



UNIVERSIDAD CARLOS III DE MADRID

TESIS DOCTORAL

**Técnicas matemáticas para la
reconstrucción de imágenes de
fluorescencia con aplicaciones en
biomedicina**

Autor: Paúl Leonardo Medina Vásquez

Director: Miguel Moscoso

DEPARTAMENTO DE CIENCIA E INGENIERÍA DE
MATERIALES E INGENIERÍA QUÍMICA

Abril de 2009



UNIVERSIDAD CARLOS III DE MADRID

Técnicas matemáticas para la reconstrucción de imágenes de fluorescencia con aplicaciones en biomedicina

Memoria que se presenta para optar al título de Doctor por la
Universidad Carlos III de Madrid por el Programa en Ingeniería
Matemática

Autor: Paúl Leonardo Medina Vásquez

Director: Miguel Moscoso

DEPARTAMENTO DE CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES
E INGENIERÍA QUÍMICA

Grupo de Modelización, Simulación Numérica y
Matemática Industrial

Abril de 2009

TESIS DOCTORAL

Técnicas matemáticas para la reconstrucción de imágenes de fluorescencia con aplicaciones en biomedicina

Autor: Paúl Leonardo Medina Vásquez

Director: Miguel Moscoso

Firma del Tribunal Calificador:

	Nombre y apellidos	Firma
Presidente:		
Vocal:		
Vocal:		
Vocal:		
Secretario:		

Calificación:

Leganés, de de 2009

Si la sabiduría es un conocimiento total de las realidades, el hombre ha de conformarse con la ignorancia, pero no con una ignorancia por ausencia de conocimiento, sino con una ignorancia que resulta del conocimiento de las limitaciones del entendimiento humano. Ésta es la **docta ignorancia**, que no se desemboca en un escepticismo, porque sabe que no sabe y lo sabe con total certidumbre.

Nicolás de Cusa

Por su infinito amor,
a mi abuelita

Julia

y

por haber crecido a mi lado,
a mi hijo

Leonardo

Agradecimientos

Quiero expresar, en primer lugar, mi más profundo agradecimiento por su ayuda, confianza, amistad y apoyo a mi director Dr. Miguel Moscoso.

Al Dr. Juan Diego Alvarez por su amistad, consejos y ayuda invaluable en la realización de esta tesis doctoral.

A mi compañera de doctorado Ana María, por su amistad.

A mis compañeros de departamento: Rossmary, Natalia, Nacho y Paco.

A Mari Carmen Rodríguez, por su ayuda, sabios consejos y su intuición de madre.

Al departamento de ciencia e ingeniería de materiales e ingeniería química, por las facilidades y apoyo prestado.

Finalmente, expreso mi total gratitud al Dr. Luis López Bonilla director del grupo de modelización, simulación numérica y matemática industrial, por haberme permitido ser parte del mismo y de esta manera efectuar esta tesis doctoral.

Índice general

1. Introducción	13
1.1. Motivación	13
1.2. Imágenes médicas	15
1.2.1. Técnicas convencionales	15
1.2.2. Técnicas de imagen en desarrollo	21
1.3. Propiedades ópticas	24
1.3.1. Absorción	24
1.3.2. Dispersión	25
1.3.3. Índice de refracción	29
1.4. Fenómenos de fluorescencia	30
1.4.1. Fluorescencia	31
1.4.2. Fluoróforos	33
1.4.3. Tiempo de vida fluorescente τ	34
2. Modelos para la propagación de luz	38
2.1. Formulación analítica	39
2.1.1. Ecuación de transporte radiativo	40
2.1.2. Ecuación de Difusión	43
2.1.3. Límites para la Ecuación de Difusión	46
2.1.4. Ecuación de Fokker-Planck	48
2.2. Esquemas numéricos	49
2.2.1. Aproximación numérica a la ecuación de transporte ra- diativo y a la ecuación de Fokker-Planck	49
2.2.2. Aproximación numérica a la ecuación de difusión	57
2.3. Resultados	62
2.3.1. Fuente circular en el centro del tejido	63
2.3.2. Láser que incide perpendicularmente sobre una de las fronteras	66

3. Estimación de la distribución y el tiempo de vida de fluoróforos	70
3.1. Introducción	70
3.2. Conceptos generales	73
3.2.1. Problema inverso	73
3.2.2. Conjuntos de nivel	76
3.3. Modelo para la propagación de luz	80
3.4. Reconstrucción de la fuente fluorescente	82
3.4.1. Reconstrucción del soporte de la fuente fluorescente	83
3.4.2. Reconstrucción del tiempo de vida de la fuente fluores- cente	90
3.5. Algoritmo de reconstrucción	92
3.6. Experimentos numéricos	94
3.7. Conclusión	99
4. Conclusiones	101
5. Apéndice I	103
6. Apéndice II	121
Bibliografía	137

Capítulo 1

Introducción

1.1. Motivación

El uso de la luz en medicina data de tiempos muy antiguos. La primera mención de una forma de fototerapia se considera alrededor de los 3000 A.C. cuando en India, Egipto y China se utilizaban extractos de plantas, que contenían psoralenos¹, para oscurecer áreas de la piel en pacientes que sufrían leucoderma o vitiligo² mediante la aplicación del extracto, en las zonas afectadas, y su posterior exposición a la luz solar [40]. Un uso similar se describe alrededor de 1400 A.C. en el libro sagrado Athara Veda utilizando la planta Bavachee (psoralen corylifolia), para devolver el color a la piel de las zonas no pigmentadas [148].

