

Апроксимация на параметрични параболични модели за растеж и еволюция на тумори по метода на редуцирания базис

Петър Рашков
Семинар на секция „ММЧА“
ИМИ-БАН

18 март 2021 г.

Това изследване е подкрепено от Фонд „Научни изследвания“ по Националната научна програма „Петър Берон и НИЕ“ на МОН с договор № КП-06-ДБ-5.

параметрична параболична задача с входен параметър $\mu \in \mathcal{M}$

$$\begin{aligned}\partial_t u(t, x) &= \mathcal{L}(u, t, x, \mu), \\ u(0, \cdot) &= u_0, \\ \mathbf{n} \cdot u &= 0 \text{ върху } \partial\Omega, \\ t &\in (0, T_{max}], \quad x \in \Omega, \\ \mathcal{M} &\text{ – компактно множество .}\end{aligned}\tag{1}$$

Търсим решенията на (1) за много на брой стойности на μ
(напр. оптимизационна задача, ...)

Интересуваме се как да улесним численото решаване на подобен тип задачи, особено ако използваме доста фина триангулация на областта Ω , за да получим апроксимирания на решението $u(t, x; \mu)$ на (1) със задоволителна точност

Численото приближение $u_h(\mu)$ се намира в пространство от апроксимиращи крайни елементи (КЕ), \mathbb{V}_h , с висока размерност $N_h = \dim \mathbb{V}_h$

триангулация

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

Построяваме въз основа на \mathcal{T}_h , пространство от КЕ \mathbb{V}_h .

$$\mathbb{V}_h = \{ \varphi \in C(\bar{\Omega}) : \varphi|_{\Delta_K} \in \mathbb{P}_m, \forall \Delta_K \in \mathcal{T}_h \}.$$

Базиса на \mathbb{V}_h означаваме с $\{\varphi_i\}_{i=1}^{N_h}$.

Двойката $(\mathcal{T}_h, \mathbb{V}_h)$ изпълнява класическите допускания за регулярност на КЕ (Ciarlet, 2002, стр. 132).

При допускане, че \mathcal{T}_h е квази-равномерна, т.е.:

$$\exists \nu > 0 : \quad h\nu < \min_{\Delta_K \in \mathcal{T}_h} \text{diam}(\Delta_K) \leq \max_{\Delta_K \in \mathcal{T}_h} \text{diam}(\Delta_K) \leq h$$

е изпълнено следното неравенство:

$$\exists c_\Omega > 0 : \quad \|\nabla \phi\|_{L^2}^2 \leq \frac{c_\Omega}{h^2} \|\phi\|_{L^2}^2, \quad \forall \phi \in \mathbb{V}_h. \quad (2)$$

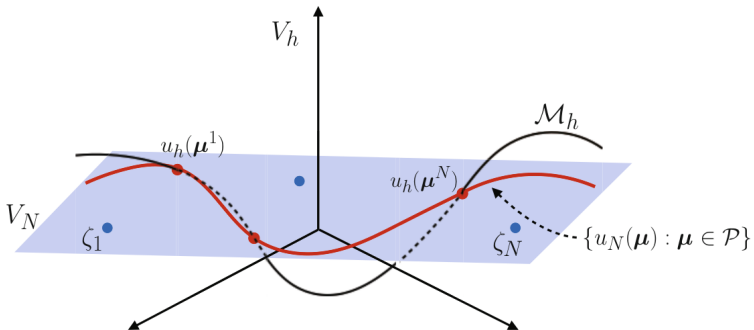
(Ciarlet, 2002; Thomée, 2006; Quarteroni and Valli, 2008)

При всяка нова стойност на входния параметър μ се решава голяма линейна система ($N_h \times N_h$ матрица) и изчислителните разходи са твърде високи, ако се налага да се повтаря това отново и отново.

Методът на редуцирания базис (RBM) използва свойството, че множеството от решенията на (1)

$$\mathcal{M}_h \stackrel{\text{def}}{=} \bigcup_{\mu \in \mathcal{M}} u_h(\mu)$$

или лежи вътре във, или може да бъде апроксимирано добре от елементи на подпространство на *редуциран базис* $\mathbb{V}_{\text{rb}}^N \subset \mathbb{V}_h$:
 $N = \dim \mathbb{V}_{\text{rb}} \ll N_h = \dim \mathbb{V}_h$



Схематично изображение на пространството
(Quarteroni et al., 2016, стр. 44)

