



# Matematisk modell för optimal kontroll av läkemedel i ett tumör-immunsystem

*Kandidatarbete inom civilingenjörsutbildningen vid Chalmers*

Ella Guiladi

Louise Leonard

Noel Waters

Robin Nilsson



# Matematisk modell för optimal kontroll av läkemedel i ett tumör-immunsystem

*Kandidatarbete i matematik inom civilingenjörsprogrammet Bioteknik vid Chalmers*  
Ella Guiladi, Louise Leonard, Noel Waters

*Kandidatarbete i matematik inom civilingenjörsprogrammet Teknisk Matematik vid Chalmers*  
Robin Nilsson

Handledare: Larisa Beilina  
Examinator: Ulla Dinger och Maria Roginskaya

Institutionen för Matematiska vetenskaper  
CHALMERS TEKNISKA HÖGSKOLA  
GÖTEBORGS UNIVERSITET  
Göteborg, Sverige 2019



# Populärvetenskaplig presentation

## Kan matematik rädda liv?

För behandling av cancer har kombinationen av kemoterapeutisk- och immuno-terapeutisk behandling visat sig vara en effektiv metod. Dock kan behandlingsmetoder som dessa medföra avsevärda problem i form av svåra biverkningar. Idag fokuserar därför mycket forskning på att minska tumörstorleken samtidigt som doserna läkemedel hålls så små som möjligt. Ett tids- och kostnadseffektivt sätt att studera sådan dynamik är med hjälp av matematisk modellering.

Cancer är ett samlingsnamn för sjukdomar som orsakas på grund av ohämmad celledelning som slutligen kan bilda tumörer, vilka kan vara dödliga. Två vanliga behandlingsmetoder mot cancer, vilka ofta kombineras, är immunoterapi och kemoterapi. Behandlingarna kan tyvärr medföra negativa bieffekter. Av den anledningen önskar man att minska tumörstorleken samtidigt som dosen läkemedel hålls så låg som möjligt. Detta problem angrips med fördel genom matematisk modellering där olika matematiska metoder kan användas för att få fram en optimal behandling av canceren.

I dagsläget finns det över 200 kända typer av cancer i olika form. Gemensamt för alla typer är att sjukdomen påverkar kroppens celler och uppstår genom ett fel i genernas DNA som gör att cellerna delar sig okontrollerat. Alla sorters cancer klassas som allvarliga och varje år ökar antalet drabbade. Tack vare avancerade diagnosmetoder och forskning har nya effektiva behandlingar kunnat tas fram vilket leder till att allt fler drabbade överlever sin sjukdom.

Två vanliga behandlingar som appliceras i praktiken är immunoterapi och kemoterapi. Kroppens egna immunförsvår spelar en stor roll i bekämpningen mot främmande bakterier och virus. Tumörer består dessvärre av kroppens egna celler, vilket försvårar identifiering av dem för immunförsvaret. Immunförsvaret behöver därför hjälp i bekämpningen och identifieringen av tumörceller, vilket är grundtanken bakom immunoterapi. En annan metod för bekämpning av tumörceller är kemoterapi som bidrar till att stoppa eller bromsa tillväxten av tumörceller, vilka växer och delar sig snabbt. Denna metod har visat sig vara väldigt effektiv i sin verkan men medför stora biverkningar för patienten då den slår ospecifict mot alla celler som delar sig snabbt och inte bara mot tumörceller.

Problematiken kring sjukdomens allvarliga konsekvenser och de bieffekter som medföljer behandlingen leder till en svår avvägning inom sjukvården då patienten insjuknar av tumörtillväxt. En effektiv behandling borde sträva efter att uppnå en tillräcklig minskning av tumörstorleken samtidigt som patienten får en minimal mängd av läkemedel. För att utarbeta en sådan behandlingsmetod har det visat sig vara önskvärt att kunna kombinera kemoterapi och immunoterapi på en sådan nivå att behandlingens bieffekter kontrolleras. Detta kräver kunskap om bland annat behandlingarnas interaktion med varandra, tumörceller, immunceller och kroppen som helhet. Ett sätt att studera sådan dynamik är med hjälp av matematisk modellering.

Användningen av matematiska modeller för simulering av dynamiska biologiska processer blir alltmer vanlig i praktiken. De senaste decennierna har sådana matematiska metoder blivit alltmer nödvändiga inom cancerforskning, då de hjälper oss förstå cancerpopulatio-

nens svar till kliniska ingrepp. En väl fungerande matematisk modell kan utgöra grunden i en mycket tids- och kostnadseffektiv metod för att ta fram en optimal behandlingsmetod, bland annat eftersom man kan undvika långdragna människostudier. Det kan också möjliggöra att specifika patienter kan behandlas med så få negativa konsekvenser från själva behandlingen som möjligt.

Detta arbete syftar till att undersöka en tidigare framtagen matematisk modell för att beskriva ett tumör-immunsystem. Med denna modell som grund studeras metoder för att ur ett matematiskt perspektiv fastställa vilken kombination av cellgifter och immunoterapi som mest effektivt minimerar tumörbördan. Två olika angreppssätt presenteras och utvärderas, för att fastställa vilket av dem som är att föredra vid framtida forskning. Olika numeriska beräkningsmetoder presenteras och appliceras för att sedan implementeras och studeras genom modellering i programspråket matlab. Rapporten syftar även till att kunna ge förslag på förbättringar och studieområden inför framtida forskningsarbeten.

Resultaten från arbetet visar att metoderna skulle kunna underlätta fastställandet av den optimala behandlingen av tumörer med kemoterapi och immunoterapi, men vidare forskning bör utföras för att kunna ta fram medicinskt användbara resultat. Modellen som studeras visade sig vara bristfälligt förenklad och en mer verklighestrogen modell bör därför utvecklas för framtida studier.

Detta arbete visar att med vidare forskning kring modeller så kan studerade matematiska metoder mycket väl bidra till en optimal behandling av cancer. På så vis kan förhoppningsvis matematiken bidra till att patienter med cancer får en så bra behandling som möjligt, samtidigt som deras välmående inte kommer i kläm.

## Sammanfattning

I denna rapport undersöker vi en matematisk modell, i form av ett system av ordinära differentialekvationer (ODEs), som beskriver dynamiken hos ett tumör-immunsystem med kemoterapeutiska såväl som immunoterapeutiska läkemedel. Vi utvecklar en optimeringsmetod för lösningen av ett parameteridentifieringsproblem (PIP) för systemet med ODEs, i syfte att minimera antalet tumörceller såväl som den kemoterapeutiska och immunoterapeutiska läkemedelsadministreringen. Vi formulerar minimieringsproblemet för Tikhonovs regulariseringsfunktional samt för en målfunktional, vilken behandlas av biomedicinska forskare i tidigare publikationer. För att minimera båda funktionalerna används Lagrange metod och optimeringsalgoritmen formuleras, vilket involverar lösning av framåt- och adjointproblemen. Framåt- och adjointproblemen löses utifrån Newtons metod, vars noggrannhet implementeras och testas. Metoder för lösning av problemet formuleras, verifieras och testas därefter numeriskt i matlab. Resultatet lägger grund för en diskussion som verifierar Newtons metod och presenterar den som användbar för framtida arbeten. Resultatet påvisar även ett behov av att förbättra den matematiska modellen inför framtida arbete, då den visar sig vara bristfällig. Vidare diskuteras skillnader och likheter mellan funktionalerna för att fastställa vilken funktional som bör användas i fortsatta studier. Slutligen analyseras epidemiologiska fynd utifrån våra analytiska slutsatser.

## Abstract

In this thesis, we consider a mathematical model, in the form of a system of ordinary differential equations (ODEs), which describes the dynamics of a tumor-immune system with chemotherapeutic as well as immunotherapeutic drugs. We develop an optimization method for the solution of a parameter identification problem (PIP) for the system of ODEs, in order to minimize the number of tumor cells as well as the chemotherapeutic and immunotherapeutic drug administration. We formulate the minimization problem for the Tikhonov regularization functional and for an objective functional, which was considered by biomedical researchers in previous publications. To minimize both functionals we use the Lagrangian approach and formulate the optimization algorithm, which involves solution of the adjoint and forward problems. The adjoint and forward problems are solved by using Newtons method, whose accuracy is implemented and tested. The methods for the solution of the problem are also formulated, verified and numerically tested in Matlab. The results give rise to a discussion that verify the accuracy of Newtons method and present it as useful for future work. Additionally, the results show a need to improve the mathematical model in future work since is shown to be deficient. Furthermore, differences and similarities between the two functionals are discussed to determine which functional is preferable to use in future studies. Finally, epidemiological findings are analyzed based on our analytical conclusions.

# Innehåll

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| <b>1</b>  | <b>Inledning</b>  | <b>1</b>  |
| <b>2</b>  | <b>Matematisk modell</b>  | <b>2</b>  |
| <b>3</b>  | <b>Korrekt och icke-korrekt ställda inversa problem</b>                             | <b>2</b>  |
| <b>4</b>  | <b>Minimeringsproblemet</b>   | <b>3</b>  |
| 4.1       | Tikhonovs regulariseringsfunktional . . . . .                                       | 3         |
| 4.2       | Målfunktionalen . . . . .   | 4         |
| <b>5</b>  | <b>Konvexitet</b>   | <b>4</b>  |
| 5.1       | Konvexitetstest för Tikhonovs regulariseringsfunktional . . . . .                   | 5         |
| 5.2       | Konvexitetstest för målfunktionalen . . . . .                                       | 5         |
| <b>6</b>  | <b>Lagranges metod</b>  | <b>5</b>  |
| 6.1       | Minimering av Lagrangianen . . . . .  | 6         |
| 6.2       | Fréchetderivatan av Tikhonovs regulariseringsfunktional . . . . .                   | 6         |
| 6.3       | Fréchetderivatan av målfunktionalen . . . . .                                       | 8         |
| 6.4       | Adjointproblemet . . . . .  | 9         |
| 6.4.1     | Adjointproblemet korresponderande mot Tikhonovs regulariseringsfunktional . . . . . | 9         |
| 6.4.2     | Adjointproblemet korresponderande mot målfunktionalen . . . . .                     | 10        |
| <b>7</b>  | <b>Numeriska beräkningsmetoder</b>  | <b>10</b> |
| 7.1       | Newtons Metod . . . . .   | 10        |
| 7.1.1     | Newtons metod för framåtproblemet . . . . .   | 10        |
| 7.1.2     | Newtons metod för adjointproblemet . . . . .  | 11        |
| 7.2       | BVP4c och ODE45 . . . . .   | 12        |
| 7.3       | Konjugat-gradientmetoden . . . . .  | 12        |
| <b>8</b>  | <b>Resultat</b>   | <b>12</b> |
| 8.1       | Jämförelse mellan ODE45 och Newtons metod . . . . .                                 | 12        |
| 8.2       | Utvärdering av BVP4c . . . . .  | 13        |
| 8.3       | Jämförelse med resultat ur projektartikeln . . . . .                                | 13        |
| 8.4       | Adjointlösaren för funktionalerna . . . . .   | 14        |
| 8.5       | Utvärdering av modellen . . . . .   | 15        |
| <b>9</b>  | <b>Diskussion</b>   | <b>17</b> |
| 9.1       | Utvärdering av numeriska beräkningsmetoder . . . . .                                | 17        |
| 9.2       | Tikhonovs regulariseringsfunktional och målfunktionalen . . . . .                   | 18        |
| 9.3       | Utvärdering av modellen . . . . .   | 19        |
| <b>10</b> | <b>Slutsats</b>   | <b>20</b> |
|           | <b>Litteraturförteckning</b>  | <b>21</b> |
|           | <b>Appendix</b>   | <b>24</b> |
| <b>A</b>  | <b>Test för konvexitet</b>  | <b>24</b> |



|          |                         |           |
|----------|-------------------------|-----------|
| <b>B</b> | <b>Fréchetderivata</b>  | <b>25</b> |
| <b>C</b> | <b>Modellparametrar</b> | <b>26</b> |
| <b>D</b> | <b>Matlabkod</b>        | <b>26</b> |

## Förord

Den här rapporten är ett kandidatarbete vid institutionen Matematiska vetenskaper på Chalmers tekniska högskola. Arbetet är författat av Ella Guiladi, Louise Leonard, Noel Waters, och Robin Nilsson.

Alla i gruppen har varit delaktiga i alla de olika momenten i projektet, men vissa uppdelningar har gjorts under gemensamma planeringstillfällen varje vecka. Framförallt har hela gruppen bidragit med diskussion kring alla avsnitt. Bidragsrapport, tidslogg och projektdagbok har förts under arbetets gång för att klargöra de individuella prestationerna.

Ella har arbetat med avsnittet om konvexitet, derivering av bevis för konvexitet, derivering av adjointproblemen och Jakobianerna, Newtons metod samt bidragit till avsnittet med teorin kring korrekt och icke-korrekt ställda problem. Ella har skrivit stor del av alla resultat och diskussionsdelar och bidragit till utvärdering av modellen. Ella har även skrivit inledningen, populärvetenskapliga texten, sammanfattning, abstrakt samt slutsats. Louise har arbetat med avsnittet som beskriver modellen, derivering av adjointproblemen och Jakobianerna, Newtons metod samt avsnittet med teorin kring inversa problem och korrekt och icke-korrekt ställda problem. Louise har även skrivit utvärderingen av modellen, både i resultat- och diskussionsdelen, samt varit delaktig i jämförelsen mellan ODE45 och Newtons metod och utvärdering av numeriska beräkningsmetoder. Noel har arbetat med Lagranges metod och derivering av Fréchetderivatan för båda funktionaler. Noel har också fokuserat på teorin om målfunktionalen och dess användning, samt bidragit till teorin angående Tikhonovs regulariseringsfunktional. Noel har bidragit till att skriva koden och varit delaktig i att framställa arbetets figurer. Vidare har Noel skrivit stora delar av resultatdelen och diskussionsdelen, däribland utvärdering av modellen samt arbetat med slutsatsens innehåll. Robin har stått för avsnitten med Lagranges metod, derivering av Fréchetderivatan, grafiska resultat, diskussion och slutsats kring dessa samt förenklingar av modellen. Robin har också varit delaktig i utvärderingen av BVP4c, samt varit delaktig i jämförelsen mellan ODE45 och Newtons metod. Robin har även skrivit större delarna av matlabkoden samt delar av konvexitetstestet.

Vi vill slutligen rikta ett stort tack till vår handledare Larisa Beilina för den hjälp hon gett oss under arbetets gång och hennes tydliga engagemang i ämnet.

# 1 Inledning

Cancer är ett samlingsnamn på sjukdomar som orsakas på grund av ohämmad celledelning som slutligen kan bilda tumörer, vilka kan vara dödliga [1]. Människans egna immunförsvar spelar en stor roll i bekämpningen av främmande bakterier och virus med hjälp av kroppens immunceller. Tumörer består dessvärre av kroppens egna celler, vilket gör det svårare för immunförsvaret att identifiera dem som farliga. Det innebär att immunsystemet behöver hjälp för att bli mer effektivt i att identifiera och attackera tumörceller genom stimulering av de vita blodkroppar som ingår i immunförsvaret, vilket är grundtanken bakom immunoterapi [2]. En annan metod för bekämpning av tumörceller är kemoterapi, en behandling som slår hårt mot celler som växer och delar sig snabbt. Den är därför effektiv mot tumörceller, som karakteriseras av sin snabba reproduktionshastighet [3]. Dessvärre är dagens kemoterapi oselectiv i sin verkan vilket innebär att många typer av celler kan drabbas, i synnerhet de som normalt delar sig snabbt, exempelvis hår- och hudceller. Det förklarar vanliga biverkningar som håravfall, illamående och minskat antal blodceller [4].