Más recientemente, en 1831, Bright observó que la luz solar, o la proporcionada por una vela, era capaz de *brillar* en la cabeza de pacientes que sufrían hidrocefalia³. Actualmente esta técnica de diagnóstico se conoce como transiluminación⁴. Asimismo, Curling en 1843 utilizó este mismo método para diagnosticar enfermedades en el escroto y Cutler en 1929 la utilizó para diagnosticar lesiones mamarias [93].

En los últimos 40 años, debido al desarrollo de nuevas tecnologías, el uso de técnicas ópticas en medicina ha crecido extensamente. En particular, el desarrollo del LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Ra-

¹Substancia vegetal que es sensible a la luz (o que se puede activar con luz).

²Enfermedad de la piel en la cual se observan parches de piel blancos debido a la pérdida de la pigmentación.

³Término que define la acumulación de líquido cerebroespinal en los ventrículos (espacios) del cerebro.

⁴El paso de una luz a través de una parte del cuerpo o de órganos para facilitar la inspección médica.

diation), el cual proporciona un haz de luz con propiedades espectrales bien definidas, ha generado un crecimiento notable en el número de aplicaciones clínicas. Es así que la adquisición, manipulación y aplicación de la información biomédica obtenida ha empezado a dominar el siglo XXI. En particular, la microscopía óptica se está convirtiendo en una poderosa herramienta para el estudio del funcionamiento de las células y los tejidos [146, 7, 142, 117]. Por otra parte, la adquisición de imágenes ópticas *in vivo* se está revelando como un importante método para el diagnóstico y control de enfermedades. Dentro de este campo caben destacar las imágenes por fluorescencia (*fluorescence imaging*).

Las imágenes por fluorescencia son especialmente interesantes, pues el uso de etiquetas fluorescentes pueden producir una alta especificidad⁵ y porque un análisis apropiado de la señal fluorescente puede proporcionar información sobre el medio que rodea al marcador así como su ubicación. Actualmente existen dos técnicas para la obtención de imágenes por fluorescencia, que denominaremos como bioimágenes de fluorescencia por contraste (*fluorescence contrast in bioimaging*) e imágenes de fluorescencia por el tiempo de vida (*fluorescence lifetime imaging FLIM*). Es de esta última, precisamente, de la que tratará el presente trabajo.

Las imágenes basadas en el tiempo de vida fluorescente implican la reconstrucción de la distribución espacial de las tasas del decaimiento fluorescente en muestras de tejido. Utiliza el tiempo de vida de la molécula fluorescente, en lugar de su intensidad, para crear las imágenes. Debido a su relativa simplicidad, las técnicas más comunes se basan en la excitación con ondas continuas (CW) [72, 79] y en la excitación con frecuencia modulada (FD) [46, 101]. Sin embargo, las investigaciones actuales también se centran en la excitación por pulsos en el dominio temporal (TD). El dominio temporal requiere una tecnología más sofisticada (pequeños pulsos de láser para la excitación y detectores capaces de registrar la señal), pero ofrece varias ventajas sobre las aproximaciones realizadas con ondas continuas (CW) y las realizadas con frecuencia modulada [82]. La detección en el dominio temporal añade una nueva dimensión a los datos de fluorescencia y la posibilidad de analizar perfiles de decaimiento más complejos a partir de células individuales en muestras gruesas de tejido biológico, como veremos en este trabajo.

⁵Conjunto de propiedades o características de un objeto que permiten distinguirla de otros.

1.2. Imágenes médicas

Una imagen médica, en general, se puede definir como la representación de la distribución espacial de una o más propiedades físicas o químicas dentro del cuerpo humano para realizar un diagnóstico. Dos parámetros son de fundamental importancia: el contraste (las variaciones de intensidad de la imagen) y la resolución (grado de detalles en la imagen). La obtención de una imagen médica se consigue al *iluminar* una muestra (o un paciente) con una cantidad determinada de energía. La naturaleza de la energía determinará la modalidad o técnica para la adquisición de la imagen (veáse [22, 11]).

A continuación describiremos algunas de las técnicas para la obtención de imágenes médicas. Dividiremos esta descripción en dos partes: técnicas convencionales y técnicas en desarrollo.

1.2.1. Técnicas convencionales

Las técnicas que describiremos en esta sección se pueden clasificar en dos: las que utilizan radiaciones ionizantes ⁶, como rayos X, TC, PET y SPECT, y las que no utilizan radiaciones ionizantes, como la resonancia magnética y las ecografías. Pasamos a explicar, brevemente, en qué consisten cada una de ellas.

Rayos X

Los rayos X son un tipo de radiación electromagnética de gran energía capaz de atravesar cuerpos oscuros. Cuando se utilizan para el diagnóstico médico, el resultado es un imagen anatómica del interior del cuerpo. La más simple es la radiografía, la cual es una proyección en 2D de los rayos que atraviesan un objeto. Cuando el cuerpo se somete a los rayos X, diferentes partes del cuerpo permiten que pasen cantidades variables de rayos X a través de ellas. Los tejidos blandos del cuerpo (como la sangre, la piel, la grasa y el músculo) permiten que la mayoría de los rayos X los atraviesen y aparecen en

⁶Las radiaciones ionizantes son las que tienen suficiente energía para romper enlaces químicos y producir pares iónicos (ionización) durante su interacción con la materia o su paso por ella. Se dividen en dos grupos:

- Radiaciones corpusculares que tienen masa y carga [protones, electrones, neutrones, radiación (α) y radiación (β)].
- Radiaciones electromagnéticas que son energía pura y tienen características similares a la luz visible y a las ondas de radio [radiación (γ) y rayos X].

