



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICAS Y MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA MATEMÁTICA

ESTABILIDAD PARA MODELO DE LIGHT SHEET FLUORESCENCE MICROSCOPY
2D Y EXTENSIÓN AL CASO TRIDIMENSIONAL

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE
MAGÍSTER EN CIENCIAS DE LA INGENIERÍA, MENCIÓN MATEMÁTICAS
APLICADAS

MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE
INGENIERO CIVIL MATEMÁTICO

PABLO IVÁN ARRATIA LÓPEZ

PROFESOR GUÍA:
AXEL OSSES ALVARADO

PROFESOR CO-GUÍA:
MATÍAS COURDURIER BETTANCOURT

MIEMBROS DE LA COMISIÓN:
CARLOS CONCA ROSENDE

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por CONICYT Proyecto Fondecyt regular #1191903, CONICYT Proyecto Apoyo Financiamiento Basal PIA AFB-170001 y por CONICYT Proyecto Fondecyt #11170475. Esta tesis fue parcialmente apoyada por la infraestructura de supercómputo del NLHPC (ECM-02).

SANTIAGO DE CHILE
JUNIO 2020

RESUMEN DE LA MEMORIA PARA OPTAR
AL TÍTULO DE INGENIERO CIVIL MATEMÁTICO Y GRADO DE
MAGÍSTER EN CIENCIAS DE LA INGENIERÍA, MENCIÓN MATEMÁTICAS APLICADAS
POR: PABLO IVÁN ARRATIA LÓPEZ
FECHA: JUNIO 2020
PROF. GUÍA: AXEL OSSES ALVARADO

ESTABILIDAD PARA MODELO DE LIGHT SHEET FLUORESCENCE MICROSCOPY 2D Y EXTENSIÓN AL CASO TRIDIMENSIONAL

La observación a escala celular de procesos biológicos de forma continua en el tiempo y en las tres dimensiones espaciales es uno de los grandes objetivos en la investigación científica para comprender aspectos esenciales de la vida. Además, la forma en que la observación es llevada a cabo debe ser, en lo posible, a una alta resolución, sobre largos períodos de tiempo y sin comprometer en gran medida aspectos fisiológicos del espécimen en cuestión. El *Microscopio de Fluorescencia por Planos* (en adelante LSFM por su nombre en inglés, Light Sheet Fluorescence Microscopy) es un microscopio de fluorescencia que observa el espécimen en estudio excitando con una fuente lumínica moléculas capaces de fluorescer (fluoróforos) que han sido colocadas previamente en la muestra etiquetando estructuras del espécimen en estudio y luego observando la luz fluorescente que estos emiten. Así, el microscopio tiene por objetivo observar la distribución de fluoróforos en el espécimen. A diferencia de otros microscopios de fluorescencia, la técnica usada por el LSFM para adquirir las imágenes cumple en gran medida los requerimientos mencionados y lo convierte en una herramienta esencial para la investigación en las áreas de biología celular y medicina molecular.

Existen problemas inherentes a la mayoría de los fenómenos ópticos, tales como imperfecciones en las mediciones o el *scattering* producido sobre los fotones, efectos que distorsionan la imagen final obtenida y por tanto no es tan cercana a la distribución de fluoróforos original como gustaría. Esto último restringe el estudio biológico y por tanto se hace necesario un procedimiento que pueda corregir las imperfecciones en las mediciones. Para restaurar la imagen final se plantea un modelo físico matemático que explica cómo es formada la medición a partir de la distribución de fluoróforos. Se trabaja inicialmente con un modelo bidimensional el cual es estudiado teóricamente y numéricamente planteando el respectivo problema inverso: cómo recuperar la distribución a partir de las mediciones. Al respecto la unicidad del problema ya está demostrada mientras que se cuenta con una resolución numérica del problema bidimensional mediante la construcción de un sistema lineal.

Los principales resultados de esta tesis se resumen primero en un resultado de estabilidad de tipo Lipschitz para el problema inverso de LSFM, el que a su vez se basa en un novedoso resultado de estabilidad del mismo tipo para recuperar la condición inicial (cuando es a soporte compacto) de la ecuación de calor en \mathbb{R}^n . En segundo lugar, desde el punto de vista numérico se establece la extensión del modelo al caso tridimensional considerando además el fenómeno de descalibración y una nueva idea para simular la difusión que presentan las imágenes. Finalmente, dado que el problema consiste en tratamiento de imágenes se aplican herramientas disponibles en el área de las redes neuronales para dar una solución al problema inverso bidimensional por esta vía como una alternativa al sistema lineal, con la esperanza de poder extender este enfoque al caso tridimensional.

Para mi familia y amistades.

Agradecimientos

En primer lugar mencionar a aquellas personas sin las cuales este trabajo no habría podido ser llevado a cabo. Los profesores Axel Osses y Matías Courdurier, que junto con Evelyn Cueva y Benjamín Palacios fueron un tremendo aporte durante este año (y un poco más) de tesis, generando preguntas y respuestas, discusiones e inquietudes, problemas y soluciones, todo lo necesario para llevar este trabajo a buen puerto. Sin este equipo esta tesis no tendría la misma calidad. Agradecer también a Víctor Castañeda y Francisco Sahli quienes mostraron siempre una ayuda casi desinteresada por discutir y generar nuevas soluciones a los problemas.

En segundo lugar, siendo este el punto cúlmine de mi carrera es inevitable agradecer a toda la gente que me ha acompañado por todos estos años en la vida universitaria. A mis compañeros de sección Aaron Armijo, Felipe Briceño, Jaime Cortés, Gabriel Farías, Carlos Muñoz, Jose Luis Puebla, Ignacio Quiroga y Consuelo Rodríguez, con quienes desde el día uno en la universidad no hemos dejado de juntarnos y pasar buenos momentos. Sepan que los carretes seguirán por muchos años más. Agradecer también a mis compañeros de Ingeniería Matemática Rodrigo Zelada, Manuel Suil, Daniel Pereda, Guillermo Dinamarca, Juan d'Etigny, Reidmen Aróstica, Diego Marchant, Vicente Ocqueteau, Obed Ulloa, Felipe Matus, Francisco Sanhueza, Felipe Olivares, Felipe Atenas y Kevin Contreras con quienes pasamos días enteros en la mítica 435. Sin ustedes habría sido imposible llevar la vida en el DIM.

Finalmente no puedo dejar de sentirme profundamente agradecido por los más cercanos, los que aguanto todos los días y me aguantan de vuelta. Gracias a mis padres y hermano. Gracias a la Coti. Su compañía es vital.

Mención honrosa para Minina, Mermelada y Emelina.

Tabla de Contenido

Introducción	1
1. Microscopía Fluorescente por Planos	5
1.1. Propiedades y ventajas del LSFM	6
1.2. Imágenes obtenidas por LSFM	10
2. Modelo 2D para LSFM	16
2.1. Modelo directo	17
2.1.1. Etapa de iluminación: Ecuación de Fermi para un haz de fotones en 2D	17
2.1.2. Etapa de fluorescencia: Ecuación de transporte radiativo	21
2.2. Problema inverso. Cámara colimada	22
2.2.1. Regularidad sobre datos físicos	23
2.2.2. Conjunto admisible Ω_{ad}	23
2.2.3. Inyectividad del operador de mediciones \mathcal{P}	24
2.3. Simulaciones numéricas del problema directo	28
3. Estabilidad Lipschitz para el problema inverso en LSFM	39
3.1. Ecuación de calor retrógrada en tiempo	41
3.2. Estabilidad logarítmica condicional para recuperar la condición inicial en la ecuación de calor en \mathbb{R}^n	45
3.3. Estabilidad Lipschitz para recuperar la condición inicial en la ecuación de calor en \mathbb{R}^n para condiciones iniciales a soporte compacto	59
3.4. Estabilidad para problema inverso de LSFM	65
4. Modelo 3D para LSFM	71
4.1. Fase de iluminación	72
4.2. Fase de fluorescencia	73
4.3. Comentarios sobre unicidad y estabilidad para el modelo 3D	74
4.3.1. Iluminación por láser	74
4.3.2. Iluminación por plano	75
4.4. Simulaciones numéricas y tiempos de ejecución	76
4.5. Limitaciones del modelo. Efectos de blurring y descalibración	84
4.5.1. Añadiendo blur al modelo	86
4.5.2. Añadiendo descalibración al modelo	87
4.5.3. Simulación numérica para modelo LSFM 3D con cámara no colimada y descalibración	88

5. Red neuronal convolucional para LSFM 2D	94
5.1. Arquitectura de la red: Convolución, ReLU y Max Pooling	96
5.2. Resultados	100
5.2.1. Recuperar fuente cuando los parámetros físicos λ, ψ y a son constantes conocidas	102
5.2.2. Recuperar fuente cuando los parámetros físicos ψ y a son constantes conocidas y la atenuación λ es constante pero desconocida	110
5.2.3. Recuperar fuente cuando los parámetros físicos ψ y a son constantes conocidas y λ es variable y desconocida	113
5.2.4. Recuperar fuente cuando los parámetros físicos λ, ψ y a son variables y desconocidas	116
5.2.5. Comentarios sobre resultados obtenidos	119
Conclusión	121
A. Computación de alto rendimiento	123
A.1. Guacolda-Leftraru y Google Colab	123
A.2. CPU, GPU y TPU	125
Bibliografía	127

Índice de Tablas

5.1. Tiempos de ejecución en segundos.	103
5.2. Resultados de similitud entre los distintos métodos al ejecutar en GPU en Google Colab. Se muestra el error relativo con norma L^1 , con norma L^2 y el índice SSIM.	104
5.3. Tiempos de ejecución en segundos.	108
5.4. Resultados de similitud entre los distintos métodos al ejecutar en GPU en Google Colab. Se muestra el error relativo con norma L^1 , con norma L^2 y el índice SSIM.	108
5.5. Tiempos de ejecución.	111
5.6. Resultados de similitud entre los distintos métodos al ejecutar en GPU en Google Colab. Se muestra el error relativo con norma L^1 , con norma L^2 y el índice SSIM.	111
5.7. Tiempos de ejecución en segundos.	114
5.8. Resultados de similitud entre los distintos métodos al ejecutar en GPU en Google Colab. Se muestra el error relativo con norma L^1 , con norma L^2 y el índice SSIM.	114
5.9. Tiempos de ejecución en segundos.	117
5.10. Resultados de similitud entre los distintos métodos al ejecutar en GPU en Google Colab. Se muestra el error relativo con norma L^1 , con norma L^2 y el índice SSIM.	117

Índice de Ilustraciones

1.1.	Diagrama de Jablonski. El electrón es excitado absorbiendo la energía de fotones incidentes. Una vez excitado pierde energía en forma de calor para luego volver al estado fundamental emitiendo un fotón de mayor longitud de onda.	6
1.2.	Izquierda: Widefield Confocal Microscopy. Se iluminan todos los alrededores del plano focal, por tanto se capta señal fluorescente innecesaria que ensucia la imagen. Derecha: Laser Scanning Confocal Microscopy y Two Photon Excitation Microscopy: Se usan pinholes tanto para la iluminación como para la detección para enfocar el punto de interés. En el recuadro a la derecha, en verde se destaca la zona excitada por la iluminación, dando cuenta de la capacidad de TPEM de excitar sólo la porción necesaria.	8
1.3.	Esquema de funcionamiento del LSFM. Durante la iluminación, sólo es excitado el plano focal con un plano de luz. Una vez excitados los fluoróforos del plano focal se capta la señal fluorescente con las cámaras. La dirección de iluminación es perpendicular a la dirección de detección.	8
1.4.	Esquema de funcionamiento del microscopio que se trabaja. Cuenta con iluminación por izquierda y por derecha y dos cámaras para la fase de detección.	10
1.5.	Mediciones obtenidas al iluminar el plano 97 de 401.	11
1.6.	Mediciones obtenidas al iluminar el plano 201 de 401.	12
1.7.	Mediciones obtenidas al iluminar el plano 306 de 401.	13
1.8.	Máximo a lo largo del eje y para las 4 mediciones.	14
1.9.	Imagen final obtenida por el microscopio. Los 4 stacks de los volúmenes se juntan en esta imagen.	15
2.1.	Esquema del experimento al iluminar a altura h . Dado el scattering, los fotones se dispersan a medida que entran en el objeto. Una vez excitado el objeto las cámaras captan las intensidades de fotones viajando en líneas de la forma $L(s, \theta)$. En el caso de que las cámaras sean colimadas, estas rectas son perpendiculares a ambas cámaras.	17
2.2.	Esquema de los parámetros definidos.	24
2.3.	Curva Γ definida a partir de la función σ . La función ρ es la inversa de σ en $(y, y + \xi)$	27
2.4.	Fuente μ . Incógnita del problema inverso. La línea roja punteada indica la altura $y = 0,004$. En naranja se destaca el borde del dominio Ω	29
2.5.	Izquierda: Función v_h , resultante del proceso de iluminación por izquierda a altura $h = -0,004$. Derecha: Función w_h construida a partir de v_h . La línea roja punteada indica la altura de iluminación.	29

2.6.	Izquierda: Función v_h , resultante del proceso de iluminación por derecha a altura $h = -0,004$. Derecha: Función w_h construida a partir de v_h . La línea roja punteada indica la altura de iluminación.	30
2.7.	Perfiles obtenidos por cámara superior e inferior al iluminar por izquierda y derecha con un beam a altura $h = 0,004$. Como la distancia entre la altura de iluminación y ambas cámaras es similar, no hay mucha diferencia entre los perfiles formados por ambas cámaras al iluminar por el mismo lado.	31
2.8.	Perfiles obtenidos por cámara superior e inferior al iluminar por izquierda y derecha con un beam a altura $h = 0,373$. Como la distancia entre la altura de iluminación y la cámara superior es menor que la que hay con la cámara inferior, se ven diferencias entre los perfiles formados por ambas cámaras al iluminar por el mismo lado.	32
2.9.	Mediciones finales obtenidas para $\lambda \equiv 0,1, \psi \equiv 0,004, a \equiv 1$	33
2.10.	Mediciones obtenidas para una atenuación de iluminación λ muy grande. Se aprecia el ensombrecimiento en fase de iluminación.	34
2.11.	Mediciones obtenidas para una scattering ψ muy grande. Se observa una imagen mucho más ruidosa.	35
2.12.	Mediciones obtenidas para una atenuación de fluorescencia a muy grande. Se observa el ensombrecimiento en fase de fluorescencia.	36
2.13.	Izquierda: gráfica para comparar las señales $\mu(s, \cdot), \mu(s, \cdot) \exp(-\int_0^\infty a(s, \tau) d\tau)$ y $p(s, \cdot)$ para $s = 1,004$. Derecha: fuente μ con línea punteada indicando la columna $s = 1,004$ en cuestión.	37
2.14.	Izquierda: función σ . En las zonas donde es más grande, más distinta es la medición de la condición inicial. Comparar con 2.3. Derecha: función $\alpha_h^2(x)$ para todos los valores de h y x , destacando con la línea roja punteada la columna de interés.	38
2.15.	Comparación entre información conocida (en azul) versus la información que se desea recuperar (la fuente μ en naranja).	38
3.1.	Función $\rho(x)$	46
3.2.	Función $\chi(t)$	51
3.3.	Curva Γ sobre la cual se tienen las mediciones. La función ρ_L se define como la inversa de σ en el intervalo $(\underline{y}, \underline{y} + \xi_1)$ mientras que ρ_R es la inversa de σ en $(\bar{y} - \xi_2, \bar{y})$	66
4.1.	Esquema de la fase de iluminación. En el plano $y = y_0$ se ilumina con un beam a altura z_0 . La zona amarilla representa la distribución de fotones dentro del objeto y representa a la función v_{y_0, z_0} . Posteriormente, se proyecta esta imagen a lo largo del eje y hacia las cámaras (sólo se representa la cámara frontal). .	73
4.2.	Izquierda: Corte del objeto 3D a altura z_0 visto en el plano $x - y$. Derecha: Función $\sigma(s_x, y_0, z_0)$ como función del plano de iluminación y_0	75
4.3.	Curvas sobre las que se tienen mediciones. En este esquema se dibujan 4 curvas (cada una para un z_0 distinto). Suponiendo que el objeto es una esfera a altura $z = 0$, se corta el círculo de mayor diámetro y por tanto, se espera que la función σ allí alcance valores más grandes. A medida que nos alejamos de esta altura, esta función decrece. La medición al iluminar en \tilde{y} se construye como una combinación de los valores de la solución u en los puntos marcados. . . .	76

4.4.	Distintos cortes de la fuente μ .	79
4.5.	Mediciones obtenidas al iluminar plano 72.	80
4.6.	Mediciones obtenidas al iluminar plano 103.	81
4.7.	Mediciones obtenidas al iluminar plano 145.	82
4.8.	Mediciones obtenidas al iluminar plano 191.	83
4.9.	Máximo tomado con respecto al eje y en cada medición.	84
4.10.	Máximo tomado con respecto al eje y en cada medición rotada con respecto al eje y .	85
4.11.	Efecto de no colimación en dos dimensiones. Cada cámara capta señales viajando en dirección $\theta \in [-\Delta\varphi, \Delta\varphi]$. En el caso colimado sólo se toma en cuenta la proyección en línea negra. En el caso no colimado el perfil proyectado corresponde a una superposición de proyecciones en distintos ángulos representada con la señal en verde. Como la cámara inferior está más alejada de la altura de iluminación, hay más blur en ese caso que en la superior.	86
4.12.	Mediciones obtenidas al iluminar plano 72.	89
4.13.	Mediciones obtenidas al iluminar plano 103.	90
4.14.	Mediciones obtenidas al iluminar plano 145.	91
4.15.	Mediciones obtenidas al iluminar plano 191.	92
4.16.	Máximo tomado con respecto al eje y en cada medición.	93
5.1.	Arquitectura de la red a trabajar. Las mediciones originales (input) son transformadas en una imagen de $N \times N$ que representa la fuente deseada. A esta capa se le aplica el modelo directo para obtener las 4 mediciones asociadas a esta fuente. En las capas escondidas se destacan los pesos w^i a ser estimados. La salida de cada capa no depende de todos los parámetros de la entrada, representando la influencia de un píxel del input en el output con las líneas de color.	95
5.2.	Esquema de cómo opera la convolución. Cada valor del output depende de una cantidad acotada de valores del input, no de todos. Con un padding adecuado se puede lograr que cada parámetro del filtro actúe sobre cada píxel del input.	97
5.3.	Esquema de cómo opera la operación max pooling. Al igual que en convolución, cada valor del output depende de una cantidad acotada de valores del input, no de todos.	98
5.4.	Esquema de cómo opera la convolución 3D. El proceso es análogo al caso 2D. En este ejemplo se usan dos filtros de tamaño $3 \times 3 \times 3$, dando como resultado dos imágenes en el output.	98
5.5.	Fuente μ a ser reconstruida por la red	101
5.6.	Mediciones obtenidas para $\lambda = 0,1$, $a = 0,7$ y $\psi = 0,004$.	103
5.7.	Fuente recuperada por los distintos métodos. Independiente de la función de pérdida, la red neuronal mejora la señal dada por las mediciones.	105
5.8.	Comparación de perfiles obtenidos para la columna $x = 1,004$, donde la imagen recuperada por las mediciones se vuelve más difusa.	106
5.9.	Función de pérdida versus iteraciones para los 4 casos considerados.	107
5.10.	Fuente recuperada por los distintos métodos. Independiente de la función de pérdida, la red neuronal mejora la señal dada por las mediciones.	109
5.11.	Comparación de perfiles obtenidos para la columna $x = 1,004$, donde la imagen recuperada por las mediciones se vuelve más difusa.	110

5.12. Fuente recuperada por los distintos métodos. Independiente de la función de pérdida, la red neuronal mejora la señal dada por las mediciones.	112
5.13. Comparación de perfiles obtenidos para la columna $x = 1,004$, donde la imagen recuperada por las mediciones se vuelve más difusa.	113
5.14. Fuente recuperada por los distintos métodos. Independiente de la función de pérdida, la red neuronal mejora la señal dada por las mediciones.	115
5.15. Comparación de perfiles obtenidos para la columna $x = 1,004$, donde la imagen recuperada por las mediciones se vuelve más difusa.	116
5.16. Fuente recuperada por los distintos métodos. Independiente de la función de pérdida, la red neuronal mejora la señal dada por las mediciones.	118
5.17. Comparación de perfiles obtenidos para la columna $x = 1,004$, donde la imagen recuperada por las mediciones se vuelve más difusa.	119

Introducción

Desde la invención del primer microscopio de la mano de Zacharias Janssen en 1595, la microscopía se ha vuelto un pilar fundamental en el estudio de la biología celular. Los avances de la época permitieron a investigadores como Robert Hooke ver por primera vez células, bacterias y actividades biológicas que ocurren a un nivel inalcanzable para el ojo humano. El desarrollo de distintas técnicas a lo largo del tiempo ha permitido mejorar sustancialmente tanto la resolución de las imágenes como la escala posible de visión, los períodos de tiempo y la posibilidad de obtener imágenes tridimensionales. Actualmente, se cuenta con dos grandes grupos de microscopios: los ópticos, que trabajan directamente con fotones, y los electrónicos, que forman imágenes del objeto a través del comportamiento de electrones.

Esta tesis estudia un tipo de microscopio óptico denominado *Light Sheet Fluorescence Microscopy* (LSFM en adelante) que a su vez forma parte de los llamados *microscopios de fluorescencia*. El mecanismo de los microscopios de fluorescencia consiste en etiquetar estructuras celulares con fluoróforos, para posteriormente iluminar la muestra con fotones de cierta longitud de onda. Los fluoróforos absorben estos fotones y en un instante posterior emiten nuevos fotones pero con longitud de onda mayor (es decir, menor energía). La radiación electromagnética emitida es captada por las cámaras formando la imagen final.

El LSFM es capaz de obtener imágenes en vivo y tridimensionales de forma eficaz, permitiendo que los investigadores puedan observar la dinámica biológica en un lapso de tiempo determinado. Otra de las ventajas que tiene este microscopio es la de reducir fenómenos indeseados pero inherentes a la microscopía como lo son el *foto blanqueamiento* o la *foto toxicidad*. Lo anterior motiva a que el LSFM sea una de las técnicas preferidas en la actualidad para observar la actividad biológica celular.

Sin embargo, las imágenes obtenidas sufren de dos limitaciones físicas: el ruido y el efecto de blurring. En la práctica, imágenes difusas son obtenidas, inhibiendo la capacidad de observación del investigador, esto último es la motivación de esta tesis: cómo reconstruir la distribución de fluoróforos original a partir de las mediciones obtenidas por el LSFM, es decir, como reconstruir la imagen original. Para abordar este problema resulta necesario plantear primero un modelo matemático que explique cómo se forma la imagen final a partir de la distribución de fluoróforos original. Esto último se conoce como el *modelo directo*, es decir, si se conoce la distribución de moléculas fluorescentes, entonces el modelo determina una aproximación a las imágenes que obtiene el microscopio. Una vez se tiene el modelo directo, se desea resolver el *problema inverso*, esto es, cómo reconstruir la distribución de fluoróforos a partir de la medición con ruido y con blur del microscopio teniendo como información a

priori el modelo directo de cómo son generadas las imágenes.

La resolución del problema inverso involucra tanto un estudio teórico como uno numérico, ambos aspectos están evidentemente entrelazados entre sí. En lo teórico interesa estudiar en primer lugar la *unicidad* de la solución, esto es, si dada una medición entonces existe una y sólo una distribución de fluoróforos que genera dicha medición. En segundo lugar, se estudia la *estabilidad* del problema, esto es, si se tienen dos mediciones parecidas generadas por dos distribuciones, entonces estas distribuciones deben ser parecidas en cierto sentido, lo que en otras palabras, corresponde a la continuidad del operador inverso. El problema abordado por la estabilidad está intrínsecamente relacionado con la reconstrucción numérica y tiene que ver con el hecho de que por un lado el modelo establecido no emula perfectamente la realidad y, por otro lado, que el instrumento de medición no mide la señal de forma perfecta. Como consecuencia, la medición con la que uno trabaja está levemente alejada de lo que nos gustaría, por lo que la distribución de fluoróforos a recuperar puede o no estar muy alejada de la distribución por recuperar, de modo que si el problema no es estable, la solución computada podría no tener relación alguna con la distribución original. Para la resolución numérica del problema se usa una herramienta ampliamente utilizada en la actualidad: las redes neuronales.

La tesis consiste en cinco capítulos. Los primeros dos capítulos constituyen un resumen de lo que ya está hecho y la base de este trabajo: por un lado se describen las propiedades y el mecanismo principal del microscopio en cuestión y por otro lado se comenta el modelo bidimensional establecido en [9] junto con la unicidad del problema inverso allí demostrada. Los tres capítulos siguientes detallan el trabajo de esta tesis, el que se resume primero en un resultado de estabilidad Lipschitz para el problema inverso de LSFM como consecuencia de otro resultado de estabilidad Lipschitz para recuperar la condición inicial para la ecuación de calor en \mathbb{R}^n . La estabilidad para el problema inverso de LSFM constituye un resultado poderoso que, en particular, implica la unicidad del problema mostrada en [9]. En segundo lugar, se trabaja la extensión del modelo al caso tridimensional junto con la simulación de imágenes sintéticas para este caso y, finalmente, la implementación de una red neuronal para resolver el problema inverso bidimensional. Más específicamente esta tesis está organizada como sigue:

El capítulo 1 describe las propiedades generales del LSFM, qué motiva su frecuente uso en la actualidad, cómo son formadas las imágenes, qué ventajas tiene por sobre otros microscopios, cuáles son los fenómenos que están involucrados que explican las imágenes difusas obtenidas, entre otras. Este breve estudio otorga las herramientas necesarias para establecer el modelo directo.

El capítulo 2 describe el modelo directo en el caso hipotético de estar trabajando en dos dimensiones junto con el respectivo problema inverso, ambos planteados en [9]. Este modelo consiste en dos EDP's: la primera es la ecuación de Fermi para un haz de partículas y describe la primera etapa de iluminación o excitación de los fluoróforos, la segunda es la ecuación de transporte radiativo y establece cómo es el proceso de fluorescencia y de proyección sobre las cámaras. Al final del proceso se obtiene una expresión explícita para las mediciones, la que puede ser vista como la solución a la ecuación de calor en \mathbb{R} con una condición inicial similar a la distribución de fluoróforos que se desea recuperar. El principal teorema de este capítulo

es la unicidad del problema inverso demostrado en [9].

El capítulo 3 estudia la estabilidad del problema inverso en dos dimensiones. Al igual que en la demostración de la unicidad del problema, esta se basa en estudiar la ecuación de calor en \mathbb{R} , en particular, en la reconstrucción de la condición inicial en base a mediciones que se tengan en cierta región. Este problema es conocido como *Ecuación de calor retrógrada en tiempo* y es conocidamente mal puesto, esto es, pequeños errores en las mediciones pueden dar lugar a grandes errores en la solución (la condición inicial a recuperar), lo que puede ser arreglado agregando información a priori sobre la solución. Al respecto, se demuestra primero una estabilidad de tipo logarítmica para la ecuación de calor en \mathbb{R}^n en base a un resultado equivalente pero en dominios acotados mostrado en [27]. Para pasar del dominio acotado a \mathbb{R}^n , es necesario considerar el trabajo hecho en [6], donde se trabaja la controlabilidad a cero para una ecuación de calor semilineal definida en dominios no acotados. La hipótesis principal para lograr tal resultado es suponer que la región de observación ω debe ser muy grande, más específicamente, de complemento acotado, mientras que la herramienta matemática usada es la desigualdad de Carleman para ecuaciones parabólicas (válida para dominios acotados) aplicada luego de introducir cierta función cut-off. Lo anterior es la base para un resultado de estabilidad logarítmica para el problema de LSFM, sin embargo, esto se puede mejorar añadiendo más información sobre la solución. En nuestro caso, se añade la hipótesis de que la condición inicial sea a soporte compacto, lo que sumado a la solución con la que se cuenta para la ecuación de calor que depende explícitamente de la condición inicial dará un novedoso resultado correspondiente a una estabilidad de tipo Lipschitz.

En el capítulo 4 se estudia la extensión del modelo 2D al caso 3D, el que se condice más con la realidad. En este caso también se llega a una fórmula explícita, sin embargo, el estudio de la unicidad y estabilidad del problema inverso se complica y se deja como trabajo a futuro. Por otro lado, trabajar el problema numéricamente con un nivel de discretización aceptable hace que simular imágenes sintéticas sea imposible o poco práctico de realizar en un computador de escritorio, razón por la cual es necesario hacer uso de computación de alto rendimiento sobre infraestructura ad hoc. Al respecto, se trabaja con el cluster Guacolda-Leftraru, a cargo del Laboratorio Nacional de Computación de Alto Rendimiento (NLHPC por sus siglas en inglés) de Chile. Se muestran las simulaciones numéricas obtenidas con implementaciones en Matlab, así como también los tiempos de ejecución. El problema que surge es que el modelo tal cual está es incapaz de generar blur en las imágenes, razón por la que se añade la hipótesis de que las cámaras del microscopio no son colimadas. Esta modificación se añade fácilmente al modelo y las simulaciones muestran que entonces sí es posible captar este fenómeno.

Finalmente en el capítulo 5 se estudia la resolución numérica del problema inverso en dos dimensiones por vía de una red neuronal. Asociadas al área del *deep learning*, esta herramienta se ha vuelto muy popular en el mundo de la ingeniería por la versatilidad que presenta, teniendo en particular muy buenos resultados para problemas de tratamiento de imágenes. Existen diversos softwares para implementar redes neuronales, en esta tesis se trabaja con la paquetería Tensorflow desarrollada por Google y que está orientada a tratar problemas de inteligencia artificial, los que a su vez se reducen a resolver un problema de optimización. Otro aspecto importante en esta área son los procesadores de los computadores usados para ejecutar el proceso. Al respecto, los procesadores GPU (Unidad de Procesamiento Gráfico) gozan de tener tiempos de ejecución muy buenos con respecto a procesadores CPU (Unidad

de Procesamiento Central), por tanto, contar con este recurso resulta muy beneficioso. Para resolver numéricamente el problema inverso en dos dimensiones se construye una red neuronal que recibe como input la medición del LSFM, posteriormente lo transforma a una imagen con las dimensiones de la distribución de fluoróforos, y a esta imagen se le aplica el modelo directo. Así, el input y el output de la red corresponden a mediciones y lo que se desea minimizar es la diferencia entre estas. De esta forma la distribución reconstruida es aquella que genera la medición más cercana a la que es conocida. La infraestructura con la que se trabaja es Google Colab, un entorno de máquinas virtuales abiertos a la comunidad científica desarrollada por Google y orientada a tratar problemas de inteligencia artificial. Esta ofrece la oportunidad de ejecutar la red en GPU, resolviendo el problema inverso en muy buenos tiempos.

Capítulo 1

Microscopía Fluorescente por Planos

El LSMF entra en el grupo de los llamados microscopios de fluorescencia, un tipo de microscopio óptico cuyo mecanismo para formar imágenes del objeto de estudio es a través de la fluorescencia. Para lograrlo, se interviene el espécimen añadiéndole *fluoróforos*, estructuras que tienen la capacidad de asociarse a ciertas partes de la célula o tejido tales como el citoesqueleto, membranas, ADN o la matriz extracelular [1] y de fluorescer una vez excitadas con fotones. De esta forma la estructura biológica que se pretende estudiar es etiquetada con fluoróforos para su posterior observación a través del microscopio. Un ejemplo de espécimen comúnmente estudiado con esta técnica es el embrión del pez cebra, el que ha podido ser modificado genéticamente para que desarrolle proteínas fluorescentes con las cuales poder ser observado. La característica de este pez es que posee un genoma analogable al del humano y es por tanto utilizado para ver cómo reaccionan a fármacos nuevos, estudiando así la viabilidad de llevar estos productos al consumo humano. Otra ventaja que posee este espécimen es que tiene un tejido transparente que permite una gran penetración de luz durante la observación a través del microscopio.

En pocas palabras, el proceso de fluorescencia consiste en la emisión de luz por parte de un objeto que ha absorbido cierta radiación electromagnética. El proceso consta de dos etapas, primero la excitación, en la cual fotones con una longitud de onda específica excitan electrones de los fluoróforos, los que absorben la energía de los fotones incidentes pasando de un estado fundamental (el de menor energía) a un estado excitado (de mayor energía). La siguiente etapa es la de emisión o fluorescencia en donde el electrón pierde la energía obtenida, retornando al estado fundamental y emitiendo un fotón en este proceso. Ahora bien, antes de emitir el fotón, el electrón pierde energía en forma de calor pues en el estado excitado pasa primero al estado de menor nivel vibracional en un proceso denominado *relajación no radiativa*. Una vez en este estado, el electrón vuelve a su estado fundamental, emitiendo radiación electromagnética. Así, el fotón emitido posee menos energía o mayor longitud de onda que el fotón absorbido. Este proceso se esquematiza con el denominado diagrama de Jablonski mostrado en la figura 1.1.

Otros microscopios de fluorescencia ampliamente usados son el Widefield Microscopy (WFM), el Laser Scanning Confocal Microscopy (LSCM) y el Two-Photon Excitation Microscopy (TPEM). En este capítulo se estudia brevemente las características del LSMF y sus

ventajas sobre los microscopios recién mencionados que lo convierten en una práctica muy utilizada por los investigadores para detectar procesos biológicos en 3D y a lo largo de cierta cantidad de tiempo.

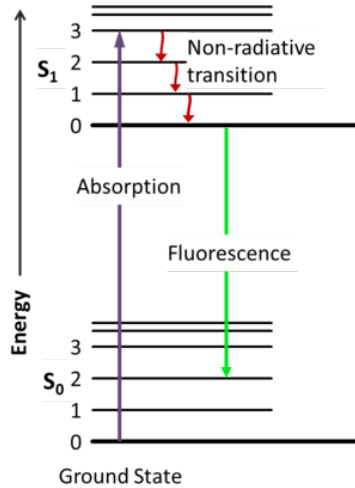


Figura 1.1: Diagrama de Jablonski. El electrón es excitado absorbiendo la energía de fotones incidentes. Una vez excitado pierde energía en forma de calor para luego volver al estado fundamental emitiendo un fotón de mayor longitud de onda.

1.1. Propiedades y ventajas del LSFM

El método usado por el LSFM se basa en una técnica denominada *optical sectioning*, usada como alternativa a otra llamada *physical sectioning*. La segunda también sirve para obtener imágenes tridimensionales y actúa, en simples palabras, cortando en láminas el tejido a observar de forma que cada lámina es observada por separado obteniendo al final del proceso la imagen tridimensional deseada. El problema obvio de este enfoque es que excluye el estudio de estructuras biológicas vivas y por tanto imposibilita observar procesos en el tiempo. Como alternativa a esta técnica está la ya mencionada *optical sectioning*, que en vez de cortar la muestra físicamente, genera imágenes de un corte o plano de un grosor determinado iluminando o detectando la porción deseada de forma que la imagen 3D final se compone de un stack de imágenes 2D. La gran ventaja de este enfoque es permitir que la muestra se mantenga intacta y viva.

Existen variados métodos para lograr la técnica de *optical sectioning*: el primero es procesando la imagen vía deconvolución por ejemplo, el segundo es captando la señal necesaria durante la fase de detección y el tercero es excitando la porción necesaria durante la fase de iluminación y detectar toda la señal emitida [19].

El primer enfoque es usado por el WFM, microscopio en el que la muestra es iluminada de manera uniforme por la fuente lumínica excitando toda la muestra. El problema en este enfoque es que, si bien genera un stack de imágenes 2D asociadas a cada plano de la muestra, la resolución de cada plano es reducida dado que resulta complejo determinar a qué profun-

didad de la muestra es emitida la luz fluorescente, en otras palabras, la contribución de luz fluorescente que está fuera del plano focal ensucia la señal emitida por la luz fluorescente que sí está en el plano focal reduciendo el contraste en la imagen. Ver figura 1.2 A). Con esto el procesamiento de la imagen vía deconvolución permite reducir la señal emitida por los planos cercanos al plano focal aumentando el contraste de las imágenes.

La segunda forma es usada por el LSCM donde el optical sectioning se logra durante la fase de detección. Este microscopio escanea plano por plano la muestra. Para ello usa dos pequeños agujeros llamados *pinhole*, el primero se usa para enfocar la fuente lumínica hacia cada punto del plano de interés y el segundo es utilizado para discriminar entre la luz fluorescente emitida por el punto de interés y el resto de la señal pues durante la iluminación una porción cónica de la muestra por sobre y debajo del punto y fuera del plano focal es excitada de forma inevitable. Ver figura 1.2 B). De esta forma, se escanea todo el espécimen punto por punto de cada plano (o píxel por píxel más bien) limitando la detección al volumen deseado. El problema de este método es la porción excitada que no es considerada en la detección, lo que limita la técnica a muestras de un grosor de sólo 100 micrómetros aproximadamente. Ahora bien, en los dos microscopios mencionados, durante la iluminación más puntos son excitados aparte del de interés, por tanto la muestra es expuesta a una cantidad de fotones mayor que la deseada. Esto genera dos inconvenientes: *foto blanqueamiento* y *foto toxicidad*. El primer fenómeno nombrado consiste en un decaimiento en la capacidad del fluoróforo a emitir luz fluorescente dado por la sobre exposición de luz. En el segundo, las moléculas fluorescentes en su estado excitado tienden a reaccionar con moléculas de oxígeno produciendo radicales libres que dañan estructuras celulares generando efectos negativos en el organismo [12].

Finalmente, el tercer enfoque es usado en TPEM y LSFM de formas distintas. En TPEM, como bien indica el nombre, se usan dos fuentes de luz para excitar los fluoróforos. La particularidad del método es que la longitud de onda de los fotones emitidos para excitar los electrones es larga (por ejemplo, fotones en el infrarrojo), es decir, tienen menos energía que los fotones usados en los dos métodos antes señalados, de esta forma los electrones requieren no uno sino dos de estos fotones para saltar al siguiente nivel de energía. Para que lo anterior ocurra es necesario que los fotones exciten de forma simultánea al fluoróforo, si no lo hacen entonces no hay excitación y menos fluorescencia. Así, en TPEM se emiten los fotones de tal forma que excitan de forma simultánea el fluoróforo específicamente en el punto de interés, logrando que la vecindad de ese punto no sea excitada (a diferencia de LSCM). Ver figura 1.2 B). Otra ventaja de este método es que el uso de fotones de una gran longitud de onda, permite mayor penetración en la muestra, siendo posible estudiar especímenes de 700 micrómetros de grosor [19]. Dado que el proceso consiste en escanear cada sección de la muestra, una desventaja que poseen tanto el TPEM como el LSCM son los largos tiempos de adquisición.

En LSFM en cambio, se excitan los fluoróforos con un plano delgado de iluminación (*light sheet*) enfocando sólo el plano de interés excitando de esta forma sólo los fluoróforos que allí se encuentren y evitando entonces la posible contribución fuera de foco como ocurre en LSCM. Una vez excitados, se capta la señal emitida por fluorescencia con las cámaras del microscopio de modo que, a diferencia de lo que ocurre en LSCM, no se rechaza una porción de la señal fluorescente. Una particularidad es que la dirección en que se emite la fuente lumínica es perpendicular a la dirección en la que se detecte la fuente fluorescente,

a diferencia los tres microscopios antes mencionados. Ver figura 1.3. La imagen captada es 2D, posteriormente se repite el proceso para el resto de los planos focales y se forma la imagen 3D como un stack de imágenes 2D. Esta técnica reduce significativamente el foto blanqueamiento y la foto toxicidad, pues la muestra es expuesta a una menor cantidad de luz, razón por la cual, es posible estudiar las muestras por tiempos prolongados en comparación a los otros microscopios de fluorescencia. Iluminar de esta forma también reduce los tiempos para adquirir las imágenes, pues no es necesario escanear punto por punto lo que ocurre en cada plano.

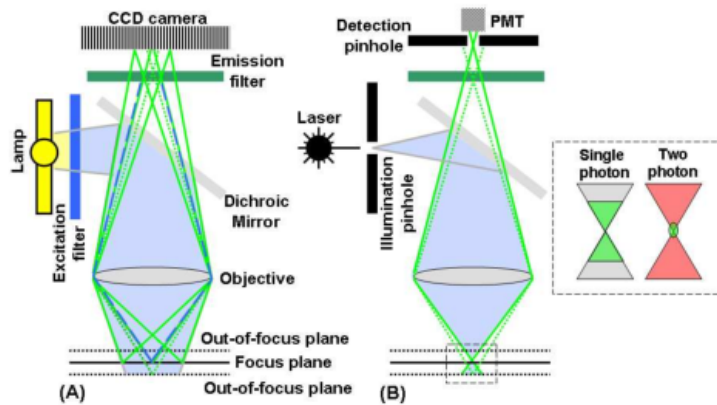


Figura 1.2: Izquierda: Widefield Confocal Microscopy. Se iluminan todos los alrededores del plano focal, por tanto se capta señal fluorescente innecesaria que ensucia la imagen. Derecha: Laser Scanning Confocal Microscopy y Two Photon Excitation Microscopy: Se usan pinholes tanto para la iluminación como para la detección para enfocar el punto de interés. En el recuadro a la derecha, en verde se destaca la zona excitada por la iluminación, dando cuenta de la capacidad de TPEM de excitar sólo la porción necesaria.

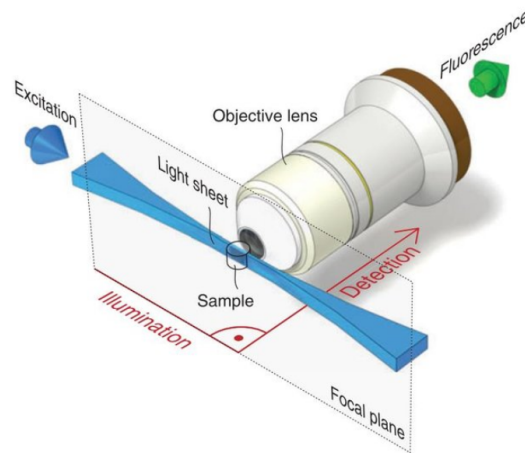


Figura 1.3: Esquema de funcionamiento del LSFM. Durante la iluminación, sólo es excitado el plano focal con un plano de luz. Una vez excitados los fluoróforos del plano focal se capta la señal fluorescente con las cámaras. La dirección de iluminación es perpendicular a la dirección de detección.

Otra ventaja del LSFM con respecto a lo que ocurre en LSCM o TPEM, es que cada píxel de la cámara queda expuesto por aproximadamente 500 microsegundos en el caso de tomar

la imagen a una alta velocidad de 15 planos por segundo de 2048×2048 píxels cada uno, mientras que en los microscopios confocal o two-photon, este tiempo se reduce a no más de 5 microsegundos para escanear la muestra a un tiempo razonable, por ejemplo 1 plano por segundo de 512×512 píxels. Debido a esto, en LSFM es posible usar un láser cuya potencia puede ser hasta 100 veces menor que en los otros dos microscopios para la fase de iluminación, potencia que al ser muy alta también hace incurrir en foto blanqueamiento y foto toxicidad [22].

Otro aspecto importante en microscopía es la *resolución* del microscopio. Este parámetro se define como la distancia mínima a la que deben estar dos puntos de la muestra para que el microscopio sea capaz de distinguirlos. En este sentido, lo ideal es que esta distancia sea la menor posible, de tal forma que sea fácil distinguir dos objetos por muy cercanos que se encuentren. De acuerdo a [35], la resolución que alcanza el LSFM es de 1 micrómetro, es decir, escala subcelular. Por otro lado, el LSFM es capaz de tomar imágenes a muestras de un grosor de aproximadamente un centímetro, lo cual muestra una ventaja adicional con respecto a LSCM y TPEM, que trabajan con muestras del orden de micrómetros y milímetro de grosor respectivamente. Finalmente, se destaca el bajo costo económico del LSFM, que puede llegar a ser hasta 7 y 15 veces más barato que el LSCM y TPEM, respectivamente.

Ahora bien, no todo es bueno en el LSFM. Existen en la muestra, objetos que producen *scattering* o dispersión de la luz emitida y también la absorben. Esto tiene dos consecuencias: si el plano de luz con el que se excitan los fluoróforos es emitido desde, digamos, el lado izquierdo, las estructuras que primero son iluminadas impiden el paso de todos los fotones a lo largo de la trayectoria, impidiendo que lleguen a las estructuras ubicadas en el lado derecho del plano generando un efecto de ensombrecimiento. Por otro lado, el scattering genera que la fuente lumínica se vaya dispersando a medida entra en el objeto y, por tanto, se excitan una cantidad de fluoróforos que están fuera del plano focal, teniendo como consecuencia que la cámara capte una señal fuera de foco. Finalmente, el problema más importante es la presencia de *blur* o difusión en las imágenes obtenidas. Estos efectos se describen brevemente en la siguiente sección donde se muestran imágenes obtenidas por el microscopio de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

En este punto, resulta natural pensar que existen muchas implementaciones distintas de microscopios de fluorescencias basados en la idea del LSFM. Más aún, LSFM es un nombre genérico que engloba a los distintos microscopios usados a la fecha y que se basan en dicha técnica. El microscopio denominado Selective Plane Illumination Microscope (SPIM) es el que más se parece a lo descrito hasta ahora, sin embargo, es también posible mencionar el Multidirectional SPIM, en el que para iluminar el plano en cuestión, se hace desde ambos lados y a distintos ángulos, de forma que los problemas mencionados de ensombrecimiento y scattering son reducidos. Existe también el Digital Scanned Laser Light Sheet Fluorescence Microscopy (DSLIM), en donde para iluminar el plano se usan beams que viajan a través de una línea particular del plano y que son emitidos a distintas alturas. La ventaja de este enfoque es que no es necesario hacer que el láser pase por una serie de lentes para formar el plano como en SPIM, lo que implica que la pérdida en intensidad de iluminación es menor al 5%, por tanto, la eficiencia de iluminación es de un 95%, permitiendo menores tiempos de exposición que en SPIM obteniendo la misma señal de fotones fluorescentes [22, 21]. Esta última configuración será estudiada en el capítulo 4, donde el plano de iluminación se modela

emitiendo beams a distintas alturas. Otra variante posible es en la fase de detección, siendo factible añadir dos cámaras, una frontal y una trasera, que detecten la señal, una a cada lado del eje de detección (ver figura 1.4). La ventaja de hacer esto se debe a que mientras más alejado esté el plano de iluminación de la cámara, más viaja la luz fluorescente a través de la muestra, perdiendo intensidad de la señal captada en la cámara. Además de esta atenuación, el blur también aumenta con esta distancia.

Finalmente, el modelo de LSFM con el que se trabaja ilumina con planos de luz formados por beams emitidos a distintas alturas, lo hace por izquierda y por derecha pero no simultáneamente y capta el plano iluminado con dos cámaras como se muestra en la figura 1.4. Así, al iluminar por izquierda se obtienen dos stacks de imágenes 3D, uno por cada cámara, y lo mismo al iluminar por derecha, teniendo en total 4 volúmenes de imágenes para observar el espécimen. En palabras simples, al iluminar por izquierda se espera observar bien lo que ocurre a este lado del objeto, captar la señal con la cámara frontal permite observar mejor lo que ocurre en los planos cercanos a esta cámara y lo mismo ocurre con la iluminación por derecha y observar con la cámara trasera.

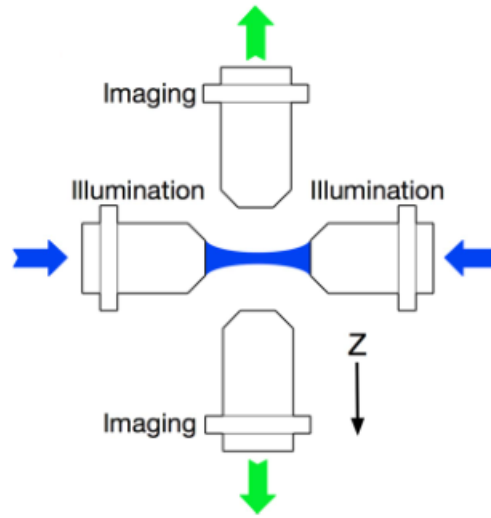


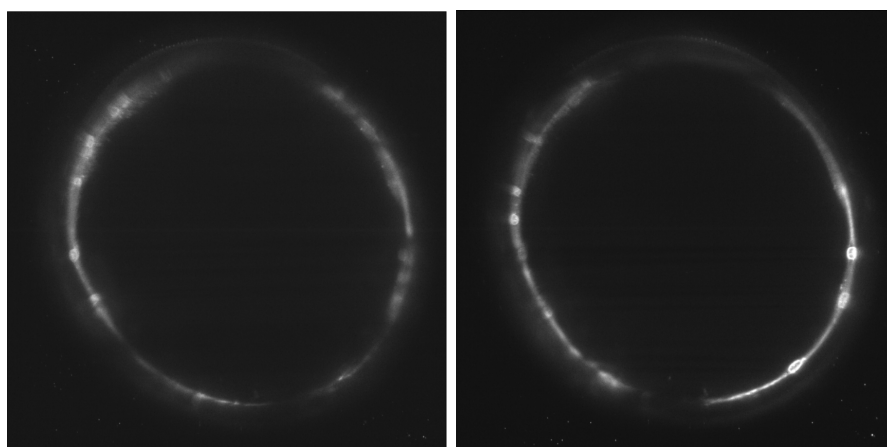
Figura 1.4: Esquema de funcionamiento del microscopio que se trabaja. Cuenta con iluminación por izquierda y por derecha y dos cámaras para la fase de detección.

1.2. Imágenes obtenidas por LSFM

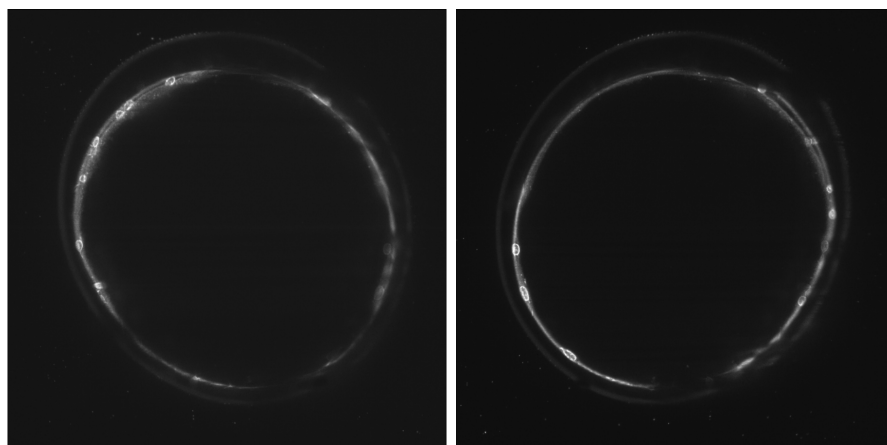
En la presente sección se muestran imágenes de un embrión del pez killifish obtenidas por el LSFM de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile para apreciar los fenómenos presentes en esta técnica. Se muestran los resultados por plano y se detallan los fenómenos que se pretenden simular con el modelo. Los planos iluminados que se muestran son el 97 en la figura 1.5, el 201 en la figura 1.6 y el 306 en la figura 1.7 tomados entre un total de 401 cortes.

El plano 97 está más cercano a la cámara trasera y es fácil observar que en esta cámara hay menos blur que en las captadas por la cámara frontal. También se aprecia el efecto de *ensombrecimiento en fase de iluminación*: al iluminar por izquierda, las estructuras que

primero son excitadas inhiben el paso de todos los fotones atenuando lo que ocurra hacia la derecha y lo mismo al iluminar por derecha. Otro fenómeno que se aprecia es que la intensidad de la señal es más baja mientras más alejado está el plano de iluminación de la cámara respectiva, lo que llamamos *ensombrecimiento en fase de fluorescencia*. Así por ejemplo, la intensidad máxima captada por la cámara frontal al iluminar el plano 97 por izquierda y derecha es de 785 y 1498, respectivamente. Sin embargo, en la cámara trasera, estos valores ascienden a 2313 y 2971, respectivamente (notar que en la figura 1.5 hay diferencia en las escalas de las imágenes). Los fenómenos de blur y ensombrecimiento en fase de fluorescencia se aprecian en la cámara opuesta en la figura 1.7 pues en este caso el plano de iluminación está más cercano a la cámara frontal. Finalmente, en la figura 1.6 las intensidades son similares pues el plano de iluminación está equidistante a ambas cámaras.

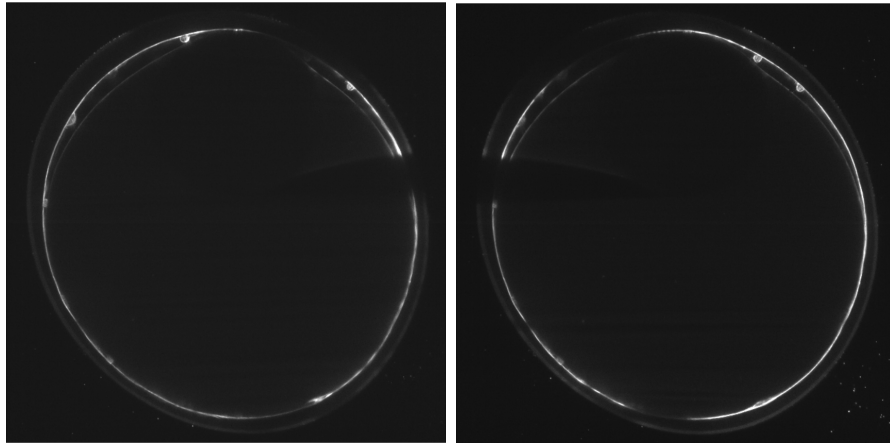


(a) Iluminación por izquierda, cámara frontal. Máximo valor: 785 (b) Iluminación por derecha, cámara frontal. Máximo valor: 1498

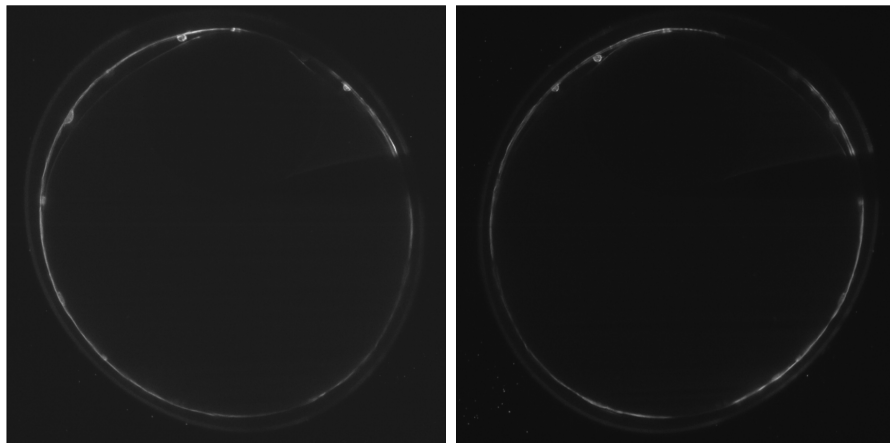


(c) Iluminación por izquierda, cámara trasera. Máximo valor: 2313 (d) Iluminación por derecha, cámara trasera. Máximo valor: 2971

Figura 1.5: Mediciones obtenidas al iluminar el plano 97 de 401.

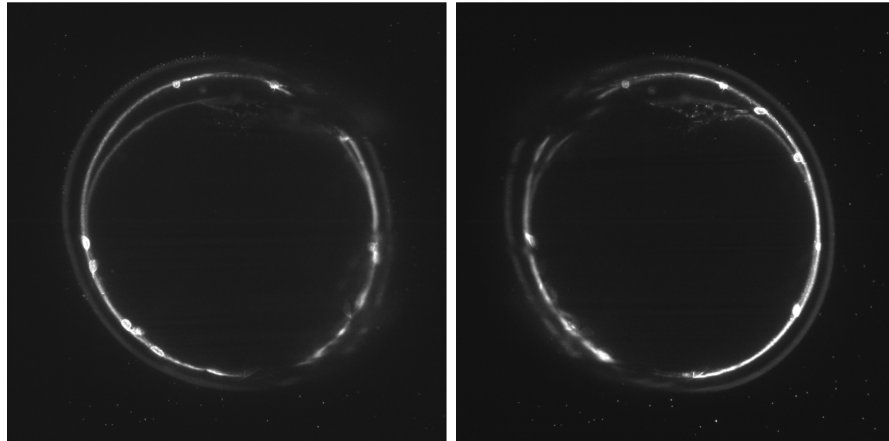


(a) Iluminación por izquierda, cámara frontal. Máximo valor: 1587 (b) Iluminación por derecha, cámara frontal. Máximo valor: 1580



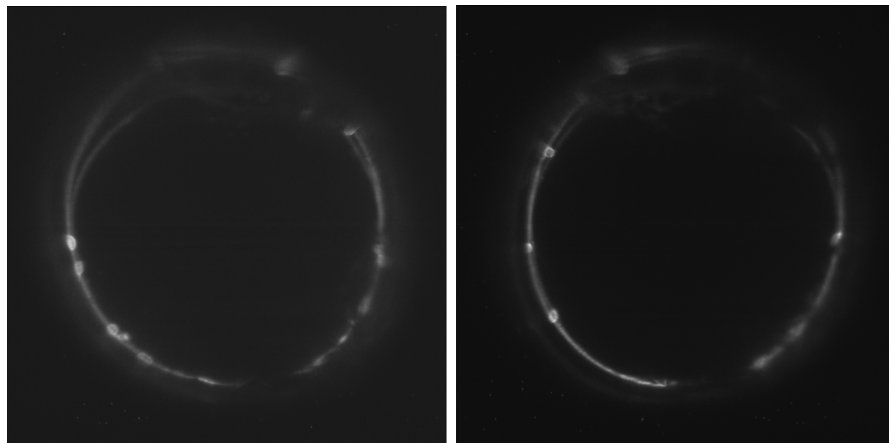
(c) Iluminación por izquierda, cámara trasera. Máximo valor: 2121 (d) Iluminación por derecha, cámara trasera. Máximo valor: 2817

Figura 1.6: Mediciones obtenidas al iluminar el plano 201 de 401.