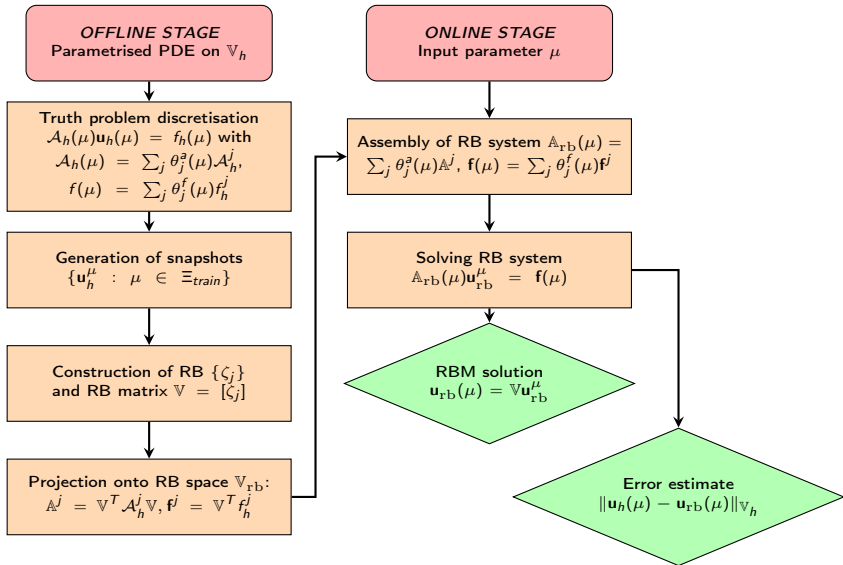
Търсим редуциран базис (РБ) за намиране на приближени решения на задачата (1) за произволно μ , чието пресмятане да е независимо от N_h

Елементите на РБ ζ_i ще бъдат извлечени от подмножество на решенията на (1) $u_h(\mu_i)$, $\mu_i \in \Xi_{train}$ (моментни снимки, *snapshots*):

$$\text{span}\{u_h(\mu_i)\}_{\mu_i \in \Xi_{train}} = \text{span}\{\zeta_i\}_{i=1, \dots, N} = \mathbb{V}_{rb}^N$$

Методът ще е успешен, ако операторът \mathcal{L} има афинна зависимост от μ :

- *офлайн етап*: пресмятат се приближения на обекти, които не зависят от стойностите на входния параметър μ
- *онлайн етап*: въз основа на обектите, получени при офлайн етапа се пресмятат приближени решения за произволно μ



(Quarteroni et al., 2016, стр. 9)

как да оценим $\dim \mathbb{V}_{rb}$?

- анализ на главните компоненти (*principal component analysis*), за да проверим дали изобщо е възможно и подходящо да се използва методът за конкретната задача
- подходящ избор на набор Ξ_{train} от стойности на μ_i за моментните снимки (snapshots), от които да се построи базисът

Правилното ортогонално разлагане (POD, англ. *proper orthogonal decomposition*) се опира на стратегията да изследва и компресира съдържание в подпространство със зададена размерност (в нашия случай това са моментни снимки за определени стойности на входния параметър μ)

\mathbb{V}_{POD-rb}^N е онова N -мерно подпространство Y на $\mathbb{V}_h(\Xi_{train}) = \text{span}\{u_h(\mu)\}_{\mu \in \Xi_{train}} \subset \mathbb{V}_h$, което удовлетворява

$$\left(\sum_{\mu \in \Xi_{train}} \inf_{\substack{v \in Y, \\ \dim Y = N}} \|u_h(\mu) - v\|_{\mathbb{V}_h}^2 \right)^{1/2} \rightarrow \min$$

(*best N-term approximation*)

Разглеждаме оператора на синтез $\mathbb{S} \stackrel{\text{def}}{=} [u_h(\mu_1) | \cdots | u_h(\mu_{|\Xi_{train}|})]$,
който изобразява $\mathbb{R}^{|\Xi_{train}|} \rightarrow \mathbb{V}_h(\Xi_{train})$

$$\mathbb{S} \mathbf{c} \stackrel{\text{def}}{=} \sum_{i=1}^{|\Xi_{train}|} c_i u_h(\mu_i)$$

със спрегнат оператор на анализ $\mathbb{S}^* : \mathbb{V}_h(\Xi_{train}) \rightarrow \mathbb{R}^{|\Xi_{train}|}$:

$$\mathbb{S}^* f \stackrel{\text{def}}{=} \{ \langle f, u(\mu_i) \rangle_{\mathbb{V}_h} \}_{i=1, \dots, |\Xi_{train}|}.$$

Матрицата на оператора на синтез е матрицата със стълбове,
съдържащи моментните снимки (snapshots).

Разглеждаме фреймовия оператор $\Phi : \mathbb{V}_h(\Xi_{train}) \rightarrow \mathbb{V}_h(\Xi_{train})$:

$$\Phi(v) \stackrel{\text{def}}{=} \mathbb{S}\mathbb{S}^* f = \sum_{\mu_i \in \Xi_{train}} \langle f, u(\mu_i) \rangle_{\mathbb{V}_h} u(\mu_i).$$

Φ е обратим и самоспрегнат (Christensen, 2003, стр. 5).