För att utarbeta effektiva behandlingsmetoder har det visat sig vara användbart med en kombination av kemoterapi och immunoterapi för applicering på olika tumör-immunsystem [5]. För att förstå och utveckla kunskapen angående dynamiken hos sådana system har teoretiska studier om cancer genom matematisk modellering varit en användbar metod. Tidigare forskare har bland annat presenterat en matematisk modell som beskriver tumörtillväxt med användning av en kombinerad behandling av kemoterapi och immunoterapi [6]. Det finns även forskning som har fokuserat på dynamiken hos tumör-immunsystem [7, 8, 9] samt forskare som presenterat modeller vilka beskriver optimal kontroll av tumörtillväxt [10, 11, 12]. Sådan forskning är användbar i sökandet efter effektiva strategier för att hämma och minska spridning av sjukdomen, samtidigt som administreringen av läkemedel minskas.

I den här rapporten utgår vi främst ifrån modellen som beskrivs i projektartikeln [13]. Detta i syfte att undersöka en modell för tumörtillväxt som illustrerar effekten av tumör-immun interaktioner med kemoterapeutiska såväl som immunoterapeutiska behandlingar. I projektartikeln [13] presenteras en matematisk modell och en tillhörande målfunktional. Detta i syfte att ur ett matematiskt perspektiv minimera tumörtillväxten samt användandet av läkemedel, beskrivet i modellen. Ett syfte med arbetet är således att undersöka och utvärdera den matematiska modell och den tillhörande målfunktionalen samt metoder för att angripa detta problem. En ytterligare del av vårt arbete är en presentation av Tikhonovs regulariseringsfunktional och en jämförelse av den med målfunktionalen som presenteras i [13]. Vi undersöker även vilken av funktionalerna som är mest lämplig att fortsätta arbetet med samt ger förslag på möjliga förbättringar och studieområden till framtida arbeten.

Rapporten inleds med en presentation av modellens uppbyggnad och funktion under avsnitt 3 om den matematiska modellen. Problemet som presenteras i rapporten är ett inverst problem, vilket beskrivs under avsnitt 3. I avsnitt 4 formuleras minimeringsproblem genom presentation av Tikhonovs regulariseringsfunktional, målfunktionalen samt test på konvexitet för att bevisa möjligheten att hitta globala minimum. I avsnittet om Lagranges metod beskrivs en metod för lösning av optimeringsproblem som sedermera appliceras för att söka minimum till funktionalerna. Under numeriska beräkningsmetoder presenteras Newtons metod för lösning av framåt-och adjointproblemet, BVP4c, ODE45 samt konjugat-gradient metoden som används i rapporten. I avsnittet om numeriska jämförelser

och utvärderingar görs en analys och jämförelse av de numeriska metoder som används och beskrivs. Resultatet som beskriver det dynamiska beteendet hos tumör-immun modellen presenteras i form av figurer som illustrerats via matlab. I resultatet utvärderas även den presenterade modellen. Rapporten avslutas med en diskussion och slutsats som visar på att vidare forskning krävs för att kunna applicera teorin i praktiken.

## 2 Matematisk modell

Den matematiska modellen som används för att beskriva tumör-immunsystemet behandlat med kemoterapi och immunoterapi är hämtad från den rapport som projektet baseras på [13]. Tidsdomänen för problemet definieras av  $\Omega_{t_f} = [0, t_f]$ ,  $t_f > 0$ . Modellen är ett initialvärdesproblem med följande ordinära differentialekvationer,

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= rT(1 - pT) - \alpha_1 TI - q_1 D_1 T, \\ \frac{dI}{dt} &= s + \frac{\rho T^2 I}{h + T^2} + \frac{\beta D_2 I}{g + D_2} - \alpha_2 TI - \mu I - q_2 D_1 I, \\ \frac{dD_1}{dt} &= u_1 - \gamma_1 D_1, \\ \frac{dD_2}{dt} &= u_2 - \gamma_2 D_2, \end{aligned} \tag{2.1}$$

och med initialvillkor  $T(0) = T_0$ ,  $I(0) = I_0$ ,  $D_1(0) = D_{1_0}$  samt  $D_2(0) = D_{2_0}$ . System (2.1) är det framåtproblem som behandlas i rapporten. Funktionerna  $T = T(t)$  och  $I = I(t)$  representerar biomassan av tumörceller respektive immunceller och  $D_1 = D_1(t)$  samt  $D_2 = D_2(t)$  representerar mängden kemoterapeutiska respektive immunoterapeutiska läkemedel i blodet. Kontrollparet  $u_1 = u_1(t)$ ,  $u_2 = u_2(t)$  representerar den utdelade dosen kemoterapeutiska respektive immunoterapeutiska läkemedel under tiden  $t \in \Omega_{t_f}$ . Samtliga modellparametrar  $r$ ,  $p$ ,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $s$ ,  $\rho$ ,  $h$ ,  $\beta$ ,  $\mu$ ,  $g$ ,  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$ ,  $q_1$ ,  $q_2$  är icke-negativa konstanter som beskrivs i projektartikeln [13] och dess värden definieras i appendix C.

För att underlätta införs beteckningarna  $y(t) = (T(t), I(t), D_1(t), D_2(t))$  och  $u(t) = (u_1(t), u_2(t))$ . Modellen (2.1) kan då skrivas som

$$\begin{cases} \frac{dy(t)}{dt} = f(y(t), u(t)), \\ y(0) = y_0. \end{cases} \tag{2.2}$$

I ekvationen är  $y_0 = (T(0), I(0), D_1(0), D_2(0)) := (T_0, I_0, D_{1_0}, D_{2_0})$  och  $f = (f_1, f_2, f_3, f_4)$  är definierad som högerledet i system (2.1):

$$\begin{aligned} f_1 &= rT(1 - pT) - \alpha_1 TI - q_1 D_1 T, \\ f_2 &= s + \frac{\rho T^2 I}{h + T^2} + \frac{\beta D_2 I}{g + D_2} - \alpha_2 TI - \mu I - q_2 D_1 I, \\ f_3 &= u_1 - \gamma_1 D_1, \\ f_4 &= u_2 - \gamma_2 D_2. \end{aligned}$$

## 3 Korrekt och icke-korrekt ställda inversa problem

Låt  $B_1$  och  $B_2$  vara Banachrum. Låt även  $G \subseteq B_1$  vara en öppen mängd i  $B_1$  och  $F : G \rightarrow B_2$  en operator. Antag nu att  $y \in B_2$  och att vi söker  $x \in G$  sådan att

$$F(x) = y. \tag{3.1}$$

Ett problem på denna form är ett så kallat inverst problem. Problemet att identifiera  $u = (u_1, u_2)$  utifrån kända funktioner  $T, I, D_1, D_2$  från system (2.1), motsvarar ett inverst problem på formen av ett parameteridentifikationsproblem. Detta innebär att  $u$  är en parameter till en differentialekvation och  $F(u) = y$  är lösningen till differentialekvationen [14, 15].

Ett inverst problem sägs vara korrekt ställt enligt Hadamard om det existerar en lösning  $x = x(y)$  för varje  $y$  sådan att  $F(x) = y$  samt att varje sådan lösning är unik och är en kontinuerlig funktion av  $y$  [16]. Om dessa villkor inte uppfylls sägs problemet vara icke-korrekt ställt. Att ett problem är icke-korrekt ställt medför svårheter i att hitta dess lösning numeriskt, eftersom brus i observationen  $y$  kan generera stora fel i lösningen  $x = x(y)$ . Parameteridentifikationsproblem är ofta icke-korrekt ställda, varpå regulariseringsmetoder kan användas för att lösa problemen numeriskt [15, 17, 18]. I det här arbetet antas därför att problemet att identifiera  $u_1$  och  $u_2$  utifrån (2.1) är icke-korrekt ställt.

## 4 Minimeringsproblemet

Det övergripande målet med projektet är att ta fram en matematisk metod, med vilken syftet är att minimera de negativa effekter som tumören medför. I arbetet föreslås två olika metoder för att angripa problemet. Det ena angreppssättet involverar införandet av Tikhonovs regulariseringsfunktional för lösning av det inversa problem som beskrivs i avsnitt 3. Målet är att utifrån önskvärda observationer på tumörtillväxten kunna bestämma vilka doser  $u_1$  och  $u_2$  som korresponderar mot de observationerna, vilket möjliggörs via Tikhonovs regulariseringsfunktional. Ett annat sätt att angripa problemet är genom att införa en specifik målfunktional, som presenteras i sektion 4.2, där målet blir att hitta det kontrollpar  $u_1, u_2$  som minimerar denna målfunktional. Detta ger i sin tur en minimering av tumörtillväxten  $T$  samtidigt som läkemedelsdoserna  $u_1, u_2$  hålls låga, vilket är önskvärt då alla tre komponenter är skadliga.

### 4.1 Tikhonovs regulariseringsfunktional

Antag att  $y^* \in F(G)$  är observationer till systemet (2.1) utan brus samt att vi har observationer med brusnivå  $\delta > 0$ . Definiera dessa observationer som  $y_\delta \in B_\delta[y^*]$ , där  $B_\delta[y^*] = \{y : \|y - y^*\|_{B_2} \leq \delta\}$  [15].

Notera att problemet  $F(x) = y$  har en exakt lösning  $x^*$  sådan att  $F(x^*) = y^*$ , men har generellt inte någon lösning för brusig data  $y_\delta$  till följd av att problemet kan vara icke-korrekt ställt. För att hitta lösningen till  $F(x) = y_\delta$  avser vi därför att konstruera en familj av approximerade lösningar  $\{x_\delta\} \in G$  som konvergerar till  $x^*$  då  $\delta \rightarrow 0$ . För detta ändamål definieras

$$E_{y_\delta} = \|F(x) - y_\delta\|_{B_2}^2, \quad (4.1)$$

varpå vi söker ett  $y_\delta \in G$  som minimerar  $E_{y_\delta}$  [15]. För att säkerställa att man vid minimering av  $E_{y_\delta}$  stannar inom en omgivning av något  $x_0$  som man *a priori* vet är tillräckligt nära den sanna lösningen  $x^*$ , kan Tikhonovs regulariseringsfunktional användas, given enligt

$$E_\alpha(x) = \frac{1}{2}\|F(x) - y_\delta\|_{B_2}^2 + \frac{\alpha}{2}\|x - x_0\|_G^2. \quad (4.2)$$

Den första termen i  $E_\alpha$  motvarar  $E_{y_\delta}$  definierad i (4.1), medan den andra termen är regulariseringstermen med regulariseringsparametern  $\alpha := \alpha(\delta)$  som bestäms i förhållande till  $\delta > 0$  [15, 17, 19]. Centrala egenskaper för  $\alpha$  är att storleken på parametern måste minska monotont och gå mot noll om Tikhonovs regulariseringsfunktional används iterativt [20].

Omskrivning av Tikhonovs regulariseringsfunktional för anpassning till projektets system (2.1) ger

$$E_\alpha(y, u) = \frac{1}{2} \sum_{j=1}^4 \int_{\Omega_{t_f}} (y_j - g_j)^2 z_\zeta dt + \sum_{i=1}^2 \frac{\alpha_i}{2} \int_{\Omega_{t_f}} (u_i - u_i^0)^2 dt, \quad (4.3)$$

Här är  $g_j$  given testdata under tidsintervallet  $(t_1, t_2)$  där  $t_1, t_2 \in \Omega_{t_f}$ .  $u_i^0$  är initialgissningar på  $u_i^*$  och  $\alpha_i = \alpha_i(\delta)$  är regulariseringsparametrar. Funktionen  $z_\zeta = z_\zeta(t)$  gör  $(y_j - g_j)$  kontinuerlig och är definierad enligt

$$z_\zeta(t) = \begin{cases} 1 & t \in [t_1 + 2\zeta, t_2 - 2\zeta], \\ 0 & t \in [t_2 - \zeta, t_2] \cup [t_1, t_1 + \zeta], \\ \in (0, 1) & t \in (t_2 - 2\zeta, t_2 - \zeta) \cup (t_1 + \zeta, t_1 + 2\zeta). \end{cases} \quad (4.4)$$

Då vi endast avser att använda observationer på första elementet av  $y$ , d.v.s. observationer på  $y_1 = T$ , studerar vi istället följande variant av (4.3):

$$E_\alpha(y, u) = \frac{1}{2} \int_{\Omega_{t_f}} (T - g_1)^2 z_\zeta dt + \sum_{i=1}^2 \frac{\alpha_i}{2} \int_{\Omega_{t_f}} (u_i - u_i^0)^2 dt. \quad (4.5)$$

## 4.2 Målfunktionalen

I [13] definieras syftet med arbetet som att söka det optimala kontrollpar  $u = (u_1, u_2)$  som minimerar målfunktionalen

$$E(y, u) = \int_{\Omega_{t_f}} (T + B_1 u_1^2 + B_2 u_2^2) dt, \quad (4.6)$$

då tumörtillväxten beskrivs av system (2.1). Regulariseringsparametrarna  $B_i$  och kvadraterna på  $u_i$  för  $i = 1, 2$  reflekterar den relativa respektive höga allvarligheten hos de två typerna av medicinering. Beroende på hur  $B_1$  och  $B_2$  väljs ser därför lösningen för det optimala kontrollparet  $u_1, u_2$  olika ut. I [21, 22, 23] ställs liknande målfunktionaler med både linjära och kvadratiska termer upp. Motivet till utseendet på målfunktionalernas integrand i artiklarna bygger på en analys från författarna av vad som är viktigt att minimera. Existensen av de optimala kontrollpar motiveras via ett antal villkor beskrivna i [24]. Det optimala kontrollparet  $u_i$  för  $i = 1, 2$  måste dessutom tillhöra en tillåten kontrollmängd  $M_{u_i} = \{u_i(t) : u_i(t) \in [0, 1] \text{ då } t \in \Omega_{t_f}\}$  för  $i = 1, 2$ , d.v.s.  $u_i \in M_{u_i}$  för  $i = 1, 2$  [13, 25].

## 5 Konvexitet

Ett konvext optimeringsproblem är ett optimeringsproblem med en konvex funktion och en konvex tillåten mängd [26], vilket ges av definition 1.

**Definition 1.** Konvexa optimeringsproblem

Ett konvext optimeringsproblem avser att hitta det  $x \in C$ ,  $x^*$  som uppnår  $\inf_{x \in C} f(x)$ , där

$f(x)$  är en konvex funktion och  $C$  är en konvex mängd. Om en sådan punkt  $x^*$  existerar är den en optimal punkt.

Ett konvexitetstest behöver genomföras på båda funktionalerna i syfte att undersöka möjligheten att hitta globala minimum. Om funktionalen uppfyller de globala konvexitetskraven kommer varje lokalt minimum att vara ett globalt minimum, vilket är det som söks. Det kan däremot finnas både lokala och globala minimum vilket isåfall innebär att en bättre initial gissning behöver göras, se avsnitt 1.4.2 ur [26].

## 5.1 Konvexitetstest för Tikhonovs regulariseringsfunktional

Konvexitetstestet för Tikhonovs regulariseringsfunktional kan utföras i enlighet med teorin som presenteras i [19]. Funktionalen kan där visas vara lokalt starkt konvex under antagande att initialgissningar  $u_1$  och  $u_2$  är tillräckligt bra och att regulariseringsparametrarna  $\alpha_1$  och  $\alpha_2$  väljs på rätt sätt, se appendix A.

Det finns andra metoder som kan göra Tikhonovs regulariseringsfunktional globalt konvex t.ex. är Carlemans viktfunktionsmetod är en metod för att göra funktionalen globalt konvex genom att skapa en ny funktional som är strikt konvex i mängden [27].

## 5.2 Konvexitetstest för målfunktionalen

Vi har antagit att målfunktionalen är konvex för att kunna fortsätta arbetet. Däremot har vare sig ett rigoröst bevis eller en källa hittats för detta antagande. I fortsatta arbeten bör därför ett bevis utföras för att bekräfta detta antagande.