(a) Iluminación por izquierda, cámara frontal. Máximo valor: 2396

(b) Iluminación por derecha, cámara frontal. Máximo valor: 3494

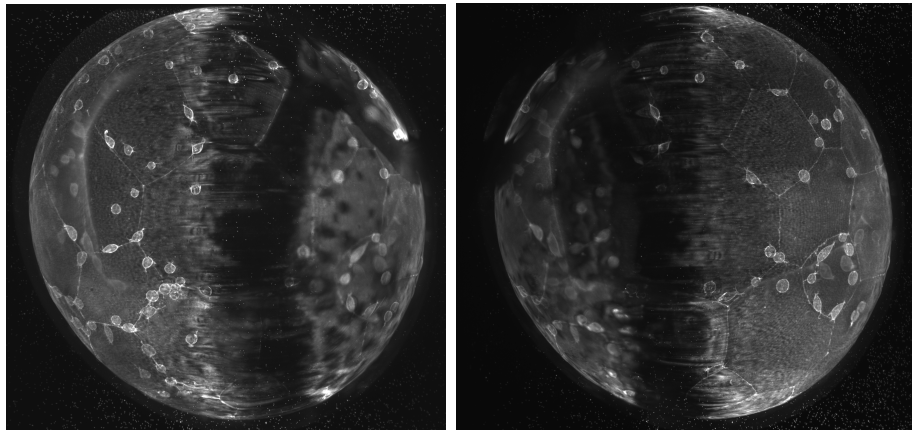


(c) Iluminación por izquierda, cámara trasera. Máximo valor: 972

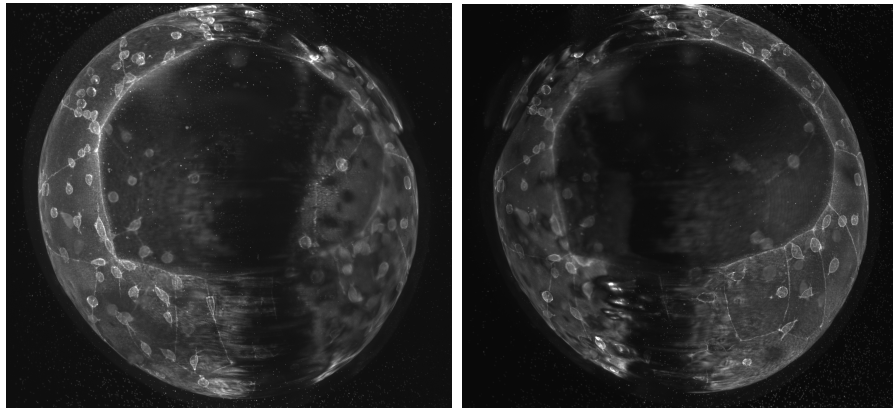
(d) Iluminación por derecha, cámara trasera. Máximo valor: 1436

Figura 1.7: Mediciones obtenidas al iluminar el plano 306 de 401.

Para finalizar esta sección, se muestra un procedimiento típico para visualizar la muestra en su totalidad (sin considerar los cortes) que es tomando el máximo del stack de imágenes a lo largo del eje y (eje por el que se apilan las imágenes 2D). Los resultados se muestran en la figura 1.8. Estas imágenes luego se juntan en una sola para formar la imagen 1.9. Esta imagen constituye la mejor aproximación a la distribución de fluoróforos que se quiere observar y es con esta imagen con la cual se trabaja. Recordando que al iluminar por izquierda surgen problemas al lado derecho y viceversa, tiene sentido que la recuperación hecha por esta vía presente problemas en la zona media.



(a) Máximo a lo largo del eje y para iluminación por izquierda, cámara frontal.
 (b) Máximo a lo largo del eje y para iluminación por derecha, cámara frontal.



(c) Máximo a lo largo del eje y para iluminación por izquierda, cámara trasera.
 (d) Máximo a lo largo del eje y para iluminación por derecha, cámara trasera.

Figura 1.8: Máximo a lo largo del eje y para las 4 mediciones.

Resumiendo, el modelo planteado debe ser capaz de generar los efectos de ensombrecimiento por iluminación, ensombrecimiento por fluorescencia y un blur creciente con respecto a la distancia entre el plano de iluminación y la cámara. De esta forma, se puede resolver el problema inverso y mejorar el resultado final mostrado en la figura 1.9

Como conclusión, la velocidad para tomar imágenes 3D, la reducción de los efectos de foto blanqueamiento y foto toxicidad y una resolución aceptable hacen del LSFM un objeto de amplio uso y de un necesario estudio bajo la lupa matemática para poder recuperar de mejor

forma la distribución de fluoróforos dada la presencia de blur y así poder contribuir aún más al desarrollo de las ciencias biológicas.

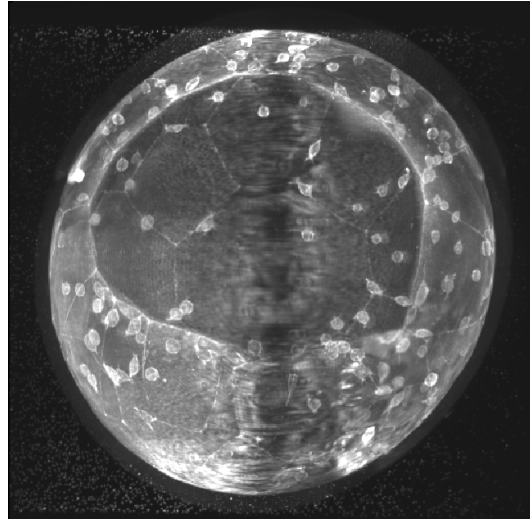


Figura 1.9: Imagen final obtenida por el microscopio. Los 4 stacks de los volúmenes se juntan en esta imagen.

Capítulo 2

Modelo 2D para LSFM

En el presente capítulo se describe el modelo matemático establecido en [9] para el LSFM en dos dimensiones. Este planteamiento divide el proceso de observación del objeto en dos etapas: en primer lugar ocurre la iluminación o excitación, proceso que es modelado con la ecuación de Fermi para un haz de partículas. Este consiste en emitir un rayo o beam a altura h que incida sobre el objeto y dada la presencia de artefactos dentro del objeto, ocurre un fenómeno de scattering generando la apertura del haz de luz a medida que entra al objeto como se muestra en la figura 2.1. Al iluminar el objeto, los fluoróforos (representados como puntos amarillos en la figura 2.1) que están localizados en distintas estructuras de éste, se excitan para dar paso a la segunda etapa consistente en la etapa de fluorescencia modelada con la ecuación de transporte radiativo. En este paso, los fluoróforos emiten fotones en distintas direcciones, la intensidad de estos fotones es captada en cámaras ubicadas en la parte superior e inferior. Estas proyecciones son las observaciones que se tienen del experimento.

Las dos ecuaciones usadas poseen una solución explícita, por tanto se cuenta con una expresión explícita para las mediciones obtenidas por la cámara en función de la fuente fluorescente que se desea recuperar. Más aún, esta expresión puede ser vista como la convolución de la fuente fluorescente con el kernel de calor en cierto tiempo, con lo cual, surge de manera natural ver la medición como la solución a la ecuación de calor en una dimensión. Esta última interpretación es la que permite establecer un resultado de unicidad para este problema inverso. El mismo enfoque es usado en el capítulo 3 para establecer la estabilidad del problema inverso.

Las variables físicas que se tratan a lo largo de este trabajo son las siguientes (se usa \mathbf{x} para referirse tanto a un punto en \mathbb{R}^2 , caso tratado en este capítulo y el siguiente, como en \mathbb{R}^3 , caso tratado en el capítulo 4):

- $\mu(\mathbf{x})$: densidad de moléculas fluorescentes en el punto \mathbf{x} . Esta es la variable que se desea recuperar a partir de las mediciones obtenidas por el microscopio.
- $\lambda(\mathbf{x})$: atenuación para el láser incidente en el proceso de iluminación.
- $\psi(\mathbf{x})$: scattering o difusión dada por el medio en el que incida el láser.
- $a(\mathbf{x})$: atenuación de la luz fluorescente en el proceso de fluorescencia.

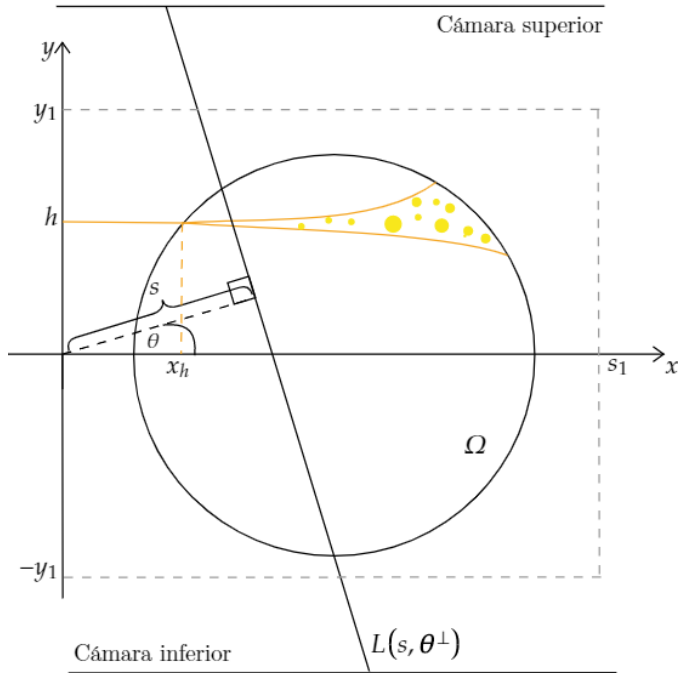


Figura 2.1: Esquema del experimento al iluminar a altura h . Dado el scattering, los fotones se dispersan a medida que entran en el objeto. Una vez excitado el objeto las cámaras captan las intensidades de fotones viajando en líneas de la forma $L(s, \theta)$. En el caso de que las cámaras sean colimadas, estas rectas son perpendiculares a ambas cámaras.

En lo que sigue, se denota por $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ un dominio abierto con borde suave (la regularidad se explica más adelante) que representa al objeto que se desea observar con el microscopio. Se asume que $\Omega \subset [0, s_1] \times [-y_1, y_1]$ para algún $s_1, y_1 > 0$. Además, para $h \in [-y_1, y_1]$ se define $x_h := \inf\{x : (x, h) \in \Omega\}$ (como se muestra en la figura 2.1).

2.1. Modelo directo

En esta sección se estudia en detalle la ecuación de Fermi para un haz de fotones en 2D, también conocida como Fermi pencil-beam en la literatura, para modelar el proceso de iluminación y la ecuación de transporte radiativo para modelar el proceso de fluorescencia.

2.1.1. Etapa de iluminación: Ecuación de Fermi para un haz de fotones en 2D

En esta sección interesa modelar el comportamiento de fotones incidentes desde cierta altura emitidos en cierta dirección y cómo se distribuyen dentro del objeto con el que interactúan. Este haz de fotones que entra al objeto a través de algún punto en el borde de este se conoce en la literatura como *pencil-beam* y se caracteriza, entre otras cosas, por el hecho de que todas las partículas emitidas se mueven inicialmente en una misma dirección. La ecuación de Fermi para un haz de fotones permite modelar el comportamiento de un haz de luz infinitamente delgado que pasa por un objeto que genera dispersión o scattering a medida que los fotones lo atraviesan. Esta ecuación puede ser derivada de una más general,

la ecuación lineal de Boltzmann en dos pasos: primero la ecuación lineal de Boltzmann es aproximada por la ecuación de Fokker-Planck y luego, ésta es aproximada por la ecuación de Fermi [5].

- Comentarios sobre la ecuación de Fermi, ecuaciones de Fokker Planck y de Boltzmann. La ecuación de Fermi es deducida de una forma no rigurosa en [32] y describe la distribución angular y espacial de un haz de luz infinitamente delgado al incidir a cierta altura a lo largo del eje x sobre un objeto que produzca un nivel de scattering en los fotones y asumiendo que no hay pérdida de energía. Esta función es llamada u y depende de $(x, y, z, \theta_y, \theta_z)$, es decir, u mide la intensidad de fotones que hay en el punto (x, y, z) moviéndose en la dirección determinada por los ángulos θ_y y θ_z en coordenadas esféricas. Si se fija la coordenada z y vemos la proyección de u en el plano (x, y) , entonces la función $u_1(x, y, \theta_y)$ representa la cantidad de fotones en el punto (x, y) moviéndose en dirección θ_y . De manera análoga, podemos fijar y y ver la proyección de u en el plano (x, z) , en cuyo caso la función $u_2(x, z, \theta_z)$ representa la cantidad de fotones en (x, z) moviéndose en dirección θ_z . Por simetría, ambas funciones están gobernadas por el mismo proceso físico y, además, dado que los ángulos de desviación θ_y y θ_z son independientes, tenemos la siguiente igualdad

$$u(x, y, z, \theta_y, \theta_z) = u_1(x, y, \theta_y)u_2(x, z, \theta_z)$$

La igualdad anterior será útil en el capítulo 4 donde se estudia la extensión tridimensional del modelo. En este capítulo nos interesa sólo el modelo 2D y por tanto nos fijamos exclusivamente en la función u_1 que en adelante seguimos llamando u . La ecuación que satisface u derivada por Fermi corresponde a

$$\frac{\partial u}{\partial x} + \theta_y \frac{\partial u}{\partial y} = \frac{1}{\omega^2} \frac{\partial^2 u}{\partial \theta_y^2} \quad (2.1)$$

donde ω es una constante que representa la energía de la partícula incidente. La condición de borde es que en $x = 0$ hay una partícula incidente a altura $y = 0$ (en la siguiente sección esta altura corresponderá a la altura de iluminación) con dirección dada por $\theta_y = 0$, esto es

$$u(0, y, \theta_y) = \delta(y)\delta(\theta_y)$$

La solución explícita para esta ecuación está dada por la siguiente expresión [32]:

$$u(x, y, \theta_y) = \frac{\sqrt{3}\omega^2}{2\pi x^2} \exp \left[-\omega^2 \left(\frac{\theta_y^2}{x} - \frac{3y\theta_y}{x^2} + \frac{3y^2}{x^3} \right) \right]$$

Ahora bien, se puede asumir que efectivamente hay pérdida de energía suponiendo que en 2.1 ω es una función dependiente sólo de x . El haz de partículas pierde energía a medida que incide en el objeto debido al efecto Compton, el que a su vez produce desviaciones en la trayectoria de los fotones generando scattering, luego este parámetro ω está directamente relacionado con el scattering en el experimento. En este caso es posible encontrar una solución explícita [14] dada por la fórmula de Fermi-Eyges:

$$u(x, y, \theta_y) = \frac{1}{2\pi B(x)^{1/2}} \exp \left(-\frac{\theta_y^2 A_2(x) - 2y\theta_y A_1(x) + y^2 A_0(x)}{4A_0(x)B(x)} \right) \quad (2.2)$$

donde $B(x) = A_0(x)A_2(x) - A_1(x)^2$ y $A_k(x) = \int_0^x \frac{(x-\tau)^k}{\omega^2(\tau)} d\tau$. Esta solución será usada en la siguiente sección para encontrar la distribución de fotones durante el proceso de iluminación.

Para finalizar este capítulo, se comenta brevemente la derivación de esta ecuación a partir de la ecuación de Fokker Planck bajo ciertos supuestos. El objetivo original de la ecuación de Fermi fue el determinar la distribución angular y espacial de un haz de partículas cósmicas luego de atravesar un medio que produce scattering. Esta ecuación puede ser vista como el término principal de cierta expansión asintótica de la ecuación de Fokker-Planck, la que a su vez puede ser vista como el término principal para cierta expansión asintótica de la ecuación lineal de Boltzmann. El procedimiento para deducir las ecuaciones de Fermi y de Fokker-Planck como expansiones asintóticas es mostrado en [5] considerando que no hay dependencia temporal. En [3] se muestra la deducción de la ecuación de Fokker-Planck a partir de la ecuación de transporte de Boltzmann considerando dependencia temporal y añadiendo un término de absorción de fotones λ . La hipótesis necesaria para pasar de la ecuación de Boltzmann a la de Fokker-Planck es suponer que el scattering se concentra en la dirección de propagación del láser, esto es, la probabilidad de cambiar de una dirección a otra se concentra cerca de direcciones cercanas a la original, descartando la posibilidad de que haya scattering isotrópico (donde la probabilidad de cambiar de una dirección a otra es uniforme). La ecuación de Fokker Planck en dos dimensiones independiente del tiempo está dada por

$$\boldsymbol{\theta} \cdot \nabla u(x, y, \boldsymbol{\theta}) + \lambda(x, y, \boldsymbol{\theta})u(x, y, \boldsymbol{\theta}) = \psi(x, y)\Delta_{\boldsymbol{\theta}}u(x, y, \boldsymbol{\theta})$$

con $\boldsymbol{\theta} \in \mathbb{S}^1$ la dirección de propagación ($\boldsymbol{\theta} = (\cos(\theta_y), \sin(\theta_y))$), $u(x, y, \boldsymbol{\theta})$ es la intensidad de fotones en el punto (x, y) que se mueven en la dirección $\boldsymbol{\theta}$. El coeficiente λ determina la porción de fotones que son absorbidos en el punto (x, y) moviéndose en dirección $\boldsymbol{\theta}$, $\Delta_{\boldsymbol{\theta}}$ es el operador de Laplace-Beltrami en \mathbb{S}^1 y ψ es el coeficiente relacionado con el scattering del medio. Con esto, la ecuación de Fokker-Planck puede ser rescrita como sigue:

$$\begin{cases} (\cos(\theta_y)\partial_x + \sin(\theta_y)\partial_y + \lambda(x, y, \theta_y) - \psi(x, y)\partial_{\theta_y}^2)u(x, y, \theta_y) = 0 \\ u(0, y, \theta_y) = \delta(y)\delta(\theta_y) \end{cases}$$

donde $x \in (0, \infty)$, $y \in \mathbb{R}$, $\theta_y \in \mathbb{R}/2\pi\mathbb{Z}$. Finalmente, suponiendo que $\theta_y \sim 0$ se obtiene la ecuación de Fermi para un haz de fotones con el término adicional de absorción λ :

$$\begin{cases} (\partial_x + \theta_y\partial_y + \lambda(x, 0, \theta_y) - \psi(x, 0)\partial_{\theta_y}^2)u(x, y, \theta_y) = 0 \\ u(0, y, \theta_y) = \delta(y)\delta(\theta_y) \end{cases}$$

Notar que como las desviaciones dadas por el ángulo θ_y son pequeñas, sólo importa lo que ocurre en $y = 0$ para los coeficientes de absorción y scattering, λ y ψ respectivamente, razón por la cual se evalúan en la recta $(x, 0)$.

- Ecuación de Fermi y aplicación en LSFM. El modelo se simplifica si consideramos un medio isotrópico, es decir, $\lambda(x, y, \theta_y) = \lambda(x, y)$. Si consideramos ψ el coeficiente de difusión o scattering del objeto, entonces la relación que satisfacen ω y ψ es $\frac{1}{\omega^2} = \psi(x, h)$, para h la altura a la cual se emite el haz de iluminación. Con todo lo anterior,

la ecuación que modela el proceso de iluminación con un beam a altura h bajo las cantidades físicas consideradas corresponde a

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial x} + \theta_y \frac{\partial u}{\partial y} + \lambda_h(x)u - \psi_h(x) \frac{\partial^2 u}{\partial \theta_y^2} = 0 \\ u(x_h, y, \theta_y) = \delta_h(y) \delta_0(\theta_y), \quad x \in (x_h, \infty), y \in \mathbb{R}, \theta_y \in \mathbb{R}. \end{cases} \quad (2.3)$$

donde $\lambda_h(x) = \lambda(x, h)$, $\psi_h(x) = \psi(x, h)$. El término de la ecuación que involucra a λ es lineal y por tanto nuevamente obtenemos una solución explícita similar a 2.2. Ahora bien, en vez de trabajar con las integrales de la forma A_k , se trabaja con las integrales $E_k(x) = \int_{x_h}^x (\tau - x_h)^k \psi_h(\tau) d\tau$ (notar que los parámetros se trasladan, por ejemplo, en la coordenada x se trabaja desde x_h en vez de desde 0 pues es en este punto donde se entra al objeto, mientras que en y se trabaja desde la altura h en vez de 0). Así, la solución queda descrita como sigue:

$$u(x, y, \theta_y) = \exp\left(-\int_{x_h}^x \lambda_h(\tau) d\tau\right) f(\mathbf{z}) \quad (2.4)$$

donde

$$\mathbf{z} = (y - h - \theta_y(x - x_h), \theta_y)^t, \quad f(\mathbf{z}) = \frac{1}{2\pi\sqrt{\det\Sigma(x, h)}} \cdot \exp\left(-\frac{1}{2}\mathbf{z}^t \Sigma^{-1}(x, h) \mathbf{z}\right)$$

$$\Sigma(x, h) := \begin{pmatrix} E_2 & -E_1 \\ -E_1 & E_0 \end{pmatrix}, \quad \Sigma^{-1}(x, h) := \frac{1}{\det\Sigma} \begin{pmatrix} E_0 & E_1 \\ E_1 & E_2 \end{pmatrix}$$

Dado que interesa la distribución de fotones independiente del ángulo, se desea integrar u con respecto a θ_y para obtener la intensidad total de excitación en el punto (x, y) al iluminar a altura h . Para obtener una expresión explícita se rescribe 2.4 como una normal bivariada en las variables y y θ_y de forma que integrar sobre θ_y sea el simple cálculo de la distribución marginal. Para ello se definen los siguientes parámetros:

$$\Lambda = \begin{pmatrix} 1 & (x - x_h) \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \Rightarrow \Lambda^{-1} = \begin{pmatrix} 1 & -(x - x_h) \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$$

con lo cual

$$\mathbf{z} = \begin{pmatrix} y - h - \theta_y(x - x_h) \\ \theta_y \end{pmatrix} = \Lambda^{-1} \begin{pmatrix} y - h \\ \theta_y \end{pmatrix}$$

Así, la función $f(\mathbf{z})$ queda descrita como sigue

$$f(\mathbf{z}) = \frac{1}{2\pi\sqrt{\det\Lambda\Sigma(x, h)\Lambda^{-1}}} \cdot \exp\left(-\frac{1}{2}\begin{pmatrix} y - h \\ \theta_y \end{pmatrix}^t ((\Lambda^{-1})^t \Sigma^{-1}(x, h) \Lambda^{-1}) \begin{pmatrix} y - h \\ \theta_y \end{pmatrix}\right)$$

Como esta es una normal bivariada, integrar sobre θ_y da una normal de una variable cuya varianza corresponde al primer término de la diagonal de la matriz de covarianza

(pues θ_y es la segunda variable), esto es $(\Lambda\Sigma\Lambda^t)_{11} = E_2(x, h) - 2(x - x_h)E_1(x, h) + (x - x_h)^2 E_0(x, h) =: \alpha_h^2(x)$ obteniéndose finalmente la distribución deseada:

$$\begin{aligned} v_h(x, y) &= \int_{\mathbb{R}} u(x, y, \theta_y) d\theta_y \\ &= \exp\left(-\int_{x_h}^x \lambda_h(\tau) d\tau\right) \int_{\mathbb{R}} f(\mathbf{z}) d\theta_y \\ &= \exp\left(-\int_{x_h}^x \lambda_h(\tau) d\tau\right) \frac{1}{\alpha_h(x)\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(y-h)^2}{2\alpha_h^2(x)}\right) \end{aligned} \quad (2.5)$$

De esta forma, v_h representa la intensidad de fotones en el punto (x, y) al iluminar con un beam a altura h . Para terminar esta sección se entrega la forma explícita de $\alpha_h^2(x)$ que será necesaria más adelante:

$$\alpha_h^2(x) = E_2(x, h) - 2(x - x_h)E_1(x, h) + (x - x_h)^2 E_0(x, h) = \int_{x_h}^x (x - \tau)^2 \psi_h(\tau) d\tau \quad (2.6)$$

Observación 1 Es importante destacar que para cada valor de x la expresión 2.5 es una gaussiana en la variable y con media h y varianza $\alpha_h^2(x)$ (salvo por la exponencial de atenuación). Por otro lado $\alpha_h^2(x)$ es claramente creciente con respecto a x como se puede ver en la igualdad 2.6, con lo que el haz de luz se abre de acuerdo al valor de $\alpha_h^2(x)$ a medida que entra en el objeto, modelándose así el fenómeno de scattering. Para la iluminación por derecha, el fenómeno es análogo, abriéndose el láser de derecha a izquierda.

2.1.2. Etapa de fluorescencia: Ecuación de transporte radiativo

Una vez que el objeto ha sido iluminado con un haz a altura h nos interesa en primer lugar determinar qué porción de moléculas fluorescentes ha sido excitada para luego modelar el proceso de fluorescencia. Se postula que la fuente fluorescente w_h es proporcional a la intensidad de fotones del proceso de iluminación por la densidad de moléculas fluorescentes μ , de esta forma

$$w_h(x, y) = c \cdot v_h(x, y)\mu(x, y) \quad (2.7)$$

Los fluoróforos excitados comienzan a emitir fotones que son captados por las cámaras superior e inferior. En lo que sigue, se modela la detección de fotones para la cámara superior, pues para la inferior el razonamiento es análogo. Sea $p_h(x, y, \boldsymbol{\theta})$ la intensidad de fotones en la posición (x, y) que viajan en dirección $\boldsymbol{\theta} = (\cos(\theta), \sin(\theta))$ luego de haber iluminado el objeto a altura h . El proceso de fluorescencia se entiende como la propagación de fotones en distintas direcciones y es entonces modelado con una ecuación de transporte lineal, donde existe una atenuación a y una fuente fluorescente w_h , de esta forma, p_h satisface

$$\begin{aligned} \boldsymbol{\theta} \cdot \nabla_{x,y} p_h(x, y, \boldsymbol{\theta}) + a(x, y)p_h(x, y, \boldsymbol{\theta}) &= w_h(x, y), \quad \forall (x, y) \in \mathbb{R}^2, \boldsymbol{\theta} \in \mathbb{S}^1 \\ \lim_{t \rightarrow \infty} p_h((x, y) - t\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\theta}) &= 0, \quad \forall (x, y) \in \mathbb{R}^2, \boldsymbol{\theta} \in \mathbb{S}^1 \end{aligned} \quad (2.8)$$

La condición de borde plantea que no existen otras fuentes de radiación aparte de w_h . Si se supone que la fuente fluorescente w_h y la atenuación a son integrables en cada línea de \mathbb{R}^2

entonces 2.8 posee una única solución, dada por

$$p_h(x, y, \boldsymbol{\theta}) = \int_{-\infty}^0 w_h((x, y) + r\boldsymbol{\theta}) \exp\left(-\int_r^0 a((x, y) + \tau\boldsymbol{\theta}) d\tau\right) dr \quad (2.9)$$

La expresión anterior da cuenta de la intensidad de fotones detectada en la posición (x, y) moviéndose en la dirección $\boldsymbol{\theta}$ luego de iluminar a altura h . Finalmente, como las cámaras están ubicadas fuera del soporte del objeto, nos interesa la intensidad de fotones lejos del origen, específicamente, interesa considerar el número de fotones viajando a lo largo de líneas definidas como $L(s, \boldsymbol{\theta}^\perp) = \{(x, y) \in \mathbb{R}^2 : (x, y) \cdot \boldsymbol{\theta} = s\}$, siendo s la distancia de la recta al origen y θ la dirección perpendicular a la recta (ver figura 2.1). De esta forma, la intensidad de fotones a lo largo de la línea $L(s, \boldsymbol{\theta})$ se calcula como sigue:

$$\begin{aligned} p_h(s, \boldsymbol{\theta}^\perp) &= \lim_{t \rightarrow \infty} p_h(s\boldsymbol{\theta} + t\boldsymbol{\theta}^\perp, \boldsymbol{\theta}^\perp) \\ &= \lim_{t \rightarrow \infty} \int_{-\infty}^0 w_h(s\boldsymbol{\theta} + (t+r)\boldsymbol{\theta}^\perp) \exp\left(-\int_r^0 a(s\boldsymbol{\theta} + (t+\tau)\boldsymbol{\theta}^\perp) d\tau\right) dr \\ r \rightarrow t+r &= \lim_{t \rightarrow \infty} \int_{-\infty}^t w_h(s\boldsymbol{\theta} + r\boldsymbol{\theta}^\perp) \exp\left(-\int_{r-t}^0 a(s\boldsymbol{\theta} + (t+\tau)\boldsymbol{\theta}^\perp) d\tau\right) dr \\ \tau \rightarrow t+\tau &= \lim_{t \rightarrow \infty} \int_{-\infty}^t w_h(s\boldsymbol{\theta} + t\boldsymbol{\theta}^\perp) \exp\left(-\int_r^t a(s\boldsymbol{\theta} + \tau\boldsymbol{\theta}^\perp) d\tau\right) dr \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} w_h(s\boldsymbol{\theta} + r\boldsymbol{\theta}^\perp) \exp\left(-\int_r^{\infty} a(s\boldsymbol{\theta} + \tau\boldsymbol{\theta}^\perp) d\tau\right) dr \end{aligned} \quad (2.10)$$

Esta solución puede ser vista como la transformada de rayos X sobre w_h con atenuación a . Con esto en mano ya se tiene un modelo del problema, donde λ permitirá simular el ensombrecimiento por iluminación, ψ permite modelar el scattering y a modela el ensombrecimiento por atenuación, los fenómenos nombrados en el capítulo 1. En la siguiente sección se estudia el caso en que la cámara es colimada. La expresión anterior será útil en el capítulo 4 para simular el efecto de blurring en las mediciones.

2.2. Problema inverso. Cámara colimada

En el caso de que las cámaras sean colimadas, esto es, miden fotones viajando en dirección perpendicular a la cámara, y considerando $\boldsymbol{\theta}^\perp = (0, 1)$ para la cámara superior y $\boldsymbol{\theta}^\perp = (0, -1)$, las mediciones obtenidas por la cámara en el píxel s al iluminar a altura h se obtiene juntando las expresiones 2.5, 2.7 y 2.10:

$$\begin{aligned} p_h(s) &= \int_{-\infty}^{\infty} w_h(s, r) \exp\left(-\int_r^{\infty} a(s, \tau) d\tau\right) dr \\ &= c \int_{-\infty}^{\infty} \mu(s, r) v_h(s, r) \exp\left(-\int_r^{\infty} a(s, \tau) d\tau\right) dr \\ &= c \cdot \exp\left(-\int_{x_h}^s \lambda_h(\tau) d\tau\right) \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\mu(s, r) e^{-\int_r^{\infty} a(s, \tau) d\tau}}{\alpha_h(s) \sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(r-h)^2}{2\alpha_h^2(s)}\right) dr \end{aligned} \quad (2.11)$$

A continuación se define el operador de mediciones \mathcal{P} :

Definición 1 Se define el operador de mediciones \mathcal{P} que actúa sobre fuentes $\mu \in C_{pw}(\overline{\Omega}_{ad})$ dada por la expresión anterior, esto es

$$\mathcal{P} : \mu \in C_{pw}(\overline{\Omega}_{ad}) \rightarrow \mathcal{P}[\mu](s, h) := p_h(s), \quad \forall (s, h) \in \Omega_{ad}$$

En la definición Ω_{ad} es un conjunto admisible definido en la siguiente sección y $C_{pw}(\overline{\Omega}_{ad})$ denota la funciones continuas por pedazos definidas en $\overline{\Omega}_{ad}$. El objetivo ahora es mostrar la inyectividad de este operador, esto es, si dos mediciones son iguales, entonces la fuente que genera estas mediciones es la misma. Dado que el operador de mediciones es lineal con respecto a μ , bastará con mostrar que si las mediciones son 0 para todo (s, h) entonces $\mu \equiv 0$.

2.2.1. Regularidad sobre datos físicos

Recordemos que los parámetros físicos que están en juego en el proceso son la densidad de fluoróforos μ (la incógnita en el problema inverso), la atenuación λ en el proceso de iluminación, el scattering ψ y la atenuación a en el proceso de fluorescencia. En lo que sigue supondremos que $\mu, \lambda, a \in C_{pw}(\overline{\Omega})$ mientras que $\psi \in C^1(\overline{\Omega})$. Suponemos además que todas estas funciones se anulan fuera de $\overline{\Omega}$. Finalmente, hay que notar que 2.4 es solución de 2.3 sólo cuando $\psi_h > 0$, por tanto, se añade la hipótesis de que $\psi > 0$ en $\overline{\Omega}$. La regularidad del borde del conjunto Ω se explica en la siguiente sección.

2.2.2. Conjunto admisible Ω_{ad}

Como se comentó antes, 2.4 es solución de 2.3 sólo cuando $\psi_h > 0$, por lo que el modelo de la fase de iluminación no es válido en la medida que el láser sale de Ω (donde ψ se anula). De esta forma la medición en el píxel s al iluminar a altura h dada por la expresión $p_h(s)$ en 2.11 cobra sentido en la medida que $[x_h, s] \times \{h\} \subset \overline{\Omega}$ (recordemos que para $h \in [-y_1, y_1]$ se define $x_h := \inf\{x : (x, h) \in \Omega\}$). Este punto motiva las siguientes definiciones (ver 2.2 como referencia):

Definición 2 Para $s \in [0, s_1]$ se definen el siguiente conjunto y valor:

$$\begin{aligned} Y_s &= \{h \in [-y_1, y_1] : x_h < s\} \\ s^- &= \inf\{s : Y_s \neq \emptyset\} \end{aligned}$$

Intuitivamente el valor s^- denota la coordenada x del punto del borde más cercano al eje y . Notar que Y_s siempre es un abierto y si $s < r$ entonces $Y_s \subset Y_r$. Cabe destacar también que es posible que Y_s sea conjunto disconexo y, más aún, puede ocurrir que Y_s ni siquiera esté completamente contenido en Ω . Este último punto motiva la siguiente definición:

Definición 3 Se dice que un punto $s \in [s^-, s_1]$ es *admisible* si $(x_h, s) \times \{h\} \subset \Omega$ para todo $h \in Y_s$. Más aún, se define el valor s^+ como el supremo sobre los s admisibles.

Intuitivamente, s^+ corresponde a la coordenada x del punto del borde que cumple con estar más cercano al eje y y cuya recta tangente al borde sea paralela al eje x .

Definición 4 Para $s \in [s^-, s^+]$ se definen los valores $\underline{y}(s) := \inf(Y_s)$ e $\bar{y}(s) := \sup(Y_s)$. Se definen también $y^- := \underline{y}(s^+)$, $y^+ := \bar{y}(s^-)$.

Con esto en mano ya es posible definir el conjunto Ω_{ad}

Definición 5 Se define la sección admisible de Ω como $\Omega_{ad} := \{(x, y) \in \Omega : x < s^+\}$.

Definición 6 Se define la función $\gamma : Y_{s^+} \rightarrow [0, s^+]$ como $\gamma(h) = x_h$. Esta función cumple con

$$\Omega_{ad} = \{(x, y) : \gamma(y) < x < s^+\}$$

Para evitar casos patológicos, consideramos Ω un conjunto convexo, en cuyo caso es posible orientar el objeto de forma que la tangente a los puntos (s^+, y^-) y (s^+, y^+) es paralela al eje x . El ejemplo más simple es el del círculo mostrado en la figura 2.2.

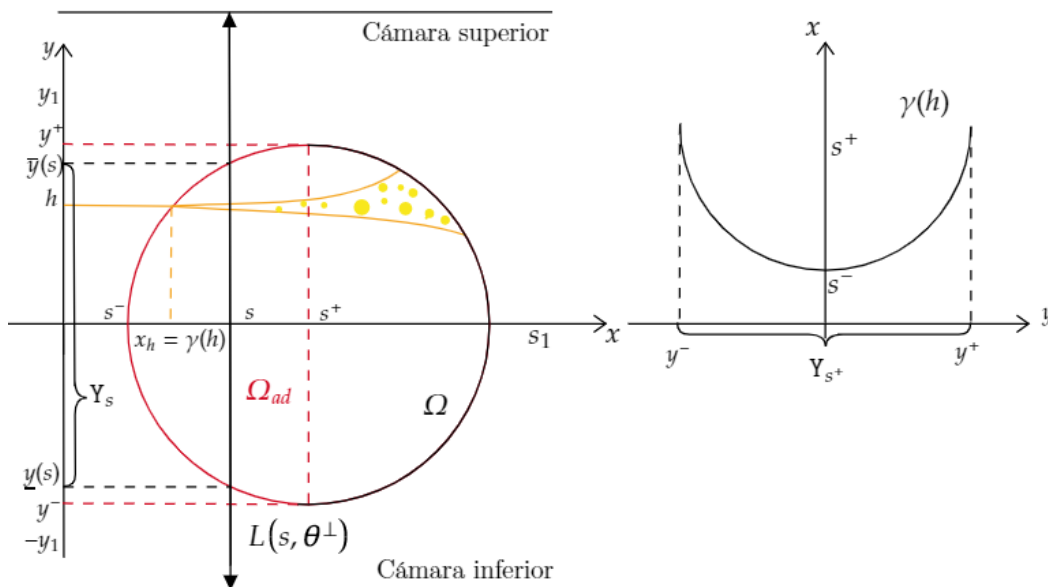


Figura 2.2: Esquema de los parámetros definidos.

Finalmente, definimos el tipo los dominios admisibles con los que se trabajará en lo que sigue:

Definición 7 Se dice que Ω es *admissible* si satisface $\Omega = \Omega_{ad}$, $\gamma \in C^1(Y_{s^+})$ y $\gamma'(y(s)) < 0, \forall s \in (s^-, s^+)$.

2.2.3. Inyectividad del operador de mediciones \mathcal{P}

Como fue mencionado anteriormente, en lo que sigue se asume que $\Omega = \Omega_{ad}$, $\mu, \lambda, a \in C_{pw}(\bar{\Omega})$, $\psi \in C^1(\bar{\Omega})$, $\psi > 0$ en $\bar{\Omega}$. El problema inverso, consiste en determinar la fuente μ a

partir de las mediciones $\mathcal{P}[\mu]$, es decir, en adelante se estudia la invertibilidad del operador \mathcal{P} . En lo que sigue se muestra que este operador es inyectivo, esto es, cada medición queda determinada unívocamente por la fuente μ que la produce. Se asume también que los otros parámetros físicos λ, ψ, a son conocidos. El objetivo a continuación es demostrar el siguiente teorema:

Teorema 1 Sea $s \in (s^-, s^+)$ fijo. Si $\mathcal{P}[\mu](s, h) = 0$ para todo $h \in Y_s$, entonces $\mu(s, y) = 0$ para todo $y \in Y_s$.

Observación 2 Dada la linealidad del operador \mathcal{P} con respecto a μ , el teorema anterior es equivalente a decir que \mathcal{P} es inyectivo.

Con el objetivo de mostrar el teorema, recordemos primero que por 2.11

$$\mathcal{P}[\mu](s, h) = c \cdot \exp\left(-\int_{\gamma(h)}^s \lambda_h(\tau) d\tau\right) \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\mu(s, r) e^{-\int_r^{\infty} a(s, \tau) d\tau}}{\sqrt{2\pi\alpha_h^2(s)}} \exp\left(-\frac{(r-h)^2}{2\alpha_h^2(s)}\right) dr$$

con $\alpha_h^2(s) = \int_{\gamma(h)}^s (s-\tau)^2 \psi_h(\tau) d\tau$. Dado que λ se asume conocido, entonces es posible dividir por la exponencial de atenuación de forma que al lado izquierdo quedan términos conocidos y al lado derecho queda la fuente μ convolucionada con cierto kernel. A continuación se fija $s \in (s^-, s^+)$ y se definen las siguientes funciones para ver el lado derecho como la solución a la ecuación de calor en \mathbb{R} :

$$\begin{aligned} \sigma(h) &:= \frac{1}{2}\alpha_h^2(s) = \frac{1}{2} \int_{\gamma(h)}^s (s-\tau)^2 \psi(\tau, h) d\tau \\ f(y) &:= \mu(s, y) \exp\left(-\int_y^{\infty} a(s, \tau) d\tau\right) \\ g(h) &:= \frac{1}{c} \mathcal{P}[\mu](s, h) \exp\left(\int_{\gamma(h)}^s \lambda_h(\tau) d\tau\right) \end{aligned} \tag{2.12}$$

Con esto en mano, se tiene la siguiente igualdad:

$$g(h) = \int_{\mathbb{R}} \frac{f(r)}{\sqrt{4\pi\sigma(h)}} \exp\left(-\frac{(r-h)^2}{4\sigma(h)}\right), \quad \forall h \in Y_s$$

Si consideramos la siguiente ecuación

$$\begin{cases} u_t - u_{yy} = 0, & (y, t) \in \mathbb{R} \times (0, +\infty), \\ u(y, 0) = f(y), & \text{si } y \in Y_s, \\ u(y, 0) = 0, & \text{si } y \notin Y_s, \\ \lim_{|y| \rightarrow \infty} u(y, t) = 0, & \forall t > 0 \end{cases} \tag{2.13}$$

entonces

$$u(y, t) = \int_{\mathbb{R}} \frac{f(r)}{\sqrt{4\pi t}} \exp\left(-\frac{(y-r)^2}{4t}\right) dr$$

Finalmente, haciendo que y juegue el rol de altura de iluminación y σ el rol de tiempo, entonces si se evalúa esta solución en la curva $\Gamma := \{(y, \sigma(y)) : y \in Y_s\} \cup \{(y, 0) : y \notin Y_s\} \subset \mathbb{R} \times [0, +\infty)$ se tiene la siguiente igualdad:

$$u(y, \sigma(y)) = \int_{\mathbb{R}} \frac{f(r)}{\sqrt{4\pi\sigma(y)}} \exp\left(-\frac{(y-r)^2}{4\sigma(y)}\right) dr = g(y), \quad \forall y \in Y_s$$

En lo que sigue, la altura de iluminación se describe con la variable y en vez de h . Lo que esta expresión nos dice es que las mediciones al iluminar a altura y se corresponden con la solución de la ecuación de calor en el punto y y en un tiempo $\sigma(y)$ que depende de y . Dado que la hipótesis del teorema es que las mediciones se anulan para todo $y \in Y_s$ entonces, la expresión anterior dice que la solución u de la ecuación 2.13 se anula sobre la curva Γ . Con esto, la demostración del teorema se reduce a probar lo siguiente:

$$u|_{\Gamma} \equiv 0 \Rightarrow u(y, 0) \equiv 0, \forall y \in Y_s$$

Para probar lo anterior es necesario que Γ cumpla ciertas propiedades. Dado que la curva Γ se define a partir de la función σ , se muestran propiedades que cumple esta función:

Proposición 1 Recordando que $\psi > 0$ en Ω , $\psi \in C^1(\bar{\Omega})$, entonces σ cumple las siguientes propiedades:

- i) $\sigma : Y_s \rightarrow \mathbb{R}$ es de clase C^1 ,
- ii) $\sigma(y) = 0$ si y sólo si $y \in \partial Y_s$,
- iii) si $\sigma(y) = 0$ entonces $\sigma'(y) = 0$ y
- iv) existe un $\xi > 0$ tal que $\sigma'(y) > 0$ para todo $y \in (\underline{y}(s), \underline{y}(s) + \xi)$.

DEMOSTRACIÓN. En primer lugar, un cálculo directo implica que

$$\sigma'(y) = -\frac{1}{2}\gamma'(y)(s - \gamma(y))^2\psi(\gamma(y), y) + \frac{1}{2} \int_{\gamma(y)}^s (s - \tau)^2 \frac{\partial\psi}{\partial y}(\tau, y) d\tau \quad (2.14)$$

Como $\gamma \in C^1(Y_{s+})$ y $\psi \in C^1(\bar{\Omega})$ la proposición i) queda mostrada directamente. Por otro lado, notamos que si $y \in \partial Y_s$ entonces $\gamma(y) = s$, lo que sumado con que $\psi > 0$ permite concluir ii) y iii). Finalmente, para probar iv), sean $m = \inf_{(x,y) \in \bar{\Omega}} |\psi(x, y)| > 0$ y $M = \sup_{(x,y) \in \bar{\Omega}} |\partial\psi/\partial y(x, y)| > 0$, entonces 2.14 implica que

$$\begin{aligned} \frac{2\sigma'(y)}{(s - \gamma(y))^2} &= -\gamma'(y)\psi(\gamma(y), y) + \frac{1}{(s - \gamma(y))^2} \int_{\gamma(y)}^s (s - \tau)^2 \frac{\partial\psi}{\partial y}(\tau, y) d\tau \\ &\geq -\gamma'(y)m + \frac{M}{(s - \gamma(y))^2} \int_{\gamma(y)}^s (s - \tau)^2 d\tau \\ &= -\gamma'(y)m - \frac{1}{3}(s - \gamma(y))M \xrightarrow{y \rightarrow \underline{y}(s)} -\gamma'(\underline{y}(s))m \end{aligned}$$

Recordando que $\gamma'(\underline{y}(s)) < 0$ por ser Ω admisible, entonces existe $\xi > 0$ tal que $\sigma'(y) > 0$ para $y \in (\underline{y}(s), \underline{y}(s) + \xi]$. \square

Con todo esto en mano, ya es posible demostrar el teorema 1, para lo cual se muestra el siguiente resultado de unicidad para la ecuación de calor:

Teorema 2 Sea $\sigma \in C_c^1(\mathbb{R})$ y sea $\Gamma = \{(y, t) : t = \sigma(y)\} \subset \mathbb{R} \times (0, +\infty)$. Sean $\underline{y} := \inf(\text{supp}(\sigma))$ y $\bar{y} := \sup(\text{supp}(\sigma))$. Supongamos que existe $\xi > 0$ tal que $\sigma'(y) > 0$ en $(\underline{y}, \underline{y} + \xi)$. Sea u solución a la ecuación

$$\begin{cases} u_t - u_{yy} = 0, & (y, t) \in \mathbb{R} \times (0, +\infty) \\ u(y, t) \rightarrow 0, & \text{cuando } |y| \rightarrow \infty, \forall t > 0 \end{cases}$$

tal que $\text{supp}(u(\cdot, 0)) \subset \text{supp}(\sigma)$ y $u|_{\Gamma} \equiv 0$. Entonces $u \equiv 0$ en todo $\mathbb{R} \times (0, +\infty)$. En particular $u(y, 0) = \lim_{t \rightarrow 0^+} u(y, t) = 0, \forall y \in \mathbb{R}$.

DEMOSTRACIÓN. Sea $T = \sigma(\underline{y} + \xi)$. Dado que la derivada de σ es positiva en $(\underline{y}, \underline{y} + \xi)$, entonces existe su inversa $\rho(t) := \sigma^{-1}(t) \in C^1(0, T) \cap C[0, T]$. Así, $\rho(T) = \underline{y} + \xi$ y $\rho(0) = \underline{y}$, de donde es posible parametrizar la curva Γ en la zona derecha a $(\underline{y}, 0)$ como $\{(\rho(t), t) : 0 \leq t \leq T\}$ como se muestra en la figura 2.3.

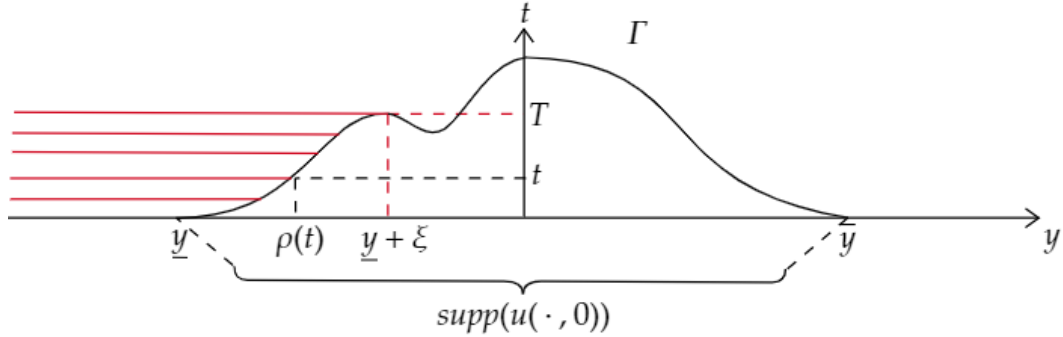


Figura 2.3: Curva Γ definida a partir de la función σ . La función ρ es la inversa de σ en $(\underline{y}, \underline{y} + \xi)$

A continuación se define la siguiente función que mide la energía de u a la izquierda de la curva Γ :

$$I(t) := \frac{1}{2} \int_{-\infty}^{\rho(t)} |u(y, t)|^2 dy, \quad t \in [0, T]$$

Derivando la expresión anterior anterior para $t \in (0, T)$ queda

$$\begin{aligned} \frac{dI}{dt}(t) &= \frac{1}{2} \underbrace{|u(\rho(t), t)|^2}_{=0, \text{ pues } u|_{\Gamma} \equiv 0} \frac{d\rho}{dt}(t) + \int_{-\infty}^{\rho(t)} u(y, t) u_t(y, t) dy \\ (u_t = u_{yy}) &= \int_{-\infty}^{\rho(t)} u(y, t) u_{yy}(y, t) dy \\ (\text{IPP}) &= \underbrace{u(\cdot, t) u_y(\cdot, t)}_{=0} \Big|_{-\infty}^{\rho(t)} - \int_{-\infty}^{\rho(t)} |u_y(y, t)|^2 dy \end{aligned}$$

Finalmente se concluye que

$$\frac{dI}{dt}(t) = - \int_{-\infty}^{\rho(t)} |u_y(y, t)|^2 dy \leq 0, \quad \forall t \in [0, T)$$

lo que implica que $I(t)$ es una función decreciente. Por otro lado $\text{supp}(u(\cdot, 0)) \subset \text{supp}(\sigma)$, por tanto $I(0) = 0$, lo que sumado a que $I(t) \geq 0$ para todo $t \in [0, T)$ implica que

$$u(y, t) = 0, \quad \forall t \in [0, T), \forall y < \rho(t)$$

Con esto, la solución u se anula en un abierto, y por continuación única para ecuaciones parabólicas [28] se concluye que u se anula en todo $\mathbb{R} \times (0, +\infty)$ con lo que $u(\cdot, 0) \equiv 0$. Otra forma de ver esto es recordando que para t_0 fijo, la función $y \rightarrow u(y, t_0)$ es analítica (más aún, el semigrupo de calor se puede extender a un semigrupo holomorfo en el plano $\text{Re}(z) > 0$ como se muestra en [10], volumen 5, ch. XVII, § 6, proposición 1), de donde se concluye que $u(y, t_0) = 0$ para todo $y \in \mathbb{R}$. Así, $u \equiv 0$ en $\mathbb{R} \times (0, T)$ y por tanto la condición inicial es también nula. \square

Esto concluye la inyectividad del operador de mediciones \mathcal{P} .

2.3. Simulaciones numéricas del problema directo

Para finalizar este capítulo, se muestran simulaciones del problema directo en 2D y se analizan cómo afectan los distintos parámetros físicos en las mediciones obtenidas. En particular, interesa observar tres fenómenos modificando convenientemente la atenuación de iluminación λ , el scattering ψ y la atenuación de fluorescencia a . Estos fenómenos son el ensombrecimiento durante la fase de iluminación, el scattering durante la misma fase y el ensombrecimiento durante la fase de fluorescencia. Los resultados numéricos que se muestran son simulados usando Python, en particular, la paquetería Tensorflow, lo cual será útil en el capítulo 4 donde se trabaja la construcción de una red neuronal para la solución del problema inverso.

A continuación se muestra la fuente μ simulada:

Es importante destacar que se toma una fuente μ que vale 0 en las cercanías de $\partial\Omega$ debido a un problema que surge al considerar la estabilidad del problema. Esto quedará claro en el capítulo 3, teorema 7. Se considera una discretización de $N = 256$ tanto en el eje x como en el eje y y la intensidad de las partículas fluorescentes fue simulada de forma aleatoria con valores uniformemente distribuidos entre 0 y 1. Los otros parámetros físicos se consideran constantes, y con soporte en Ω (es decir, tienen un valor constante dentro del círculo naranja en la figura 2.4 y 0 fuera de este), específicamente se escoge:

- $\lambda \equiv 0,1$
- $\psi \equiv 0,004$
- $a \equiv 0,7$

Con estos valores, al iluminar altura h por la izquierda se forman las imágenes v_h y w_h descritas en 2.5 y 2.7 (usando $c = 1$ para esta última). Los resultados obtenidos al iluminar por izquierda y por derecha se muestran en las figuras 2.5 y 2.6 respectivamente.

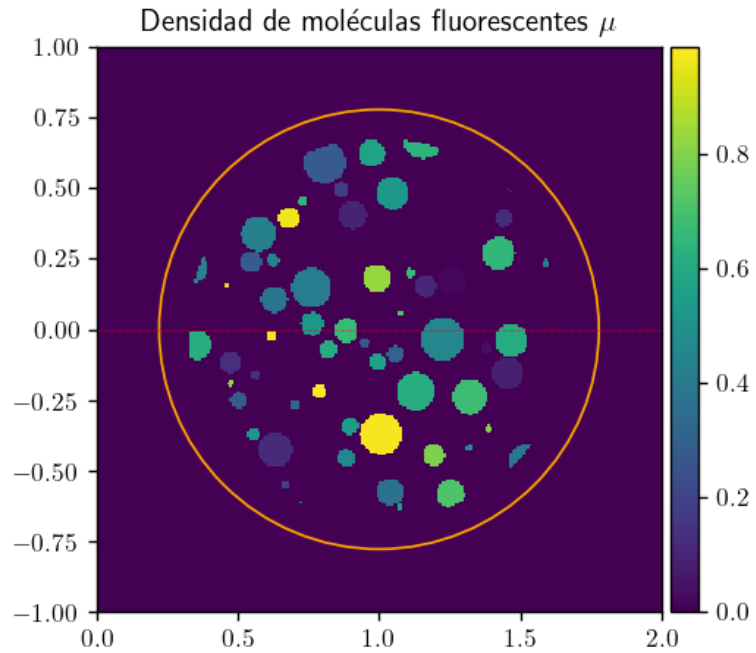


Figura 2.4: Fuente μ . Incógnita del problema inverso. La línea roja punteada indica la altura $y = 0,004$. En naranja se destaca el borde del dominio Ω .

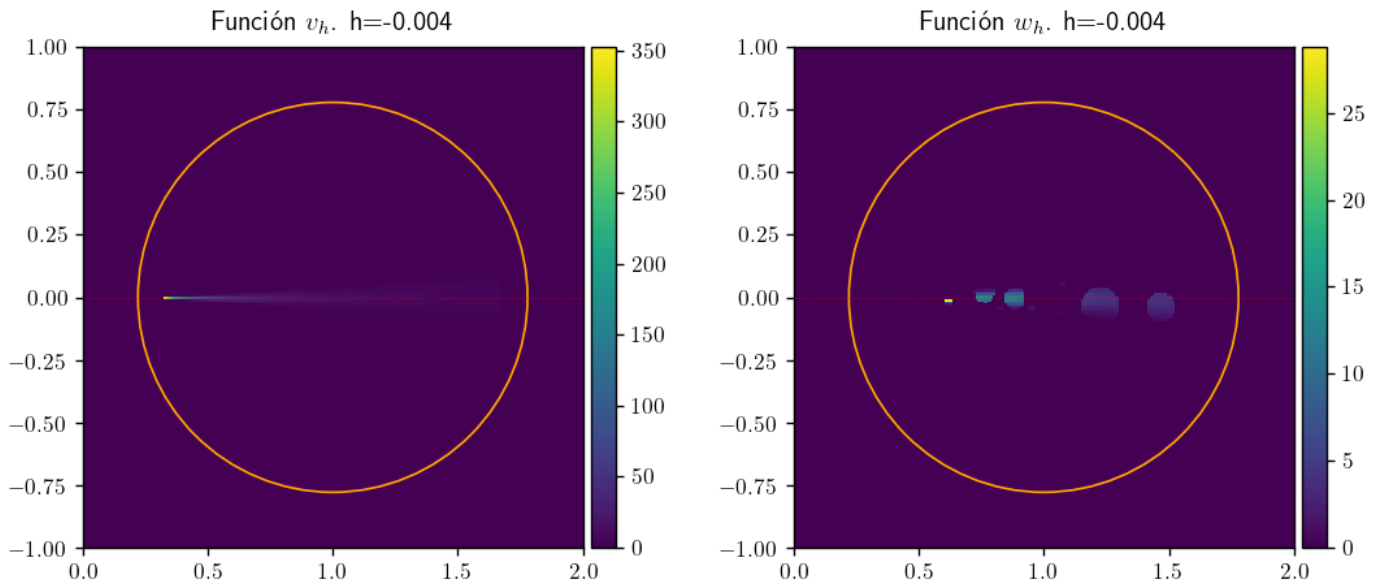


Figura 2.5: Izquierda: Función v_h , resultante del proceso de iluminación por izquierda a altura $h = -0,004$. Derecha: Función w_h construida a partir de v_h . La línea roja punteada indica la altura de iluminación.

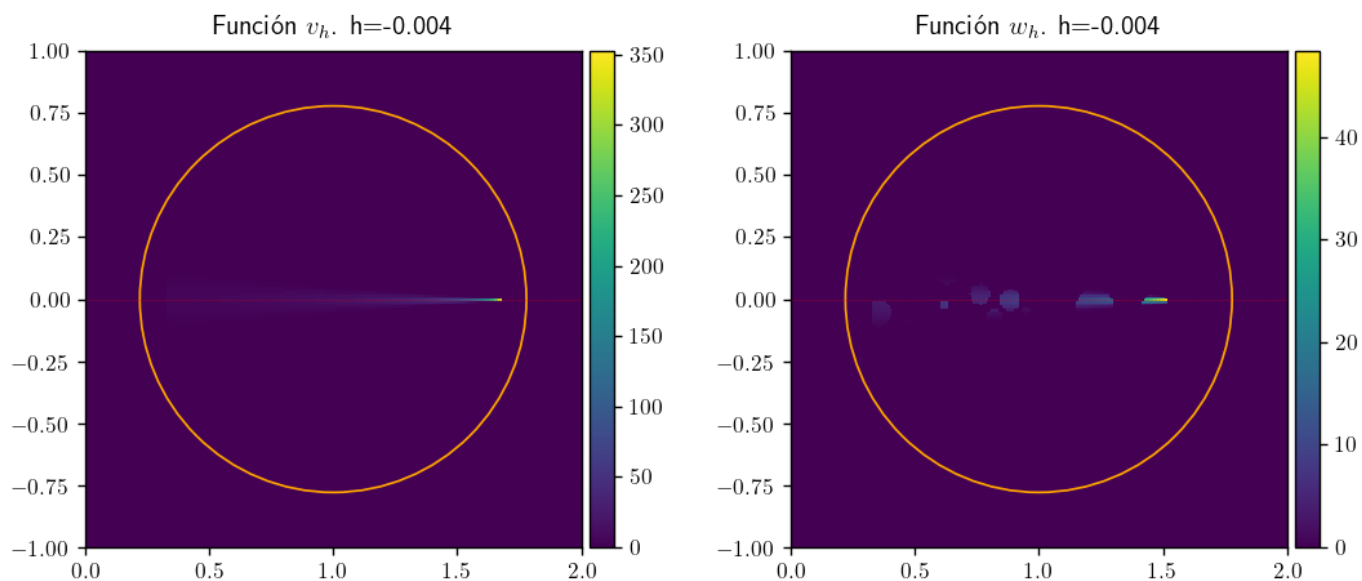


Figura 2.6: Izquierda: Función v_h , resultante del proceso de iluminación por derecha a altura $h = -0,004$. Derecha: Función w_h construida a partir de v_h . La línea roja punteada indica la altura de iluminación.