- Собствените стойности λ_j на Φ са реални.
- Ортонормираният базис на $\mathbb{V}_h(\Xi_{train})$ е зададен от собствените функции $\zeta_1, \dots, \zeta_{|\Xi_{train}|}$ на Φ , които съответстват на $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \geq \lambda_{|\Xi_{train}|}$.

Ортогоналната проекция $\Pi : \mathbb{V}_h \rightarrow \mathbb{V}_h(\Xi_{train})$ е зададена с

$$\Pi f = \sum_{\mu \in \Xi_{train}} \langle f, \Phi^{-1} u(\mu_i) \rangle_{\mathbb{V}_h} u(\mu_i).$$

Добре е известно (Christensen, 2003; Quarteroni et al., 2016), че ако търсим най-доброто приближение на f измежду всички N -мерни подпространства на $\mathbb{V}_h(\mathbb{P})$, е достатъчно да разгледаме ортогоналната проекция върху $V^N = \text{span}\{\zeta_i\}_{i=1, \dots, N}$

$$\Pi_N f = \sum_{i=1}^N \langle f, \zeta_i \rangle_{\mathbb{V}_h} \zeta_i,$$

и минимумът на оптимизационната задача се постига, т.к.

$$\min_{\mu \in \Xi_{train}} \|u_h(\mu) - \Pi_N(u_h(\mu))\|_{\mathbb{V}_h}^2 = \sum_{i=N+1}^{|\Xi_{train}|} \lambda_i$$

Основният недостатък е, че не знаем колко голямо трябва да е Ξ_{train} , за да постигнем POD-RB с N елемента.

Нямаме никаква възможност да оценим първата пренебрегната собствена стойност λ_{N+1} на фреймовия оператор

Основният недостатък е, че не знаем колко голямо трябва да е Ξ_{train} , за да постигнем POD-RB с N елемента.

Нямаме никаква възможност да оценим първата пренебрегната собствена стойност λ_{N+1} на фреймовия оператор

→ Необходимост от адаптивен алгоритъм.

Опираме се на т.нар. *алчен алгоритъм*, като на всяка итерация се намира следващ елемент от базиса, който изпълнява локален оптимален критерий.

В контекста на RBM алчният алгоритъм добавя последователно на всяка стъпка нова моментна снимка (*snapshot*) $u_h(\mu_{m+1})$ към m -мерния редуциран базис \mathbb{V}_{rb}^m , която изпълнява:

$$\mu_{m+1} := \arg \max_{\mu \in \Xi_{\text{train}}} \|u_h(\mu) - u_{\text{rb},m}(\mu)\|_{\mathbb{V}_h}.$$

Така се построява редица от вложени едно в друго подпространства

$$\mathbb{V}_{\text{rb}}^1 \subset \mathbb{V}_{\text{rb}}^2 \subset \mathbb{V}_{\text{rb}}^3 \subset \dots,$$

докато се получи желаната точност на приближение ε_{tol} .

Грешката на приближение с m -мерен RB $\|u_h(\mu) - u_{\text{rb},m}(\mu)\|_{\mathbb{V}_h}$ може да бъде заменена с *апостериорна* оценка на грешката Δ :

$$\|u_h(\mu) - u_{\text{rb},m}(\mu)\|_{\mathbb{V}_h} \leq \Delta_m(\mu), \quad \forall \mu \in \Xi_{\text{train}}, \quad (3)$$

която да е лесно изчислима (тя използва единствено приближеното решение $u_{\text{rb},m}(\mu)$).

RB се допълва с онази моментна снимка с най-голяма оценка на грешката. Алгоритъмът приключва, когато се намери

$$N = \dim \mathbb{V}_{\text{rb}} : \max_{\mu \in \mathbb{P}} \Delta_N(\mu) < \varepsilon_{\text{tol}}$$

за зададена точност ε_{tol} .

