \geq 0$ sobre $(0, T_f) \times \partial \Omega$.

Si \bar{u} verifica la desigualdad diferencial en un sentido débil, se dice que \bar{u} es una supersolución débil de (14).

Teorema 1.4.3. ¹⁴ Suponga que u_1 y u_2 son sub y súper soluciones débiles del problema (14), respectivamente, con $u_1, u_2 \in L^\infty(0, T_f; L^\infty(\Omega))$ y $u_1 \leq u_2$ para c.t.p. $(t, x) \in (0, T) \times \Omega$. Asuma que existen constantes $C_1 \geq 0, \delta > 0$ y una función apropiada $h \in L^{1+\eta}(0, T; L^{1+\eta}(\Omega))$, con $\eta > 0$ suficientemente pequeño, tal que

$$\|p(t, x, s, \zeta)\| \leq h(t, x) + C_1 \|\zeta\|^{q-\delta} \text{ c.t.p. } (t, x) \in (0, T) \times \Omega$$

¹⁴ P. Deuel J. y Hess. "Nonlinear parabolic boundary value problems with upper and lower solutions". En: *Israel J. Math* 29 (1978), págs. 92-104.

y para todo $(s, \zeta) \in \mathbb{R} \times \mathbb{R}^N$ de modo que $u_1(t, x) \leq s \leq u_2(t, x)$ en $(0, T_f) \times \Omega$. Entonces, existe al menos una solución débil u del problema (14) tal que $u_1 \leq u \leq u_2$ c.t.p. de $(0, T_f) \times \Omega$.

2. EXISTENCIA DE SOLUCIONES CLÁSICAS DEL SISTEMA

En este capítulo analizamos la existencia de solución fuerte del sistema (3)-(5), para lo cual iniciamos presentando algunos resultados previos sobre los términos de reacción (2). Después de analizar la existencia y unicidad de solución del sistema EDP-EDO, analizamos el comportamiento asintótico de la solución.

2.1. ALGUNOS RESULTADOS PREVIOS

En esta sección estudiaremos algunos resultados importantes que utilizaremos a lo largo del trabajo; probaremos que las funciones f_i ($i = 1, 2, 3$) son localmente Lipschitz sobre \mathbb{R}^3 y enunciaremos un teorema de extensión continua para funciones.

Lema 2.1.1. *Las funciones $B : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ y $D : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ dadas por*

$$B(\Phi, T) = \begin{cases} T\sqrt{1 - P(\Phi, T)^2}, & \text{si } \Phi > 0 \vee T > 0, \\ 0, & \text{si } \Phi, T \leq 0. \end{cases}$$

y

$$D(\Phi, T) = \begin{cases} TP(\Phi, T), & \text{si } \Phi > 0 \vee T > 0, \\ 0, & \text{si } \Phi, T \leq 0. \end{cases}$$

están bien definidas, son continuas y globalmente Lipschitz.

Demostración. Es claro ver que D está bien definida. Por otro lado, como $P(\Phi, T)^2 \in [0, 1]$, la función B también está bien definida. Para probar que B y D son funciones globalmente Lipschitz en \mathbb{R}^2 , y por tanto continuas, probaremos que sus derivadas parciales están acotadas superiormente por constantes independientes de Φ y T . Puesto que las funciones B, D resultan ser polinomios por fuera del conjunto $\{(\Phi, T) \in \mathbb{R}^2 : \Phi, T > 0\}$, entonces la condición de localmente Lipschitz se obtiene por ser suma y resta de polinomios, por lo que, basta analizar sus derivadas parciales en el subconjunto $\{(\Phi, T) \in \mathbb{R}^2 : \Phi, T > 0\}$.

Derivando B y D con respecto a Φ y T , se tiene que

$$\begin{aligned}\frac{\partial B}{\partial \Phi} &= -\frac{\Phi T}{(\Phi + T)^2} \sqrt{\frac{T}{2\Phi + T}}, & \frac{\partial D}{\partial \Phi} &= \frac{T^2}{(\Phi + T)^2}, \\ \frac{\partial B}{\partial T} &= \frac{\sqrt{2\Phi T + T^2}}{(\Phi + T)} + \left(\frac{\Phi}{\Phi + T}\right)^2 \sqrt{\frac{T}{2\Phi + T}}, & \frac{\partial D}{\partial T} &= \frac{\Phi^2}{(\Phi + T)^2}.\end{aligned}$$

Puesto que $\frac{\Phi T}{(\Phi + T)^2} \leq \frac{1}{2}$, y en vista de la positividad de Φ, T , se obtiene que

$$\begin{aligned}\left|\frac{\partial B}{\partial \Phi}\right| &\leq \frac{1}{2}, & \left|\frac{\partial D}{\partial \Phi}\right| &\leq 1, \\ \left|\frac{\partial B}{\partial T}\right| &\leq 2, & \left|\frac{\partial D}{\partial T}\right| &\leq 1.\end{aligned}$$

En definitiva, como consecuencia del Teorema del valor medio, podemos concluir que B y D son funciones Lipschitzianas.

□

Lema 2.1.2. *Las funciones $f_i : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}$ para $i = 1, 2, 3$ son continuas y localmente Lipschitz en \mathbb{R}^3 .*

Demostración. Reescribiendo los términos de reacción (2) en términos de las funciones $B(\Phi, T)$ y $D(\Phi, T)$ se obtiene

$$f_1(T, N, \Phi) = \rho D(\Phi, T) \left(1 - \frac{T + N + \Phi}{K}\right) - \alpha B(\Phi, T) - \beta_1 NT,$$

$$f_2(T, N, \Phi) = \alpha B(\Phi, T) + \beta_1 NT + \delta T\Phi + \beta_2 N\Phi,$$

$$f_3(T, N, \Phi) = \frac{\gamma}{K} B(\Phi, T)\Phi \left(1 - \frac{T + N + \Phi}{K}\right) - \delta T\Phi - \beta_2 N\Phi.$$

Derivando cada f_i con respecto a T, N y Φ se tiene que

$$\begin{aligned}\frac{\partial f_1}{\partial T} &= \rho D_T \left(1 - \frac{T + N + \Phi}{K}\right) - \frac{\rho}{K} D - \alpha B_T - \beta_1 N, & \frac{\partial f_2}{\partial T} &= \alpha B_T + \beta_1 N + \delta \Phi + \beta_2 N, \\ \frac{\partial f_1}{\partial N} &= -\frac{\rho}{K} D - \beta_1 T, & \frac{\partial f_2}{\partial N} &= \beta_1 T + \beta_2 \Phi, \\ \frac{\partial f_1}{\partial \Phi} &= \rho D_\Phi \left(1 - \frac{T + N + \Phi}{K}\right) - \frac{\rho}{K} D - \alpha B_\Phi, & \frac{\partial f_2}{\partial \Phi} &= \alpha B_\Phi + \delta T + \beta_2 N, \\ \frac{\partial f_3}{\partial T} &= \frac{\gamma}{K} B_T \Phi \left(1 - \frac{T + N + \Phi}{K}\right) - \frac{\gamma}{K^2} B \Phi - \delta \Phi, \\ \frac{\partial f_3}{\partial N} &= -\frac{\gamma}{K^2} B \Phi - \beta_2 \Phi, \\ \frac{\partial f_3}{\partial \Phi} &= \frac{\gamma}{K} \left[(B_\Phi \Phi + B) \left(1 - \frac{T + N + \Phi}{K}\right) - \frac{B \Phi}{K} \right] - \delta T - \beta_2 N.\end{aligned}$$

Obsérvese que las funciones anteriores son continuas, por ser producto y suma de funciones continuas; además, sus derivadas parciales son continuas sobre conjuntos compactos de \mathbb{R}^3 , y en consecuencia, son localmente Lipschitz.

□

Culminamos esta sección presentando un resultado clásico de extensión de funciones definidas sobre subconjuntos de \mathbb{R}^N , el cual será usado para el análisis de existencia de solución del sistema diferencial que nos ocupa.

Lema 2.1.3. ¹³ Sea $g \in C^0(\overline{\Omega})$ con $\Omega \subset \mathbb{R}^N$ un conjunto abierto de clase C^0 . Entonces, existe una extensión $\text{Ext}(g) \in C^0(\mathbb{R}^N)$ tal que $\text{Ext}(g)|_{\overline{\Omega}} = g$.

2.2. EXISTENCIA Y UNICIDAD DE LA SOLUCIÓN

Teniendo en cuenta que el problema se enmarca dentro de un contexto biológico, de ahora en adelante se asumen las siguientes condiciones generales sobre el signo y acotamiento superior de las condiciones iniciales

$$0 \leq T_0(x), N_0(x), \Phi_0(x) \leq K \text{ en } \Omega, \quad (15)$$

siendo K la capacidad de carga cerebral definida en la Tabla 1.

Definición 2.2.1. (Solución fuerte del sistema (3)-(5)). Dado $T_0 \in W_n^{2-2/p,p}(\Omega)$, para algún $p > 3$ y $N_0, \Phi_0 \in C^0(\overline{\Omega})$, una tripla (T, N, Φ) es llamada solución fuerte de (3)-(5), si:

1. $T \in V_p, N, \Phi \in C^1([0, T_f]; C^0(\overline{\Omega}))$,

2. ■ $T_t - \Delta T = f_1(T, N, \Phi)$ c.t.p. en $(0, T_f) \times \Omega$,
- $\begin{pmatrix} \frac{\partial N}{\partial t} \\ \frac{\partial \Phi}{\partial t} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f_2(T, N, \Phi) \\ f_3(T, N, \Phi) \end{pmatrix} \forall (t, x) \in [0, T_f] \times \bar{\Omega}$.
- (T, N, Φ) satisfacen las condiciones iniciales y de frontera (4)-(5).

Observación 2.2.2. De la definición anterior se puede construir una definición análoga para soluciones clásicas, para ello se pide mayor regularidad sobre la condición inicial de T , de modo que $T_0 \in C^2(\bar{\Omega})$, de esta forma como consecuencia del Lema 1.2.3 se puede probar que la solución fuerte es también solución clásica.

Antes de analizar la existencia de solución fuerte para el sistema (3)-(5), mostramos el siguiente resultado que establece que si existe solución fuerte para (3)-(5), esta es única.

Teorema 2.2.3. Si existe una solución fuerte para (3)-(5), entonces, esta es única.

Demostración. Sean (T_1, N_1, Φ_1) y (T_2, N_2, Φ_2) dos posibles soluciones clásicas del sistema (3)-(5), en el sentido de la Definición 2.2.1. Considere a continuación el sistema que satisface la diferencia entre las soluciones, es decir, $(T, N, \Phi) = (T_1 - T_2, N_1 - N_2, \Phi_1 - \Phi_2)$. Se debe demostrar que $(T, N, \Phi) = (0, 0, 0)$. Observe que la tripla (T, N, Φ) satisface el siguiente sistema diferencial:

$$\begin{cases} \frac{\partial T}{\partial t} - \Delta T = f_1(T_1, N_1, \Phi_1) - f_1(T_2, N_2, \Phi_2), \\ \frac{\partial \Phi}{\partial t} = f_2(T_1, N_1, \Phi_1) - f_2(T_2, N_2, \Phi_2), \\ \frac{\partial N}{\partial t} = f_3(T_1, N_1, \Phi_1) - f_3(T_2, N_2, \Phi_2), \end{cases} \quad (16)$$

junto con las siguiente condiciones iniciales y de frontera

$$\frac{\partial T}{\partial \mathbf{n}} \Big|_{\partial \Omega} = 0, \quad T(0, x) = 0, \quad N(0, x) = 0, \quad \Phi(0, x) = 0.$$

Multiplicando la ecuación (16)₁ por T e integrando sobre Ω tenemos

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_{\Omega} T^2 dx + \int_{\Omega} (\nabla T)^2 dx = \int_{\Omega} (f_1(T_1, N_1, \Phi_1) - f_1(T_2, N_2, \Phi_2)) T dx.$$

De esta forma, teniendo en cuenta que f_1 es localmente Lipschitz en \mathbb{R}^3 (Lema 2.1.2) y que las triplas

(T_1, N_1, Φ_1) y (T_2, N_2, Φ_2) son acotadas en \mathbb{R}^3 , se tiene que existe una constante $C_1 > 0$ tal que

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_{\Omega} T^2 dx + \int_{\Omega} (\nabla T)^2 dx \leq C_1 \int_{\Omega} (T^2 + N^2 + \Phi^2) dx. \quad (17)$$

De forma análoga, de las ecuaciones (16)₂ y (16)₃, existen constantes $C_2, C_3 > 0$ tales que

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_{\Omega} N^2 dx \leq C_2 \int_{\Omega} (T^2 + N^2 + \Phi^2) dx, \quad (18)$$

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_{\Omega} \Phi^2 dx \leq C_3 \int_{\Omega} (T^2 + N^2 + \Phi^2) dx. \quad (19)$$

Sumando (17), (18) y (19), se obtiene

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_{\Omega} (T^2 + N^2 + \Phi^2) dx + \int_{\Omega} (\nabla T)^2 dx \leq \widehat{C} \int_{\Omega} (T^2 + N^2 + \Phi^2) dx,$$

de donde se sigue que

$$\frac{d}{dt} \left[e^{-2\widehat{C}t} \int_{\Omega} (T^2 + N^2 + \Phi^2) dx \right] \leq 0,$$

y así,

$$e^{-2\widehat{C}t} \int_{\Omega} (T^2 + N^2 + \Phi^2) dx \leq \int_{\Omega} (T_0^2 + N_0^2 + \Phi_0^2) dx = 0,$$

es decir,

$$\int_{\Omega} (T^2 + N^2 + \Phi^2) dx = 0 \text{ para todo } (t, x) \in (0, T_f) \times \Omega,$$

con lo cual,

$$T = N = \Phi = 0 \text{ para todo } (t, x) \in [0, T_f] \times \overline{\Omega}.$$

□

Para analizar la existencia de soluciones clásicas del sistema (3)-(5), introduciremos el siguiente sistema truncado asociado a (3):

$$\begin{cases} T_t - \Delta T = f_1(T_+, N_+, \Phi_+), \\ \frac{\partial N}{\partial t} = f_2(T_+^K, N_+, \Phi_+), \\ \frac{\partial \Phi}{\partial t} = f_3(T_+^K, N_+, \Phi_+), \end{cases} \quad (20)$$

junto con las condiciones iniciales (5), donde $T_+^K = \min\{K, \max\{0, T\}\}$. Una vez demostrada la

existencia de solución fuerte del sistema (20) y su no negatividad, se deduce que de hecho, esa solución es una solución fuerte de (3)-(5).

Antes de estudiar la existencia de solución fuerte de (20), derivamos un conjunto de estimaciones *a priori* para cualquier solución fuerte.

Lema 2.2.4. (*Estimaciones a priori*). *Cualquier solución fuerte (T, N, Φ) del problema truncado (20) con datos iniciales verificando (15), satisface las siguientes estimaciones*

$$\begin{cases} 0 \leq T \leq K, & \text{c.t.p. } (t, x) \in (0, T_f) \times \Omega, \\ 0 \leq N \leq C(T_f), & \forall (t, x) \in [0, T_f] \times \bar{\Omega}, \\ 0 \leq \Phi \leq K, & \forall (t, x) \in [0, T_f] \times \bar{\Omega}, \end{cases} \quad (21)$$

donde $C(T_f)$ es una constante positiva que depende exponencialmente de T_f .