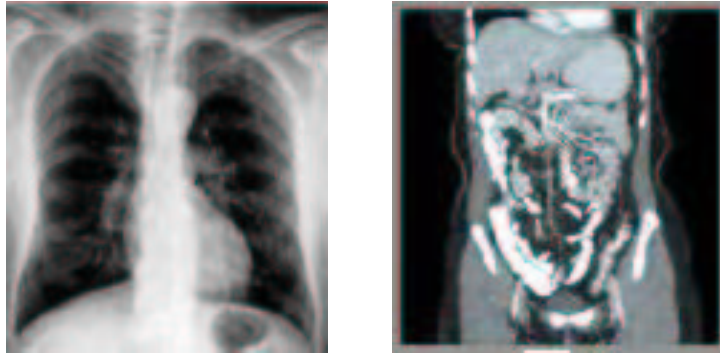


Figura 1.1: Imagen de rayos X (izquierda), e imagen realizada mediante tomografía computerizada (derecha).

gris oscuro en la placa o medios digitales. Un hueso, que es más denso que los tejidos blandos, permite que pasen menos rayos X a través de él y aparece en color blanco en la placa. La imagen de la izquierda de la figura 1.1 muestra una imagen realizada mediante esta técnica. Los rayos X oscurecen la placa radiográfica. Su opacidad es una función monótona de la energía incidente.

En lo que se refiere a la detección de tumores mediante rayos X, el principio es similar. El tumor, que es una zona más densa y con una mayor vascularización, absorbe una mayor cantidad de energía que el tejido sano que lo rodea. En consecuencia, la presencia del tumor se refleja en la imagen en una mancha. En la aplicación de la detección de tumores en la mama, el problema es el bajo contraste entre el tumor y el tejido sano, lo que provoca que entre el 10% y el 20% de los tumores no se detecten, según las fuentes que se consulten. Este porcentaje es más elevado entre las mujeres jóvenes debido a la mayor densidad de la mama.

Durante muchos años, los médicos usaron las placas radiográficas sin un modelo cuantitativo para interpretarlas. A pesar de ello, y dadas las limitaciones tecnológicas del momento, las imágenes de rayos X supusieron una revolución ya que habrieron las puertas a la exploración no invasiva, del cuerpo humano. Sin embargo, sus limitaciones pronto se pusieron de manifiesto. Las principales causas son tres: (i) no hay un modelo cuantitativo con el que interpretar los datos, (ii) son una representación bidimensional de un objeto tridimensional, y (iii) la placa fotográfica que se usa para detectar la energía incidente es poco sensible a los rayos X, por lo que el contraste entre los diferentes tejidos blandos es muy pobre.

Los trabajos de Alan Cormack [27], físico, y Godfrey Hounsfield [59], ingeniero, sobre tomografía con rayos X (o tomografía computerizada) supusieron un gran avance en el diagnóstico médico debido a la superación de las

limitaciones de las imágenes de rayos X que acabamos de mencionar.

Tomografía computerizada TC

Dos avances tecnológicos hicieron posible la idea de Alan Cormack y Godfrey Hounsfield de utilizar las matemáticas para resolver el problema de la reconstrucción de objetos tridimensionales a partir de proyecciones bidimensionales: la aparición de ordenadores de gran capacidad, destinados a procesar un elevado número de operaciones, y la disponibilidad de detectores con una sensibilidad muchísimo mayor que las placas fotográficas. Las señales recogidas por los detectores pasan a un ordenador que, mediante un sofisticado cálculo matemático, reconstruye el coeficiente de atenuación $a(\mathbf{x})$ en el interior del cuerpo. La relación entre la intensidad de luz incidente I_0 y la emergente I viene dada por la Ley de Lambert

$$I = I_0 e^{-\int_L a(\mathbf{x}) dx},$$

donde el haz de luz atraviesa el cuerpo a lo largo de la línea recta L . El algoritmo empleado en la reconstrucción se debe a Johan Radon [114]. La transformada de Radon es una transformación integral que consiste en la integral de una función sobre un conjunto de rectas. El resultado de aplicar esta técnica es una imagen con un mayor contraste que permite visualizar los tejidos blandos, lo que permite la detección de tumores en el cuerpo. Una imagen mediante tomografía computerizada se muestra en la imagen de la derecha de la figura 1.1.

Como nota histórica mencionamos que las primeras aplicaciones de la teoría de Radon fueron realizadas en el contexto de la radioastronomía en 1956 por Bracewell. Sin embargo, este trabajo no tuvo un gran impacto y no era conocido en el ámbito de la medicina. Alan Cormack y Godfrey Hounsfield, de forma independiente, derivaron la solución al problema de reconstruir una imagen a partir de sus proyecciones sin conocer el trabajo de Radon. Ambos ganaron el Premio Nobel de medicina en 1979.

Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones (o PET por sus siglas en inglés) es una técnica de diagnóstico no invasiva que permite realizar imágenes funcionales de tejidos y órganos. Esta técnica permite, entre otras cosas, estudiar el metabolismo del cuerpo. Las imágenes generadas tienen menor resolución que una tomografía computerizada pero presentan una mayor sensibilidad. La tomografía por emisión de positrones se basa en detectar y analizar la

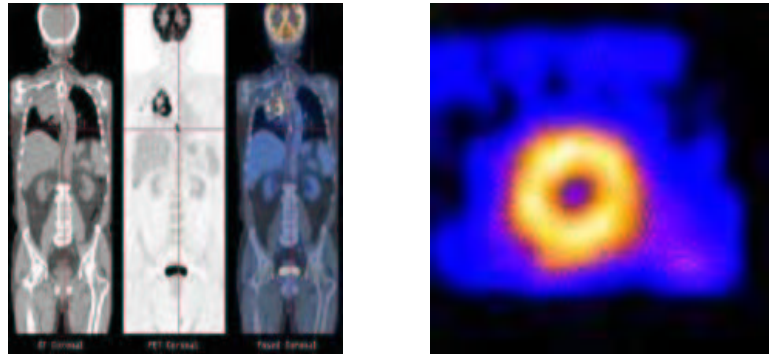


Figura 1.2: Imágenes mediante tomografía por emisión de positrones (izquierda) y por emisión de fotón único (derecha).

distribución que adopta en el interior del cuerpo un radioisótopo (emisor de positrones (β)) administrado a través de una inyección. El radioisótopo, también llamado radiotrazador, se acumula en los tejidos y emite radioactividad que es captada por detectores. La tomografía por emisión de positrones permite localizar los focos de crecimiento celular anormal en todo el organismo, siendo capaz de medir la actividad metabólica de los diferentes tejidos del cuerpo humano, especialmente del sistema nervioso central. La figura 1.2 (izquierda) muestra una imagen realizada con esta técnica.

Tomografía computerizada por emisión de fotón único

La tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT por sus siglas en inglés) es un técnica de diagnóstico que permite visualizar la distribución en 3D de un contraste radiactivo (radiotrazador) localizado en un órgano de interés. El radiotrazador se caracterizará por producir la emisión de un sólo fotón (radiación γ). La tomografía computerizada por emisión de fotón único obtiene imágenes desde diferentes ángulos alrededor del paciente, por lo cual, se pueden realizar cortes o secciones en cualquier plano espacial. Las imágenes adquiridas, generalmente, representarán la actividad metabólica. La figura 1.2 (derecha) muestra una imagen realizada con esta técnica.

Resonancia magnética

La resonancia magnética es un fenómeno físico basado en las propiedades mecánico-cuánticas de los núcleos atómicos. Originalmente, esta técnica se denominaba resonancia magnética nuclear, pero las connotaciones negativas

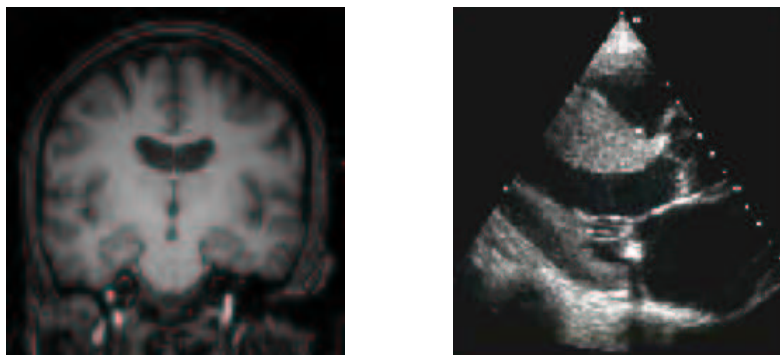


Figura 1.3: Resonancia magnética (izquierda) y ecografía (derecha).

del término *nuclear* hizo que éste desapareciera del nombre. Ni la gente, ni los políticos locales querían nada relacionado con la palabra *nuclear* en sus comunidades, aunque esta palabra se refería al simple hecho de que todos los átomos tienen un núcleo.

Las imágenes por resonancia magnética se obtienen cuando se somete al paciente a un campo electromagnético con un imán de 1.5 teslas ⁷ (15 mil veces el campo magnético de la tierra). Este poderoso imán atrae a los protones que están contenidos en los átomos de hidrógeno que conforman los tejidos humanos, los cuales, al ser estimulados por las ondas de radio frecuencia, salen de su alineamiento normal. Cuando el estímulo se suspende, los protones regresan a su posición original liberando energía que se transforma en señales de radio que son captadas y enviadas a una computadora que las transforma en imágenes.

Las imágenes mediante resonancia magnética fueron propuestas inicialmente por Richard Ernst en 1975, quien recibió el Premio Nobel de química en 1991 por su contribución al desarrollo de la espectroscopía de resonancia magnética de alta resolución para el análisis de estructuras moleculares. Fueron Edelstein y sus colaboradores quienes demostraron por primera vez su utilidad para obtener imágenes del interior del cuerpo humano. A principios de los años 90 se empieza a establecer como una técnica para obtener imágenes funcionales, lo que permitió estudiar regiones del cerebro. En 2003, Paul Lauterbur y Sir Peter Mansfield obtuvieron el Premio Nobel de medicina por sus descubrimientos concernientes a las imágenes de resonancia magnética con los que visualizaban regiones del cerebro prácticamente desconocidas.

Aunque la técnica de reconstrucción es semejante a la utilizada en la tomografía computerizada, la resonancia magnética es completamente distinta.

⁷Actualmente se utilizan imanes con intensidades de campo de entre 0.15 y 7 teslas.

No utiliza radiación ionizante y se basa en un principio físico diferente, por lo que proporciona una información, también, distinta. Además de proporcionar imágenes funcionales, también se utiliza para visualizar tejido blando. Variando ciertos parámetros, puede obtener imágenes de distintas propiedades de los tejidos, y cambiar el contraste para resaltar las regiones de interés. Esta modalidad de imagen es, probablemente, la mayor competidora de la tomografía computerizada. Su principal inconveniente es que es más cara y tarda más en obtener las imágenes deseadas. La figura 1.3 (izquierda) muestra una imagen de esta técnica.