Съчетаване на двата подхода POD-GREEDY-RB:

- POD по време,
- Greedy по параметър,

за да се избегне прерупване на базиса с излишно съдържание по траекторията на решението, както и евентуално зацикляне на алгоритъма (Grepl and Patera, 2005; Haasdonk and Ohlberger, 2008; Hesthaven et al., 2016)

Използваме метода на КЕ и равномерна мрежа във времето със стъпка τ с подходяща схема за интегриране

Пресмятаме приближението $u_h^k(\mu)$ на точното решение $u(t_k, \cdot; \mu)$ във възли $t_k \stackrel{\text{def}}{=} k\tau, k \in \mathbb{N}$

Решението за k -тия слой се получава от елиптична задача:

$$\mathcal{A}_k(\mu)u_h^k(\mu) = f^{(k-1)}(\mu).$$

Input: $\Xi_{train}, N_1, N_2 \in \mathbb{N}, N_2 < N_1, N = 0, \ell = 1, \mathcal{Z} = \emptyset, \varepsilon$

Output: \mathbb{V}_{rb}, N

While $(\Delta(\mu_{\ell+1}) < \varepsilon)$ do 1-7

- 1 Compute the trajectory for μ_ℓ :

$$U_h(\mu_\ell) \leftarrow \{u_h^1(\mu_\ell), u_h^2(\mu_\ell), \dots, u_h^{k_{max}}(\mu_\ell)\}$$

- 2 Compress $U(\mu_\ell)$ and retain the N_1 principal nodes using the POD:

$$\{\zeta_j\}_{j=1}^{N_1} \leftarrow \text{POD}(U_h(\mu_\ell), N_1)$$

- 3 Enrich the basis: $\mathcal{Z} \leftarrow \mathcal{Z} \cup \{\zeta_j\}_{j=1}^{N_1}$
- 4 $N \leftarrow N + N_2$, and find the N principal nodes $\{\xi_j\}_{j=1}^N \leftarrow \text{POD}(\mathcal{Z}, N)$
- 5 $\mathbb{V}_{rb} \leftarrow \text{span}\{\xi_j\}_{j=1}^N$
- 6 $\mu_{\ell+1} \leftarrow \arg \max_{\mu \in \Xi_{train}} \Delta(\mu)$.
- 7 $\ell \leftarrow \ell + 1$

- модел за растеж на мозъчен тумор (глиома) (Murray, 2003)
- модел за фенотипно развитие на популация от туморни клетки под влияние на естествен отбор, случайни мутации и предизвикани от терапията фенотипни промени (Chisholm et al., 2015; Magal and Webb, 2000)

(Murray, 2003, глава XI):

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= \nabla \cdot (\alpha(x)\nabla u) + \beta(t, \mu)u, & x \in \Omega \\ \mathbf{n} \cdot (\alpha(x)\nabla u) &= 0, & \partial\Omega \\ u(x, 0) &= u_0 \\ \alpha(x) &= \begin{cases} d_1, & x \in \Omega_0 \\ d_2, & x \in \Omega \setminus \Omega_0 \end{cases} \\ \beta(t, \mu) &= \sigma - \kappa(t)\mu\end{aligned}\tag{4}$$

(Chisholm et al., 2015):

$$\Omega = [0, 1]^2$$

$u(x, y, t) \geq 0$ означава гъстотата на популацията от клетки с потенциал за оцеляване x и потенциал за размножаване y в момент $t \in [0, T_{max}]$

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial y} (\mathbf{v}(x, \mu)u) &= \alpha \Delta u + F(x, y, u, \mu)u \\ \mathbf{v}(x, \mu) &= -v\mu \mathfrak{H}(x - x^*), \quad v \geq 0, \quad 0 < x^* < 1 \\ F(x, y, u, \mu) &= (\beta(x, y) - \rho(t)) - \gamma(x)\mu \\ \rho(t) &= \iint_{\Omega} u(x, y, t) \, dx dy. \end{aligned} \tag{5}$$

(Chisholm et al., 2015):

$$\Omega = [0, 1]^2$$

$u(x, y, t) \geq 0$ означава гъстотата на популацията от клетки с потенциал за оцеляване x и потенциал за размножаване y в момент $t \in [0, T_{max}]$

Засега разглеждаме случая $v \equiv 0$ (Magal and Webb, 2000).

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= \alpha \Delta u + F(x, y, u, \mu)u \\ F(x, y, u, \mu) &= (\beta(x, y) - \rho(t)) - \gamma(x)\mu \\ \rho(t) &= \iint_{\Omega} u(x, y, t) \, dx dy. \end{aligned} \tag{5}$$

За интегрирането на разглежданите реакционно-дифузни ЧДУ използваме IMEX схема от първи ред по τ (Ascher et al., 1995), която ще наречем **IMEX- θ схема** (с параметър $0 \leq \theta \leq 1$):

$$\begin{aligned} \frac{1}{\tau} \langle u_h^k(\mu) - u_h^{k-1}(\mu), \phi \rangle + \theta a(u_h^k(\mu), \phi) \\ = -(1 - \theta) a(u_h^{k-1}(\mu), \phi) + f(u_h^{k-1}(\mu), \phi; \mu), \quad (6) \\ \forall \phi \in \mathbb{V}_h \end{aligned}$$