Demostración. Sea (T, N, Φ) una solución fuerte del sistema (20). Acto seguido, multiplicando la ecuación (20)₁ por $T_- = \min\{0, T\}$ e integrando sobre Ω , se tiene

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_{\Omega} (T_-)^2 dx + \int_{\Omega} (\nabla T_-)^2 dx = 0, \text{ c.t.p. } t \in (0, T_f),$$

puesto que

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} f_1(T_+, N_+, \Phi_+) T_- dx &= \int_{\Omega} T_+ T_- \left(\rho P(\Phi, T) \left(1 - \frac{T_+ + N_+ + \Phi_+}{K} \right) - \alpha \sqrt{1 - P(\Phi, T)^2} \right) dx \\ &\quad - \int_{\Omega} \beta_1 T_+ T_- N_+ dx \\ &= 0. \end{aligned}$$

Así,

$$\frac{d}{dt} \|T_-\|_{L^2(\Omega)}^2 = \frac{d}{dt} \int_{\Omega} (T_-)^2 dx = -2 \int_{\Omega} (\nabla T_-)^2 dx \leq 0,$$

con lo cual $\|T_-\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq \|T_-(0, x)\|_{L^2(\Omega)}^2 = 0$, y consecuentemente, $T_-(t, x) = 0$ c.t.p. en $(0, T_f) \times \Omega$, es decir que $T(t, x) \geq 0$ c.t.p. en $(0, T_f) \times \Omega$.

Notemos que $f_2(T_+^K, N_+, \Phi_+) \geq 0$ para todo $(t, x) \in [0, T_f] \times \bar{\Omega}$, como consecuencia, al multiplicar la

ecuación (20)₂ por N_- e integrando sobre Ω se obtiene

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_{\Omega} (N_-)^2 dx = \int_{\Omega} f_2(T_+, N_+, \Phi_+) N_- dx \leq 0, \text{ c.t.p. } t \in (0, T_f).$$

De esta forma $\|N_-\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq \|N_-(0, x)\|_{L^2(\Omega)}^2 = 0$ y como consecuencia, $N_-(t, x) = 0$ c.t.p. en $(0, T_f) \times \Omega$. Así, como N es continua, entonces $N \geq 0$ para todo $(t, x) \in [0, T_f] \times \bar{\Omega}$.

Adicionalmente, notemos que para $(T, N, \Phi) \in \mathbb{R}_+^3$, $f_3(T, N, \Phi)$ satisface

$$f_3(T_+, N_+, \Phi_+) \leq \gamma \frac{T_+}{K} \sqrt{1 - P(\Phi, T)^2} \Phi_+ \left(1 - \frac{T_+ + N_+ + \Phi_+}{K}\right),$$

luego, multiplicando (20)₃ por Φ_- e integrando sobre Ω obtenemos

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_{\Omega} (\Phi_-)^2 dx = \int_{\Omega} f_3(T_+, N_+, \Phi_+) \Phi_- dx \leq 0, \text{ c.t.p. } t \in (0, T_f).$$

y de esta forma $\|\Phi_-\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq \|\Phi_-(0, x)\|_{L^2(\Omega)}^2 = 0$, como consecuencia $\Phi_-(t, x) = 0$ c.t.p. en $(0, T_f) \times \Omega$. De nuevo, como Φ es continua, $\Phi \geq 0$ para todo $(t, x) \in [0, T_f] \times \bar{\Omega}$.

Ahora, para probar las cotas superiores procederemos de forma un tanto similar a la prueba previa de la no negatividad. Primero multiplicamos la ecuación (20)₁ por $(T - K)_+$, y notemos que como consecuencia de la acotación

$$f_1(T_+, N_+, \Phi_+) \leq \rho T_+ \left(1 - \frac{T_+}{K}\right),$$

es decir,

$$f_1(T_+, N_+, \Phi_+) (T - K)_+ \leq \rho T_+ \left(1 - \frac{T_+}{K}\right) (T - K)_+ \leq 0,$$

se obtiene

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_{\Omega} (T - K)_+^2 dx + \int_{\Omega} \nabla (T - K)_+^2 dx \leq 0, \text{ c.t.p. en } (0, T_f),$$

o

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|(T - K)_+\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\nabla (T - K)_+\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq 0.$$

Así $\|(T - K)_+\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq \|(T_0 - K)_+\|_{L^2(\Omega)}^2 = 0$, y como consecuencia, $(T - K)_+(t, x) = 0$ c.t.p. en $(0, T_f) \times \Omega$, es decir $T(t, x) \leq K$ c.t.p. en $(0, T_f) \times \Omega$.

Análogamente, multiplicando la ecuación (20)₃ por $(\Phi - K)_+$ e integrando sobre Ω , y teniendo en cuenta que $f_3(T_+^K, N_+, \Phi_+) (\Phi - K)_+ \leq 0$, se obtiene

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_{\Omega} (\Phi - K)_+^2 dx = \int_{\Omega} f_3(T, N, \Phi) (\Phi - K)_+ dx \leq 0,$$

de esta forma $\|(\Phi - K)_+\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq \|(\Phi_0 - K)_+\|_{L^2(\Omega)}^2 = 0$, como consecuencia $(\Phi - K)_+(t, x) = 0$ c.t.p. en $(0, T_f) \times \Omega$, es decir que $\Phi(t, x) \leq K$ c.t.p. en $(0, T_f) \times \Omega$, más aún, por la continuidad de Φ , se tiene que $\Phi(t, x) \leq K$ para todo $[0, T_f] \times \bar{\Omega}$.

Además, como consecuencia de las cotas superiores para T y Φ , obtenemos

$$\begin{aligned} f_2(T, N, \Phi) &\leq \alpha T + \delta T \Phi + (\beta_1 T + \beta_2 \Phi) N \\ &\leq \alpha K + \delta K^2 + (\beta_1 K + \beta_2 K) N \\ &= C_1 + C_2 N. \end{aligned}$$

De este modo,

$$\frac{\partial N}{\partial t} \leq C_1 + C_2 N.$$

De la desigualdad anterior, se obtiene

$$N(t, x) \leq \left(N_0(x) + \frac{C_1}{C_2} \right) e^{C_2 t} - \frac{C_1}{C_2}. \quad (22)$$

Luego, puesto que $N_0(x) \leq K$ y $e^{C_2 t} \leq e^{C_2 T_f}$, de (22) se deduce que

$$N(t, x) \leq \left(K + \frac{C_1}{C_2} \right) e^{C_2 T_f} - \frac{C_1}{C_2} = C(T_f) \text{ c.t.p. en } (0, T_f) \times \Omega.$$

Finalmente, como consecuencia de la continuidad de N , tenemos que $0 \leq N \leq C(T_f)$ para todo $(t, x) \in [0, T_f] \times \bar{\Omega}$. □

Colorario 2.2.1. *Bajo las hipótesis del Lema 2.2.4, si (T, N, Φ) es una solución fuerte del problema truncado (20), entonces (T, N, Φ) es también solución del problema (3)-(5), y además (T, N, Φ) satisface las desigualdades (21).*

Demostración. Sea (T, N, Φ) una solución fuerte del problema truncado (20), como consecuencia

del Lema 2.2.4, se obtiene que $T_+^K = T_+ = T$, $N_+ = N$ y $\Phi_+ = \Phi$, es decir

$$\begin{cases} \frac{\partial T}{\partial t} - \Delta T = f_1(T_+, N_+, \Phi_+) = f_1(T, N, \Phi), \\ \frac{\partial N}{\partial t} = f_2(T_+^K, N_+, \Phi_+) = f_2(T, N, \Phi), \\ \frac{\partial \Phi}{\partial t} = f_3(T_+^K, N_+, \Phi_+) = f_3(T, N, \Phi). \end{cases}$$

por lo tanto (T, N, Φ) es también solución del problema (3)-(5). \square

Teorema 2.2.5. (Existencia de solución fuerte para (20)). *Sea $\Omega \subset \mathbb{R}^3$ un dominio acotado de clase \mathcal{C}^2 , $(0, T_f)$ un intervalo de tiempo, con $0 < T_f < +\infty$, $T_0 \in W_n^{2-2/p, p}(\Omega)$ para algún $p > 3$ y $N_0, \Phi_0 \in \mathcal{C}^0(\bar{\Omega})$ verificando (15). Entonces, existe una única solución fuerte (T, N, Φ) para el sistema (20) en el sentido de la Definición 2.2.1, más aún, (T, N, Φ) verifica las desigualdades (21).*

Demostración. Para demostrar la existencia de la solución global se hará uso del Teorema de punto fijo de Leray-Schauder; para ello dividiremos la demostración en 4 pasos. Empezamos mostrando el operador sobre el cual queremos verificar las hipótesis del Teorema de punto fijo.

Paso 1. Operador de punto fijo

Considere la siguiente composición de aplicaciones

$$\mathcal{R} : \mathcal{C}^0([0, T_f]; \mathcal{C}^0(\bar{\Omega})) \xrightarrow{\mathcal{R}_1} (\mathcal{C}^1([0, T_f]; \mathcal{C}^0(\bar{\Omega}))^2 \xrightarrow{\mathcal{R}_2} \mathcal{C}^0([0, T_f]; \mathcal{C}^0(\bar{\Omega})), \quad (23)$$

$$\begin{matrix} \tilde{T} & (N, \Phi) & T \end{matrix}$$

donde $\mathcal{R}_1(\tilde{T}) = (N, \Phi)$, siendo (N, Φ) la solución del siguiente problema de ecuaciones diferenciales ordinarias

$$\begin{cases} \begin{pmatrix} \frac{\partial N}{\partial t} \\ \frac{\partial \Phi}{\partial t} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f_2(\tilde{T}_+^K, N_+, \Phi_+) \\ f_3(\tilde{T}_+^K, N_+, \Phi_+) \end{pmatrix}, \\ \begin{pmatrix} N(0, x) \\ \Phi(0, x) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} N_0(x) \\ \Phi_0(x) \end{pmatrix}, \end{cases} \quad (24)$$

y $\mathcal{R}_2(N, \Phi) = T$, siendo T la solución de la siguiente ecuación parabólica no lineal

$$\begin{cases} T_t - \Delta T = f_1(T_+, N_+, \Phi_+), \\ \frac{\partial T}{\partial \mathbf{n}} \Big|_{\partial \Omega} = 0, \\ T(0, x) = T_0(x). \end{cases} \quad (25)$$

Paso 2. \mathcal{R} está bien definido y es continuo

Lema 2.2.6. *La aplicación $\mathcal{R}_1: \mathcal{C}^0([0, T_f]; \mathcal{C}^0(\bar{\Omega})) \rightarrow (\mathcal{C}^1([0, T_f]; \mathcal{C}^0(\bar{\Omega})))^2$ está bien definida y es continua.*

Demostración. Para probar que \mathcal{R}_1 está bien definida debemos mostrar que $\mathcal{R}_1(\tilde{T})$ tiene una única solución (N, Φ) del problema (24); para ello consideremos extensiones temporales y espaciales del problema, definidas a continuación. Para la extensión temporal consideremos extensiones constantes a los extremos de $[0, T_f]$, esto es,

$$\text{Ext}_t: \mathcal{C}^0([0, T_f]) \rightarrow \mathcal{C}^0(\mathbb{R})$$

$$f \mapsto \text{Ext}_t(f) = \begin{cases} f(T_f), & \text{si } t \geq T_f, \\ f(t), & \text{si } 0 \leq t \leq T_f, \\ f(0), & \text{si } t \leq 0. \end{cases}$$

Para la extensión espacial aplicaremos el Lema 2.1.3, esto es

$$\text{Ext}_x: \mathcal{C}^0(\bar{\Omega}) \rightarrow \mathcal{C}^0(\mathbb{R}^3)$$

$$f \mapsto \text{Ext}_x(f).$$

De esta forma, definimos una extensión global como la composición de las extensiones previamente presentadas, es decir,

$$\text{Ext}: \mathcal{C}^0([0, T_f]; \mathcal{C}^0(\bar{\Omega})) \rightarrow \mathcal{C}^0(\mathbb{R}; \mathcal{C}^0(\mathbb{R}^3))$$

$$f \mapsto \text{Ext}(f) := (\text{Ext}_t \circ \text{Ext}_x)(f).$$

En consecuencia, podemos reescribir el problema (24), como un problema de Cauchy definido sobre

el conjunto $\mathbb{R} \times \mathbb{R}^2 \times \mathbb{R}^3$, de la siguiente forma

$$\begin{cases} y'(t) = F(t, y, x) \text{ para } (t, y, x) \in \mathbb{R} \times \mathbb{R}^2 \times \mathbb{R}^3, \\ y(0) = y_0(x) \text{ en } \mathbb{R}^2, \end{cases} \quad (26)$$

donde $y = (N, \Phi)$,

$$F(t, y, x) = \begin{pmatrix} f_2 \left(\left(\text{Ext} \left(\tilde{T}(t, x) \right) \right)_+^K, N_+, \Phi_+ \right) \\ f_3 \left(\left(\text{Ext} \left(\tilde{T}(t, x) \right) \right)_+^K, N_+, \Phi_+ \right) \end{pmatrix},$$

y

$$y_0(x) = \begin{pmatrix} \text{Ext}_x(N_0(x)) \\ \text{Ext}_x(\Phi_0(x)) \end{pmatrix}. \quad (27)$$

Además, notemos que por la forma en que definimos la extensión global, tenemos

$$F(t, y, x) = \begin{pmatrix} f_2 \left(\tilde{T}_+^K, N_+, \Phi_+ \right) \\ f_3 \left(\tilde{T}_+^K, N_+, \Phi_+ \right) \end{pmatrix}, \quad \forall (t, x) \in [0, T_f] \times \bar{\Omega}.$$

También,

$$0 \leq \text{Ext}(\tilde{T}(t, x))_+^K \leq K \quad \forall (t, x) \in [0, T_f] \times \bar{\Omega},$$

y

$$0 \leq \text{Ext}_x(N_0(x)), \text{Ext}_x(\Phi_0(x)) \leq K \quad \forall x \in \bar{\Omega}.$$

Ahora, por la definición de F y los Lemas 2.1.1 y 2.1.2, tenemos que F es continua en $\mathbb{R} \times \mathbb{R}^2 \times \mathbb{R}^3$ y localmente Lipschitz en la variable $y \in \mathbb{R}^2$. Luego, por el Teorema 1.3.1, para cada $x \in \bar{\Omega}$, obtenemos una única solución $y(\cdot, x)$ local en tiempo; sin embargo, puesto que $0 \leq T_+^K \leq K$, entonces se puede argumentar que cualquier solución de (26), (Φ, N) está contenida en $[0, K] \times [0, C(T_f)]$, para todo $t \in [0, T_f]$, entonces y puede extenderse naturalmente sobre el intervalo $[0, T_f]$ para cada $x \in \bar{\Omega}$.

Luego, fijando $x \in \bar{\Omega}$ podemos aplicar el Teorema 1.3.3, para obtener una única solución maximal $\phi(t, (0, y_0(\lambda)), \lambda)$, continua y definida sobre un intervalo maximal $I_{(y_0(x), x)}$, recordando que ϕ es maximal en el sentido que, sí $\varphi(t, y_0(\lambda), \lambda): I_2 \rightarrow \mathbb{R}^2$ es solución de (26), entonces, $I_2 \subset I_{(y_0(\lambda), \lambda)}$ y $\phi|_{I_2} = \varphi$.