Se recuerda que $v_h(x, y)$ y $\alpha_h^2(x)$ tiene la siguiente forma:

$$v_h(x, y) = \exp\left(-\int_{\gamma(h)}^x \lambda_h(\tau) d\tau\right) \frac{1}{\alpha_h(x)\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(y-h)^2}{2\alpha_h^2(x)}\right), \quad \alpha_h^2(x) = \int_{\gamma(h)}^x (x-\tau)^2 \psi_h(\tau) d\tau$$

Dados los bajos valores que toma α_h^2 cuando x es cercano a $\gamma(h)$, cerca de $\partial\Omega$ la imagen v_h toma valores muy grandes, lo cual motiva mostrar la imagen v_h alejada del borde y así apreciar el efecto de apertura por scattering. Esto cobra aún más sentido si consideramos que la imagen que se proyectará finalmente es w_h , la que es construida como la multiplicación de v_h con μ y esta última está efectivamente lejos del borde.

Como bien se puede observar, el láser se abre a medida que entra en el objeto como efecto del scattering como se comentó en la observación 1. Además, debido a la exponencial de atenuación de iluminación se observa un ensombrecimiento de izquierda a derecha cuando se ilumina por izquierda y viceversa al iluminar por derecha. Estos dos fenómenos explican que las observaciones finales se vean mejor por el lado izquierdo al iluminar por izquierda y por el lado derecho al iluminar por derecha.

Posterior al proceso de iluminación viene el proceso de fluorescencia o proyección, donde la imagen w_h se proyecta sobre las cámaras superior e inferior de acuerdo a la expresión p_h en 2.11. Los perfiles obtenidos se muestran en la figura 2.7.

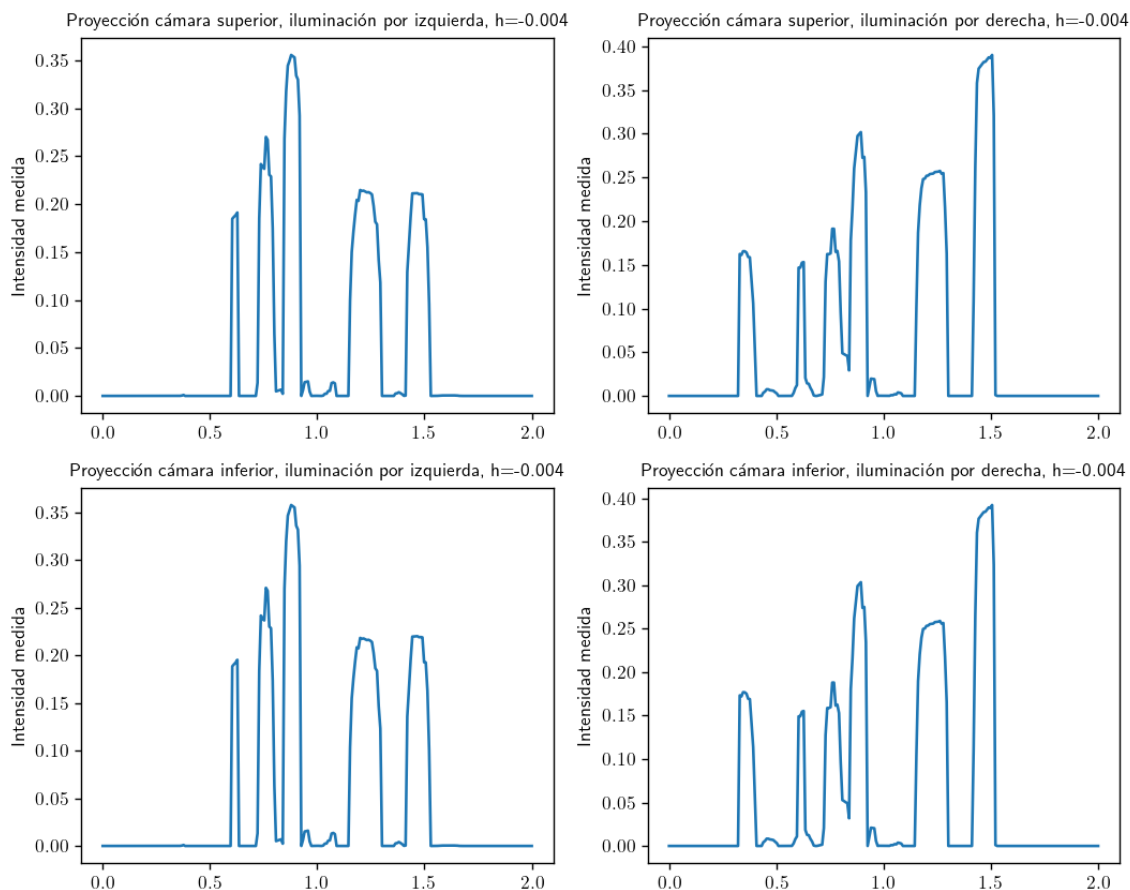


Figura 2.7: Perfiles obtenidos por cámara superior e inferior al iluminar por izquierda y derecha con un beam a altura $h = 0,004$. Como la distancia entre la altura de iluminación y ambas cámaras es similar, no hay mucha diferencia entre los perfiles formados por ambas cámaras al iluminar por el mismo lado.

Debido a la exponencial de atenuación de fluorescencia en 2.11 se espera obtener mayor intensidad en el perfil mientras más cercana sea la altura de iluminación a la cámara sobre la que se proyecta y, por tanto, la cámara superior obtiene mejor la información para las estructuras cercanas a ella y lo mismo para la cámara inferior. En la figura 2.7 la altura de iluminación está ubicada casi a la misma distancia de ambas cámaras, razón por la que este fenómeno no se observa en estos perfiles. Ahora bien, al iluminar a altura $h = 0,373$, se espera observar más intensidad en la cámara superior que en la inferior tanto al iluminar por izquierda como por derecha. Esto se puede observar en la figura 2.8.

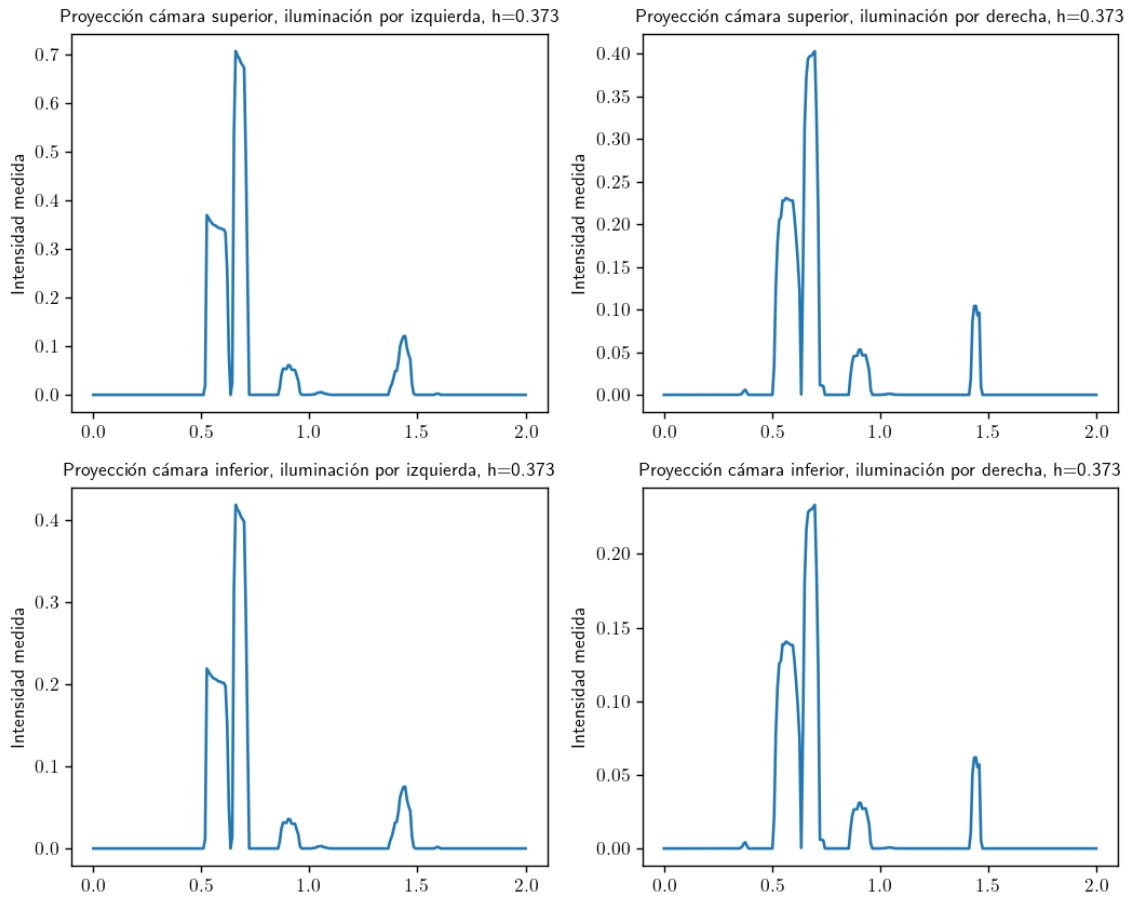


Figura 2.8: Perfiles obtenidos por cámara superior e inferior al iluminar por izquierda y derecha con un beam a altura $h = 0,373$. Como la distancia entre la altura de iluminación y la cámara superior es menor que la que hay con la cámara inferior, se ven diferencias entre los perfiles formados por ambas cámaras al iluminar por el mismo lado.

Para formar la imagen final, se debe iluminar el resto de las alturas deseadas apilando los perfiles obtenidos de acuerdo a la altura de iluminación. A modo de ejemplo, el perfil mostrado en la figura 2.7 da los valores de la imagen final en la fila asociada a la altura $h = 0,004$. En la figura 2.9 se observan las mediciones finales obtenidas por el modelo. Con estas figuras es fácil notar lo que se comentó previamente: al iluminar por izquierda se ven mejor las estructuras del lado izquierdo y lo mismo para el lado derecho, mientras que las proyecciones sobre la cámara superior ve mejor las estructuras cercanas a esta cámara y lo mismo para la cámara inferior.

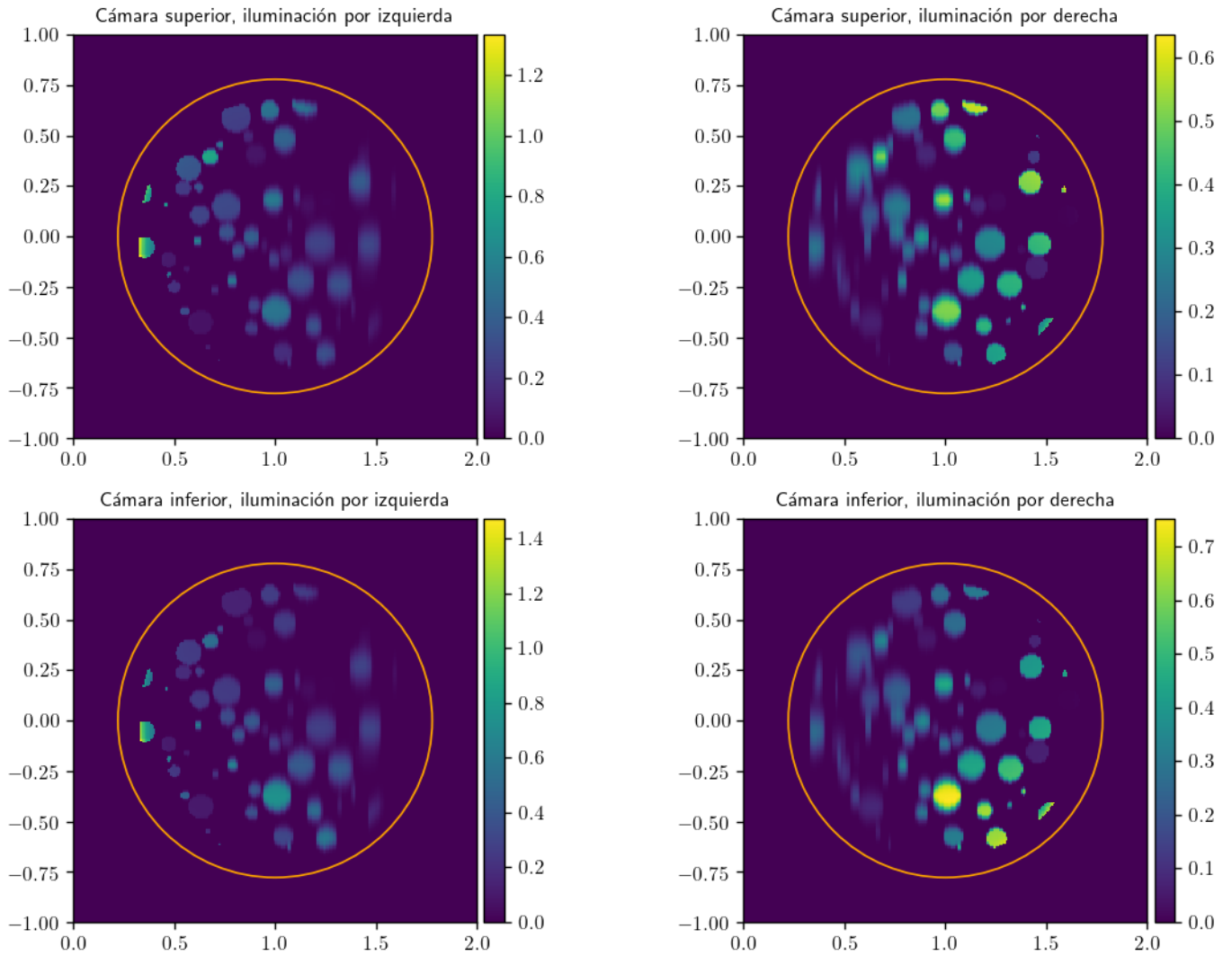


Figura 2.9: Mediciones finales obtenidas para $\lambda \equiv 0,1$, $\psi \equiv 0,004$, $a \equiv 1$.

Así, el problema inverso planteado consiste en recuperar la imagen μ en 2.4 a partir de las 4 mediciones de la figura 2.9.

Es posible modificar los valores de las funciones λ , ψ y a para observar mejor los fenómenos que ocurren. A modo de ejemplo se prueban los siguientes parámetros:

- $\lambda \equiv 3$, $\psi \equiv 0,004$, $a \equiv 0,7$. Con esta configuración se espera aumentar el efecto de ensombrecimiento en fase de iluminación: al aumentar la atenuación durante el proceso de iluminación ocurre que las estructuras que primero ilumina el haz de luz ensombrecen las que vienen después. Ver figura 2.10.

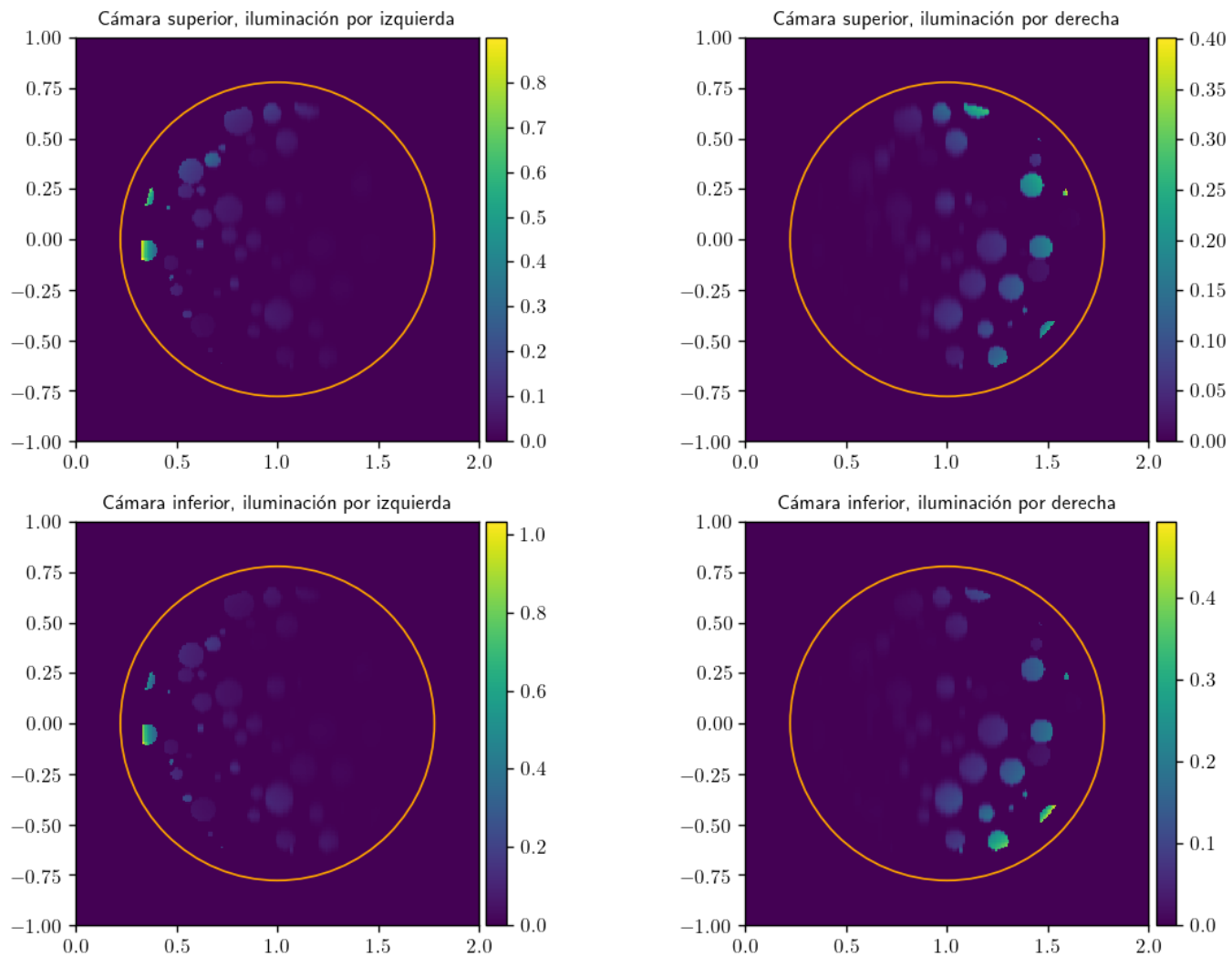


Figura 2.10: Mediciones obtenidas para una atenuación de iluminación λ muy grande. Se aprecia el ensombrecimiento en fase de iluminación.

- $\lambda \equiv 0,1, \psi \equiv 0,1, a \equiv 0,7$. Con esta configuración se espera aumentar el efecto de scattering en fase de iluminación: al aumentar el scattering durante el proceso de iluminación la función v_h se abre mucho al atravesar el objeto generando una imagen final mucho más ruidosa. Ver figura 2.11

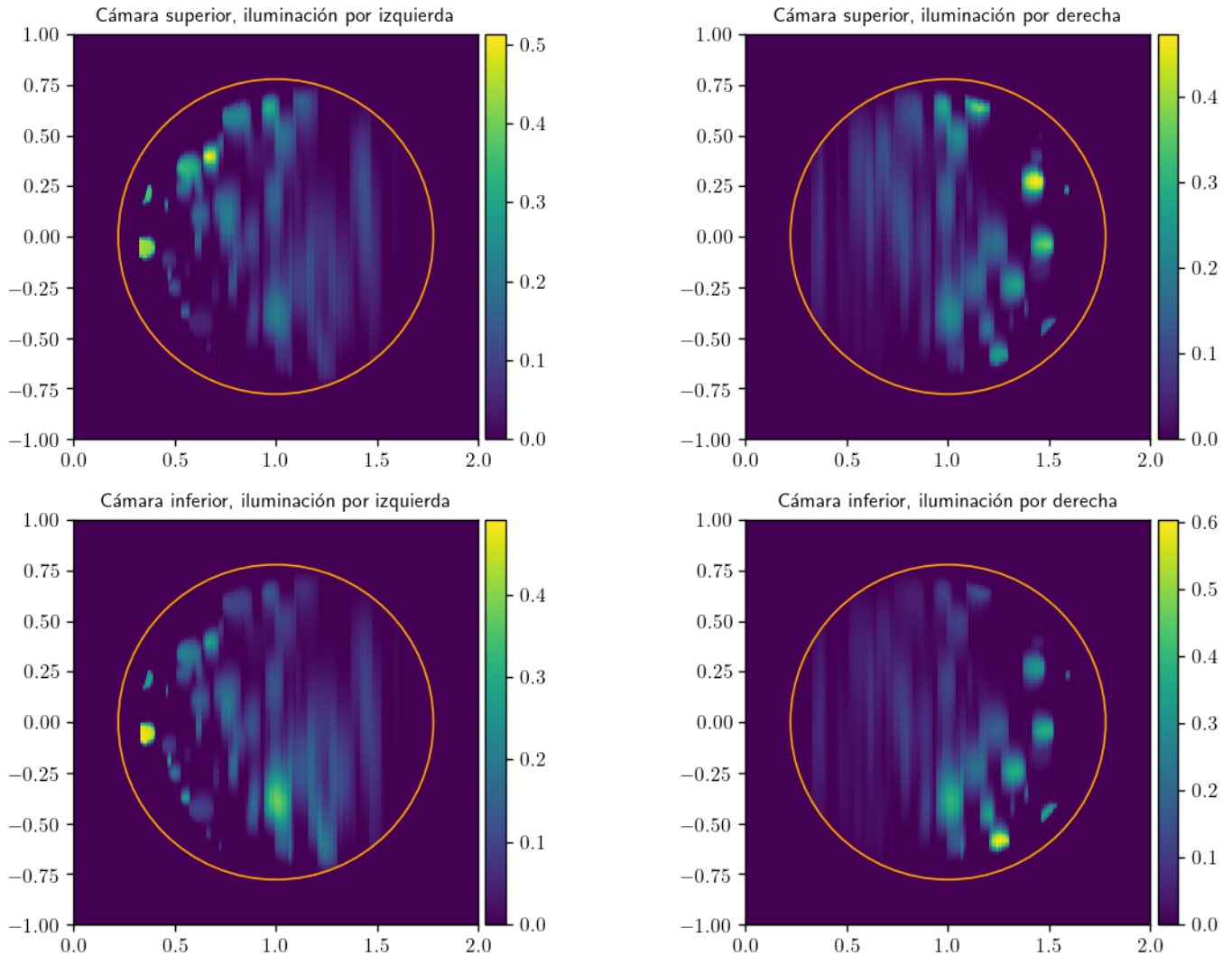


Figura 2.11: Mediciones obtenidas para una scattering ψ muy grande. Se observa una imagen mucho más ruidosa.

- $\lambda \equiv 0,1, \psi \equiv 0,004, a \equiv 3$. Con esta configuración se espera aumentar el efecto de ensombrecimiento en fase de fluorescencia: al aumentar la atenuación durante este proceso, las estructuras se verán mientras más cercas estén de la cámara respectiva. Ver figura 2.12.

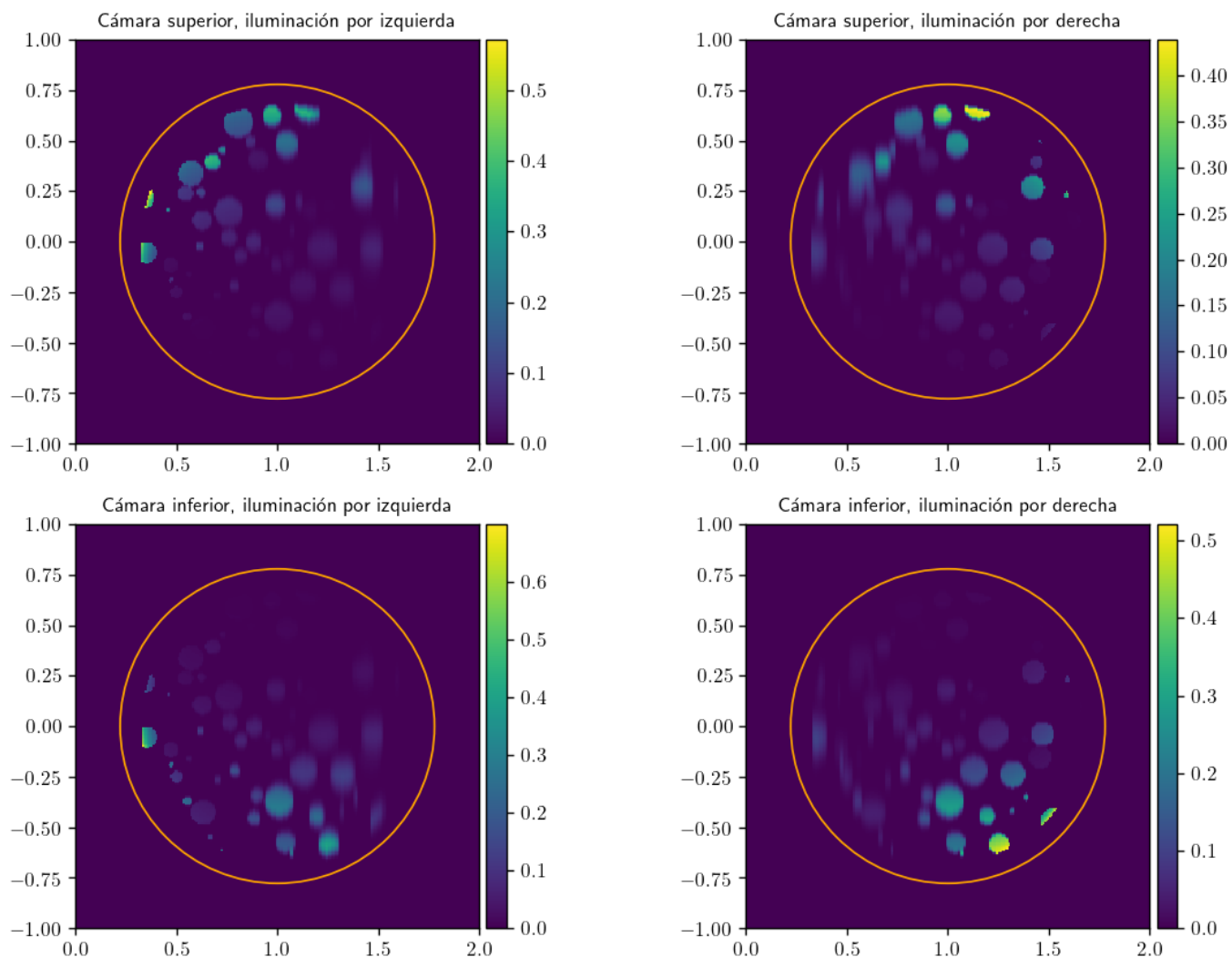


Figura 2.12: Mediciones obtenidas para una atenuación de fluorescencia a muy grande. Se observa el ensombrecimiento en fase de fluorescencia.

Para finalizar este capítulo, se ven las mediciones obtenidas para un valor de s fijo, esto es, $p(s, \cdot)$ y se compara con los valores de la misma columna de la fuente, $\mu(s, \cdot)$, y con $\mu(s, \cdot)\exp(-\int_y^\infty a(s, \tau)d\tau)$. Lo anterior se estudia con la idea de verificar la relación entre las mediciones con la solución de la ecuación de calor con condición inicial $\mu(s, \cdot)\exp(-\int_\cdot^\infty a(s, \tau)d\tau)$ dada en 2.12 y 2.13.

En la figura 2.13 se comparan las señales obtenidas para $s = 1,004$. Dada la exponencial de atenuación es de esperar que al condición inicial sea menor que la fuente.

Por otro lado, se recuerda que la medición obtenida (la curva en verde) corresponde a la solución de la ecuación de calor en la curva Γ que a su vez se construye a partir de la función

σ . La curva anterior se representa en la figura 2.14. Además, se usa la medición obtenida por la cámara superior al iluminar por izquierda mostrada en la figura 2.9.

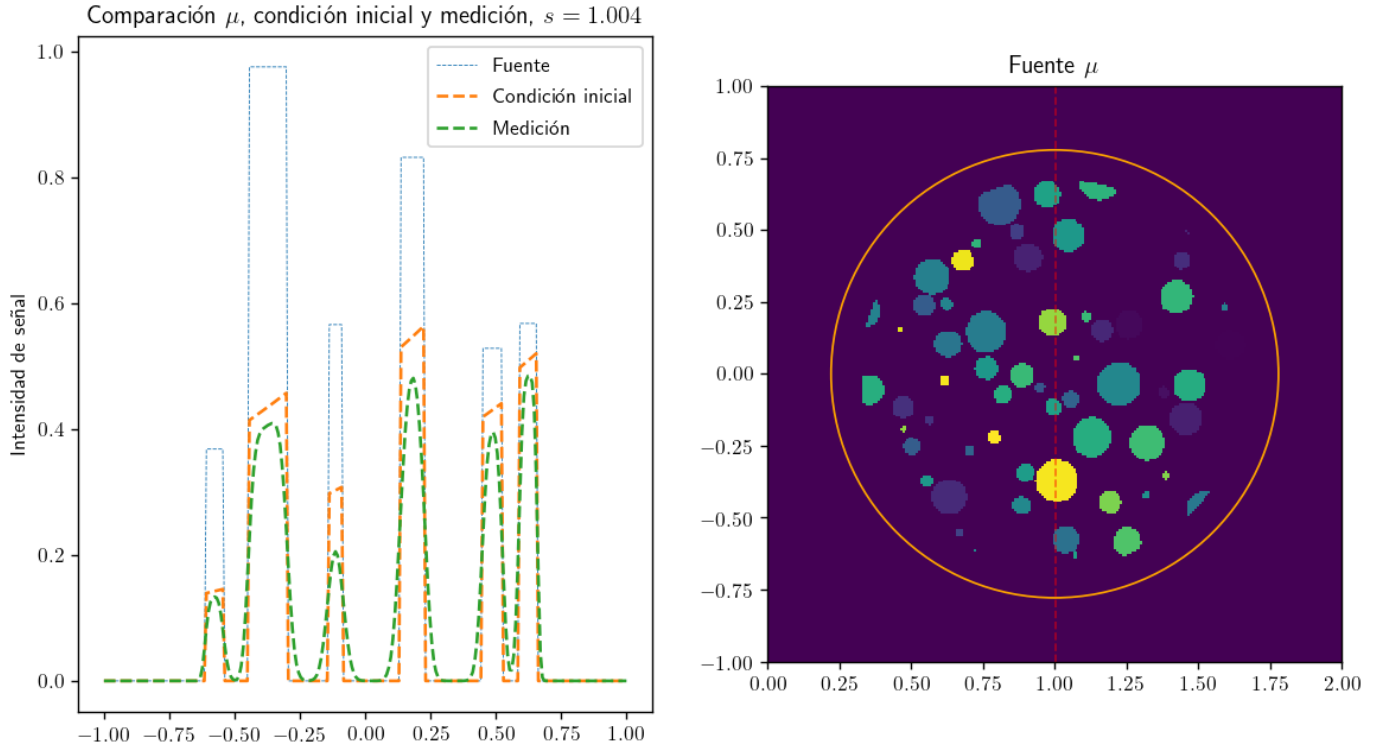


Figura 2.13: Izquierda: gráfica para comparar las señales $\mu(s, \cdot)$, $\mu(s, \cdot)\exp(-\int_{-\infty}^{\infty} a(s, \tau)d\tau)$ y $p(s, \cdot)$ para $s = 1,004$. Derecha: fuente μ con línea punteada indicando la columna $s = 1,004$ en cuestión.

Como bien se puede observar, mientras más grande es σ , más difiere la medición de la condición inicial en la figura 2.13, pues σ juega el rol de tiempo al ver la medición como la solución de la ecuación de calor. De la misma forma, la medición resulta similar a la condición inicial en las zonas donde σ es pequeño.

Para finalizar, dado que se consideran los parámetros c (en la definición de w_h , ver 2.7) y λ conocidos, al pasarlos dividiendo en 2.11 se obtiene la relación

$$\frac{1}{c}p_h(s) \cdot \exp\left(\int_{x_h}^s \lambda_h(\tau)d\tau\right) = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\mu(s, r)e^{-\int_r^{\infty} a(s, \tau)d\tau}}{\alpha_h(s)\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(r-h)^2}{2\alpha_h^2(s)}\right) dr$$

Al lado izquierdo obtenemos lo que es conocido y al lado derecho se obtiene el operador que actúa sobre la incógnita μ . En la figura 2.15 se comparan ambas señales, de forma que el problema inverso consiste en recuperar la señal μ a partir de la información conocida.

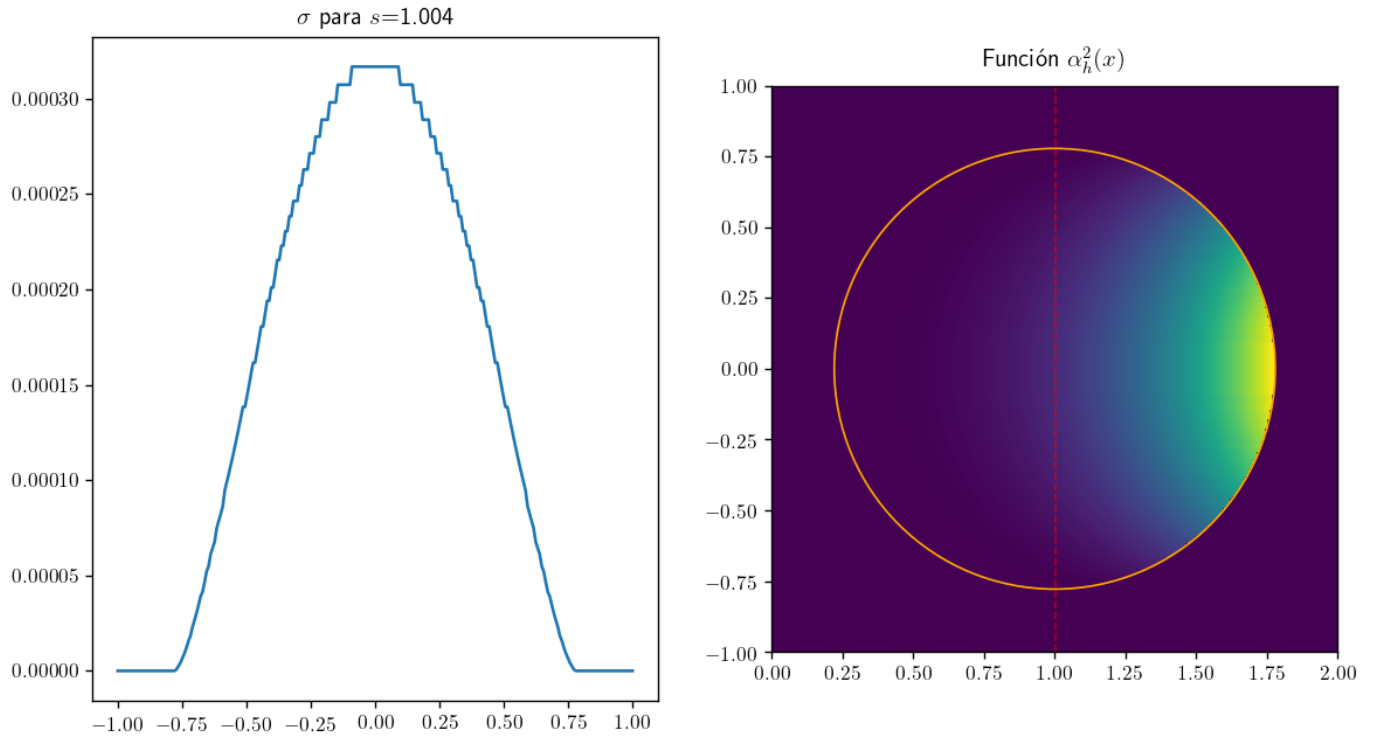


Figura 2.14: Izquierda: función σ . En las zonas donde es más grande, más distinta es la medición de la condición inicial. Comparar con 2.3. Derecha: función $\alpha_h^2(x)$ para todos los valores de h y x , destacando con la línea roja punteada la columna de interés.

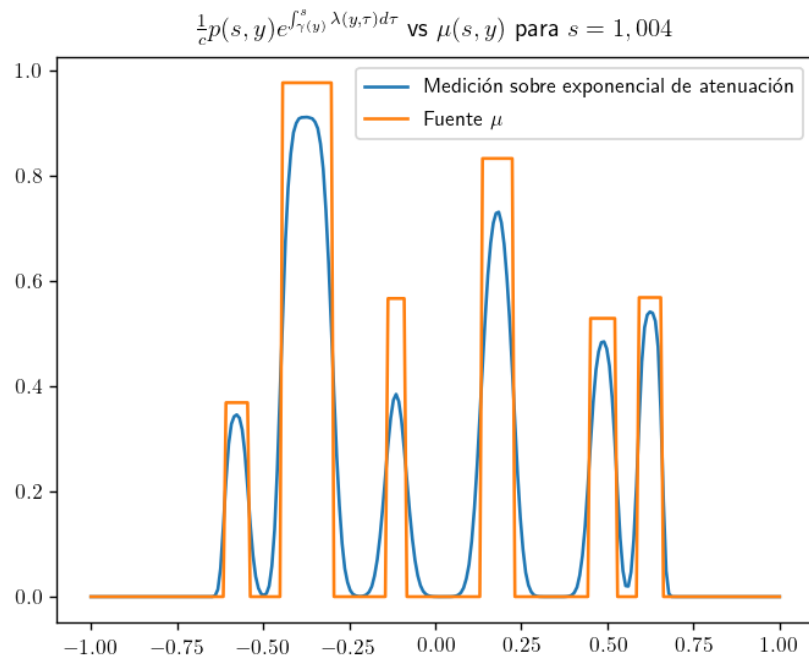


Figura 2.15: Comparación entre información conocida (en azul) versus la información que se desea recuperar (la fuente μ en naranja).

Capítulo 3

Estabilidad Lipschitz para el problema inverso en LSFM

Según el modelo planteado en [9] y explicado en el capítulo 2, la medición obtenida en el píxel s de la cámara al iluminar a altura y está dada por la siguiente expresión (ver 2.11):

$$p(s, y) = c \cdot \exp\left(-\int_{\gamma(y)}^s \lambda_y(\tau) d\tau\right) \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\mu(s, r) e^{-\int_r^{\infty} a(s, \tau) d\tau}}{\alpha_y(s) \sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(r-y)^2}{2\alpha_y^2(s)}\right) dr$$

donde

$$\alpha_y^2(s) = \int_{\gamma(y)}^s (s-\tau)^2 \psi_y(\tau) d\tau$$

Al igual que en 2.12 se define

$$\sigma(s, y) = \frac{1}{2} \alpha_y^2(s) = \frac{1}{2} \int_{\gamma(y)}^s (s-\tau)^2 \psi(\tau, y) d\tau$$

Se recuerda brevemente que este problema puede ser planteado como la solución a la ecuación de calor: si la variable s se fija, entonces es posible ver las mediciones como función de la altura de iluminación y definiendo $p(y) := p(s, y)$ y $\sigma(y) := \sigma(s, y)$. Si se considera el siguiente problema

$$\begin{cases} u_t - u_{yy} = 0 & \text{en } \mathbb{R} \times (0, T) \\ u(y, 0) = u_0(y) & \text{en } \mathbb{R} \\ \lim_{|y| \rightarrow \infty} u(y, t) = 0 & t \in (0, T) \end{cases} \quad (3.1)$$

entonces podemos tomar $u_0(y) = f_s(y) := \mu(s, y) e^{-\int_y^{\infty} a(s, \tau) d\tau}$, con lo que la solución de la ecuación anterior evaluada en $(y, \sigma(y))$ nos da la medición obtenida por la cámara en el píxel s cuando iluminamos a altura y . Más específicamente tenemos la siguiente igualdad:

$$\begin{aligned} p(y) &= c \cdot \exp\left(-\int_{\gamma(y)}^s \lambda(\tau, y) d\tau\right) u(y, \sigma(y)) \\ \iff u(y, \sigma(y)) &= \frac{1}{c} \exp\left(\int_{\gamma(y)}^s \lambda(\tau, y) d\tau\right) p(y), \quad \forall y \in Y_s \end{aligned} \quad (3.2)$$

donde el conjunto Y_s está definido en la definición 2. Esta expresión nos dice que se tienen mediciones de la solución u de (3.1) en la curva $\Gamma = \{(y, \sigma(y)); y \in Y_s\} \subset \mathbb{R} \times (0, T)$. El problema inverso consiste en recuperar la fuente μ a partir de las mediciones. Para demostrar la unicidad del problema se supuso que si las mediciones $p(y) = 0 \forall y \in Y_s$ entonces $\mu(s, y) \equiv 0 \forall y \in Y_s$, para $s \in (s^-, s^+)$.

El objetivo ahora es mostrar la estabilidad del problema. Para ello se mostrará una estimación de estabilidad para reconstruir la fuente μ a partir de las mediciones obtenidas, lo que será equivalente a mostrar una estimación de estabilidad para la reconstrucción de la condición inicial en la ecuación de calor anterior. De esta forma es necesario estudiar propiedades del problema inverso denominado Backward Heat Equation, problema que, entre otras cosas, está mal puesto en el sentido de Hadamard. En la sección 3.1 se estudia el estado del arte de este problema. En las siguientes secciones 3.2, 3.3 y 3.4 se estudian nuevos resultados de estabilidad para recuperar la condición inicial de la ecuación de calor y cómo concluir la estabilidad deseada para el modelo del LSFM.

El sketch de la demostración es como sigue: en los teoremas 3, 4 y 5 se muestra un resultado general correspondiente a una estimación de estabilidad condicional de tipo logarítmica para la recuperación de la condición inicial para la siguiente ecuación de calor:

$$\begin{cases} u_t - \Delta u = 0, & \text{en } \mathbb{R}^n \times (0, T) \\ u(y, 0) = u_0(y), & \text{en } \mathbb{R}^n \end{cases} \quad (3.3)$$

en función de las mediciones hechas en cierta región. Este resultado está demostrado en [27] (teorema 2.1) para dominios acotados, por tanto, se extiende este resultado para el dominio \mathbb{R}^n usando el desarrollo de [6] sobre controlabilidad nula en la ecuación de calor para dominios no acotados. En el teorema 3 se obtiene una desigualdad de energía de la solución a (3.1). En el teorema 4 se obtiene una estabilidad tipo Hölder para estimar la norma $L^2(\Omega)$ de la solución de (3.3) en un tiempo positivo en función de las observaciones. Esta desigualdad será usada en el teorema 5 para mostrar la estabilidad condicional logarítmica para la recuperación de la condición inicial u_0 en la ecuación de calor cuando $u_0 \in \mathcal{A}$ (cierto conjunto admisible que añade información a priori sobre la solución), es decir, una estimación de u_0 en función de la norma de u en cierta región de observación.

El resultado anterior es válido también para dimensión $n = 1$, lo cual permitiría obtener una estabilidad condicional de tipo logarítmica para el problema inverso del LSFM, sin embargo, en este problema se puede tomar ventaja del hecho que la condición inicial es a soporte compacto. Esto último permite mejorar la estimación a una de tipo Lipschitz principalmente gracias al teorema 6. Con esto en mano se vuelve al LSFM para concluir la estabilidad en el modelo planteado: en el teorema 7 se muestra cómo estimar la norma L^2 de la solución u de (3.1), con condición inicial $u_0 = f_s$, entre dos tiempos positivos y desde $-\infty$ hasta el borde de la curva donde se tienen las mediciones en función de las mediciones en el borde de esta curva. Finalmente, en el teorema 8 se muestra la estabilidad para la reconstrucción de μ en función de las mediciones para el modelo de LSFM planteado como consecuencia de los teoremas 6 y 7.

3.1. Ecuación de calor retrógrada en tiempo

Como se vio en la introducción de este capítulo, interesa recuperar la condición inicial de la ecuación de calor en \mathbb{R} a partir de información que se tiene en instantes posteriores. Este problema motiva a estudiar brevemente la ecuación de calor retrógrada o backward heat equation:

$$\begin{cases} u_t - \Delta u = 0 & \text{en } \Omega \times (0, T) \\ u(y, T) = u_T(y) & \text{en } \Omega \\ u(y, t) = 0 & \text{sobre } \partial\Omega \times (0, T) \end{cases} \quad (3.4)$$

para $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ de borde suave. El objetivo es recuperar la solución en tiempos previos $0 \leq t < T$ a partir de la información que se tiene en tiempo T . Ahora bien, es fundamental tomar en cuenta que la medición en tiempo T suele no ser exacta, pues esta observación se hace mediante instrumentos físicos en los que hay un ruido asociado a la medición, por tanto, si el ruido asociado a la medición es $\delta > 0$, el dato que se maneja es cierta función f que cumple con

$$\|u(\cdot, T) - f(\cdot)\| \leq \delta$$

para cierta norma. Esta ecuación ha sido muy trabajada en el área de los problemas inversos, teniendo la particularidad de ser un problema *mal puesto* en el sentido de Hadamard [16]. Una forma intuitiva de explicar este fenómeno es por el efecto regularizador que tiene la ecuación de calor: si se considera el problema directo de la ecuación de calor, por muy irregular que sea la condición inicial, en un instante inmediatamente posterior, la solución se vuelve suave, luego al tratar el problema retrógrado en tiempo resulta imposible recuperar dicha condición inicial. Recordemos que para que un problema esté bien puesto debe cumplir las siguientes propiedades:

1. Existencia: para datos viviendo en cierto espacio, existe una solución al problema.
2. Unicidad: Los datos del problema determinan únicamente la solución de éste. En 3.4 esto corresponde a decir si para cada dato u_T , existe una única solución u que satisface la ecuación. En el problema de LFSM, esto corresponde a preguntar si para las mediciones en la curva Γ existe una única solución que tenga dichos valores en la curva, lo que fue mostrado en el teorema 1.
3. Estabilidad: La solución del problema depende continuamente de los datos, esto es, si pequeñas perturbaciones en los datos implican pequeñas perturbaciones en la solución. Este suele ser el punto más controversial de todos en el siguiente sentido: la solución recuperada a partir de la medición ruidosa debe estar cerca de la solución real. En consecuencia, si el problema no es estable, la solución encontrada (numéricamente por ejemplo) puede encontrarse muy lejos de la solución real sin constituir una aproximación adecuada. Este problema se reduce a estimar la norma de la solución con respecto a la norma de las mediciones. Un problema fundamental entonces es ver con qué norma/topología se trabaja para asegurar la estabilidad.

El problema 3.4 está mal puesto pues no es estable. En efecto, veamos dos ejemplos [17] en dimensión $n = 1$ (para dimensiones mayores el procedimiento es similar):

- Se considera la norma L^∞ en ambos espacios, datos (u_T) y solución u . Sea la siguiente

sucesión de condiciones finales $u_T^n(x) = e^{inx}$. Es fácil ver que existe solución a 3.4 para cada $n \in \mathbb{N}$ dada por

$$u^n(x, t) = e^{(T-t)n^2} e^{inx}$$

Luego, tenemos que $\|u_T^n\|_{L^\infty(\mathbb{R})} = 1$ para todo $n \in \mathbb{N}$, sin embargo, $\|u^n(\cdot, t)\|_{L^\infty(\mathbb{R})} \rightarrow \infty$ cuando $n \rightarrow \infty$ para todo $0 \leq t < T$.

- Si ahora se considera la norma L^2 , se puede tomar la sucesión $u_T^n(x) = \frac{\sin(nx)}{nx}$. Se procede vía Fourier notando primero que

$$\mathcal{F}(u_T^n)(\xi) = \frac{\pi}{2n}(\operatorname{sgn}(n - \xi) + \operatorname{sgn}(n + \xi)) = \begin{cases} \frac{\pi}{n} & \text{si } |\xi| < n \\ 0 & \text{si } |\xi| \geq n \end{cases}$$

Luego

$$\mathcal{F}(u^n)(\xi, t) = e^{(T-t)\xi^2} \mathcal{F}(u_T^n)(\xi) = \begin{cases} \frac{\pi}{n} e^{(T-t)\xi^2} & \text{si } |\xi| < n \\ 0 & \text{si } |\xi| \geq n \end{cases}$$

Finalmente notamos que $\|u_T^n\|_{L^2(\mathbb{R})} = \frac{\pi}{n} \rightarrow 0$ cuando $n \rightarrow \infty$, mientras que $\|u^n(\cdot, t)\|_{L^2(\mathbb{R})} = \int_{-n}^n \frac{\pi^2}{n^2} e^{2(T-t)\xi^2} d\xi \rightarrow \infty$ cuando $n \rightarrow \infty$.

Dado que el problema no es estable, es necesario agregar información a priori para asegurar la estabilidad. En este punto se recuerda el siguiente postulado [26]: ‘*A lack of information cannot be remedied by any mathematical trickery!*’. Así, una de las formas típicas de volver estable el problema es considerar que la condición inicial asociada al problema cumpla con $\|u(\cdot, 0)\| \leq M$, para cierta constante $M > 0$ y cierta norma adecuada. Existen variados resultados en torno a cómo mejorar la estabilidad de este problema de los cuales se presentan algunos a continuación:

- En [18] se estudia la siguiente ecuación de calor en \mathbb{R} :

$$u_t = u_{xx}, \text{ en } \mathbb{R}, t \in (0, T), \quad \|u(\cdot, T) - f(\cdot)\|_{L^p(\mathbb{R})} \leq \delta$$

sujeto a que $\|u(\cdot, 0)\|_{L^p(\mathbb{R})} \leq M$, para $p \in (1, \infty)$. Los datos del problema son T, ε, M, p y la medición f . Se mejora el resultado establecido en [17] obteniendo una estabilidad de tipo Hölder para recuperar la solución u en un tiempo $0 < t < T$ y otra estabilidad logarítmica para recuperar la condición inicial. Más aún, dan una solución v explícita estable del problema construida como sigue: se considera el problema con condición final definida como la convolución entre el dato f y el kernel de Dirichlet definido como $\frac{\sin(\nu x)}{x}$ para cierto ν escogido adecuadamente. Esta solución v cumple la siguiente desigualdad (ver teorema 3.1)

$$\|v(\cdot, t) - u(\cdot, t)\|_{L^p(\mathbb{R})} \leq c\delta^{t/T} M^{1-t/T}, \quad \forall t \in [0, T] \quad (3.5)$$

Esta estimación no da continuidad con respecto a los datos en el tiempo $t = 0$. Sin embargo, añadiendo más hipótesis sobre la condición inicial, la solución v propuesta cumple la siguiente estimación de tipo logarítmica para cierta constante $c > 0$:

$$\|v(\cdot, 0) - u(\cdot, 0)\|_{L^p(\mathbb{R})} \leq cE^\beta \delta^{1-\beta} + cE \left(\beta \frac{1}{T} \ln \frac{E}{\delta} \right)^{-\gamma/2}$$

donde E, γ, β son dados (ver teorema 3.3).

Cabe destacar que la desigualdad 3.5 para $p = 2$ es directa del hecho que la función $t \rightarrow \|u(\cdot, t)\|_{L^2(\mathbb{R})}^2$ es log-convexa.

- En [39] se estudia la siguiente ecuación de calor en un dominio $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ acotado y de borde suave:

$$u_t = p(t)\Delta u, \text{ en } \Omega \times (0, T), \quad u = 0, \text{ sobre } \partial\Omega \times (0, T)$$

con observaciones f hechas en un subdominio $\omega \subset \Omega$ de manera que

$$\|u(\cdot, T) - f\|_{L^2(\omega)} \leq \delta,$$

problema al que denominan *Local Backward Problem*. Al igual que en el ejemplo anterior, se construye una solución explícita estable g a partir de los valores y vectores propios de $-\Delta$ en Ω junto con el dato f y la función p . La construcción de esta función g se basa en el *optimal filtering method* planteado en [36]. La función g así construida cumple la siguiente estimación logarítmica:

$$\|u(\cdot, 0) - g(\cdot)\|_{L^2(\Omega)} \leq \frac{Ce^{C/T} \sqrt{T} \|u(\cdot, 0)\|_{H_0^1(\Omega)}}{\sqrt{\ln \frac{\|u(\cdot, 0)\|_{L^2(\Omega)}}{\delta}}}$$

Para concluir esta estimación es necesario primero estudiar el caso en que la observación f se tiene en todo el dominio, es decir, $\|u(\cdot, T) - f\|_{L^2(\Omega)} \leq \delta$, problema que denominan *Global Backward Problem*. La función g construida en este caso cumple la siguiente estimación

$$\|u(\cdot, 0) - g(\cdot)\|_{L^2(\Omega)} \leq \frac{\sqrt{(1 + \zeta)p_2 T} \|u(\cdot, 0)\|_{H_0^1(\Omega)}}{\sqrt{\ln \left(\sqrt{2\zeta\lambda_1 p_2 T} \frac{\|u(\cdot, 0)\|_{L^2(\Omega)}}{\delta} \right)}}$$

- En [34] se estudia la ecuación

$$u_t(x, t) = \Delta u(x, t), \text{ en } (0, T) \times \Omega, \quad u(x, t) = 0, \text{ en } (0, T) \times \partial\Omega$$

Para $\Omega \subset \mathbb{R}^n$, $2 \leq n \leq 3$ un dominio acotado con borde suave. En este paper se obtiene una estabilidad de tipo Lipschitz para observaciones hechas en un subconjunto del borde $\partial\Omega$ del siguiente tipo: existe una constante $C(\Omega, \Gamma, \mu) > 0$ tal que

$$\|u(\cdot, 0)\|_{L^2(\Omega)} \leq C \left\| \left\| \frac{\partial u}{\partial \nu} \right\| \right\|_{B_\mu(\Gamma \times (0, \infty))}$$

donde $\Gamma = \{x \in \partial\Omega; (x - x_0) \cdot \nu(x) > 0\}$ para un $x_0 \in \mathbb{R}^n$ fijo y arbitrario, $\mu \in (1, 5/4)$, $u(\cdot, 0) \in H^2(\Omega) \cap H_0^1(\Omega)$ y la norma $\|\cdot\|_{B_\mu(\Gamma \times (0, \infty))}$ se construye a través del espacio de Bergman-Selberg, está definida para funciones analíticas y es suficientemente fuerte como para estimar la condición inicial.

- En [40] se estudia la ecuación

$$u_t(x, t) = \Delta u(x, t), \text{ en } (0, T) \times \Omega, \quad u(x, t) = 0, \text{ en } (0, T) \times \partial\Omega$$

para $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ un dominio acotado con borde suave. Las observaciones se tienen en el cilindro $(0, T) \times \omega$ para ω un subdominio de Ω arbitrario. El resultado principal es una estimación de estabilidad de tipo Lipschitz para estimar la solución en un tiempo $0 < t < T$ y una estimación de estabilidad condicional de tipo logarítmica para recuperar la condición inicial. La última estimación mencionada pide que la solución $u(\cdot, 0) \in U_M := \{a \in H^2(\Omega) \cap H_0^1(\Omega); \|a\|_{H^2(\Omega)} \leq M\}$, luego existe una constante $C(\Omega, T, \omega, M) > 0$ tal que

$$\|u(\cdot, 0)\|_{L^2(\Omega)} \leq C \left(\ln \left(\frac{1}{\|u\|_{H^1(0, T; L^2(\omega))}} \right) \right)^{-1}$$

Para obtener este resultado se hace uso de una desigualdad de Carleman mostrada en [13].

- En [27] se considera la siguiente ecuación de calor

$$u_t = A(x)u, \text{ en } \Omega \times (0, t), \quad u = 0, \text{ sobre } \partial\Omega \times (0, T)$$

donde Ω es un dominio acotado en \mathbb{R}^n con borde suave y $A(x)$ es un operador elíptico de segundo orden autoadjunto de la forma

$$A(x)u = \sum_{i, j=1}^n \frac{\partial}{\partial x_i} \left(a_{ij}(x) \frac{\partial u}{\partial x_j} \right) - c(x)u$$

donde los coeficientes a_{ij} y c cumplen propiedades adecuadas. El objetivo es estudiar la reconstrucción de la condición inicial a partir de mediciones obtenidas en el cilindro $\omega \times (\tau, T)$, donde ω es un subdominio de Ω y τ es un instante cualquiera, posiblemente lejos de 0. El objetivo es extender el resultado en [40] (brevemente explicado en el punto anterior) para un operador elíptico lineal general y a partir de mediciones obtenidas lejos del 0 pues estas mediciones pueden ser difíciles de obtener en la práctica (en el caso anterior se consideran mediciones a partir del tiempo 0). Al suponer que la solución al problema pertenece a cierto conjunto admisible $\mathcal{A} := \{a \in H^{2\varepsilon}(\Omega); \|a\|_{H^{2\varepsilon}(\Omega)} \leq M\}$ para $\varepsilon > 0$ y $M > 0$ plantean una estabilidad de tipo logarítmica, esto es, existen constantes $C(M, \varepsilon) > 0$ y $\kappa \in (0, 1)$ tal que

$$\|u(\cdot, t)\|_{L^2(\Omega)} \leq C(M, \varepsilon) \left(-\ln \|u\|_{L^2(\omega \times (\tau, T))} \right)^{-\kappa}$$

Para llegar a esta estimación se usan desigualdades de Carleman demostradas en [20], la convexidad logarítmica de la función $t \rightarrow \|u(\cdot, t)\|_{L^2(\Omega)}^2$ y resultados de interpolación entre espacios de Sobolev [29]. Cabe destacar que en este trabajo, se considera también el problema de tener observaciones $\partial_\nu u$ en $\Gamma \times (\tau, T)$, para $\Gamma \subset \partial\Omega$ y ν la normal unitaria exterior a Ω obteniendo también una estimación logarítmica para la reconstrucción de la condición inicial. La primera parte de este paper será la base para mostrar estabilidad logarítmica considerando mediciones en $\omega \times (\tau, T)$ pero considerando la ecuación de calor en \mathbb{R}^n .