# 6 Lagranges metod

Lagranges metod är en metod för att lösa optimeringsproblem med bivillkor [26]. Betrakta optimeringsproblemet

$$\begin{aligned} \min_{x \in X} \quad & f(x) \\ \text{givet att } & g_i(x) = 0, \quad i = 1, \dots, m, \end{aligned}$$

För att lösa denna typ av problem med Lagranges metod introduceras den så kallade Lagrangianen  $L(x)$  samt Lagrangemultiplikatorn  $\lambda$ . Således studeras istället

$$\min_{x \in X} \quad L(x) = f(x) + \sum_{i=1}^m \lambda_i g_i(x)$$

Metoden används för att strukturera sökandet efter ett minimum av funktionaler. I arbeten där målfunktionaler används, såsom [13, 21, 22, 23], används Pontryagins maximumprincip som i viss mån liknar Lagranges metod. I denna rapport studeras användandet av Lagranges metod för sökandet av ett minimum för målfunktionalen och Tikhonovs regulariseringsfunktional. För motivering till användning och uppställning av Lagrangianen se [14].

## 6.1 Minimering av Lagrangianen

Av Lagranges metod fås att Lagrangianen med Tikhonovs regulariseringsfunktional (4.5) kan skrivas som

$$L(v) = E_\alpha(y, u) + \sum_{i=1}^4 \int_{\Omega_{t_f}} \lambda_i \left( \frac{dy_i}{dt} - f_i(y, u) \right) dt, \quad (6.1)$$

och att Lagrangianen med målfunktionalen (4.6) kan skrivas som

$$L(v) = E(y, u) + \sum_{i=1}^4 \int_{\Omega_{t_f}} \lambda_i \left( \frac{dy_i}{dt} - f_i(y, u) \right) dt, \quad (6.2)$$

där  $v=(y, \lambda, u)$  och  $\lambda_i$  är Lagrangemultiplikatorer. Tikhonovs regulariseringsfunktional  $E_\alpha(y, u)$  är definierad som i (4.5) och målfunktionalen  $E(y, u)$  är definierad som i (4.6). För att  $L(v)$  för Tikhonovs regulariseringsfunktional respektive målfunktionalen ska vara väldefinierade införs rummen  $H_y^1$ ,  $H_\lambda^1$  och  $U$  på följande sätt:

$$\begin{aligned} H_y^1(\Omega_{t_f}) &:= \{f \in H^1(\Omega_{t_f}) : f(0) = C \in \mathbb{R}\}, \\ H_\lambda^1(\Omega_{t_f}) &:= \{f \in H^1(\Omega_{t_f}) : f(T) = 0\}, \\ U &:= H_y^1 \times H_\lambda^1 \times L_2(\Omega_{t_f}), \end{aligned} \quad (6.3)$$

och låter  $v \in U$ . Här är  $H^1$  Hilbertrum och  $L_2$  är  $L_2$ -rummet. För att hitta minimum till Lagrangianen söks således ett  $v : L'_v(v)(\bar{v}) = 0$ ,  $v, \bar{v} \in U$  där  $L'_v(v)(\bar{v})$  är Fréchetderivatan av  $L$  med avseende på  $v$  [14]. I appendix B härleds Fréchetderivatan.

## 6.2 Fréchetderivatan av Tikhonovs regulariseringsfunktional

För att erhålla Fréchetderivatan av Tikhonovs regulariseringsfunktional (4.5) beräknas

$$L'_{u_i}(v)(\bar{u}_i) = \int_{\Omega_{t_f}} \bar{u}_i \left( \alpha_i(u_i - u_i^0) - \sum_{j=1}^4 \lambda_j \frac{df_j(y, u)}{du_i} \right) dt \quad \text{för } i = 1, 2, \quad (6.4)$$

$$L'_{\lambda_i}(v)(\bar{\lambda}_i) = \int_{\Omega_{t_f}} \bar{\lambda}_i \left( \frac{dy_i}{dt} - f_i(y, u) \right) dt \quad \text{för } i = 1, \dots, 4, \quad (6.5)$$

$$L'_T(v)(\bar{T}) = \int_{\Omega_{t_f}} \bar{T} \left( (T - g_1)z_\zeta - \frac{d\lambda_1}{dt} - \sum_{j=1}^4 \lambda_j \frac{df_j(y, u)}{dT} \right) dt \quad (6.6)$$

och

$$L'_{y_i}(v)(\bar{y}_i) = \int_{\Omega_{t_f}} -\bar{y}_i \left( \frac{d\lambda_i}{dt} + \sum_{j=1}^4 \lambda_j \frac{df_j(y, u)}{dy_i} \right) dt \quad \text{för } i = 2, \dots, 4. \quad (6.7)$$

Ekvationerna (6.6) och (6.7) tas fram genom att partialintegrera termen  $\int_{\Omega_{t_f}} \lambda \frac{dy}{dt} dt$ . Vi kan därefter genom (B.2) skriva



$$\begin{aligned}
L'_v(v)(\bar{v}) &= \int_{\Omega_{t_f}} \left( \sum_{i=1}^2 \bar{u}_i \left( \alpha_i(u_i - u_i^0) - \sum_{j=1}^4 \lambda_j \frac{df_j(y, u)}{du_i} \right) \right. \\
&\quad + \sum_{k=1}^4 \bar{\lambda}_k \left( \frac{dy_k}{dt} - f_k(y, u) \right) \\
&\quad + \bar{T} \left( (T - g_1) z_\zeta - \frac{d\lambda_1}{dt} - \sum_{l=1}^4 \lambda_l \frac{df_l(y, u)}{dT} \right) \\
&\quad \left. + \sum_{m=2}^4 -\bar{y}_m \left( \frac{d\lambda_m}{dt} + \sum_{n=1}^4 \lambda_n \frac{df_n(y, u)}{dy_m} \right) \right) dt, \tag{6.8}
\end{aligned}$$

vilket genom att samla alla termer med  $\bar{y}$ ,  $\bar{\lambda}$  respektive  $\bar{u}$ , kan skrivas på mer kompakt form som

$$\begin{aligned}
L'_v(v)(\bar{v}) &= \int_{\Omega_{t_f}} \bar{\lambda} \left( \frac{dy}{dt} - f(y, u) \right) dt \\
&\quad + \int_{\Omega_{t_f}} \bar{y} \left( (T - g_1) z_\zeta P - \frac{d\lambda}{dt} - \lambda \frac{df(y, u)}{dy} \right) dt \\
&\quad + \int_{\Omega_{t_f}} \bar{u} \left( \alpha(u - u_0) - \lambda \frac{df(y, u)}{du} \right) dt. \tag{6.9}
\end{aligned}$$

där  $P = (1, 0, 0, 0)$ . För att hitta ett nollställe till Fréchetderivatan (6.9), d.v.s.  $L'_v(v) = 0$  för något  $v \in U$  så ansätts

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt} - f(y, u) = 0, \\ y(0) = y_0, \end{cases} \tag{6.10}$$

$$\begin{cases} \frac{d\lambda}{dt} = -\lambda \frac{df(y, u)}{dy} + (T - g_1) z_\zeta P, \\ \lambda(t_f) = 0, \end{cases} \tag{6.11}$$

och vi söker då det kontrollpar  $u_1, u_2$  som ger

$$\alpha(u - u_0) - \lambda \frac{df(y, u)}{du} = 0. \tag{6.12}$$

Notera att (6.10) svarar mot framåtproblemet (2.1) och att (6.11) utgör grunden för adjointproblemet för Tikhonovs regulariseringsfunktional, se sektion 6.4.1. Vidare gäller att (6.12) kan skrivas ut till två explicita ekvationer som beskriver det kontrollpar  $u_1, u_2$  som minimerar (4.5) enligt

$$u_1 = \frac{\lambda_3}{\alpha_1} + u_1^0 \tag{6.13}$$

och

$$u_2 = \frac{\lambda_4}{\alpha_2} + u_2^0. \tag{6.14}$$

### 6.3 Fréchetderivatan av målfunktionalen

Fréchetderivatan av målfunktionalen (4.6) erhålls via sambanden

$$L'_{u_i}(v)(\bar{u}_i) = \int_{\Omega_{t_f}} \bar{u}_i \left( 2B_i u_i - \sum_{j=1}^4 \lambda_j \frac{df_j}{du_i} \right) dt \quad \text{för } i = 1, 2, \quad (6.15)$$

$$L'_{\lambda_i}(v)(\bar{\lambda}_i) = \int_{\Omega_{t_f}} \bar{\lambda}_i \left( \frac{dy_i}{dt} - f_i(y, u) \right) dt \quad \text{för } i = 1, \dots, 4, \quad (6.16)$$

$$L'_T(v)(\bar{T}) = \int_{\Omega_{t_f}} \bar{T} \left( 1 - \frac{d\lambda_1}{dt} - \sum_{j=1}^4 \lambda_j \frac{df_j(y, u)}{dT} \right) dt, \quad (6.17)$$

och

$$L'_{y_i}(v)(\bar{y}_i) = \int_{\Omega_{t_f}} \bar{y}_i \left( -\frac{d\lambda_i}{dt} - \sum_{j=1}^4 \lambda_j \frac{df_j(y, u)}{dy_i} \right) dt \quad \text{för } i = 2, \dots, 4, \quad (6.18)$$

där (6.17) och (6.18) återigen fås med hjälp av att partialintegrera termen  $\int_{\Omega_{t_f}} \lambda \frac{dy}{dt} dt$ . Därefter erhålls via (B.2) att

$$\begin{aligned} L'_v(v)(\bar{v}) &= \int_{\Omega_{t_f}} \sum_{i=1}^2 \bar{u}_i \left( 2B_i u_i - \sum_{j=1}^4 \lambda_j \frac{df_j(y, u)}{du_i} \right) \\ &\quad + \sum_{k=1}^4 \bar{\lambda}_k \left( \frac{dy_k}{dt} - f_k(y, u) \right) \\ &\quad + \bar{T} \left( 1 - \frac{d\lambda_1}{dt} - \sum_{l=1}^4 \lambda_l \frac{df_l(y, u)}{dT} \right) \\ &\quad + \sum_{m=2}^4 -\bar{y}_m \left( \frac{d\lambda_m}{dt} + \sum_{n=1}^4 \lambda_n \frac{df_n(y, u)}{dy_m} \right) dt. \end{aligned} \quad (6.19)$$

På samma sätt som för Tikhonovs regulariseringsfunktional kan alla termer med  $\bar{y}$ ,  $\bar{\lambda}$  respektive  $\bar{u}$  samlas och (6.19) kan skrivas på mer kompakt form som

$$\begin{aligned} L'_v(v)(\bar{v}) &= \int_{\Omega_{t_f}} \bar{\lambda} \left( \frac{dy}{dt} - f(y, u) \right) dt \\ &\quad + \int_{\Omega_{t_f}} \bar{y} \left( P - \frac{d\lambda}{dt} - \lambda \frac{df(y, u)}{dy} \right) dt \\ &\quad + \int_{\Omega_{t_f}} \bar{u} \left( 2Bu - \lambda \frac{df(y, u)}{du} \right) dt, \end{aligned} \quad (6.20)$$

där  $P = (1, 0, 0, 0)$ . För att hitta ett nollställe till Fréchetderivatan (6.20), d.v.s.  $L'_v(v) = 0$  för något  $v \in U$  så ansätts

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt} - f(y, u) = 0, \\ y(0) = y_0, \end{cases} \quad (6.21)$$

$$\begin{cases} \frac{d\lambda}{dt} = P - \lambda \frac{df(y, u)}{dy} \\ \lambda(t_f) = 0, \end{cases} \quad (6.22)$$

och vi söker det  $u_1$  och  $u_2$  som ger

$$2Bu - \lambda \frac{df(y, u)}{du} = 0. \quad (6.23)$$

Notera att (6.21) svarar mot framåtproblemet (2.1) och att (6.22) utgör grunden för adjointproblemet för målfunktionalen, se sektion 6.4.2. Vidare gäller att (6.23) kan skrivas ut till två explicita ekvationer som beskriver det kontrollpar  $u_1, u_2$  som minimerar målfunktionalen (4.6) enligt

$$u_1 = \frac{\lambda_3}{2B_1}, \quad (6.24)$$

respektive

$$u_2 = \frac{\lambda_4}{2B_2}. \quad (6.25)$$

## 6.4 Adjointproblemet

För att hitta  $u_1, u_2$  från (6.13) och (6.14) via Tikhonovs regulariseringsfunktional eller från (6.24) och (6.25) via målfunktionalen, krävs att  $\lambda_3$  och  $\lambda_4$  beräknas. Att hitta  $\lambda_i$  för  $i = 1, 2, 3, 4$ , där  $\lambda_i(t_f) = 0$ ,  $t_f \in \Omega_{t_f}$  utgör det så kallade adjointproblemet.

Från ekvationer (6.11) och (6.22) ges ekvationer som kan expanderas till ekvationssystem för lösning av adjointproblemen korresponderande mot Tikhonovs regulariseringsfunktional respektive målfunktionalen. Notera att för en fullständig lösning till adjointproblemen är en tidigare lösning av framåtproblemet nödvändig, samt att lösandet av adjointproblemen kommer ske bakåt i tiden, från sluttiden  $t_f$  till och med starttiden  $t = 0$ .

### 6.4.1 Adjointproblemet korresponderande mot Tikhonovs regulariseringsfunktional

Det adjointa systemet framtaget med Tikhonovs regulariseringsfunktional tas fram genom att utföra deriveringen i (6.11) högerled. Det resulterande ekvationssystemet skrivs som

$$\begin{aligned} \frac{d\lambda_1}{dt} &= \lambda_1(2rpT + \alpha_1I + q_1D_1 - r) + \lambda_2(\alpha_2I - \frac{2\rho ThI}{(h+T^2)^2}) + (T - g_1)z_\zeta, \\ \frac{d\lambda_2}{dt} &= \lambda_1(\alpha_1T) + \lambda_2(\alpha_2T + \mu + q_2D_1 - \frac{\rho T^2}{h+T^2} - \frac{\beta D_2}{g+D_2}), \\ \frac{d\lambda_3}{dt} &= \lambda_1q_1T + \lambda_2q_2I + \lambda_3\gamma_1, \\ \frac{d\lambda_4}{dt} &= \lambda_2(-\frac{\beta gI}{(g+D_2)^2}) + \lambda_4\gamma_2, \end{aligned} \quad (6.26)$$

där  $\lambda_i(t_f) = 0$  och  $i = 1, 2, 3, 4$ .

### 6.4.2 Adjointproblemet korresponderande mot målfunktionalen

Det adjointa systemet framtaget med målfunktionalen tas fram genom att expandera (6.22). Det resulterande ekvationssystemet skrivs som

$$\begin{aligned}\frac{d\lambda_1}{dt} &= \lambda_1(2rpT + \alpha_1I + q_1D_1 - r) + \lambda_2(\alpha_2I - \frac{2\rho ThI}{(h+T^2)^2}) + 1, \\ \frac{d\lambda_2}{dt} &= \lambda_1(\alpha_1T) + \lambda_2(\alpha_2T + \mu + q_2D_1 - \frac{\rho T^2}{h+T^2} - \frac{\beta D_2}{g+D_2}), \\ \frac{d\lambda_3}{dt} &= \lambda_1q_1T + \lambda_2q_2I + \lambda_3\gamma_1, \\ \frac{d\lambda_4}{dt} &= \lambda_2(-\frac{\beta gI}{(g+D_2)^2}) + \lambda_4\gamma_2,\end{aligned}\tag{6.27}$$

där  $\lambda_i(t_f) = 0$ ,  $t_f \in \Omega_{t_f}$  och  $i = 1, 2, 3, 4$ .

## 7 Numeriska beräkningsmetoder

I denna sektion presenteras följande numeriska beräkningsmetoder: Newtons metod för lösning av framåt- och adjointproblemet, BVP4c och ODE45 för numerisk verifiering samt konjugat-gradientmetoden för att hitta minimum av Tikhonovs regulariseringsfunktional.