De este modo, tomando $U = \mathbb{R} \times \mathbb{R}^2 \times \mathbb{R}^3$, $\lambda = x$ y $y_0(x) \in \mathbb{R}^2$, podemos aplicar el Teorema 1.3.4, obteniendo así que el conjunto

$$\Theta = \{(t; y_0(x), x) \in \mathbb{R} \times \mathbb{R}^2 \times \mathbb{R}^3 : t \in I_{(y_0(x), x)}\}$$

es abierto y $\phi(\cdot; \cdot, \cdot)$ es continua de Θ en \mathbb{R}^2 . Por otra parte, puesto que y y ϕ son soluciones de (26) y ϕ es maximal, entonces $[0, T_f] \subset I_{(y_0(x), x)}$.

En conclusión, dados $N_0, \Phi_0 \in \mathcal{C}^0(\bar{\Omega})$ tales que $0 \leq N_0(x), \Phi_0(x) \leq K$ en $\bar{\Omega}$, existe una única solución $y(t; (\text{Ext}_x(N_0(x)), \text{Ext}_x(\Phi_0(x))), x)$ de (26) cuya restricción en $[0, T_f] \times \bar{\Omega}$

$$(N, \Phi)(t, x) = y(t; (\text{Ext}_x(N_0(x)), \text{Ext}_x(\Phi_0(x))), x) \text{ para todo } (t, x) \in [0, T_f] \times \bar{\Omega}$$

satisface

$$(N, \Phi) \in (\mathcal{C}^1([0, T_f]; \mathcal{C}^0(\bar{\Omega})))^2,$$

y es la única solución de (24).

Para probar que \mathcal{R}_1 es continuo, considere una sucesión $\tilde{T}_n \rightarrow \tilde{T}$ en $\mathcal{C}^0([0, T_f]; \mathcal{C}^0(\bar{\Omega}))$. Consideramos la formulación integral del problema (26), esto es,

$$y(t; y_0(x), x) = y_0(x) + \int_0^t \tilde{F}(s, y(s, x), x) ds$$

donde, $y = (N, \Phi)$ y

$$\tilde{F}(t, y, x) = \begin{pmatrix} f_2 \left(\left(\tilde{T}_n \right)_+^K, N_+, \Phi_+ \right) \\ f_3 \left(\left(\tilde{T}_n \right)_+^K, N_+, \Phi_+ \right) \end{pmatrix}. \quad (28)$$

Denotemos por $\mathcal{R}_1(\tilde{T}_n) = y_n$ y $\mathcal{R}_1(\tilde{T}) = y$, las soluciones del problema (26), asociados a \tilde{T}_n y \tilde{T} , respectivamente. De este modo, haciendo $y(t, \cdot) = y(t; y_0(\cdot), \cdot)$ y considerando la norma del supremo en $\mathcal{C}^0(\bar{\Omega})$ de la diferencia, tenemos

$$\|y_n(t) - y(t)\|_{(\mathcal{C}^0(\bar{\Omega}))^2} = \left\| \int_0^t \left(\tilde{F}(s, y_n(s), x) - \tilde{F}(s, y(s), x) \right) ds \right\|_{(\mathcal{C}^0(\bar{\Omega}))^2}.$$

Luego,

$$\|y_n(t) - y(t)\|_{(C^0(\bar{\Omega}))^2} \leq \int_0^t \left\| \left(\tilde{F}(s, y_n(s), x) - \tilde{F}(s, y(s), x) \right) \right\|_{(C^0(\bar{\Omega}))^2} ds. \quad (29)$$

Ahora, por la definición de \tilde{F} (ver (28)) y el Lema 2.1.2, tenemos que \tilde{F} es localmente Lipschitz en $\mathbb{R} \times \mathbb{R}^2 \times \mathbb{R}^3$ en las variables (t, y, x) . De este modo, por (29) podemos deducir

$$\|(y_n - y)(t)\|_{(C^0(\bar{\Omega}))^2} \leq C \int_0^t \left(\left\| \left((\tilde{T}_n)_+^K - \tilde{T}_+^K \right) (s) \right\|_{C^0(\bar{\Omega})} + \|(y_n - y)(s)\|_{(C^0(\bar{\Omega}))^2} \right) ds.$$

Luego, por la desigualdad de Gronwall, para $f(t) = C \int_0^t \left\| \left((\tilde{T}_n)_+^K - \tilde{T}_+^K \right) \right\|_{C^0(\bar{\Omega})} ds$ y $g(t) = C$, de la desigualdad anterior, se deduce que

$$\begin{aligned} \|y_n(t) - y(t)\|_{C^0(\bar{\Omega})^2} &\leq C e^{CT_f} \left(\int_0^{T_f} \left\| \left((\tilde{T}_n)_+^K - \tilde{T}_+^K \right) (s) \right\|_{C^0(\bar{\Omega})} ds \right) \\ &= C e^{CT_f} \left\| \left((\tilde{T}_n)_+^K - \tilde{T}_+^K \right) (t) \right\|_{L^1([0, T_f]; C^0(\bar{\Omega}))}. \end{aligned}$$

Luego, aplicando la desigualdad de Hölder, considerando $f(t) = \left\| \left((\tilde{T}_n)_+^K - \tilde{T}_+^K \right) \right\|_{C^0(\bar{\Omega})}$ y $g(t) = 1$, se tiene

$$\begin{aligned} \left\| \left((\tilde{T}_n)_+^K - \tilde{T}_+^K \right) \right\|_{L^1([0, T_f]; C^0(\bar{\Omega}))} &\leq T_f \left\| \left((\tilde{T}_n)_+^K - \tilde{T}_+^K \right) \right\|_{L^\infty([0, T_f]; C^0(\bar{\Omega}))} \\ &\leq T_f \left\| \left((\tilde{T}_n)_+^K - \tilde{T}_+^K \right) \right\|_{C^0([0, T_f]; C^0(\bar{\Omega}))}, \end{aligned}$$

es decir,

$$\|y_n(t) - y(t)\|_{C^0(\bar{\Omega})^2} \leq CT_f e^{CT_f} \left\| \left((\tilde{T}_n)_+^K - \tilde{T}_+^K \right) \right\|_{C^0([0, T_f]; C^0(\bar{\Omega}))} \quad \text{para todo } t \in [0, T_f];$$

en particular podemos afirmar que

$$\|y_n - y\|_{(C^0([0, T_f]; C^0(\bar{\Omega})))^2} \leq CT_f e^{CT_f} \left\| \left((\tilde{T}_n)_+^K - \tilde{T}_+^K \right) \right\|_{C^0([0, T_f]; C^0(\bar{\Omega}))}. \quad (30)$$

De esta forma concluimos que $y_n \rightarrow y$ en $C^0([0, T_f]; C^0(\bar{\Omega}))$, cuando $n \rightarrow +\infty$. Además, note que por

la definición de \tilde{F} y por (30), tenemos

$$\tilde{F}(t, y_n(t), x) \xrightarrow[n \rightarrow \infty]{} \tilde{F}(t, y(t), x) \text{ en } (C^0([0, T_f], C^0(\bar{\Omega})))^2,$$

y por lo tanto,

$$\partial_t y_n \xrightarrow[n \rightarrow \infty]{} \partial_t y \text{ en } (C^0([0, T_f], C^0(\bar{\Omega})))^2.$$

En conclusión, \mathcal{R}_1 es continuo de $C^0([0, T_f]; C^0(\bar{\Omega}))$ en $(C^1([0, T_f], C^0(\bar{\Omega})))^2$. \square

Lema 2.2.7. *La aplicación $R_2: (C^1([0, T_f]; C^0(\bar{\Omega})))^2 \rightarrow C^0([0, T_f]; C^0(\bar{\Omega}))$ está bien definida.*

Demostración. Sea $(N, \Phi) \in (C^1([0, T_f]; C^0(\bar{\Omega})))^2$. Observe que los elementos del par $(\underline{T}, \bar{T}) = (0, K)$, definen una sub y súper solución de (25), respectivamente, puesto que

$$\underline{T}_t - \Delta \underline{T} \leq f_1(\underline{T}, N_+, \Phi_+) = 0,$$

y

$$0 = \bar{T}_t - \Delta \bar{T} \geq f_1(\bar{T}, N_+, \Phi_+) = -\rho P(\Phi_+, K)K \left(\frac{N_+ + \Phi_+}{K} \right) - \alpha K \sqrt{1 - P(\Phi_+, K)^2} - \beta_1 K N_+.$$

Luego, tomando $p(t, x, \eta, \zeta) = -f_1(\eta, N_+(t, x), \Phi_+(t, x))$ tal que $0 \leq \eta \leq K$, tenemos

$$\begin{aligned} |p(t, x, \eta, \zeta)| &= \left| \rho P(\Phi_+, \eta) \eta \left(1 - \frac{\eta + N_+ + \Phi_+}{K} \right) - \alpha \eta \sqrt{1 - P(\Phi_+, \eta)^2} - \beta_1 N_+ \eta \right| \\ &\leq h(t, x) := \rho K + \rho(N_+ + \Phi_+) + \alpha K + \beta_1 K N_+. \end{aligned} \quad (31)$$

Como $h(t, x)$ es continua, por el Teorema de Weierstrass existe $M > 0$ tal que $|h(t, x)| \leq M$; en consecuencia, $h(t, x) \in L^\infty(0, T_f; L^\infty(\Omega))$. De este modo, aplicando el Teorema 1.4.3 con $C_1 = 0$, tenemos que existe al menos una solución débil T de (25), tal que $0 \leq T \leq K$ c.t.p. $(t, x) \in (0, T_f) \times \Omega$.

Como $|h(t, x)| \leq M$ y por (31) podemos obtener que

$$|f_1| \leq |h(t, x)| \leq M,$$

por lo que $f_1(T_+, N_+, \Phi_+) \in L^\infty(0, T_f; L^\infty(\Omega))$, en particular $f_1 \in L^p(0, T_f; L^p(\Omega))$, además puesto que $T_0 \in W_{\mathbf{n}}^{2-2/p, p}(\Omega)$, entonces por el Lema 1.2.2, obtenemos que $T \in V_p$.

En particular, para $p > 3$, por el Teorema 1.1.12 tenemos que $W^{2-2/p,p} \hookrightarrow C^0(\bar{\Omega})$, con lo cual

$$T \in C^0([0, T_f]; C^0(\bar{\Omega})).$$

Ahora probemos que la solución de (25) es única.

Sean $T_1, T_2 \in C^0([0, T_f]; C^0(\bar{\Omega}))$ soluciones de (25), consideremos $T = T_1 - T_2$. Entonces T es solución del siguiente problema:

$$\begin{cases} T_t - \Delta T = f_1((T_1)_+, N_+, \Phi_+) - f_1((T_2)_+, N_+, \Phi_+), \\ T(0, x) = 0, \\ \left. \frac{\partial T}{\partial \mathbf{n}} \right|_{\partial\Omega} = 0. \end{cases} \quad (32)$$

Multiplicando por T en la ecuación (32)₁ e integrando sobre Ω se tiene

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_{\Omega} T^2 dx + \int_{\Omega} (\nabla T)^2 dx = \int_{\Omega} T (f_1((T_1)_+, N_+, \Phi_+) - f_1((T_2)_+, N_+, \Phi_+)) dx.$$

Luego, por la condición de Lipschitz de f_1 , se tiene

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_{\Omega} T^2 dx + \int_{\Omega} (\nabla T)^2 dx \leq L \int_{\Omega} T^2 dx,$$

y como consecuencia de la desigualdad de Gronwall, se obtiene que $T = 0$ c.t.p. en $(0, T_f) \times \Omega$, además, por la continuidad de T se concluye que

$$T = 0 \text{ para todo } (t, x) \in [0, T_f] \times \bar{\Omega},$$

es decir, $T_1 = T_2$ en $[0, T_f] \times \bar{\Omega}$. □

Lema 2.2.8. Para cada conjunto acotado A de $(C^1([0, T_f]; C^0(\bar{\Omega})))^2$, la aplicación $\mathcal{R}_2(A)$ está acotada en V_p , para $p > 3$.

Demostración. Sean A un conjunto acotado de $(C^1([0, T_f]; C^0(\bar{\Omega})))^2$ y $(N, \Phi) \in A$. Entonces, por

definición, existe $\tilde{C} > 0$, tal que

$$\|N\|_{(\mathcal{C}^1([0, T_f]; \mathcal{C}^0(\bar{\Omega})))^2} \cdot \|\Phi\|_{(\mathcal{C}^1([0, T_f]; \mathcal{C}^0(\bar{\Omega})))^2} < \tilde{C}. \quad (33)$$

Además, denotando por $T = \mathcal{R}_2(N, \Phi)$ la única solución de (25), notemos que por la regularidad de T , N y Φ , la aplicación $(t, x) \rightarrow f_1(T_+(t, x), N(t, x), \Phi(t, x))$ está acotada en $L^\infty(0, T_f; L^\infty(\Omega))$. Entonces por (33) y el Lema 1.2.2,

$$\|T\|_{V_p} \leq C \left(\|f_1(T_+, N_+, \Phi_+)\|_{L^p(0, T_f; L^p(\Omega))}, \|T_0\|_{W_{\mathbf{n}}^{2-2/p, p}(\Omega)} \right) \leq \hat{C}.$$

□

Lema 2.2.9. *El espacio normado V_p está compactamente inmerso en $\mathcal{C}^0([0, T_f]; \mathcal{C}^0(\bar{\Omega}))$.*

Demostración. Por el Teorema 1.1.12 (Teorema de Rellich-Kondrachov) se tiene que

$$W_{\mathbf{n}}^{2-2/p, p}(\Omega) \hookrightarrow \mathcal{C}^0(\bar{\Omega}) \hookrightarrow L^p(\Omega).$$

Por la definición de V_p , se tiene que V_p está acotado en $L^\infty(0, T_f; W_{\mathbf{n}}^{2-2/p, p}(\Omega))$ y el conjunto $\frac{\partial V_p}{\partial t} = \left\{ \frac{\partial f}{\partial t} : f \in V_p \right\}$ es acotado en $L^p(0, T_f; L^p(\Omega))$. Por lo tanto, directamente del Teorema 2.2.9, se sigue que la inmersión

$$V_p \hookrightarrow \mathcal{C}^0([0, T_f]; \mathcal{C}^0(\bar{\Omega}))$$

es compacta.

□

Lema 2.2.10. *La aplicación $\mathcal{R}_2: (\mathcal{C}^1([0, T_f]; \mathcal{C}^0(\bar{\Omega})))^2 \rightarrow \mathcal{C}^0([0, T_f]; \mathcal{C}^0(\bar{\Omega}))$ es continua.*

Demostración. Sea

$$(N_n, \Phi_n) \rightarrow (N, \Phi) \text{ en } (\mathcal{C}^1([0, T_f]; \mathcal{C}^0(\bar{\Omega})))^2. \quad (34)$$

Queremos ver que $T_n = \mathcal{R}_2(N_n, \Phi_n)$ converge a $T = \mathcal{R}_2(N, \Phi)$ en $\mathcal{C}^0([0, T_f]; \mathcal{C}^0(\bar{\Omega}))$. Por el Lema 2.2.8, $T_n = \mathcal{R}_2(N_n, \Phi_n)$ es acotada en V_p . Por lo tanto, como consecuencia del Lema 2.2.9, existe una subsucesión $T_{n_k} \in V_p$ y una función límite $T^* \in V_p$ tal que

$$T_{n_k} \rightharpoonup T^* \text{ débilmente en } V_p \text{ y fuertemente en } \mathcal{C}^0([0, T_f]; \mathcal{C}^0(\bar{\Omega})), \quad (35)$$

y

$$\frac{\partial T_{n_k}}{\partial t} \rightharpoonup \frac{\partial T^*}{\partial t} \text{ débilmente en } L^p(0, T_f; L^p(\Omega)). \quad (36)$$

En particular,

$$\Delta T_{n_k} \rightharpoonup \Delta T^* \text{ débilmente en } L^p(0, T_f; L^p(\Omega)). \quad (37)$$

Usando las anteriores convergencias, la Lipschitz continuidad de f_i , se deduce que

$$f_1((T_{n_k})_+, (N_{n_k})_+, (\Phi_{n_k})_+) \rightarrow f_1(T_+, N_+, \Phi_+) \text{ fuertemente en } C^0([0, T_f]; C^0(\bar{\Omega})).$$

De este modo, $\mathcal{R}_2(N_{n_k}, \Phi_{n_k}) = T_{n_k} \rightarrow \mathcal{R}_2(N, \Phi) = T^*$, cuando $k \rightarrow +\infty$, y debido a la unicidad de la solución de (25), $T^* = T$.