3.2. Estabilidad logarítmica condicional para recuperar la condición inicial en la ecuación de calor en \mathbb{R}^n

A continuación estudiaremos la estabilidad condicional para recuperar la condición inicial en la siguiente ecuación (3.3). Las observaciones serán realizadas en un intervalo de tiempo $(\tau, T) \times \omega$ con $\omega \subseteq \Omega$. Recordemos que las estimaciones de estabilidad son de la siguiente forma

$$\| \text{Diferencia de soluciones} \| \leq C \begin{cases} \| \text{Error de medición} \| & \text{Estabilidad Lipschitz} \\ \| \text{Error de medición} \|^\alpha & \text{Estabilidad Hölder} \\ \frac{1}{-\ln \| \text{Error de medición} \|} & \text{Estabilidad logarítmica} \end{cases}$$

La estabilidad condicional no es sólo importante desde el punto de vista teórico matemático al otorgar la continuidad de la solución con respecto a los datos, sino que también puede proveer importantes nociones sobre el comportamiento numérico que tendrá la solución, por ejemplo, estimaciones de este estilo pueden dar lugar a una elección adecuada del parámetro regularizador del funcional de Tikhonov para que la solución obtenida por esta vía esté bien aproximada (ver por ejemplo teorema 5 en [24] o [4]), así como también puede ser útil en determinar un mallado adecuado para un esquema de diferencias o elementos finitos. En esta tesis nos preocuparemos sólo de la estabilidad del problema sin determinar posibles consecuencias para la resolución numérica del problema.

Teorema 3 Sea Ω un subconjunto no acotado de \mathbb{R}^n de clase C^2 . Sea $\omega \subseteq \Omega$ tal que $\Omega \setminus \omega$ es acotado. Sean τ, T constantes tales que $0 \leq \tau < T$. Luego, para todo $0 < \varepsilon < (T - \tau)/2$ existe C_ε tal que

$$\|u_t\|_{L^2(\tau+\varepsilon, T-\varepsilon; H^{-1}(\Omega))}^2 + \|u\|_{L^2(\tau+\varepsilon, T-\varepsilon; H^1(\Omega))}^2 \leq C_\varepsilon \|u\|_{L^2(\tau, T; L^2(\omega))}^2$$

Observación 3 El resultado anterior también es válido para $\Omega = \mathbb{R}^n$, de hecho, en los siguientes teoremas se trabaja sólo considerando este caso. Trabajar este teorema para Ω no necesariamente \mathbb{R}^n puede ser útil para generalizar esos resultados a más dominios. De esta forma, se tendría la estabilidad logarítmica en \mathbb{R}^n , en dominios no acotados y en dominios acotados [27].

Observación 4 El resultado anterior es válido incluso para $\tau = 0$, siendo ε el parámetro que hace que la constante C_ε se vaya a ∞ cuando $\varepsilon \rightarrow 0$. El teorema anterior corresponde a la primera parte del paso uno del teorema 2.1 en [27]. La herramienta principal usada es una desigualdad de tipo Carleman mostrada en el teorema 2.1 en [20]. Esta desigualdad es válida en dominios acotados, luego, nos basamos en [6] para extender el resultado a dominios no acotados, en donde se trabaja con la solución el problema adjunto a 3.3. En nuestro caso, nos interesa lo que ocurre con la solución del problema directo por lo que se siguen los pasos de [6] para estimar $\|u\|_{L^2(\tau+\varepsilon, T-\varepsilon; L^2(\Omega))}$ y, haciendo una pequeña modificación es posible

estimar también $\|\nabla u\|_{L^2(\tau+\varepsilon, T-\varepsilon; L^2(\Omega))}$ logrando estimar así la norma $\|u\|_{L^2(\tau+\varepsilon, T-\varepsilon; H^1(\Omega))}$. La estimación de la norma $\|u_t\|_{L^2(\tau+\varepsilon, T-\varepsilon; H^{-1}(\Omega))}$ es directa de la ecuación de calor.

DEMOSTRACIÓN. Se acotan cada uno de los dos términos por separado

- $\|u\|_{L^2(\tau+\varepsilon, T-\varepsilon; H^1(\Omega))}$. Sea $\delta > 0$. Con el objetivo de localizar el problema en la zona donde no hay observaciones se introduce la función cut-off $\rho \in C^\infty(\Omega)$ como sigue (ver figura 3.1):

$$\begin{cases} \rho = 1 & \text{en } \Omega \setminus \omega \\ \rho = 0 & \text{en } \omega_\delta = \{x \in \omega; d(x, \partial\omega) > \delta\} \\ \rho \in (0, 1] & \text{en } \omega \setminus \omega_\delta \end{cases}$$

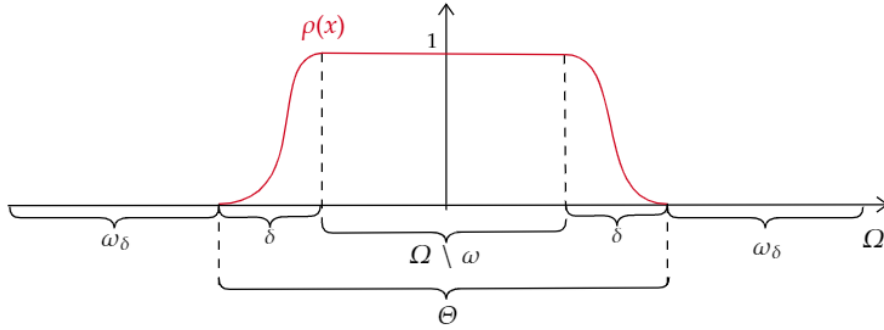


Figura 3.1: Función $\rho(x)$

Sea $\theta = \rho u$. Notamos que $\theta_t - \Delta\theta = \rho(u_t - \Delta u) - \Delta\rho u - 2\nabla\rho\nabla u = -\Delta\rho u - 2\nabla\rho\nabla u$. Sea $\Theta = \{x \in \Omega; \rho(x) > 0\}$. $\theta = 0$ en $\Omega \setminus \Theta$, luego θ es solución de

$$\begin{cases} \theta_t - \Delta\theta = g & \text{en } \Theta \times (0, T) \\ \theta = 0 & \text{sobre } \partial\Theta \times (0, T) \\ \theta(x, 0) = \rho u_0(x) & \text{en } \Theta \end{cases}$$

con $g = -\Delta\rho u - 2\nabla\rho\nabla u$. Como Θ es acotado, se puede aplicar la desigualdad de Carleman demostrada en Imanuvilov Yamamoto [20] (teorema 2.1) con $l = 1$. Para ello se introduce la función ψ como sigue:

$$\begin{cases} \psi \in C^2(\bar{\Theta}) \\ \psi > 0 \text{ en } \Theta, \quad \psi = 0 \text{ sobre } \partial\Theta \\ \nabla\psi \neq 0 \text{ en } \bar{\Theta} \setminus \omega \end{cases}$$

La existencia de esta función está demostrada en [7], lema 1.1. Ahora bien, para seguir el desarrollo en [27], se requiere que la observación sea realizada en el intervalo de tiempo (τ, T) con τ estrictamente positivo, por lo que los pesos de Carleman a considerar son

$$\xi(x, t) = \frac{e^{\lambda\psi(x)}}{(t - \tau)(T - t)}, \quad \alpha(x, t) = \frac{e^{\lambda\psi(x)} - e^{2\lambda\|\psi(x)\|_{C(\bar{\Theta})}}}{(t - \tau)(T - t)}$$

Luego por [20] existe $\hat{\lambda} > 0$ tal que para todo $\lambda \geq \hat{\lambda}$ existe $s_0(\lambda) > 0$ tal que existe una constante $C_1 > 0$ tal que para todo $s \geq s_0(\lambda)$ la solución $\theta \in L^2(\Theta \times (\tau, T))$ satisface

$$\begin{aligned} & \int_{\tau}^T \int_{\Theta} \left(\frac{1}{s\xi} |\nabla\theta|^2 + s\xi |\theta|^2 \right) e^{2s\alpha} dx dt \\ & \leq C_1 \left(\|ge^{s\alpha}\|_{L^2(\tau, T; H^{-1}(\Theta))}^2 + \int_{\tau}^T \int_{\Theta \cap \omega} s\xi |\theta|^2 e^{2s\alpha} dx dt \right) \end{aligned} \quad (3.6)$$

Usando el hecho de que $\Delta\rho$ y $\nabla\rho$ se anulan en $\Omega \setminus \omega$ y que $g = -\Delta\rho u - 2\nabla\rho \nabla u$, podemos seguir el desarrollo en [6] para obtener que

$$\begin{aligned} \|\Delta\rho u e^{s\alpha}\|_{L^2(\tau, T; H^{-1}(\Theta))}^2 & \leq \int_{\tau}^T \int_{\Theta} |\Delta\rho|^2 |u|^2 e^{2s\alpha} \\ \Delta\rho = 0 \text{ en } \Theta \setminus \omega, e^{2s\alpha} < 1 & \leq C \int_{\tau}^T \int_{\Theta \cap \omega} |u|^2 \\ & \leq C \int_{\tau}^T \int_{\omega} |u|^2 \end{aligned}$$

Por otro lado

$$-2(\nabla\rho \cdot \nabla u) e^{s\alpha} = -2\nabla \cdot (ue^{s\alpha} \nabla\rho) + 2ue^{s\alpha} \Delta\rho + 2use^{s\alpha} \nabla\rho \cdot \nabla\alpha \quad (3.7)$$

Esta identidad viene de $\operatorname{div}(f\vec{F}) = f\operatorname{div}\vec{F} + \vec{F} \cdot \nabla f$. La igualdad 3.7 resulta útil para calcular la norma $H^{-1}(\Theta)$ pues nos olvidamos de ∇u para trabajar sólo con u salvo por la divergencia en el primer término, pero esto es fácil de trabajar para la norma $H^{-1}(\Theta)$. Con lo anterior queda que

$$\begin{aligned} \|2(\nabla\rho \cdot \nabla u) e^{s\alpha}\|_{L^2(\tau, T; H^{-1}(\Theta))}^2 & \leq C \left(\|ue^{s\alpha} \nabla\rho\|_{L^2(\tau, T; L^2(\Theta))}^2 + \right. \\ & \left. \|ue^{s\alpha} \Delta\rho + use^{s\alpha} \nabla\rho \cdot \nabla\alpha\|_{L^2(\tau, T; L^2(\Theta))}^2 \right) \end{aligned}$$

Usando que $\nabla\rho = 0$, $\Delta\rho = 0$ en $\Theta \setminus \omega$, $e^{s\alpha} < 1$ y que existe $s_1 > 0$ tal que $|se^{s\alpha} \frac{\partial\alpha}{\partial x_i}| < 1$ para todo $s \geq s_1$, se obtiene que

$$\|2(\nabla\rho \cdot \nabla u) e^{s\alpha}\|_{L^2(\tau, T; H^{-1}(\Theta))}^2 \leq C \|u\|_{L^2(\tau, T; L^2(\omega))}^2$$

De lo anterior se obtiene una estimación para $ge^{s\alpha}$ en función de las observaciones:

$$\|ge^{2s\alpha}\|_{L^2(\tau, T; H^{-1}(\Theta))}^2 \leq C \|u\|_{L^2(\tau, T; L^2(\omega))}^2 \quad (3.8)$$

Por otro lado, tomamos $\hat{\lambda}$ y $\hat{s} = \max\{s_0(\hat{\lambda}), s_1\}$ fijo (de forma que 3.6 y 3.8 se cumplan) y denotamos por $\hat{\alpha}$ y $\hat{\xi}$ a las funciones α y ξ con $\lambda = \hat{\lambda}$. Como $\psi \in C^2(\bar{\Theta})$, existen constantes $\eta_1, \eta_2 > 0$ tales que

$$\frac{\eta_1}{(t-\tau)(T-t)} \leq \hat{\xi} \leq \frac{\eta_2}{(t-\tau)(T-t)}$$

con lo cual 3.6 queda

$$\begin{aligned} & \int_{\tau}^T \int_{\Theta} \left(\frac{(t-\tau)(T-t)}{\hat{s}} |\nabla\theta|^2 + \frac{\hat{s}}{(t-\tau)(T-t)} |\theta|^2 \right) e^{2\hat{s}\hat{\alpha}} dx dt \\ & \leq C_1 \left(\|u\|_{L^2((\tau, T) \times \omega)}^2 + \int_{\tau}^T \int_{\Theta \cap \omega} \frac{\hat{s}}{(t-\tau)(T-t)} |\theta|^2 e^{2\hat{s}\hat{\alpha}} dx dt \right) \end{aligned} \quad (3.9)$$

Lema 1 Sean k y K constantes positivas tales que

$$k \leq e^{2\hat{\lambda}\|\psi\|_{C(\Theta)}} - e^{\hat{\lambda}\psi(x)} \leq K, \quad x \in \bar{\Theta} \quad (3.10)$$

Luego, para $x \in \bar{\Theta}$ tenemos

$$\left\| \frac{\hat{s}}{(t-\tau)(T-t)} e^{2\hat{s}\hat{\alpha}} \right\|_{L^\infty((\Theta \cap \omega) \times (\tau, T))} \leq \frac{1}{2k} e^{-1} \quad (3.11)$$

y

$$\frac{(t-\tau)(T-t)}{\hat{s}} e^{2\hat{s}\hat{\alpha}} \geq \frac{\varepsilon(T-\tau-\varepsilon)}{\hat{s}} \exp\left(\frac{-2\hat{s}K}{\varepsilon(T-\tau-\varepsilon)}\right), \quad t \in [\tau+\varepsilon, T-\varepsilon] \quad (3.12)$$

Observación: El lado derecho de la última desigualdad del lema 1 tiende a 0 cuando $\varepsilon \rightarrow 0$.

Estas desigualdades serán útiles para estimar la norma $L^2(\tau+\varepsilon, T-\varepsilon; L^2(\Omega))$ de u y de ∇u con respecto a la observación $\|u\|_{L^2((\tau, T) \times \omega)}^2$. La primera desigualdad servirá para acotar el lado derecho en 3.9, la segunda servirá para acotar el lado izquierdo en 3.9 mientras que la última desigualdad servirá para estimar la norma del gradiente.

Probemos el lema:

DEMOSTRACIÓN. Notemos que $\Theta \cap \omega \subset \bar{\Theta}$. Sea $x \in \Theta \cap \omega$ y consideremos las siguientes funciones

$$\phi_x(t) = \frac{\hat{s}}{(t-\tau)(T-t)} e^{2\hat{s}\hat{\alpha}} \text{ y } r(x) = e^{2\hat{\lambda}\|\psi\|_{C(\bar{\Theta})}} - e^{\hat{\lambda}\psi(x)}$$

Luego $\hat{\alpha}(t, x) = -\frac{r(x)}{(t-\tau)(T-t)}$, por tanto

$$\phi_x(t) = \frac{\hat{s}}{(t-\tau)(T-t)} \exp\left(\frac{-2\hat{s}r(x)}{(t-\tau)(T-t)}\right) = \frac{\hat{s}}{t'} \exp\left(\frac{-2\hat{s}r(x)}{t'}\right) =: \eta_x(t')$$

La variable $t' := (t-\tau)(T-t)$ resulta estar en el intervalo $[0, (T-\tau)^2/4]$ para $t \in [\tau, T]$. Derivando e igualando a 0 se obtiene que η_x alcanza su máximo en $t^* = 2\hat{s}r(x)$, además, resulta creciente para $t' \in (0, t^*)$ y decreciente para $t' > t^*$. Dependiendo de si t^* es mayor o menor que $(T-\tau)^2/4$ se obtiene lo siguiente:

$$\begin{aligned} \max_{t \in [0, T]} \phi_x(t) &= \max_{t' \in [0, (T-\tau)^2/4]} \eta_x(t') \\ &= \begin{cases} \eta_x(t^*) \left(\frac{1}{2r(x)}\right) e^{-1} & \text{si } t^* < (T-\tau)^2/4 \\ \eta_x((T-\tau)^2/4) = \frac{4\hat{s}}{(T-\tau)^2} \exp\left(\frac{-8\hat{s}r(x)}{(T-\tau)^2}\right) & \text{si } t^* > (T-\tau)^2/4 \end{cases} \end{aligned}$$

Independiente de cual sea la situación se obtiene que

$$\max_{t \in [0, T]} \phi_x(t) = \max_{t' \in [0, (T-\tau)^2/4]} \eta_x(t') \leq \eta_x(t^*) = \frac{1}{2r(x)} e^{-1}$$

Usando 3.10 concluimos 3.11. Para probar 3.12 se procede de manera similar: sea $x \in \bar{\Theta}$ y se define la función

$$p_x(t) = \frac{(t - \tau)(T - t)}{\hat{s}} e^{2s\hat{\alpha}} = \frac{t'}{\hat{s}} \exp\left(\frac{-2\hat{s}r(x)}{t'}\right) =: q_x(t')$$

La variable $t' := (t - \tau)(T - t)$, para $t \in [\tau + \varepsilon, T - \varepsilon]$ resulta estar en el intervalo $[\varepsilon(T - \tau - \varepsilon), (T - \tau)^2/4]$. En este caso q_x es decreciente en t' por lo que, similar a los cálculos previos se obtiene que

$$p_x(t) = q_x(t') \geq q_x(\varepsilon(T - \tau - \varepsilon)) = \frac{\varepsilon(T - \tau - \varepsilon)}{\hat{s}} \exp\left(\frac{-2\hat{s}r(x)}{\varepsilon(T - \tau - \varepsilon)}\right)$$

□

Con esto en mano volvemos a 3.9 y para el lado izquierdo queda que

$$\begin{aligned} & \int_{\tau}^T \int_{\Theta} \left(\frac{(t - \tau)(T - t)}{\hat{s}} |\nabla\theta|^2 + \frac{\hat{s}}{(t - \tau)(T - t)} |\theta|^2 \right) e^{2s\hat{\alpha}} \\ & \geq \int_{\tau}^T \int_{\Theta} \frac{(t - \tau)(T - t)}{\hat{s}} |\nabla\theta|^2 e^{2s\hat{\alpha}} \\ & \geq \int_{\tau+\varepsilon}^{T-\varepsilon} \int_{\Theta} \frac{(t - \tau)(T - t)}{\hat{s}} |\nabla\theta|^2 e^{2s\hat{\alpha}} \\ & \geq C_2 \int_{\tau+\varepsilon}^{T-\varepsilon} \int_{\Theta} |\nabla\theta|^2 \end{aligned} \quad (3.13)$$

con C_2 la constante del lado derecho de la última desigualdad del lema. El lado derecho en 3.9 queda

$$\begin{aligned} & \|ge^{s\alpha}\|_{L^2(\tau, T; H^{-1}(\Theta))}^2 + \int_{\tau}^T \int_{\Theta \cap \omega} \frac{\hat{s}}{(t - \tau)(T - t)} |\theta|^2 e^{2s\alpha} \\ & \leq C \|u\|_{L^2(\tau, T; L^2(\omega))}^2 + \frac{1}{2k} e^{-1} \int_{\tau}^T \int_{\Theta \cap \omega} |\theta|^2 \\ (\rho < 1 \text{ en } \Theta \cap \omega) & \leq C \|u\|_{L^2(\tau, T; L^2(\omega))}^2 + \frac{1}{2k} e^{-1} \int_{\tau}^T \int_{\Theta \cap \omega} |u|^2 \\ & \leq C \|u\|_{L^2(\tau, T; L^2(\omega))}^2 \end{aligned}$$

De esta forma

$$\int_{\tau+\varepsilon}^{T-\varepsilon} \int_{\Theta} |\nabla\theta|^2 \leq C/C_2 \|u\|_{L^2(\tau, T; L^2(\omega))}^2 \quad (3.14)$$

Dado que θ se anula en $\partial\Theta$ usamos λ_1 el primer valor propio de $-\Delta$ en $H_0^1(\Theta)$ de forma que

$$\lambda_1 := \inf_{v \in H_0^1(\Theta)} \frac{\int_{\Theta} |\nabla v|^2}{\int_{\Theta} |v|^2} \leq \frac{\int_{\Theta} |\nabla\theta|^2}{\int_{\Theta} |\theta|^2}$$

$$\begin{aligned}
\int_{\Theta} |\nabla \theta|^2 &\geq \lambda_1 \int_{\Theta} |\theta|^2 \\
&= \lambda_1 \left(\int_{\Theta \cap \omega} + \int_{\Omega \setminus \omega} \right) |\theta|^2 \\
&\geq \lambda_1 \int_{\Omega \setminus \omega} |\theta|^2 = \lambda_1 \int_{\Omega \setminus \omega} |u|^2, \quad (\rho = 1 \text{ en } \Theta \setminus \omega)
\end{aligned}$$

Así, aplicamos (3.14) para obtener

$$\lambda_1 \int_{\tau+\varepsilon}^{T-\varepsilon} \int_{\Theta \setminus \omega} |u|^2 \leq \int_{\tau+\varepsilon}^{T-\varepsilon} \int_{\Theta} |\nabla \theta|^2 \leq C/C_2 \|u\|_{L^2((\tau, T) \times \omega)}^2$$

Por tanto

$$\int_{\tau+\varepsilon}^{T-\varepsilon} \int_{\Omega} |u|^2 \leq C/C_2 \|u\|_{L^2((\tau, T) \times \omega)}^2 \quad (3.15)$$

Con la cota anterior ya ha sido estimada la norma $L^2(\tau + \varepsilon, T - \varepsilon; L^2(\Omega))$ de u con respecto a las observaciones.

Veamos cómo estimar la norma del gradiente. Para ello usaremos la misma desigualdad del lema para acotar el término $\frac{(t-\tau)(T-t)}{\hat{s}}$ pero con $t \in [\tau + \frac{\varepsilon}{2}, T - \varepsilon]$. Cuando t está en el intervalo mencionado la cota dada por el lema es

$$\frac{(t-\tau)(T-t)}{\hat{s}} e^{2\hat{s}\hat{\alpha}} \geq \frac{\varepsilon/2(T-\tau-\varepsilon/2)}{\hat{s}} \exp\left(\frac{-2\hat{s}K}{\varepsilon/2(T-\tau-\varepsilon/2)}\right) =: C_3$$

Repetiendo lo hecho en 3.13 obtenemos que

$$\begin{aligned}
\int_{\tau}^T \int_{\Theta} \left(\frac{(t-\tau)(T-t)}{\hat{s}} |\nabla \theta|^2 + \frac{\hat{s}}{(t-\tau)(T-t)} |\theta|^2 \right) e^{2\hat{s}\hat{\alpha}} \\
&\geq \int_{\tau}^T \int_{\Theta} \frac{(t-\tau)(T-t)}{\hat{s}} |\nabla \theta|^2 e^{2\hat{s}\hat{\alpha}} \\
&\geq \int_{\tau+\varepsilon/2}^{T-\varepsilon} \int_{\Theta} \frac{(t-\tau)(T-t)}{\hat{s}} |\nabla \theta|^2 e^{2\hat{s}\hat{\alpha}} \\
&\geq C_3 \int_{\tau+\varepsilon/2}^{T-\varepsilon} \int_{\Theta} |\nabla \theta|^2
\end{aligned} \quad (3.16)$$

Con esto obtenemos una cota similar a 3.14:

$$\int_{\tau+\varepsilon/2}^{T-\varepsilon} \int_{\Theta} |\nabla \theta|^2 \leq C/C_3 \|u\|_{L^2(\tau, T; L^2(\omega))}^2 \quad (3.17)$$

y usando nuevamente λ_1 el primer valor propio de $-\Delta$ en $H_0^1(\Theta)$ queda que

$$\int_{\tau+\varepsilon/2}^{T-\varepsilon} \int_{\Omega} |u|^2 \leq C/C_3 \|u\|_{L^2(\tau, T; L^2(\omega))}^2 \quad (3.18)$$

Sea ahora la función $\chi(t) \in C^\infty([\tau, T])$ con $\chi(t) = 0$ para $t \in [\tau, \tau + \varepsilon/2]$, $\chi(t)$ estrictamente creciente en $(\tau + \varepsilon/2, T - \varepsilon)$ y $\chi(t) = 1$ en $[T - \varepsilon, T]$ como se muestra en la figura 3.2.

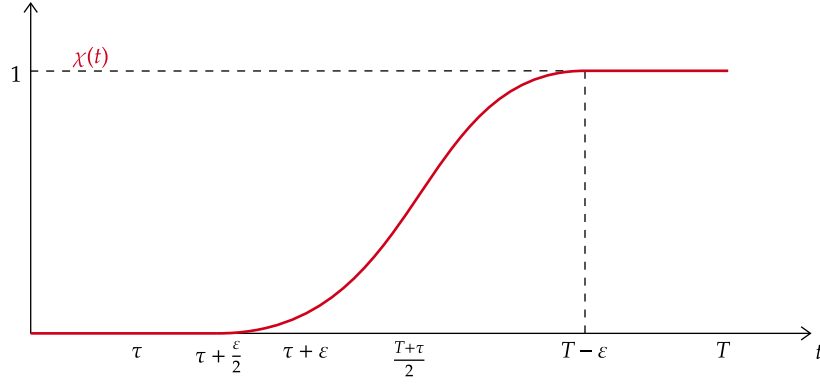


Figura 3.2: Función $\chi(t)$

Multiplicando la ecuación 3.3 por $u\chi(t)$ e integrando en Ω se obtiene que

$$\int_{\Omega} |\nabla u|^2 \chi + \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_{\Omega} u^2 \chi = \frac{1}{2} \int_{\Omega} u^2 \frac{d\chi}{dt},$$

relación que ahora se integra entre $[\tau + \varepsilon/2, t]$:

$$\int_{\tau+\varepsilon/2}^t \int_{\Omega} |\nabla u|^2 \chi + \underbrace{\frac{1}{2} \int_{\Omega} u^2(t) \chi(t)}_{\geq 0} - \underbrace{\frac{1}{2} \int_{\Omega} u^2(\tau + \varepsilon/2) \chi(\tau + \varepsilon/2)}_{=0 \text{ pues } \chi(\tau+\varepsilon/2)=0} = \frac{1}{2} \int_{\tau+\varepsilon/2}^t \int_{\Omega} u^2 \frac{d\chi}{dt}$$

de donde obtenemos que

$$\int_{\tau+\varepsilon/2}^t \int_{\Omega} |\nabla u|^2 \chi \leq \frac{1}{2} \int_{\tau+\varepsilon/2}^t \int_{\Omega} u^2 \frac{d\chi}{dt} \leq C \int_{\tau+\varepsilon/2}^{T-\varepsilon} \int_{\Omega} u^2$$

Usando $t = T - \varepsilon$ y 3.18

$$\int_{\tau+\varepsilon/2}^{T-\varepsilon} \int_{\Omega} |\nabla u|^2 \chi \leq C \int_{\tau+\varepsilon/2}^{T-\varepsilon} \int_{\Omega} u^2 \leq C/C_3 \|u\|_{L^2(\tau, T; L^2(\omega))}^2 \quad (3.19)$$

Por otro lado, usando la crecencia de χ en $(\tau + \varepsilon, (T + \tau)/2)$ el lado izquierdo cumple que

$$\int_{\tau+\varepsilon/2}^{T-\varepsilon} \int_{\Omega} |\nabla u|^2 \chi \geq \int_{\tau+\varepsilon}^{T-\varepsilon} \int_{\Omega} |\nabla u|^2 \chi \geq \chi(\tau + \varepsilon) \int_{\tau+\varepsilon}^{T-\varepsilon} \int_{\Omega} |\nabla u|^2 \quad (3.20)$$

Juntando 3.19 y 3.20 y notando que $\chi(\tau + \varepsilon) > 0$ obtenemos que

$$\int_{\tau+\varepsilon}^{T-\varepsilon} \int_{\Omega} |\nabla u|^2 \leq \frac{C}{C_3 \chi(\tau + \varepsilon)} \|u\|_{L^2(\tau, T; L^2(\omega))}^2 \quad (3.21)$$

Con 3.15 y 3.21 concluimos que

$$\|u\|_{L^2(\tau+\varepsilon, T-\varepsilon; H^1(\Omega))}^2 \leq C_{\varepsilon} \|u\|_{L^2(\omega \times (\tau, T))}^2$$

- $\|u_t\|_{L^2(\tau+\varepsilon, T-\varepsilon; H^{-1}(\Omega))}^2$. Multiplicando 3.3 por $v \in H_0^1(\Omega)$ e integrando por partes se obtiene que

$$\int_{\Omega} u_t v = - \int_{\Omega} \nabla u \nabla v$$

de donde integrando entre $(\tau + \varepsilon, T - \varepsilon)$ y usando lo recién mostrado se concluye

$$\|u_t\|_{L^2(\tau+\varepsilon, T-\varepsilon; H^{-1}(\Omega))}^2 \leq \|u\|_{L^2(\tau+\varepsilon, T-\varepsilon; H^1(\Omega))}^2 \leq C_{\varepsilon} \|u\|_{L^2(\omega \times (\tau, T))}^2$$

□

Para continuar resulta necesario definir tanto los espacios de Sobolev fraccionarios (o espacios de Slobodeckij) $W^{s,p}(\Omega)$ (con s no necesariamente entero) como el laplaciano fraccionario $(-\Delta)^s$ en \mathbb{R}^n :

Definición 8 Sean $s \in (0, 1)$ y $p \in [1, \infty)$. Se define el espacio $W^{s,p}(\Omega)$ como sigue:

$$W^{s,p}(\Omega) := \left\{ u \in L^p(\Omega) : \frac{|u(x) - u(y)|}{|x - y|^{n/p+s}} \in L^p(\Omega \times \Omega) \right\}$$

y se dota con la norma

$$\|u\|_{W^{s,p}(\Omega)} := \left(\int_{\Omega} |u|^p dx + \int_{\Omega} \int_{\Omega} \frac{|u(x) - u(y)|^p}{|x - y|^{n+sp}} dx dy \right)^{1/p}$$

Además el término

$$|u|_{W^{s,p}(\Omega)} := \left(\int_{\Omega} \int_{\Omega} \frac{|u(x) - u(y)|^p}{|x - y|^{n+sp}} dx dy \right)^{1/p}$$

es la llamada (semi)norma de Gagliardo. Para el caso $p = 2$, se define el espacio $H^s(\Omega) := W^{s,2}(\Omega)$, que resulta ser un espacio de Hilbert. Por otro lado, para el caso $\Omega = \mathbb{R}^n$, el espacio $H^s(\mathbb{R}^n)$ también puede ser descrito mediante la transformada de Fourier:

$$H^s(\mathbb{R}^n) = \{u \in L^2(\mathbb{R}^n) : (1 + |\xi|^2)^{s/2} \hat{u}(\xi) \in L^2(\mathbb{R}^n)\}$$

donde $\hat{u}(\xi)$ denota la transformada de Fourier de u .

Definición 9 Para $u \in \mathcal{S}$, la clase de funciones Schwartz, y $s \in (0, 1)$ se define el operador laplaciano fraccionario $(-\Delta)^s$ como sigue

$$(-\Delta)^s u(x) = C(n, s) p.v. \int_{\mathbb{R}^n} \frac{u(x) - u(y)}{|x - y|^{n+2s}} dy$$

donde

$$C(n, s) := \left(\int_{\mathbb{R}^n} \frac{1 - \cos(z_1)}{|z|^{n+2s}} dz \right)^{-1}$$

y $p.v.$ denota el valor principal de la integral.

La constante $C(n, s)$ surge por la siguiente proposición (mostrada en [30]):

Proposición 2 Sea $s \in (0, 1)$ y sea $(-\Delta)^s : \mathcal{S} \rightarrow L^2(\mathbb{R}^n)$ el laplaciano fraccionario. Luego, para todo $u \in \mathcal{S}$ se tiene la siguiente igualdad:

$$(-\Delta)^s u = \mathcal{F}^{-1}(|\xi|^{2s} \hat{u})$$

Observación 5 En realidad, el laplaciano fraccionario en \mathbb{R}^n tiene muchas definiciones equivalentes [25]. En lo que sigue nos centraremos en la definición dada por esta proposición vía transformada Fourier.

A continuación se demuestran propiedades del laplaciano fraccionario en \mathbb{R}^n que serán necesarias en lo que sigue:

Proposición 3 Se tienen las siguientes identidades:

1. $(-\Delta)^s (-\Delta)^t f = (-\Delta)^{s+t} f$,
2. $(-\Delta)^s (-\Delta)^{1-s} f = -\Delta f$,
3. $(-\Delta)^s e^{t\Delta} f = e^{t\Delta} (-\Delta)^s f$,
4. $\forall s > 0, \exists C_s > 0$ tal que $\|(-\Delta)^s e^{t\Delta} f\|_{L^2(\mathbb{R}^n)} \leq \frac{C_s}{t^s} \|f\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}, \forall t > 0$,
5. $\|(-\Delta)^s f\|_{L^2(\mathbb{R}^n)} = 2C(n, s) \|u\|_{H^{2s}(\mathbb{R}^n)}$.

donde $e^{t\Delta}$ es el semigrupo de calor en \mathbb{R}^n .

DEMOSTRACIÓN. Las demostraciones se basan exclusivamente en la transformada de Fourier (denotada indistintamente por $\mathcal{F}f$ o \hat{f}):

1. $(-\Delta)^s (-\Delta)^t f = \mathcal{F}^{-1}(|\xi|^{2s} \mathcal{F}(\mathcal{F}^{-1}|\xi|^{2t} \hat{f})) = \mathcal{F}^{-1}(|\xi|^{2(s+t)} \hat{f}) = (-\Delta)^{s+t} f$
2. Al igual que en el punto anterior se obtiene que

$$(-\Delta)^s (-\Delta)^{1-s} f = \mathcal{F}^{-1}(|\xi|^2 \hat{f}) = -\Delta f$$

3. $\mathcal{F}((-\Delta)^s e^{t\Delta} f) = |\xi|^{2s} \mathcal{F}(e^{t\Delta} f) = |\xi|^{2s} e^{-t|\xi|^2} \hat{f} = e^{-t|\xi|^2} |\xi|^{2s} \hat{f} = e^{-t|\xi|^2} \mathcal{F}((-\Delta)^s f)$.

Tomando anti-transformada concluimos que

$$(-\Delta)^s e^{t\Delta} f = e^{t\Delta} (-\Delta)^s f$$

4. Notemos primero que $\mathcal{F}((-\Delta)^s e^{t\Delta} f) = \mathcal{F}(\mathcal{F}^{-1}(|\xi|^{2s} e^{-t|\xi|^2} \hat{f})) = |\xi|^{2s} e^{-t|\xi|^2} \hat{f}$. En segundo lugar la función $\xi \rightarrow |\xi|^{2s} e^{-t|\xi|^2}$ es radial por lo que se considera la función $g(r) = r^{2s} e^{-tr^2}$ y vemos que alcanza un máximo en \bar{r} :

$$g'(\bar{r}) = 2s\bar{r}^{2s-1} e^{-t\bar{r}^2} - \bar{r}^{2s} e^{-t\bar{r}^2} 2\bar{r}t = 0 \Rightarrow \bar{r} = \sqrt{\frac{s}{t}}$$

$$g(\bar{r}) = \frac{s^s e^{-s}}{t^s}$$

Observación 6 Es fácil verificar que $g''(\bar{r}) = 4te^{-s}(\frac{s}{t})^s < 0$ y por tanto \bar{r} es efectivamente un máximo. Como además $\lim_{r \rightarrow \infty} g(r) = 0$, se concluye que \bar{r} es máximo global.

Con lo anterior se concluye que

$$g(r) \leq \frac{C_s}{t^s}, \quad \forall r \geq 0$$

Finalmente se concluye vía Plancherel:

$$\|(-\Delta)^s e^{t\Delta} f\|_{L^2(\mathbb{R}^n)} = \| |\xi|^{2s} e^{-t|\xi|^2} \hat{f} \|_{L^2(\mathbb{R}^n)} \leq \frac{C_s}{t^s} \|f\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}$$

5. Este resultado está demostrado en [30], proposición 3.4. □

Observación 7 Del punto 5 se concluye que existe una constante $c = c(n, s)$ tal que

$$\|u\|_{H^{2s}(\mathbb{R}^n)} \leq c(n, s) (\|u\|_{L^2(\mathbb{R}^n)} + \|(-\Delta)^s u\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}) \quad (3.22)$$

Para seguir estudiando la estabilidad condicional sean $0 < \beta < 1$ y $M > 0$ fijos y se introduce el conjunto admisible

$$\mathcal{A} = \{a \in H^{2\beta}(\mathbb{R}^n); \|a\|_{H^{2\beta}(\mathbb{R}^n)} \leq M\}$$

En los teoremas 4 y 5 se asume que la condición inicial que se quiere recuperar pertenece a este espacio, lo cual corresponde a tomar en consideración información a priori sobre la solución a nuestro problema.

Teorema 4 Sea $\omega \subset \mathbb{R}^n$ tal que $\mathbb{R}^n \setminus \omega$ es acotado. Sean $\tau < T$ fijos y u solución de 3.3 con condición inicial $u_0 \in \mathcal{A}$. Luego, para todo $\delta > 0$, $0 < \varepsilon < (T - \tau)/2$ existen constantes positivas $c(n, \delta), C_\varepsilon, C_\delta$ tales que

$$\|u\|_{C([\tau+\varepsilon, T-\varepsilon]; L^2(\mathbb{R}^n))} \leq \left[c(n, s) M \left(1 + \frac{C_\delta^2}{(\tau + \varepsilon)^{2\delta}} \right)^{1/2} \right]^{\frac{1}{2\delta+1}} C_\varepsilon^{\frac{2\delta}{2\delta+1}} \|u\|_{L^2(\omega \times (\tau, T))}^{\frac{2\delta}{2\delta+1}}$$

Observación 8 si $\tau > 0$ entonces la cota explota por la constante C_ε cuando $\varepsilon \rightarrow 0$. Si en cambio $\tau = 0$ entonces $C_\delta^2/(\tau + \varepsilon)^{2\delta}$ también explota.

DEMOSTRACIÓN. En primer lugar, como consecuencia del teorema anterior para $\Omega = \mathbb{R}^n$ obtenemos la siguiente estimación

$$\|u\|_{H^1(\tau+\varepsilon, T-\varepsilon; H^{-1}(\mathbb{R}^n))}^2 \leq C_\varepsilon \|u\|_{L^2(\omega \times (\tau, T))}^2$$

y usando el embedding de Sobolev (teorema 4.12 en [2]) concluimos que

$$\|u\|_{C([\tau+\varepsilon, T-\varepsilon]; H^{-1}(\mathbb{R}^n))} \leq C_\varepsilon^{1/2} \|u\|_{L^2(\omega \times (\tau, T))} \quad (3.23)$$

Lo siguiente que se hace es estimar la norma $\|u\|_{C([\tau+\varepsilon, T-\varepsilon]; H^{2\delta}(\mathbb{R}^n))}$ para un $\delta > 0$ y se concluye mediante interpolación de espacios de Sobolev. Veamos que para todo $\delta > 0$ existe una constante $C_\delta > 0$ tal que

$$\|u\|_{C([\tau+\varepsilon, T-\varepsilon]; H^{2\delta}(\mathbb{R}^n))} \leq c(n, \delta) \left(1 + \frac{C_\delta^2}{(\tau + \varepsilon)^{2\delta}}\right) \|u(\cdot, 0)\|_{L^2(\mathbb{R}^n)} \leq c(n, \delta) M \left(1 + \frac{C_\delta^2}{(\tau + \varepsilon)^{2\delta}}\right)$$

Aplicando 3.22, el punto 4 de la proposición 3 y la decrecencia de la función $t \rightarrow \|u(\cdot, t)\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}$ (por ser u solución a la ecuación de calor) obtenemos

$$\begin{aligned} \|u\|_{C([\tau+\varepsilon, T-\varepsilon]; H^{2\delta}(\mathbb{R}^n))} &= \sup_{t \in [\tau+\varepsilon, T-\varepsilon]} \|u(\cdot, t)\|_{H^{2\delta}(\mathbb{R}^n)} \\ &\leq c(n, \delta) \sup_{t \in [\tau+\varepsilon, T-\varepsilon]} \left(\|u(\cdot, t)\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}^2 + \|(-\Delta)^\delta e^{t\Delta} u_0\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}^2 \right)^{1/2} \\ &\leq c(n, \delta) \sup_{t \in [\tau+\varepsilon, T-\varepsilon]} \left(\|u(\cdot, t)\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}^2 + \frac{C_\delta^2}{t^{2\delta}} \|u_0\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}^2 \right)^{1/2} \\ &\leq c(n, \delta) \sup_{t \in [\tau+\varepsilon, T-\varepsilon]} \left(\|u_0\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}^2 + \frac{C_\delta^2}{(\tau + \varepsilon)^{2\delta}} \|u_0\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}^2 \right)^{1/2} \\ &\leq c(n, \delta) M \left(1 + \frac{C_\delta^2}{(\tau + \varepsilon)^{2\delta}}\right)^{1/2} \end{aligned} \quad (3.24)$$

Finalmente, para concluir se juntan 3.23 y (3.24) y concluimos vía teoría de interpolación (proposición 2.3 [29] junto con sección 2.4.1 en [38] o teorema 4.1 en [8]): $s_0 = -1$, $s_1 = 2\delta$, $s = 0$ (para llegar a la norma L^2), por tanto, $s = -s_0\theta + s_1(1 - \theta)$ implica tomar $\theta = \frac{2\delta}{2\delta + 1}$

$$\begin{aligned} \|u\|_{C([\tau+\varepsilon, T-\varepsilon]; L^2(\mathbb{R}^n))} &\leq \|u\|_{C([\tau+\varepsilon, T-\varepsilon]; H^{-1}(\mathbb{R}^n))}^{\frac{2\delta}{2\delta+1}} \|u\|_{C([\tau+\varepsilon, T-\varepsilon]; H^{2\delta}(\mathbb{R}^n))}^{\frac{1}{2\delta+1}} \\ &\leq \underbrace{\left[c(n, \delta) M \left(1 + \frac{C_\delta^2}{(\tau + \varepsilon)^{2\delta}}\right)^{1/2} \right]^{\frac{1}{2\delta+1}} C_\varepsilon^{\frac{1}{2} \frac{2\delta}{2\delta+1}}}_{=: C_{\varepsilon, \delta}} \|u\|_{L^2(\omega \times (\tau, T))}^{\frac{2\delta}{2\delta+1}} \end{aligned}$$

□

Teorema 5 Sea u solución a 3.3 con $u_0 \in \mathcal{A}$ y sean $0 \leq \tau < T$. Si $\|u\|_{L^2(\omega \times (\tau, T))} < 1$ entonces para todo $\delta > 0$, $0 < \varepsilon < (T - \tau)/2$ y $\theta \in (\tau + \varepsilon, T - \varepsilon)$ existen constantes $\kappa = \kappa(\beta) \in (0, 1)$ y $C = C(\varepsilon, \delta, M, \theta) > 0$ tales que

$$\|u_0\|_{L^2(\mathbb{R}^n)} \leq C \left(-\log \|u\|_{L^2(\omega \times (\tau, T))} \right)^{-\kappa}$$

DEMOSTRACIÓN. En primer lugar se muestra que la función $t \rightarrow \|u(\cdot, t)\|_{L^2(\Omega)}^2$ satisface la propiedad de convexidad logarítmica y se prueba la siguiente estimación:

$$\|u\|_{L^2(0, \theta; L^2(\Omega))} \leq C(\varepsilon, \delta, M, \theta) \left(-\log \|u\|_{L^2(\omega \times (\tau, T))} \right)^{-1/2} \quad (3.25)$$

para $\theta \in (\tau + \varepsilon, T - \varepsilon)$. En efecto, sea $V(t) = \|u(\cdot, t)\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}^2$. Derivando e integrando por partes se obtienen las siguientes identidades:

$$\begin{aligned} V'(t) &= 2 \int_{\Omega} uu_t = -2 \int_{\Omega} |\nabla u|^2, \quad V''(t) = 4 \int_{\Omega} u_t^2 \\ \log(V(t))'' &= \frac{V''(t)V(t) - V'(t)^2}{V(t)^2} \end{aligned}$$

Notemos luego que por Cauchy-Schwarz

$$V'(t)^2 - V''(t)V(t) = 4 \left(\int_{\mathbb{R}^n} uu_t \right)^2 - 4 \int_{\mathbb{R}^n} u_t^2 \int_{\mathbb{R}^n} u^2 \leq 4 \int_{\mathbb{R}^n} u_t^2 \int_{\mathbb{R}^n} u^2 - 4 \int_{\mathbb{R}^n} u_t^2 \int_{\mathbb{R}^n} u^2 = 0$$

de donde

$$\log(V(t))'' \geq 0$$

es decir, $V(t)$ es log-convexa. Sea $0 \leq t \leq \theta$. Luego, haciendo la combinación convexa entre 0 y θ con parámetro t/θ queda

$$\log V(t) = \log V(t/\theta \cdot \theta + (1 - t/\theta) \cdot 0) \leq (1 - t/\theta) \log V(0) + t/\theta \log V(\theta)$$

Equivalentemente

$$V(t) \leq V(0)^{1-t/\theta} V(\theta)^{t/\theta} \Leftrightarrow \|u(\cdot, t)\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}^2 \leq \|u_0\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}^{2(1-t/\theta)} \|u(\cdot, \theta)\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}^{2t/\theta} \leq M^{2(1-t/\theta)} \|u(\cdot, \theta)\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}^{2t/\theta}$$

Integrando la última relación de 0 a θ queda que

$$\begin{aligned} \int_0^\theta \|u(\cdot, t)\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}^2 dt &\leq M^2 \int_0^\theta \left(\frac{\|u(\cdot, \theta)\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}}{M} \right)^{2t/\theta} dt \\ &= \theta \left(\frac{\|u(\cdot, \theta)\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}^2 - M^2}{\log(\|u(\cdot, \theta)\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}^2) - \log(M^2)} \right) \end{aligned}$$

Si consideramos la función

$$f(x) = \frac{x - y}{\log(x) - \log(y)}$$

notamos que su derivada es positiva gracias a la desigualdad del logaritmo

$$1 - 1/x \leq \log(x), \quad \forall x \in (0, \infty) \quad (3.26)$$

luego f es creciente. Si usamos $\theta \in (\tau + \varepsilon, T - \varepsilon)$ de tal forma que (gracias al teorema 4)

$$\|u(\cdot, \theta)\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}^2 \leq C_{\varepsilon, \delta}^2 \|u\|_{L^2(\omega \times (\tau, T))}^{\frac{4\delta}{2\delta+1}}$$

(con $C_{\varepsilon, \delta}$ la constante del teorema 4) entonces podemos usar $y = M^2$ y usando la crecencia de f con respecto a la desigualdad anterior queda que

$$\begin{aligned} \int_0^\theta \|u(\cdot, t)\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}^2 dt &\leq \theta \left(\frac{\|u(\cdot, \theta)\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}^2 - M^2}{\log(\|u(\cdot, \theta)\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}^2) - \log(M^2)} \right) \\ &\leq \theta \left(\frac{C_{\varepsilon, \delta}^2 \|u\|_{L^2(\omega \times (\tau, T))}^{\frac{4\delta}{2\delta+1}} - M^2}{\log(C_{\varepsilon, \delta}^2 \|u\|_{L^2(\omega \times (\tau, T))}^{\frac{4\delta}{2\delta+1}}) - \log(M^2)} \right) \end{aligned}$$

Ahora bien, hay dos casos que conducen a la misma cota:

- $C_{\varepsilon, \delta}^2 \leq M^2$. En este caso, se factoriza el numerador por M^2 y queda

$$\int_0^\theta \|u(\cdot, t)\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}^2 dt \leq M^2 \theta \left(\frac{\frac{C_{\varepsilon, \delta}^2}{M^2} \|u\|_{L^2(\omega \times (\tau, T))}^{\frac{4\delta}{2\delta+1}} - 1}{\log\left(\frac{C_{\varepsilon, \delta}^2}{M^2} \|u\|_{L^2(\omega \times (\tau, T))}^{\frac{4\delta}{2\delta+1}}\right)} \right)$$

Considerando la función

$$f(x) = \frac{ax - 1}{\log(ax)}$$

(con a jugando el rol de $\|u\|_{L^2(\omega \times (\tau, T))}^{\frac{4\delta}{2\delta+1}}$), es posible derivar esta función y ver que es creciente con respecto a x , luego, en vez de tomar $x = \frac{C_{\varepsilon, \delta}^2}{M^2} \leq 1$ se usa $x = 1$ obteniendo

$$\int_0^\theta \|u(\cdot, t)\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}^2 dt \leq M^2 \theta \left(\frac{\|u\|_{L^2(\omega \times (\tau, T))}^{\frac{4\delta}{2\delta+1}} - 1}{\log\left(\|u\|_{L^2(\omega \times (\tau, T))}^{\frac{4\delta}{2\delta+1}}\right)} \right)$$

Finalmente, suponiendo que la observación es pequeña, es decir

$$\|u\|_{L^2(\omega \times (\tau, T))} < 1$$

entonces,

$$\log\|u\|_{L^2(\omega \times (\tau, T))}^{\frac{4\delta}{2\delta+1}} < 0$$

y por tanto

$$\int_0^\theta \|u(\cdot, t)\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}^2 dt \leq M^2 \theta \frac{4\delta}{2\delta+1} (-\log\|u\|_{L^2(\omega \times (\tau, T))})^{-1}$$

- $M^2 \leq C_{\varepsilon, \delta}^2$. En este caso, se factoriza el numerador por $C_{\varepsilon, \delta}$. Procediendo de manera análoga se llega a la desigualdad

$$\int_0^\theta \|u(\cdot, t)\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}^2 dt \leq C_{\varepsilon, \delta}^2 \theta \frac{4\delta}{2\delta + 1} (-\log \|u\|_{L^2(\omega \times (\tau, T))})^{-1}$$

En conclusión

$$\|u\|_{L^2(0, \theta; L^2(\mathbb{R}^n))} \leq \underbrace{\max\{C_{\varepsilon, \delta}, M\}}_{=: C(\varepsilon, \delta, M, \theta)} \left(\theta \frac{4\delta}{2\delta + 1} \right)^{1/2} (-\log \|u\|_{L^2(\omega \times (\tau, T))})^{-1/2}$$

de donde se concluye 3.25.

Para finalizar se estiman las siguientes normas

$$\|u\|_{W^{1,p}(0, \theta; L^2(\mathbb{R}^n))} \leq C, \quad \|u\|_{L^p(0, \theta; L^2(\mathbb{R}^n))} \leq C(-\log \|u\|_{L^2(\omega \times (\tau, T))})$$

para luego interpolar en un espacio adecuado. Para esto, se usan propiedades del laplaciano fraccionario dadas en 3. Por las propiedades 2 y 3, se tiene que

$$u_t(\cdot, t) = \Delta e^{t\Delta} u_0 = -(-\Delta)^{1-\beta} e^{t\Delta} (-\Delta)^\beta u_0$$

donde β es el coeficiente asociado al conjunto admisible \mathcal{A} . Usando el punto 4 de la proposición 3 queda que

$$\|u_t(\cdot, t)\|_{L^2(\mathbb{R}^n)} \leq C_\beta t^{-(1-\beta)} \|(-\Delta)^\beta u_0\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}$$

Sea $1 < p < 1/(1-\beta)$, elevando la expresión anterior a p , integrando de 0 a θ y usando el punto 5 de la proposición 3 se obtiene que

$$\int_0^\theta \|u_t(\cdot, t)\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}^p dt \leq C_\beta \int_0^\theta \frac{1}{t^{p(1-\beta)}} dt \|(-\Delta)^\beta u_0\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}^p \leq C_{\beta, \theta} \|u_0\|_{H^{2\beta}(\mathbb{R}^n)}^p$$

(como $1 < p < 1/(1-\beta)$ el exponente en la integral es menor que 1 por tanto integra finito). Es decir

$$\|u_t\|_{L^p(0, \theta; L^2(\mathbb{R}^n))}^p \leq C(\beta, M, \theta) \quad (3.27)$$

Por otro lado

$$\|u(\cdot, t)\|_{L^2(\mathbb{R}^n)} \leq \|u_0\|_{L^2(\mathbb{R}^n)} \Rightarrow \int_0^\theta \|u(\cdot, t)\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}^p dt \leq \int_0^\theta \|u_0\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}^p dt \leq M^p \theta \quad (3.28)$$

Juntando 3.28 y 3.27 se obtiene que

$$\|u\|_{W^{1,p}(0, \theta; L^2(\mathbb{R}^n))} \leq C(\beta, M, \theta) \quad (3.29)$$

Por otro lado, tomando $p \leq \min\{1/(1-\beta), 2\}$, se puede usar 3.25 pero con norma L^p en tiempo pues el intervalo considerado es acotado:

$$\|u\|_{L^p(0, \theta; L^2(\mathbb{R}^n))} \leq \theta^{1/p} \|u\|_{L^2(0, \theta; L^2(\mathbb{R}^n))} \leq C(\varepsilon, \delta, M, \theta) (-\log \|u\|_{L^2(\omega \times (\tau, T))})^{-1/2} \quad (3.30)$$

Nuevamente se interpolan las estimaciones 3.29 y 3.30 de forma que para $0 < s < 1$

$$\|u\|_{W^{1-s,p}(0,\theta;L^2(\mathbb{R}^n))} \leq C(\varepsilon, \delta, \beta, M, \theta)(-\log\|u\|_{L^2(\omega \times (\tau,T))})^{-s/2}$$

Escogiendo s tal que $(1-s)p > 1$ podemos usar la inyección de Sobolev (el teorema 4.54 en [11] aborda el embedding para el caso fraccionario) y concluir con $\kappa = s/2$:

$$\|u\|_{C([0,\theta];L^2(\mathbb{R}^n))} \leq \|u\|_{W^{1-s,p}(0,\theta;L^2(\mathbb{R}^n))} \leq C(\varepsilon, \delta, \beta, M, \theta)(-\log\|u\|_{L^2(\omega \times (\tau,T))})^{-s/2}$$

□

3.3. Estabilidad Lipschitz para recuperar la condición inicial en la ecuación de calor en \mathbb{R}^n para condiciones iniciales a soporte compacto

En esta sección se vuelve a la ecuación 3.1 pero no necesariamente en dimensión 1 y se aprovecha la dependencia explícita de la solución con respecto a la condición inicial. Además se supone adicionalmente que la condición inicial es a soporte compacto.