### 7.1 Newtons Metod

Newtons metod är en välkänd iterativ metod för att hitta approximationer till nollställena av reellvärda funktioner, se definition 1.6 i [28]. För att utföra numeriska lösningar av både framåt- och adjointproblemen används Newtons metod (ekvation 4.1-4.8 i [15] för framåtproblemet, och 4.11-4.19 i [15] för adjointproblemet). En viktig komponent i metoden är uppställningen av Jacobimatriser korresponderande mot de ekvationssystem som ska lösas.

#### 7.1.1 Newtons metod för framåtproblemet

Framåtproblemet

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt} = f(y), \\ y(0) = (T_0, I_0, D_{1_0}, D_{2_0}) \end{cases}\tag{7.1}$$

diskretiseras i tidsintervallet  $(0, t_f)$  som

$$\frac{y^{k+1} - y^k}{\tau} = f(y^{k+1}),\tag{7.2}$$

där  $y^{k+1}$ ,  $y^k$  är diskreta värden av funktionen  $y$  vid tidpunkter  $k + 1$  respektive  $k$ . Det uniforma tidssteget  $\tau$  definieras som  $\tau = t^{k+1} - t^k$ . Vi definierar  $v := y^{k+1}$  och låter

$$F(v) := v - \tau f(v) - y^k = 0,\tag{7.3}$$

där Newtons metod används på (7.3) för att hitta funktionen  $v$  sådan att

$$v^{n+1} = v^n - (F'(v^n)^{-1}) \cdot F(v^n).\tag{7.4}$$

Utifrån definitionen av  $F(v)$  kan  $F'(v^n)$  tas fram, vilket i sin tur kräver Jacobimatrisen för framåtproblemet, se avsnitt 4.1.1 i [15].

Jacobimatrisen för framåtproblemet beräknas enligt

$$J_y(v^n) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial T} & \frac{\partial f_1}{\partial I} & \frac{\partial f_1}{\partial D_1} & \frac{\partial f_1}{\partial D_2} \\ \frac{\partial f_2}{\partial T} & \frac{\partial f_2}{\partial I} & \frac{\partial f_2}{\partial D_1} & \frac{\partial f_2}{\partial D_2} \\ \frac{\partial f_3}{\partial T} & \frac{\partial f_3}{\partial I} & \frac{\partial f_3}{\partial D_1} & \frac{\partial f_3}{\partial D_2} \\ \frac{\partial f_4}{\partial T} & \frac{\partial f_4}{\partial I} & \frac{\partial f_4}{\partial D_1} & \frac{\partial f_4}{\partial D_2} \end{bmatrix} \quad (7.5)$$

där  $f = (f_1, f_2, f_3, f_4)$  och  $T, I, D_1, D_2$  definieras enligt (2.2). Jacobimatrisen för framåtproblemet som svarar mot system (2.1) kan således skrivas som

$$J_y(v^n) = \begin{bmatrix} r - 2rpT - \alpha_1 I - q_1 D_1 & -\alpha_1 T & -q_1 T & 0 \\ \frac{2\rho T h I}{(h+T^2)^2} - \alpha_2 I & (\frac{\rho T^2}{h+T^2} + \frac{\beta D_2}{g+D_2} - \alpha_2 T - \mu - q_2 D_1) & -q_2 I & \frac{\beta g I}{(g+D_2)^2} \\ 0 & 0 & -\gamma_1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma_2 \end{bmatrix}. \quad (7.6)$$

### 7.1.2 Newtons metod för adjointproblemet

Adjointproblemet kan skrivas på formen

$$\begin{cases} \frac{d\lambda}{dt} = \lambda h(y, u) + \theta, \\ \lambda(t_f) = 0 \end{cases} \quad (7.7)$$

där  $\theta = (T - g_1)z_\zeta P$  för Tikhonovs regulariseringsfunktional, medan  $\theta = P$  för målfunktionalen. Problemet diskretiseras i tiden  $(0, t_f)$  som

$$\frac{\lambda^{k+1} - \lambda^k}{\tau} = h(\lambda^k), \quad (7.8)$$

där  $\lambda^{k+1}$  och  $\lambda^k$  är diskreta värden av funktionen  $\lambda(t)$  vid tidpunkter  $k+1$  respektive  $k$ . Det uniforma tidssteget  $\tau$  definieras som  $\tau = t^{k+1} - t^k$ . Adjointproblemet löses bakåt i tiden, d.v.s. från  $t = t_f$  till  $t = 0$  och därmed erhålls  $\lambda^k$  från (7.8) för redan kända värden av  $\lambda^{k+1}$ . En ny variabel  $w := \lambda^k$  introduceras sådan att

$$Q(w) := w + \tau h(w) - \lambda^{k+1} = 0, \quad (7.9)$$

där Newtons metod används för att hitta funktionen  $w$  sådan att

$$w^{n+1} = w^n - (Q'(w^n)^{-1}) \cdot Q(w^n). \quad (7.10)$$

Utifrån definitionen av  $Q(v)$  tas  $Q'(v^n)$  fram, vilket i sin tur kräver Jacobimatrisen för adjointproblemet, se avsnitt 4.1.2 i [15].

I vårt fall studeras två adjointproblem, ett utifrån Tikhonovs regulariseringsfunktional och ett från målfunktionalen. Jacobimatriska för respektive adjointproblem (7.7) beräknas på samma sätt som för framåtproblemet. Adjointproblemen för de två funktionalerna skiljer

sig endast genom att ha olika  $\theta$  i (7.7). Eftersom  $\theta$  är konstant med avseende på  $\lambda$  medför detta att Jacobimatrisserna för de två adjointproblemen kommer vara identiska, nämligen

$$J_\lambda(w^n) = \begin{bmatrix} 2rpT + \alpha_1 I + q_1 D_1 - r & \alpha_2 I - \frac{2\rho ThI}{(h+T^2)^2} & 0 & 0 \\ \alpha_1 T & \alpha_2 T + \mu + q_2 D_1 - \frac{\rho T^2}{h+T^2} - \frac{\beta D_2}{g+D_2} & 0 & 0 \\ q_1 T & q_2 I & \gamma_1 & 0 \\ 0 & (-\frac{\beta g I}{(g+D_2)^2}) & 0 & \gamma_2 \end{bmatrix}. \quad (7.11)$$

## 7.2 BVP4c och ODE45

För numerisk verifiering och framtagande av optimala kontrollpar har artikeln [13], som stora delar av projektet utgår ifrån, använt sig av BVP4c som är ett program för lösning av randvärdesproblem. I denna rapport används BVP4c som referens för att utvärdera vidare om Newtons metod ger liknande resultat för lösning av framåt- och adjointproblemet.

ODE45 är en funktion i Matlab som utför numeriska lösningar på ordinära differentialekvationer genom Runge-Kuttametoden [29]. På samma vis som med BVP4c, används ODE45 i ett jämförande syfte för att analysera Newtons metods precision för de aktuella beräkningarna.

## 7.3 Konjugat-gradientmetoden

Konjugat-gradientmetoden är en algoritm för den numeriska lösningen av särskilda system med linjära ekvationer, vilken implementeras som en iterativ algoritm. Metoden kan även användas för att lösa optimeringsproblem, vilket är anledningen till metodens relevans i denna studie [30]. När Tikhonovs regulariseringsfunktional används iterativt bör regulariseringsparametern  $\alpha$  uppdateras i varje iteration. Flertalet förslag på scheman för sådan uppdatering beskrivs i [20].

# 8 Resultat

I detta avsnitt presenteras följande resultat: jämförelse mellan lösningarna framtagna med ODE45 och Newtons metod, utvärdering av BVP4c, jämförelse med resultat ur projektartikeln [13], jämförelse mellan adjointlösningen för Tikhonov- och målfunktionalen samt en utvärdering av modellen som beskrivs av system (2.1). Resultaten kommer att presenteras med grafer genererade i Matlab som underlag.

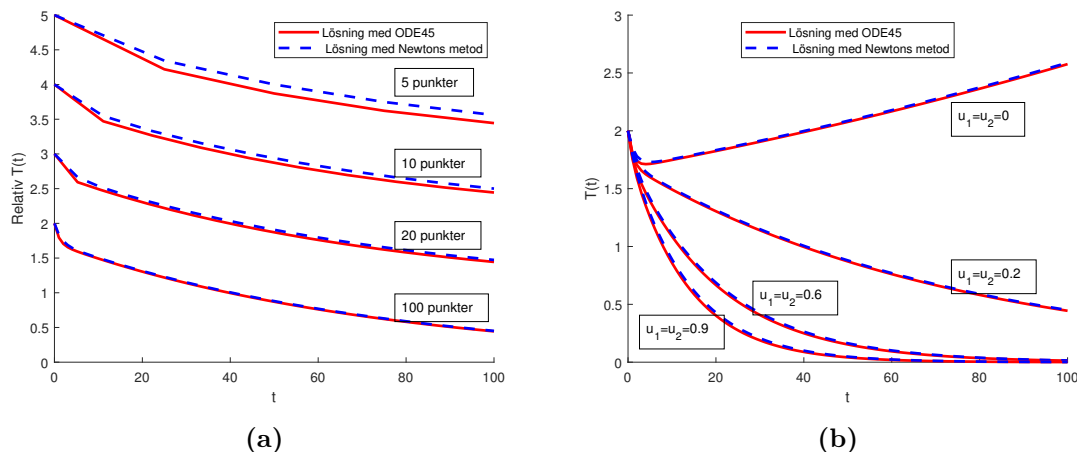
Som utgångspunkt för beräkningar i Matlab hämtas initialvärden såväl som parametrar från [13], så att resultaten ska kunna jämföras med figurer från motsvarande rapport. Därigenom möjliggörs även en utvärdering av tillförlitligheten hos [13] och en rimlighetsbedömning av deras modell. För enkelhetens skull ansätter vi att vi har observationer för hela tidsintervallet, d.v.s. att  $z_C(t) = 1 \forall t \in \Omega_{t_f}$ .

## 8.1 Jämförelse mellan ODE45 och Newtons metod

Vid jämförelse av framåtlösningen för system (2.1) framtagna med Newtons metod respektive ODE45 för konstanta värden på  $u_1$ ,  $u_2$  kan det konstateras att de två metodernas resultat sammanfaller med avseende på  $T(t)$  då antalet beräkningspunkter är 100, se figur

1a. Resultaten skiljer sig mer desto färre beräkningspunkter som används, dock inte till någon större grad, vilket illustreras i figur 1a.

I figur 1b åskådliggörs att  $T(t)$  framtaget med Newtons metod respektive ODE45 vid 100 beräkningspunkter sammanfaller oavsett vilka konstanta värden som  $u_1$ ,  $u_2$  antar. Det noteras också att mindre värden på  $u_1$ ,  $u_2$  svarar mot ökande mängd tumörceller över tid.



**Figur 1:** Jämförelse mellan framåtlösningar  $T(t)$  från Newtons metod och ODE45. Förskjutning i y-led är gjort i efterhand via addition med 1. I (a) varierar antalet beräkningspunkter mellan 5 och 100 med  $u_1 = u_2 = 0.2$ . I (b) varierar  $u_1$  och  $u_2$  med 100 beräkningspunkter.

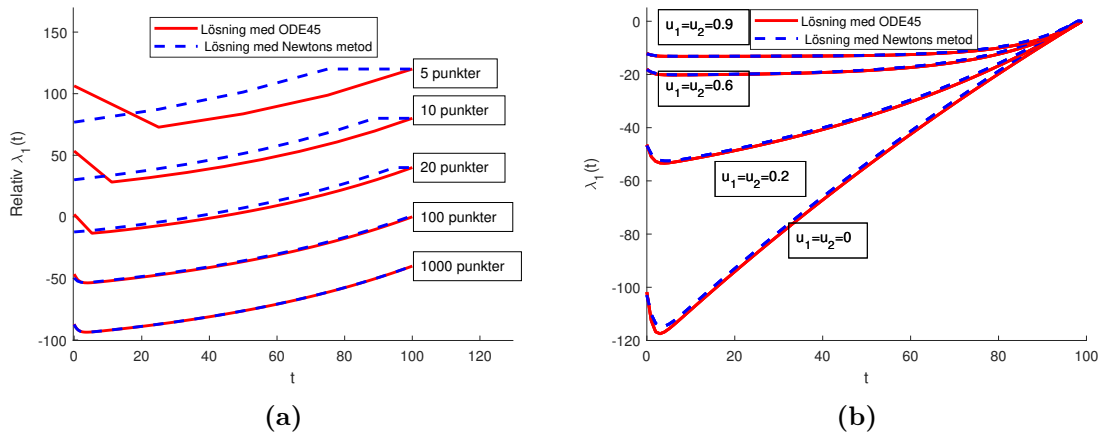
I figur 2b åskådliggörs att lösningen för  $\lambda_1$  framtagen med ODE45 och Newtons metod sammanfaller vid samtliga testade värden på  $u_1, u_2$  då antalet beräkningspunkter är 100. I figur 2a syns att lösningarna för  $\lambda_1$  framtagna med Newtons metod skiljer sig markant från de framtagna med ODE45 då beräkningspunkter är få. När antalet beräkningspunkter överstiger 100 sammanfaller lösningarna. Vid lågt antal beräkningspunkter verkar lösningen framtagen med Newtons metod vara bristande närmare början av lösningen för adjointproblemet ( $t = t_f$ ) medan lösningen framtagen med ODE45 verkar vara bristfällig närmare slutet av lösningen för adjointproblemet ( $t = 0$ ). I både figur 2a och 2b har adjointsystemet för målfunktionalen använts för att generera graferna.

## 8.2 Utvärdering av BVP4c

En kort utvärdering av BVP4c indikerade att den inte tycks vara lämpad för att lösa initialvärdesproblem. BVP4c löser randvärdesproblem och problematiken som behandlas i denna studie omfattar initialvärdesproblem, vilket innebär att BVP4c inte var möjlig att applicera. Det ges ingen förklaring i [13] till hur värden på randen har uppskattats, vare sig för framåt- eller adjointproblemet. Vidare anges inte explicit några numeriska värden på initialvillkor eller kontrollparet  $u_1, u_2$  i [13]. Författarna till artikeln har kontaktats för tillgång till motsvarande data, men svar har uteblivit. En direkt numerisk jämförelse mellan BVP4c och Newtons metod kunde därför inte utföras.

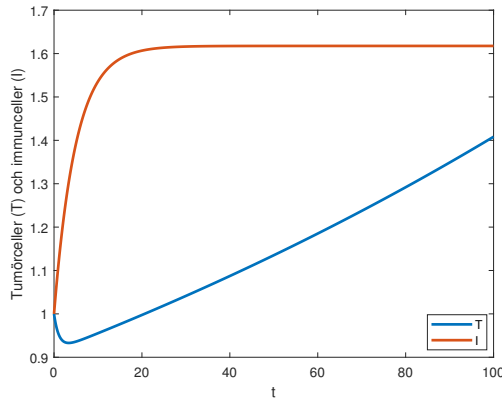
## 8.3 Jämförelse med resultat ur projektartikeln

För återskapande av figurer används parametervärden ur tabell 3 i [13], se appendix C. Uppskattningar och val av initialvärden har gjorts utifrån figurer 3 och 4 i [13]. I figur 3



**Figur 2:** Jämförelse mellan adjointlösningen framtagen med Newtons metod respektive ODE45 för målfunktionalen. I (a) varieras antalet beräkningspunkter enligt 5, 10, 20, 100 och 1000 i sjunkande ordning i figuren med  $u_1 = u_2 = 0.2$ . Förskjutning i y-led är gjort i efterhand via addition med 40. I (b) varieras  $u_1$  och  $u_2$  med 100 beräkningspunkter. Värdena för  $u_1 = u_2$  är 0, 0.2, 0.6, 0.9 i stigande ordning i figuren.