En conclusión, \mathcal{R}_2 es continuo de $(C^1([0, T_f]; C^0(\bar{\Omega})))^2$ en $C^0([0, T_f]; C^0(\bar{\Omega}))$. \square

De los Lemas 2.2.6, 2.2.7 y 2.2.10, obtenemos el siguiente colorario.

Colorario 2.2.2. *La aplicación*

$$\mathcal{R}: C^0([0, T_f]; C^0(\bar{\Omega})) \rightarrow C^0([0, T_f]; C^0(\bar{\Omega}))$$

está bien definida y es continua.

Paso 3. R es compacto.

Lema 2.2.11. *El operador $\mathcal{R}: C^0([0, T_f]; C^0(\bar{\Omega})) \rightarrow C^0([0, T_f]; C^0(\bar{\Omega}))$ es compacto.*

Demostración. Sea A un subconjunto acotado de $C^0([0, T_f]; C^0(\bar{\Omega}))$. Queremos probar que $\mathcal{R}(A)$ es un subconjunto relativamente compacto de $C^0([0, T_f]; C^0(\bar{\Omega}))$. Por el Lema 2.2.6, $\mathcal{R}_1(A)$ es un subconjunto acotado de $C^0([0, T_f]; C^0(\bar{\Omega}))$. De hecho, si $(N, \Phi) \in \mathcal{R}_1(A)$, existe $\tilde{T} \in A$ tal que $\mathcal{R}_1(\tilde{T}) = (N, \Phi)$, y $(N, \Phi) \in (C^1([0, T_f]; C^0(\bar{\Omega})))^2$ con $0 \leq N, \Phi \leq K$. Luego, como consecuencia del Lema 2.2.8, $\mathcal{R}(A)$ está acotado en V_p . Finalmente, por el Lema 2.2.9, el conjunto $\mathcal{R}(A) = \mathcal{R}_2(\mathcal{R}_1(A))$ es un subconjunto relativamente compacto de $C^0([0, T_f]; C^0(\bar{\Omega}))$. \square

Paso 4. R admite al menos un punto fijo.

Lema 2.2.12. *Para cada $T = \lambda \mathcal{R}(T)$, para algún $\lambda \in [0, 1]$. Entonces, $\|T\|_{C^0([0, T_f]; C^0(\Omega))} \leq C$ con $C > 0$ e independiente de $\lambda \in [0, 1]$.*

Demostración. Sea $\lambda \in [0, 1]$ tal que $T = \lambda R(T)$. Para $\lambda = 0$, tenemos que $T = 0$, por lo que el resultado es trivial. Supongamos que $\lambda \in (0, 1]$. Luego $\frac{T}{\lambda} = R(T)$ es solución de

$$T_t - \Delta T = \lambda f_1(T_+/\lambda, N_+, \Phi_+). \quad (38)$$

Procediendo de forma análoga a los resultados del Lema 2.2.4, se tiene que $0 \leq T \leq K$ en $[0, T_f] \times \bar{\Omega}$. □

Finalmente, por el Colorario 2.2.2 y los Lemas 2.2.11 y 2.2.12, R satisface las hipótesis del Teorema de punto fijo de Leray-Schauder, en consecuencia la aplicación R tiene un punto fijo $R(T) = T$, solución fuerte de (20), la cual por el Colorario 2.2.1, es también solución fuerte del problema (3)-(5). □

Observación 2.2.13. Usando el Teorema 1.2.3 y asumiendo que la condición inicial T_0 es una función continua de clase $C^2(\bar{\Omega})$ y Ω un dominio acotado de clase C^2 , de este modo se puede concluir que la solución dada por el Teorema (Existencia) es clásica.

2.3. COMPORTAMIENTO ASINTÓTICO

Una vez realizado el análisis de existencia, unicidad y regularidad de la solución del problema (3)-(5), nos preguntamos por el comportamiento de estas variables biológicas cuando el tiempo crece. Analizar ese comportamiento constituye el objetivo de esta sección. El resultado a continuación nos indica que bajo condiciones sobre la necrosis inicial, la densidad de vasculatura siempre tiende a cero.

Lema 2.3.1. Dada una solución (T, N, Φ) de (3)-(5), para cada $x \in \bar{\Omega}$ tal que $N_0(x) > 0$ se tiene que $\Phi(t, x) \rightarrow 0$ cuando $t \rightarrow +\infty$.

Demostración. Sea $x \in \bar{\Omega}$, tal que $N_0(x) > 0$. Como $N(\cdot, x)$ es creciente, entonces $0 < N_0(x) \leq N(t, x)$ para todo $t > 0$. Analizamos la prueba en dos casos dependiendo de los valores de $N(t, x)$.

Primer caso: Si existe $t_* > 0$ tal que $N(t, x) \geq K$ para todo $t \geq t_*$, entonces se tiene que $f_3(T, N, \Phi)(t, x) \leq -\beta_2 K \Phi(t, x)$ para todo $t \geq t_*$. De este modo obtenemos que Φ resuelve el siguiente problema diferencial

$$\begin{cases} \frac{\partial \Phi}{\partial t} \leq -\beta_2 K \Phi & \text{en } [t_*, +\infty), \\ \Phi(t_*, x) \geq 0. \end{cases}$$

Entonces para todo $t \geq t_*$,

$$\Phi(t, x) \leq \Phi(t_*, x) e^{-\beta_2 K(t-t_*)} \rightarrow 0 \text{ cuando } t \rightarrow +\infty.$$

Segundo caso: Si $N(t, x) < K$ para todo $t \geq 0$, razonaremos por contradicción. Supongamos que existe una sucesión $\{t_n\}_{n \in \mathbb{N}}$ tal que $t_n \rightarrow +\infty$ y $t_{n+1} - t_n \geq 1$ para cada $n \in \mathbb{N}$ y una función $\eta(x)$ tal que $\Phi(t_n, x) \geq \eta(x) > 0$ para cada $n \in \mathbb{N}$. Como $T, N, \Phi \geq 0$, entonces

$$\begin{cases} \frac{\partial N}{\partial t} \geq \beta_2 N(t, x) \Phi(t, x) & \text{en } (0, +\infty), \\ N(0, x) \geq 0. \end{cases}$$

Por lo tanto, se tiene la siguiente estimativa para $N(t, x)$,

$$K > N(t, x) \geq N_0(x) e^{\beta_2 \int_0^t \Phi(s, x) ds}. \quad (39)$$

Ahora, como $0 \leq T, \Phi \leq K$ y $N(t, x) \leq K$ para todo $t > 0$, entonces tenemos la siguiente cota inferior

$$\begin{aligned} \frac{\partial \Phi}{\partial t} = f_3(T, N, \Phi) &\geq -\gamma \frac{T}{K} \sqrt{1 - P(\Phi, T)^2} \Phi \left(\frac{T + \Phi}{K} \right) - \delta T \Phi - \beta_2 N \Phi \\ &\geq -2\gamma \Phi - \delta K \Phi - \beta_2 K \Phi := -\mathcal{C}_0 \Phi. \end{aligned}$$

Como consecuencia, para cada $t \in (t_{n+1}, t_n)$ tenemos que

$$\Phi(t, x) \geq e^{-\mathcal{C}_0(t-t_n)} \Phi(t_n, x) \geq e^{-\mathcal{C}_0(t-t_n)} \eta(x). \quad (40)$$

Integrando (40) en $[t_n, t_{n+1}]$ y usando que $t_{n+1} - t_n \geq 1$, obtenemos

$$\int_{t_n}^{t_{n+1}} \Phi(t, x) dt \geq \frac{\eta(x)}{\mathcal{C}_0} \left(1 - e^{-\mathcal{C}_0(t_{n+1}-t_n)} \right) \geq \frac{\eta(x)}{\mathcal{C}_0} (1 - e^{-\mathcal{C}_0}) > 0.$$

Finalmente, sumando sobre todos los t_n , de la desigualdad anterior se obtiene que

$$\sum_{n=1}^{+\infty} \int_{t_n}^{t_{n+1}} \Phi(t, x) dt = +\infty.$$

En conclusión, $\int_0^{+\infty} \Phi(t, x) dt = +\infty$ y por (39) llegamos a una contradicción. \square

El siguiente resultado nos permite definir condiciones sobre los parámetros del sistema, de modo que se pueda describir el comportamiento asintótico del problema (3)-(5).

Lema 2.3.2. (Condición de estabilidad) Dada una solución fuerte (T, N, Φ) de (3)-(5) tal que $N_0(x) > 0$ para todo $x \in \bar{\Omega}$, y adicionalmente, si

$$\delta \geq \frac{\gamma}{K}, \quad (41)$$

entonces, para cada $t \geq 0$, se tiene que

$$\|\Phi(t, \cdot)\|_{C^0(\bar{\Omega})} \leq \|\Phi_0\|_{C^0(\bar{\Omega})} e^{-\beta_2 N_0^{\min} t},$$

donde $N_0^{\min} = \min_{\bar{\Omega}} N_0(x)$. Además, existe $\mu \in (0, \min\{\beta_1, \beta_2\} N_0^{\min})$ tal que

$$\|T(t, \cdot)\|_{C^0(\bar{\Omega})} \leq M e^{-\mu t}, \forall t \geq 0,$$

con $M = \max \left\{ \|T_0\|_{C^0(\bar{\Omega})}, \frac{\rho \|\Phi_0\|_{C^0(\bar{\Omega})}}{\beta_1 N_0^{\min} - \mu} \right\} > 0$. Finalmente, existe $N_{\max} > 0$ tal que

$$N(t, x) \leq N_{\max} \forall (t, x) \in [0, +\infty) \times \bar{\Omega}.$$

Demostración. Usando la hipótesis (41), la no negatividad de T y Φ y $N \geq N_0$, obtenemos la siguiente cota superior de f_3 :

$$f_3(T, N, \Phi) \leq \frac{\gamma}{K} T \Phi - \delta T \Phi - \beta_2 N \Phi \leq -\beta_2 N_0 \Phi.$$

Entonces, Φ satisface la siguiente desigualdad diferencial

$$\begin{cases} \frac{\partial \Phi}{\partial t} \leq -\beta_2 N_0 \Phi \text{ en } [0, +\infty) \times \bar{\Omega}, \\ \Phi(0, x) = \Phi_0(x) \leq \|\Phi_0\|_{C^0(\bar{\Omega})} \text{ en } \bar{\Omega}. \end{cases}$$

Usando que $0 < N_0^{\min} \leq N_0(x)$, concluimos que

$$\Phi(t, x) \leq \Phi_0(x) e^{-\beta_2 N_0(x)t} \leq \|\Phi_0\|_{C^0(\bar{\Omega})} e^{-\beta_2 N_0^{\min} t}. \quad (42)$$

En particular, tenemos que $\Phi(t, x) \rightarrow 0$ cuando $t \rightarrow +\infty$, uniformemente para $x \in \bar{\Omega}$.

Usando (42), las cotas $T, \Phi \geq 0$, $N \geq N_0(x)$ y $P(\Phi, T)T \leq \Phi$, podemos obtener una cota superior para $f_1(T, N\Phi)$ de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} f_1(T, N, \Phi) &\leq \rho P(\Phi, T)T - \alpha T \sqrt{1 - P(\Phi, T)^2} - \beta_1 NT \\ &\leq \rho \Phi - \beta_1 N_0(x)T \leq \rho \|\Phi_0\|_{C^0(\bar{\Omega})} e^{-\beta_2 N_0^{\min} t} - \beta_1 N_0^{\min} T. \end{aligned}$$

De este modo, por el principio de comparación, $T \leq S$, donde S es la única solución del siguiente problema parabólico:

$$\begin{cases} \frac{\partial S}{\partial t} - \Delta S = \rho \|\Phi_0\|_{C^0(\bar{\Omega})} e^{-\beta_2 N_0^{\min} t} - \beta_1 N_0^{\min} S & \text{en } (0, +\infty) \times \bar{\Omega}, \\ S(0, x) = \|T_0\|_{C^0(\bar{\Omega})} & \text{en } \bar{\Omega} \\ \frac{\partial S}{\partial \mathbf{n}} = 0 & \text{sobre } \partial\Omega, \end{cases}$$

el cual tiene una súper solución de la forma

$$\bar{T}(t) = M e^{-\mu t},$$

donde $M = \max \left\{ \|T_0\|_{C^0(\bar{\Omega})}, \frac{\rho \|\Phi_0\|_{C^0(\bar{\Omega})}}{\beta_1 N_0^{\min} - \mu} \right\} > 0$ y $\min \{\beta_1, \beta_2\} N_0^{\min} > \mu > 0$ para todo $t \geq 0$, puesto que

$$\frac{\partial \bar{T}}{\partial t} - \Delta \bar{T} - \rho \|\Phi_0\|_{C^0(\bar{\Omega})} e^{-\beta_2 N_0^{\min} t} + \beta_1 N_0^{\min} \bar{T} \geq M \left(-\mu - \frac{\rho \|\Phi_0\|_{C^0(\bar{\Omega})}}{M} + \beta_1 N_0^{\min} \right) e^{-\beta_2 N_0^{\min} t} \geq 0.$$

Como consecuencia, tenemos:

$$T(t, x) \leq S(t, x) \leq \bar{T}(t) = M e^{-\mu t}. \quad (43)$$

En particular, $T(t, x) \rightarrow 0$, uniformemente cuando $t \rightarrow +\infty$, para $x \in \bar{\Omega}$.