Lema 2 Si $u_0 \in L^1(\mathbb{R}^n)$, $u_0 \geq 0$ y $\text{supp}(u_0) \subset B := B(0, R)$ la bola centrada en el origen y de radio R para algún $R > 0$. Entonces, para $t > 0$ existe una constante $C = C(R, t)$ tal que

$$\|u_0\|_{L^1(\mathbb{R}^n)} \leq C\|u(\cdot, t)\|_{L^2(2B)}$$

DEMOSTRACIÓN. Recordemos que u toma la forma explícita

$$u(y, t) = \int_{\mathbb{R}^n} u_0(r) \frac{e^{-\frac{|y-r|^2}{4t}}}{(4\pi t)^{n/2}} dr \quad (3.31)$$

Como el kernel de calor integra 1 para todo $t > 0$ tenemos que

$$\begin{aligned} \|u_0\|_{L^1(\mathbb{R}^n)} &= \int_{\mathbb{R}^n} u_0(r) dr = \int_{\mathbb{R}^n} \int_{\mathbb{R}^n} u_0(r) \frac{e^{-\frac{|y-r|^2}{4t}}}{(4\pi t)^{n/2}} dr dy \\ &= \int_{|y| < 2R} \int_{\mathbb{R}^n} u_0(r) \frac{e^{-\frac{|y-r|^2}{4t}}}{(4\pi t)^{n/2}} dr dy + \int_{|y| > 2R} \int_{\mathbb{R}^n} u_0(r) \frac{e^{-\frac{|y-r|^2}{4t}}}{(4\pi t)^{n/2}} dr dy \end{aligned} \quad (3.32)$$

La primera integral del lado derecho es acotada por Cauchy-Schwarz y usando 3.31:

$$\int_{|y| < 2R} \int_{\mathbb{R}^n} u_0(r) \frac{e^{-\frac{|y-r|^2}{4t}}}{(4\pi t)^{n/2}} dr dy = \int_{|y| < 2R} u(y, t) dy \leq |2B|^{1/2} \|u(\cdot, t)\|_{L^2(2B)} \quad (3.33)$$

donde $|2B|$ es la medida de la bola de radio $2R$. Para la segunda integral, se usa el soporte compacto de u_0 :

$$\begin{aligned} \int_{|y|>2R} \int_{\mathbb{R}^n} u_0(r) \frac{e^{-\frac{|y-r|^2}{4t}}}{(4\pi t)^{n/2}} dr dy &= \int_{|y|>2R} \int_{|r|<R} u_0(r) \frac{e^{-\frac{|y-r|^2}{4t}}}{(4\pi t)^{n/2}} dr dy \\ &= \int_{|r|<R} u_0(r) \left(\int_{|y|>2R} \frac{e^{-\frac{|y-r|^2}{4t}}}{(4\pi t)^{n/2}} dy \right) dr \end{aligned}$$

La integral dentro del paréntesis puede ser acotada uniformemente con respecto a r por una constante $\alpha(R, t) \in (0, 1)$ que resulta creciente con respecto a t . Lo anterior se debe a que corresponde a la integral de una gaussiana de media r y varianza $2t$ en una zona lejana a la media y , si t aumenta, entonces aumenta la varianza, haciendo que más masa se concentre lejos de la media. Con esto se obtiene que

$$\int_{|y|>2R} \int_{\mathbb{R}^n} u_0(r) \frac{e^{-\frac{|y-r|^2}{4t}}}{(4\pi t)^{n/2}} dr dy \leq \alpha(R, t) \int_{|r|<R} u_0(r) dr \quad (3.34)$$

Juntando 3.32, 3.33 y 3.34 se concluye:

$$\|u_0\|_{L^1(\mathbb{R}^n)} = \int_{\mathbb{R}^n} u_0(r) dr \leq \underbrace{(1 - \alpha(R, t))^{-1} |2B|^{1/2}}_{C(R, t)} \|u(\cdot, t)\|_{L^2(2B)}$$

□

La constante $C(R, t)$ es creciente con respecto a t , luego, si se trabaja en un intervalo de tiempo cerrado $[t_1, t_2]$ con $t_1 > 0$, entonces la constante puede ser escogida uniformemente en t y concluir lo siguiente:

Corolario 1 Sean $0 < t_1 < t_2$. Existe una constante $C = C(R, t_1, t_2)$ tal que

$$\|u_0\|_{L^1(\mathbb{R}^n)} \leq C \|u\|_{L^2(2B \times (t_1, t_2))}$$

DEMOSTRACIÓN. Por el lema 2 sabemos que

$$\|u_0\|_{L^1(\mathbb{R}^n)} \leq C(R, t) \|u(\cdot, t)\|_{L^2(2B)}$$

Elevando al cuadrado, integrando en (t_1, t_2) y usando la crecencia de $C(R, t)$ con respecto a t se obtiene lo siguiente:

$$\int_{t_1}^{t_2} \|u_0\|_{L^1(\mathbb{R}^n)}^2 dt \leq \int_{t_1}^{t_2} C(R, t)^2 \|u(\cdot, t)\|_{L^2(2B)}^2 dt \Leftrightarrow (t_2 - t_1) \|u_0\|_{L^1(\mathbb{R}^n)}^2 \leq C(R, t_2)^2 \|u\|_{L^2(2B, (t_1, t_2))}^2$$

Por tanto

$$\|u_0\|_{L^1(\mathbb{R}^n)} \leq \frac{C(R, t_2)}{\sqrt{t_2 - t_1}} \|u\|_{L^2(2B, (t_1, t_2))}$$

□

Ahora bien, es posible ir más allá y deshacerse de la hipótesis de positividad de u_0 :

Teorema 6 Sean $0 < t_1 < t_2$ y $R > 0$. Sea $u_0 \in L^1(\mathbb{R}^n)$ tal que $\text{supp}(u_0) \subset B := B(0, R)$. Existe una constante $C > 0$ tal que

$$\|u_0\|_{L^1(\mathbb{R}^n)} \leq C \|u\|_{L^2(2B \times (t_1, t_2))}$$

DEMOSTRACIÓN. Sea $u_0^\pm = \text{máx}\{\pm u_0, 0\}$ y sea u^\pm la solución a 3.1 con condición inicial u_0^\pm respectivamente. Por el corolario 1 existe una constante $C = C(R, t_1, t_2)$ tal que

$$\|u_0^\pm\|_{L^1(\mathbb{R}^n)} \leq C \|u^\pm\|_{L^2(2B, (t_1, t_2))}$$

Luego, como $u = u^+ - u^-$, entonces $u^+ = u + u^-$, por tanto

$$\|u_0\|_{L^1(\mathbb{R}^n)} = \|u_0^+\|_{L^1(\mathbb{R}^n)} + \|u_0^-\|_{L^1(\mathbb{R}^n)} \leq C (\|u\|_{L^2(2B, (t_1, t_2))} + \|u^-\|_{L^2(2B, (t_1, t_2))})$$

A continuación se analizan los siguientes operadores:

$$\Lambda : u_0 \in L^1(B) \rightarrow u \in L^2(2B \times (t_1, t_2))$$

$$\Upsilon : u_0 \in L^1(B) \rightarrow u^- \in L^2(2B \times (t_1, t_2))$$

donde u_0 se extiende por cero a \mathbb{R}^n . El objetivo de considerar estos operadores viene de la desigualdad anterior:

$$\|u_0\|_{L^1(B)} \leq C (\|\Lambda u_0\|_{L^2(2B \times (t_1, t_2))} + \|\Upsilon u_0\|_{L^2(2B \times (t_1, t_2))}) \quad (3.35)$$

Veremos que Λ es un operador continuo e inyectivo y Υ un operador compacto para poder deshacernos de la parte compacta a partir de la proposición 6.7 en [37]. Para ver la continuidad de Λ se usa Cauchy-Schwarz:

$$u^-(y, t) = \int_{\mathbb{R}^n} u_0^-(r) \frac{e^{-\frac{|y-r|^2}{4t}}}{(4\pi t)^{n/2}} dr \leq \|u_0^-\|_{L^1(\mathbb{R}^n)}^{1/2} \left(\int_{\mathbb{R}^n} u_0^-(r) \frac{e^{-\frac{|y-r|^2}{2t}}}{(4\pi t)^n} \right)^{1/2} \leq \|u_0^-\|_{L^1(\mathbb{R}^n)}^{1/2} \left(\frac{u^-(y, t)}{(4\pi t)^{n/2}} \right)^{1/2}$$

De la última expresión queda que

$$\begin{aligned} u^-(y, t) &\leq \frac{\|u_0^-\|_{L^1(\mathbb{R}^n)}}{(4\pi t)^{n/2}} && \Big/ \int_{2B} dy \\ \|u^-(\cdot, t)\|_{L^2(2B)}^2 &\leq \frac{\|u_0^-\|_{L^1(\mathbb{R}^n)}^2}{(4\pi t)^n} |2B| && \Big/ \int_{t_1}^{t_2} dt \\ \|u^-\|_{L^2(2B \times (t_1, t_2))}^2 &\leq \|u_0^-\|_{L^1(\mathbb{R}^n)}^2 |2B| \int_{t_1}^{t_2} \frac{1}{(4\pi t)^n} dt \\ \|u^-\|_{L^2(2B \times (t_1, t_2))}^2 &\leq \|u_0^-\|_{L^1(\mathbb{R}^n)}^2 \frac{|2B|}{(4\pi)^n} \begin{cases} \log(t_2/t_1), & \text{si } n = 1 \\ \frac{1}{n-1} \left(\frac{t_1}{t_1^n} - \frac{t_2}{t_2^n} \right), & \text{si } n \neq 1 \end{cases} \end{aligned}$$

En conclusión

$$\|u^-\|_{L^2(2B \times (t_1, t_2))} \leq C(R, t_1, t_2) \|u_0^-\|_{L^1(\mathbb{R}^n)} \leq C(R, t_1, t_2) \|u_0\|_{L^1(\mathbb{R}^n)} \quad (3.36)$$

y de manera análoga se obtiene que

$$\|u^+\|_{L^2(2B \times (t_1, t_2))} \leq C(R, t_1, t_2) \|u_0\|_{L^1(\mathbb{R}^n)}$$

Luego se concluye la continuidad de Λ gracias a la identidad $u = u^+ - u^-$:

$$\|u\|_{L^2(2B \times (t_1, t_2))} \leq C(R, t_1, t_2) \|u_0\|_{L^1(\mathbb{R}^n)}$$

Veamos ahora que Υ es un operador compacto. La continuidad es directa de 3.36. Para ver la compacidad veremos este operador como la composición de dos operadores: $\Upsilon = \Upsilon_2 \circ \Upsilon_1$, donde

$$\begin{aligned} \Upsilon_1 : u_0 \in L^1(B) &\rightarrow u^- \in L^2(t_1, t_2; H^1(2B)) \\ \Upsilon_2 : u^- \in L^2(t_1, t_2; H^1(2B)) &\rightarrow u^- \in L^2(2B \times (t_1, t_2)) \end{aligned}$$

Veremos que Υ_1 es continuo, Υ_2 es compacto y por tanto, la composición Υ es compacta. Para ver la continuidad de Υ_1 notamos que por 3.36 basta ver qué ocurre con las derivadas:

$$u^-(y, t) = u_0^- * \frac{e^{-|\cdot|^2/4t}}{(4\pi t)^{n/2}} \Rightarrow \nabla u^-(y, t) = \left(u_0^- * \nabla \frac{e^{-|\cdot|^2/4t}}{(4\pi t)^{n/2}} \right) (y) = \left(u_0^- * -\frac{\cdot}{2t} \frac{1}{(4\pi t)^{n/2}} e^{-|\cdot|^2/4t} \right) (y)$$

Para estimar la norma $\|\nabla u^-(\cdot, t)\|_{(L^2(2B))^n}$ se usa la desigualdad de Young con $p = 1, q = 2, r = 2$, de forma que $\frac{1}{p} + \frac{1}{q} = \frac{1}{r} + 1$ obteniéndose

$$\begin{aligned} \|\nabla u^-(\cdot, t)\|_{(L^2(2B))^n} &\leq \|u_0^-\|_{L^1(2B)} \left\| -\frac{\cdot}{2t} \frac{1}{(4\pi t)^{n/2}} e^{-|\cdot|^2/4t} \right\|_{(L^2(2B))^n} \\ &= \|u_0^-\|_{L^1(\mathbb{R}^n)} \frac{1}{2t(4\pi t)^{n/2}} \|ye^{-|y|^2/4t}\|_{(L^2(2B))^n} \end{aligned}$$

La última norma es fácil de estimar:

$$\begin{aligned} \|ye^{-|y|^2/4t}\|_{(L^2(2B))^n} &= \left(\int_{2B} |y|^2 e^{-|y|^2/2t} dy \right)^{1/2} \\ (x = y/\sqrt{2t}) &= \left(\int_{2B/\sqrt{2t}} |x|^2 (2t) e^{-|x|^2} (2t)^{n/2} dx \right)^{1/2} \\ &= Ct^{n/4+1/2} \left(\int_{2B/\sqrt{2t}} |x|^2 e^{-|x|^2} dx \right)^{1/2} \\ &= C(t)t^{n/4+1/2} \end{aligned}$$

donde $C(t)$ es decreciente con respecto a t . De aquí se obtiene que

$$\|\nabla u^-(\cdot, t)\|_{(L^2(2B))^n} \leq \|u_0^-\|_{L^1(\mathbb{R}^n)} \frac{1}{2t(4\pi t)^{n/2}} C(t)t^{n/4+1/2} = C(t) \|u_0^-\|_{L^1(\mathbb{R}^n)} \frac{1}{t^{n/4+1/2}}$$

Elevando al cuadrado e integrando entre t_1 y t_2 queda que

$$\begin{aligned} \|\nabla u^-\|_{L^2(2B \times (t_1, t_2))}^2 &\leq C^2(t_1) \|u_0^-\|_{L^1(\mathbb{R}^n)}^2 \int_{t_1}^{t_2} \frac{1}{t^{n/2+1}} dt \\ &= C^2(t_1) \|u_0^-\|_{L^1(\mathbb{R}^n)}^2 \frac{-2}{n} t^{-n/2} \Big|_{t_1}^{t_2} \\ &= C^2(t_1) \|u_0^-\|_{L^1(\mathbb{R}^n)}^2 \left(\frac{1}{t_1^{n/2}} - \frac{1}{t_2^{n/2}} \right) \end{aligned}$$

Se concluye entonces que

$$\|\nabla u^-\|_{L^2(2B \times (t_1, t_2))} \leq C \|u_0^-\|_{L^1(\mathbb{R}^n)} \leq C \|u_0\|_{L^1(\mathbb{R}^n)}$$

De este modo el operador Υ_1 es continuo, mientras que Υ_2 es compacto por el teorema de Rellich-Kondrachov que nos da la inyección compacta de H^1 en L^2 (teorema 6.3 en [2]). Finalmente, la composición de un operador continuo con un compacto es compacto, así Υ es compacto. Para concluir, es posible usar la proposición 6.7 en [37] o también se puede usar un argumento de unicidad compacidad. La proposición recién mencionada establece lo siguiente:

Proposición 4 Sea $T \in \mathcal{L}(V, W)$ y $K \in \mathcal{K}(V, Y)$, para V, W, Y espacios de Banach. Luego, si

$$\|u\|_V \leq C(\|Tu\|_W + \|Ku\|_Y), \quad \forall u \in V$$

entonces T tiene rango cerrado.

Así, por 3.35, el operador Λ es a rango cerrado y además, por el principio de continuación única fuerte para la ecuación de calor [28], Λ resulta ser un operador inyectivo. Luego, si restringimos la imagen de Λ a $R(\Lambda) = \Lambda(L^1(-K, K))$, obtenemos que este operador es biyectivo y por el Teorema de la Aplicación Abierta existe una constante $C > 0$ tal que

$$\|u_0\|_{L^1(\mathbb{R}^n)} \leq C \|\Lambda u_0\|_{L^2(2B \times (t_1, t_2))} = C \|u\|_{L^2(2B \times (t_1, t_2))}$$

Por otra parte, el método de unicidad compacidad procede por contradicción: supongamos que no existe la constante C tal que

$$\|u_0\|_{L^1(\mathbb{R}^n)} \leq C \|\Lambda u_0\|_{L^2(2B \times (t_1, t_2))}$$

De esta forma, para todo $n \in \mathbb{N}$ existe una función $u_0^n \in L^1(B)$ tal que

$$\|u_0^n\|_{L^1(B)} > n \|\Lambda u_0^n\|_{L^2(2B \times (t_1, t_2))}$$

Sin pérdida de generalidad, es posible tomar $\|u_0^n\|_{L^1(B)} = 1$, de donde la desigualdad anterior implica que

$$\|\Lambda u_0^n\|_{L^2(2B \times (t_1, t_2))} \rightarrow 0, n \rightarrow \infty$$

En segundo lugar, dado que Υ es un operador compacto y la sucesión u_0^n es acotada, existe una subsucesión que seguimos llamando u_0^n tal que Υu_0^n es sucesión de Cauchy. Finalmente, por 3.35 notamos que

$$\begin{aligned} \frac{1}{C} \|u_0^n - u_0^m\|_{L^1(\mathbb{R}^n)} &\leq \|\Lambda u_0^n - \Lambda u_0^m\|_{L^2(2B \times (t_1, t_2))} + \|\Upsilon u_0^n - \Upsilon u_0^m\|_{L^2(2B \times (t_1, t_2))} \\ &\leq \|\Lambda u_0^n\|_{L^2(2B \times (t_1, t_2))} + \|\Lambda u_0^m\|_{L^2(2B \times (t_1, t_2))} + \|\Upsilon u_0^n - \Upsilon u_0^m\|_{L^2(2B \times (t_1, t_2))} \\ &\rightarrow 0, \quad n, m \rightarrow \infty \end{aligned}$$

De lo anterior, se concluye que u_0^n converge a una función $v_0 \in L^1(B)$ que resulta ser de norma 1 pues la sucesión u_0^n es de norma 1. Así, la contradicción surge entorno a la inyectividad de Λ pues

$$\|v_0\|_{L^1(B)} = 1, \quad \|\Lambda v_0\|_{L^2(2B \times (t_1, t_2))} = \lim_{n \rightarrow \infty} \|\Lambda u_0^n\|_{L^2(2B \times (t_1, t_2))} = 0$$

□

El teorema anterior nos dice cómo estimar la norma L^1 de una función u_0 a soporte compacto con respecto a observaciones hechas en un abierto que contenga al soporte. De esta manera, se obtiene una estabilidad de tipo Lipschitz, sin embargo, es posible usar el teorema 3, para ver qué estabilidad es obtenida cuando la observación es hecha en un subdominio que no contiene necesariamente al soporte de u_0 :

Corolario 2 Sea $\omega \subsetneq \mathbb{R}^n$ tal que $\mathbb{R}^n \setminus \omega$ es acotado. Sean $0 \leq \tau < T$, $0 < \varepsilon < (T - \tau)/2$, $u_0 \in L^1(\mathbb{R}^n)$ con $\text{supp}(u_0) \subseteq B \not\subseteq \omega$ y u la solución a la ecuación 3.1 con condición inicial u_0 . Entonces, existe una constante $C_\varepsilon > 0$ tal que

$$\|u_0\|_{L^1(\mathbb{R}^n)} \leq C_\varepsilon \|u\|_{L^2(\omega \times (\tau, T))}$$

DEMOSTRACIÓN. Sea $t_1 = \tau + \varepsilon$ y $t_2 = T - \varepsilon$. Por el teorema previo existe una constante $C > 0$ tal que

$$\|u_0\|_{L^1(\mathbb{R}^n)} \leq C \|u\|_{L^2(2B \times (\tau + \varepsilon, T - \varepsilon))} \leq C \|u\|_{L^2(\mathbb{R}^n \times (\tau + \varepsilon, T - \varepsilon))}$$

La desigualdad del teorema 3, considerando $\Omega = \mathbb{R}^n$ da, en particular, la siguiente estimación

$$\|u\|_{L^2(\mathbb{R}^n \times (\tau + \varepsilon, T - \varepsilon))} \leq C_\varepsilon \|u\|_{L^2(\omega \times (\tau, T))}$$

Juntando las dos desigualdades anteriores se concluye la demostración. □

Observación 9 La constante de estabilidad explota cuando $\varepsilon \rightarrow 0$, además $0 < \varepsilon < (T - \tau)/2$, en conclusión, la constante es más grande a medida que el intervalo de observación (τ, T) es pequeño. Más aún, al usar sólo la estimación de la norma L^2 en tiempo y L^2 en espacio del teorema 3, la constante C_ε es de la forma

$$C_\varepsilon = \exp\left(\frac{2\hat{s}K}{\varepsilon(T - \tau - \varepsilon)}\right) \frac{C}{\varepsilon(T - \tau - \varepsilon)}$$

Si por ejemplo se toma $\varepsilon = (T - \tau)/4$ se obtiene una constante de la forma

$$C_\varepsilon = \exp\left(\frac{32\hat{s}K}{3(T - \tau)^2}\right) \frac{16C}{3(T - \tau)^2}$$

3.4. Estabilidad para problema inverso de LSFM

La siguiente sección trabaja con el problema de microscopía directamente para concluir la estabilidad deseada. Para ello, el teorema 7 estima la energía de la solución u de 3.1 en cierto subconjunto del cilindro $\mathbb{R} \times (0, T)$ en función de las mediciones del problemas hechas en la curva Γ .

Al fijar $s \in (s^-, s^+)$, se puede tomar u solución a la ecuación 3.1 con condición inicial $u_0(y) = f_s(y) = \mu(s, y)e^{-\int_y^\infty a(s, \tau)d\tau}$ y entonces se tiene la siguiente igualdad:

$$u(y, \sigma(y)) = \frac{1}{c} \exp\left(\int_{\gamma(y)}^s \lambda(\tau, y)d\tau\right) p(y), \quad \forall y \in Y_s$$

donde

$$\sigma(y) = \frac{1}{2} \int_{\gamma(y)}^s (s - \tau)^2 \psi(\tau, y)d\tau$$

Recordemos las siguientes propiedades que cumple σ :

- $\sigma : Y_s \rightarrow \mathbb{R}$ es C^1 ,
- $\sigma(y) = 0$ si $y \in \partial Y_s$,
- $\sigma'(y) = 0$ cuando $\sigma(y) = 0$ y
- Existe $\xi_1 > 0$ tal que $\sigma'(y) > 0$ para $y \in (y(s), y(s) + \xi_1) = (y, y + \xi_1)$.

Se definen $T_1 = \sigma(y + \xi_1)$ y la función $\rho_L(t) = \sigma^{-1}(t) \in C^1(0, T_1) \cap C[0, T_1]$ restringiendo σ al intervalo $(y, y + \xi_1)$. Así, se puede parametrizar la sección de la curva Γ que está ubicada justo a la derecha de $(y, 0)$ como $\{(\rho_L(t), t) : 0 \leq t \leq T_1\}$. Se define la función $g_L(t) := u(\rho_L(t), t)$ como las mediciones observadas. Análogamente, existe $\xi_2 > 0$ tal que σ es estrictamente decreciente en $(\bar{y} - \xi_2, \bar{y})$, se denotan $T_2 := \sigma(\bar{y} - \xi_2)$ y $\rho_R(t) = \sigma^{-1}(t) \in C^1(0, T_2) \cap C[0, T_2]$ restringiendo σ al intervalo $(\bar{y} - \xi_2, \bar{y})$. Así se puede parametrizar la sección de la curva Γ que está ubicada justo a la izquierda de $(\bar{y}, 0)$. Nuevamente, se define la función $g_R(t) := u(\rho_R(t), t)$ como las mediciones observadas en esta zona. Ver figura 3.3. En adelante se considera $T = \min\{T_1, T_2\}$ y se redefinen las constantes ξ_1, ξ_2 de forma que $\sigma(y + \xi_1) = \sigma(\bar{y} - \xi_2) = T$. Finalmente, es posible definir las integrales de energía

$$I_L(t) := \frac{1}{2} \int_{-\infty}^{\rho_L(t)} |u(y, t)|^2 dy; \quad I_R(t) := \frac{1}{2} \int_{\rho_R(t)}^{\infty} |u(y, t)|^2 dy, \quad t \in [0, T]$$

El siguiente teorema, permite estimar la energía en un subconjunto del cilindro $\mathbb{R} \times (\tau_1, \tau_2)$, por ejemplo L en la figura 3.3, en función de las mediciones hechas en el borde de la curva Γ . Para estimar lo que ocurre en la región R el procedimiento es análogo.

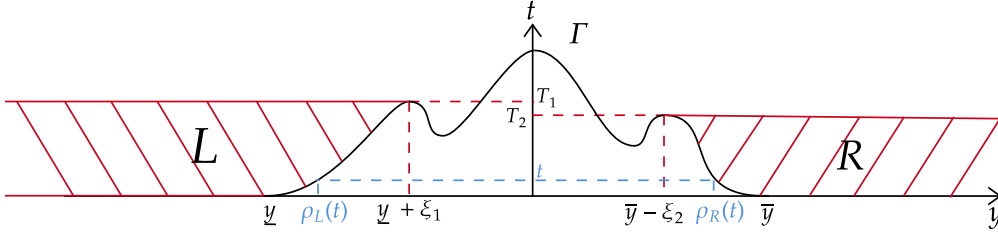


Figura 3.3: Curva Γ sobre la cual se tienen las mediciones. La función ρ_L se define como la inversa de σ en el intervalo $(\underline{y}, \underline{y} + \xi_1)$ mientras que ρ_R es la inversa de σ en $(\bar{y} - \xi_2, \bar{y})$.

Teorema 7 Supongamos que $\text{supp}\mu \subsetneq \Omega$, así para un $s \in (s^-, s^+)$ fijo existe $\delta_s > 0$ tal que $f_s(y) \equiv 0$ en $(\underline{y}, \underline{y} + \delta_s) \cup (\bar{y} - \delta_s, \bar{y})$, es decir, $\text{supp}(f_s) \subsetneq Y_s$. Sea u solución a 3.1 con condición inicial $u_0 = f_s$ y sean $0 \leq \tau_1 < \tau_2 \leq T$. Si $f_s \in L^1(\mathbb{R})$ entonces

$$\frac{1}{2} \int_{\tau_1}^{\tau_2} \int_{-\infty}^{\rho_L(\tau)} |u(y, \tau)|^2 dy d\tau \leq C(s, \delta_s) \|f_s\|_{L^1(\mathbb{R})} (\tau_2 - \tau_1) \int_0^{\tau_2} |g_L(t)| dt$$

DEMOSTRACIÓN. Se usa la integral de energía $I_L(t) = \frac{1}{2} \int_{-\infty}^{\rho_L(t)} |u(y, t)|^2 dy$ para asegurar la estabilidad del problema. Para ello, se calcula su derivada y se trata de acotar con respecto a las mediciones:

$$\begin{aligned} \frac{dI_L}{dt}(t) &= \frac{1}{2} u^2(\rho_L(t), t) \rho'_L(t) + \int_{-\infty}^{\rho_L(t)} u(y, t) u_t(y, t) dy \\ &= \frac{1}{2} u^2(\rho_L(t), t) \rho'_L(t) + \int_{-\infty}^{\rho_L(t)} u(y, t) u_{yy}(y, t) dy \\ \text{IPP} &= \frac{1}{2} u^2(\rho_L(t), t) \rho'_L(t) + u(\rho_L(t), t) u_y(\rho_L(t), t) - \int_{-\infty}^{\rho_L(t)} |u_y(y, t)|^2 dy \end{aligned}$$

Recordando que $g_L(t) = u(\rho_L(t), t)$ se obtiene que

$$\begin{aligned} \frac{dI_L}{dt}(t) &= \frac{1}{2} g_L^2(t) \rho'_L(t) + g_L(t) u_y(\rho_L(t), t) - \int_{-\infty}^{\rho_L(t)} |u_y(y, t)|^2 dy \\ &\leq \frac{1}{2} g_L^2(t) \rho'_L(t) + g_L(t) u_y(\rho_L(t), t) \end{aligned} \quad (3.37)$$

Se busca seguir acotando la expresión anterior de forma que al lado derecho queden sólo términos que dependan de las mediciones g_L . Posteriormente, se integra de 0 a t , para que al lado izquierdo quede $I_L(t) - I_L(0) = I_L(t)$ y así se obtenga una estimación de $I_L(t)$. Ahora bien se recuerda lo siguiente

$$\sigma'(y) = -\frac{1}{2} \gamma'(y) (s - \gamma(y))^2 \psi(\gamma(y), y) + \frac{1}{2} \int_{\gamma(y)}^s (s - \tau)^2 \frac{\partial \psi}{\partial y}(\tau, t) d\tau$$

Luego $\sigma'(y) \rightarrow 0$ cuando $y \rightarrow \underline{y}$. En consecuencia $\rho'_L(t) \rightarrow \infty$ cuando $t \rightarrow 0$. Como se quiere integrar de 0 a t , es necesario saber cómo se comportan los otros términos de 3.37 en 0:

- Se analiza el término $\frac{1}{2}g_L^2(t)\rho'_L(t)$, más específicamente, se estudia el comportamiento de $g_L(t)\rho'_L(t)$ para $t \in (0, T)$ y se mostrará que $g_L(t)\rho'_L(t)$ se mantiene acotado. Lo anterior es equivalente a ver el comportamiento de $\frac{g_L(\sigma(y))}{\sigma'(y)}$ en $(\underline{y}, \underline{y} + \xi_1)$.

Notemos primero que

$$\begin{aligned}\sigma(y) &= \frac{1}{2} \int_{\gamma(y)}^s (s - \tau)^2 \psi(\tau, y) d\tau \\ \sigma'(y) &= -\frac{1}{2}(s - \gamma(y))^2 \psi(\gamma(y), y) \gamma'(y) + \frac{1}{2} \int_{\gamma(y)}^s (s - \tau)^2 \psi_y(\tau, y) d\tau\end{aligned}$$

Luego

$$\sigma'(y) \geq \frac{1}{2}(s - \gamma(y))^2 \left[-\gamma'(y) \psi(\gamma(y), y) - \int_{\gamma(y)}^s |\psi_y(\tau, y)| d\tau \right]$$

El término entre corchetes es estrictamente positivo al trabajar en $y \in (\underline{y}, \underline{y} + \xi_1)$, por tanto concluimos que $\sigma'(y)$ se va a 0 más lento que $(s - \gamma(y))^2$ cuando y tiende a \underline{y} . Así queda que

$$\left| \frac{g_L(\sigma(y))}{\sigma'(y)} \right| \leq C \frac{\int_{\mathbb{R}} \frac{|f_s(r)|}{(4\pi\sigma(y))^{1/2}} \exp\left(-\frac{(y-r)^2}{4\sigma(y)}\right) dr}{(s - \gamma(y))^2}, \quad y \in (\underline{y}, \underline{y} + \xi_1)$$

Como $\text{supp}(f_s) \subset (y + \delta_s, \bar{y} - \delta_s)$ la integral en la desigualdad anterior queda sobre este intervalo. Por otra parte, tenemos que

$$\begin{aligned}(s - \gamma(y))^2 \sigma(y)^{1/2} &= \frac{1}{\sqrt{2}} (s - \gamma(y))^2 \left(\int_{\gamma(y)}^s (s - \tau)^2 \psi(\tau, y) d\tau \right)^{1/2} \\ &= \frac{1}{\sqrt{2}} \left(\int_{\gamma(y)}^s (s - \tau)^2 (s - \gamma(y))^4 \psi(\tau, y) d\tau \right)^{1/2} \\ &\geq \frac{1}{\sqrt{2}} \left(\int_{\gamma(y)}^s (s - \tau)^6 \psi(\tau, y) d\tau \right)^{1/2} \\ &\geq \frac{1}{\sqrt{2}} \left(C \int_{\gamma(y)}^s (s - \tau)^6 d\tau \right)^{1/2} \\ &= C (s - \gamma(y))^{7/2}\end{aligned}$$

$$\text{con } C = \frac{1}{\sqrt{2}} \left(\frac{\min_{(x,y) \in \Omega} \psi(x, y)}{7} \right)^{1/2}.$$

También se tiene la siguiente estimación sobre $\sigma(y)$:

$$\sigma(y) = \frac{1}{2} \int_{\gamma(y)}^s (s - \tau)^2 \psi(\tau, y) d\tau \leq C (s - \gamma(y))^3$$

$$\text{con } C = \frac{\max_{(x,y) \in \Omega} \psi(x, y)}{6}. \text{ Luego,}$$

$$\begin{aligned}\left| \frac{g_L(y)}{\sigma'(y)} \right| &\leq C \int_{\underline{y} + \delta_s}^{\bar{y} - \delta_s} \frac{|f_s(r)|}{(4\pi\sigma(y))^{1/2} (s - \gamma(y))^2} \exp\left(-\frac{(y-r)^2}{4\sigma(y)}\right) dr \\ &\leq C \int_{\underline{y} + \delta_s}^{\bar{y} - \delta_s} \frac{|f_s(r)|}{(s - \gamma(y))^{7/2}} \exp\left(-\frac{(y-r)^2}{C_2(s - \gamma(y))^3}\right) dr\end{aligned} \tag{3.38}$$

A continuación se analiza la función

$$(y, r) \in (\underline{y}, \underline{y} + \xi_1] \times [\underline{y} + \delta_s, \bar{y} - \delta_s] \rightarrow \frac{1}{(s - \gamma(y))^{7/2}} \exp\left(-\frac{(y - r)^2}{C_2(s - \gamma(y))^3}\right)$$

Esta función resulta continua en su dominio. Veamos que el límite cuando $y \rightarrow \underline{y}$ es 0 para extender el dominio por continuidad a $[\underline{y}, \underline{y} + \xi_1] \times [\underline{y} + \delta_s, \bar{y} - \delta_s]$. En efecto si $|\underline{y} - y| < \delta_s/2$ y dado que $|\underline{y} - r| \geq \delta_s$ entonces

$$|\underline{y} - r| \leq |y - r| + |\underline{y} - y| < |y - r| + \delta_s/2 < |y - r| + |\underline{y} - r|/2 \Rightarrow |y - r| > 1/2|\underline{y} - r|$$

Luego

$$\begin{aligned} \left| \frac{1}{(s - \gamma(y))^{7/2}} \exp\left(-\frac{(y - r)^2}{C_2(s - \gamma(y))^3}\right) \right| &\leq \frac{1}{(s - \gamma(y))^{7/2}} \exp\left(-\frac{(y - r)^2}{C_2(s - \gamma(y))^3}\right) \\ &\leq \frac{1}{(s - \gamma(y))^{7/2}} \exp\left(-\frac{(\underline{y} - r)^2}{4C_2(s - \gamma(y))^3}\right) \\ &\leq \frac{1}{(s - \gamma(y))^{7/2}} \exp\left(-\frac{(\delta_s)^2}{4C_2(s - \gamma(y))^3}\right) \\ &\rightarrow 0, \text{ cuando } y \rightarrow \underline{y} \end{aligned}$$

Con lo anterior, esta función se extiende por continuidad a $[\underline{y}, \underline{y} + \xi_1] \times [\underline{y} + \delta_s, \bar{y} - \delta_s]$, dominio que es compacto, por tanto alcanza un máximo. De lo anterior 3.38 queda

$$\left| \frac{g_L(y)}{\sigma'(y)} \right| \leq C(s, \delta_s) \int_{\underline{y} + \delta_s}^{\bar{y} - \delta_s} |f_s(r)| dr = C(s, \delta_s) \|f_s\|_{L^1(\mathbb{R})}$$

- Analicemos ahora el término $g_L(t)u_y(t, \rho_L(t))$ en (3.37). Se estima solamente la derivada de u .

$$\begin{aligned} u_y(y, \sigma(y)) &= \int_{\mathbb{R}^n} \frac{f_s(r)}{\sqrt{4\pi\sigma(y)}} \exp\left(-\frac{(y - r)^2}{4\sigma(y)}\right) \frac{-|y - r|}{2\sigma(y)} dr \\ &= \int_{\underline{y} + \delta_s}^{\bar{y} - \delta_s} \frac{f_s(r)}{\sqrt{4\pi\sigma(y)}} \exp\left(-\frac{(y - r)^2}{4\sigma(y)}\right) \frac{-|y - r|}{2\sigma(y)} dr \end{aligned}$$

Al igual que antes, se analiza la función

$$(y, r) \in (\underline{y}, \underline{y} + \xi_1] \times [\underline{y} + \delta_s, \bar{y} - \delta_s] \rightarrow \frac{1}{\sigma(y)^{5/2}} \exp\left(-\frac{(y - r)^2}{4\sigma(y)}\right) (-|y - r|)$$

Esta función resulta continua en su dominio y vemos que cuando y tiende a \underline{y} , la función tiende a 0. Con un desarrollo similar al anterior, si $|\underline{y} - y| < \delta_s/2$ y $|\underline{y} - r| \geq \delta_s$ entonces $|y - r| > 1/2|\underline{y} - r| \geq \delta_s/2$, además, $|y - r| < \bar{y} - \delta_s - \underline{y}$, luego

$$\begin{aligned} \left| \frac{1}{\sigma(y)^{5/2}} \exp\left(-\frac{(y - r)^2}{4\sigma(y)}\right) (-|y - r|) \right| &\leq \left| \frac{1}{\sigma(y)^{5/2}} \exp\left(-\frac{\delta_s^2}{16\sigma(y)}\right) |y - r| \right| \\ &\leq \left| \frac{1}{\sigma(y)^{5/2}} \exp\left(-\frac{\delta_s^2}{16\sigma(y)}\right) |\bar{y} - \delta_s - \underline{y}| \right| \\ &\rightarrow 0, \text{ cuando } y \rightarrow \underline{y} \end{aligned}$$

En conclusión se puede extender por continuidad el dominio de la función a $[\underline{y}, \underline{y} + \xi_1] \times [\underline{y} + \delta_s, \bar{y} - \delta_s]$, dominio que resulta compacto y por tanto, esta función alcanza un máximo allí. Por tanto

$$|u_y(\rho_L(t), t)| \leq C(s, \delta_s) \int_{\underline{y} + \delta_s}^{\bar{y} - \delta_s} |f_s(r)| dr = C(s, \delta_s) \|f_s\|_{L^1(\mathbb{R})}$$

- Juntando los dos puntos anteriores se obtiene lo siguiente:

$$\begin{aligned} \frac{dI_L}{dt} &\leq \frac{1}{2} |g_L^2(t)| |\rho_L'(t)| + |g_L(t)| |u_y(t, \rho_L(t))| \\ &\leq \|f_s\|_{L^1(\mathbb{R})} C(s, \delta_s) |g_L(t)| \end{aligned}$$

Integrando de 0 a τ queda

$$I_L(\tau) \leq C(s, \delta_s) \|f_s\|_{L^1(\mathbb{R})} \int_0^\tau |g_L(t)| dt$$

Integrando de τ_1 a τ_2 y usando $C_s := C(s, \delta_s)$ se concluye:

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \int_{\tau_1}^{\tau_2} \int_{-\infty}^{\rho_L(\tau)} |u(y, \tau)|^2 dy d\tau &= \int_{\tau_1}^{\tau_2} I_L(\tau) d\tau \\ &\leq C_s \|f_s\|_{L^1(\mathbb{R})} \int_{\tau_1}^{\tau_2} \int_0^\tau |g_L(t)| dt d\tau \\ \text{(Fubini)} &= C_s \|f_s\|_{L^1(\mathbb{R})} \left(\int_0^{\tau_1} \int_{\tau_1}^{\tau_2} |g_L(t)| d\tau dt + \int_{\tau_1}^{\tau_2} \int_t^{\tau_2} |g_L(t)| d\tau dt \right) \\ &= C_s \|f_s\|_{L^1(\mathbb{R})} \left(\int_0^{\tau_1} (\tau_2 - \tau_1) |g_L(t)| dt + \int_{\tau_1}^{\tau_2} (\tau_2 - t) |g_L(t)| dt \right) \\ &\leq C_s \|f_s\|_{L^1(\mathbb{R})} \left(\int_0^{\tau_1} (\tau_2 - \tau_1) |g_L(t)| dt + \int_{\tau_1}^{\tau_2} (\tau_2 - \tau_1) |g_L(t)| dt \right) \\ &= C_s \|f_s\|_{L^1(\mathbb{R})} (\tau_2 - \tau_1) \int_0^{\tau_2} |g_L(t)| dt \end{aligned}$$

□

Observación 10 Recordemos que las mediciones cercanas a \bar{y} se denotan por $g_R(t) = u(\rho_R(t), t)$. Procediendo de forma análoga a lo hecho recién, se concluye que

$$\frac{1}{2} \int_{\tau_1}^{\tau_2} \int_{\rho_R(\tau)}^{\infty} |u(y, \tau)|^2 dy d\tau \leq \|f_s\|_{L^1(\mathbb{R})} (\tau_2 - \tau_1) \int_0^{\tau_2} |g_R(t)| dt$$

Para concluir la estabilidad del problema inverso asociado al LSFM se usan el corolario 2 y el teorema 7 requiriendo trabajar sobre un conjunto de fuentes admisibles definido a continuación. Sea $\tilde{\Omega} \subsetneq \Omega$ un subdominio estrictamente contenido en Ω . Se denota por \mathcal{B} al conjunto de fuentes admisibles como

$$\mathcal{B} := \{\mu \in L^1(\mathbb{R}^2) : \text{supp}(\mu) \subseteq \tilde{\Omega}\}$$

Teorema 8 Sea $\mu \in \mathcal{B}$, $s \in (s^-, s^+)$ y $f_s := \mu(s, y)e^{-\int_y^\infty a(s, \tau)d\tau}$. Entonces existe una constante $C > 0$ tal que

$$\|f_s\|_{L^1(\mathbb{R})} \leq C\|(|g_L| + |g_R|)\|_{L^1(0, T)}$$

DEMOSTRACIÓN. Consideramos $\omega = [\underline{y}, \bar{y}]^c$. Usando el corolario 2 tenemos que

$$\|f_s\|_{L^1(\mathbb{R})} \leq C_\varepsilon \|u\|_{L^2(\omega \times (0, T))} \quad (3.39)$$

Por otro lado, por el teorema 7

$$\begin{aligned} \|u\|_{L^2(\omega \times (0, T))}^2 &\leq \int_0^T \int_{-\infty}^{\rho_L(\tau)} |u(y, \tau)|^2 dy d\tau + \int_0^T \int_{\rho_R(\tau)}^\infty |u(y, \tau)|^2 dy d\tau \\ &\leq C(s, \delta_s) \|f_s\|_{L^1(\mathbb{R})} T \int_0^T |g_L(t)| + |g_R(t)| dt \end{aligned}$$

Recordemos finalmente la dependencia de $C(s, \delta_s)$ con respecto al soporte de la función f_s : como $\mu \in \mathcal{B}$, $\text{supp}(\mu) \subseteq \tilde{\Omega}$, luego, para el s dado, existe un $\delta_0(s)$ tal que $\text{supp}(\mu(s, \cdot)) \subseteq (\underline{y} + \delta_0(s), \bar{y} - \delta_0(s))$ para todo $\mu \in \mathcal{B}$, por tanto, se puede tomar $\delta_s = \delta_0(s)$. Así, la constante $C(s, \delta_s)$ puede ser escogida de forma uniforme considerando $C(s, \delta_0(s))$. De esta forma, juntando las dos desigualdades anteriores se obtiene que

$$\begin{aligned} \|f_s\|_{L^1(\mathbb{R})}^2 &\leq C_\varepsilon^2 \|u\|_{L^2(\omega \times (0, T))}^2 \leq C_\varepsilon^2 C(s, \delta_0(s)) \|f_s\|_{L^1(\mathbb{R})} T \|(|g_L| + |g_R|)\|_{L^1(0, T)} \\ \Leftrightarrow \|f_s\|_{L^1(\mathbb{R})} &\leq C_\varepsilon^2 C(s, \delta_0(s)) T \|(|g_L| + |g_R|)\|_{L^1(0, T)} \end{aligned} \quad (3.40)$$

□

Observación 11 La constante de estabilidad decrece mientras más grande es T , lo que significa que mientras más información sobre las mediciones es tomada en consideración, más pequeña será esta constante. En efecto, si se toma $\varepsilon = T/4$ entonces, por la observación 9 la constante de estabilidad queda de la forma

$$C(s, \delta_0(s)) C_\varepsilon^2 T = C(s, \delta_0(s)) \exp\left(\frac{64\hat{s}K}{3T^2}\right) \frac{16^2 C^2}{3^2 T^4} T = C(s, \delta_0(s)) \exp\left(\frac{64\hat{s}K}{3T^2}\right) \frac{16^2 C^2}{3^2 T^3}$$

Observación 12 Es interesante notar que en este teorema no resulta necesario considerar todas las mediciones como se ve en la figura 3.3. Un estudio interesante sería cómo agregar esta información a la estimación final de tal forma que, eventualmente, sea posible mejorar la constante de estabilidad.

Capítulo 4

Modelo 3D para LSFM

En este capítulo se extiende el modelo 2D al caso 3D. Para ello se cambia levemente la etapa de iluminación, de forma que en vez de emitir un sólo beam como en el caso 2D, se emiten varios beams a distintas alturas para iluminar el plano $y = y_0$ del objeto 3D, considerando que la apertura de éste es tanto en y como en z . De esta forma se simula la iluminación por planos (light sheets). Este período de excitación genera la función $w_{y_0}(x, y, z)$, imagen que luego es proyectada hacia las dos cámaras para obtener las mediciones asociadas al plano en cuestión. El proceso se repite para el resto de los planos y de esta forma es observado el objeto.

Por un argumento de simetría, será simple obtener una expresión para la iluminación de un beam en el caso 3D. La superposición de la imagen obtenida por varios beams emitidos a distintas alturas dará la imagen $v_{y_0}(x, y, z)$ correspondiente a la distribución de fotones cuando se ilumina el plano y_0 . Al final del proceso, se llega a una fórmula explícita para las mediciones, lo que motiva a estudiar nuevamente la unicidad y estabilidad del problema como se hizo en los capítulos 2 y 3. La diferencia principal con el caso bidimensional es que la medición final en un píxel fijo de la cámara ya no puede ser vista como la solución a la ecuación del calor con cierta condición inicial, sino más bien como un promedio con ciertos pesos de una solución a la ecuación de calor similar en \mathbb{R} . Al respecto se dejan comentarios sobre cómo proceder en este caso, pues los resultados de unicidad y estabilidad no son directamente aplicables en esta situación y por tanto se deja como problema a futuro. Posterior a esto, se ven simulaciones numéricas del modelo y se comparan los tiempos de ejecución obtenidos por Python (usando la paquetería de Tensorflow principalmente) y Matlab. Estos algoritmos tienen implementaciones distintas: en Matlab se trabaja con muchos ciclos for, mientras que en Python se da preferencia a tensores de alta dimensión. El objetivo principal es poder simular el problema directo en el menor tiempo posible para la red neuronal.

Se considera primero que la cámara es colimada, esto es, en la fase de proyección, sólo se toman proyecciones sobre rectas perpendiculares al plano de cada cámara. Las simulaciones numéricas permiten mostrar que el modelo no está captando el fenómeno de blurring: en las imágenes reales obtenidas por el microscopio este efecto es notorio y es de hecho la motivación de plantear este problema. Uno de los efectos que se observan en estas imágenes es un blur creciente a medida que el plano iluminado está más lejos de la cámara sobre la que

es proyectado. Para añadir este efecto se considera que las cámaras ya no son colimadas y por tanto, cada píxel recibe proyecciones no sólo en dirección perpendicular, sino que levemente desviados de esta dirección. Para considerar esto es necesario agregar la distancia del plano de la cámara al origen como una nueva variable.

El costo computacional de obtener las simulaciones tridimensionales es muy alto con respecto a lo que ocurre en el caso 2D, razón por la que es necesario hacer uso de infraestructura ad hoc. Para ello, las simulaciones se hacen en el cluster Guacolda-Leftrararu a cargo del Laboratorio Nacional de Computación de Alto Rendimiento (NLHPC por sus siglas en inglés) y en Google Colab, un entorno de máquinas virtuales desarrollado por Google abierto a la comunidad científica. Los mejores resultados en cuanto a tiempos de ejecución son obtenidos en Guacolda-Leftrararu, donde se cuenta con 40 núcleos CPU para paralelizar el proceso. Más detalles sobre estas infraestructuras se pueden encontrar en el apéndice A.1.

4.1. Fase de iluminación

En el caso bidimensional, al iluminar con un rayo emitido a altura y_0 , la distribución de fotones en el punto (x, y) viajando en dirección θ_y (ángulo con respecto al eje x) al iluminar a altura y_0 estaba dada por la expresión 2.4:

$$u_{y_0}(x, y, \theta_y)$$

En el caso 3D, el haz de fotones incide desde el punto (y_0, z_0) y debido al scattering los fotones sufren desviaciones tanto en y como en z en ángulos θ_y y θ_z . Al asumir que estas desviaciones son independientes una de la otra se obtiene que la cantidad de fotones en el punto (x, y, z) y viajando en dirección (θ_y, θ_z) es igual a

$$u_{y_0, z_0}(x, y, z, \theta_y, \theta_z) = u_{y_0}(x, y, \theta_y) \cdot u_{z_0}(x, z, \theta_z)$$

De forma similar al caso 2D, integramos sobre los ángulos θ_y, θ_z para obtener la distribución de fotones en cada punto (x, y, z) al iluminar en (y_0, z_0) . Para ello se define primero la función $\gamma(y_0, z_0)$ como la coordenada x del punto $(\gamma(y_0, z_0), y_0, z_0) \in \partial\Omega$ (ver figura 4.1):

$$v_{y_0, z_0}(x, y, z) = \exp\left(-\int_{\gamma(y_0, z_0)}^x \lambda(\tau, y_0, z_0) d\tau\right) \frac{1}{4\pi\sigma(x, y_0, z_0)} \exp\left(-\frac{(y - y_0)^2 + (z - z_0)^2}{4\sigma(x, y_0, z_0)}\right) \quad (4.1)$$

con

$$\sigma(x, y_0, z_0) = \frac{1}{2} \int_{\gamma(y_0, z_0)}^x (x - \tau)^2 \psi(\tau, y_0, z_0) d\tau$$

Nuevamente es necesario trabajar en las zonas donde ψ es positiva. Por hipótesis esto ocurre en $\bar{\Omega}$, luego dados y_0 y x , el movimiento de z_0 es acotado entre dos valores $\underline{z} := \underline{z}(y_0, x)$ y $\bar{z} = \bar{z}(y_0, x)$. Ahora bien, el proceso de iluminación del plano consiste en una colección de beams emitidos en el plano $y = y_0$ a distintas alturas z_0 . Así, al iluminar el plano $y = y_0$, el material iluminado corresponde a la superposición de beams emitidos a distintas alturas

para lo cual se integra sobre z_0 en el intervalo correspondiente:

$$\begin{aligned}
 v_{y_0}(x, y, z) &= \int_{z_0}^{\bar{z}} v_{y_0, z_0}(x, y, z) dz_0 \\
 &= \int_{z_0}^{\bar{z}} \exp\left(-\int_{\gamma(y_0, z_0)}^x \lambda(\tau, y_0, z_0) d\tau\right) \frac{1}{4\pi\sigma(x, y_0, z_0)} \exp\left(-\frac{(y - y_0)^2 + (z - z_0)^2}{4\sigma(x, y_0, z_0)}\right) dz_0
 \end{aligned} \tag{4.2}$$

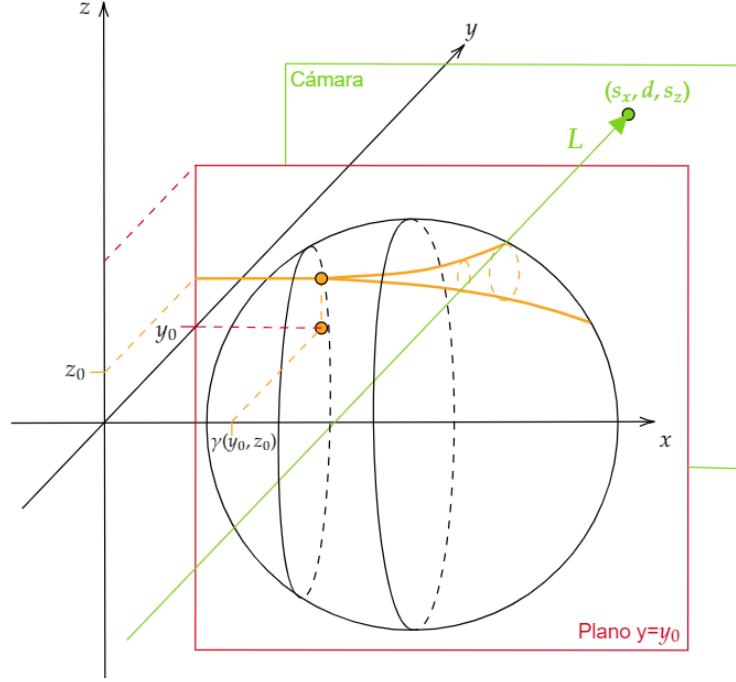


Figura 4.1: Esquema de la fase de iluminación. En el plano $y = y_0$ se ilumina con un beam a altura z_0 . La zona amarilla representa la distribución de fotones dentro del objeto y representa a la función v_{y_0, z_0} . Posteriormente, se proyecta esta imagen a lo largo del eje y hacia las cámaras (sólo se representa la cámara frontal).

Con lo anterior la fuente fluorescente w_{y_0} al iluminar el plano y_0 está dada por la siguiente expresión:

$$w_{y_0}(x, y, z) = c\mu(x, y, z)v_{y_0}(x, y, z) \tag{4.3}$$

4.2. Fase de fluorescencia

Con esto, el proceso de iluminación ya ha sido abordado y se pasa a la etapa de fluorescencia. Suponemos que la cámara frontal está ubicada en el plano $y = d$ y la trasera en el plano $y = -d$ (en el caso colimado considerado ahora este dato no es relevante, sin embargo más adelante se añade la hipótesis de no colimación de la cámara, donde sí entra en juego la distancia de la cámara con respecto al origen). El píxel (s_x, s_z) de cada cámara está ubicado en $(s_x, \pm d, s_z)$ respectivamente. Además suponemos que los rayos siguen una trayectoria con dirección $\Theta = (\sin\varphi\cos\theta, \sin\varphi\sin\theta, \cos\varphi) \in \mathbb{S}^2$, con $\varphi \sim \pi/2$ (ángulo polar) y $\theta \sim \pi/2$ (ángulo azimutal) para cámara frontal, $\theta \sim -\pi/2$ para cámara trasera. Para simplificar trabajaremos con la cámara frontal, es decir, la ubicada en $y = d$ (ver figura 4.1).

Como la cámara es colimada entonces el píxel (s_x, s_z) mide solamente la intensidad del haz de luz que viaja perpendicular a la cámara y pasa por el píxel de modo que $\varphi = \pi/2$ y $\theta = \pi/2$. Con esto el píxel (s_x, s_z) mide la intensidad de fotones que viajan en la recta $(s_x, 0, s_z) + r(0, 1, 0) = (s_x, r, s_z)$, con r el parámetro de ésta. Así, la medición está dada por la siguiente expresión:

$$p_{y_0}(s_x, s_z) = \int_{\mathbb{R}} w_{y_0}(s_x, r, s_z) \exp\left(-\int_r^{\infty} a(s_x, \tau, s_z) d\tau\right) dr \quad (4.4)$$

La integral anterior corresponde a integrar sobre la recta L en la figura 4.1. En la siguiente sección se observa que el hecho de integrar sobre esta línea da lugar nuevamente a la solución de la ecuación de calor en una dimensión evaluada sobre curvas determinadas por la función σ similar a lo que ocurre en el caso 2D.

Al igual que en el modelo 2D, es necesario definir el conjunto admisible Ω_{ad} en el cual el modelo resulta válido, lo que a su vez dependía de las zonas donde ψ era estrictamente positivo. Este análisis resulta fácil de hacer teniendo en mano lo hecho para el caso 2D: al considerar la iluminación del plano y_0 , se puede tomar el corte $\{(x, y_0, z); x \in \mathbb{R}, z \in \mathbb{R}\} \cap \Omega$ y construir sobre este corte el conjunto admisible igual a como se hizo en el capítulo 2. Llamamos a este conjunto $\Omega_{ad}(y_0)$. Sea $Y_0 := \{y_0 \in \mathbb{R} : \{y = y_0\} \cap \Omega \neq \emptyset\}$, entonces el conjunto admisible para el caso tridimensional queda descrito como $\Omega_{ad} = \cup_{y_0 \in Y_0} \Omega_{ad}(y_0)$.

4.3. Comentarios sobre unicidad y estabilidad para el modelo 3D

Una pregunta natural que surge es si es posible extender los resultados de unicidad y estabilidad obtenidos para el modelo 2D en los capítulos previos. A continuación se presenta un sketch de cómo queda establecido el problema para el modelo 3D.

4.3.1. Iluminación por láser

Supongamos de momento que sólo se emite un beam desde el punto (y_0, z_0) y la imagen obtenida es proyectada, es decir, no se considera la iluminación por planos. Usando las expresiones 4.1 y 4.4 se obtiene que la medición obtenida en el píxel (s_x, s_z) es

$$\begin{aligned} p_{y_0, z_0}(s_x, s_z) &= \int_{\mathbb{R}} c\mu(s_x, r, s_z) v_{y_0, z_0}(s_x, r, s_z) \exp\left(-\int_r^{\infty} a(s_x, \tau, s_z) d\tau\right) dr \\ &= ce^{-\int_{\gamma(y_0, z_0)}^{s_x} \lambda(\tau, y_0, z_0) d\tau} \int_{\mathbb{R}} \frac{\mu(s_x, r, s_z)}{4\pi\sigma(s_x, y_0, z_0)} \exp\left(-\frac{(y_0 - r)^2 + (s_z - z_0)^2}{4\sigma(s_x, y_0, z_0)}\right) dr \\ &= \frac{ce^{-\int_{\gamma(y_0, z_0)}^{s_x} \lambda(\tau, y_0, z_0) d\tau}}{\sqrt{4\pi\sigma(s_x, y_0, z_0)}} \exp\left(-\frac{(s_z - z_0)^2}{4\sigma(s_x, y_0, z_0)}\right) \\ &\quad \int_{\mathbb{R}} \frac{\mu(s_x, r, s_z) e^{-\int_r^{\infty} a(s_x, \tau, s_z) d\tau}}{\sqrt{4\pi\sigma(s_x, y_0, z_0)}} \exp\left(-\frac{(y_0 - r)^2}{4\sigma(s_x, y_0, z_0)}\right) dr \end{aligned} \quad (4.5)$$

Si vemos la medición en el píxel (s_x, s_z) al iluminar a altura z_0 como función del plano de iluminación y_0 (esto es, fijar s_x, s_z y z_0), entonces la última integral es la solución de

la ecuación de calor en una dimensión con condición inicial $\mu(s_x, y, s_z)e^{-\int_y^\infty a(s_x, \tau, s_x)d\tau}$ con mediciones en la curva $\Gamma := \{(y_0, t); t = \sigma(s_x, y_0, z_0)\} \subset \mathbb{R} \times (0, T)$. Hay que notar que al fijar z_0 se puede hacer un corte paralelo al plano $x - y$ a altura z_0 . Esto dará origen a un círculo (si el objeto en cuestión es una esfera) y a un esquema equivalente al del caso 2D como se muestra en la figura 4.2.

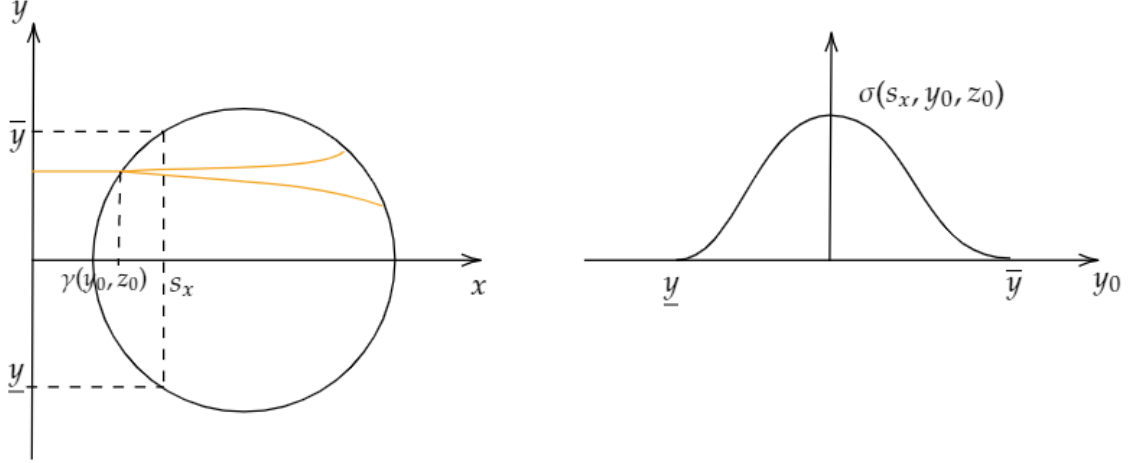


Figura 4.2: Izquierda: Corte del objeto 3D a altura z_0 visto en el plano $x - y$. Derecha: Función $\sigma(s_x, y_0, z_0)$ como función del plano de iluminación y_0 .

Notemos finalmente que la expresión 4.5 es equivalente al caso 2D salvo por el término $\frac{1}{\sqrt{4\pi\sigma(s_x, y_0, z_0)}} \exp\left(-\frac{(s_z - z_0)^2}{4\sigma(s_x, y_0, z_0)}\right)$ que surge de considerar desviaciones en z . Un desarrollo muy similar al caso 2D permitiría obtener tanto la unicidad como la estabilidad para este caso asumiendo que el término extra es conocido.