återskapas figur 4 ur projektartikeln [13], som anges beskriva tumörtillväxt och immuncell-tillväxt utan kontroll, d.v.s.  $u_1 = u_2 = 0$ . Resultatet sammanföll väl med projektartikelns resultat.



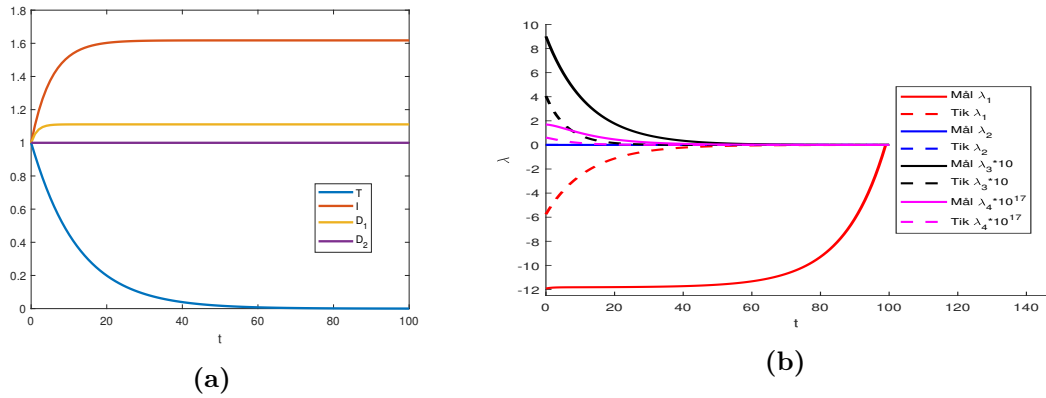
**Figur 3:** Återskapande av figur 4 ur [13], med initialvillkor  $y_0 = (1, 1, 1, 1)$ .

## 8.4 Adjointlösaren för funktionalerna

I figur 4a åskådliggörs framåtlösningen då båda typerna av läkemedel administreras, d.v.s. då  $u_1 = u_2 = 1$ . Det noteras att  $T(t)$  avtar med tiden. I figur 4b presenteras adjointlösningarna för målfunktionalen respektive Tikhonovs regulariseringsfunktional med  $u_1 = u_2 = 1$ . Utifrån figur 4b visas det att den största skillnaden mellan de två adjointlösningarna finns i utseendet på  $\lambda_1$ . Vi noterar även att lösningar på  $\lambda_2$  och  $\lambda_4$  är extremt små i förhållande till resterande lösningar.

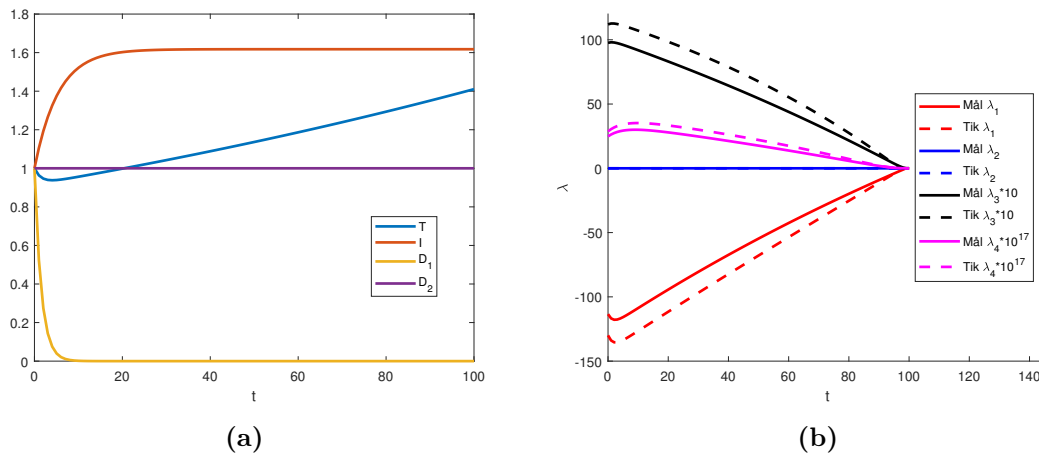
I figur 5a åskådliggörs framåtlösningen med endast immunoterapeutisk behandling, d.v.s. då  $u_1 = 0, u_2 = 1$ . Det noteras att  $T(t)$  ökar med tiden. I figur 5 illustreras lösningen av framåt- och adjointproblemet för Tikhonovs regulariseringsfunktional och målfunktionalen då  $u_1 = 0$  och  $u_2 = 1$ . Det resulterar i att  $\lambda_1$  får ett mer liknande utseende för de två





**Figur 4:** Lösningen av framåtproblemet (a) och adjointproblemet (b) med Tikhonovs regulariseringsfunktional respektive målfunktionalen med båda typerna av behandling ( $u_1 = u_2 = 1$ ) och  $g = 0$ .

funktionalerna. I figur 5a skiljer sig graferna för  $D_1$  och  $T$  från figur 4a medan graferna för  $I$  och  $D_2$  följer samma utseende.

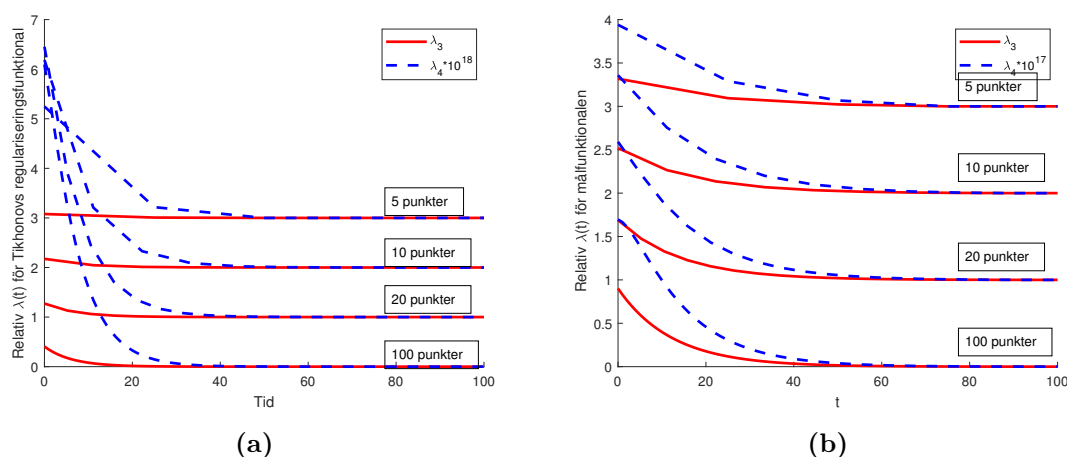


**Figur 5:** Lösningen av framåtproblemet (a) och adjointproblemet (b) med Tikhonovs regulariseringsfunktional respektive målfunktionalen med endast immunoterapeutisk behandling ( $u_1 = 0$ ,  $u_2 = 1$ ) och  $g = 0$ .

Från ekvationer (6.13) och (6.14) för Tikhonovs regulariseringsfunktional, respektive ekvationer (6.24) och (6.25) för målfunktionalen ser vi att det optimala kontrollparet  $u_1$ ,  $u_2$  beror på  $\lambda_3$  och  $\lambda_4$ , vilket gör dem intressanta att undersöka. Deras utseende illustreras för olika tidsdiskretiseringar i figur 6. Från figur 6 kan konstateras att lösningarna skiljer sig markant när antalet beräkningspunkter varierar, både för Tikhonovs regulariseringsfunktional och för målfunktionalen. Skillnaderna är störst för färre antal beräkningspunkter i Tikhonovs regulariseringsfunktional, för  $0 < t < 20$ .

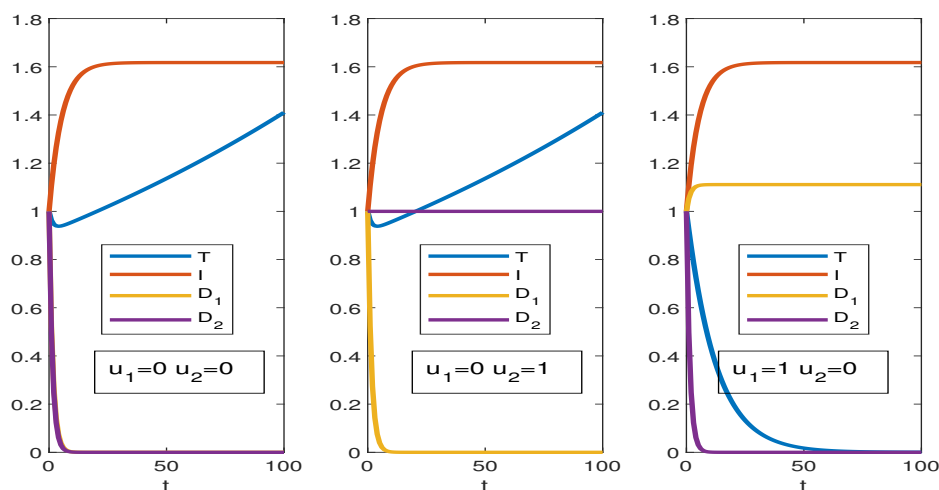
## 8.5 Utvärdering av modellen

I figur 7 visas hur kemoterapeutisk respektive immunoterapeutisk behandling påverkar systemet var för sig, jämfört med fallet då båda doser sätts till noll. Utan behandling såväl som då endast immunoterapeutisk behandling ges, är utseendet på tumörtillväxt och immuncelltillväxt identiskt. Resultatet påvisar således att den immunoterapeutiska



**Figur 6:** Lösningarna för adjointproblemets  $\lambda_3$  och  $\lambda_4$  med  $u_1 = u_2 = 1, g = 0$  för Tikhonovs regulariseringsfunktional (a) och målfunktionalen (b) med varierat antal beräkningspunkter; 5, 10, 20 respektive 100. Här har  $\lambda_4$  multiplicerats med en faktor  $10^{18}$  i (a) respektive med en faktor  $10^{17}$  i (b). Förskjutning i y-led är gjort i efterhand via addition med 1.

behandlingen  $u_2$  inte har någon effekt på vare sig  $T(t)$  eller  $I(t)$  i den angivna modellen. Detta konstateras även av figur 3 i [31], som också har studerat modellen hämtad ur [13]. Den kemoterapeutiska behandlingen  $u_1$  kan konstatera en positiv effekt, i den mening att  $T(t)$  minskar med tiden om  $u_1 = 1$ . Återigen stagnerar  $I(t)$  till samma värde som vid samtliga andra lösningar för framåtproblemet.



**Figur 7:** Lösningen av framåtproblemet utan behandling ( $u_1 = u_2 = 0$ ), endast immunoterapeutisk behandling ( $u_1 = 0, u_2 = 1$ ) respektive endast kemoterapeutisk behandling ( $u_1 = 1, u_2 = 0$ ).

För att vidare undersöka modellen studeras inverkan av  $u_1$  och  $u_2$  på funktionerna  $D_1$  respektive  $D_2$  och i sin tur dessa funktioners inverkan på  $T$ . Med kravet att  $u \in (0, 1) \times (0, 1)$  och modellparametrar  $r, p, \alpha_1, \alpha_2, s, \rho, h, \beta, \mu, g, \gamma_1, \gamma_2, q_1, q_2$  definierade som i appendix C kan vi göra följande uppskattning:

$$D_i(t) = D_i(0)e^{-t\gamma_i} + \int_0^t u_i(s)e^{(s-t)\gamma_i} ds \leq D_i(0) + \int_0^t u_i(s) ds \leq D_i(0) + t, \quad i = 1, 2.$$

Olikheten visar att  $D_i$ ,  $i = 1, 2$  är begränsad av storleksordningen på tidsintervallet. I modellen så har  $D_2$  endast inverkan på  $I$ , och därmed på  $T$ , genom termen  $\frac{\beta D_2 I}{g + D_2}$ . Det noteras dock att med givna parametervärden är  $D_2$  försumbar i förhållande till  $g$  såvida inte  $D_2$  är av storleksordningen  $10^7$ . Vidare gäller att om inte antingen  $T$  eller  $I$  är mycket stora blir hela termen  $\frac{\beta D_2 I}{g + D_2}$  försumbar. Detsamma gäller för termerna  $\frac{\rho T^2 I}{h + T^2}$ ,  $-\alpha_2 T I$  och  $-q_2 D_1 I$ . Följaktligen konstateras att om storleksordningen på  $T, I, D_1, D_2$  är sådana som i figur 5a och 7 eller som i figur 3, 4 och 5 i [13] kommer de enda termerna med inverkan på  $I$  vara  $s$  och  $-\mu I$ . Med samma resonemang konstateras att termerna  $-r T p T$  och  $-\alpha_1 T I$  i den första ekvationen i system (2.1) har mycket liten inverkan på  $T$ , i jämförelse med termerna  $r T$  och  $-q_1 D_1 T$ .

## 9 Diskussion

I följande avsnitt utvärderar vi de metoder som använts för att angripa problemet i rapporten. Vi analyserar jämförelserna mellan ODE45 och Newtons metod och beskriver begränsningar i metoderna, samt vikten av att undersöka deras beteende i kombination med någon gradientmetod. Vi analyserar även relevansen av Tikhonovs regulariseringsfunktional och målfunktionalen samt skillnader mellan dem. Detta utförs både med utgångspunkt i teori och utifrån framtagna figurer. Relevansen av respektive funktional diskuteras således för framtida studier. Dessutom diskuterar vi projektartikelns resultat och utvärderar riktigheten av modellen som behandlas samt hur den kan förbättras. Det gör vi både utifrån ett biologiskt och matematiskt perspektiv, med utgångspunkt i källor för modellens uppkomst.

### 9.1 Utvärdering av numeriska beräkningsmetoder

Ur figur 1a kan vi se att Newtons metod och ODE45 ger liknande lösningar på framåtproblemet för varierande antal beräkningspunkter. Jämförelsen i figur 1b mellan framåtlösning via ODE45 respektive Newtons metod då värden på  $u_1$  och  $u_2$  varierades visar att de ger liknande resultat. Ur figurer 2a och 2b konstateras att Newtons metod ger sammanfallande lösningar med ODE45 för adjointproblemet vid ett högre antal beräkningspunkter för varierade  $u_1$  och  $u_2$ , men inte för ett lägre antal beräkningspunkter. Resultaten påvisar att Newtons metod och ODE45 bör användas vid ett högre antal beräkningspunkter för god precision, i detta fall fler än 100. Att lösningen via ODE45 sammanfaller med Newtons metod vid 100 beräkningspunkter kan anses vara en god indikator på att Newtons metod har implementerats på korrekt sätt samt att koden till Newtonlösaren är korrekt skriven. Det baseras på att ODE45 anses ha god precision då den är en allmänt känd lösare i Matlab. Dessa resultat ger motiv för att Newtons metod och den kod som vi skrivit, är användbar för hantering av minimeringsproblemen.

I figur 6 där lösningen av de två adjointproblemen för olika antal beräkningspunkter illustreras, ser vi att lösningen skiljer sig markant mellan olika tidsdiskretiseringar. Det visar på ett större fel i beräkningarna av adjointlösningen i jämförelse med framåtlösningen från figur 1a, via Newtons metod. Felet är gemensamt oavsett vilken funktional som används och ökar för färre beräkningspunkter. Felet är störst för  $\lambda_4$ , vilket kan förklaras med att den har ett mer föränderligt beteende än  $\lambda_3$  i figur 6. Vidare ska tilläggas att  $\lambda_4$  är extremt

liten i förhållande till  $\lambda_3$  och  $\lambda_1$ , vilken kan ha medfört svårigheter i dess beräkning.