Además, para obtener la cota superior en tiempo y espacio para $N(t, x)$, teniendo en cuenta que

$$\frac{\partial N}{\partial t} = a(t, x)N(t, x) + b(t, x) \quad (44)$$

donde

$$a(t, x) = \beta_1 T(t, x) + \beta_2 \Phi(t, x)$$

y

$$b(t, x) = \alpha T(t, x) \sqrt{1 - P(\Phi, T)^2} + \delta T(t, x) \Phi(t, x),$$

por el método del factor integrante se obtiene que

$$N(t, x) = \left(N_0(x) + \int_0^t b(s, x) e^{-A(s, x)} ds \right) e^{A(t, x)},$$

donde

$$A(t, x) = \int_0^t a(s, x) ds.$$

Utilizando las cotas superiores para $\Phi(t, x)$ y $T(t, x)$ obtenidas en (42) y (43), respectivamente, se obtiene que

$$a(t, x) \leq \widehat{a}(t) = \beta_1 M e^{-\mu t} + \beta_2 \|\Phi_0\|_{C^0(\overline{\Omega})} e^{-\beta_2 N_0^{\min} t},$$

y

$$b(t, x) \leq \widehat{b}(t) = \alpha M e^{-\mu t} + \delta M e^{-(\mu + \beta_2 N_0^{\min}) t}.$$

De este modo,

$$\begin{aligned} A(t, x) &= \int_0^t a(s, x) ds \leq \int_0^t \widehat{a}(s) ds = \frac{\beta_1 M}{\mu} (1 - e^{-\mu t}) + \frac{\|\Phi_0\|_{C^0(\overline{\Omega})}}{N_0^{\min}} (1 - e^{-\beta_2 N_0^{\min} t}) \\ &\leq \frac{\beta_1 M}{\mu} + \frac{\|\Phi_0\|_{C^0(\overline{\Omega})}}{N_0^{\min}} := C_1, \end{aligned}$$

y

$$\begin{aligned}
\int_0^t b(s, x) e^{-A(s, x)} ds &\leq \int_0^t b(s, x) ds \leq \int_0^t \widehat{b}(s) ds \\
&= \frac{\alpha M}{\mu} (1 - e^{-\mu t}) + \frac{\delta M}{\mu + \beta_2 N_0^{\min}} (1 - e^{-(\mu + \beta_2 N_0^{\min})t}) \\
&\leq \frac{\alpha M}{\mu} + \frac{\delta M}{\mu + \beta_2 N_0^{\min}} := \mathcal{C}_2.
\end{aligned}$$

Como consecuencia, existe una constante $N_{\max} > 0$ tal que $N(t, x) \leq N_{\max}$ para todo $(t, x) \in [0, +\infty) \times \overline{\Omega}$. Además, como $N(\cdot, x)$ es creciente, existe $N_*(x) \leq N_{\max}$ tal que $N(t, x) \rightarrow N_*(x) \leq N_{\max}$ puntualmente en espacio, cuando $t \rightarrow +\infty$. \square

Este último resultado nos indica que si la destrucción del tumor por acción de la necrosis domina el crecimiento del tumor, es decir, si β_1 es lo suficientemente grande con respecto a ρ ($\beta_1 \gg \rho$), entonces la densidad celular tumoral y la concentración vascular tienden exponencialmente a cero y el crecimiento de la necrosis permanece uniformemente acotado; para ello introduciremos el siguiente problema de autovalores

$$\begin{cases} -\Delta u + b(x)u = \lambda u & \text{en } \Omega, \\ \frac{\partial u}{\partial \mathbf{n}} = 0 & \text{sobre } \partial\Omega, \end{cases} \quad (45)$$

donde $b \in L^\infty(\Omega)$. El espectro de (45) (conjunto de autovalores) forma una sucesión creciente de números reales, los cuales satisfacen

$$\lambda_1 < \lambda_2 \leq \lambda_3 \leq \dots \leq \lambda_k \dots \text{ con } \lambda_k \rightarrow +\infty$$

cuando $k \rightarrow +\infty$. Como consecuencia del Teorema 2.1 de ¹⁵, el primer autovalor del problema (45) λ_1 , está dado por

$$\lambda_1 = \max \left\{ \int_{\Omega} (|\nabla u|^2 + m(x)u^2) dx \mid u \in W^{1,2}(\Omega) \text{ y } \int_{\Omega} u^2 dx = 1 \right\},$$

el cual denotamos por $\lambda_1(-\Delta + b)$.

¹⁵ R. S. Cantrell y C. Cosner. *Spatial ecology via reaction-diffusion equation*. Ed. por Ltd. John Willey & Sons. 2003.

Lema 2.3.3. Dada una solución fuerte (T, N, Φ) de (3)-(5) tal que $N_0(x) > 0$ para cada $x \in \bar{\Omega}$ y adicionalmente

$$\rho < \lambda_1(-\Delta + \beta_1 N_0(x)). \quad (46)$$

Entonces,

$$\|T(t, \cdot)\|_{C^0(\bar{\Omega})} \leq \|T_0\|_{C^0(\bar{\Omega})} e^{(-\lambda_1(-\Delta + \beta_1 N_0(x)) - \rho)t} \quad \forall t \geq 0.$$

Además, existen $0 < \mu^* < \beta_2 N_0^{\min}$ y $t_* > 0$ suficientemente grande, de modo que

$$\|\Phi(t, \cdot)\|_{C^0(\bar{\Omega})} \leq \|\Phi(t_*, \cdot)\|_{C^0(\bar{\Omega})} e^{-\mu^*(t-t_*)} \quad \forall t > t_*. \quad (47)$$

Adicionalmente, existe $N_{\max} > 0$ tal que

$$N(t, x) \leq N_{\max} \text{ para todo } (t, x) \in [0, +\infty) \times \bar{\Omega}.$$

Demostración. Usando la no negatividad de T, Φ y que $N(t, x) \leq N_0(x)$ para todo $x \in \bar{\Omega}$ y $t > 0$, tenemos que

$$f_1(T, N, \Phi) \leq \rho T \left(1 - \frac{T}{K}\right) - \beta_1 N_0(x) T.$$

De este modo, por la Proposición 3.1¹⁵ se tiene que

$$T(t, x) \leq S(t, x) \text{ para todo } t \geq 0 \text{ y } x \in \Omega,$$

donde S es la única solución positiva del siguiente problema

$$\begin{cases} \frac{\partial S}{\partial t} = \Delta S + \rho T \left(1 - \frac{T}{K}\right) - \beta_1 N_0(x) T & \text{en } \Omega \times (0, +\infty), \\ S(0, x) = S_0(x) & \text{en } \Omega, \\ \frac{\partial S}{\partial \mathbf{n}} = 0 & \text{sobre } \partial\Omega \times (0, +\infty). \end{cases} \quad (48)$$

Luego, por la ecuación (46), el problema (48) tienen una súper solución de la forma

$$\bar{S}(t, x) = \|T_0\|_{C^0(\bar{\Omega})} e^{(-\lambda_1(-\Delta + \beta_1 N_0(x)) - \rho)t} \varphi(x),$$

donde $\varphi(x)$ es la autofunción positiva asociada a $\lambda_1(-\Delta + \beta_1 N_0(x))$ con $\|\varphi\|_\infty = 1$.

Como consecuencia, tenemos que

$$T(t, x) \leq S(t, x) \leq \bar{S}(t, x) \leq \|T_0\|_{C^0(\bar{\Omega})} e^{-(\lambda_1(-\Delta + \beta_1 N_0(x)) - \rho)t}. \quad (49)$$

En particular, $T(t, x) \rightarrow 0$ uniformemente, cuando $t \rightarrow +\infty$, $x \in \bar{\Omega}$.

Ahora, como $T, N, \Phi \geq 0$, entonces podemos obtener la siguiente cota superior:

$$f_3(T, N, \Phi) \leq \frac{\gamma}{K} T \left(1 - \frac{T + N + \Phi}{K} \right) - \beta_2 N \Phi \leq \Phi \left(\frac{\gamma}{K} T - \beta_2 N \right) \leq \Phi \left(\frac{\gamma}{K} T - \beta_2 N_0(x) \right).$$

Luego, usando (49) y $N_0(x) > 0$ para todo $x \in \bar{\Omega}$, tenemos por la definición de límite que existe $t_* > 0$ lo suficientemente grande tal que $0 < \beta_2 N_0(x) - \frac{\gamma}{K} T(t, x) := \mu_0$ con $0 < \mu_* < \beta_2 N_0^{\min}$ y para todo $t \leq t_*$. De este modo, Φ satisface el siguiente problema diferencial:

$$\begin{cases} \frac{\partial \Phi}{\partial t} \leq -\mu_* \Phi & \text{en } [t_*, +\infty) \times \bar{\Omega}, \\ \Phi(t_*, x) = \|\Phi(t_*, x)\|_{C^0(\bar{\Omega})} & \text{en } \bar{\Omega}. \end{cases}$$

Resolviendo el problema anterior, obtenemos que

$$\Phi(t, x) \leq \|\Phi(t_*, x)\|_{C^0(\bar{\Omega})} e^{-\mu_*(t-t_*)} \text{ para todo } t \leq t_* \quad (50)$$

En particular, $\Phi(t, x) \rightarrow 0$, cuando $t \rightarrow +\infty$ uniformemente para $x \in \bar{\Omega}$.

Ahora, usando (49) y (50), obtenemos de esta forma las siguientes cotas superiores:

$$\begin{aligned} a(t, x) &\leq \beta_1 \left(\|T_0\|_{C^0(\bar{\Omega})} e^{-(\lambda_1(-\Delta + \beta_1 N_0(x)) - \rho)t} \right) \\ &\quad + \beta_2 \|\Phi(t_*, x)\|_{C^0(\bar{\Omega})} e^{-(\mu_* + \lambda_1(-\Delta + \beta_1 N_0(x)) - \rho)t} e^{-\mu_* t} \end{aligned}$$

y

$$\begin{aligned} b(t, x) &\leq \alpha \|T_0\|_{C^0(\bar{\Omega})} e^{-(\lambda_1(-\Delta + \beta_1 N_0(x)) - \rho)t} \\ &\quad + \delta \|T_0\|_{C^0(\bar{\Omega})} \|\Phi(t_*, x)\|_{C^0(\bar{\Omega})} e^{-(\mu_* + \lambda_1(-\Delta + \beta_1 N_0(x)) - \rho)t} e^{\mu_* t_*}. \end{aligned}$$

Entonces,

$$0 \leq A(t, x) = \int_{t_*}^t a(s, x) ds \leq \frac{\beta_1 \|T_0\|_{C^0(\bar{\Omega})}}{\lambda_1(-\Delta + \beta_2 N_0(x)) - \rho} + \frac{\beta_2 \|\Phi(t_*, x)\|_{C^0(\bar{\Omega})}}{\mu_*} := \mathcal{C}_1(x)$$

y

$$\int_{t_*}^t b(s, x) e^{-A(s, x)} ds \leq \int_{t_*}^t b(s, x) ds \leq \frac{\delta \|T_0\|_{C^0(\bar{\Omega})} \|\Phi(t_*, x)\|_{C^0(\bar{\Omega})}}{\mu_* + \lambda_1(-\Delta + \beta_1 N_0(x)) - \rho} + \frac{\alpha \|T_0\|_{C^0(\bar{\Omega})}}{\lambda_1(-\Delta + \beta_2 N_0(x)) - \rho} := \mathcal{C}_2(x).$$

Además, notemos que

$$\mathcal{C}_1(x) \leq \frac{\beta_1 \|T_0\|_{C^0(\bar{\Omega})}}{\lambda_1(-\Delta + \beta_2 N_0^{\text{máx}}) - \rho} + \frac{\beta_2 \|\Phi(t_*, x)\|_{C^0(\bar{\Omega})}}{\mu_*} = \widehat{\mathcal{C}}_1$$

y

$$\mathcal{C}_2(x) \leq \frac{\delta \|T_0\|_{C^0(\bar{\Omega})} \|\Phi(t_*, x)\|_{C^0(\bar{\Omega})}}{\mu_*} + \frac{\alpha \|T_0\|_{C^0(\bar{\Omega})}}{\lambda_1(-\Delta + \beta_2 N_0^{\text{máx}}) - \rho} = \widehat{\mathcal{C}}_2.$$

Reemplazando las anteriores cotas superiores en (47), se obtiene

$$N(t, x) \leq (N_0(x) + \mathcal{C}_1(x)) \mathcal{C}_2(x) = N_{\text{máx}} \leq \left(N_0^{\text{máx}} + \widehat{\mathcal{C}}_1 \right) \widehat{\mathcal{C}}_2.$$

Por lo tanto, existe $N_* \in L^\infty(\Omega)$ tal que $N(t, x) \rightarrow N_* \leq N_{\text{máx}}$ puntualmente en espacio, cuando $t \rightarrow +\infty$. \square

Lema 2.3.4. *Sea $\varepsilon > 0$, suficientemente pequeño tal que $N_0(x) \geq K - \varepsilon$ para todo $x \in \bar{\Omega}$. Entonces la solución fuerte (T, N, Φ) de (3)-(5) satisface*

$$\begin{aligned} T(t, x) &\leq \|T_0\|_{C^0(\bar{\Omega})} e^{-(\beta_1(K-\varepsilon) - \rho \frac{\varepsilon}{K})t}, \\ \Phi(t, x) &\leq \|\Phi_0\|_{C^0(\bar{\Omega})} e^{-(\beta_2(K-\varepsilon) - \gamma \frac{\varepsilon}{K})t}, \end{aligned}$$

para cada $(t, x) \in [0, +\infty) \times \bar{\Omega}$. Particularmente, si $\rho \frac{\varepsilon}{K} - \beta_1(K - \varepsilon) < 0$ y $\gamma \frac{\varepsilon}{K} - \beta_2(K - \varepsilon) < 0$ tenemos que $T(t, x), \Phi(t, x) \rightarrow 0$ uniformemente en $x \in \bar{\Omega}$, cuando $t \rightarrow +\infty$. Finalmente, existe $N_{\text{máx}}$ tal que $N(t, x) \leq N_{\text{máx}}$ para cada $(t, x) \in [0, +\infty) \times \bar{\Omega}$.

Demostración. Como $N(t, x)$ es creciente para todo $x \in \bar{\Omega}$. Entonces $N(t, x) \geq N_0(x) \geq K - \varepsilon$; además, por la no negatividad de T y Φ tenemos que:

$$f_1(T, N, \Phi) \leq \rho T \left(1 - \frac{N}{K}\right) - \beta_1 N T \leq \left(\rho \frac{\varepsilon}{K} - \beta_1(K - \varepsilon)\right) T.$$

De este modo, $T \leq S$, donde $S(t, x)$ es la única solución del problema

$$\begin{cases} \frac{\partial S}{\partial t} - \Delta S = - \left(\beta_1(K - \varepsilon) - \rho \frac{\varepsilon}{K}\right) S \text{ en } (0, +\infty) \times \bar{\Omega}, \\ S(0, x) = \|T_0\|_{C^0(\bar{\Omega})} \text{ en } \Omega, \\ \frac{\partial S}{\partial \mathbf{n}} = 0 \text{ sobre } (0, +\infty) \times \partial\Omega. \end{cases} \quad (51)$$

Suponiendo que $S(t, x) = f(t)g(x)$ es solución de (51) y reemplazando, tenemos

$$\begin{cases} f'(t)g(x) - f(t)\Delta g(x) = - \left(\beta_1(K - \varepsilon) - \rho \frac{\varepsilon}{K}\right) f(t)g(x), \\ S(0, x) = f(0)g(x) = \|T_0\|_{C^0(\bar{\Omega})}. \end{cases} \quad (52)$$

De (52)₂ obtenemos que $g(x) = \|T_0\|_{C^0(\bar{\Omega})}$ y $f(0) = 1$ y reemplazando en (52)₁ tenemos que

$$f'(t) + \left(\beta_1(K - \varepsilon) - \rho \frac{\varepsilon}{K}\right) f(t) = 0,$$

la cual tiene como solución

$$f(t) = e^{-\left(\beta_1(K - \varepsilon) - \rho \frac{\varepsilon}{K}\right)t}.$$

De éste modo $S(t, x)$ es de la forma

$$S(t, x) = \|T_0\|_{C^0(\bar{\Omega})} e^{-\left(\beta_1(K - \varepsilon) - \rho \frac{\varepsilon}{K}\right)t}.$$

Además, si $\beta_1(K - \varepsilon) - \rho \frac{\varepsilon}{K} < 0$, entonces $S(t, x)$ satisface que

$$T(t, x) \leq \|T_0\|_{C^0(\bar{\Omega})} e^{-\left(\beta_1(K - \varepsilon) - \rho \frac{\varepsilon}{K}\right)t} \rightarrow 0, \quad (53)$$

uniformemente para $x \in \bar{\Omega}$, cuando $t \rightarrow +\infty$. Por otro lado, usando que $0 \leq T, \Phi \leq K$ tenemos que

$$f_3(T, N, \Phi) \leq \frac{\gamma}{K} T \Phi \left(1 - \frac{N}{K}\right) - \beta_2 N \Phi \leq \left(\gamma \frac{\varepsilon}{K} - \beta_2(K - \varepsilon)\right) \Phi;$$

de este modo, teniendo que $\gamma \frac{\varepsilon}{K} - \beta_2(K - \varepsilon) < 0$, vemos que Φ satisface el siguiente problema diferencial

$$\begin{cases} \frac{\partial \Phi}{\partial t} \leq - \left(\beta_2(K - \varepsilon) - \gamma \frac{\varepsilon}{K} \right) \Phi, \\ \Phi(0, x) \leq \|\Phi_0\|_{C^0(\overline{\Omega})}, \end{cases}$$

la cual, resolviendo por el método del factor integrante, nos permite obtener que

$$\Phi(t, x) \leq \|\Phi_0\|_{C^0(\overline{\Omega})} e^{-\left(\beta_2(K - \varepsilon) - \gamma \frac{\varepsilon}{K}\right)t} \rightarrow 0, \quad (54)$$

uniformemente para $x \in \overline{\Omega}$, cuando $t \rightarrow +\infty$.