Ecografía

También se la conoce como ultrasonido ya que utiliza ondas acústicas con una frecuencia por encima del límite perceptible por el oído humano. Los equipos de ultrasonido producen ondas sonoras de alta frecuencia que se transmiten hacia el área del cuerpo bajo estudio. Las estructuras que son atravesadas por estas ondas oponen resistencia al paso del sonido (impedancia sónica), provocando la producción de ecos. Estos ecos son detectados, registrados y analizados por computadoras, para la obtención de imágenes. Al igual que cualquier otra onda, los ultrasonido sufren atenuación dentro del cuerpo. Como regla general a menor frecuencia, mayor penetración pero al precio de una menor resolución de la imagen. El medio idóneo de propagación de las ondas es aquel con un alto contenido de agua. Debido ello, están especialmente indicadas en el seguimiento del feto durante un embarazo. A diferencia de los rayos X, este examen no representa ninguna exposición a la radiación ionizante. Además, las imágenes por ultrasonido se realizan en tiempo real, por lo que pueden mostrar la estructura y el movimiento de los órganos internos del cuerpo, como así también la sangre que fluye por los vasos sanguíneos. La figura 1.3 (derecha) muestra una imagen de esta técnica.

Los nuevos avances tecnológicos han hecho posible el denominado ultrasonido tridimensional (3D) que transforma los datos de ondas acústicas en imágenes en 3D, así como las imágenes de ultrasonido en cuatro dimensiones (4D) que incluyen, además, el movimiento. También se está utilizando últimamente el ultrasonido Doppler que evalúa la velocidad y dirección de la sangre cuando circula por los vasos sanguíneos, que se encuentran, por ejemplo, en el abdomen, brazos y piernas, o el cuello.

1.2.2. Técnicas de imagen en desarrollo

A pesar de los beneficios que las técnicas descritas anteriormente han supuesto para el avance de la medicina, éstas presentan algunas limitaciones. Por ejemplo, las imágenes de rayos X tienen el inconveniente de la excesiva exposición a la radiación ionizante que puede producir efectos nocivos en el paciente. Por otro lado, la resonancia magnética es excesivamente costosa en tiempo y dinero, y la ecografía tiene una baja resolución. En cualquier caso, ninguna modalidad de imagen es universal en lo que se refiere a su idoneidad para el correcto diagnóstico de todas las enfermedades.

Todo ello ha motivado la investigación y el desarrollo de nuevas modalidades de imagen. Entre ellas destacamos, las imágenes de microondas, la tomografía de impedancia eléctrica y la tomografía de óptica difusa, que es la que investigamos en esta tesis. Pasamos a continuación a describir estas nuevas modalidades.

Imágenes de microondas

Esta nueva modalidad de imagen podría ser una alternativa a las mamografías para la detección de pequeños tumores en la mama. Esta modalidad utiliza ondas electromagnéticas en el rango de unos pocos GHz. Debido al alto contraste que existe entre las propiedades dieléctricas de los tumores y del tejido sano en este rango de frecuencias, está mostrando un enorme potencial para complementar a las mamografías y distinguir los tumores malignos de otras posibles lesiones que pueden aparecer en la mama como, por ejemplo, pequeñas microcalcificaciones. Esto las diferencia de las mamografías, en donde el contraste entre los diferentes tejidos blandos es muy pequeño.

Los métodos para detectar pequeños tumores en la mama se pueden agrupar en dos categorías: sistemas activos de banda ancha (*broadband array imaging*), y sistemas tomográficos como los que utilizaremos en esta tesis. La detección de tumores de mama mediante sistemas activos de microondas de banda ancha se basa en principios similares a los de un radar de penetración para la detección de cuerpos en el interior de un cuerpo. Una antena emite una señal de banda ancha que se propaga por el medio. Los objetos con mayor sección eficaz de dispersión producen ecos que son recogidos por otras antenas colocadas en distintas posiciones. Estas señales se focalizan sintéticamente en el dominio mediante un ordenador para crear imágenes de los puntos de mayor sección eficaz que han producido los ecos.

Por otro lado, los sistemas tomográficos resuelven un problema inverso no lineal (como haremos en esta tesis) en donde se minimiza un funcional de

coste dado mediante un método iterativo (veáse [62] para más detalles).

Impedancia eléctrica

Por su parte, la tomografía de impedancia eléctrica obtiene imágenes de los parámetros eléctricos del tejido (conductividad y permitividad) a partir de las medidas que se recogen en la superficie. Normalmente, se colocan varios electrodos en la piel para aplicar pequeñas corrientes oscilantes de baja frecuencia. Los voltajes resultantes se recogen en la superficie, y se envían a un ordenador para que los procesa mediante un algoritmo relativamente sofisticado. Como en los sistemas tomográficos de microondas, el algoritmo resuelve un problema inverso no lineal que minimiza un funcional de coste y proporciona un modelo de las propiedades eléctricas del tejido. El funcional de coste mide la diferencia entre los datos reales y los que predice el modelo con una determinada distribución de los parámetros eléctricos (absolutos).

También se usa la denominada tomografía relativa (o diferencial) que reconstruye, no los parámetros absolutos, sino las variaciones de éstos en dos distribuciones diferentes cercanas. Ello permite linealizar el problema inverso el cual se puede resolver ahora de una manera mucho más eficiente. Esta técnica se utiliza, por ejemplo, para estudiar la evolución temporal de la impedancia en el corazón o en los pulmones durante sus respectivos ciclos.