Motivet till exakt beräkning av framåt- och adjointproblemen är implementering av dem i sökandet av de kontrollpar som minimerar funktionalerna. Ekvationerna (6.13, 6.14) för Tikhonovs regulariseringsfunktional respektive (6.24, 6.25) för målfunktionalen, ger endast önskvärda kontrollpar  $u_1, u_2$  om gradienten är noll, d.v.s. om villkor (6.12) respektive (6.23) är uppfyllda. Det är däremot inte troligt att initialgissningarna  $u_1^0, u_2^0$  är såpass bra att Frechétderivatan  $L'_{u_i}(v)(\bar{u}_i)$  blir noll direkt, varför en iterativ uppdatering av gissningarna blir nödvändig. För ändamålet föreslås konjugat-gradientmetoden men metoden studeras inte vidare i arbetet, då användningen av metoden är bortom arbetets räckvidd. Detta medför att vi inte testat hur funktionalerna kan användas i syftet att hitta optimala kontrollpar  $u_1, u_2$ , vilket därför lämnas åt framtida arbete. Oavsett vilken iterativ metod som används är det centralt att beräkningsfel minimeras, eftersom de annars kan ackumuleras genom flera iterationer.

Slutligen presenteras figur 3 i avsnitt 8.3 som ett lyckat återskapande av figur 4 ur [13]. Detta bekräftar på så vis att koden som skrivits är korrekt för den jämförande analysen som utförs med projektartikeln [13].

## 9.2 Tikhonovs regulariseringsfunktional och målfunktionalen

De två funktionalerna skiljer sig i termen för tumörtillväxt, då termen skrivs som  $\frac{1}{2}(T - g_1)^2 z_\zeta$  i Tikhonovs regulariseringsfunktional (4.5) men endast  $T$  i målfunktionalen (4.6). I arbetet studeras endast beteendet hos funktionalerna då  $g_1 = 0$  och  $z_\zeta(t) = 1 \forall t \in \Omega_{t_f}$ . Utifrån de presenterade resultaten i sektion 8.4, kan vi se att  $\lambda_i, i = 1, \dots, 4$  är av samma storleksordning under vårt tidsintervall för Tikhonovs regulariseringsfunktional och målfunktionalen. I figur 4b, där  $u_1 = 1$ , ser vi att formen skiljer sig kraftigt för  $\lambda_1$  i adjointlösningarna mellan de två funktionalerna. I figur 5b, där  $u_1 = 0$ , är däremot formen på lösningen för  $\lambda_1$  med de båda funktionalerna lika. Det kan förklaras utifrån att de enda skillnaderna mellan adjointsystemen (6.26) och (6.27) är termerna  $(T - g_1)z_\zeta$  respektive 1. Då vi satt  $g_1 = 0$  samt  $z_\zeta(t) = 1 \forall t \in \Omega_{t_f}$  ser vi att adjointsystemen därför liknar varandra om  $T$  ligger i ett närområde kring 1, d.v.s.  $T(t) \approx 1$  för några  $t \in \Omega_{t_f}$  vilket  $T$  gör i figur 5a, men inte i figur 4a.

Avsnitt 8.4 presenterar resultat som påvisar att en undersökning av  $\lambda_3$  och  $\lambda_4$  är av intresse, då de används i den iterativa uppdateringen för sökandet av minimum till funktionalerna.  $\lambda_3$  respektive  $\lambda_4$  skiljer sig mer åt i figur 4b än i figur 5b, dock behåller adjointlösningarna liknande form oberoende av funktionalerna i både figur 4b och figur 5b. Det indikerar att Lagranges metod under vissa förhållanden kan ge sammanfallande minimum för de två funktionalerna. Den analysen försvåras dock av att initialgissningen  $u^0$  inte tas hänsyn till i målfunktionalen 4.6, samt att vi endast gör en iteration. Bevis för konvexitet har dock endast kunnat presenteras för Tikhonovs regulariseringsfunktional med antaganden på initialvärdena och regulariseringsparametrarna och inte för målfunktionalen. Sammantaget innebär det att vi inte kan bekräfta möjligheten att hitta minimum för målfunktionalen.

De två funktionalerna skiljer sig i termen som inkluderar funktionen  $T$ , då den är kvadratisk i Tikhonovs regulariseringsfunktional (4.5) och linjär i målfunktionalen (4.6). Utifrån analys ur projektartikeln [13] kan det tolkas att mer vikt läggs på minimering av läkemedelsadministreringen än tumörtillväxten, därav kvadreringen av  $u_1, u_2$  men ej av  $T$  i målfunktionalen (4.6). Detta bidrar till tolkningen att betoningen blir större på minime-

ring av tumörtillväxten via Tikhonovs regulariseringsfunktional (4.5). Det förutsätter dock att  $g_1$  sätts till noll, vilket i det generella fallet inte är ett krav, på samma sätt som att  $z_\zeta$  kan anta andra värden än 1. Variationer i  $g_1$  och  $z_\zeta$  påverkar endast Tikhonovs regulariseringsfunktional (4.5), då dessa termer inte förekommer i målfunktionalen (4.6). Utifrån system (4.4) kan vi se att då  $z_\zeta$  hamnar utanför observationsintervallet blir funktionen 0. Detta innebär att tumörtillväxten inte längre tas hänsyn till i minimeringen av funktionalen. Att sätta  $g_1 = 0$  motsvarar en ansats att helt eliminera tumörtillväxten från start, vilket i praktiken är omöjligt. Att ansätta observationer som svarar mot en gradvis minskande tumör kan därför vara av större medicinskt intresse.

Sammanfattningsvis bekräftas det att Tikhonovs regulariseringsfunktional och målfunktionalen minimerar tumörbördan med två olika angreppssätt. Det mest effektiva angreppssättet bör därmed undersökas vidare, vilket bland annat bör utföras genom att variera de värden som har valts för  $g_1$  och  $z_\zeta$ .

### 9.3 Utvärdering av modellen

Baserat på resultatet i figur 7 kan det konstateras att den immunoterapeutiska behandlingen inte minskar tumörstorleken. Detta resultat är även i enlighet med analysen av storleksordningen på termerna i system (2.1). Analysen indikerar att mängden immunceller inte påverkar tumörtillväxten nämnvärt, då interaktionstermen  $\alpha_2 TI$  är mycket liten. Således kan de första två raderna i system (2.1) utifrån analysen approximeras till  $\frac{dT}{dt} \approx rT - q_1 D_1 T$  respektive  $\frac{dI}{dt} \approx s + \mu I$ . Resultatet leder till funderingar kring hur modellen är konstruerad, eftersom det tidigare är visat att immunförsvaret och immunoterapi har effekt på tumörer [2].

Modellen som är hämtad från projektartikeln [13] är framförallt baserad på teori från [6]. Där beskrivs ett liknande tumör-immunsystem men med skillnaden att immuncellerna är uppdelade i tre olika typer, nämligen *Natural Killer (NK) celler*, *CD8<sup>+</sup> T celler* samt *lymfocyter*. Populationsförändringen av dessa tre olika typer av celler beskrivs i [6] av tre olika ekvationer i systemet. I modellen hämtad från projektartikeln [13] har man alltså gjort en förenkling av den teori modellen bygger på, genom att betrakta de tre typerna av immunceller som en enda sorts immuncell. Viktigt att notera är den stora skillnaden i storleksordning på populationerna av de tre olika immuncellerna i [6], där NK celler har initialvärde  $1 \cdot 10^5$ , CD8<sup>+</sup>T celler har initialvärde  $1 \cdot 10^2$  och lymfocyter har initialvärde  $6 \cdot 10^{10}$ . Skillnaderna verkar inte ha tagits hänsyn till då modellen i projektartikeln [13] utarbetades, vilket förklarar varför flera termer i modellen är obetydligt små och viktiga interaktioner försummas.

Den förenklade modellen av tumör-immunsystemet kan vara fördelaktig eftersom det gör den numeriska analysen och forskningsarbetet enklare. Dock förutsätter det att förenklingarna inte eliminerar fundamentala komponenter av modellen, såsom interaktionen mellan tumör- och immunceller eller immunoterapis effekt. Vid fortsatt arbete föreslår vi därför att modellen modifieras för att stämma bättre överens med teorin den är baserad på, och förhoppningsvis verkligheten.

För vidare undersökning av en förbättrad modell är det av intresse att undersöka artikeln [32]. Artikeln börjar med att undersöka enkla modeller för tumörtillväxt och fortsätter sedan med att utvärdera modeller med en mer detaljerad immunologi. Utifrån artikeln

kan nödvändigheten med att expandera komplexiteten av modeller förtydligas i framtida studier. Den medför dessutom djupare förståelse för de biologiska mekanismerna vilken vi vill kunna applicera.

## 10 Slutsats

Utifrån resultatet i sektion 8.1 och 8.4 samt diskussionen i sektion 9.1 dras slutsatsen att Newtons metod, vars precision utvärderas i arbetet via en jämförande analys, har god pålitlighet. Däremot bör antalet beräkningspunkter överstiga 100 för adjointlösningen. Därmed rekommenderas användandet av denna metod i fortsatta studier och forskning.

I detta stadie av studien är det inte möjligt att dra slutsatser kring vilken av de två funktionalerna som är mest fördelaktig att fortsätta arbetet med. Detta beror bland annat på att konjugat-gradientmetoden inte används i detta arbete, vilket är varför ekvationerna (6.13, 6.14) samt (6.24, 6.25) inte implementeras. Därför är det inte möjligt att finna optimala värden för  $u_1$  och  $u_2$ . Detta medför i sin tur att vi inte med säkerhet kan fastslå att vare sig Tikhonovs regulariseringsfunktional eller målfunktionalen kommer konvergera mot varsin lösning. En annan bidragande orsak till svårigheter i att dra slutsatser kring funktionalernas roll i framtida studier är att  $g_1$  och  $z_\zeta$  väljs till konstanta värden.

För att styrka resonemanget drar vi slutsatsen ifrån diskussionen i sektion 9.2, att det inte är möjligt att avläsa om det optimala kontrollparet är samma för de olika funktionalerna (4.6) och (4.5). Dessutom har ett bevis för konvexitet endast kunnat presenteras för Tikhonovs regulariseringsfunktional men inte för målfunktionalen, vilket likväl försvårar slutsatsen kring funktionalernas fortsatta användning. En rekommendation till kommande arbeten är därför att studera och jämföra de optimala kontrollpar som härstammar från optimering av respektive funktional. Det är även av intresse att införa ett bevis för konvexitet av målfunktionalen i syfte att undersöka möjligheten att hitta minimum. Framförallt rekommenderas användningen av konjugat-gradientmetoden i fortsatta studier.

Slutligen leder resultatet i sektion 8.5 samt diskussionen i sektion 9.3 till slutsatsen att modellen som används i arbetet och som är tagen ifrån projektartikeln [13] är alldeles för förenklad och därmed bristfällig. Modellen anses sakna tillräckligt mycket överensstämmelse med bakomliggande teori, vilket gör att den inte uppfyller sitt syfte. Inför fortsatt arbete är det således av stor vikt att modellen utvärderas noggrant samt modifieras med hänsyn till viktiga komponenter i den biologiska samt matematiska teorin. Det rekommenderas därför att studera den modell som system (2.1) baserats på, d.v.s. modellen beskriven i [6] snarare än modellen ifrån projektartikeln [13], inför framtida arbete.

## Litteraturförteckning

- [1] Robert Allan Weinberg och Robert A Weinberg. *The biology of cancer*, band 1. Garland science New York, 2007.
- [2] Joseph N Blattman och Philip D Greenberg. Cancer immunotherapy: a treatment for the masses. *Science*, 305(5681):200–205, 2004.
- [3] Roland T Skeel och Samir N Khleif. *Handbook of cancer chemotherapy*. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- [4] Pippa G Corrie. Cytotoxic chemotherapy: clinical aspects. *Medicine*, 36(1):24–28, 2008.
- [5] Richard A Lake och Bruce WS Robinson. Immunotherapy and chemotherapy—a practical partnership. *Nature Reviews Cancer*, 5(5):397, 2005.
- [6] Lisette G de Pillis, Weiqing Gu och Ami E Radunskaya. Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations. *Journal of theoretical biology*, 238(4):841–862, 2006.
- [7] Nicola Bellomo och Luidgi Preziosi. Modelling and mathematical problems related to tumor evolution and its interaction with the immune system. *Mathematical and Computer Modelling*, 32(3-4):413–452, 2000.
- [8] Lisette G de Pillis, Ami E Radunskaya och Charles L Wiseman. A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth. *Cancer research*, 65(17):7950–7958, 2005.
- [9] Suani Tavares Rubim de Pinho, Flora S Bacelar, Roberto Fernandes Silva Andrade och HI Freedman. A mathematical model for the effect of anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer tumours by chemotherapy. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, 14(1):815–828, 2013.
- [10] Lisette G de Pillis, Weiqing Gu, K Renee Fister, T a Head, K Maples, A Murugan, T Neal och K Yoshida. Chemotherapy for tumors: An analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls. *Mathematical Biosciences*, 209(1):292–315, 2007.
- [11] Lisette G De Pillis och Ami Radunskaya. A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 3(2):79–100, 2001.
- [12] Michael Engelhart, Dirk Lebedz och Sebastian Sager. Optimal control for selected cancer chemotherapy ode models: a view on the potential of optimal schedules and choice of objective function. *Mathematical biosciences*, 229(1):123–134, 2011.
- [13] Swarnali Sharma och GP Samanta. Analysis of the dynamics of a tumor-immune system with chemotherapy and immunotherapy and quadratic optimal control. *Differential Equations and Dynamical Systems*, 24(2):149–171, 2016.
- [14] Larisa Beilina och Irina Gainova. Time-adaptive fem for distributed parameter identification in biological models. I: *Applied Inverse Problems*, ss 37–50. Springer, 2013.

- [15] Martin Eriksson. Parameter identification in a mathematical model of hiv infection with drug therapy. 2017.
- [16] Michail M Lavrentiev. *Some improperly posed problems of mathematical physics*, band 11. Springer Science & Business Media, 2013.
- [17] Heinz Werner Engl, Martin Hanke och Andreas Neubauer. *Regularization of inverse problems*, band 375. Springer Science & Business Media, 1996.
- [18] Andrey N Tikhonov och Vasilii Iakkovlevich Arsenin. *Solutions of ill-posed problems*, band 14. Vh Winston, 1977.
- [19] Larisa Beilina, Michael V Klibanov och M Yu Kokurin. Adaptivity with relaxation for ill-posed problems and global convergence for a coefficient inverse problem. *Journal of Mathematical Sciences*, 167(3):279–325, 2010.
- [20] Anatoly B Bakushinsky, Mihail Yu Kokurin och Alexandra Smirnova. *Iterative Methods for Ill-Posed Problems: An Introduction*, band 54. Walter De Gruyter, 2010.
- [21] J. M. Tchuente, S. A. Khamis, F. B. Augusto och S. C. Mpeshe. Optimal control and sensitivity analysis of an influenza model with treatment and vaccination. *Acta Biotheoretica*, 59(1):1–28, Mar 2011.
- [22] Hem Raj Joshi. Optimal control of an hiv immunology model. *Optimal control applications and methods*, 23(4):199–213, 2002.
- [23] Kbenesh Blayneh, Yanzhao Cao och Hee-Dae Kwon. Optimal control of vector-borne diseases: treatment and prevention. *Discrete and Continuous Dynamical Systems B*, 11(3):587–611, 2009.
- [24] Wendell H Fleming och Raymond W Rishel. *Deterministic and stochastic optimal control*, band 1. Springer Science & Business Media, 2012.
- [25] Lisette G De Pillis och A Radunskaya. The dynamics of an optimally controlled tumor model: A case study. *Mathematical and computer modelling*, 37(11):1221–1244, 2003.
- [26] Stephen Boyd och Lieven Vandenberghe. *Convex optimization*. Cambridge university press, 2004.
- [27] Larisa Beilina och Michael V Klibanov. Globally strongly convex cost functional for a coefficient inverse problem. *Nonlinear analysis: real world applications*, 22:272–288, 2015.
- [28] Endre Süli och David F Mayers. *An introduction to numerical analysis*. Cambridge university press, 2003.
- [29] Nur Adila Faruk Senan. A brief introduction to using ode45 in matlab. *University of California at Berkeley, USA*, 2007.
- [30] Jonathan Richard Shewchuk m.fl. An introduction to the conjugate gradient method without the agonizing pain, 1994.
- [31] Tuğba Akman Yıldız, Sadia Arshad och Dumitru Baleanu. Optimal chemotherapy and immunotherapy schedules for a cancer-obesity model with caputo time fractional derivative. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, 41(18):9390–9407, 2018.