Finalmente, utilizando las ecuaciones (53) y (54), podemos obtener que

$$\begin{aligned} a(t, x) &\leq \beta_1 \|T_0\|_{C^0(\overline{\Omega})} e^{-(\beta_1(K - \varepsilon) - \rho \frac{\varepsilon}{K})t} + \beta_2 \|\Phi_0\|_{C^0(\overline{\Omega})} e^{-(\beta_2(K - \varepsilon) - \gamma \frac{\varepsilon}{K})t} = \widehat{a}(t), \\ b(t, x) &\leq \alpha \|T_0\|_{C^0(\overline{\Omega})} e^{-(\beta_1(K - \varepsilon) - \rho \frac{\varepsilon}{K})t} + \delta \|T_0\|_{C^0(\overline{\Omega})} \|\Phi_0\|_{C^0(\overline{\Omega})} e^{-((\beta_1 + \beta_2)(K - \varepsilon) - (\rho + \gamma) \frac{\varepsilon}{K})t} = \widehat{b}(t). \end{aligned}$$

Luego,

$$\begin{aligned} A(t, x) &\leq \int_0^t \widehat{a}(s) ds \leq \frac{\|T_0\|_{C^0(\overline{\Omega})}}{K - \varepsilon - \rho \frac{\varepsilon}{K}} + \frac{\|\Phi_0\|_{C^0(\overline{\Omega})}}{K - \varepsilon - \rho \frac{\varepsilon}{K}} = \mathcal{C}_1, \\ \int_0^t b(s, x) e^{-A(s, x)} &\leq \int_0^t b(s) ds \\ &\leq \int_0^t \widehat{b}(s) ds \leq \frac{\alpha \|T_0\|_{C^0(\overline{\Omega})}}{\beta_1(K - \varepsilon) - \rho \frac{\varepsilon}{K}} + \frac{\delta \|T_0\|_{C^0(\overline{\Omega})} \|\Phi_0\|_{C^0(\overline{\Omega})}}{(\beta_1 + \beta_2)(K - \varepsilon) - (\rho + \gamma) \frac{\varepsilon}{K}} = \mathcal{C}_2. \end{aligned}$$

Como consecuencia,

$$N(t, x) \leq (N_0(x) + \mathcal{C}_2) e^{\mathcal{C}_1} \leq (N_0^{\text{máx}} + \mathcal{C}_2) e^{\mathcal{C}_1} := N_{\text{máx}},$$

de donde podemos notar que $N_{\text{máx}} \in L^\infty(\Omega)$. Además, fijando $x \in \overline{\Omega}$, tenemos que $N(\cdot, x) \leq N_{\text{máx}}$ y por el Teorema del valor extremo, existe $N_* \in L^\infty(\Omega)$ tal que $N(t, x) \rightarrow N_* \leq N_{\text{máx}}$, cuando $t \rightarrow +\infty$. \square

3. SIMULACIONES NUMÉRICAS

El objetivo de este capítulo es presentar un esquema numérico para aproximar la solución del sistema (3)-(5). Este sistema, totalmente discreto, se basa en una aproximación por diferencias finitas en la variable temporal, y una aproximación por elementos finitos en las variables espaciales. Presentamos algunas simulaciones numéricas para verificar la evolución de las variables del sistema, así como también, para observar qué parámetros del sistema (3) presentan mayor relevancia en el desarrollo del anillo tumoral entre necrosis y tumor, y el crecimiento tumoral del GBM.

3.1. ESQUEMA DE APROXIMACIÓN NUMÉRICA

Presentaremos un esquema numérico totalmente discreto con aproximación por diferencias finitas en la aproximación temporal y elementos finitos, \mathcal{P}_1 continuos, en la aproximación espacial. Para todas las simulaciones se consideró un dominio $\Omega = (-2, 2)^2$, vasculatura inicial constante, $\Phi_0(x) = 0.5$ y necrosis inicial, $N_0(x) = 0$ para cada $x \in \Omega$. Por simplicidad, consideraremos la siguiente discretización temporal uniforme

$$(0, T_f] = \bigcup_{k=0}^{K_f-1} (t_k, t_{k+1}],$$

donde $K_f \in \mathbb{N}$, $t_k = kdt$ y $dt = \frac{T_f}{K_f}$ representa el paso de tiempo, con el tiempo final $T_f = 500$.

Para la discretización espacial, consideramos una familia de triangulaciones cuasi-uniformes de $\bar{\Omega}$, $\{\mathcal{T}_h\}_{h>0}$, formada por triángulos, con ángulos menores o iguales a $\frac{\pi}{2}$, tales que

$$\bigcup_{\mathcal{K} \in \mathcal{T}_h} \mathcal{K} = \bar{\Omega},$$

donde $h = \max_{\mathcal{K} \in \mathcal{T}_h} h_{\mathcal{K}}$ y $h_{\mathcal{K}}$ el diámetro de \mathcal{K} . Denotamos por $\mathcal{N}_h = \{a_i\}_{i \in I}$, el conjunto de todos los nodos de \mathcal{T}_h . Consideramos el siguiente espacio de elementos finitos para T, N y Φ

$$W_h = \{n_h \in \mathcal{C}^0(\bar{\Omega}) : n_h|_{\mathcal{K}} \in P_1(\mathcal{K}), \text{ para todo } \mathcal{K} \in \mathcal{T}_h\},$$

cuya base de funciones estándar asociada es $\{\varphi_a\}_{a \in \mathcal{N}_h}$.

Por último consideraremos $I_h: \mathcal{C}^0(\bar{\Omega}) \rightarrow W_h$, el operador interpolador nodal y el producto interno discreto (el cual es un semiproducto interno sobre el espacio $\mathcal{C}^0(\bar{\Omega})$),

$$(n_h, \bar{n}_h)_h = \int_{\Omega} I_h(n_h \cdot \bar{n}_h) = \sum_{a \in \mathcal{N}_h} n_h \bar{n}_h(a) \int_{\Omega} \varphi_a \quad \text{para todo } n_h, \bar{n}_h \in W_h$$

la cual induce la norma discreta $\|n_h\|_h = \sqrt{(n_h, n_h)_h}$. Es de resaltar que la norma $\|\cdot\|_h$ es uniformemente equivalente, con respecto a h , a la norma $\|\cdot\|_{L^2(\bar{\Omega})}$ en el subespacio W_h ¹⁶. Esto es, existe una constante \mathcal{C} , tal que para todo $n_h \in W_h$,

$$\|n_h\|_{L^2(\Omega)} \leq \mathcal{C} \|n_h\|_h. \quad (55)$$

El esquema empleado para aproximar la densidad tumoral, la necrosis y la concentración de vasculatura está definido de la siguiente manera:

Dados T_h^n, N_h^n y $\Phi_h^n \in W_h$, hallar T_h^{n+1}, N_h^{n+1} y $\Phi_h^{n+1} \in W_h$, de forma desacoplada (primero T_h^{n+1} , luego Φ_h^{n+1} , y por último N_h^{n+1}), satisfaciendo

$$(\delta_t T_h^{n+1}, v)_h + (\nabla T_h^{n+1}, \nabla v) = ((f_1)_h^n, v)_h \quad \forall v \in W_h, \quad (56)$$

$$\delta_t N_h^{n+1}(a) = (f_2)_h^n(a) \quad \forall a \in \mathcal{N}_h, \quad (57)$$

$$\delta_t \Phi_h^{n+1}(a) = (f_3)_h^n(a) \quad \forall a \in \mathcal{N}_h, \quad (58)$$

donde $\delta_t z^{n+1}$ denota la derivada discreta dada por

$$\delta_t z^{n+1} = \frac{z^{n+1} - z^n}{dt}.$$

Las funciones $(f_i)_h^n$ para $i = 1, 2, 3$, están dadas de la siguiente forma

¹⁶ Roland Becker, Xiaobing Feng y Andreas Prohl. "Finite Element Approximations of the Ericksen-Leslie Model for Nematic Liquid Crystal Flow". En: *SIAM Journal on Numerical Analysis* 46.4 (2008), págs. 1704-1731.

$$(f_1)_h^n = \rho P(\Phi^n, T^n) T^n - \alpha T^{n+1} \sqrt{1 - P(\Phi^n, T^n)^2} - \beta_1 N^n T^{n+1} - \rho P(\Phi^n, T^n) T^{n+1} \left(\frac{T^n + N^n + \Phi^n}{K} \right), \quad (59)$$

$$(f_2)_h^n = \alpha T^{n+1} \sqrt{1 - P(\Phi^n, T^n)^2} + \beta_1 N^n T^{n+1} + \delta T^n \Phi^{n+1} + \beta_2 N^n \Phi^{n+1}, \quad (60)$$

$$(f_3)_h^n = \frac{\gamma}{K} T^n \sqrt{1 - P(\Phi^n, T^n)^2} \Phi^n \left(1 - \frac{\Phi^{n+1}}{K} \right) - \delta T^n \Phi^{n+1} - \frac{\gamma}{K} T^n \sqrt{1 - P(\Phi^n, T^n)^2} \Phi^{n+1} \left(\frac{T^n + N^n}{K} \right) - \beta_2 N^n \Phi^{n+1}. \quad (61)$$

Finalmente, la aproximación de las condiciones iniciales (5) se consideran como siendo

$$T_h^0 = I_h(T_0) \in W_h, \quad N_h^0 = I_h(N_0) \in W_h, \quad \Phi_h^0 = I_h(\Phi_0) \in W_h,$$

en donde, por simplicidad, hemos asumido que T_0, N_0 y $\Phi_0 \in C^0(\bar{\Omega})$.

Observe que dados $T_h^n, N_h^n, \Phi_h^n \in W_h$, la existencia y unicidad de T_h^{n+1} se tiene por el Teorema de Lax-Milgram; posteriormente se resuelve la ecuación lineal (58) para obtener Φ_h^{n+1} , finalmente conociendo T_h^{n+1} y Φ_h^{n+1} , se resuelve la ecuación lineal (57) para determinar N_h^{n+1} . El siguiente lema muestra que el conjunto de soluciones discretas satisfacen el principio del mínimo y las acotaciones superiores análogo a el caso continuo.

Lema 3.1.1. *Si $T_h^n, N_h^n, \Phi_h^n \geq 0$ en Ω , entonces $T_h^{n+1}, N_h^{n+1}, \Phi_h^{n+1} \geq 0$ en Ω .*

Demostración. Tomando $I_h((T_h^{n+1})_-) \in W_h$, el cual por definición es

$$I_h((T_h^{n+1})_-) = \sum_{a \in \mathcal{N}_h} (T_h^{n+1}(a))_- \varphi_a.$$

Análogamente, para $I_h((T_h^{n+1})_+) \in W_h$ se tiene

$$I_h((T_h^{n+1})_+) = \sum_{a \in \mathcal{N}_h} (T_h^{n+1}(a))_+ \varphi_a.$$

Considerando $v = I_h((T_h^{n+1})_-)$ en (56) y notando que $T_h^{n+1} = I_h((T_h^{n+1})_-) + I_h((T_h^{n+1})_+)$, se

tiene

$$\delta_t T_h^{n+1}(a) \cdot (T_h^{n+1}(a))_- = \frac{1}{dt} \left((T_h^{n+1}(a))_-^2 - T_h^n(a) \cdot (T_h^{n+1}(a))_- \right) \geq \frac{1}{dt} \left((T_h^{n+1}(a))_-^2 \right),$$

y como consecuencia,

$$\frac{1}{dt} \left\| (T_h^{n+1})_- \right\|_h^2 + (\nabla T_h^{n+1}, \nabla I_h((T_h^{n+1})_-)) \leq ((f_1)_h^n, (T_h^{n+1})_-)_h.$$

Ahora, usando que $T_h^n(a) \geq 0$ y $(T_h^{n+1}(a))_- \leq 0$, podemos deducir las siguientes estimaciones

$$\begin{aligned} (\nabla T_h^{n+1}, \nabla I_h((T_h^{n+1})_-)) &= (\nabla I_h((T_h^{n+1})_+), \nabla I_h((T_h^{n+1})_-)) + (\nabla I_h((T_h^{n+1})_-), \nabla I_h((T_h^{n+1})_-)) \\ &= \left\| \nabla I_h((T_h^{n+1})_-) \right\|_{L^2(\Omega)}^2 \\ &\quad + \sum_{a \neq \tilde{a} \in \mathcal{N}_h} (T_h^{n+1}(a))_- (T_h^{n+1}(\tilde{a}))_+ (\nabla \varphi_a, \nabla \varphi_{\tilde{a}}). \end{aligned}$$

Puesto que $(T_h^{n+1}(a))_- (T_h^{n+1}(\tilde{a}))_+ \leq 0$ si $a \neq \tilde{a}$ y

$$\nabla \varphi_a \cdot \nabla \varphi_{\tilde{a}} \leq 0 \quad \forall a \neq \tilde{a} \in \mathcal{N}_h,$$

como consecuencia de la triangulación aguda del dominio, se tiene que

$$\left\| \nabla I_h((T_h^{n+1})_-) \right\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq (\nabla T_h^{n+1}, \nabla I_h((T_h^{n+1})_-)). \quad (62)$$

Luego, por (55) y (62), sigue que

$$\frac{C}{dt} \left\| (T_h^{n+1})_- \right\|_{L^2(\Omega)}^2 + \left\| \nabla I_h((T_h^{n+1})_-) \right\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq ((f_1)_h^n, (T_h^{n+1})_-)_h \leq 0,$$

puesto que

$$\begin{aligned} (f_1)_h^n \cdot (T_h^{n+1})_- &= \rho P(\Phi_h^n(a), T_h^n(a)) (T_h^n(a)) (T_h^{n+1}(a))_- \\ &\quad - \alpha (T_h^{n+1}(a)) (T_h^{n+1}(a))_- \sqrt{1 - P(\Phi_h^n(a), T_h^n(a))^2} - \beta_1 N_h^n(a) T_h^{n+1}(a) (T_h^{n+1}(a))_- \\ &\quad - \rho P(\Phi_h^n(a), T_h^n(a)) T_h^{n+1}(a) (T_h^{n+1}(a))_- \left(\frac{T_h^n(a) + \Phi_h^n(a) + N_h^n(a)}{K} \right) \\ &\leq 0. \end{aligned}$$

Como consecuencia, $(T_h^{n+1})_- = 0$, es decir, $T_h^{n+1} \geq 0$ en Ω .