Tomografía de óptica difusa

La tomografía de óptica difusa ilumina el cuerpo con luz en el infrarrojo cercano ($1mm$) para crear imágenes de las propiedades ópticas del tejido biológico [35, 55, 5, 2, 8, 43, 99, 138]. Con ella se evita la exposición a radiaciones ionizantes y se busca implementaciones menos costosas. También puede representar, caracterizar y cuantificar visualmente procesos biológicos en niveles celulares y subcelulares de organismos vivos [90]. Así, estas imágenes pueden mostrar las propiedades de absorción y dispersión de los tejidos, o parámetros fisiológicos como el volumen y oxigenación de la sangre.

En esta tesis estudiamos esta modalidad de imagen para reconstruir las propiedades ópticas de fluoróforos exógenos que son sensibles a las características del tejido. En concreto, reconstruiremos sus tiempos de vida que definimos en las siguientes páginas de esta tesis. Las técnicas que se utilizan para la obtención de imágenes son:

- *Iluminación continua*

Se basa en medir la intensidad de la luz transmitida entre dos puntos de la superficie del tejido irradiando luz de forma continua o modulada

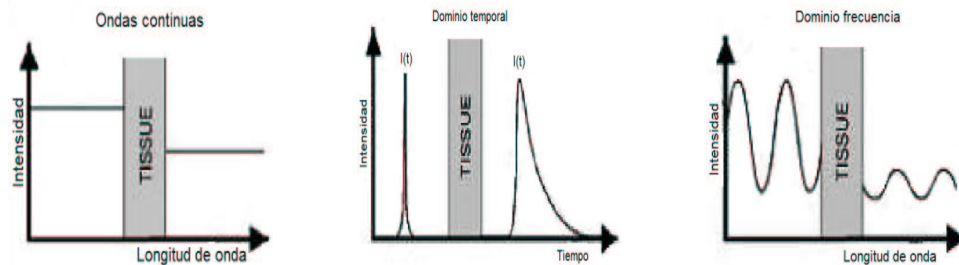


Figura 1.4: Iluminación continua (izquierda), dominio temporal (centro) y dominio de las frecuencias (derecha).

en una baja frecuencia (\sim kHz) [97, 24]. La figura 1.4 de la izquierda muestra una esquema.

- *Dominio temporal*

Se basan en medir la distribución temporal de los fotones que han atravesado el tejido biológico luego de que hayan sido emitidos por un pulso de luz (\sim picosegundos) [13, 107]. La figura 1.4 del centro muestra una esquema.

- *Dominio de las frecuencias*

Se basan en medir la disminución de la amplitud y el cambio de fase de la señal transmitida luego de que ésta haya sido emitida en una alta frecuencia (\sim 100 MHz) y con una amplitud modulada [42]. La figura 1.4 de la derecha muestra una esquema.

Mencionamos que la creación de láseres ultrarápidos, y detectores ópticos capaces de registrar las señales producidas, han hecho posible la obtención de imágenes ópticas gracias a la adquisición de fotones balísticos, discriminando éstos de los fotones que han sufrido algún proceso de dispersión o scattering. El resultado son imágenes de gran calidad, con una alta resolución que están sólo limitadas por la difracción ⁸. Sin embargo, la tecnología involucrada es bastante cara y no es de fácil manejo. Además, la pequeñísima proporción de fotones balísticos en muestras ópticamente gruesas, las limita al caso de muestras delgadas. Para más detalles sobre estos métodos véase [38], [153].

Finalmente, el cuadro 1.1 muestra una comparación entre las imágenes obtenidas con algunas de la técnicas convencionales y las imágenes obtenidas con técnicas ópticas [147].

⁸La difracción es un fenómeno característico de las ondas que consiste en la dispersión y curvado aparente de las ondas cuando encuentran un obstáculo.

Características	RX	Ecografía	RM	MO
Contraste (tejido-blando)	Bajo	Bueno	Excelente	Excelente
Resolución espacial	Excelente	Buena	Buena	Mixta*
Imágenes en profundidad	Excelente	Buena	Excelente	Buena
Función (aplicaciones)	Ninguna	Buena	Excelente	Excelente
Radiación no-ionizante	No	Si	Si	Si
Adquisición de datos	Rápida	Rápida	Lenta	Rápida
Coste	Bajo	Bajo	Alto	Bajo

Cuadro 1.1: Comparación entre diversas técnicas para la obtención de imágenes médicas.

* Alta con relación a imágenes balísticas y baja en comparación con técnicas de óptica difusa

1.3. Propiedades ópticas

Cuando la luz viaja a través del tejido biológico experimenta, principalmente, dos tipos de interacciones, la absorción y la dispersión [136, 137]. Estas propiedades determinan el número de fotones que viajan entre dos puntos del tejido biológico. Describiremos, a continuación, los conceptos que definen la absorción, la dispersión y otras propiedades ópticas que se derivan de éstas. Una descripción detallada de los conceptos se puede encontrar en [9] y [63].

1.3.1. Absorción

Es la transferencia de energía de una radiación incidente a las moléculas del tejido circundante. La figura 1.5 (izquierda) esquematiza esta propiedad. El parámetro que se utiliza para describir la eficacia de la absorción se conoce como *coeficiente de absorción* y a partir de éste se define el llamado *camino libre medio de absorción*.

- El *coeficiente de absorción* μ_a se define como la probabilidad de que un fotón sea absorbido en un medio (número de eventos de absorción) por unidad de longitud (mm^{-1} o cm^{-1}).
- El *camino libre medio de absorción* $1/\mu_a$ es la distancia media requerida para que un fotón sea absorbido.