- [32] Raluca Eftimie, Jonathan L Bramson och David JD Earn. Interactions between the immune system and cancer: a brief review of non-spatial mathematical models. *Bulletin of mathematical biology*, 73(1):2–32, 2011.
- [33] Larisa Beilina och Michael Victor Klibanov. *Approximate global convergence and adaptivity for coefficient inverse problems*. Springer Science & Business Media, 2012.

# Appendix

## A Test för konvexitet

Vi kommer i följande avsnitt ge bakomliggande teori för konvexitet för Tikhonovs regulariseringsfunktional och framföra en sats som visar på att Tikhonovs regulariseringsfunktionalen är stark lokalt konvex under vissa antaganden. Teorin baserar sig på att en relaxation av funktionalen utförs med finita-element metoden av första ordningen. För en mer rigorös diskussion och ursprung av teorin se [19].

Låt  $\Omega$  vara ett begränsat rum i  $\mathbb{R}^m$ ,  $m = 2, 3$  och låt  $T$  vara dess förfinade triangulation som spänns upp av basvektorerna  $\{e_j\}_{j=1}^p$  med  $e_j = e_j(x, T)$ ,  $x \in (T_r)_j$  vilka är första ordningens ekvationer.  $(T_r)_j$  är här den  $j$ :e triangeln eller tetraheden av  $T$ . Låt nu  $H_1 = \bigcup_T \text{span}(\{e_j(x, T)\})$  vilket medför att  $H_1 \subset L_2(\bigcup_T (T_r)_j)$ .

Låt  $H_2$  vara ett reellt Hilbertrum med normen  $\|\cdot\|_2$ . Låt  $\Theta \subseteq H_1$  vara en öppen, konvex mängd och låt  $\tilde{F} : \Theta \rightarrow H_2$  vara en kontinuerlig operator men notera att dess invers inte nödvändigtvis är kontinuerlig, d.v.s. problemet kan vara icke-korrekt ställt.

Studera nu ekvationen  $\tilde{F}(x) = y$  och antag att det finns en exakt lösning  $x^* \in H_1$  till denna ekvation som ger  $\tilde{F}(x^*) = y$ . Högerledet av  $\tilde{F}(x) = y$  har ett fel på  $\delta > 0$ , d.v.s.  $\|y - y^*\| \leq \delta$  där  $\delta \in (0, 1)$  är tillräckligt liten. Låt nu  $F(x) = \tilde{F}(x) - y$  och sök  $F(x) = 0$ ,  $x \in H_1$ . Således antar vi att

$$\|F(x^*)\|_2 \leq \delta, \quad \delta \in (0, 1).$$

Fortsättningsvis definierar vi

$$V_d(x) = \{x' \in H_1 : \|x' - x\| < d\},$$

för något  $d > 0$  och  $x \in H_1$ . Vi antar också att operatorn  $F$  har en Lipschitz-kontinuerlig Fréchetderivata  $F'(x)$  för  $x \in V_1$ , d.v.s.

$$\begin{aligned} \|F'(x)\| &\leq N_1, & \forall x \in V_1(x^*), \\ \|F'(x) - F'(z)\| &\leq N_2, & \forall x, z \in V_1(x^*), \end{aligned}$$

där  $N_1, N_2$  är positiva konstanter.

Låt oss nu introducera Tikhonovs regulariseringsfunktional  $E_\alpha$  med regulariseringsparameter  $\alpha \in (0, 1)$

$$E_\alpha(x) = \frac{1}{2}\|F(x)\|_2^2 + \frac{\alpha}{2}\|x - x^0\|^2, \quad \alpha \in (0, 1),$$

där  $x^0$  är den initiala gissningen för den exakta lösningen  $x^*$ . Låt  $E'_\alpha(x)$  vara Fréchetderivatan av funktionalen  $E_\alpha(x)$ , vilken kan skrivas som

$$E'_\alpha(x) = (F'(x))^* F(x) + \alpha(x - x^0)$$

enligt ekvation 2.4 i [19]. Antag därefter att

$$\|x^0 - x^*\| \leq \delta^{\mu_1}, \quad \mu_1 = \text{const} \in (0, 1), \quad (\text{A.1})$$

$$\alpha = \delta^{\mu_2}, \quad \mu_2 = \text{const} \in (0, \min(\mu_1, 2(1 - \mu_1))). \quad (\text{A.2})$$

Villkoret (A.1) medför att alla exakta lösningar till ekvationen  $\tilde{F}(x) = y^*$  finns i ett tillräckligt litet område  $V_{\delta^{\mu_1}}(x^0)$  kring den första rimliga initialgissningen  $x^0$  [19]. Villkoret (A.2) innebär att den exakta lösningen  $x^*$  och initialgissningen  $x^0$  finns i ett närliggande område kring den regulariserade lösningen [19].

Följande sats visar på lokal konvexitet för Tikhonovs regulariseringsfunktional. För bevis av satsen, se bevis som följer teorem 3.1 ur [19].

**Sats 1.** *Antag att (A.1) och (A.2) gäller och att  $u^*$  är den exakta lösningen till*

$$\tilde{F}(x) = y^*.$$

*Då existerar det ett  $\beta_1 = \beta_1(N_1, N_2) \in (0, 1)$  och ett  $\sigma_1 = \sigma_1(\mu_1, \mu_2, N_1, N_2) \in (0, 1)$  sådant att om  $\rho = \beta_1\alpha$ , då för något  $\delta \in (0, \sigma_1]$  så är Tikhonovfunktionalen  $J_\alpha(u)$  (4.3), starkt konvex i en omgivning  $V_\rho(u_\alpha)$  av  $u_\alpha$  med starkt konvexa parametern  $\kappa = \frac{\alpha}{4}$ . Fortsättningsvis är  $u^0, u^* \in V_\rho(u_\alpha)$ .*

För den funktional beskriven i ekvation (4.5) gäller

$$E_\alpha(x) = \frac{1}{2} \|T - g_1\|^2 + \sum_{i=1}^2 \frac{\alpha_i}{2} \|u_i - u_i^0\|^2, \quad \alpha_i \in (0, 1).$$

Givet att antagnaden (A.1) och (A.2) gäller för  $u_i$ ,  $i = 1, 2$  kan det genom sats 1 visas att Tikhonovs regulariseringsfunktional för systemet (2.1) är starkt lokalt konvex.

## B Fréchetderivata

Låt  $B_1$  och  $B_2$  vara Banachrum och låt  $U \subset B_1$  vara en öppen, konvex delmängd. Definera  $L : B_1 \rightarrow B_2$  och antag att  $x \in U$ . En funktion  $L(x)$  är Fréchetdifferentierbar i  $x$  om det existerar en operator  $L'_x : U \rightarrow B_2$  sådan att

$$L(x + \bar{x}) = L(x) + L'_x(x)(\bar{x}) + O(\bar{x}), \quad \forall \bar{x} : x + \bar{x} \in U$$

med

$$\lim_{\|\bar{x}\|_{B_1} \rightarrow 0} \frac{\|O(\bar{x})\|_{B_2}}{\|\bar{x}\|_{B_1}} = 0$$

och  $\bar{x} \in U$ .  $L'_x$  kallas då Fréchetderivatan av  $L(x)$  [33]. Därför kan följande approximation göras:

$$L(x + \bar{x}) - L(x) \approx L'_x(x)(\bar{x}). \quad (\text{B.1})$$

För  $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$  ges riktningsderivatan av  $L(x)$  i riktning av  $\bar{x}$  av Fréchetderivatan

$$L'_x(x)(\bar{x}) = \sum_{i=1}^n \left( L'_{x_i}(x)(\bar{x}_i) \right),$$

vilket vidare innebär att

$$L'(x)(\bar{x}) \approx \sum_{i=1}^n \left( L(x_i + \bar{x}_i) - L(x_i) \right). \quad (\text{B.2})$$

Sambandet i B.2 används i ekvationer 6.8 och 6.19.

## C Modellparametrar

För alla våra beräkningar utgår vi från modellparametervärden från följande tabell, vilken motsvarar Tabell 3 i [13, s. 165].

| Parameter  | Värde                 | Enhet             |
|------------|-----------------------|-------------------|
| $r$        | 0.00431               | 1/dag             |
| $p$        | $1.02 \cdot 10^{-9}$  | 1/cell            |
| $\alpha_1$ | $6.41 \cdot 10^{-11}$ | 1/dag/cell        |
| $\alpha_2$ | $3.42 \cdot 10^{-6}$  | 1/dag/cell        |
| $q_1$      | 0.08                  | 1/dag             |
| $q_2$      | $2 \cdot 10^{-11}$    | 1/dag             |
| $s$        | 0.33                  | cell/dag          |
| $\rho$     | 0.0125                | 1/dag             |
| $h$        | 20200000              | cell <sup>2</sup> |
| $\mu$      | 0.204                 | 1/dag             |
| $\beta$    | 0.125                 | 1/dag             |
| $g$        | 20000000              | cell              |
| $\gamma_1$ | 0.9                   | 1/dag             |
| $\gamma_2$ | 1                     | 1/dag             |

## D Matlabkod

```
% Main.m is mainly used to illustrate how the functions are used.

% comparing Newtons method and ode45 with different u1 and u2
n = 100;
time_mesh = 1:n;
y_start = 2*[1 1 1 1];
figure(1)
for i = [0 0.2 0.6 0.9]
    u = i*ones(2,n);
    [yo,lo] = ode45Solver(u,time_mesh,y_start); % solves forward and adjoint with↔
        ode45
    yN = ForwardNewton(u,time_mesh,y_start);lN = MalAdjNewton(u, yN, time_mesh); ↔
        % solves forward and adjoint with Newton
    hold on
    plot(time_mesh-1,lo(:,1),'-r',time_mesh-1,lN(1,:), '--b', 'LineWidth',2)
end
xlabel('t')
ylabel('\lambda_1(t)')
legend('Losning med ODE45','Losning Newtons metod ')

%% comparing ode45 and newton with different timesteps

final_time=100;
%har varieras mangden tidpunkter
initial=[2 2 2 2]; % T,I, D1
figure(2)
i = 1;
for n = [5 10 20 100 1000]
    u = 0.2*ones(2,n);
    time_mesh = linspace(0,final_time,n);
    [yo,lo] = ode45Solver(u,time_mesh,y_start); % solves forward and adjoint with↔
        ode45
    yN = ForwardNewton(u,time_mesh,y_start);lN = MalAdjNewton(u, yN, time_mesh); ↔
        % solves forward and adjoint with Newton
    hold on
```

```

    plot(time_mesh, lo(:,1) + 40*(4-i), '-r', time_mesh, lN(1,:) + 40*(4-i), '--b', '←
        linewidth', 2)
    i = i+1;
end
xlabel('t')
ylabel('Relativ \lambda_1(t)')
legend('Losning med ODE45 ', 'Losning med Newtons metod ')

```

```

function [y, lambda] = ode45Solver(u, time_mesh, y_start)
    %solves forward and adjoint for malfunktionalen with ode45
    y = ode45Forward(u, time_mesh, y_start);
    lambda = ode45Adjoint(y, time_mesh);
end

```

```

function [y, lambda] = ode45TikSolver(u, time_mesh, y_start, g, obs_start, obs_end)
    %solves forward and adjoint for Tikhonovs regulariseringsfunktional with ←
    ode45
    y = ode45Forward(u, time_mesh, y_start);
    lambda = ode45TikAdjoint(y, time_mesh, g, obs_start, obs_end);
end

```

```

function [adjJac] = adjJacobi(y, x)
    % The Jacobian for the adjoint problem same for malfunktionalen and
    % Tikhonovs regularizationfunktional

    r = 0.00431;
    p = 1.02*10^-9;
    alpha1 = 6.41*10^-11;
    alpha2 = 3.42*10^-6;
    q1 = 0.08;
    q2 = 2*10^-11;
    s = 0.33;
    rho = 0.0125;
    h = 20200000;
    mu = 0.204;
    beta = 0.125;
    g = 20000000;
    gamma1 = 0.9;
    gamma2 = 1;

    adjJac = [2*r*p*y(1)+alpha1*y(2)+q1*y(3)-r , alpha2*y(2)-((2*rho*y(1)*h*y(2))/(h+←
        y(1)^2)^2), 0, 0;
        alpha1*y(1), alpha2*y(1)+mu+q2*y(3)-((rho*y(1)^2)/(h+y(1)^2))-((beta*y(4)←
        ))/(g+y(4))), 0, 0;
        q1*y(1), q2*y(2), gamma1, 0;
        0, ((-beta*g*y(2))/(g+y(4))^2), 0, gamma2];
end

```

```

function ext_eta = ExactEta(scaling, flag, time_mesh)
    %Input: 1. scaling factor
    %2. function flag (0. const. 1. +linear 2. -linear 3. sin 4. exp(-x))
    %time = 0;
    s = 3*time_mesh/time_mesh(end);
    if flag == 1
        ext_eta = scaling*s/3;
    elseif flag == 2
        ext_eta = scaling*(1-s/3);
    elseif flag == 3
        ext_eta = scaling*sin(s);
    end

```

```

elseif flag == 4
    ext_eta = scaling*exp(-s*1.2);
elseif flag == 5
    ext_eta = scaling*exp(-s) + 0.05;
else
    ext_eta = scaling*ones(1,length(time_mesh));
end
end
end

```

```

function [ f ] = Forwardfunc(y,x)
%The function f in the problem: u'=f(u)
%system (1)
f=zeros(4,1);

r = 0.00431;
p = 1.02*10^-9;
alpha1 = 6.41*10^-11;
alpha2 = 3.42*10^-6;
q1 = 0.08;
q2 = 2*10^-11;
s = 0.33;
rho = 0.0125;
h = 20200000;
mu = 0.204;
beta = 0.125;
g = 20000000;
gamma1 = 0.9;
gamma2 = 1;

f(1) = r*y(1).*(1-p*y(1)) - alpha1*y(1).*y(2) -q1*y(3).*y(1);
f(2) = s + rho*y(1).^2*y(2)./(h + y(1).^2) + beta*y(4)*y(2)./(g + y(4)) - ←
    alpha2*y(1)*y(2)- mu*y(2)-q2*y(3)*y(2);
f(3) = x(1) - gamma1*y(3);
f(4) = x(2) - gamma2*y(4);
end

```

```

function [Jac ] = ForwardJacobi(y,x)
% The Jacobian for our forward problem

r = 0.00431;
p = 1.02*10^-9;
alpha1 = 6.41*10^-11;
alpha2 = 3.42*10^-6;
q1 = 0.08;
q2 = 2*10^-11;
s = 0.33;
rho = 0.0125;
h = 20200000;
mu = 0.204;
beta = 0.125;
g = 20000000;
gamma1 = 0.9;
gamma2 = 1;

Jac=[r-2*r*p*y(1)-alpha1*y(2)-q1*y(3), -alpha1*y(1), -q1*y(1), 0;
    ((2*rho*y(1)*h*y(2))/(h+y(1)^2)^2)-alpha2*y(2), ((rho*y(1)^2)/(h+y(1)^2))←
    +(((beta*y(4))/(g+y(4))) - alpha2*y(1)-mu-q2*y(3), -q2*y(2), ((beta*g*y←
    (2))/(g+y(4))^2);
    0, 0, -gamma1, 0;
    0, 0, 0, -gamma2];
end