4.3.2. Iluminación por plano

En el experimento real, se ilumina todo el plano $y = y_0$ emitiendo beams a distintas alturas, por lo que el caso anterior no resulta válido. Para obtener el caso real entonces hay que considerar la superposición de beams como se hace en la expresión 4.3. De esta forma, las expresiones para la medición obtenida en el pixel (s_x, s_z) al considerar iluminación sobre todo el plano $y = y_0$ es

$$\begin{aligned}
p_{y_0}(s_x, s_z) &= \int_{\mathbb{R}} c\mu(s_x, r, s_z)v_{y_0}(s_x, r, s_z)\exp\left(-\int_r^\infty a(s_x, \tau, s_z)d\tau\right) dr \\
&= c \int_{\mathbb{R}} \mu(s_x, r, s_z)e^{-\int_r^\infty a(s_x, \tau, s_z)d\tau} \\
&\quad \int_{\underline{z}}^{\bar{z}} \frac{e^{-\int_{\gamma(y_0, z_0)}^{s_x} \lambda(\tau, y_0, z_0)d\tau}}{4\pi\sigma(s_x, y_0, z_0)} \exp\left(-\frac{(y_0 - r)^2 + (s_z - z_0)^2}{4\sigma(s_x, y_0, z_0)}\right) dz_0 dr \\
&= c \int_{\underline{z}}^{\bar{z}} \frac{e^{-\int_{\gamma(y_0, z_0)}^{s_x} \lambda(\tau, y_0, z_0)d\tau}}{\sqrt{4\pi\sigma(s_x, y_0, z_0)}} \exp\left(-\frac{(s_z - z_0)^2}{4\sigma(s_x, y_0, z_0)}\right) \\
&\quad \int_{\mathbb{R}} \frac{\mu(s_x, r, s_z)e^{-\int_r^\infty a(s_x, \tau, s_z)d\tau}}{\sqrt{4\pi\sigma(s_x, y_0, z_0)}} \exp\left(-\frac{(y_0 - r)^2}{4\sigma(s_x, y_0, z_0)}\right) dr dz_0
\end{aligned} \tag{4.6}$$

Es importante notar que los límites de integración z y \bar{z} son dependientes de y_0 y s_x , por tanto, en el último paso es posible hacer Fubini. Si se fijan las variables (s_x, s_z) es posible ver la medición obtenida en este píxel como función del plano de iluminación y_0 por lo que las mediciones se denotan por $p(y_0)$. Si consideramos la expresión 4.6, esta nos dice que las mediciones en y_0 son una combinación de la solución u a la ecuación de calor en una dimensión con condición inicial $u_0(r) = \mu(s_x, r, s_z)e^{-\int_r^\infty a(s_x, \tau, s_z)d\tau}$ evaluada en y_0 pero en distintos tiempos de forma que

$$p(y_0) = \int_z^{\bar{z}} \alpha(s_z, y_0, z_0)u(y_0, \sigma(s_x, y_0, z_0))dz_0$$

con $\alpha(s_z, y_0, z_0) := c \frac{e^{-\int_{\gamma(y_0, z_0)} \lambda(\tau, y_0, z_0)d\tau}}{\sqrt{4\pi\sigma(s_x, y_0, z_0)}} \exp\left(-\frac{(s_z - z_0)^2}{4\sigma(s_x, y_0, z_0)}\right)$ un peso conocido. En este caso se toman en cuenta mediciones de u sobre distintas curvas determinadas por z_0 y dependientes de y_0 como se muestra en la figura 4.3.

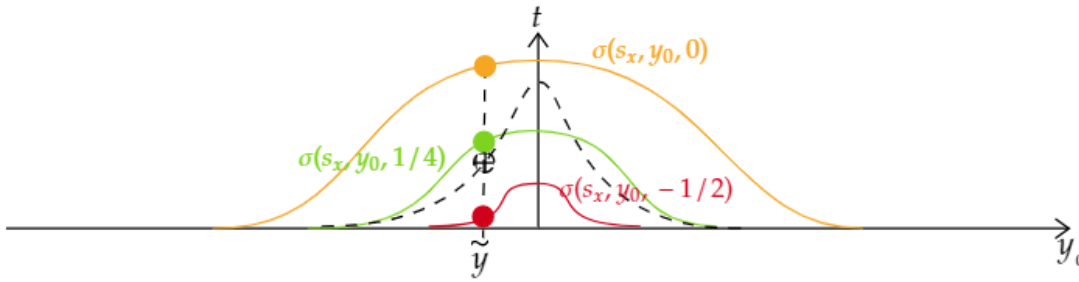


Figura 4.3: Curvas sobre las que se tienen mediciones. En este esquema se dibujan 4 curvas (cada una para un z_0 distinto). Suponiendo que el objeto es una esfera a altura $z = 0$, se corta el círculo de mayor diámetro y por tanto, se espera que la función σ allí alcance valores más grandes. A medida que nos alejamos de esta altura, esta función decrece. La medición al iluminar en \tilde{y} se construye como una combinación de los valores de la solución u en los puntos marcados.

La pregunta entonces sería cómo recuperar la condición inicial de la ecuación de calor en base a estas mediciones, incógnita que no puede ser respondida de la misma forma que en el caso bidimensional.

4.4. Simulaciones numéricas y tiempos de ejecución

En esta sección interesa estudiar los resultados obtenidos de acuerdo a este modelo suponiendo que la cámara es colimada. Interesa generar imágenes para el modelo 3D en el menor tiempo posible, pues el objetivo es resolver el problema inverso construyendo una red neuronal que en cada iteración de la rutina de optimización resuelva este problema directo (esto se discute más a fondo en el capítulo 5).

Se trabajan dos implementaciones numéricas para el problema directo: la primera hecha en Matlab, en donde hay dos ciclos for, el primero es para recorrer los planos de iluminación, mientras que el segundo es para recorrer los haces de luz emitidos a cada altura; la segunda

implementación está programada en Python, específicamente usando la librería de Tensorflow, en cuyo caso se trabaja con un sólo ciclo for el cual recorre los planos de iluminación. Para eliminar el ciclo for para los haces de luz emitidos se trabaja con tensores cuyo tamaño depende del nivel de discretización dado por la variable N .

Evidentemente, las simulaciones serán más costosas a medida que N aumenta, haciendo imposible o poco práctico realizarlas en un computador de escritorio. Es por esto que se trabaja con computadores de alto rendimiento (HPC por sus siglas en inglés), cuya capacidad de cómputo sobrepasa con creces las de un computador normal y permite generar simulaciones de forma muchos más eficiente. Como se dijo anteriormente, en esta tesis se trabaja con Guacolda-Leftraru, el cluster a cargo del NLHPC y con Google Colab. Cabe destacar que Google Colab es usado sólo para simulaciones en Python y el objetivo es comparar tiempos de ejecución considerando que en Google Colab se tiene acceso no sólo a procesadores de tipo CPU (Unidad de Procesamiento Central), sino que también GPU (Unidad de Procesamiento Gráfico) y TPU (Unidad de Procesamiento Tensorial). Este último procesador fue creado por Google y tiene la particularidad de trabajar eficientemente con tensores y tener una arquitectura en coordinación con Tensorflow, la paquetería usada para obtener simulaciones en Python, sin embargo, tanto en este capítulo como en el siguiente, se verá que los mejores tiempos son alcanzados al ejecutar en GPU. Se especifica más sobre estas infraestructuras y procesadores en el apéndice A.1 y A.2 respectivamente.

Como se dijo anteriormente, en Matlab se trabaja con dos ciclos for, el primero recorre los planos de iluminación y el segundo la altura de emisión de cada beam. En el cluster Guacolda-Leftraru, se cuenta con 40 núcleos con los que paralelizar la ejecución de los códigos. En este caso, se paraleliza sobre el for correspondiente a los planos de iluminación, de modo que cada núcleo se encarga de la iluminación de un plano en forma paralela.

En Python, para obtener la función v_{y_0} al iluminar el plano $y = y_0$ se construye el tensor $v_{y_0}(x, y, z, z_0)$ de dimensión $N \times N \times N \times N$ que corresponde a la imagen obtenida al iluminar la altura z_0 del plano y_0 . Posteriormente, se suma sobre la última coordenada, es decir, sobre z_0 para así obtener la imagen v_{y_0} (4.2). Esta imagen es de dimensión $N \times N \times N$ y a partir de ésta se construye la imagen w_{y_0} en 4.3 a ser proyectada. El problema de este enfoque es el alto costo en memoria que se requiere para construir los tensores de dimensión $N \times N \times N \times N$. Si por ejemplo se quiere trabajar con $N = 256$, un tensor de esta dimensión tiene un costo aproximado de 16GB de memoria, además para la ejecución se requieren 4 de estos tensores, es decir, 64GB de memoria. Esta implementación no se logra paralelizar puesto que la clase que se usa para poder hacerlo, denominada *Multiprocessing*, presenta problemas en su implementación. Esto no permite aprovechar todos los núcleos disponibles en Guacolda-Leftraru, por lo que se opta por no ejecutar el código en este cluster. Por lo anterior la implementación en Python es probada en Google Colab y la de Matlab en Guacolda-Leftraru.

Se simulan las mediciones usando los siguientes parámetros físicos:

- $\lambda = \frac{c}{10} \mathbb{1}_\Omega + c\mu$ con $c = 10$
- $\psi = \frac{c_1}{4} \mathbb{1}_\Omega + c_1\mu$ con $c_1 = 0,1$
- $w_{y_0} = c_2 v_{y_0} \mu$ con $c_2 = 1$

- $a = \frac{c_3}{4} \mathbb{1}_\Omega + c_3 \mu$ con $c_3 = 2$

Además, se simulan los casos $N = 128$, $N = 180$ y $N = 256$. En el caso de Google Colab no se simula el caso $N = 256$ pues no hay suficiente memoria. En la tabla 4.4 se muestran los tiempos de ejecución en cada uno de los recursos usados. Es destacable el tiempo que se puede ganar ejecutando el código en GPU. Si bien en Google Colab no se pudo simular con $N = 256$ por falta de memoria, se espera que en Guacolda-Leftraru sí pueda hacerse en GPU pues se cuenta con memoria suficiente, pudiendo así mejorar los tiempos mostrados en la tabla.

	Google Colab Python (Tensorflow)			Leftraru Matlab
	Tiempo CPU [s]	Tiempo GPU [s]	Tiempo TPU [s]	Tiempo CPU [s] (con 40 núcleos)
N=128	826	11.20	91.54	59.2
N=180	4608	32.47	458.53	265
N=256	-	-	-	1455.2

A continuación se muestran los resultados numéricos obtenidos por Matlab para $N = 256$. En primer lugar, se muestran 4 planos de la fuente μ en la figura 4.4, para los que posteriormente se muestra la simulación correspondiente a iluminar dichos planos.

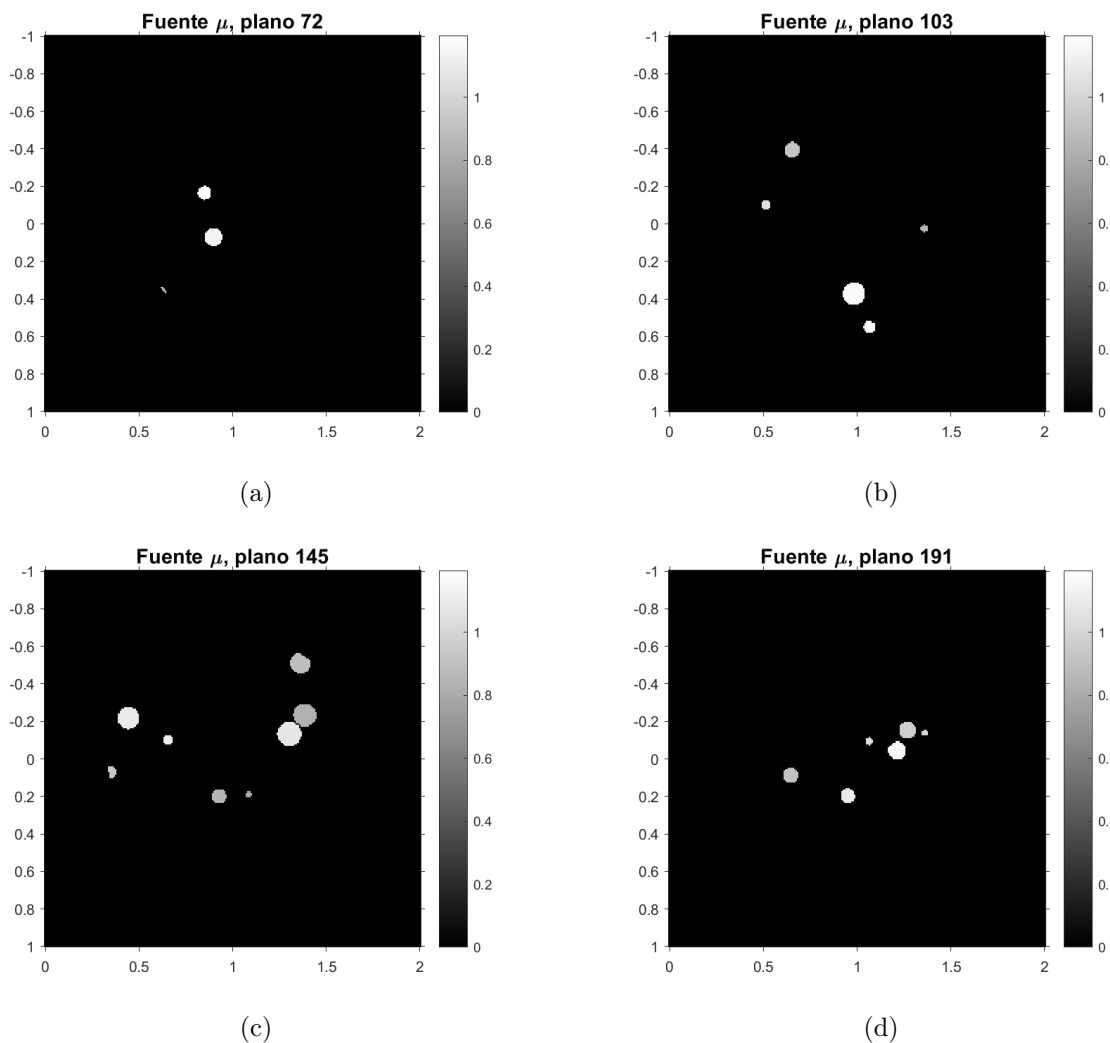
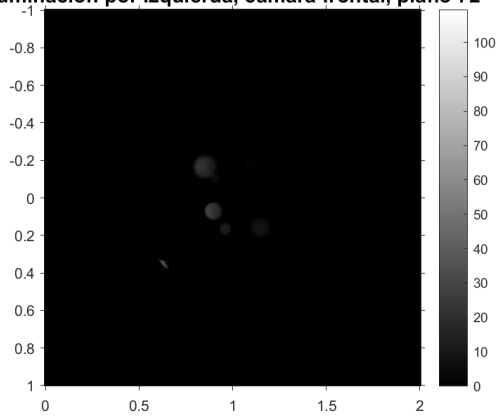


Figura 4.4: Distintos cortes de la fuente μ .

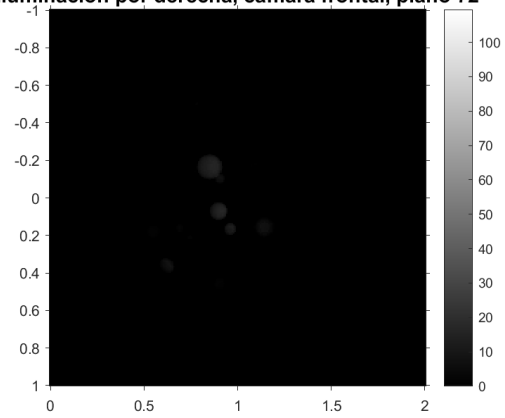
En la figura 4.5 se muestran las mediciones obtenidas por el modelo al iluminar el plano 72 de la muestra. También se muestra el valor máximo alcanzado en cada imagen. Dado que el plano 72 se encuentra más cercano de la cámara trasera, es de esperar que el máximo alcanzado en esta cámara sea mayor que el alcanzado en la cámara frontal, lo que fue mencionado en el capítulo 2 como ensombrecimiento por fluorescencia. Es fácil observar también el efecto de ensombrecimiento por iluminación: al iluminar por izquierda se ensombrecen las estructuras a la derecha y viceversa. Otro fenómeno fácil de apreciar es que aparecen más estructuras aparte de las que se ven en 4.4 (a), lo que se debe a que la apertura del láser en y excita estructuras en otros planos que luego son proyectadas. Cada uno de estos fenómenos, el modelo es capaz de representarlos a partir de los parámetros físicos: λ regula el ensombrecimiento por iluminación, ψ regula la apertura del láser y a regula el ensombrecimiento por fluorescencia. Similares resultados son obtenidos en la figura 4.6.

Iluminación por izquierda, cámara frontal, plano 72



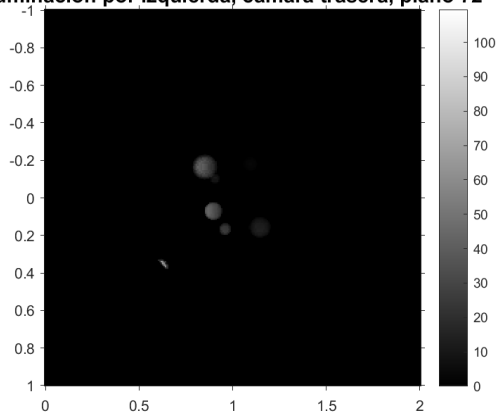
(a) Iluminación por izquierda, cámara frontal. Máximo valor: 37,59

Iluminación por derecha, cámara frontal, plano 72



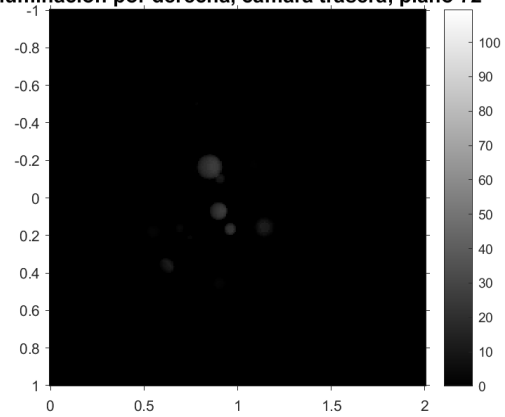
(b) Iluminación por derecha, cámara frontal. Máximo valor: 16,8

Iluminación por izquierda, cámara trasera, plano 72



(c) Iluminación por izquierda, cámara trasera. Máximo valor: 64,74

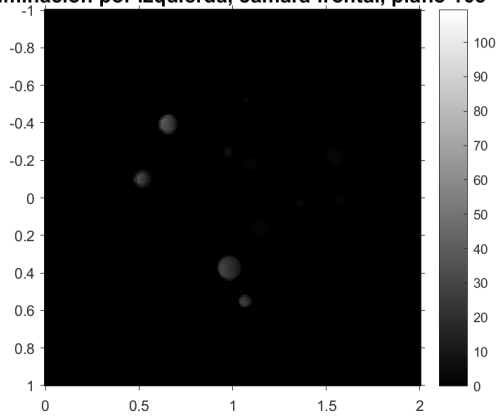
Iluminación por derecha, cámara trasera, plano 72



(d) Iluminación por derecha, cámara trasera. Máximo valor: 26,94

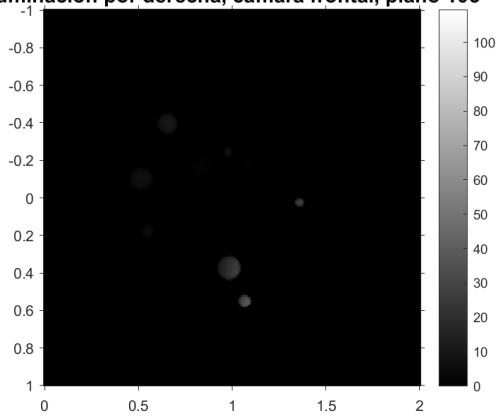
Figura 4.5: Mediciones obtenidas al iluminar plano 72.

Iluminación por izquierda, cámara frontal, plano 103



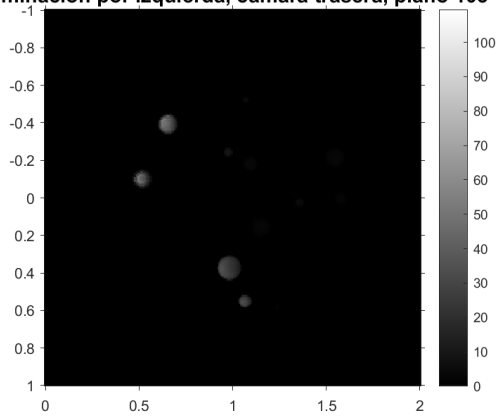
(a) Iluminación por izquierda, cámara frontal. Máximo valor: 40,3

Iluminación por derecha, cámara frontal, plano 103



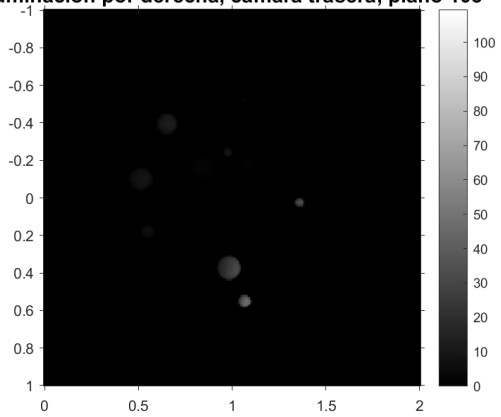
(b) Iluminación por derecha, cámara frontal. Máximo valor: 39,15

Iluminación por izquierda, cámara trasera, plano 103



(c) Iluminación por izquierda, cámara trasera. Máximo valor: 55,13

Iluminación por derecha, cámara trasera, plano 103

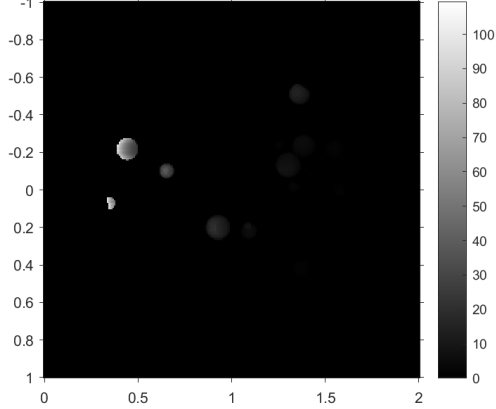


(d) Iluminación por derecha, cámara trasera. Máximo valor: 48,53

Figura 4.6: Mediciones obtenidas al iluminar plano 103.

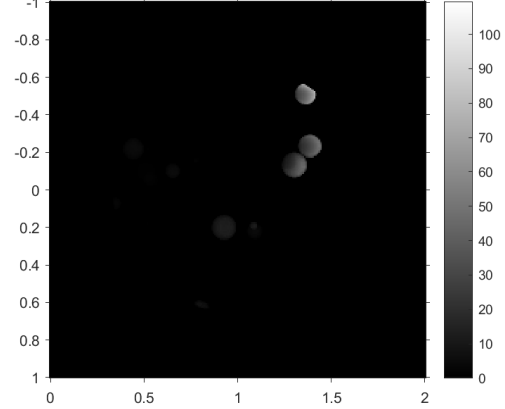
El plano 145 se encuentra más cercano a la cámara frontal, y por tanto se obtienen valores más grandes en las proyecciones sobre esta cámara que en la cámara trasera como se muestra en la figura 4.7. Resultados similares se observan al iluminar el plano 191 en la figura 4.8.

Iluminación por izquierda, cámara frontal, plano 145



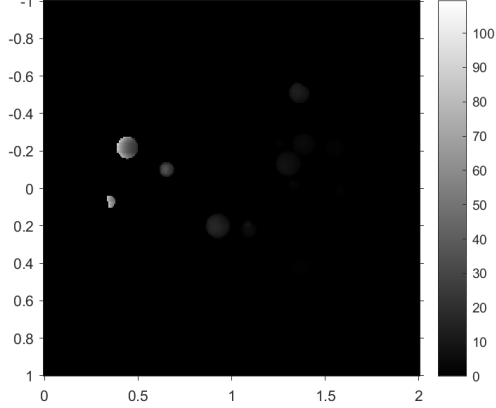
(a) Iluminación por izquierda, cámara frontal. Máximo valor: 99,5

Iluminación por derecha, cámara frontal, plano 145



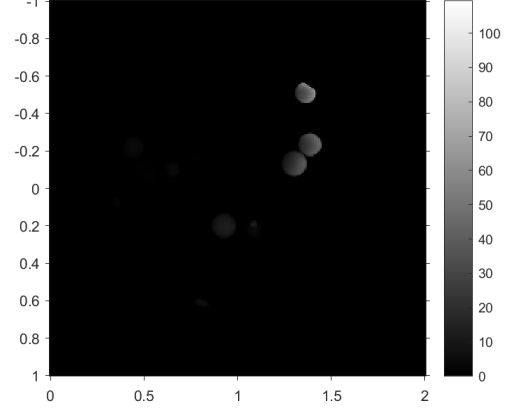
(b) Iluminación por derecha, cámara frontal. Máximo valor: 76,82

Iluminación por izquierda, cámara trasera, plano 145



(c) Iluminación por izquierda, cámara trasera. Máximo valor: 88,94

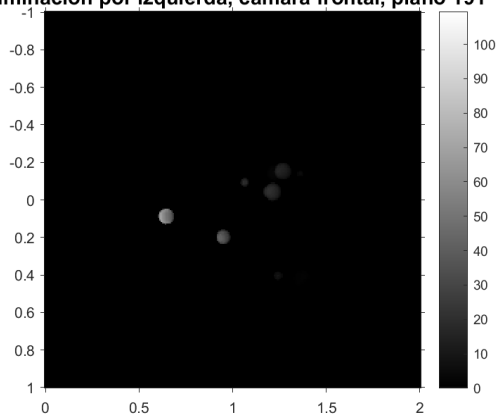
Iluminación por derecha, cámara trasera, plano 145



(d) Iluminación por derecha, cámara trasera. Máximo valor: 63,87

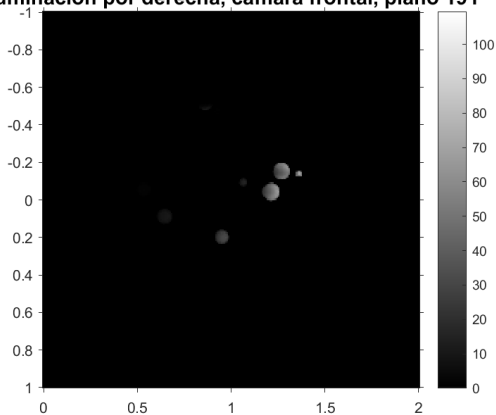
Figura 4.7: Mediciones obtenidas al iluminar plano 145.

Iluminación por izquierda, cámara frontal, plano 191



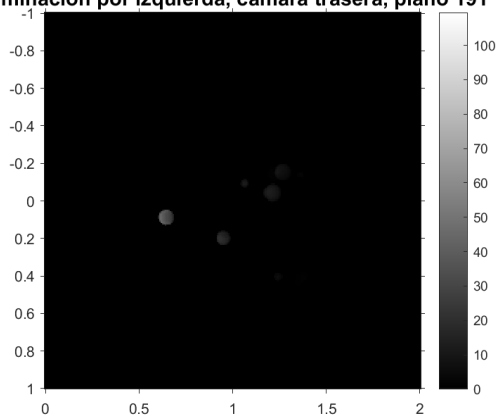
(a) Iluminación por izquierda, cámara frontal. Máximo valor: 69,84

Iluminación por derecha, cámara frontal, plano 191



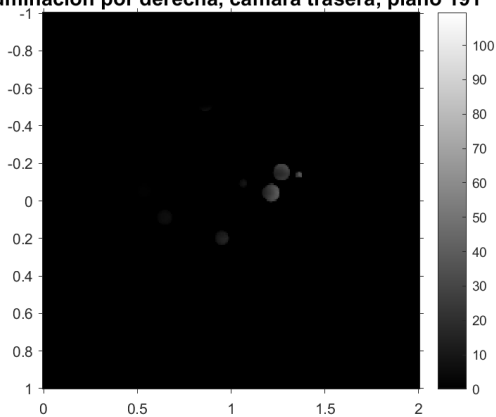
(b) Iluminación por derecha, cámara frontal. Máximo valor: 71,05

Iluminación por izquierda, cámara trasera, plano 191



(c) Iluminación por izquierda, cámara trasera. Máximo valor: 44,35

Iluminación por derecha, cámara trasera, plano 191



(d) Iluminación por derecha, cámara trasera. Máximo valor: 39,39

Figura 4.8: Mediciones obtenidas al iluminar plano 191.

Finalmente, es posible hacer el análogo a las figuras 1.8, donde se toma el máximo valor a lo largo del eje y de las mediciones para obtener una visualización 2D de la muestra. Esto se muestra en la figura 4.9.

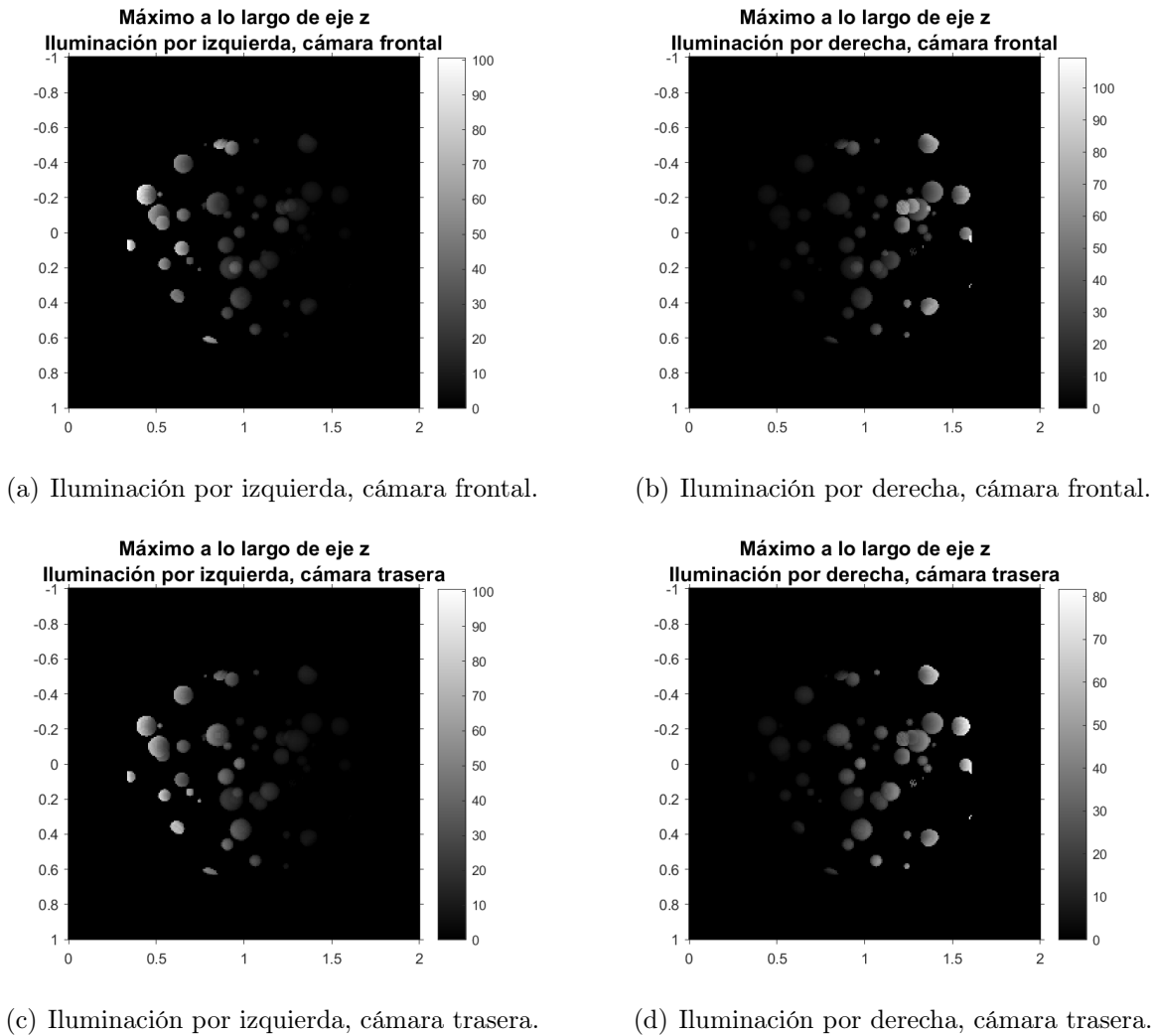
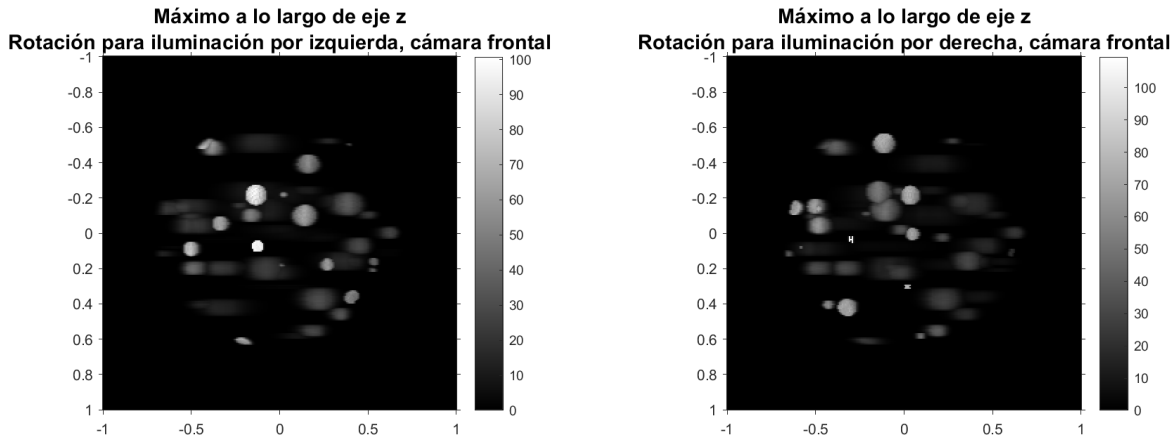


Figura 4.9: Máximo tomado con respecto al eje y en cada medición.

4.5. Limitaciones del modelo. Efectos de blurring y des-calibración

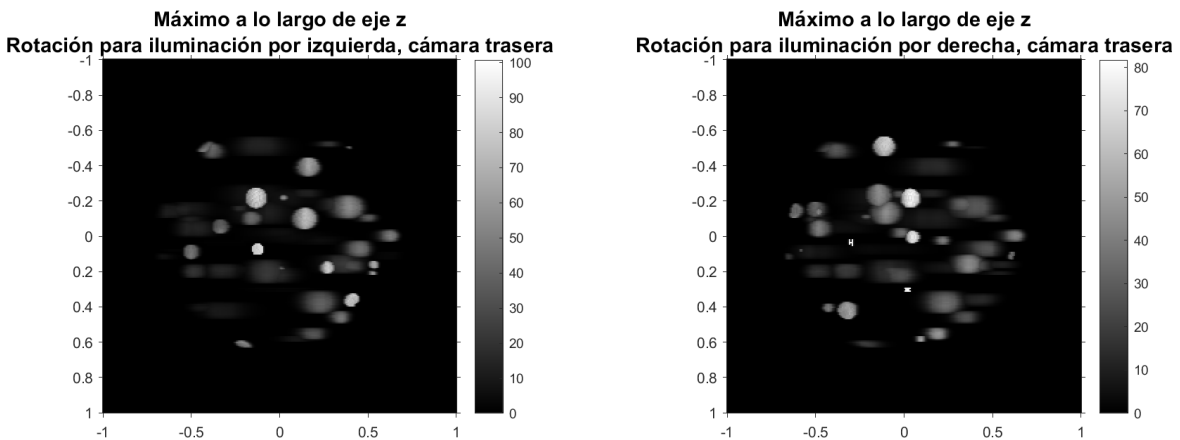
Uno de los fenómenos mencionados en el capítulo 1 es la presencia de un creciente blur a medida que el plano de iluminación está más alejado de la cámara sobre la que se proyecta. Las mediciones mostradas en la sección anterior dan cuenta de que el modelo es incapaz de generar blur en cada plano. Este efecto se puede observar con la fórmula para las mediciones mostrada en 4.6, donde si bien existe una convolución con una gaussiana, esta es con respecto a la coordenada y , por tanto, es de esperar que en esta dirección sí exista blur (notar que no hay convolución en s_z). Para observar esto, es posible rotar las mediciones con respecto al eje z , de forma que en vez de observar el plano $x - z$ se observe el plano $y - z$ y tomar el máximo de las proyecciones con estos planos, en cuyo caso, se observa blur en sentido horizontal. Esto

se muestra en la figura 4.10. También se puede ver la figura 2.9 del capítulo 2, donde el efecto de blur en la imagen es sólo en la dirección vertical, pues esta es la dirección de proyección en el caso 2D. En conclusión tanto en el caso 2D como en el 3D, el blur es captado sólo en la dirección de propagación de luz fluorescente hacia las cámaras por tanto hace falta añadir algo al modelo para captar blur en cada plano.



(a) Iluminación por izquierda, cámara frontal.

(b) Iluminación por derecha, cámara frontal.



(c) Iluminación por izquierda, cámara trasera.

(d) Iluminación por derecha, cámara trasera.

Figura 4.10: Máximo tomado con respecto al eje y en cada medición rotada con respecto al eje y .

Por otro lado, otro de los problemas que presenta el microscopio es la descalibración del dispositivo. Hay dos fuentes de descalibración: una es dada por el ángulo de emisión de los láser por izquierda y por derecha y otra es el ángulo en el que se ubican las cámaras frontal y trasera. Primero la emisión de los láser beam por izquierda y por derecha puede estar descalibrada una con respecto a la otra, generando que el plano iluminado al emitir beams por izquierda no coincida del todo con el plano iluminado al emitir beams por derecha y que en ninguno de los dos casos sea exactamente el plano $y = y_0$. Por otro lado, la ubicación de las cámaras hace que las proyecciones no estén necesariamente centradas en torno a la dirección $(0, \pm 1, 0)$. Los problemas que esto conlleva es que cuando se comparan las imágenes plano por plano, estas no coinciden como uno desearía.

En lo que siguen se plantea cómo modelar los dos fenómenos estableciendo así un modelo directo cercano a la realidad que puede ser usado posteriormente para resolver el problema inverso.

4.5.1. Añadiendo blur al modelo

Para abordar este fenómeno se añade la hipótesis de no colimación de las cámaras y que estas se ubican en el plano $y = \pm d$ como en la figura 4.1. En adelante se trabaja sólo para la cámara frontal $y = d$, las expresiones para la cámara trasera son análogas. Con lo anterior, el píxel (s_x, s_z) de la cámara frontal recibe una superposición de rayos incidentes a ese píxel en distintas direcciones. Estos rayos siguen una trayectoria de la forma $(s_x, d, s_z) + r\Theta$, con r el parámetro de la recta, $\Theta = (\sin\varphi\cos\theta, \sin\varphi\sin\theta, \cos\varphi) \in \mathbb{S}^2$, $\varphi \sim \pi/2$, $\theta \sim \pi/2$. La idea de no colimación es representada por simplicidad para dos dimensiones en la figura 4.11.

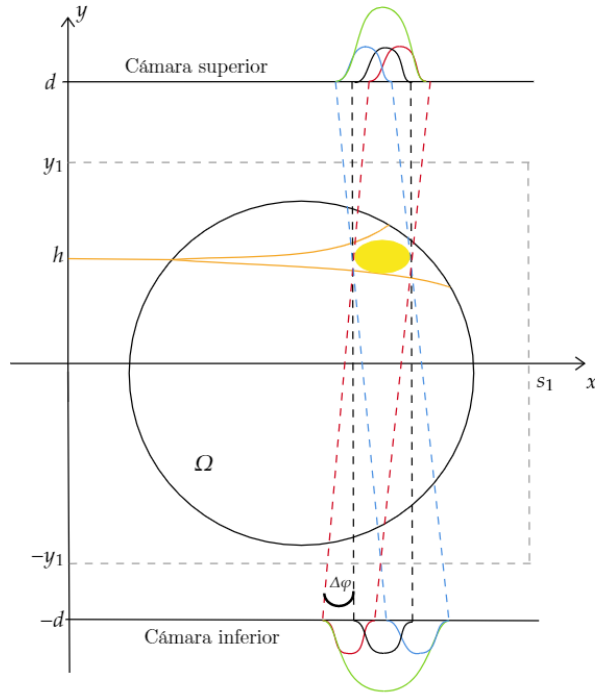


Figura 4.11: Efecto de no colimación en dos dimensiones. Cada cámara capta señales viajando en dirección $\theta \in [-\Delta\varphi, \Delta\varphi]$. En el caso colimado sólo se toma en cuenta la proyección en línea negra. En el caso no colimado el perfil proyectado corresponde a una superposición de proyecciones en distintos ángulos representada con la señal en verde. Como la cámara inferior está más alejada de la altura de iluminación, hay más blur en ese caso que en la superior.

En base a 2.10 y 4.4 se postula que la medición del píxel (s_x, s_z) para fotones incidiendo en la dirección Θ está dada por la siguiente expresión:

$$\begin{aligned}
 p_{y_0}(s_x, s_z, \Theta) &= \int_{\mathbb{R}} w_{y_0}((s_x, d, s_z) + r\Theta) \exp\left(-\int_r^\infty a((s_x, d, s_z) + \tau\Theta) d\tau\right) dr \\
 &= \int_{\mathbb{R}} w_{y_0}(s_x + r\sin\varphi\cos\theta, d + r\sin\varphi\sin\theta, s_z + r\cos\varphi) \cdot \\
 &\quad \exp\left(-\int_r^\infty a(s_x + \tau\sin\varphi\cos\theta, d + \tau\sin\varphi\sin\theta, s_z + \tau\cos\varphi) d\tau\right) dr
 \end{aligned}$$

Ahora bien, al superponer todas las direcciones posibles Θ obtendremos la medición en (s_x, s_z) . Se postula entonces que la medición final es un promedio uniforme entre todas las trayectorias. Si suponemos que hay un grado de no colimación $\Delta\theta, \Delta\varphi$ la expresión final queda como sigue:

$$p_{y_0}(s_x, s_z) = \int_{\pi/2-\Delta\varphi}^{\pi/2+\Delta\varphi} \int_{\pi/2-\Delta\theta}^{\pi/2+\Delta\theta} \int_{\mathbb{R}} w_{y_0}(s_x + r\sin\varphi\cos\theta, d + r\sin\varphi\sin\theta, s_z + r\cos\varphi) \cdot \exp\left(-\int_r^\infty a(s_x + \tau\sin\varphi\cos\theta, d + \tau\sin\varphi\sin\theta, s_z + \tau\cos\varphi) d\tau\right) dr d\theta d\varphi \quad (4.7)$$

Usando las expresiones para v_{y_0} y w_{y_0} en 4.2 y 4.3 respectivamente se obtiene lo siguiente:

$$p_{y_0}(s_x, s_z) = c \cdot \int_{\pi/2-\Delta\varphi}^{\pi/2+\Delta\varphi} \int_{\pi/2-\Delta\theta}^{\pi/2+\Delta\theta} \int_{\mathbb{R}} \int_{z_0}^{\bar{z}} \mu(s_x + r\sin\varphi\cos\theta, d + r\sin\varphi\sin\theta, s_z + r\cos\varphi) \exp\left(-\int_{\gamma(y_0, z_0)}^{s_x + r\sin\varphi\cos\theta} \lambda(\tau, y_0, z_0) d\tau\right) \frac{4\pi\sigma(s_x + r\sin\varphi\cos\theta, y_0, z_0)}{\exp\left(-\frac{(d + r\sin\varphi\sin\theta - y_0)^2 + (s_z + r\cos\varphi - z_0)^2}{4\sigma(s_x + r\sin\varphi\cos\theta, y_0, z_0)}\right)} \exp\left(-\int_r^\infty a(s_x + \tau\sin\varphi\cos\theta, d + \tau\sin\varphi\sin\theta, s_z + \tau\cos\varphi) d\tau\right) dz_0 dr d\theta d\varphi \quad (4.8)$$

4.5.2. Añadiendo descalibración al modelo

Incorporar la descalibración al modelo resulta sencillo. Para la iluminación por izquierda corresponden dos ángulos de descalibración. Uno rota la emisión de cada láser con respecto al eje z y otro con respecto al eje y . Para la iluminación por derecha corresponden otro par de ángulos de descalibración no necesariamente iguales a los de la iluminación por izquierda. Luego, para simular el proceso de iluminación por izquierda por ejemplo, basta con rotar el dominio con los ángulos de descalibración correspondientes, de manera que el proceso de iluminación coincida con el plano y se procede como en el caso calibrado. Una vez se tiene esta iluminación se rota nuevamente pero en sentido contrario para volver a la posición inicial. Lo mismo se hace por derecha. Con este procedimiento se forma la imagen w_{y_0} que luego debe ser proyectada a las cámaras.

Por otra parte cada cámara tiene tres ángulos de descalibración cada una, uno para cada eje. Para proyectar entonces, se rota la imagen w_{y_0} junto con la atenuación a en los ángulos correspondientes para alinear el eje de proyección con la dirección $(0, \pm 1, 0)$ y proceder como en el caso calibrado.

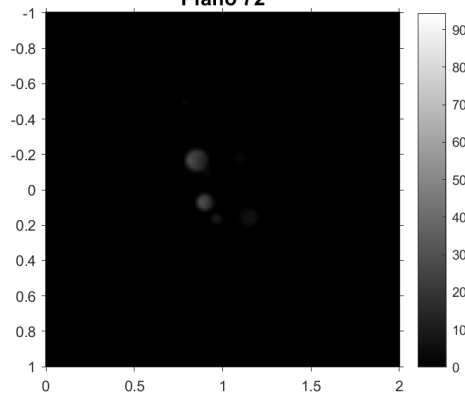
Al final, se han añadido 10 variables más al problema correspondientes a los ángulos de descalibración.

4.5.3. Simulación numérica para modelo LSFM 3D con cámara no colimada y descalibración

La ecuación 4.8 es implementada sólo en Matlab. El procedimiento es como sigue: rotar el dominio de acuerdo a los ángulos de descalibración para cada iluminación, iluminar el plano $y = y_0$ y formar la imagen w_{y_0} a ser proyectada. Luego se rota w_{y_0} de acuerdo a los ángulos de descalibración de cada cámara. Si bien antes sólo se proyectaba en la dirección $(0, \pm 1, 0)$ para las cámaras frontal y trasera respectivamente, ahora la no colimación de las cámaras hace necesario hacerlo en más direcciones ligeramente desviadas de la original, para lo cual se rota nuevamente la imagen w_{y_0} para hacer coincidir la proyección con la dirección $(0, \pm 1, 0)$. La distancia del plano de las cámaras al origen $\pm d$ determinará dónde se proyectará finalmente la señal. De esta forma, se introduce la dependencia de la imagen final con respecto a la diferencia entre la distancia $\pm d$ y el plano de iluminación y_0 que simulará más blur cuando esta distancia sea más grande.

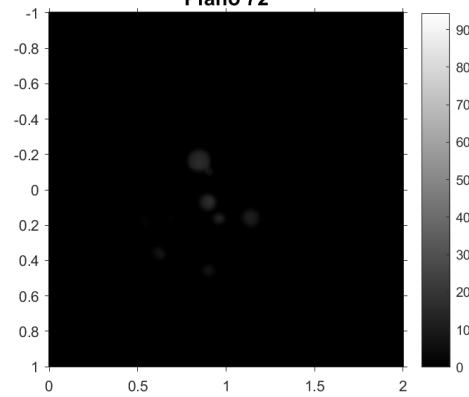
En lo que sigue se muestran las simulaciones obtenidas al iluminar los mismos planos 72, 103, 145 y 191 de la misma fuente tratada en la sección anterior pero con descalibración y no colimación. Las simulaciones son realizadas asumiendo que la no colimación de cada cámara es de $\Delta\theta = \Delta\varphi = 0,01$ grados y que los ángulos de descalibración están restringidos al intervalo $[-3, 3]$ en grados. Así, en la imagen 4.12 se puede observar el fenómeno de blur a diferencia de lo que se vio en la figura 4.5. Además, se observa más blur en la cámara frontal pues el plano iluminado está más alejado de esta cámara. Lo mismo se aprecia en la figura 4.13.

Iluminación por izquierda, cámara frontal.
Plano 72



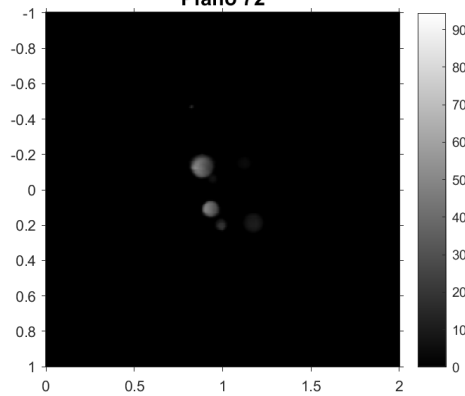
(a) Iluminación por izquierda, cámara frontal. Máximo valor: 28,82

Iluminación por derecha, cámara frontal.
Plano 72



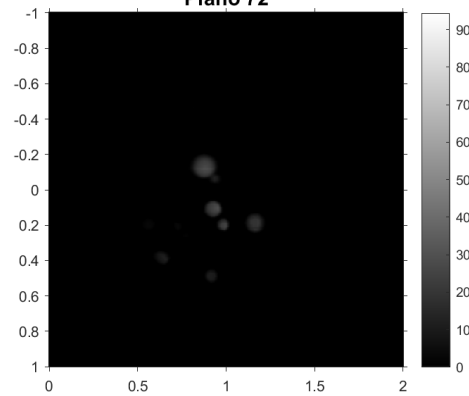
(b) Iluminación por derecha, cámara frontal. Máximo valor: 16,82

Iluminación por izquierda, cámara trasera.
Plano 72



(c) Iluminación por izquierda, cámara trasera. Máximo valor: 52,94

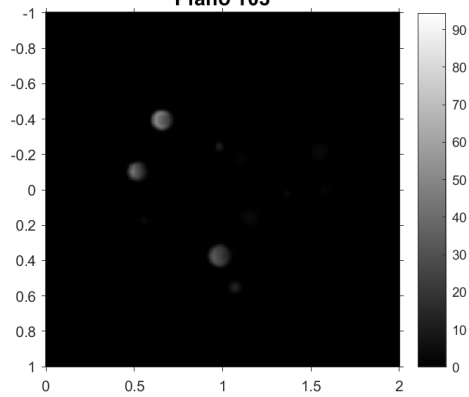
Iluminación por derecha, cámara trasera.
Plano 72



(d) Iluminación por derecha, cámara trasera. Máximo valor: 29,13

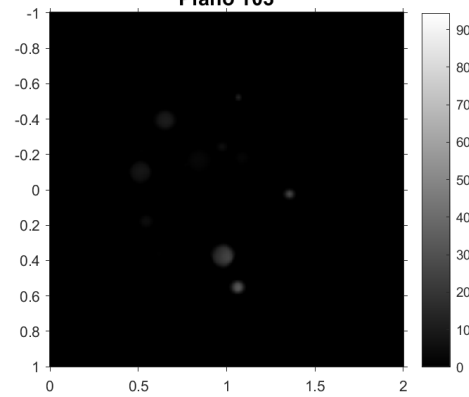
Figura 4.12: Mediciones obtenidas al iluminar plano 72.

Iluminación por izquierda, cámara frontal.
Plano 103



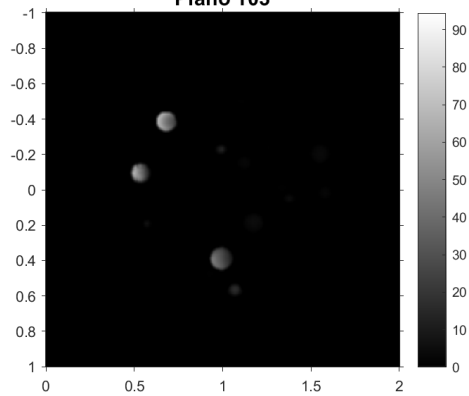
(a) Iluminación por izquierda, cámara frontal. Máximo valor: 48,99

Iluminación por derecha, cámara frontal.
Plano 103



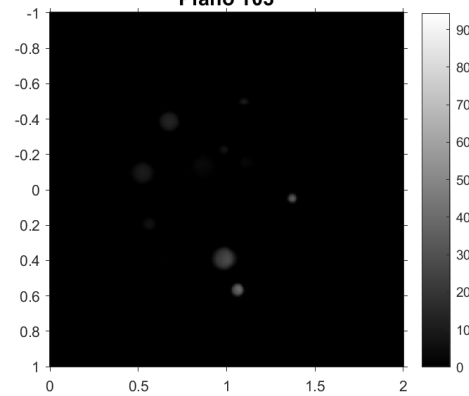
(b) Iluminación por derecha, cámara frontal. Máximo valor: 33,17

Iluminación por izquierda, cámara trasera.
Plano 103



(c) Iluminación por izquierda, cámara trasera. Máximo valor: 66,28

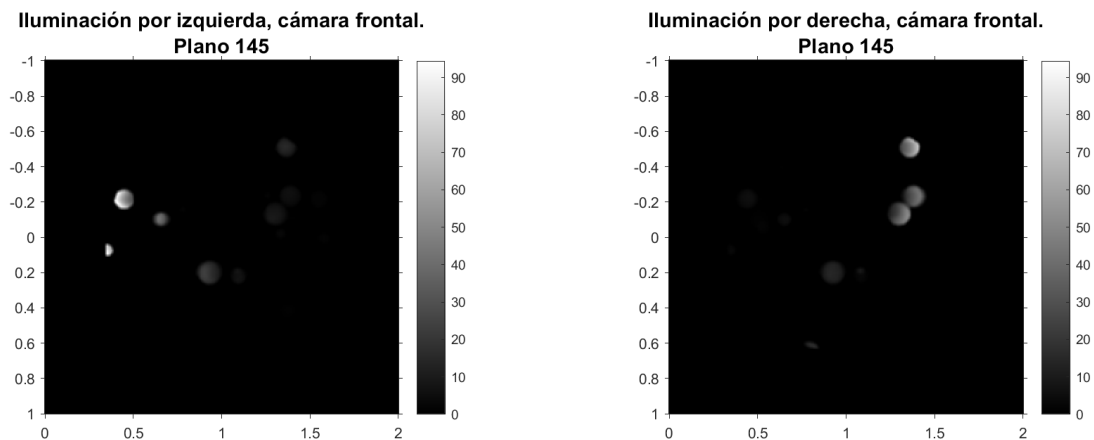
Iluminación por derecha, cámara trasera.
Plano 103



(d) Iluminación por derecha, cámara trasera. Máximo valor: 38,74

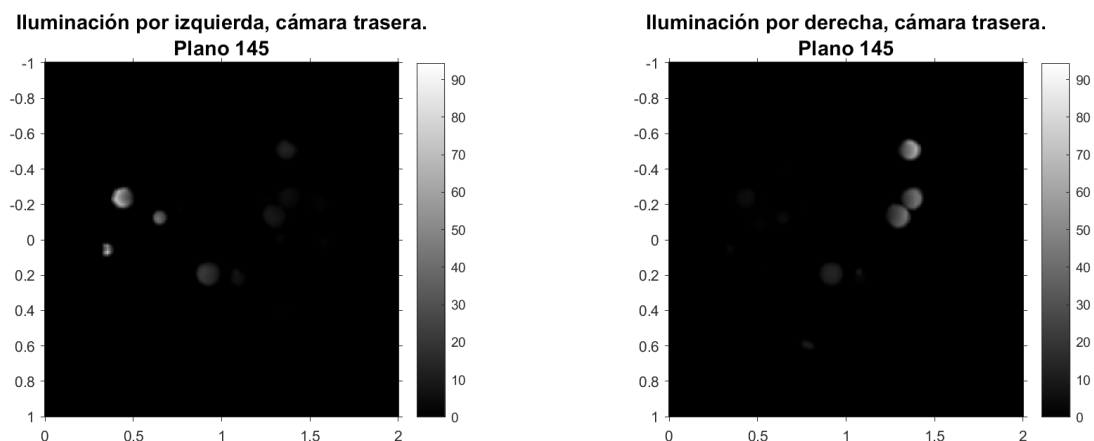
Figura 4.13: Mediciones obtenidas al iluminar plano 103.

Los planos 145 y 191 se encuentran más cercanos a la cámara frontal, y por tanto en las figuras 4.14 y 4.15 se observa más blur en la cámara trasera.



(a) Iluminación por izquierda, cámara frontal. Máximo valor: 94,07

(b) Iluminación por derecha, cámara frontal. Máximo valor: 71,4

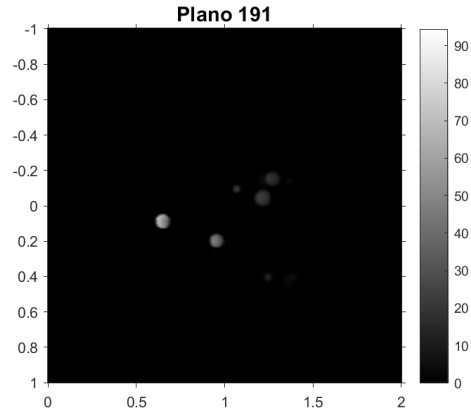


(c) Iluminación por izquierda, cámara trasera. Máximo valor: 75,05

(d) Iluminación por derecha, cámara trasera. Máximo valor: 64,16

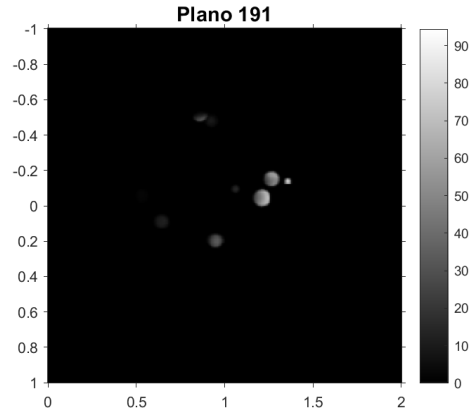
Figura 4.14: Mediciones obtenidas al iluminar plano 145.

Iluminación por izquierda, cámara frontal.



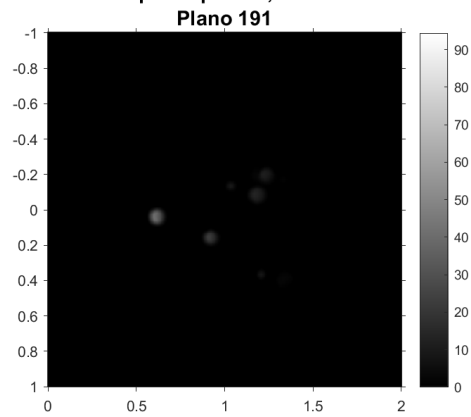
(a) Iluminación por izquierda, cámara frontal. Máximo valor: 68,96

Iluminación por derecha, cámara frontal.



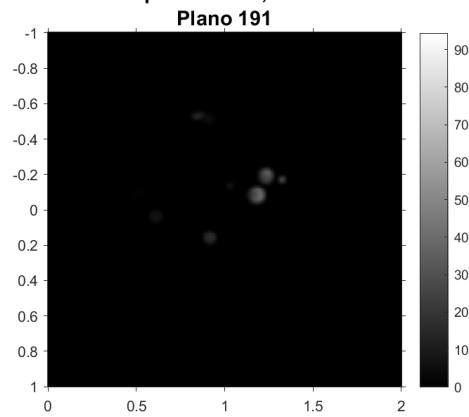
(b) Iluminación por derecha, cámara frontal. Máximo valor: 75,4

Iluminación por izquierda, cámara trasera.