където

$$a(u, v) = \int_{\Omega} \alpha \nabla u \cdot \nabla v$$

Имаме

$$\begin{aligned} \frac{1}{\tau} \langle u_{\text{rb}}^k(\mu) - u_{\text{rb}}^{k-1}(\mu), \phi_{\text{rb}} \rangle + \theta a(u_{\text{rb}}^k(\mu), \phi_{\text{rb}}) = \\ - (1 - \theta) a(u_{\text{rb}}^{k-1}(\mu), \phi_{\text{rb}}) + f(u_{\text{rb}}^{k-1}(\mu), \phi; \mu), \end{aligned} \quad (7)$$

$\forall \phi_{\text{rb}} \in \mathbb{V}_{\text{rb}}$

С помощта на представянето в RB

$$u_{\text{rb}}^k(\mu) = \sum_{i=1}^N \mathbf{u}_{k,i}^{\mu} \zeta_i, \quad (8)$$

(7) може да бъде записана като линейна задача.

Схемата приема вида

$$(\mathbf{M} + \theta\tau\mathbf{A})\mathbf{u}_k^\mu = (\mathbf{M} - (1 - \theta)\tau\mathbf{A})\mathbf{u}_{k-1}^\mu - \tau\mathbf{L}_{k-1}^\mu\mathbf{u}_{k-1}^\mu, \quad (9)$$

където $\mathbf{M}, \mathbf{A} \in \mathbb{R}^{N \times N}$ могат да бъдат пресметнати през офлайн етапа, защото не зависят от μ :

$$\mathbf{M} : (\mathbf{M})_{ij} \stackrel{\text{def}}{=} \langle \zeta_i, \zeta_j \rangle, \quad \mathbf{A} : (\mathbf{A})_{ij} \stackrel{\text{def}}{=} a(\zeta_i, \zeta_j).$$

както и $(\mathbf{M} + \theta\tau\mathbf{A})^{-1}$.

Съответно за модела на глиома: $\mathbf{L}_{k-1}^\mu \stackrel{\text{def}}{=} \mathbf{P}_1 - \mu\mathbf{P}_2^{(k-1)}$

$$\begin{aligned} \mathbf{P}_1 &\stackrel{\text{def}}{=} \sigma\mathbf{M}, \\ \mathbf{P}_2^{(k-1)} &\stackrel{\text{def}}{=} \kappa(\tau(k-1))\mathbf{M}. \end{aligned}$$

Общ случай

$$\begin{aligned} \langle \partial_t u, \phi \rangle + a(u, \phi; \mu) &= \langle f(u; \mu), \phi \rangle \\ u &\in H^1(\Omega), \quad t \in (0, T_{max}), \quad u(\cdot, 0) = u_0 \\ a : H^1 \times H^1 &\rightarrow \mathbb{R}, \quad a(u, \phi; \mu) \stackrel{\text{def}}{=} \langle \alpha(\mu) \nabla u, \nabla \phi \rangle \end{aligned} \quad (10)$$

- $f(\cdot; \mu)$ – липшицова:

$$|f(z; \mu) - f(z'; \mu)| \leq l_f(\mu) |z - z'|, \quad \sup_{\mu} l_f(\mu) = l_{sup}, \quad (11)$$

- $\exists 0 < a_{min} \leq a_{max} < \infty$:
- $a_{min} \|u\|_{H^1}^2 \leq |a(u, u; \mu)|, \quad \forall u \in H^1(\Omega)$
- $|a(u, v)| \leq a_{max} \|u\|_{H^1} \|v\|_{H^1}, \quad \forall u, v \in H^1(\Omega)$

полагаме $e_k(\mu) \stackrel{\text{def}}{=} u_h^k(\mu) - u_{\text{rb}}^k(\mu) \in \mathbb{V}_h$ и получаваме

$$\begin{aligned} \frac{1}{\tau} \langle e_{k+1} - e_k, \phi \rangle + a(\theta e_{k+1} + (1 - \theta)e_k, \phi; \mu) \\ = \langle f(u_h^k) - f(u_{\text{rb}}^k), \phi \rangle + r^{k+1}(\phi; \mu), \quad \forall \phi \in \mathbb{V}_h. \end{aligned} \quad (12)$$

където r^{k+1} е остатък

$$\begin{aligned} r^{k+1}(\phi; \mu) \stackrel{\text{def}}{=} \langle f(u_{\text{rb}}^k), \phi \rangle - \frac{1}{\tau} \langle u_{\text{rb}}^{k+1} - u_{\text{rb}}^k, \phi \rangle \\ - a(\theta u_{\text{rb}}^{k+1} + (1 - \theta)u_{\text{rb}}^k, \phi; \mu), \quad \forall \phi \in \mathbb{V}_h. \end{aligned} \quad (13)$$