```

```

%Computes the forward solution of the model problem.
function [y] = ForwardNewton(x,time_mesh,y_start)
    %x should be a 2 x n matrix with size n = length(time_mesh)-1
    %y_start intital value for y
    nodes = length(time_mesh)-1;

    v=y_start';

    %nodes = 100;
    MaxIter = 1000; % maximal number of iterations in Newton method

    y = zeros(4,nodes+1);
    y(:,1) = y_start;
    %u_hist=[u]; %Save all u values for later plot

    dt = time_mesh(2:end) - time_mesh(1:end-1);

    for i = 1:nodes % Here we define final time
        tol=1;
        iter=0;
        while tol>10^(-10) && iter < MaxIter %Newton iterations
            F = v-y(:,i)-dt(i)*Forwardfunc(v,x(:,i));
            J=eye(length(y_start)) - dt(i)*ForwardJacobi(v,x(:,i));
            if det(J) < 1 % test singularity
                disp('Singular')
            end
            dv = -(J)\F;
            v=v+dv; %The Newton iteration
            iter = iter +1;
            tol = norm(dv,inf);
        end
        if iter==MaxIter %If the Newton meth. does not converge
            disp('No convergence in the Newton method')
            break
        end
        % disp('Newton method converged at iteration:')
        % iter
        if v(1) < 0 || v(2) < 0 || v(3) < 0 || v(4) < 0
            warning('Forward solution algorithm yields invalid solution. Try ←
                increasing the number of nodes in the time partition.')
            return
        end
        y(:,i+1) = v;
    end
end
end

```

```

%Computes the exact solution of the model problem.
function [g,g_randNoise,g_addNoise] = ForwardNewtonNoise(x,time_mesh,noise_level,←
    y_start)

    % Specification of initial data
    %t=0; % initial time

    nodes = length(time_mesh); % Number of nodes in the time partition
    %final_time = time_mesh(end);
    v=y_start;
    MaxIter = 1000; % maximal number of iterations in Newton method

    y=zeros(4,nodes);
    y(:,1) = y_start;

    noise = zeros(4,nodes);
    dt = time_mesh(2:end)-time_mesh(1:end-1); %Time step

```

```

for i = 1:nodes-1
    tol=1;
    iter=0;
    while tol>10^(-5) && iter < MaxIter %Newton iterations
        F= v-y(:,i)-dt(i)*Forwardfunc(v,x(:,i));
        J=eye(length(y_start)) - dt(i)*ForwardJacobi(v,x(:,i));
        dv = -J\F;

        if norm(F) <10^(-5)
            disp('norm(F) s very small! Newton method stops at time step ')
            t = time_mesh(i)
            norm = norm(F)
            break
        end
        v=v+dv; %The Newton iteration
        iter = iter + 1 ;
        tol = norm(dv,inf); %sldkjf
        % if norm large then diverge
    end
    if iter == MaxIter %If the Newton meth. does not converge
        disp('No convergence in the Newton method at time step ')
        y(:,i+1) = y(:,i);
        continue
    end
    if v(1) < 0 || v(2) < 0 || v(3) < 0 || v(4) < 0
        warning('Exact solution algorithm yields invalid solution. Try ←
            increasing the number of nodes.')
        return
    end

% random numbers are on the interval [-1,1]

    r = -1 + 2.*rand;
    noise(:,i) = r*noise_level;

    y(:,i+1) = v;
end

g=y;%No noise

g_randNoise = g + g.*brus;%Added random noise

g_addNoise = g + g*noise_level;%Added offset noise
end

```

```

function adjf = MalAdjfunc(lambda,y)
    %The rhs f(lambda) in the adjoint problem: lambda='f(lambda)

    adjf=zeros(4,1);

    r = 0.00431;
    p = 1.02*10^-9;
    alpha1 = 6.41*10^-11;
    alpha2 = 3.42*10^-6;
    q1 = 0.08;
    q2 = 2*10^-11;
    s = 0.33;
    rho = 0.0125;
    h = 20200000;
    mu = 0.204;
    beta = 0.125;
    g = 20000000;
    gamma1 = 0.9;
    gamma2 = 1;

    adjf(1) = lambda(1)*(2*r*p*y(1)+alpha1*y(2)+q1*y(3)-r) + lambda(2)*(alpha2*y(←
        2)-(2*rho*y(1)*h*y(2))/(h+y(1)^2)^2) + 1;

```



```

adjf(2) = lambda(1)*(alpha1*y(1)) + lambda(2)*(alpha2*y(1)+mu+q2*y(3) - ((rho*
y(1)^2)/(h+y(1)^2) - ((beta*y(4))/(g+y(4)))));
adjf(3) = lambda(1)*(q1*y(1))+ lambda(2)*(q2*y(2))+ lambda(3)*gamma1;
adjf(4) = -lambda(2)*(((beta*g*y(2))/(g+y(4))^2))+ lambda(4)*gamma2;

```

end

```

function [lambda] = MalAdjNewton(x, y, time_mesh)

final_time = time_mesh(end); % here we choose the final time
nodes = length(time_mesh);

t=final_time; % final time in adjoint solver, the same final time is in the
forward problem

lambdastart = [0;0;0;0]; % values for lambda(T)= 0 at the final time

w = lambdastart;

MaxIter = 1000; % maximal number of iterations in Newton's method

lambda = zeros(4,nodes);
%dt = final_time/nodes; %Time step

dt = [time_mesh(2:end)-time_mesh(1:end-1) 0]; %Time step

%i = nodes + 1;
for i = nodes:-1:2
    adjtol=1;adjiter=0;
    while adjtol>10^(-5) && adjiter < MaxIter %Newton iterations
        adjF = w - lambda(:,i) + dt(i)*(MalAdjfunc(w,y(:,i))); %Do not
include observations outside observation interval.
        adjJ = eye(length(lambdastart)) + dt(i)*adjJacobi(y(:,i),x(:,i));
        if det(adjJ) < 1 %check if singular
            disp('Singular')
        end
        dw = -adjJ\adjF;
        w=w+(dw); %The Newton iteration

        adjiter = adjiter +1;
        adjtol = norm(dw,inf);
    end
    if adjiter==MaxIter %If the Newton meth. does not converge
        disp('No convergence in the Newton method for adjoint problem')
        break
    end
    lambda(:,i-1) = w;
    t=t-dt(i);
end
lambda;
end

```

```

function lambda = ode45TikAdjoint(y,time_mesh,g, obs_start, obs_end)

[t,lambda] = ode45(@(t,lambda) Adjode(t,lambda,time_mesh,y',g, obs_start,
obs_end),flip(time_mesh), [0 0 0 0]);
lambda = flip(lambda);

function adjf = Adjode(t,lambda,time_mesh,y,g, obs_start, obs_end)

g1 =@(t) interp1(time_mesh,g(1,:),t);
y1 =@(t) interp1(time_mesh,y(1,:),t);
y2 =@(t) interp1(time_mesh,y(2,:),t);
y3 =@(t) interp1(time_mesh,y(3,:),t);

```

```

y4 =@(t) interp1(time_mesh,y(4,:),t);

r = 0.00431;
p = 1.02*10^-9;
alpha1 = 6.41*10^-11;
alpha2 = 3.42*10^-6;
q1 = 0.08;
q2 = 2*10^-11;
s = 0.33;
rho = 0.0125;
h = 20200000;
mu = 0.204;
beta = 0.125;
g = 20000000;
gamma1 = 0.9;
gamma2 = 1;

adjf = [lambda(1)*(2*r*p*y1(t)+alpha1*y2(t)+q1*y3(t)-r) + lambda(2)*(←
alpha2*y2(t)-(2*rho*y1(t)*h*y2(t))/((h+y1(t)^2)^2)) + (y1(t)-g1(t))*z←
(t,obs_start,obs_end);
lambda(1)*(alpha1*y1(t)) + lambda(2)*(alpha2*y1(t)+mu+q2*y3(t)←
-((rho*y1(t)^2)/(h+y1(t)^2))-((beta*y4(t))/(g+y4(t)))));
lambda(1)*(q1*y1(t))+ lambda(2)*(q2*y2(t))+ lambda(3)*gamma1;
-lambda(2)*(((beta*g*y2(t))/(g+y4(t))^2))+ lambda(4)*gamma2];

function f = z(t,obs_start,obs_end)
    if t > obs_start && t < obs_end
        f = 1;
    else
        f = 0;
    end
end

end
end

```

```

function lambda = ode45Adjoint(y,time_mesh)
[t,lambda] = ode45(@(t,lambda) Adjode(t,lambda,time_mesh,y'),flip(time_mesh),←
[0 0 0 0]);
lambda = flip(lambda);
function adjf = Adjode(t,lambda,time_mesh,y)
    %The rhs f(lambda) in the adjoint problem: lambda'=f(lambda)

y1 =@(t) interp1(time_mesh,y(1,:),t);
y2 =@(t) interp1(time_mesh,y(2,:),t);
y3 =@(t) interp1(time_mesh,y(3,:),t);
y4 =@(t) interp1(time_mesh,y(4,:),t);

r = 0.00431;
p = 1.02*10^-9;
alpha1 = 6.41*10^-11;
alpha2 = 3.42*10^-6;
q1 = 0.08;
q2 = 2*10^-11;
s = 0.33;
rho = 0.0125;
h = 20200000;
mu = 0.204;
beta = 0.125;
g = 20000000;
gamma1 = 0.9;
gamma2 = 1;

```

```

adjf = [lambda(1)*(2*r*p*y1(t)+alpha1*y2(t)+q1*y3(t)-r) + lambda(2)*(←
alpha2*y2(t)-(2*rho*y1(t)*h*y2(t))/((h+y1(t)^2)^2)) + 1;
lambda(1)*(alpha1*y1(t)) + lambda(2)*(alpha2*y1(t)+mu+q2*y3(t)←
-((rho*y1(t)^2)/(h+y1(t)^2))-((beta*y4(t))/(g+y4(t)))));
lambda(1)*(q1*y1(t))+ lambda(2)*(q2*y2(t))+ lambda(3)*gamma1;
-lambda(2)*(((beta*g*y2(t))/(g+y4(t))^2))+ lambda(4)*gamma2];

end
end

```

```

function y = ode45Forward(u,time_mesh,y_start)

[t,y] = ode45(@(t,y) ode(t,y,time_mesh,u),time_mesh, y_start);

function f = ode(t,y,time_mesh,u)

%The function f in the problem: u'=f(u)
%system (1)
u1 =@(t) interp1(time_mesh,u(1,:),t);
u2 =@(t) interp1(time_mesh,u(2,:),t);

r = 0.00431;
p = 1.02*10^-9;
alpha1 = 6.41*10^-11;
alpha2 = 3.42*10^-6;
q1 = 0.08;
q2 = 2*10^-11;
s = 0.33;
rho = 0.0125;
h = 20200000;
mu = 0.204;
beta = 0.125;
g = 20000000;
gamma1 = 0.9;
gamma2 = 1;

f = [r*y(1)*(1-p*y(1)) - alpha1*y(1)*y(2) - q1*y(3)*y(1);
s + rho*y(1)^2*y(2)/(h + y(1)^2) + beta*y(4)*y(2)/(g + y(4)) - alpha2←
*y(1)*y(2)- mu*y(2)-q2*y(3)*y(2);
u1(t) - gamma1*y(3);
u2(t) - gamma2*y(4)];

end
end

```

```

function [ adjf ] = TikAdjfunc(lambda,y,observations,x)
%the adjoint system using Tikhonov regularizationfunctional when z = 1
%The rhs f(lambda) in the adjoint problem: lambda'=f(lambda)

adjf=zeros(4,1);

r = 0.00431;
p = 1.02*10^-9;
alpha1 = 6.41*10^-11;
alpha2 = 3.42*10^-6;
q1 = 0.08;
q2 = 2*10^-11;
s = 0.33;
rho = 0.0125;
h = 20200000;
mu = 0.204;
beta = 0.125;
g = 20000000;
gamma1 = 0.9;

```

```

gamma2 = 1;

adjf(1) = lambda(1)*(2*r*p*y(1)+alpha1*y(2)+q1*y(3)-r) + lambda(2)*(alpha2*y(2)↔
-(2*rho*y(1)*h*y(2))/((h+y(1)^2)^2)) + (y(1)-observations(1));
adjf(2) = lambda(1)*(alpha1*y(1)) + lambda(2)*(alpha2*y(1)+mu+q2*y(3)-((rho*y(1)↔
^2)/(h+y(1)^2))-((beta*y(4))/(g+y(4))));
adjf(3) = lambda(1)*(q1*y(1))+ lambda(2)*(q2*y(2))+ lambda(3)*gamma1;
adjf(4) = -lambda(2)*(((beta*g*y(2))/(g+y(4))^2))+ lambda(4)*gamma2;

end

```

```

function adjf = TikAdj2func(lambda,y,x)
    %the adjoint system using Tikhonov regularizationfunctional when z = 0
    %The rhs f(lambda) in the adjoint problem: lambda'=f(lambda)
    adjf=zeros(4,1);

    r = 0.00431;
    p = 1.02*10^-9;
    alpha1 = 6.41*10^-11;
    alpha2 = 3.42*10^-6;
    q1 = 0.08;
    q2 = 2*10^-11;
    s = 0.33;
    rho = 0.0125;
    h = 20200000;
    mu = 0.204;
    beta = 0.125;
    g = 20000000;
    gamma1 = 0.9;
    gamma2 = 1;

    adjf(1) = lambda(1)*(2*r*p*y(1)+alpha1*y(2)+q1*y(3)-r) + lambda(2)*(alpha2*y↔
(2)-(2*rho*y(1)*h*y(2))/((h+y(1)^2)^2));
    adjf(2) = lambda(1)*(alpha1*y(1)) + lambda(2)*(alpha2*y(1)+mu+q2*y(3)-((rho*↔
y(1)^2)/(h+y(1)^2))-((beta*y(4))/(g+y(4))));
    adjf(3) = lambda(1)*(q1*y(1))+ lambda(2)*(q2*y(2))+ lambda(3)*gamma1;
    adjf(4) = -lambda(2)*(((beta*g*y(2))/(g+y(4))^2))+ lambda(4)*gamma2;

end

```

```

function [lambda] = TikAdjointNewton(x, y, g, time_mesh, obs_start, obs_end)

    final_time = time_mesh(end); % here we choose the final time
    nodes = length(time_mesh);

    t=final_time; % final time in adjoint solver, the same final time is in the↔
    forward problem

    lambdastart = [0;0;0;0]; % values for lambda(T)= 0 at the final time

    w = lambdastart;

    MaxIter = 1000; % maximal number of iterations in Newton's method

    lambda = zeros(4,nodes);

    dt = [time_mesh(2:end)-time_mesh(1:end-1) 0]; %Time step
    %backwards in time
    for i = nodes:-1:1
        adjtol=1;adjiter=0;
        while adjtol>10^(-5) && adjiter < MaxIter %Newton iterations
            if t > obs_start && t < obs_end %z = 1
                adjF = w - lambda(:,i) + dt(i)*(TikAdjfunc(w,y(:,i),g(:,i),x(:,i)↔
                ));
            end
            adjtol = norm(adjF);
            adjiter = adjiter + 1;
        end
        lambda(:,i) = w - adjF;
        t = t - dt(i);
    end
end

```

```

else %z = 0
    adjF = w - lambda(:,i) + dt(i)*(TikAdj2func(w,y(:,i),x(:,i))); ←
        %Do not include observations outside observation interval←
    .
end
adjJ = eye(length(lambdastart)) + dt(i)*adjJacobi(y(:,i),x(:,i));
if det(adjJ) < 0.01 %Test singularity
    disp('Singular')
end
dw = -adjJ\adjF;
w=w+(dw); %The Newton iteration

adjiter = adjiter +1;
adjtol = norm(dw,inf);
end
if adjiter==MaxIter %If the Newton meth. does not converge
    disp('No convergence in the Newton method for adjoint problem')
    break
end
lambda(:,i-1) = w;
t=t-dt(i);

end

end

```