A partir del coeficiente de absorción podemos definir la intensidad de un haz de luz después de que éste se haya propagado sobre una determinada

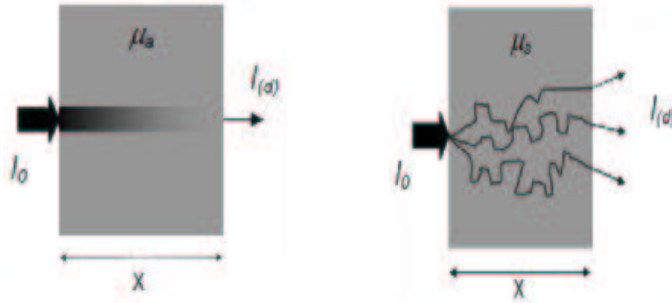


Figura 1.5: Atenuación de la luz debido a la absorción (izquierda), y atenuación debido a la dispersión (derecha)

longitud x , de la siguiente manera (si no hay dispersión)

$$I(x) = I_o \exp(-\mu_a x). \quad (1.1)$$

Esta expresión es conocida como la *Ley de Beer* y es independiente del camino que haya seguido el fotón.

1.3.2. Dispersión

Es el fenómeno que hace que la dirección de la radiación dentro de un medio cambie. La figura 1.5 (derecha) esquematiza esta propiedad. El parámetro que se utiliza para describir la eficacia de la dispersión se conoce como *coeficiente de dispersión* o *coeficiente de scattering*, y a partir de este se define el llamado *camino libre medio*.

- El *coeficiente de dispersión* μ_s se define como la probabilidad de que un fotón sea dispersado en un medio (número de eventos de dispersión) por unidad de longitud (mm^{-1} o cm^{-1}).
- El *camino libre medio* l_t se define como la distancia media que un fotón recorre entre dos eventos consecutivos de dispersión y es igual a

$$l_t = \frac{1}{\mu_t}, \quad (1.2)$$

donde $\mu_t = \mu_a + \mu_s$.

A partir del coeficiente de dispersión podemos definir la intensidad de la componente balística de un haz de luz después de que éste haya viajado una longitud x , de la siguiente manera

$$I(x) = I_o \exp(-\mu_t x). \quad (1.3)$$

Por otra parte, la profundidad óptica nos proporciona una medida del espesor visual de un medio. Es decir, de la reducción de la luz transmitida a través de éste debido a la absorción y la dispersión. Nos da idea de lo opaco que es un medio. Así, un medio completamente transparente tendría profundidad óptica cero.

Si un medio es homogéneo en una distancia dx , la *profundidad óptica* se define como la razón entre la distancia recorrida y el camino libre medio del fotón, es decir,

$$d\varrho = \frac{dx}{l_t} = \mu_t dx, \quad (1.4)$$

donde $\mu_t = \mu_s + \mu_a$. Si el medio es inhomogéneo y la luz viaja entre x_1 y x_2 , entonces la profundidad óptica está definida por

$$\varrho = \int_{x_1}^{x_2} \mu_t(x') dx', \quad (1.5)$$

que mide la atenuación de la luz entre estos dos puntos. Si

- $\varrho \gg 1$, se dice que el medio es ópticamente grueso. Un gran número de fotones son absorbidos o dispersados antes de recorrer la distancia $\|x_2 - x_1\|$. En caso contrario, si
- $\varrho \ll 1$, el medio es ópticamente delgado, y no hay apenas absorción o dispersión en la distancia $\|x_2 - x_1\|$.

Función de fase

En los tejidos biológicos, la dispersión de luz (fotones) ocurre cuando ésta interactúa con sus ultraestructuras⁹. Si el tamaño de la estructuras moleculares coincide con la longitud de onda del fotón, éstos sufren mayor dispersión. La figura 1.6 muestra un esquema del tamaño de las ultraestructuras del tejido biológico que afectan a la luz visible y a la infrarroja.

⁹Estructuras biológicas cuyo rango va desde $0,01\mu m$ (la membrana celular) a $10\mu m$ (la célula).

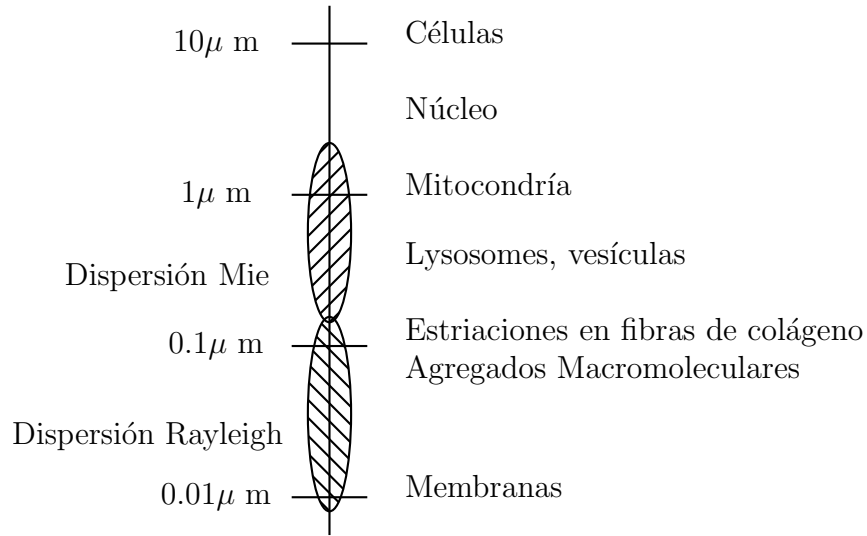


Figura 1.6: Representación del tamaño y rango de las ultraestructuras del tejido biológico.