Ahora, multiplicando la ecuación (58) por $(\Phi_h^{n+1}(a))_-$, se tiene

$$\frac{\mathcal{C}}{dt} \|\Phi_h^{n+1}(a)_-\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq \frac{1}{dt} \|\Phi_h^{n+1}(a)_-\|_h^2 \leq (f_3)_h^n \cdot (\Phi_h^{n+1}(a))_- \leq 0,$$

puesto que, por la definición de $(f_3)_h^n$, dada en (60) y usando la no negatividad de T_h^n, N_h^n, Φ_h^n , se tiene

$$\begin{aligned} (f_3)_h^n \cdot (\Phi_h^{n+1}(a))_- &= -\frac{\gamma}{K} T_h^n(a) (\Phi_h^{n+1}(a))_-^2 \left(\frac{T_h^n(a) + N_h^n(a)}{K} \right) \sqrt{1 - P(\Phi_h^n(a), T_h^n(a))^2} \\ &\quad + \frac{\gamma}{K} T_h^n(a) \Phi_h^n(a) (\Phi_h^{n+1}(a))_- \sqrt{1 - P(\Phi_h^n(a), T_h^n(a))^2} \\ &\quad - \frac{\gamma}{K} T_h^n(a) \frac{(\Phi_h^{n+1}(a))_-^2}{K} \sqrt{1 - P(\Phi_h^n(a), T_h^n(a))^2} \\ &\quad - \delta T_h^n(a) (\Phi_h^{n+1}(a))_-^2 - \beta_2 N_h^n(a) (\Phi_h^{n+1}(a))_-^2 \\ &\leq 0. \end{aligned}$$

Como consecuencia, $(\Phi_h^{n+1})_- = 0$, es decir $\Phi_h^{n+1} \geq 0$ en Ω .

Finalmente, multiplicando la ecuación (57) por $(N_h^n(a))_-$, se tiene

$$\frac{\mathcal{C}}{dt} \|N_h^n(a)_-\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq \frac{1}{dt} \|N_h^n(a)_-\|_h^2 \leq (f_2)_h^n \cdot (N_h^n(a))_- \leq 0,$$

por la definición de $(f_2)_h^n$, dada en (60), y usando la no negatividad de $N_h^n, T_h^{n+1}, \Phi_h^{n+1}$, $(f_2)_h^n(a) \geq 0$ en cada nodo $a \in \mathcal{N}_h$. Como consecuencia, $(N_h^{n+1})_- = 0$, es decir, $N_h^{n+1} \geq 0$ en Ω . □

Lema 3.1.2. Sean $T_h^n, N_h^n, \Phi_h^n \in W_h$ tales que $0 \leq T_h^n, \Phi_h^n \leq K$ y $0 \leq N_h^n$ en Ω . Entonces,

- $T_h^{n+1}, \Phi_h^{n+1} \leq K$ en Ω .
- $N_h^n \leq N_h^{n+1}$ en Ω .
- $N_h^n \leq \tilde{\mathcal{C}}(T_f)$ en Ω , para cada $n = 1, \dots, K_f$.

Demostración. Considerando $v = I_h((T_h^{n+1} - K)_+)$ en (56), se tiene

$$\frac{\mathcal{C}}{dt} \|(T_h^{n+1} - K)_+\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\nabla((T_h^{n+1} - K)_+)\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq ((f_1)_h^n, (T_h^{n+1} - K)_+)_h \leq 0$$

puesto que, por la definición de $(f_1)_h^n$, dada en (59) y usando la no negatividad de T_h^n, N_h^n, Φ_h^n , se tiene

$$\begin{aligned} (f_1)_h^n \cdot (T_h^{n+1} - K)_+ &= \rho P(\Phi_h^n(a), T_h^n(a)) T_h^n(a) \left(1 - \frac{T_h^{n+1}(a)}{K}\right) (T_h^{n+1} - K)_+(a) \\ &\quad - \rho P(\Phi_h^n(a), T_h^n(a)) \left(\frac{N_h^n(a) + \Phi_h^n(a)}{K}\right) (T_h^{n+1} - K)_+(a) \\ &\quad - \alpha T_h^{n+1}(a) (T_h^{n+1} - K)_+(a) \sqrt{1 - P(\Phi_h^n(a), T_h^n(a))^2} \\ &\quad - \beta_1 N_h^n(a) T_h^{n+1}(a) (T_h^n - K)_+(a) \\ &\leq 0. \end{aligned}$$

Como consecuencia $(T_h^{n+1} - K)_+ = 0$, es decir $T_h^{n+1} \leq K$ en Ω .

Por otro lado, multiplicando la ecuación (57) por $(\Phi_h^{n+1} - K)_+(a)$ se obtiene

$$\frac{\mathcal{C}}{dt} \|(\Phi_h^{n+1} - K)_+\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq \frac{1}{dt} \|(\Phi_h^{n+1} - K)_+\|_h^2 \leq (f_3)_h^n(a) (\Phi_h^{n+1} - K)_+(a) \leq 0,$$

ya que, por la definición de $(f_3)_h^n$, y usando la no negatividad de $T_h^n, N_h^n, \Phi_h^n, \Phi_h^{n+1}$ sigue que

$$(f_3)_h^n(a) \cdot (\Phi_h^{n+1} - K)_+(a) \leq \frac{\gamma}{K} T_h^n(a) \Phi_h^n(a) \left(1 - \frac{\Phi_h^{n+1}(a)}{K}\right) (\Phi_h^{n+1} - K)_+(a) \leq 0.$$

Como consecuencia, $(\Phi_h^{n+1} - K)_+ = 0$ para todo $a \in \mathcal{N}_h$, es decir $\Phi_h^{n+1} \leq K$ en Ω .

Para probar que $N_h^n \leq N_h^{n+1}$ note que, como consecuencia de la no negatividad de $T_h^n, T_h^{n+1}, N_h^n, \Phi_h^n, \Phi_h^{n+1}$ y la definición de $(f_2)_h^n$, se tiene que

$$\frac{N_h^{n+1}(a) - N_h^n(a)}{dt} = (f_2)_h^n \geq 0.$$

De esta forma

$$N_h^n(a) \leq N_h^{n+1}(a) \text{ para cada } n = 0, \dots, K_f - 1, \text{ en } \Omega.$$

Finalmente, como consecuencia de las cotas superiores para $T_h^n, T_h^{n+1}, \Phi_h^n, \Phi_h^{n+1}$ y su no negatividad,

obtenemos

$$\begin{aligned}
(f_2)_h^n &\leq \alpha T_h^{n+1}(a) + \delta T_h^n(a) \Phi_h^{n+1}(a) + \beta_1 T_h^{n+1}(a) N_h^n(a) + \beta_2 \Phi_h^{n+1}(a) N_h^n(a) \\
&\leq (\alpha K + \delta K^2) + (\beta_1 K + \beta_2 K) N_h^n(a) \\
&= \mathcal{C}_1 + \mathcal{C}_2 N_h^n(a) \text{ en } \Omega.
\end{aligned}$$

De este modo, puesto que $0 \leq N_h^0 \leq N_h^n$ y $\mathcal{C}_1, \mathcal{C}_2 > 0$, podemos aplicar el Lema 5.1 ¹⁷ (Desigualdad discreta de Gronwall) sobre cada $a \in \mathcal{N}_h$, para obtener

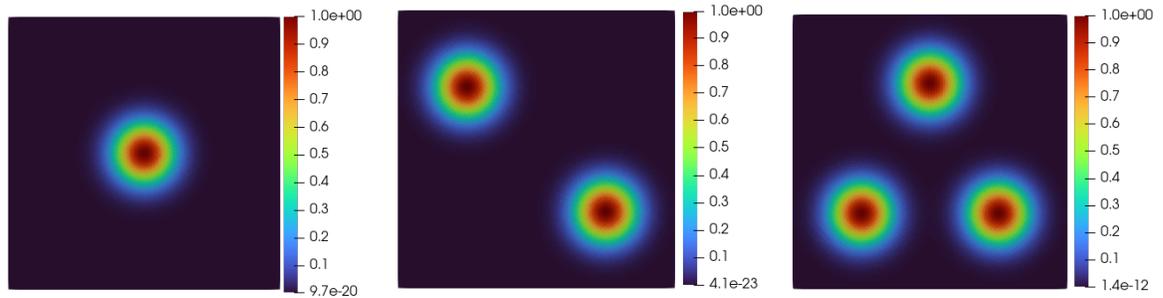
$$N_h^n(a) \leq (N_h^0(a) + \mathcal{C}_1 n dt) e^{\mathcal{C}_2 n dt} \leq (\|N_0\|_{L^\infty(\Omega)} + \mathcal{C}_1 T_f) e^{\mathcal{C}_2 T_f} = \tilde{\mathcal{C}}(T_f).$$

□

Una vez vistas las propiedades de buena postura del esquema numérico y la validez de las estimaciones puntuales, pasamos a mostrar algunas simulaciones numéricas con el fin de constatar los resultados teóricos obtenidos. En la primera simulación usaremos los valores de los parámetros establecidos en la Tabla 2; se puede observar que estos parámetros satisfacen la hipótesis (41), por lo que según el Lema 2.3.2, la densidad tumoral y la concentración de vasculatura deberán tender a cero a medida que el tiempo tiende a infinito. Las condiciones iniciales empleadas se muestran en la Figura 4. La evolución de las variables discretas se observa en las Figuras 5 - 7.

¹⁷ R. Heywood J. y Rannacher. "Finite element approximation of the nonstationary Navier–Stokes problem. IV. Error analysis for second order time discretization". En: *SIAM Journal on Numerical Analysis* 27.2 (1990), págs. 353-384.

Figura 4. Condiciones iniciales empleadas para las simulaciones 1 y 2.



(a) Tumor inicial unifocal

(b) Tumor inicial bifocal

(c) Tumor inicial multifocal

Parámetros	ρ	α	β_1	β_2	γ	δ	K
Valores	1	0.03	0.03	0.03	0.003	0.3	1

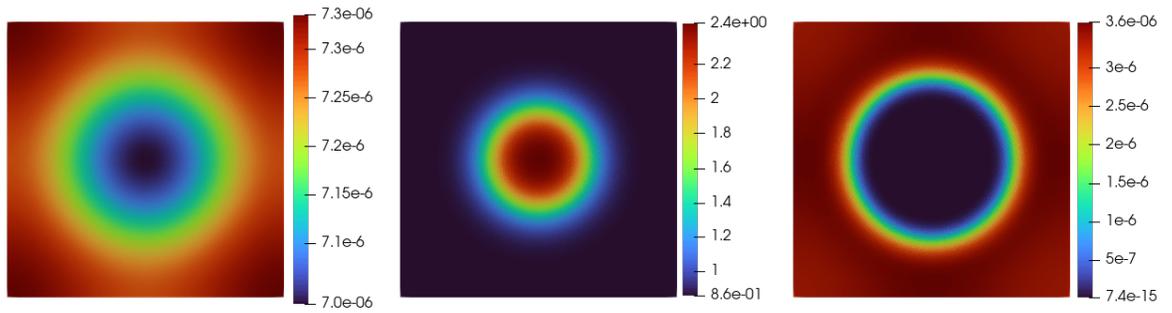
Tabla 2. Parámetros empleados en la simulación 1, satisfaciendo (41).

En las Figuras 5, 6 y 7 se observa que la densidad tumoral y la concentración vascular tienden a cero a medida que aumentamos el número de iteraciones. Podemos observar que la concentración vascular parece disminuir con mayor rapidez en las zonas donde domina la densidad necrótica; por otro lado, la densidad necrótica ocupa todo el dominio, principalmente en aquellas zonas donde el tumor se encontraba inicialmente.

Parámetros	ρ	α	β_1	β_2	γ	δ	K
Valores	1	0.03	0.03	0.03	0.3	0.03	1

Tabla 3. Parámetros empleados en la simulación 2, incumpliendo (41).

Figura 5. Soluciones de equilibrio para 5(a) y los parámetros de la Tabla 2.

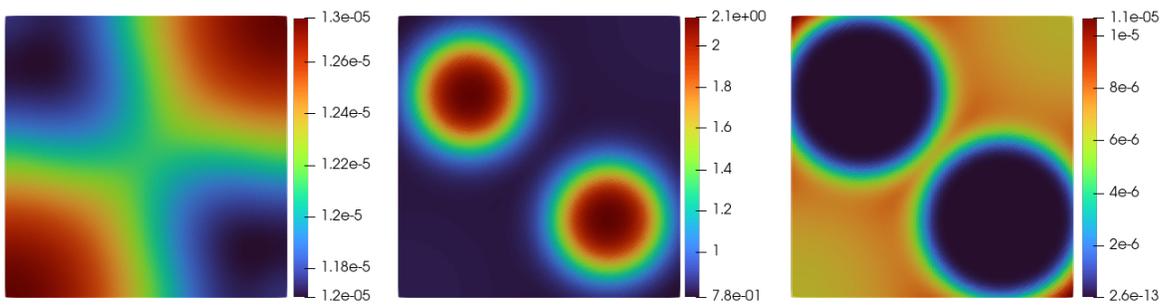


(a) Tumor final

(b) Necrosis final

(c) Vasculatura final

Figura 6. Soluciones de equilibrio para 5(b) y los parámetros de la Tabla 2.

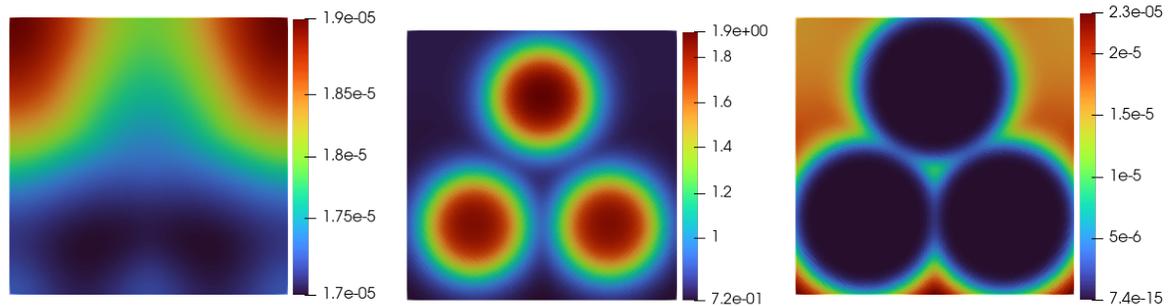


(a) Tumor final

(b) Necrosis final

(c) Vasculatura final

Figura 7. Soluciones de equilibrio para 5(c) y los parámetros de la Tabla 2.