Понеже r^{k+1} е линеен функционал над $\mathbb{V}_h \subset H^1(\Omega)$, дефинираме нормата му

$$\|r^{k+1}(\cdot; \mu)\|_* \stackrel{\text{def}}{=} \sup_{\phi \in \mathbb{V}_h} \frac{|r^{k+1}(\phi; \mu)|}{\|\phi\|_{H^1}}. \quad (14)$$

От теоремата на Рис заключаваме, че $\exists! \tilde{r}^{k+1} \in \mathbb{V}_h$:

$$\langle \tilde{r}^{k+1}(\mu), \phi \rangle_{H^1} = r^{k+1}(\phi; \mu), \quad \forall \phi \in \mathbb{V}_h \quad (15)$$

и също че $\|r^{k+1}(\cdot; \mu)\|_* = \|\tilde{r}^{k+1}(\mu)\|_{H^1}$.

Theorem

Нека f е липшицова с константа ℓ_{sup} (11). Нека $\|r^k(\mu)\|_*$ е нормата (14) на остатъка $r^k(\cdot; \mu)$ от (13). Тогава имаме следната оценка на апроксимационната грешка $e_k(\mu) = u_h^k(\mu) - u_{rb}^k(\mu)$ за задача (4) при IMEX- θ схема:

i При $\theta \geq 1/2$ имаме

$$\|e_k(\mu)\|_{L^2}^2 \leq \frac{\tau}{a_{min}} \sum_{i=1}^k \left(1 + \tau \frac{\ell_{sup}^2}{a_{min}}\right)^{k-i} \|r^i(\mu)\|_*^2. \quad (16)$$

ii При $\theta < 1/2$, нека допуснем, че за стъпката τ и триангулацията \mathcal{T}_h е в сила

$$\tau \left(1 + \frac{c_\Omega}{h^2}\right) < \frac{2a_{min}}{(1 - 2\theta)a_{max}^2}. \quad (17)$$

Тогава

$$\|e_k(\mu)\|_{L^2}^2 \leq 2\tau C_{\epsilon, \eta} \sum_{i=1}^k (1 + 2\tau \ell_{sup}^2 C_{\epsilon, \eta})^{k-i} \|r^i(\mu)\|_*^2, \quad (18)$$

за подходяща константа $C_{\epsilon, \eta}$, независима от μ, τ, h .

Имаме

$$\|e_k(\mu)\|_{L^2}^2 \leq \Delta_k(\mu) = \tau C_1 \sum_{i=1}^k C_2^{k-i} \|r^i(\mu)\|_*^2 \quad (19)$$

с константи $C_1 > 0$, $C_2 > 1$. За всяко μ , максимумът на $\Delta_k(\mu)$ се постига за $k = k_{max}$ (Haasdonk and Ohlberger, 2008).

Като апостериорна оценка на грешката между $U_h(\mu)$ и $U_{rb}(\mu)$ за IMEX- θ схемата (7) вземаме:

$$\Delta(\mu) \stackrel{\text{def}}{=} \Delta_{k_{max}}(\mu).$$

За да пресметнем $\|r^{k+1}(\mu)\|_*^2$ използваме представянето на остатъка:

$$\begin{aligned}
 r^{k+1}(\phi; \mu) &= \langle f(u_{rb}^k), \phi \rangle - \frac{1}{\tau} \langle u_{rb}^{k+1} - u_{rb}^k, \phi \rangle - a(\theta u_{rb}^{k+1} + (1-\theta)u_{rb}^k, \phi) \\
 &= \sigma \sum_{i=1}^N \mathbf{u}_{k,i}^\mu \langle \zeta_i, \phi \rangle - \mu \kappa(k\tau) \sum_{i=1}^N \mathbf{u}_{k,i}^\mu \langle \zeta_i, \phi \rangle - \frac{1}{\tau} \sum_{i=1}^N (\mathbf{u}_{k+1,i}^\mu - \mathbf{u}_{k,i}^\mu) \langle \zeta_i, \phi \rangle \\
 &\quad - \sum_{i=1}^N (\theta \mathbf{u}_{k+1,i}^\mu + (1-\theta)\mathbf{u}_{k,i}^\mu) a(\zeta_i, \phi), \quad \forall \phi \in \mathbb{V}_h^N.
 \end{aligned}$$