(c) Iluminación por izquierda, cámara trasera. Máximo valor: 40,56

Iluminación por derecha, cámara trasera.



(d) Iluminación por derecha, cámara trasera. Máximo valor: 38,19

Figura 4.15: Mediciones obtenidas al iluminar plano 191.

Para finalizar se muestra la imagen formada al tomar el máximo con respecto al eje y en la figura 4.16. Esta figura debe ser comparada con 4.9 para notar la presencia de blur de mejor forma.

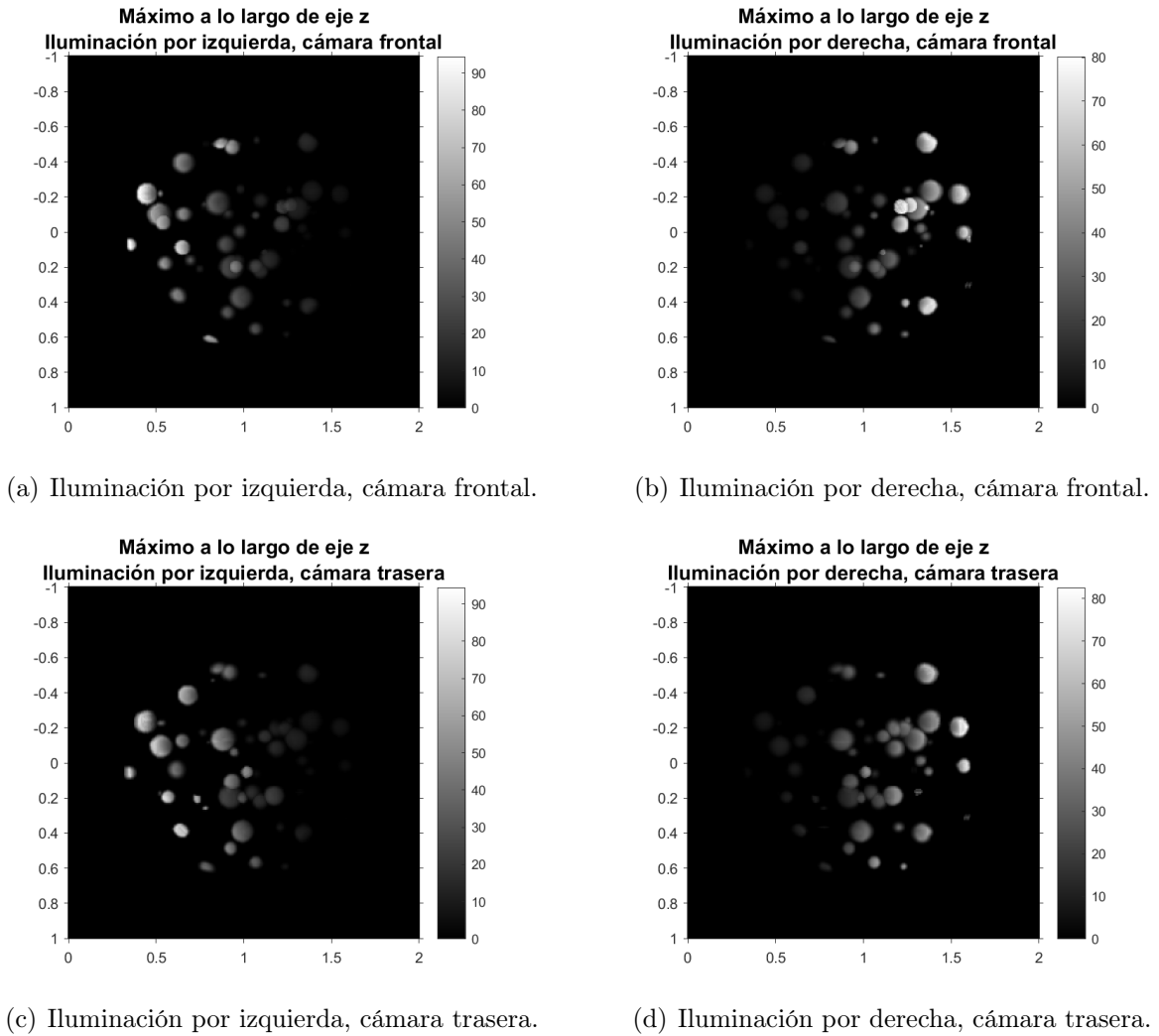


Figura 4.16: Máximo tomado con respecto al eje y en cada medición.

Cabe destacar que los ángulos de descalibración usados parecen resultar muy pequeños teniendo efectos poco apreciables en estas simulaciones. El problema de esta implementación, es que toma demasiado tiempo en ejecutarse. En particular, esta simulación tomó 10165,68 segundos, es decir, casi 3 horas usando 40 núcleos en Guacolda-Leftraru siendo el principal problema la cantidad de rotaciones y proyecciones que se realizan para abordar la no colimación de las cámaras. Dado que interesa generar esta simulación en el menor tiempo posible surge la necesidad de aproximar esta solución. Una opción para hacer esto sería tratar el problema considerando cámaras colimadas y al resultado de iluminar cada plano y_0 aplicarle una convolución con un filtro gaussiano de varianza $(d - y_0)^2$. Este proceso es barato computacionalmente, sin afectar mayormente los tiempos de computación del caso colimado y permite añadir blur cada vez más grande a medida que la distancia entre la cámara respectiva y el plano de iluminación sea más grande. Quizás la varianza considerada puede ser repensada para añadir los ángulos de no colimación $\Delta\varphi$ y $\Delta\theta$.

Capítulo 5

Red neuronal convolucional para LSFM 2D

En el presente capítulo se estudia la construcción de una red neuronal para resolver el problema inverso en dos dimensiones y sin considerar el problema de calibración. El objetivo es construir una red que reciba las 4 mediciones del microscopio, esto es, las imágenes de cada iluminación y cada cámara, y cuyo output sea una imagen mejorada de la fuente μ . Como se resuelve el problema en dos dimensiones la fuente μ tiene tamaño $N \times N$ mientras que las mediciones tienen tamaño $N \times N \times 4$. De esta forma, esta resolución plantea un método alternativo al realizado en [9], donde la reconstrucción numérica se basa en la linealidad del operador de mediciones \mathcal{P} con respecto a la fuente μ , de manera tal que se resuelve un sistema lineal mediante una previa discretización del operador. Ambos enfoques, el sistema lineal y la red neuronal, no han sido trabajados aún en el caso tridimensional, sin embargo, se espera que el enfoque acá estudiado sea fácil de adaptar.

La idea fundamental de la red neuronal que se trabaja es que funciona con una sola medición en vez de miles de estas como suele ocurrir en la mayoría de las redes en deep learning. Lo anterior se entiende mejor estudiando la base de la arquitectura de la red (ver figura 5.1):

- Input layer: Medición real. El tamaño entonces de esta capa es $N \times N \times 4$.
- Hidden layers: Transformaciones convolucionales y activaciones no lineales. La última capa escondida es la más importante de la red: debe ser de tamaño $N \times N$ y representa la fuente aproximada. Esto quiere decir que el paso desde el input hasta esta capa representa la transformación de las mediciones en la fuente deseada.
- Output layer: a la última capa escondida se le aplica el modelo directo establecido en el capítulo 2. Así, el output corresponde a la medición generada por la fuente estimada.

Con esta arquitectura, lo que se pretende minimizar es la diferencia entre el input y el output bajo cierta norma. Las capas escondidas (hidden layers) transforman el input a partir de varios parámetros o pesos que serán optimizados con el objetivo de que el output sea lo más parecido al input. En este sentido, la red se aprovecha de la inyectividad del modelo pues una y solamente una fuente es capaz de generar la medición dada como input, por tanto, si

la fuente estimada genera una medición (output) cercana al input, entonces se puede decir que esta es la fuente que se busca. Además, la estabilidad concluida en el capítulo 3 dice que si la diferencia entre dos mediciones (input y output) es pequeña, entonces la diferencia entre las fuentes respectivas (fuente original y fuente predicha) debe ser pequeña también. Así, esta red intenta representar la función que dadas las mediciones entrega la fuente μ asociada, resolviendo así el problema inverso.

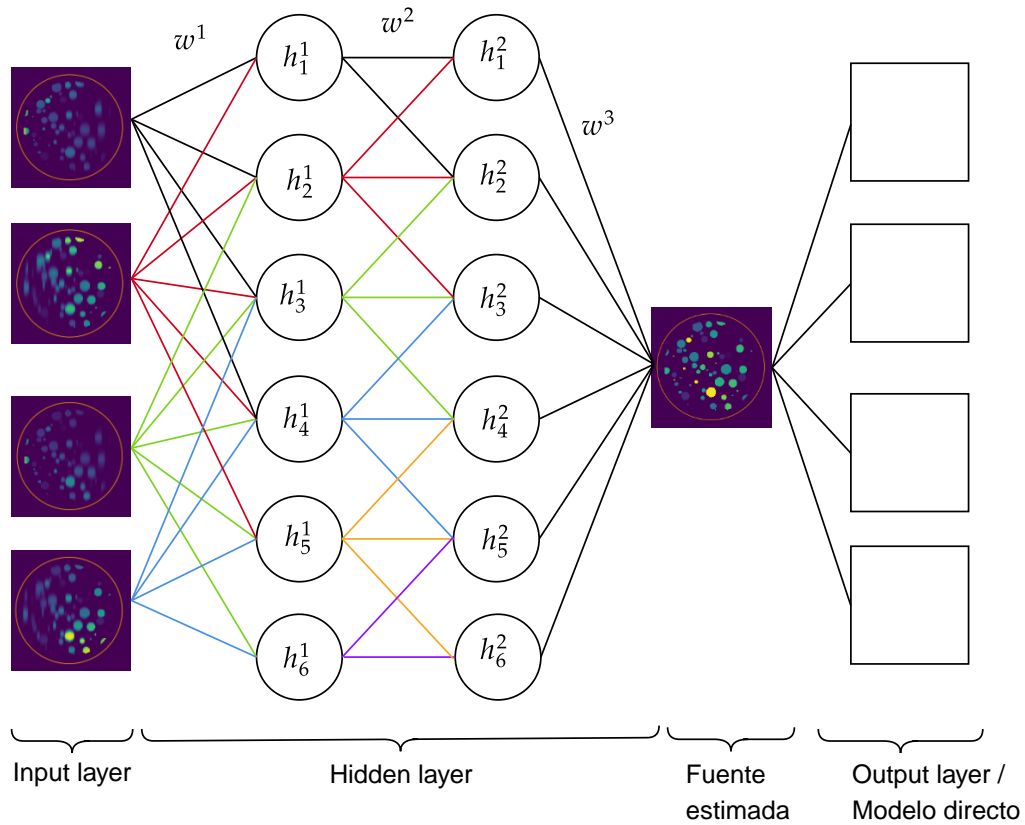


Figura 5.1: Arquitectura de la red a trabajar. Las mediciones originales (input) son transformadas en una imagen de $N \times N$ que representa la fuente deseada. A esta capa se le aplica el modelo directo para obtener las 4 mediciones asociadas a esta fuente. En las capas escondidas se destacan los pesos w^i a ser estimados. La salida de cada capa no depende de todos los parámetros de la entrada, representando la influencia de un píxel del input en el output con las líneas de color.

El paso de una capa a la siguiente involucra dos operaciones (salvo en el último paso donde la operación aplicada es el modelo directo): una transformación lineal (por ejemplo una convolución) y una aplicación no lineal o función de activación. Por ejemplo, en la figura 5.1, para pasar del input a la primera capa escondida se convoluciona con un filtro determinado por pesos o parámetros w^i , que corresponden a las variables a optimizar por la red. Posterior a esta transformación lineal se utiliza la llamada *función de activación*, la que corresponde simplemente a una transformación no lineal. Al final de este proceso se forma una nueva imagen cuya dimensión puede diferir de la dimensión del input. En la figura 5.1 esta nueva imagen se representa con los valores h_1^1, \dots, h_6^1 , correspondientes a los píxeles de la imagen. La cantidad de capas a utilizar y qué tipo de transformaciones usar dependen del investigador, teniendo en cuenta por ejemplo que mientras más capas se añadan a la red,

más capacidad de simular la función deseada puede tener la red, sin embargo, se agregan más parámetros a optimizar. Esto da una idea de la gran versatilidad que tienen las redes neuronales para resolver problemas.

Finalmente se destaca que la arquitectura de red que se estudia para el caso dos dimensional puede dar nociones básicas para abordar la resolución del problema en tres dimensiones. En este sentido, la implementación de la red para ese problema puede resultar directa y fácil de modificar a partir de lo que se estudia en este caso. Esto no quita que la resolución vía sistema lineal pueda ser estudiada para el caso tridimensional, sin embargo, construir la matriz asociada al sistema puede resultar muy costoso entre otros problemas.

5.1. Arquitectura de la red: Convolución, ReLU y Max Pooling

Las operaciones que usa la red a construir son la *convolución* como transformación lineal, *ReLU* como transformación no lineal y el *max pooling*. A continuación se explica brevemente en qué consisten estas operaciones y qué motiva su uso. Gran parte de esta explicación se basa en el libro *Deep learning* [15], uno de los más leídos en esta área.

La *convolución* es una operación lineal que aplica un filtro o kernel de tamaño pequeño (de dimensión 3×3 o 5×5 por lo general, aunque puede ser del tamaño que uno desee) sobre la imagen original para transformarla. Si el filtro es de tamaño $m \times m$, entonces el primer píxel de la imagen resultante se construye como la suma del producto término a término de los valores del filtro con el primer bloque de tamaño $m \times m$ de la imagen original. Posteriormente, se toma el siguiente bloque de este tamaño, se realiza la misma operación y se repite el proceso. Ver figura 5.2. Una variante comúnmente utilizada para esta operación es la denominada *stride*, que determina cuántos píxels se mueve el filtro hacia la derecha y hacia abajo a medida que recorre la imagen. Por ejemplo, en la figura 5.2 se toma un filtro de tamaño 2×2 con un stride de 1 en el movimiento horizontal y vertical. Ahora bien, como se muestra, el output de esta operación presenta menor dimensión que el input y de hecho será de menor dimensión mientras más grande sea el stride, sin embargo, esto puede ser remediado con una operación llamada *padding*. La forma más simple de padding consiste en agrandar el input añadiendo tantos ceros en el borde de la imagen como sea necesario para que el output tenga la misma dimensión. Si bien existen más variantes para esta técnica, en este trabajo se considera la recién dicha.

Esta operación surge como alternativa a la multiplicación por una matriz A , en donde al multiplicar la imagen por esta matriz, cada píxel de la imagen resultante depende de todos los píxels de la imagen anterior. En la convolución en cambio, el valor de cada píxel del output depende de una cantidad menor de píxels de la imagen original, propiedad denominada *sparse interaction*. A modo de ejemplo, si se tiene una imagen de n píxels y se transforma a otra de m píxels, entonces la matriz A tendría dimensión $m \times n$ y por tanto $m \times n$ parámetros que entrenar, sin embargo, el tamaño del filtro para la convolución puede ser de k valores, siendo necesario entrenar $m \times k$, con k a elección. En la práctica se muestra que este valor k puede ser varios órdenes de magnitud menor que n teniendo como consecuencia una cantidad mucho menor de parámetros que realizar, una considerable cantidad menos de operaciones

multiplicación y suma y mejores resultados. Esta interacción se representa en la figura 5.1 con las líneas de color. Otra ventaja de la convolución con respecto a multiplicar por la matriz A es que en el segundo caso, cada parámetro o peso de la matriz afecta sólo a un elemento del input, mientras que en la convolución, cada elemento del kernel actúa sobre todos los elementos del input, fenómeno denominado *parameter sharing*. Estas propiedades permiten que la convolución sea una buena operación para detectar pequeñas características de una imagen, por ejemplo, detectar bordes de una imagen, problema ampliamente abordado en deep learning.

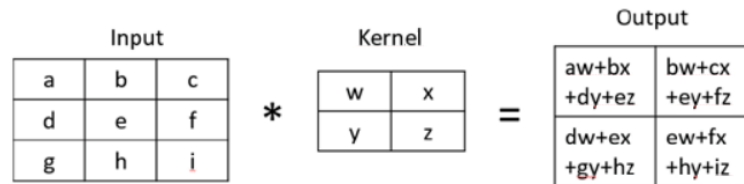


Figura 5.2: Esquema de cómo opera la convolución. Cada valor del output depende de una cantidad acotada de valores del input, no de todos. Con un padding adecuado se puede lograr que cada parámetro del filtro actúe sobre cada píxel del input.

Luego de hacer una transformación lineal sobre la imagen se aplica una no lineal. En nuestro caso, esta transformación es la denominada *ReLU* o *Rectified Linear Unit*, la que actúa de forma independiente sobre cada píxel x_i y se define simplemente como $\max\{0, x_i\}$. Esta operación presenta ventajas como tener bajo costo computacional por su simplicidad, tiene un comportamiento casi lineal, lo que contribuye al algoritmo de optimización, entre otras. Sin embargo, son los resultados obtenidos empíricamente son los que han motivado el amplio uso de esta función de activación.

La tercera operación llamada *Max pooling* consiste en generar una nueva imagen donde cada píxel toma como valor el máximo de una vecindad del píxel correspondiente de la imagen original como se muestra en la figura 5.3. En esta imagen el tamaño del filtro es de 2×2 , el stride usado es de 1 tanto horizontal como verticalmente y, al igual que para la convolución, el output de esta imagen es de menor dimensión. De hecho en la práctica suele usarse un stride mayor a 1 precisamente para reducir la dimensión de la imagen y de esta forma captar aquellas características más importantes de la imagen, además permite que el output de la imagen sea invariante ante pequeñas traslaciones en el input (si los objetos de la imagen del input se mueven levemente, el resultado de esta operación no cambia mayormente).

Con estas tres operaciones se construye la red como sigue:

- Input: son las 4 mediciones, de forma que se considera como un arreglo de tamaño $N \times N \times 4$.
- Capa 1: Convolución con 4 filtros de tamaño $3 \times 3 \times 4$ (esta convolución es de 3 dimensiones, ver figura 5.4). Dado que son 4 filtros, el output de esta capa es un arreglo de tamaño $N \times N \times 4$ (para conservar la dimensión $N \times N$ de cada imagen se usa el *padding* que permite hacerlo). Esto da un total de $4 \times 3 \times 3 \times 4 = 144$ parámetros para entrenar. Se finaliza esta capa aplicando la función de activación ReLU.
- Capa 2: Convolución con 16 filtros de tamaño $3 \times 3 \times 4$. El output de esta capa es un arreglo de tamaño $N \times N \times 16$ pues se usan 16 filtros. En esta capa el número de

parámetros asciende en $16 \times 3 \times 3 \times 4 = 576$. Nuevamente se aplica una función de activación ReLU.

- Capa 3: Max pooling. Esta operación no modifica la dimensión del input ni añade parámetros que entrenar.
- Capa 4: Convolución con 4 filtros de tamaño $3 \times 3 \times 16$. El output de esta capa es un arreglo de tamaño $N \times N \times 4$ pues se usan 4 filtros. En esta capa el número de parámetros asciende en $4 \times 3 \times 3 \times 16 = 576$. Nuevamente se aplica una función de activación ReLU.
- Capa 5: Convolución con 1 filtro de tamaño $3 \times 3 \times 4$. Dado que es 1 filtro, el output de esta capa es un arreglo de tamaño $N \times N \times 1$. En esta capa se añaden $1 \times 3 \times 3 \times 4 = 36$ parámetros para entrenar. Se finaliza esta capa aplicando la función de activación ReLU.
- Capa 6: Max pooling. Nuevamente, esta operación no modifica la dimensión ni añade parámetros. La imagen resultante de esta capa puede considerarse la más importante pues representa la fuente μ reconstruida.
- Output: Aplicación del modelo directo. Dado que la imagen construida en la capa anterior representa la fuente μ , se aplica el modelo directo para para construir las mediciones asociadas a esta fuente para posterior comparación con el input de la red.

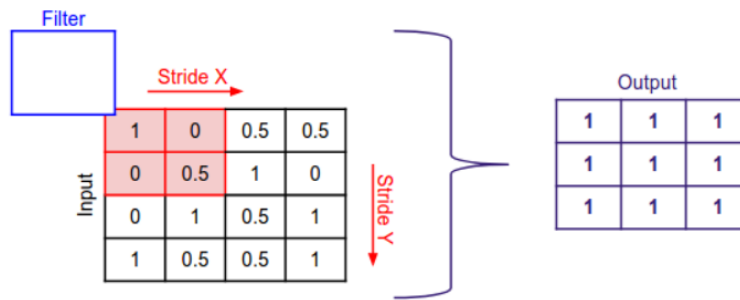


Figura 5.3: Esquema de cómo opera la operación max pooling. Al igual que en convolución, cada valor del output depende de una cantidad acotada de valores del input, no de todos.

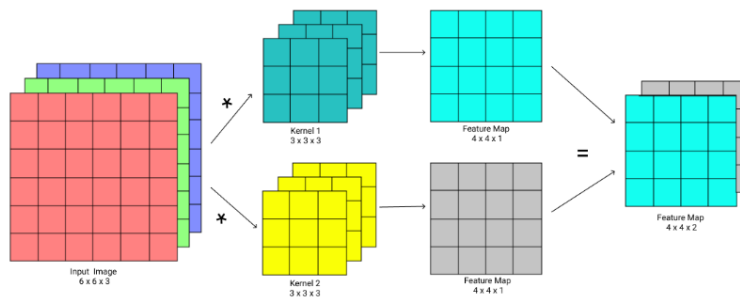


Figura 5.4: Esquema de cómo opera la convolución 3D. El proceso es análogo al caso 2D. En este ejemplo se usan dos filtros de tamaño $3 \times 3 \times 3$, dando como resultado dos imágenes en el output.

Como resultado, esta arquitectura suma un total de 1332 parámetros que optimizar. Una observación sumamente importante es que esta resolución no representa un modelo de aprendizaje como tal, pues una vez entrenados los parámetros no se busca evaluar la red sobre otra

medición y ver cómo la transforma en la fuente. Si quisiese abordarse el problema como uno de aprendizaje, la forma de proceder sería generar miles de pares de datos sintéticos fuente-medición, entrenar la red estimando los parámetros de aprendizaje y finalmente testear esta red sobre nuevos datos para evaluarla. Lo anterior quiere decir que no se pretende aproximar el operador inverso con la red, sino que, dada una medición, se minimiza el funcional de costo y se recupera la fuente respectiva sin establecer un modelo paramétrico de aprendizaje. En este sentido, aplicar el modelo directo en la última capa resulta fundamental para alcanzar una buena transformación pues añade información a priori a la red sobre el proceso, idea inspirada en [31].

Las tres operaciones nombradas son ampliamente usadas en la práctica y es esto lo que motiva su uso en la construcción de esta red. Cabe destacar por ejemplo que el max pooling que se usa es tal que deja el output con la misma dimensión que el input, dejando de lado los beneficios mencionados de esta operación. Si bien se prueba el comportamiento de la red con max pooling teniendo buenos resultados, se probó también qué ocurría sin esta capa y se obtuvieron resultados muy similares y con la ventaja de gastar menos tiempo al ser menos operaciones. Resultados obtenidos de esta forma no son mostrados sin embargo dan una idea de la amplia gama de parámetros que se pueden modificar para reducir tiempos de computación, obtener mejores resultados, etc., lo que queda como estudio a futuro.

El siguiente aspecto a considerar es el optimizador utilizado. En nuestro caso se usa exclusivamente el optimizador *Adam* [23], uno de los tantos que se basan en el gradiente como dirección de descenso. En principio este optimizador es usado para optimización estocástica, pues en deep learning suele usarse una cantidad grande de datos de entrenamiento que representan input y output de la función que se busca modelar, en cuyo caso la función de costo se construye como la suma sobre todos los datos de la diferencia en cierta norma de la red aplicada al input menos el output. Esta suma y el gradiente de la función objetivo es muy costosa de calcular y por tanto se recurre a algoritmos como *Stochastic Gradient Descent (SGD)* donde en cada iteración se toma aleatoriamente un elemento de la suma para aproximar la función objetivo. Una variante de SGD es *mini-batch*, donde en vez de tomar sólo un elemento, se toma un pequeño grupo de elementos (batch) en cada iteración del proceso de optimización. En la red construida en este trabajo este fenómeno no ocurre pues sólo se entrena para un dato, sin embargo, lo interesante del optimizador son las rutinas que presenta para actualizar el valor del *learning rate* o *step size* al moverse en la dirección de descenso en cada iteración, de hecho, el nombre Adam es una abreviación para Adaptive moment estimation. Este algoritmo es inicializado con un learning rate estimado de forma empírica, valor que luego es adaptado en cada iteración siendo distinto para cada variable que se optimiza. Nuevamente, el hecho de que este algoritmo sea ampliamente utilizado motiva su uso en este estudio dando buenos resultados. Para terminar, se destaca el algoritmo *Back-propagation* [33] que es fundamental para aplicar estas rutinas de optimización basadas en el gradiente. Este algoritmo es el que permite calcular el gradiente de la función objetivo con respecto a los parámetros a optimizar de forma eficiente para que luego sea usado por el optimizador escogido.

5.2. Resultados

Una vez escogida la arquitectura de la red y el optimizador a usar sólo resta determinar la función de pérdida a optimizar. En esta sección se muestran los resultados para distintas funciones de pérdida y cómo cambian los resultados al cambiar los parámetros físicos. Al respecto se consideran 4 problemas, el primer problema es abordado en [9] resolviéndolo a partir de un sistema lineal, mientras que el resto tiene la particularidad de presentar complicaciones al implementarlo con ese enfoque, dando cuenta de la versatilidad de la resolución numérica vía redes neuronales.

- **Problema 1:** recuperar la fuente μ cuando los parámetros físicos son constantes y conocidos. En este caso se estudia también qué ocurre con la imagen recuperada al variar la variable ψ , dado que al hacer más grande esta variable, hay más difusión en las mediciones y por tanto se espera que sea más difícil recuperar la fuente μ .
- **Problema 2:** recuperar la fuente μ cuando los parámetros físicos son constantes pero suponiendo que a, ψ son conocidas y λ es desconocida. En este caso, el algoritmo debe ser capaz de determinar tanto μ como la constante λ .
- **Problema 3:** recuperar la fuente μ cuando la medición es generada con parámetros físicos a, ψ constantes conocidas, λ es variable desconocida que depende de la fuente μ pero el modelo usado por la red considera que λ es una constante que determinar. Nuevamente, el objetivo es determinar μ y la constante λ que mejor represente el proceso.
- **Problema 4:** recuperar la fuente μ cuando la medición es generada considerando los parámetros físicos dependientes de μ y desconocidos pero el modelo usado por la red considera que λ, ψ y a son constantes. En este problema, hay que determinar μ y las constantes que mejor representen a los parámetros físicos.

En particular, si se pretende abordar los problemas 2, 3 y 4 con un sistema lineal como en [9] se torna necesario modificar la matriz que discretiza al operador \mathcal{P} en cada iteración pues los parámetros físicos cambian, haciendo muy costoso el proceso. En el contexto de redes neuronales, dichos problemas se solucionan simplemente agregando tantas variables de optimización nuevas como parámetros se deseen construir. En los problemas 3 y 4, al asumir que ciertos parámetros físicos son variables dependientes de μ se pretende incluir los efectos producidos por la presencia de las mismas moléculas fluorescentes.

La fuente μ a recuperar es mostrada en la figura 5.5. En lo que sigue, la fuente reconstruida se denotará μ^* , la medición original se denotará $\mathcal{P}[\mu]$, de manera que el input de la red es $\mathcal{P}[\mu]$ y el output es $\mathcal{P}[\mu^*]$. Las funciones de pérdida a usar son:

- $\|\mathcal{P}[\mu] - \mathcal{P}[\mu^*]\|_{L^1}$: diferencia de la norma L^1 entre input y output. El learning rate para el optimizador se toma como 0,001.
- $\|\mathcal{P}[\mu] - \mathcal{P}[\mu^*]\|_{L^1} + \alpha TV(\mu^*)$: diferencia de la norma L^1 entre input y output sumado con variación total de fuente recuperada con $\alpha = 0,5$. El learning rate en este caso se toma como 0,0005.
- $\|\mathcal{P}[\mu] - \mathcal{P}[\mu^*]\|_{L^2}$: diferencia de la norma L^2 entre input y output. El learning rate tomado es de 0,001.
- $\|\mathcal{P}[\mu] - \mathcal{P}[\mu^*]\|_{L^2} + \alpha TV(\mu^*)$: diferencia de la norma L^2 entre input y output sumado

con variación total de fuente recuperada con $\alpha = 0,005$. El learning rate tomado es de 0,001.

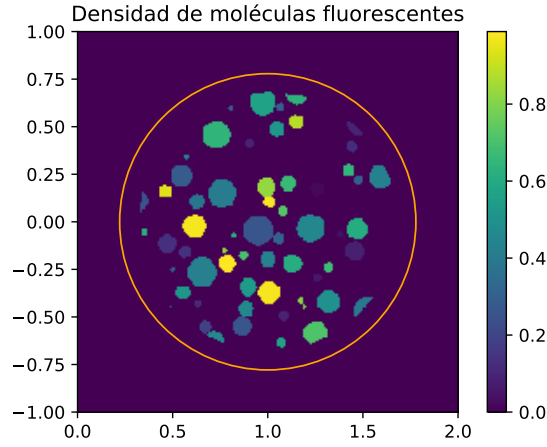


Figura 5.5: Fuente μ a ser reconstruida por la red

Dado que la norma L^2 penaliza mucho más las diferencias grandes que las pequeñas, se espera que tenga menos capacidad de eliminar el blur que considerando la norma L^1 , por tanto se espera que esta última reconstruya de mejor forma la fuente deseada. El learning rate escogido y el valor de α se escogen por ensayo y error. En todos los casos $TV(\mu^*)$ se calcula como

$$TV(\mu^*) = \sum_{i,j} |\mu_{i+1,j}^* - \mu_{i,j}^*| + |\mu_{i,j+1}^* - \mu_{i,j}^*|$$

por tanto, al agregar la variación total como término a minimizar se añade un regularizador al problema que induce sobre μ^* que sea constante por pedazos incorporando así información a priori. Cabe destacar el importante rol que juega α : si es muy pequeño, el algoritmo no minimiza la variación total, mientras que si es muy grande, entonces el término toma un rol muy fuerte en comparación a la norma de la diferencia de las mediciones, inhibiendo que la fuente recuperada μ^* sea similar a la deseada μ , por tanto, α debe ser probado con hartos valores.

Una vez se tienen los resultados, se comparan μ y μ^* el error relativo normalizado y la medida de similitud SSIM. El error relativo normalizado se define como $NRE = \|\mu - \mu^*\| / \|\mu\|$, mientras menor sea este valor, mejor será la imagen obtenida. Para fines comparativos, la norma usada es tanto la L^1 como la L^2 . Por otro lado, SSIM es un índice llamado *Structural Similarity Index* desarrollado en [41]. El índice mide el nivel de degradación que hay entre una imagen original o de referencia con otra que ha sido generada procesando la original de alguna forma. El índice ha ganado gran notoriedad pues se condice bien con la percepción humana sobre las dos imágenes. A modo de ejemplo, en [41] toman una imagen de referencia a partir de la cual generan 5 imágenes con ruido cada vez mayor. La particularidad es que todas las imágenes tienen el mismo error cuadrático medio con la imagen de referencia, por lo cual esa métrica no se condice del todo con la percepción humana, sin embargo el índice SSIM muestra tener valores razonables al comparar las imágenes.

En todos los problemas que se muestran en lo que viene se realiza un total de 1024 iteraciones durante la rutina de optimización. Además, los códigos se ejecutan en Google Colab con CPU, TPU y GPU, teniendo resultados muy similares con los tres procesadores. Además se ejecuta en un computador de escritorio con procesador Intel Core i5-8300H, 2.30 GHz, 8GB de RAM, y con tarjeta gráfica (GPU) NVIDIA GeForce GTX 1050 de 2GB de RAM. Se muestran sólo los resultados obtenidos por GPU en Google Colab, pero se comentan los tiempos de ejecución obtenidos por los distintos procesadores usados. Se aprecia como procesar en GPU presenta una mejora sustancial en los tiempos de ejecución, pues es capaz de procesar la información paralelizando cálculos como la convolución o max pooling, a diferencia de CPU que trabaja secuencialmente. Una explicación más acabada al respecto puede ser encontrada en el apéndice A.2. Es necesario destacar que en el computador de escritorio hay problemas de memoria para los problemas 2, 3 y 4, razón por la cual se opta por ejecutar las capas de la red y el algoritmo de optimización en GPU, pero el problema directo en CPU, evitando la limitación de memoria. Lo anterior trae como problema que los tiempos aumenten más de lo deseado, de hecho el problema directo en GPU toma 0,052 segundos en promedio mientras que en CPU toma 1,38 segundos en promedio, diferencia fundamental considerando que en cada iteración es necesario resolver el problema directo.

Finalmente, en todos los problemas a la medición obtenida se le añade ruido de Poisson con el fin de evitar el fenómeno llamado *inverse crime*: el algoritmo de reconstrucción numérico debe ser sensible a este ruido que se explica por una parte por un error en los instrumentos de medición y, por otra, por el hecho de que el modelo no se ajusta al cien por ciento con lo que ocurre en la realidad.

5.2.1. Recuperar fuente cuando los parámetros físicos λ, ψ y a son constantes conocidas

Se busca reconstruir μ suponiendo que las mediciones son generadas a partir de parámetros físicos constantes y conocidos. Se toman los siguientes parámetros físicos: $\lambda = 0,1 \cdot \mathbb{1}_\Omega$, $a = 0,7 \cdot \mathbb{1}_\Omega$. Se consideran además dos casos para el valor de ψ , el primero es $\psi = 0,004 \cdot \mathbb{1}_\Omega$ y el segundo $\psi = 0,01 \cdot \mathbb{1}_\Omega$. En el segundo caso se espera una peor reconstrucción pues existe más difusión.

- $\psi = 0,004 \cdot \mathbb{1}_\Omega$. Las mediciones obtenidas se muestran en la figura 5.6. La medición al iluminar por izquierda y observar con la cámara superior capta mejor la zona superior izquierda de la fuente original mientras que la cámara inferior capta mejor la zona inferior izquierda. Lo mismo al iluminar por derecha. Por esta razón se toma cada cuarto que mejor se ve de cada medición en una sola imagen, lo que se aprecia en la figura 5.7 a). Esta imagen es similar a la fuente original por lo que se puede considerar como una primera aproximación a μ , sin embargo tiene problemas en la zona encuadrada, donde la función σ descrita en el capítulo 2 ha tomado un gran valor y por tanto hay una alta difusión. En la figura 5.7 se comparan las 5 recuperaciones obtenidas, esto es, la obtenida por las mediciones y aquellas dadas por la red neuronal con las distintas funciones de pérdida. Los resultados obtenidos por la red neuronal son capaces de eliminar una gran parte del blur inicial otorgando una buena estimación de la fuente fluorescente.

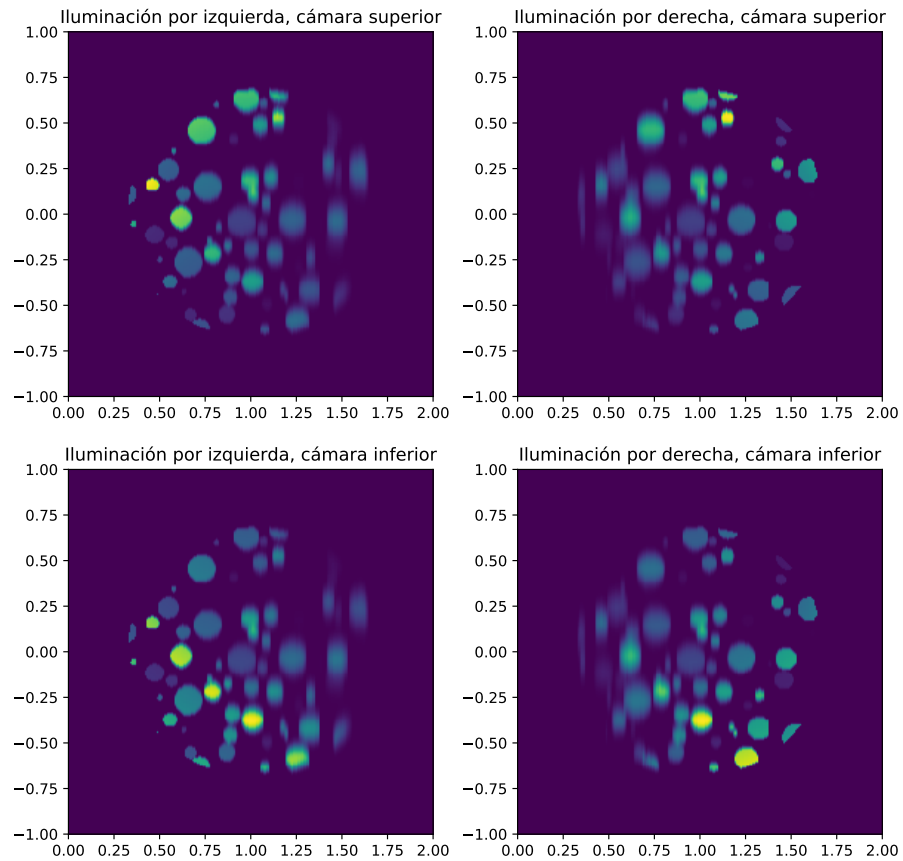


Figura 5.6: Mediciones obtenidas para $\lambda = 0,1$, $a = 0,7$ y $\psi = 0,004$.

Un resumen de los resultados obtenidos se presenta en las tablas 5.1 y 5.2, en donde se ven los tiempos de ejecución para cada función objetivo y las medidas de comparación de imágenes comentadas previamente respectivamente. Con respecto a la primera tabla, es notable la resolución dada al procesar en GPU, siendo posible resolver el problema inverso en aproximadamente un minuto para un computador de escritorio con tarjeta gráfica.

Función de pérdida	Google Colab			PC de escritorio
	Tiempo CPU [s]	Tiempo TPU [s]	Tiempo GPU [s]	Tiempo GPU [s]
L^1	691.49	240.58	41.75	61.91
L^1+TV	693.60	280.93	36.43	63.60
L^2	687.97	229.17	36.21	63.01
L^2+TV	694.97	288.64	36.49	65.20

Tabla 5.1: Tiempos de ejecución en segundos.

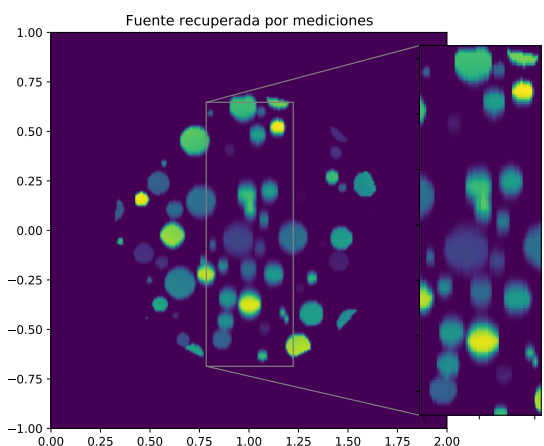
Función de pérdida	$\frac{\ \mu - \mu^*\ _1}{\ \mu\ _1}$	$\frac{\ \mu - \mu^*\ _2}{\ \mu\ _2}$	SSIM
Mediciones	0.448	0.426	0.929
L^1	0.133	0.196	0.975
L^1+TV	0.208	0.259	0.952
L^2	0.194	0.241	0.955
L^2+TV	0.156	0.217	0.968

Tabla 5.2: Resultados de similitud entre los distintos métodos al ejecutar en GPU en Google Colab. Se muestra el error relativo con norma L^1 , con norma L^2 y el índice SSIM.

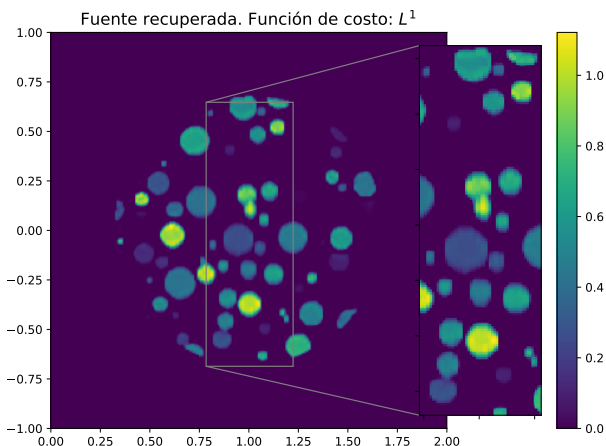
A partir de la tabla 5.2 se puede ver que las 4 implementaciones mejoran notablemente la fuente recuperada con respecto a la información que se extrae sólo con las mediciones. Se destaca por sobre todo los resultados obtenidos por la norma L^1 como función de pérdida. Es interesante notar la diferencia de esta función de costo con los resultados obtenidos al agregar la variación total como regularizador, pues se espera que este segundo enfoque sea mejor que el primero, sin embargo tiene resultados marcadamente peores. Esto da pistas de que el parámetro α tomado como $1/2$ debe ser aumentado. Cuando se considera la norma L^2 de la diferencia si es posible apreciar el efecto de la variación total.

Dado que el problema de la imagen obtenida por las mediciones se encuentra básicamente en la zona media de la imagen, se comparan los valores recuperados para la columna $x = 1,004$. Estos resultados se muestran en la figura 5.8. En estos gráficos se compara la columna mencionada de la fuente, la medición original y la fuente recuperada. En todos los casos es notable la diferencia entre la medición y la fuente, siendo la medición una señal mucho más suave e incapaz de aproximar bien a μ en las zonas cercanas al 0 pues es en esta zona donde la función σ es más grande. Por otro lado, la señal obtenida por las 4 implementaciones vía red neuronal aproximan bien a la fuente μ , sin embargo, no son capaces de captar el hecho de que μ es constante por pedazos, obteniendo en los 4 casos oscilaciones en el intervalo $[-0,75, -0,5]$. En este sentido, se vuelve a poner en duda la elección del parámetro α cuando en la función de pérdida considera la variación total como regularizador.

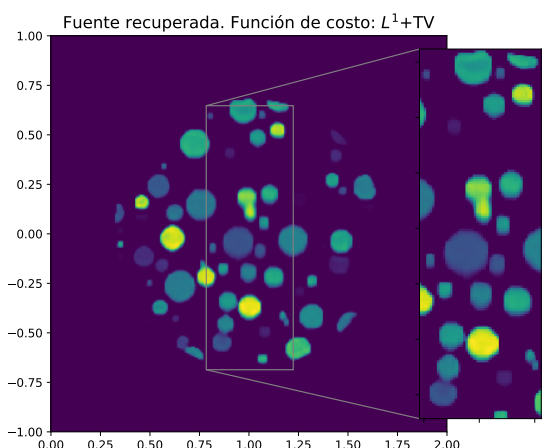
Otro aspecto importante a considerar es la velocidad a la cual desciende la función de pérdida con respecto a la cantidad de iteraciones. Interesa aquella implementación que toma la menor cantidad de iteraciones posibles para llegar a un mínimo local. Esto puede ser visto en la figura 5.9 donde se comparan las funciones de pérdida obtenidas para cada función de costo. En estas figuras se observa que aquellas funciones de pérdida que involucran la diferencia de la norma L^2 descienden más rápido y tienen poca variación al alcanzar 300 iteraciones aproximadamente, razón por la que se podrían hacer menos de 1024 iteraciones y seguir teniendo buenos resultados en menos tiempo.



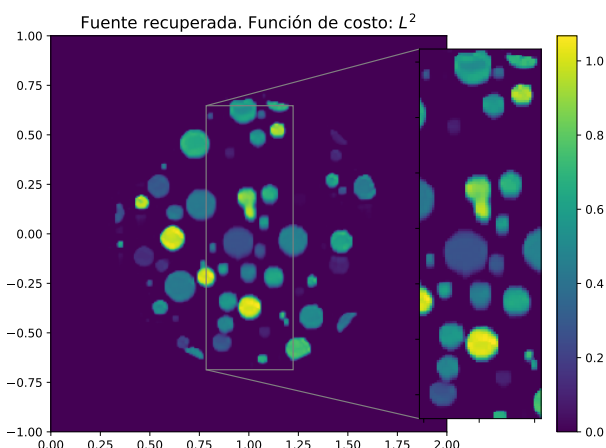
(a) Fuente recuperada por mediciones.



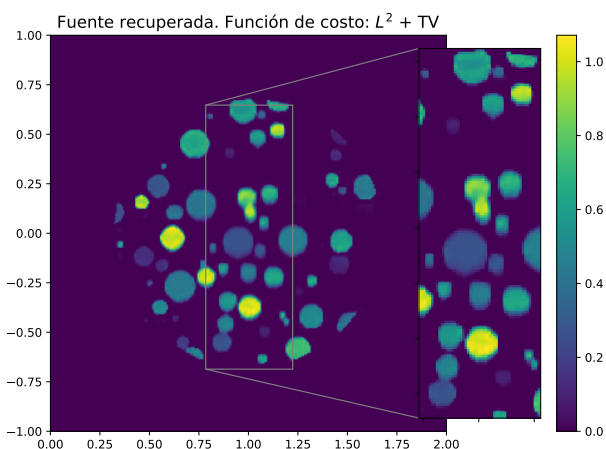
(b) Fuente recuperada con función de costo L^1 .



(c) Fuente recuperada con función de costo L^1+TV .

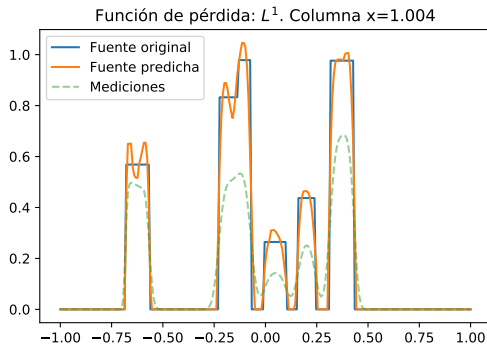


(d) Fuente recuperada con función de costo L^2 .

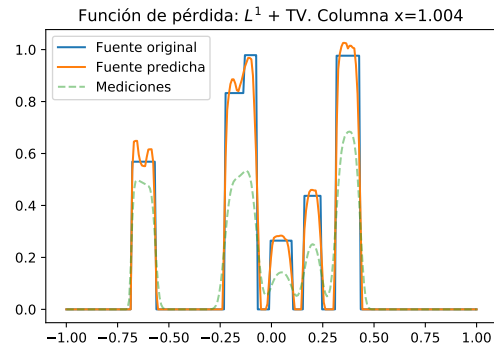


(e) Fuente recuperada con función de costo L^2+TV .

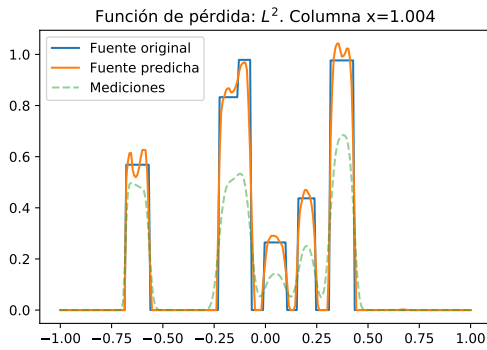
Figura 5.7: Fuente recuperada por los distintos métodos. Independiente de la función de pérdida, la red neuronal mejora la señal dada por las mediciones.



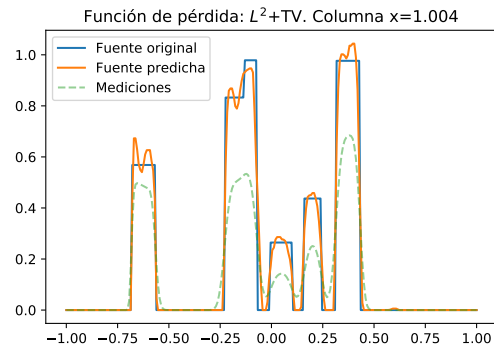
(a) Perfil recuperado para columna $x = 1,004$ y función de pérdida L^1 .



(b) Perfil recuperado para columna $x = 1,004$ y función de pérdida L^1+TV .

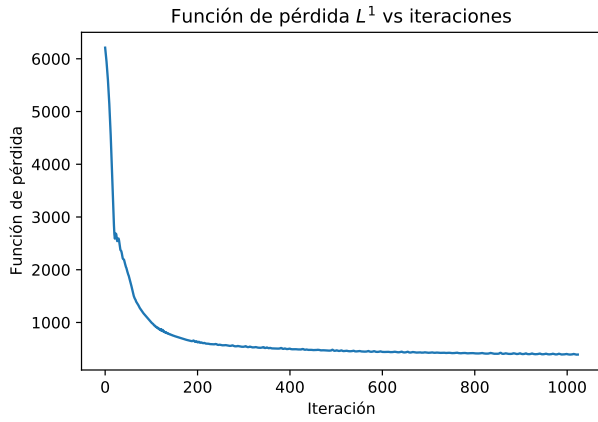


(c) Perfil recuperado para columna $x = 1,004$ y función de pérdida L^2 .

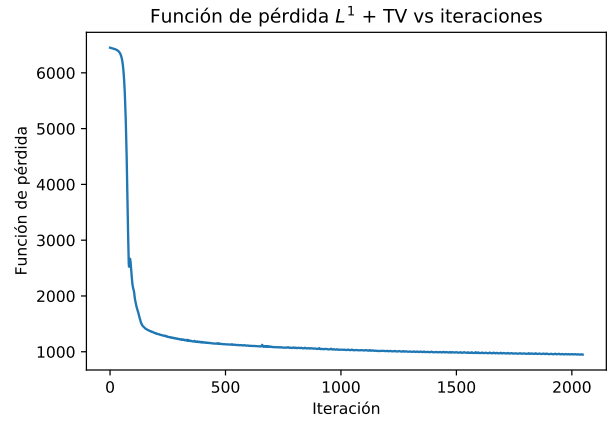


(d) Perfil recuperado para columna $x = 1,004$ y función de pérdida L^2+TV .

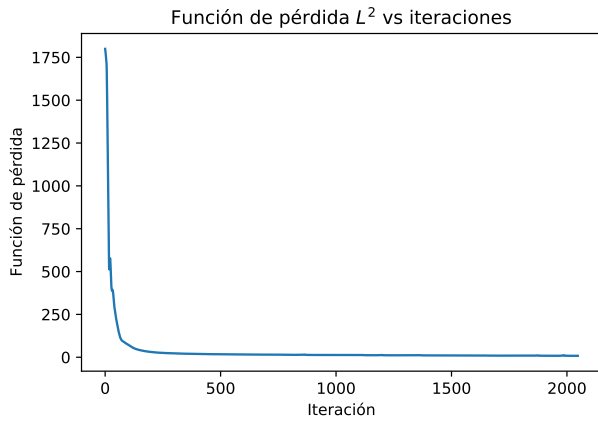
Figura 5.8: Comparación de perfiles obtenidos para la columna $x = 1,004$, donde la imagen recuperada por las mediciones se vuelve más difusa.



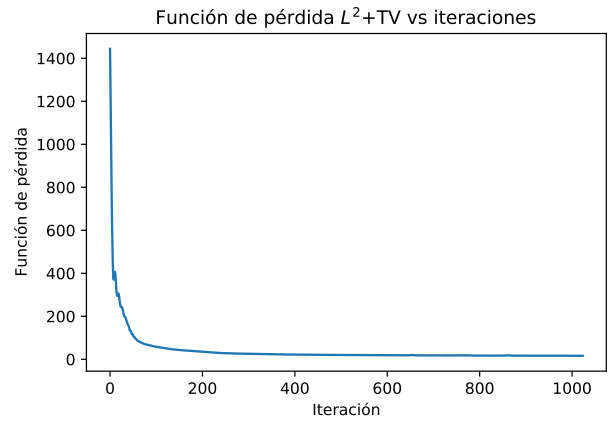
(a) Función de pérdida L^1 versus número de iteraciones.



(b) Función de pérdida L^1+TV versus número de iteraciones.



(c) Función de pérdida L^2 versus número de iteraciones.



(d) Función de pérdida L^2+TV versus número de iteraciones.

Figura 5.9: Función de pérdida versus iteraciones para los 4 casos considerados.

- $\psi = 0,01\mathbb{1}_\Omega$. Al aumentar el scattering, las mediciones se vuelven más difusas y por tanto resulta intuitivo pensar que la imagen recuperada será peor que en el ítem anterior. Esto se aprecia en la figura 5.10 a). Esta imagen puede ser comparada con la figura 5.7 a) para apreciar el aumento en el nivel de difusión.

Función de pérdida	Google Colab			PC de escritorio
	Tiempo CPU [s]	Tiempo TPU [s]	Tiempo GPU [s]	Tiempo GPU [s]
L^1	684.96	222.36	21.41	101.25
L^1+TV	692.02	266.81	21.73	132.82
L^2	679.96	222.71	21.57	132.66
L^2+TV	690.72	273.91	21.78	65.18

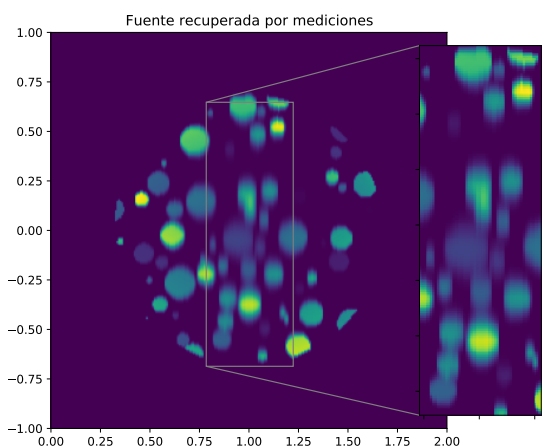
Tabla 5.3: Tiempos de ejecución en segundos.

Función de pérdida	$\ \mu - \mu^*\ _1 / \ \mu\ _1$	$\ \mu - \mu^*\ _2 / \ \mu\ _2$	SSIM
Mediciones	0.532	0.48	0.898
L^1	0.241	0.282	0.940
L^1+TV	0.256	0.294	0.937
L^2	0.268	0.298	0.929
L^2+TV	0.275	0.304	0.932

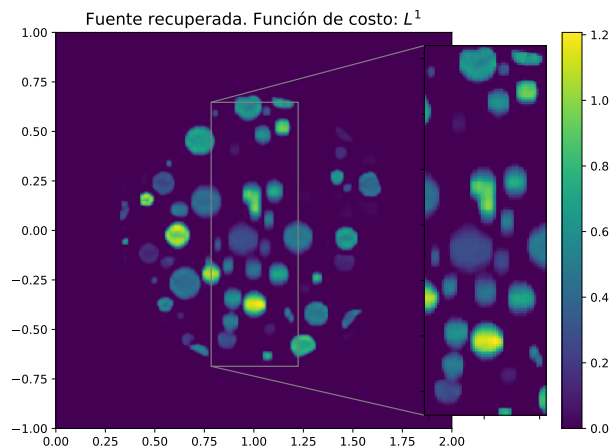
Tabla 5.4: Resultados de similitud entre los distintos métodos al ejecutar en GPU en Google Colab. Se muestra el error relativo con norma L^1 , con norma L^2 y el índice SSIM.

Nuevamente, en la tabla 5.3 se aprecia como la ejecución en GPU es claramente la mejor en tiempos de cómputo. Por otro lado la primera fila de la tabla 5.4 se puede comparar con la primera fila de la tabla 5.2 para notar que el nivel de difusión hace que la medición sea aún más lejana a la fuente μ . Las 4 funciones de pérdida mejoran la información que nos deja la medición sola, siendo la que tiene mejores resultados la función de pérdida L^1 al igual que en el caso anterior.

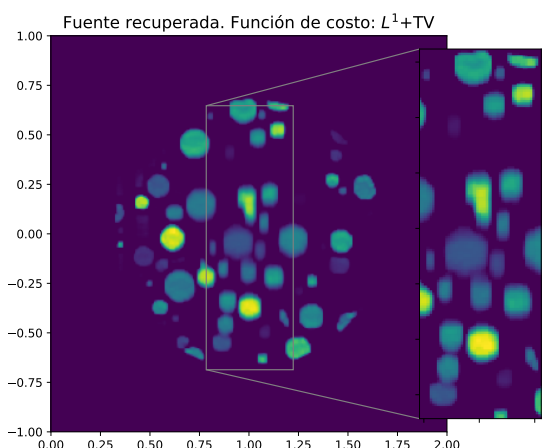
Observando la figura 5.10 se puede ver que la recuperación no es tan buena como en el caso $\psi = 0,004$ pues el nivel de difusión es mayor y por tanto cuesta más reducir el blur. Este fenómeno también se puede observar en la figura 5.11 donde las 4 reconstrucciones son incapaces de anularse donde la fuente μ se anula, dando una señal más suave en esas zonas.



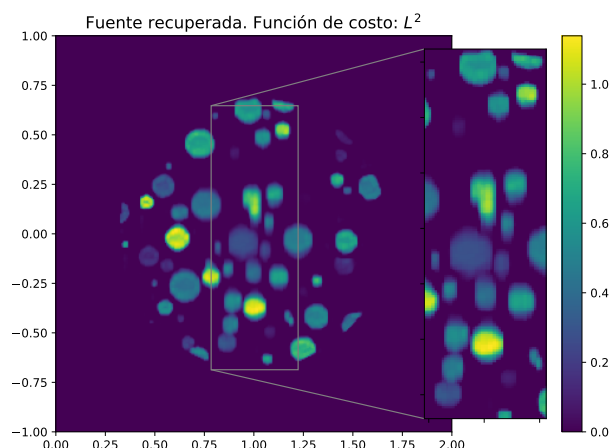
(a) Fuente recuperada por mediciones.



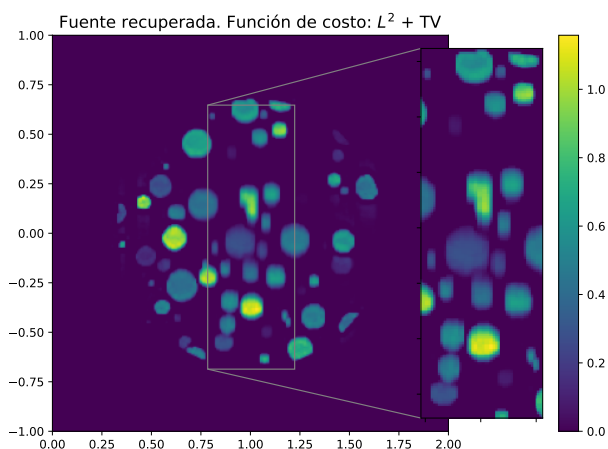
(b) Fuente recuperada con función de costo L^1 .