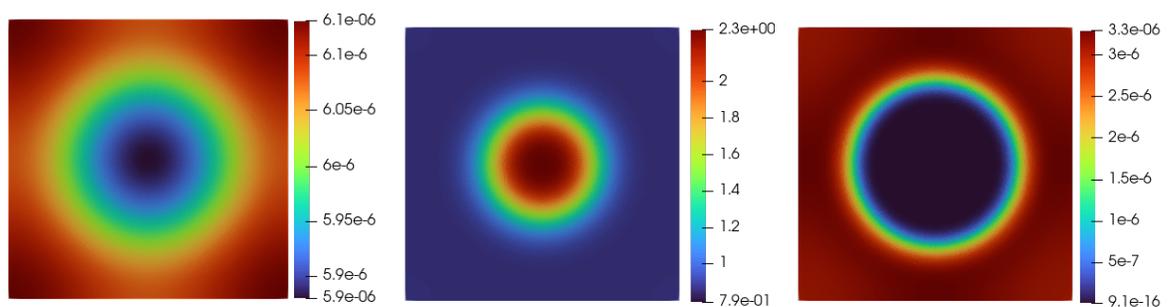
(a) Tumor final

(b) Necrosis final

(c) Vasculatura final

En esta simulación estamos interesados en estudiar el comportamiento de las soluciones cuando la hipótesis (41) no se satisface, para ello usaremos los parámetros establecidos en la Tabla 3 obteniendo así diferentes soluciones de equilibrio, presentadas en las Figuras 8, 9 y 10.

Figura 8. Soluciones de equilibrio para 5(a) y los parámetros de la Tabla 3.

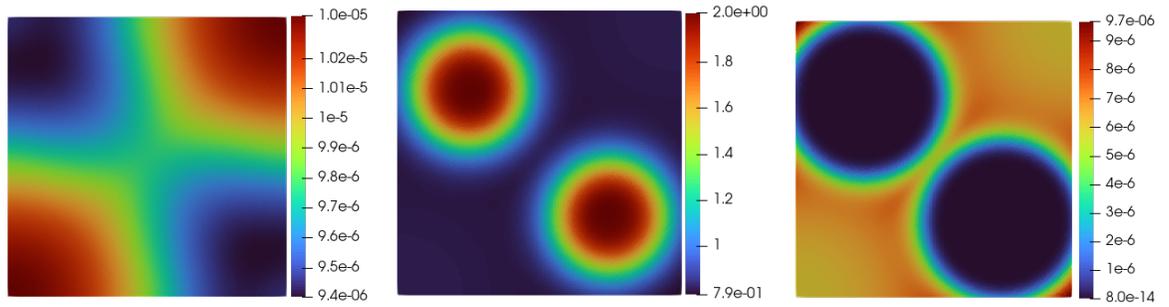


(a) Tumor final

(b) Necrosis final

(c) Vasculatura final

Figura 9. Soluciones de equilibrio para 5(b) y los parámetros de la Tabla 3.

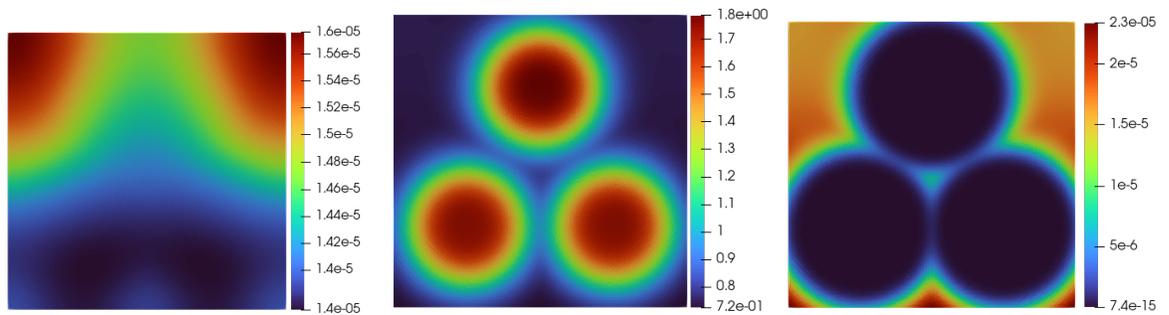


(a) Tumor final

(b) Necrosis final

(c) Vasculatura final

Figura 10. Soluciones de equilibrio para 5(c) y los parámetros de la Tabla 3.

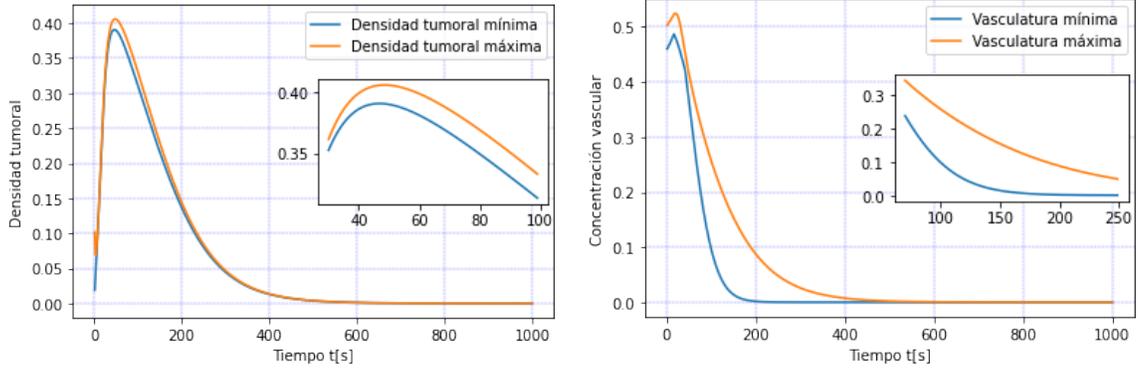


(a) Tumor final

(b) Necrosis final

(c) Vasculatura final

Figura 11. Convergencia asintótica de las soluciones hacia cero, tomando los parámetros de la Tabla 2.



(a) Densidad celular tumoral vs tiempo (día). (b) Concentración vascular vs tiempo (día).

En las Figuras 12(a) y 12(b) podemos observar la variación en el crecimiento acotado para las funciones $T(t, x)$ y $\Phi(t, x)$, respectivamente; en ambos casos los resultados obtenidos nos muestran un comportamiento asintótico a cero cuando tendemos a infinito.

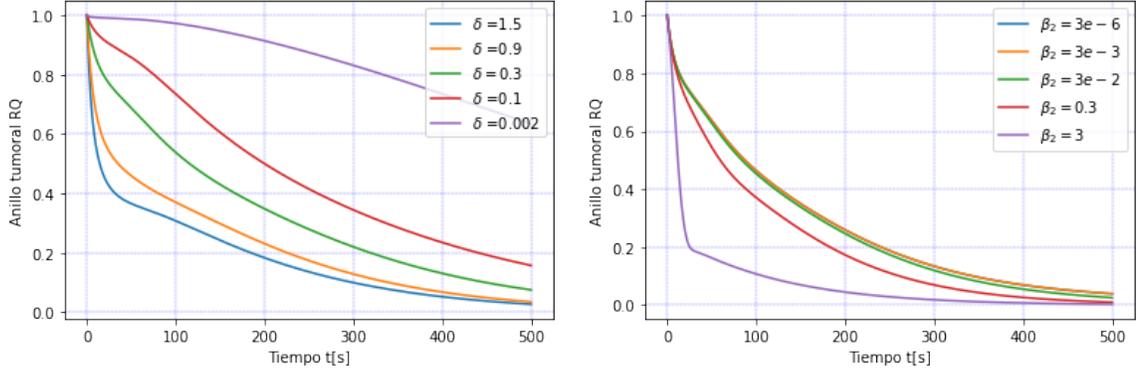
3.2. ANILLO TUMORAL

Las simulaciones presentadas a continuación tienen como objetivo mostrar la dinámica de la región necrótica circundante en el desarrollo del tumor, la cual es una de las principales características del GBM. Para analizar la dinámica del anillo tumoral se compara la razón entre la proliferación de densidad tumoral $\int_{\Omega} T dx$ y la densidad tumoral $\int_{\Omega} (T + N) dx$. En cada simulación se varía un parámetro, mientras que los demás quedan predeterminados, según lo establecido en la Tabla 2. De acuerdo a lo reportado en ⁹, se define el cociente del anillo RQ , como

$$0 \leq RQ = \frac{\int_{\Omega} T dx}{\int_{\Omega} (T + N) dx} \leq 1.$$

De este modo, si RQ es cercano a cero, tenemos que existe gran densidad de necrosis, la cual implica un anillo tumoral delgado; por otro lado, si RQ es cercano a 1, la densidad de necrosis no es abundante, en comparación con la densidad del tumor, la cual implica un anillo tumoral grueso. Los resultados obtenidos se presentan en la Figura 12.

Figura 12. Parámetros generadores de mayor dispersión en la aparición de anillos tumorales.



(a) Simulaciones para varios valores de δ .

(b) Simulaciones para varios valores de β_2 .

Podemos observar en las Figuras 13(a) y 13(b) cómo el modelo captura diferentes anillos tumorales a medida que se varían los parámetros δ y β_2 ; en la simulación 13(a) podemos observar una mayor dispersión en el desarrollo de anillos tumorales en comparación a los resultados de la simulación 13(b) obtenidas a partir de diferentes parámetros de β_2 . El criterio empleado para medir la dispersión entre cada simulación fue la norma en l^2 de la diferencia entre la gráfica maximal φ y minimal $\tilde{\varphi}$, esto es

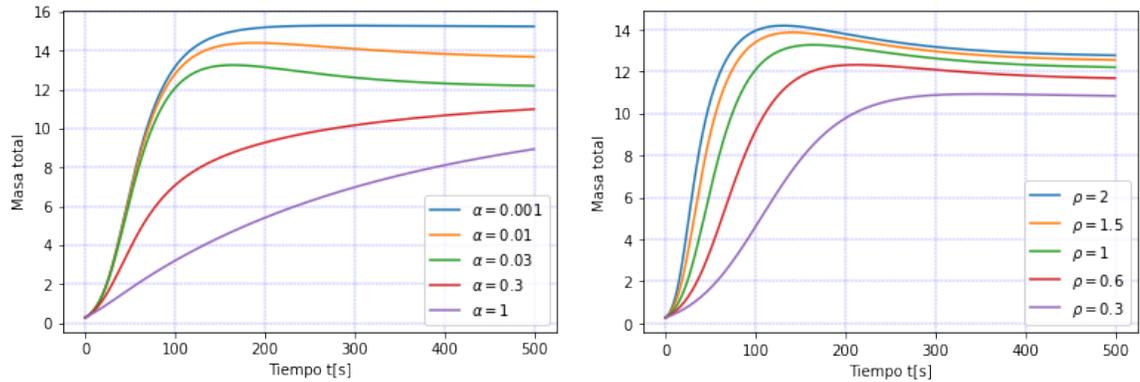
$$\|\varphi - \tilde{\varphi}\|_{l^2(0, T_f)} = \sqrt{\sum_{k=1}^{K_f} (\varphi(t_k) - \tilde{\varphi}(t_k))^2}.$$

De estas simulaciones podemos concluir que el parámetro δ , destrucción de vasculatura por la acción del tumor, presenta mayor relevancia en el estudio del desarrollo de anillos tumorales. En general, a mayor proliferación vascular, el anillo tumoral resultante es más grueso y a menor proliferación vascular, el anillo tumoral resultante es más delgado.

3.3. MASA TUMORAL TOTAL

Para finalizar, en esta sección se estudian los parámetros del modelo que presentan mayor influencia en el desarrollo de la masa tumoral total, definida por $\int_{\Omega} (T + N) dx$, los parámetros empleados en estas simulaciones están establecidos en la Tabla 1. En particular presentaremos los parámetros más relevantes, es decir, aquellos que generaban mayor dispersión en el crecimiento tumoral total.

Figura 13. Parámetros generadores de mayor dispersión en el crecimiento total del tumor.



(a) Simulaciones para varios valores de α .

(b) Simulaciones para varios valores de ρ .

En las Figuras 14(a) y 14(b) podemos observar la variación en el crecimiento de la masa total para los parámetros α y ρ ; la variación de la simulación 14(a), asociada a la velocidad de defunción por hipoxemia persistente α , resultó ser la más relevante en este estudio. En todas las simulaciones, la masa tumoral total se encontró acotada por la medida del dominio $\mu(\Omega)$.

BIBLIOGRAFÍA

- Becker, Roland, Xiaobing Feng y Andreas Prohl. "Finite Element Approximations of the Ericksen-Leslie Model for Nematic Liquid Crystal Flow". En: *SIAM Journal on Numerical Analysis* 46.4 (2008), págs. 1704-1731 (vid. pág. 61).
- Cantrell, R. S. y C. Cosner. *Spatial ecology via reaction-diffusion equation*. Ed. por Ltd. John Willey & Sons. 2003 (vid. págs. 54, 55).
- Coasaca, T. J. y Alzamora J. A. "Glioblastoma multiforme de larga sobrevida sin recurrencia, reporte de caso". En: *Revista de la Facultad de Medicina Humana* 2.18 (2018), págs. 81-87 (vid. pág. 15).
- Coddington, E. A. y Levinson N. *Theory of ordinary differential equations*. Ed. por McGraw-Hill Book Company Inc. New York-Toronto-London. 1955 (vid. págs. 29, 34).
- Deuel J. y Hess, P. "Nonlinear parabolic boundary value problems with upper and lower solutions". En: *Israel J. Math* 29 (1978), págs. 92-104 (vid. pág. 30).
- Feireisl E. y Novotny, A. *Singular limits in thermodynamics of viscous fluids*. Ed. por Advances in Mathematical Fluids Mechanics Birkhäuser Cham. 2009 (vid. pág. 25).
- Fernández R. A., Guillén G. F. y Suárez A. "A Glioblastoma PDE-ODE model including chemotaxis and vasculature". En: *Mathematical Modelling and Numerical Analysis* 56 (2022), págs. 407-431 (vid. págs. 17, 71).

- Fernández R. A., Guillén G. F. y Suárez A. "Theoretical analysis for a PDE-ODE system related to a Glioblastoma tumor with vasculature". En: *Z. Angrew. Math.* 72 (2021), págs. 1-25 (vid. págs. 12, 13, 17).
- Heywood J. y Rannacher, R. "Finite element approximation of the nonstationary Navier–Stokes problem. IV. Error analysis for second order time discretization". En: *SIAM Journal on Numerical Analysis* 27.2 (1990), págs. 353-384 (vid. pág. 66).
- Lopes, A. O. y Doering y C. I. "Equações Diferenciais Ordinárias (6.a ed.)" 2016 (vid. págs. 26, 27).
- Nigri W., Godoy D. y Recalde R. "Fisiopatología del Edema Cerebral". En: *Revista Argentina de Neurocirugia.* 12.155 (1998), págs. 1-8 (vid. pág. 12).
- Ostrom, Q. T. y col. "CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010". En: *Neuro-Oncology* 2.2 (2013), págs. 1-56. DOI: 10.1093/neuonc/not151 (vid. págs. 11, 13).
- Pérez-Beteta J., Martínez-G. A. Molina D. y col. "Glioblastoma: does the pre-treatment geometry matter? A postcontrast T1 MRI-based study". En: *European Radiology* 27.3 (2016), págs. 1096-1104 (vid. pág. 12).
- Simon, J. "Compact sets in the space $L^p(0, T, B)$ ". En: *Annali di Matematica pura ed applicata.* 146 (1987), págs. 65-96 (vid. pág. 24).