Означаваме вектора от коефициенти \mathbf{r}^k и вектора от форми \mathfrak{R} :

$$\begin{aligned}
 \mathbf{r}^k(\mu) &\stackrel{\text{def}}{=} (\sigma \mathbf{u}_{k,i}^\mu, -\mu \kappa(k\tau) \mathbf{u}_{k,i}^\mu, \frac{\mathbf{u}_{k,i}^\mu - \mathbf{u}_{k+1,i}^\mu}{\tau}, (\theta \mathbf{u}_{k+1,i}^\mu + (1-\theta)\mathbf{u}_{k,i}^\mu))^T \\
 \mathfrak{R} &\stackrel{\text{def}}{=} (\{\langle \zeta_i, \cdot \rangle\}_{i=1}^N, \{\langle \zeta_i, \cdot \rangle\}_{i=1}^N, \{\langle \zeta_i, \cdot \rangle\}_{i=1}^N, \{a(\zeta_i, \cdot)\}_{i=1}^N) \\
 \Rightarrow r^{k+1}(\phi; \mu) &= \sum_{j=1}^{4N} \mathbf{r}_j^k(\mu) \mathfrak{R}_j(\phi), \quad \forall \phi \in \mathbb{V}_{rb}^N.
 \end{aligned}$$

От теоремата на Рис имаме, че $\exists! \hat{r}_j \in \mathbb{V}_h$:

$$\langle \hat{r}_j, \phi \rangle_{H^1} = \mathfrak{R}_j(\phi), \quad \forall j = 1, \dots, 4N$$

(и \hat{r}_j не зависи от индекса на слоя в IMEX- θ схемата)

Оттук

$$\tilde{r}^{k+1}(\mu) = \sum_{j=1}^{4N} \mathbf{r}_j^k(\mu) \hat{r}_j$$

$$\Rightarrow \|r^{k+1}(\mu)\|_*^2 = \|\tilde{r}^{k+1}(\mu)\|_{H^1}^2 = \sum_{j=1}^{4N} \sum_{j'=1}^{4N} \mathbf{r}_j^k(\mu) \mathbf{r}_{j'}^k(\mu) \langle \hat{r}_j, \hat{r}_{j'} \rangle_{H^1} .$$

$\{\langle \hat{r}_j, \hat{r}_{j'} \rangle_{H^1}, j, j'\}$ могат да бъдат пресметнати през офлайн етапа, тъй като не зависят от μ

Използваме спрегнатия базис $\{\tilde{\varphi}_\ell\}$:

$$\hat{r}_j = \sum_{\ell=1}^N \langle \hat{r}_j, \varphi_\ell \rangle_{H_1} \tilde{\varphi}_\ell = \sum_{\ell=1}^N \mathfrak{R}_j(\varphi_\ell) \tilde{\varphi}_\ell,$$

$$\mathbf{R} \in \mathbb{R}^{N \times 4N} : \quad \mathbf{R}_{\ell j} \stackrel{\text{def}}{=} \mathfrak{R}_j(\varphi_\ell)$$

Използвайки грамовата матрица: $(\mathbb{G})_{ij} = \langle \varphi_j, \varphi_i \rangle$, получаваме

$$\langle \hat{r}_j, \hat{r}_{j'} \rangle_{H_1} = (\mathbf{R}^T \mathbb{G}^{-1} \mathbf{R})_{j'j},$$

а тази матрица може да бъде пресметната през офлайн етапа.

Линейната задача е зададена с (9), но съответно за модела на фенотипно развитие имаме $\mathbf{L}_{k-1}^\mu \stackrel{\text{def}}{=} \mathbf{P}_1 - \mu \mathbf{P}_2 - \rho_{k-1} \mathbf{M}$

$$\mathbf{M} : (\mathbf{M})_{ij} \stackrel{\text{def}}{=} \langle \zeta_i, \zeta_j \rangle ,$$

$$\mathbf{A} : (\mathbf{A})_{ij} \stackrel{\text{def}}{=} a(\zeta_i, \zeta_j) ,$$

$$\mathbf{P}_1 : (\mathbf{P}_1)_{ij} \stackrel{\text{def}}{=} \langle \beta(\cdot) \zeta_i, \zeta_j \rangle ,$$

$$\mathbf{P}_2 : (\mathbf{P}_2)_{ij} \stackrel{\text{def}}{=} \langle \gamma(\cdot) \zeta_i, \zeta_j \rangle ,$$

$$\rho_{k-1} = \int_{\Omega} u_{\text{rb}}^{k-1}(\mu) \, dx dy = \sum_{i=1}^N \mathbf{u}_{k-1,i}^\mu \int_{\Omega} \zeta_i \, dx dy$$

Необходимо е на офлайн етапа да се пресметнат и $\|\zeta_i\|_{L^1}$.