(c) Fuente recuperada con función de costo L^1+TV .

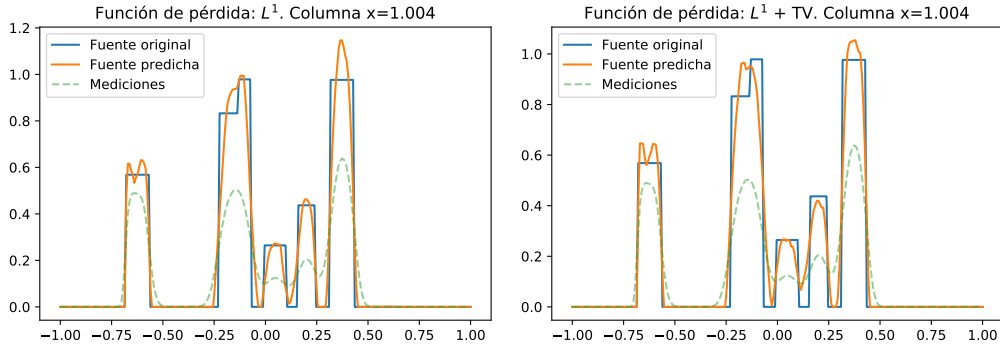


(d) Fuente recuperada con función de costo L^2 .

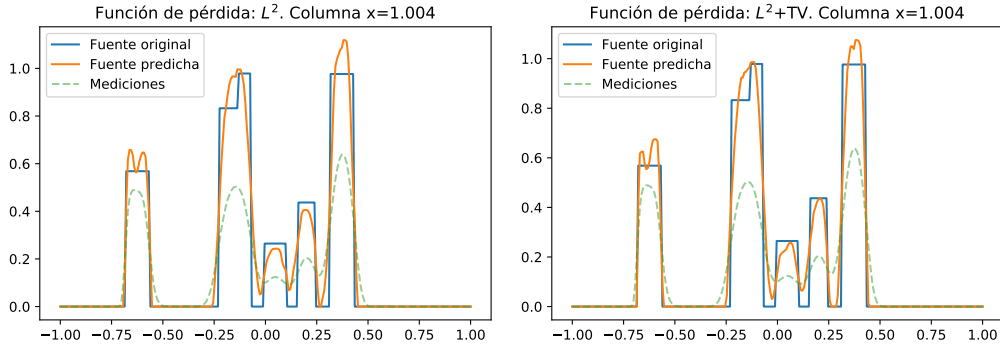


(e) Fuente recuperada con función de costo L^2+TV .

Figura 5.10: Fuente recuperada por los distintos métodos. Independiente de la función de pérdida, la red neuronal mejora la señal dada por las mediciones.



(a) Perfil recuperada para columna $x = 1,004$ y función de pérdida L^1 . (b) Perfil recuperada para columna $x = 1,004$ y función de pérdida L^1+TV .



(c) Perfil recuperada para columna $x = 1,004$ y función de pérdida L^2 . (d) Perfil recuperada para columna $x = 1,004$ y función de pérdida L^2+TV .

Figura 5.11: Comparación de perfiles obtenidos para la columna $x = 1,004$, donde la imagen recuperada por las mediciones se vuelve más difusa.

5.2.2. Recuperar fuente cuando los parámetros físicos ψ y a son constantes conocidas y la atenuación λ es constante pero desconocida

En este problema se trabaja la misma simulación del primer caso anterior, esto es, con parámetros físicos constantes iguales a $\lambda = 0,1$, $\psi = 0,004$ y $a = 0,7$, sin embargo, se considera que la variable λ es desconocida pero dada por una constante c , por tanto se agrega esta nueva variable a la rutina de optimización a desarrollar por la red neuronal. Para abordar el problema de optimización se inicializa la variable c en 1 y se impone la restricción $c \in [0,0001, 5]$. Además se recuerda que en este problema y en los dos restantes la resolución por GPU en computador de escritorio está limitada por memoria, razón por la cual, las rutinas de convolución, max pooling y de optimización se llevan a cabo en GPU, mientras que la resolución del problema directo se realiza parcialmente en CPU, evitándose así el problema de memoria, resolviendo el problema inverso pero aumentando los tiempos de ejecución. Al respecto se estima que los tiempos de ejecución podrían mejorar notablemente con un poco más de memoria disponible para la GPU de forma que todo el proceso se lleve a cabo allí.

Un resumen con los tiempos y resultados obtenidos para las 4 funciones de pérdida tra-

bajadas se muestran en las tablas 5.5 y 5.6. Se observa en la tabla 5.6 que los 4 métodos aproximan en cierta forma la constante $c = 0,1$. Llama la atención sin embargo que la función de pérdida L^1+TV es la que peor aproxima la constante pero mejores resultados de similitud tiene con la fuente μ .

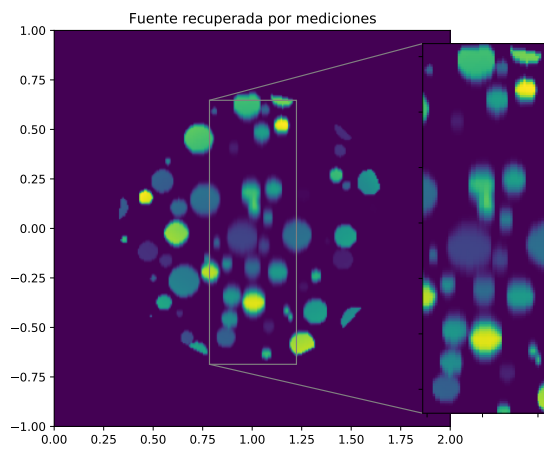
Se destaca también que el scattering ψ no es tan grande, lo que implica buenas reconstrucciones como se muestra en las figuras 5.12 y 5.13.

Función de pérdida	Google Colab			PC de escritorio
	Tiempo CPU [s]	Tiempo TPU [s]	Tiempo GPU [s]	Tiempo GPU+CPU [s]
L^1	1478.44	311.84	18.96	903.50
L^1+TV	1489.76	358.71	19.51	881.77
L^2	1472.92	312.68	19.40	885.67
L^2+TV	1482.24	360.25	19.34	896.89

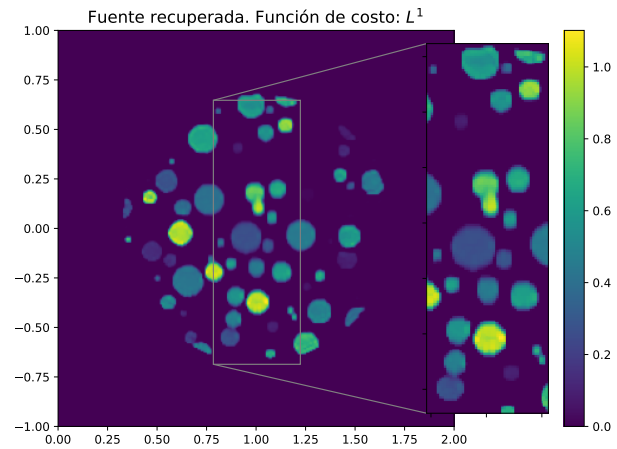
Tabla 5.5: Tiempos de ejecución.

Función de pérdida	Constante c	$\ \mu - \mu^*\ _1 / \ \mu\ _1$	$\ \mu - \mu^*\ _2 / \ \mu\ _2$	SSIM
Mediciones	0.1	0.448	0.426	0.929
L^1	0.110	0.177	0.225	0.967
L^1+TV	0.069	0.142	0.205	0.974
L^2	0.125	0.190	0.232	0.960
L^2+TV	0.111	0.174	0.227	0.964

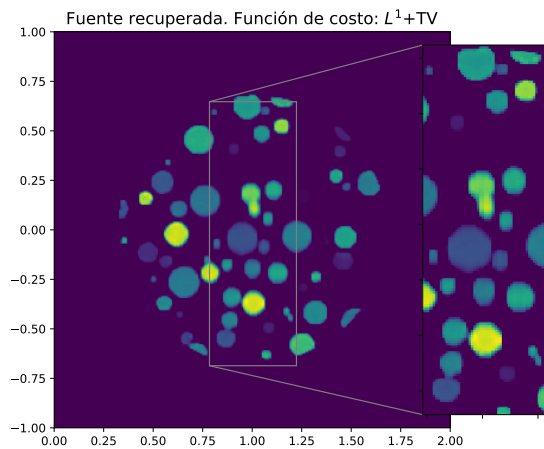
Tabla 5.6: Resultados de similitud entre los distintos métodos al ejecutar en GPU en Google Colab. Se muestra el error relativo con norma L^1 , con norma L^2 y el índice SSIM.



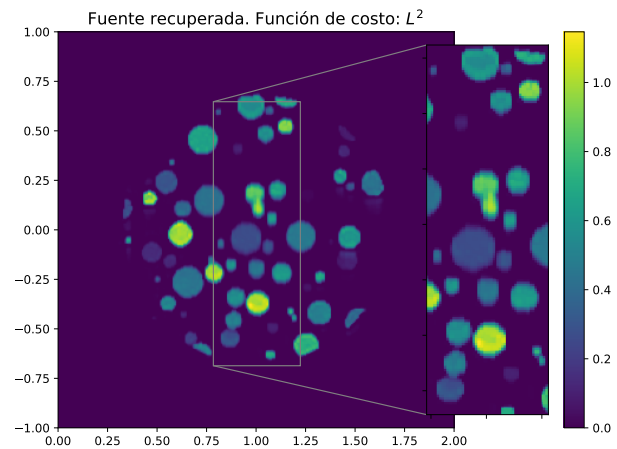
(a) Fuente recuperada por mediciones.



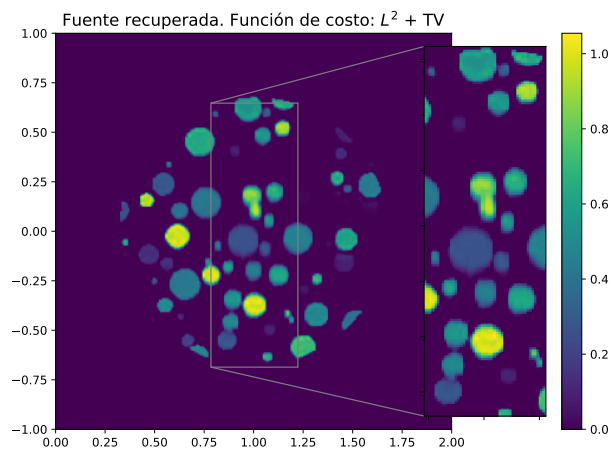
(b) Fuente recuperada con función de costo L^1 .



(c) Fuente recuperada con función de costo L^1+TV .

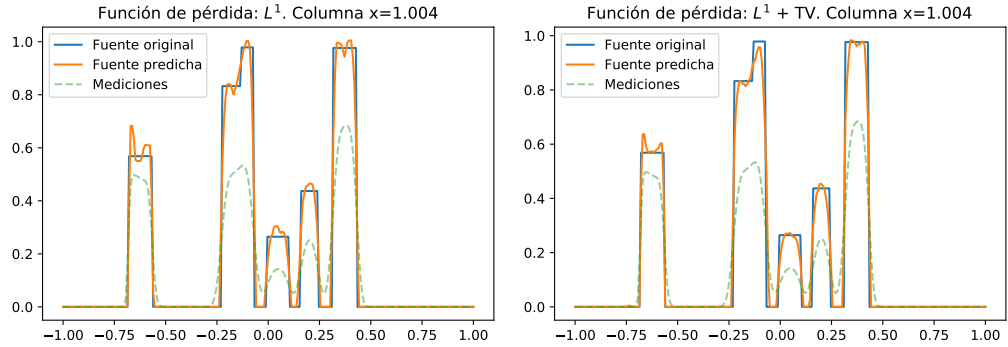


(d) Fuente recuperada con función de costo L^2 .

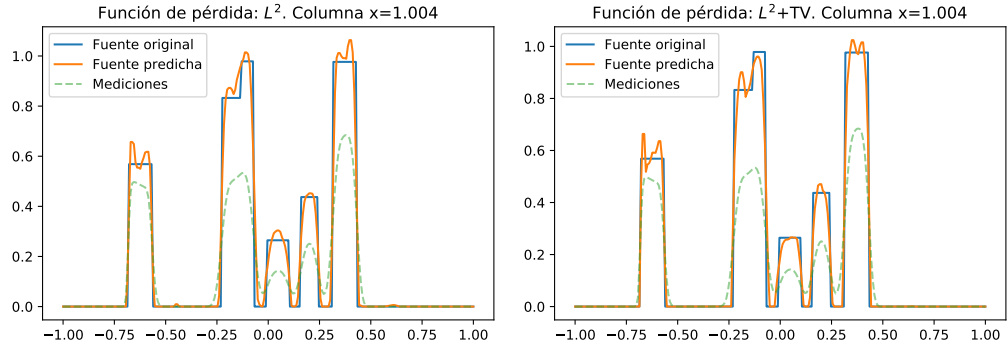


(e) Fuente recuperada con función de costo L^2+TV .

Figura 5.12: Fuente recuperada por los distintos métodos. Independiente de la función de pérdida, la red neuronal mejora la señal dada por las mediciones.



(a) Perfil recuperada para columna $x = 1,004$ y función de pérdida L^1 . (b) Perfil recuperada para columna $x = 1,004$ y función de pérdida L^1+TV .



(c) Perfil recuperada para columna $x = 1,004$ y función de pérdida L^2 . (d) Perfil recuperada para columna $x = 1,004$ y función de pérdida L^2+TV .

Figura 5.13: Comparación de perfiles obtenidos para la columna $x = 1,004$, donde la imagen recuperada por las mediciones se vuelve más difusa.

5.2.3. Recuperar fuente cuando los parámetros físicos ψ y a son constantes conocidas y λ es variable y desconocida

En el problema abordado a continuación se construyen mediciones con atenuación λ variable y desconocida pero con ψ y a constantes y conocidas. El objetivo es recuperar la fuente μ pero bajo el supuesto que λ es una constante desconocida c , de forma que, al igual que en el caso anterior, c será una nueva variable de optimización y debe ser tal que aproxime de buena forma los efectos que λ variable produce. De esta forma, no hay una ‘respuesta correcta’ para la constante c como en el problema anterior.

Los parámetros usados para generar las mediciones son $\psi = 0,004 \cdot \mathbb{1}_\Omega$, $a = 0,7 \cdot \mathbb{1}_\Omega$ y $\lambda = 1/2 \cdot \mathbb{1}_\Omega + 2 \cdot \mu$. La medición resultante se muestra en la figura 5.14 a).

Para resolver este problema se inicializa la variable c en 1 y se restringe al intervalo $c \in [0,00001, 10]$. En la tabla 5.7 nuevamente se aprecia lo rápido que resulta resolver este tipo de problemas en GPU gracias al nivel de paralelismo que tiene para procesar la información. Por otro lado, en la tabla 5.8 se ve que las funciones de pérdida L^1 , L^2 y L^2+TV generan una constante cercana a 0,7 y al igual que en el problema anterior, la constante c determinada por L^1+TV es la más alejada del resto, más aún, este método genera los peores resultados

de similitud con μ . Esto se destaca aún más cuando se ve la figura 5.15 b), donde se aprecia qué tan lejana está la reconstrucción μ^* de μ . También, la solución obtenida con la función de costo L^1 es la que presenta mejores estadísticas.

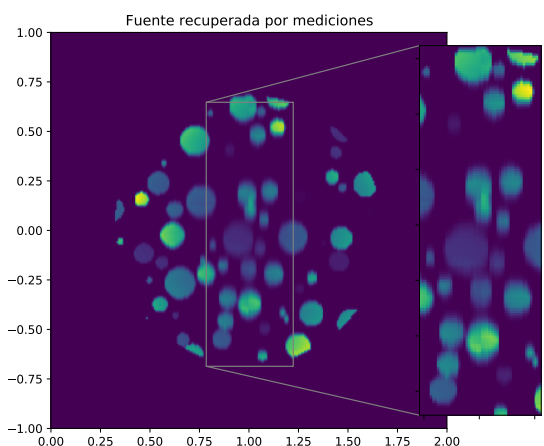
Una pregunta interesante sería cómo se relaciona la constante estimada con la variable λ original. Una primera idea sería considerar que la constante encontrada corresponde a un promedio de λ . El promedio de λ sobre Ω es igual a 0,677, valor que resulta cercano a los valores estimados por el método (salvo por L^1+TV).

Función de pérdida	Google Colab			PC de escritorio
	Tiempo CPU [s]	Tiempo TPU [s]	Tiempo GPU [s]	Tiempo GPU+CPU [s]
L^1	1431.93	309.65	19.20	924.89
L^1+TV	1441.54	356.27	19.46	928.32
L^2	1437.10	311.30	19.26	916.91
L^2+TV	1443.75	357.58	19.44	915.17

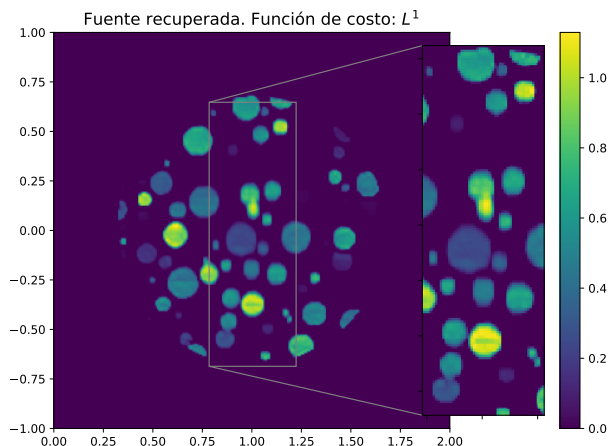
Tabla 5.7: Tiempos de ejecución en segundos.

Función de pérdida	Constante c	$\ \mu - \mu^*\ _1 / \ \mu\ _1$	$\ \mu - \mu^*\ _2 / \ \mu\ _2$	SSIM
Mediciones	-	0.574	0.557	0.906
L^1	0.724	0.212	0.251	0.953
L^1+TV	0.463	0.298	0.314	0.948
L^2	0.738	0.224	0.265	0.948
L^2+TV	0.682	0.223	0.261	0.950

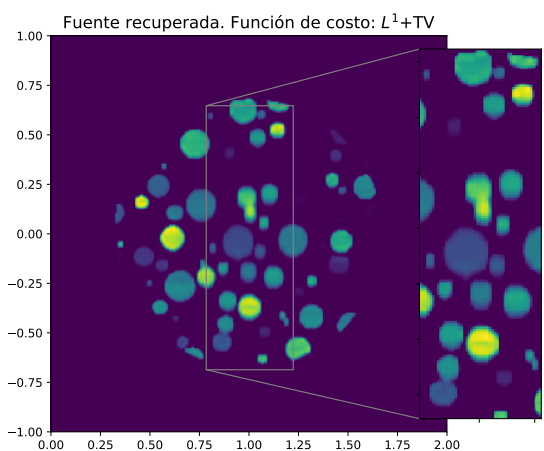
Tabla 5.8: Resultados de similitud entre los distintos métodos al ejecutar en GPU en Google Colab. Se muestra el error relativo con norma L^1 , con norma L^2 y el índice SSIM.



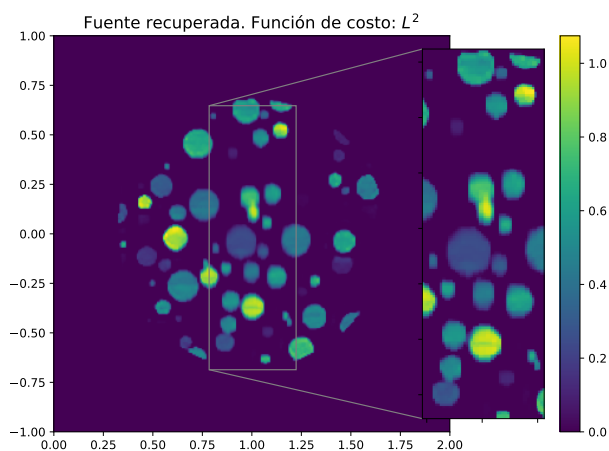
(a) Fuente recuperada por mediciones.



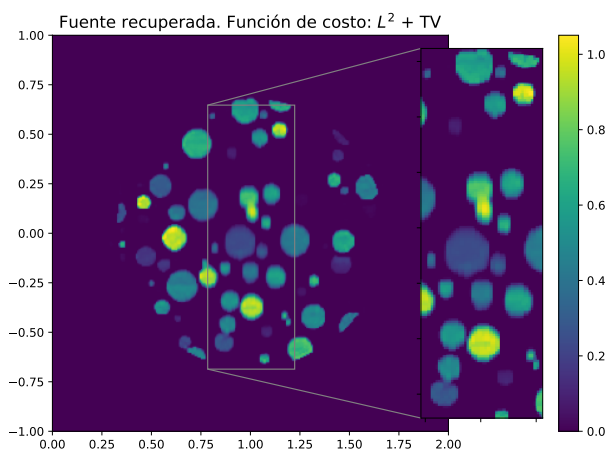
(b) Fuente recuperada con función de costo L^1 .



(c) Fuente recuperada con función de costo L^1+TV .



(d) Fuente recuperada con función de costo L^2 .



(e) Fuente recuperada con función de costo L^2+TV .

Figura 5.14: Fuente recuperada por los distintos métodos. Independiente de la función de pérdida, la red neuronal mejora la señal dada por las mediciones.

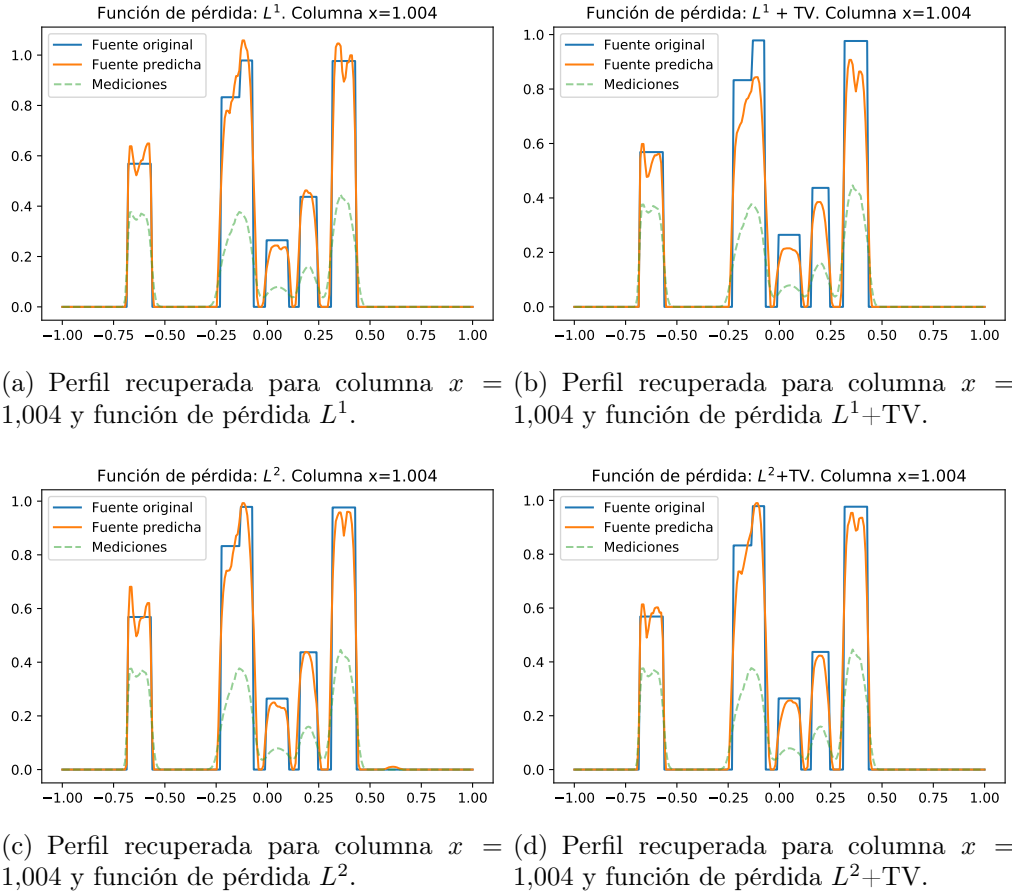


Figura 5.15: Comparación de perfiles obtenidos para la columna $x = 1,004$, donde la imagen recuperada por las mediciones se vuelve más difusa.

5.2.4. Recuperar fuente cuando los parámetros físicos λ, ψ y a son variables y desconocidas

En el cuarto y último problema se construye la medición con λ, ψ y a variables dependientes de μ y desconocidas. Para la reconstrucción se hace el supuesto de que los 3 parámetros son constantes, por tanto, la red debe añadir 3 nuevas variables de optimización, cada una para cada parámetro físico de tal forma que, al igual que en el caso anterior, estas variables alcancen un valor que mejor represente los efectos que los parámetros dependientes producen.

Los parámetros usados son $\lambda = 1/2 \cdot \mathbb{1}_\Omega + 2 \cdot \mu$, $\psi = 0,002 \cdot \mathbb{1}_\Omega + 0,008 \cdot \mu$ y $a = 0,175 \cdot \mathbb{1}_\Omega + 0,7 \cdot \mu$. Los resultados para esta medición se pueden ver en la figura 5.16 a).

Las constantes se inicializan en 1, 0,1 y 1 para λ, ψ y a respectivamente, y todos se restringen al intervalo $[0,00001, 10]$. En este caso, al haber más parámetros que optimizar, los tiempos de ejecución mostrados en la tabla 5.9 aumentan en todos los casos con respecto a los tiempos de los problemas anteriores. Nuevamente, GPU presenta el mejor desempeño, siendo más de 5 veces más rápido que TPU y más de 20 veces que CPU.

En la tabla 5.10 se aprecia que los 4 métodos obtienen similares estimaciones para las constantes. Nuevamente es posible estudiar la relación de las constantes encontradas con los

Función de pérdida	Google Colab			PC de escritorio
	Tiempo CPU [s]	Tiempo TPU [s]	Tiempo GPU [s]	Tiempo GPU+CPU [s]
L^1	2057.96	445.08	87.58	1108.54
L^1+TV	2087.59	494.36	87.63	1123.42
L^2	2029.74	445.28	87.50	1112.33
L^2+TV	2025.66	490.88	87.59	1110.70

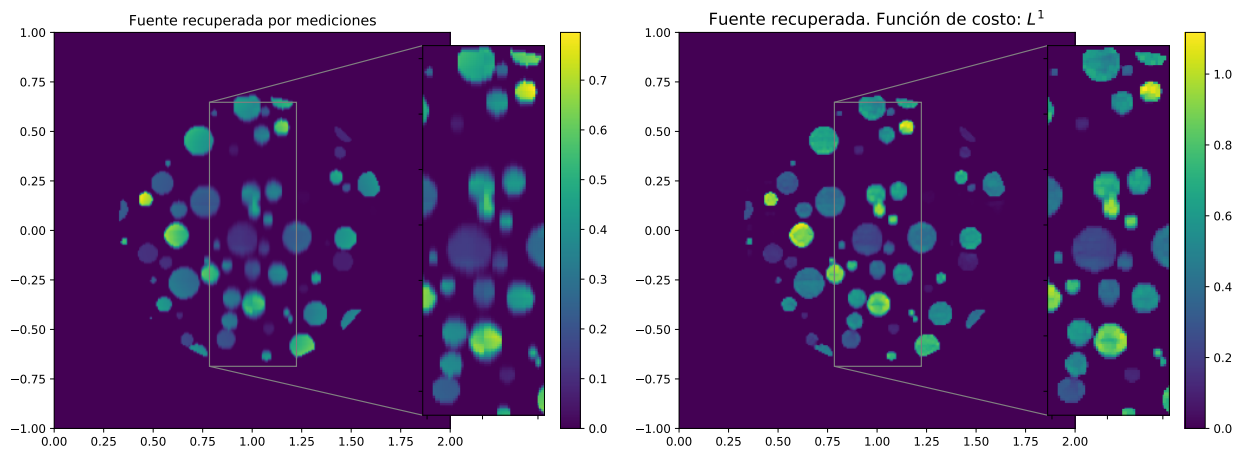
Tabla 5.9: Tiempos de ejecución en segundos.

promedios de los parámetros originales. Los promedios para λ , ψ y a son 0,677, 0,0027 y 0,237. Como se puede ver en la tabla 5.10 estos valores se asemejan a las constantes optimizadas. En este caso las funciones de pérdida L^1 y L^1+TV son las que presentan mejores resultados.

Finalmente, en la figura 5.17 se aprecia que la reconstrucción para la columna $x = 1,004$ es más lejana con respecto a las reconstrucciones de los otros problemas. Esto resulta natural pues se han agregado más variables al problema, sin embargo, es posible mejorar los resultados realizando más iteraciones aprovechando los bajos tiempos de ejecución en GPU.

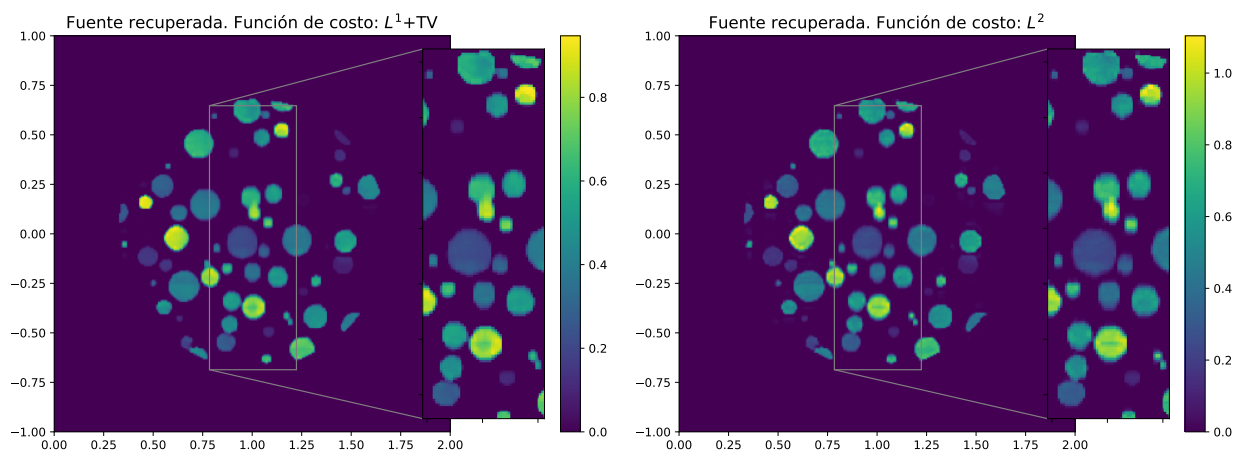
Función de pérdida	Constante c	Constante c_1	Constante c_3	$\frac{\ \mu - \mu^*\ _{L^1}}{\ \mu\ _{L^1}}$	$\frac{\ \mu - \mu^*\ _{L^2}}{\ \mu\ _{L^2}}$	SSIM
Mediciones	-	-	-	0.458	0.453	0.935
L^1	0.746	0.0023	0.260	0.162	0.207	0.971
L^1+TV	0.620	0.0022	0.281	0.181	0.225	0.973
L^2	0.775	0.0021	0.317	0.181	0.219	0.966
L^2+TV	0.714	0.0021	0.300	0.195	0.233	0.964

Tabla 5.10: Resultados de similitud entre los distintos métodos al ejecutar en GPU en Google Colab. Se muestra el error relativo con norma L^1 , con norma L^2 y el índice SSIM.



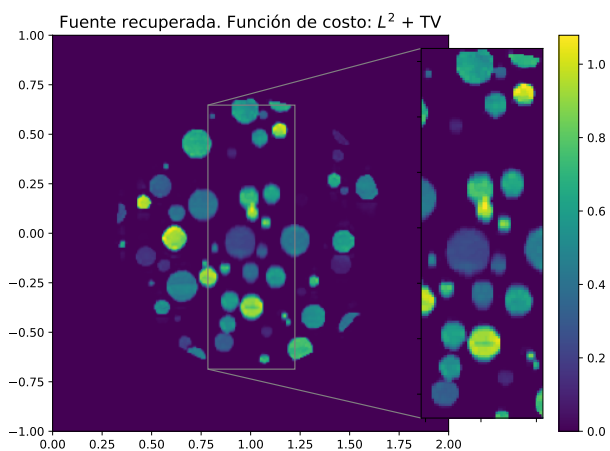
(a) Fuente recuperada por mediciones.

(b) Fuente recuperada con función de costo L^1 .



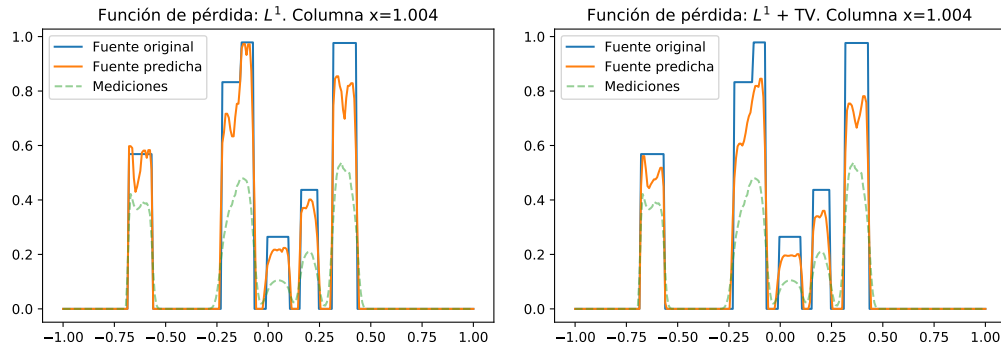
(c) Fuente recuperada con función de costo L^1+TV .

(d) Fuente recuperada con función de costo L^2 .

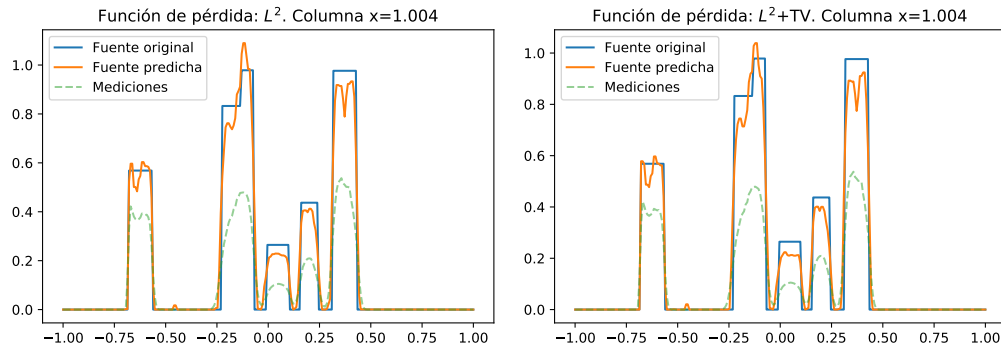


(e) Fuente recuperada con función de costo L^2+TV .

Figura 5.16: Fuente recuperada por los distintos métodos. Independiente de la función de pérdida, la red neuronal mejora la señal dada por las mediciones.



(a) Perfil recuperada para columna $x = 1,004$ y función de pérdida L^1 . (b) Perfil recuperada para columna $x = 1,004$ y función de pérdida L^1+TV .



(c) Perfil recuperada para columna $x = 1,004$ y función de pérdida L^2 . (d) Perfil recuperada para columna $x = 1,004$ y función de pérdida L^2+TV .

Figura 5.17: Comparación de perfiles obtenidos para la columna $x = 1,004$, donde la imagen recuperada por las mediciones se vuelve más difusa.

5.2.5. Comentarios sobre resultados obtenidos

Una cuestión obvia a mencionar es la gran capacidad de la GPU para resolver este tipo de problemas. Esto se debe a la capacidad que tiene de paralelizar procesos tales como la convolución o el max pooling. Lo interesante de esta herramienta es que permite ejecutar más pasos durante la optimización sin tener costos grandes en términos de tiempo.

La función objetivo que parece tener mejores resultados es la diferencia en norma L^1 , pues la fuente reconstruida μ^* con este costo en la mayoría de los casos presentaba mayor similitud a la fuente original μ . Al respecto se sospecha que la elección de α para la función de pérdida L^1+TV puede ser ajustada de mejor forma para obtener resultados aún mejores en este caso.

Los problema son resueltos con la rutina de optimización Adam, la que resulta dar buenos resultados empíricos. Se probaron otros algoritmos tales como AdaGrad o RMSProp, los que también tienen la particularidad de actualizar el learning rate en cada iteración, sin embargo, estos tuvieron magros resultados. Esto se condice con gran parte de la literatura de deep learning, donde el optimizador Adam se presenta como uno de los favoritos.

Finalmente, esta implementación constituye una gran base para resolver el problema inverso en tres dimensiones. Dado que la estructura de la red implica resolver el problema

directo en cada iteración, resulta de vital importancia ser capaz de resolver dicho problema en el menor tiempo posible como se comentó en el capítulo 4.

Conclusión

La microscopía de fluorescencia ha demostrado ser una muy buena herramienta para observar el desarrollo de procesos biológicos de ciertos especímenes por prolongados períodos de tiempo. En particular la técnica de iluminación por planos de luz dada por el LSFM hace que este microscopio sobresalga por sobre sus pares. Sin embargo, dados los problemas que presentan las mediciones del microscopio se vuelve fundamental el modelamiento y estudio matemático para saber cómo se lleva a cabo el proceso físico y así comprender mejor las características de lo que nos rodea. El modelo físico matemático junto con las correcciones hechas añadiendo blur como consecuencia de la no colimación de las cámaras y el fenómeno de descalibración hacen que el modelo tridimensional sea muy completo y represente la mayor cantidad de fenómenos observables. Cabe destacar con respecto al blur que es deseable estudiar otra forma de modelarlo debido a los altos tiempos que toma simular las mediciones con esta variante. En este sentido, sería interesante probar modificaciones a la ecuación de transporte radiativo usada para la fase de fluorescencia incluyendo acá el fenómeno de scattering de la misma forma como es hecho en la primera ecuación.

Con respecto a la estabilidad encontrada para el problema inverso de microscopía resulta necesario continuar su estudio de forma numérica analizando por ejemplo el comportamiento de la constante de estabilidad con respecto a los parámetros de los que depende. Otra problema a abordar es cómo este resultado de estabilidad puede dar nociones sobre el comportamiento numérico al resolver el problema minimizando cierto funcional de energía. Al respecto, existen varios trabajos de Klibanov por ejemplo que pueden contribuir en este sentido. Resulta interesante también mencionar el resultado general demostrado correspondiente a la estabilidad de tipo Lipschitz para recuperar la condición inicial de la ecuación de calor en \mathbb{R}^n cuando esta es a soporte compacto, resultado muy novedoso, pues la mayor parte de la literatura sobre el problema de ecuación de calor retrógrada en tiempo presenta estabilidad de tipo logarítmica. Dicho resultado también merece ser estudiado numéricamente. Otra extensión al problema que se puede estudiar en el futuro es el comportamiento de la ecuación de calor en dominios no acotados, no necesariamente \mathbb{R}^n . De momento sería interesante estudiar qué ocurre con esta estimación cuando se trabaja en el semiplano superior $\{(x_1, \dots, x_{n-1}, x_n) \in \mathbb{R}^n : x_n > 0\}$ y ver si se puede extender el resultado usando por ejemplo las propiedades del núcleo de Green. Finalmente, el estudio que queda para futuro es cómo concluir la unicidad y estabilidad del problema inverso en microscopía para el caso tridimensional, donde se cuenta con una fórmula explícita que nuevamente puede ser vista como la solución a cierta ecuación de calor en \mathbb{R} pero a la cual los desarrollos del caso bidimensional no aplican directamente.

Con respecto a la resolución numérica ya se cuenta con dos algoritmos que permiten resolver el problema inverso. Uno es la resolución por sistema lineal y otro es usando la red neuronal, ambos entregando buenos resultados. Queda aún por comparar los resultados obtenidos por ambos métodos y determinar si uno da mejor soluciones que el otro. Resulta necesario destacar la versatilidad de la resolución vía red neuronal que permite reconstruir los distintos parámetros físicos del problema además de la fuente μ y los buenos tiempo de ejecución al operar en GPU. Si bien la red ya da resultados buenos, queda mucho aún por estudiar para llegar a una arquitectura óptima. En particular interesa una que realice la menor cantidad de operaciones como convoluciones o max pooling para reconstruir la fuente. En este contexto es también relevante estudiar la cantidad de hiperparámetros ajustables dentro de una red neuronal: la cantidad de capas, el tamaño de los filtros de convolución o max pooling, el tamaño del stride, la constante de penalización para el regularizador por variación total, etc. Ahora bien, es posible desde ya usar esta arquitectura y aplicarla sobre el caso 3D siempre y cuando se decida una buena rutina para resolver este problema numéricamente pues, como se vio, los tiempos de ejecución eran relativamente altos.

Por otro lado las capacidades de cómputo que se presentan en la actualidad permiten llevar a cabo procesos que pueden resultar muy difíciles o incluso imposible para un computador de escritorio. Por lo anterior es necesario destacar lo realizado por el NLHPC, abriendo a la comunidad científica la posibilidad de ejecutar tareas muy costosas en su infraestructura. En este sentido los recursos que pone a disposición el NLHPC serán fundamentales para resolver el problema inverso en tres dimensiones con el método de redes neuronales. Esto constituirá un gran avance para el objetivo final que es tratar directamente con las imágenes que da el microscopio de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Más aún, las imágenes con las que trabaja este microscopio tienen una resolución de 2048×2048 píxels para cada imagen del stack, razón por la que, en estricto rigor, debiera trabajarse con $N = 2048$ en vez de $N = 256$, haciendo esto aún más indispensable la computación de alto rendimiento que se tiene a disposición. Se aprecia también los recursos que ofrece Google a través de Google Colab para la investigación científica de forma completamente abierta.

Para concluir se puede decir que ha quedado pavimentado el camino para una solución numérica más realista del problema.

Apéndice A

Computación de alto rendimiento

A.1. Guacolda-Leftrararu y Google Colab

En el capítulo 4 se trata un problema de alto costo computacional por lo que se recurre a infraestructuras de alto rendimiento tales como el cluster Guacolda-Leftrararu, a cargo del Laboratorio Nacional de Computación de Alto Rendimiento (NLHPC por su sigla en inglés) de Chile o Google Colab, un entorno de máquinas virtuales basado exclusivamente en Jupyter Notebooks.

Guacolda-Leftrararu, es el supercomputador a cargo del NLHPC, siendo cada uno un cluster. Para acceder a esta infraestructura es necesario solicitar una cuenta a NLHPC, dependiendo del tipo de cuenta, se otorgan distintos beneficios. Para este estudio, se hizo uso de una cuenta de iniciación (académica), que otorga 40 núcleos, 100 GB de memoria y 20000 horas de cómputo con un tiempo máximo de uso de 1 año. Cabe destacar que esta solicitud fue hecha antes de que el cluster Guacolda estuviese en funcionamiento, de hecho, actualmente la misma cuenta otorga 88 núcleos, y 50000 horas de cómputo. Este supercomputador está basado en la distribución Centos Linux y utiliza el protocolo SSH para asegurar la conexión remota (para usuarios de Linux o MacOS basta con usar el comando `ssh`, mientras que para Windows el programa PuTTY permite establecer la conexión). Otro aspecto sumamente importante es el sistema de gestión de recursos *Slurm*: dado que los recursos del cluster son finitos, las distintas tareas solicitadas por todos los usuarios son asignadas según cierto criterio de preferencia de acuerdo a las características de estas, actuando Slurm como un gestor de colas. A modo de ejemplo es posible informar el tiempo a usar para la ejecución del código para ganar prioridad en esta cola. Este cluster posee distintos tipos de softwares instalados, si bien en este trabajo sólo se hizo uso de Matlab, también es posible ejecutar códigos en Python, Julia, OpenFOAM, etc.

Dentro de las principales dificultades con respecto al uso de este cluster está primero acostumbrarse al lenguaje de Linux y a los comandos de Slurm para cargar una tarea al cluster. A modo de ejemplo, el siguiente script es usado para poder ejecutar el código *Modelo_directo.m* de Matlab:

```
#!/bin/bash
```

```

#SBATCH --job-name=Modelo-directo3D
#SBATCH --partition=general
#SBATCH --mem=192000
#SBATCH -t 0-01:00:00
#SBATCH -n 40
#SBATCH --ntasks-per-node=40
#SBATCH --output=%A.out
#SBATCH --error=%A.error
#SBATCH -L matlab

ml Matlab/2017

mkdir -p /tmp/${SLURM_JOB_ID}/{lclj ,mcr}
export MCR_CACHE_ROOT=/tmp/${SLURM_JOB_ID}/mcr

matlab -nodisplay -nosplash -nodesktop < Modelo_directo.m

```

Dentro de los comandos importantes usados de Slurm están *-partition* que informa la partición del cluster sobre la cual se pretende ejecutar el código (*general* en el ejemplo), *-mem* que indica la cantidad de memoria a ser usada (192 GB en este caso), *-t* que indica el tiempo (cero días y una hora es especificada), *-n* para informar la cantidad de núcleos (40 en el ejemplo), *-L* para cargar una licencia (Matlab en este caso) y *ml Matlab/2017* que carga el software Matlab. Finalmente, para cargar este código a la cola de tareas en el cluster se ejecuta el comando *sbatch script.sh*, siendo *script.sh* el nombre del script anterior.

Otro problema que surge es que en fechas de alta demanda por parte de los usuarios se hace más difícil acceder a la infraestructura, por lo que la ejecución de los códigos queda supeditada a la disponibilidad de los recursos. Además, es fundamental hacer un uso responsable de los recursos facilitados, de forma que es imperante optimizar el código al máximo incurriendo en distintas técnicas de paralelismo. Por otro lado, el cluster cuenta con distintas particiones caracterizadas principalmente por la cantidad de memoria RAM. En el problema abordado en el capítulo 4 se usa la partición *general*, la que cuenta con 192 GB de memoria RAM con procesador CPU (es decir, en el script anterior se usa toda la capacidad de memoria RAM de la partición general). Ahora bien, existe también la partición *gpus*, la que también cuenta con 192 GB de memoria RAM. Esta partición podría ser fundamental para resolver el problema inverso tridimensional con el enfoque dado en el capítulo 5: si resolver el problema directo en la partición general toma 10165,68 segundos considerando que la cámara es no colimada y 1455,2 segundos si es colimada, es de esperar que en la partición *gpus* tome mucho menos tiempo, lo que se suma a la rapidez de estos procesadores para resolver problemas relacionados con redes neuronales (donde hay operaciones como la convolución o el mismo proceso de optimización que también deben ser llevadas a cabo).

Por otro lado, Google Colab está abierto a la comunidad científica, cualquiera que quiera ejecutar códigos en dicha infraestructura puede hacerlo de manera libre y gratuita, sin embargo, cada sesión cuenta con un tiempo límite de uso de 12 horas. De la misma forma, la memoria también es limitada en comparación a lo que Guacolda-Leftraru puede otorgar dado que se cuenta con un máximo de 25 GB de memoria RAM. El lenguaje usado es Python y se

dispone de todas las paqueterías esenciales, en particular Tensorflow, pues Google Colab está dedicado fuertemente a tratar problemas del área de aprendizaje de máquinas. Aparte de procesadores de tipo CPU y GPU, cuenta además con un nuevo tipo de procesador llamado TPU el que es desarrollado exclusivamente por Google.

Con respecto a problemas relacionados con aprendizaje de máquinas tales como las redes neuronales, el uso de GPU es fundamental pues acelera los tiempos de ejecución de forma notable con respecto a los rendimientos que puede dar ejecutar los mismos códigos en CPU. En este sentido es importante destacar la paquetería Tensorflow pues no hay que hacer cambios en los códigos (salvo un par de líneas) para ejecutar todo en el procesador deseado y trae todos los comandos necesarios para redes neuronales, tales como convolución 2D y 3D, max pooling, funciones de activación, etc. De esta forma, se puede decir que el 90% del trabajo para implementar la red neuronal fue pasar el código de Matlab a Tensorflow. En resumen, la infraestructura Google Colab permite dar una buena solución al caso bidimensional (ver capítulo 5) sirviendo de base para resolver el caso tridimensional en la partición gpus del cluster Guacolda-Leftraru (donde dicho sea de paso también se cuenta con la paquetería Tensorflow).

A.2. CPU, GPU y TPU

En los capítulos 4 y 5 se hace referencia a la resolución del problema directo y de la red neuronal, respectivamente, con distintos procesadores: CPU (Unidad de Procesamiento Central), GPU (Unidad de Procesamiento Gráfico) y TPU (Unidad de Procesamiento Tensorial), tres tipos de hardware que procesan las instrucciones de distintas formas. Una CPU es esencialmente el cerebro de cualquier dispositivo computacional llevando a cabo todas las instrucciones dadas. Inicialmente, las CPU's eran diseñadas con un sólo núcleo, lo que implicaba que sólo una operación podía ser llevada a cabo en un momento. Posteriormente se desarrollan CPU's con más núcleos permitiendo llevar tantos procesos como núcleos hubiesen al mismo tiempo (por ejemplo, en la cuenta otorgada por NLHPC es posible usar 40 núcleos de Guacolda-Leftraru, mientras que en un computador de escritorio la cantidad de núcleos oscilan entre los 4 y 16 dependiendo del equipo). Por otro lado, una GPU posee más de estos núcleos pero más pequeños (o de menor capacidad) que los de CPU, cuyo diseño permite computar tareas similares en paralelo. Inicialmente, fueron diseñadas para obtener buenos gráficos en juegos de computadoras, sin embargo, con el boom del área del aprendizaje de máquinas es que comenzó a utilizarse para resolver estos problemas con muy buenos tiempos. En pocas palabras una CPU es mejor para llevar a cabo tareas complejas en forma secuencial, mientras que una GPU es mejor para ejecutar muchas tareas poco costosas pero en paralelo. A modo de ejemplo, para ejecutar en CPU la operación convolución esquematizada en la figura 5.2, se parte con el filtro en la primera posición, se hacen las operaciones correspondientes y se obtiene el valor del primer píxel del output, posteriormente se mueve el filtro a la segunda posición y se realiza la misma operación para obtener el valor del segundo píxel, y así sucesivamente, de forma que se trabaja secuencialmente. Dado que las operaciones llevadas a cabo son poco costosas (multiplicar y sumar básicamente), esto es posible de ejecutar en GPU, en cuyo caso, cada uno de los núcleos de la GPU realiza la operación de multiplicar y sumar con el filtro en cada posición al mismo tiempo, trabajando entonces de forma paralela y disminuyendo los tiempos notablemente. Considerando que la convolución se ejecuta varias

veces en cada paso de la rutina de optimización (y también otras operaciones como el max pooling), se entiende entonces la gran diferencia de tiempos que hay al ejecutar en CPU y GPU. Finalmente, la TPU es un procesador desarrollado por Google que nace en 2015 y está dedicado exclusivamente a abordar problemas de inteligencia artificial, específicamente usando la paquetería Tensorflow. Este tipo de hardware ha estado disponible recién desde 2018 a través de Google Colab. Con respecto a este procesador se esperaba que resolviera los problemas en menos tiempo que GPU, sin embargo, este último procesador es claramente más rápido en todos los casos probados, razón por la que se sospecha que el recurso puede ser utilizado de otra forma más eficaz.

Bibliografía

- [1] *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. Springer US, 2006.
- [2] R.A. Adams and J.J.F. Fournier. *Sobolev Spaces*. ISSN. Elsevier Science, 2003.
- [3] Guillaume Bal. Inverse transport theory and applications. *Inverse Problems*, 25(5):53001, Mar 2009.
- [4] Larisa Beilina and Michael Victor Klibanov. *Approximate Global Convergence and Adaptivity for Coefficient Inverse Problems*. Springer US, 2012.
- [5] Christoph Börgers and Edward Larsen. On the accuracy of the fokker-planck and fermi pencil beam equations for charged particle transport. *Medical physics*, 23:1749–59, 11 1996.
- [6] Victor R Cabanillas, Silvano B de Menezes, and Enrique Zuazua. Null controllability in unbounded domains for the semilinear heat equation with nonlinearities involving gradient terms. *Journal of Optimization Theory and Applications*, 110(2):245–264, 2001.
- [7] Dongho Chae, O. Yu. Imanuvilov, and Sang Moon Kim. Exact controllability for semilinear parabolic equations with neumann boundary conditions. *Journal of Dynamical and Control Systems*, 2(4):449–483, Oct 1996.
- [8] S. N. Chandler-Wilde, D. P. Hewett, and A. Moiola. Interpolation of hilbert and sobolev spaces: Quantitative estimates and counterexamples. *Mathematika*, 61(2):414–443, Nov 2014.
- [9] Evelyn Cueva, Matias Courdurier, Axel Osses, Victor Castañeda, Benjamin Palacios, and Steffen Härtel. Mathematical modeling for 2d light-sheet fluorescence microscopy image reconstruction. *Inverse Problems*, Mar 2020.
- [10] Robert Dautray and Jacques-Louis Lions. *Mathematical Analysis and Numerical Methods for Science and Technology*. Springer Berlin Heidelberg, 2000.
- [11] Françoise Demengel and Gilbert Demengel. *Functional Spaces for the Theory of Elliptic Partial Differential Equations*. Springer London, 2012.
- [12] Ram Dixit and Richard Cyr. Cell damage and reactive oxygen species production induced by fluorescence microscopy: effect on mitosis and guidelines for non-invasive fluores-

- cence microscopy. *The Plant Journal*, 36(2):280–290, Oct 2003.
- [13] O Yu Emanuilov. Controllability of parabolic equations. *Sbornik: Mathematics*, 186(6):879–900, Jun 1995.
- [14] Leonard Eyges. Multiple scattering with energy loss. *Phys. Rev.*, 74:1534–1535, Nov 1948.
- [15] Ian J. Goodfellow, Yoshua Bengio, and Aaron Courville. *Deep Learning*. MIT Press, Cambridge, MA, USA, 2016. <http://www.deeplearningbook.org>.
- [16] Jacques Hadamard and Philip M. Morse. Lectures on cauchy’s problem in linear partial differential equations. *Physics Today*, 6(8):18–18, Aug 1953.
- [17] Dinh Nho Hào. A mollification method for ill-posed problems. *Numerische Mathematik*, 68(4):469–506, Oct 1994.
- [18] Dinh Nho Hào and Nguyen Van Duc. Stability results for the heat equation backward in time. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 353(2):627–641, May 2009.
- [19] J. Huisken and D. Y. R. Stainier. Selective plane illumination microscopy techniques in developmental biology. *Development*, 136(12):1963–1975, May 2009.
- [20] Oleg Yu Imanuvilov and Masahiro Yamamoto. Carleman inequalities for parabolic equations in sobolev spaces of negative order and exact controllability for semilinear parabolic equations. *Publications of the Research Institute for Mathematical Sciences*, 39(2):227–274, 2003.
- [21] P. J. Keller, A. D. Schmidt, J. Wittbrodt, and E. H.K. Stelzer. Reconstruction of zebrafish early embryonic development by scanned light sheet microscopy. *Science*, 322(5904):1065–1069, Oct 2008.
- [22] Philipp J Keller and Ernst HK Stelzer. Quantitative in vivo imaging of entire embryos with digital scanned laser light sheet fluorescence microscopy. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(6):624–632, Dec 2008.
- [23] Diederik P. Kingma and Jimmy Ba. Adam: A method for stochastic optimization, 2014.
- [24] Michael V Klibanov. Estimates of initial conditions of parabolic equations and inequalities via lateral cauchy data. *Inverse Problems*, 22(2):495–514, Mar 2006.
- [25] Mateusz Kwaśnicki. Ten equivalent definitions of the fractional laplace operator. *Fractional Calculus and Applied Analysis*, 20(1), Jan 2017.
- [26] Cornelius Lanczos. Linear differential operators, Jan 1996.
- [27] Jingzhi Li, Masahiro Yamamoto, and Jun Zou. Conditional stability and numerical reconstruction of initial temperature. *Communications on Pure and Applied Analysis*, 8:361–382, 02 2009.

- [28] Fang Hua Lin. A uniqueness theorem for parabolic equations. *Communications on Pure and Applied Mathematics*, 43(1):127–136, Jan 1990.
- [29] J. L. Lions and E. Magenes. *Non-Homogeneous Boundary Value Problems and Applications*. Springer Berlin Heidelberg, 1972.
- [30] Eleonora Di Nezza, Giampiero Palatucci, and Enrico Valdinoci. Hitchhiker’s guide to the fractional sobolev spaces, 2011.
- [31] M. Raissi, P. Perdikaris, and G.E. Karniadakis. Physics-informed neural networks: A deep learning framework for solving forward and inverse problems involving nonlinear partial differential equations. *Journal of Computational Physics*, 378:686–707, Feb 2019.
- [32] Bruno Rossi and Kenneth Greisen. Cosmic-ray theory. *Rev. Mod. Phys.*, 13:240–309, Oct 1941.
- [33] David E. Rumelhart, Geoffrey E. Hinton, and Ronald J. Williams. Learning representations by back-propagating errors. *Nature*, 323(6088):533–536, Oct 1986.
- [34] Saburo Saitoh and Masahiro Yamamoto. Stability of lipschitz type in determination of initial heat distribution. *Journal of Inequalities and Applications*, 1997(1):219593, 1997.
- [35] Peter A. Santi. Light sheet fluorescence microscopy. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 59(2):129–138, Feb 2011.
- [36] Thomas I. Seidman. Optimal filtering for the backward heat equation. *SIAM Journal on Numerical Analysis*, 33(1):162–170, Feb 1996.
- [37] Michael E. Taylor. *Partial Differential Equations I*. Springer New York, 2011.
- [38] H. Triebel. *Interpolation Theory, Function Spaces, Differential Operators*. Huthig Pub Limited, 1995.
- [39] Thi Minh Nhat Vo. The local backward heat problem, 2017.
- [40] Dinghua Xu and Masahiro Yamamoto. *Stability Estimates in State-Estimation for a Heat Process*, page 193–198. Springer US, 2000.
- [41] Zhou Wang, A. C. Bovik, H. R. Sheikh, and E. P. Simoncelli. Image quality assessment: from error visibility to structural similarity. *IEEE Transactions on Image Processing*, 13(4):600–612, 2004.