Реакционният член съдържа интеграл и не е липшицов, затова ще използваме следната *априорна* оценка, за да получим „квази-липшицова“ оценка:

Lemma

Означаваме $\tilde{\beta} \stackrel{\text{def}}{=} \sup_{(x,y) \in \Omega} \beta(x,y)$. Нека началното условие на (5) $u(0, \cdot) = u_0$ удовлетворява $\|u_0\|_{L^1} < \tilde{\beta}$. Тогава за решението на (5) е изпълнено

$$\|u(t, \cdot)\|_{L^1} < \tilde{\beta}, \quad \forall t > 0.$$

Реакционният член F в (5) удовлетворява

$$\begin{aligned} |F(v(x, y)) - F(v'(x, y))| &\leq \tilde{\beta} |v(x, y) - v'(x, y)| \\ &+ |v(x, y) - v'(x, y)| \|v\|_{L^1} \\ &+ |v'(x, y)| \|v - v'\|_{L^1}, \quad \forall (x, y) \in \Omega. \end{aligned} \quad (20)$$

и от *априорната* оценка от лемата :

$$|F(u_h^k; \mu) - F(u_{rb}^k; \mu)| \leq 2\tilde{\beta} (|u_h^k - u_{rb}^k| + |u_{rb}^k|), \quad \forall (x, y) \in \Omega. \quad (21)$$

Theorem

Означаваме $\ell_{sup} = 2\tilde{\beta}$. Нека е изпълнена „квази-липшицовата“ оценка (21).

Означаваме $\tilde{R}^{k+1}(\mu) \stackrel{\text{def}}{=} \ell_{sup} \|u_{rb}^k(\mu)\|_{L^2} + \|r^{k+1}(\mu)\|_*$, където остатъкът r е дефиниран в (13). Тогава имаме следната оценка на апроксимационната грешка $e_k(\mu) = u_h^k(\mu) - u_{rb}^k(\mu)$ за задача (5) при IMEX- θ схема:

i При $\theta \geq 1/2$ имаме

$$\|e_k\|_{L^2}^2 \leq \frac{\tau}{a_{min}} \sum_{i=1}^k \left(1 + \tau \frac{\ell_{sup}^2}{a_{min}}\right)^{k-i} \tilde{R}^i(\mu)^2.$$

ii При $\theta < 1/2$ допусваме, че за стъпката τ и триангулацията \mathcal{T}_h е в сила

$$\tau \left(1 + \frac{c_{\Omega}}{h^2}\right) < \frac{2a_{min}}{(1-2\theta)a_{max}^2}.$$

Тогава

$$\|e_k\|_{L^2}^2 \leq 2\tau C_{\epsilon,\eta} \sum_{i=1}^k (1 + 2\tau \ell_{sup}^2 C_{\epsilon,\eta})^{k-i} \tilde{R}^i(\mu)^2, \quad (22)$$

за подходяща константа $C_{\epsilon,\eta}$, независима от τ, h, μ .

Нормата на остатъка $r^k(\mu)$ и съответно $\tilde{R}^k(\mu)$ в дясната страна на оценките в Теоремата се пресмята аналогично на първия модел, като се използва формулата за задача (5).

- M. A. Grepl and A. T. Patera. A posteriori error bounds for reduced-basis approximations of parametrized parabolic partial differential equations. *ESAIM: Modélisation Mathématique et Analyse Numérique*, 39:157–181, 2005.
- B. Haasdonk and M. Ohlberger. Reduced basis method for finite volume approximations of parametrized linear evolution equations. *ESAIM: Modélisation Mathématique et Analyse Numérique*, 42:277–302, 2008.
- J. S. Hesthaven, G. Rozza, and B. Stamm. *Certified Reduced Basis Methods for Parametrized Partial Differential Equations*. Springer International, 2016.
- A. Quarteroni, A. Manzoni, and F. Negri. *Reduced Basis Methods for Partial Differential Equations*. Springer International, 2016.

- U. M. Ascher, S. J. Ruuth, and B. T. R. Wetton. Implicit-explicit methods for time-dependent partial differential equations. *SIAM J. Numerical Analysis*, 32(3): 797–823, 1995.
- O. Christensen. *An Introduction to Frames and Riesz Bases*. Birkhäuser Boston, 2003.
- P. G. Ciarlet. *The Finite Element Method for Elliptic Problems*. Classics in Applied Mathematics. SIAM, 2002.
- A. Quarteroni and A. Valli. *Numerical Approximation of Partial Differential Equations*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008.
- V. Thomée. *Galerkin Finite Element Methods for Parabolic Problems*. Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2nd edition, 2006.

- R. H. Chisholm, T. Lorenzi, A. Lorz, A. K. Larsen, L. Almeida, A. Escargueil, and J. Clairambault. Emergence of drug tolerance in cancer cell populations: an evolutionary outcome of selection, non-genetic instability and stress-induced adaptation. *Cancer Research*, 75:930, 2015.
- P. Magal and G. F. Webb. Mutation, selection and recombination in a model of phenotype evolution. *Discrete & Continuous Dynamical Systems B*, 6(1):221–236, 2000.
- J. D. Murray. *Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 3rd edition, 2003.