La dispersión de la luz causada por estructuras moleculares cuyo tamaño coincide con la longitud de onda del fotón es descrita por la teoría *Mie*. La dispersión de la luz causada por estructuras moleculares cuyo tamaño es mucho menor que la longitud de onda del fotón es descrita por la teoría *Rayleigh*.

Cuando la luz es dispersada por la interacción con estos *scatterers*, ésta puede adquirir cualquier dirección. En consecuencia, para describir el comportamiento de la luz en los tejidos biológicos debemos considerar la probabilidad de que un fotón que viaja en una dirección \hat{s}' adquiera la dirección \hat{s} por la interacción con los scatterers (véase figura 1.7).

Denotaremos por $p(\hat{s}, \hat{s}')$ la función de fase, o función de dispersión, que describe la probabilidad de que un fotón con dirección inicial \hat{s}' adquiera una dirección \hat{s} después de un evento de dispersión. La función de fase expresa una densidad de probabilidad y está normalizada, por tanto, a la unidad. En consecuencia,

$$\int_{\mathbb{S}^{n-1}} p(\hat{s}, \hat{s}') d\hat{s}' = 1, \quad (1.6)$$

donde $n = 2, 3$. Aquí, \mathbb{S}^{n-1} representa el círculo unidad si $n = 2$ y la esfera unidad si $n = 3$. Por otra parte, si suponemos que la función de fase es sólo función del ángulo θ entre la dirección incidente y la saliente (es decir, es independiente de la dirección inicial \hat{s}') podemos expresar a ésta como el

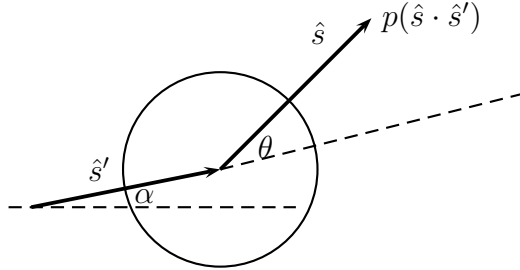


Figura 1.7: Representación de la función de fase $p(\hat{s} \cdot \hat{s}')$.

producto escalar de estas dos direcciones \hat{s}' y \hat{s} , y escribir

$$p(\hat{s} \cdot \hat{s}') = p(\cos(\theta)). \quad (1.7)$$

Factor de anisotropía g

El factor de anisotropía se define como el coseno medio del ángulo de dispersión, es decir,

$$g = \int_{\mathbb{S}^{n-1}} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') (\hat{s} \cdot \hat{s}') d\hat{s}' \quad (1.8)$$

o

$$g = \int_{-1}^1 p(\cos(\theta)) (\cos(\theta)) d(\cos(\theta)). \quad (1.9)$$

Éste será uno de los parámetros ópticos más relevantes en nuestra investigación. Sus valores varían entre $-1 < g < 1$. Cuando $g = 0$ la dispersión es igual en todas las direcciones (isotrópica). Cuando $g > 0$ domina la dispersión hacia adelante y cuando $g < 0$ domina la dispersión hacia atrás. Para los tejidos biológicos $0,7 \leq g < 1$ [21].

La función de fase de Henyey-Greenstein [57] modela de forma uniparamétrica la dependencia angular de la dispersión de la luz utilizando únicamente el parámetro g . Fue introducida en 1941 por Henyey and Greenstein para describir la dispersión de radiación en el polvo interestelar. Debido a su sencillez, ha sido utilizada ampliamente en óptica atmosférica para modelar la interacción entre la luz y las pequeñas partículas suspendidas en la atmósfera. Asimismo, esta función ha demostrado ser muy útil para aproximar la dependencia angular de los procesos de dispersión en los tejidos biológicos. En tres dimensiones tiene la forma

$$p(\cos(\theta)) = \frac{1}{4\pi} \frac{1 - g^2}{(1 + g^2 - 2g \cos(\theta))^{3/2}} \quad (1.10)$$

y en dos dimensiones es [56]

$$p(\theta - \theta') = \frac{1}{2\pi} \frac{1 - g^2}{(1 + g^2 - 2g \cos(\theta - \theta'))}. \quad (1.11)$$

En aquellos medios, como los tejidos biológicos, donde la dispersión ocurre principalmente en direcciones cercanas a las de incidencia, es decir con factores de anisotropía g cercanos a la unidad, los efectos de la dispersión se ven reducidos. En estos casos, es interesante definir unos parámetros ópticos adicionales que tienen en cuenta esta reducción y nos ayudan a describir la propagación de luz de forma efectiva. Los nuevos parámetros son:

- El *coeficiente de dispersión reducido*

$$\mu'_s = \mu_s(1 - g) \quad (1.12)$$

- y el *camino libre medio reducido*

$$l'_t = \frac{1}{\mu'_t}, \quad (1.13)$$

donde $\mu'_t = \mu_a + \mu'_s$.

1.3.3. Índice de refracción

El índice de refracción n_r es el cociente entre la velocidad de la luz en el vacío c y la velocidad de la luz, v , en el medio cuyo índice se calcula. Es decir,

$$n_r = \frac{c}{v}. \quad (1.14)$$

El fenómeno de refracción ocurre cuando la luz incide en la frontera de dos medios con diferente índice de refracción (véase la figura 1.8) y está descrita por la ley de Snell, la cual establece que

$$v_1 \sin(\theta_1) = v_2 \sin(\theta_2), \quad (1.15)$$

donde θ_1 es el ángulo de incidencia, θ_2 es el ángulo de refracción, v_1 y v_2 son las velocidades de la luz en cada medio. Dado que los tejidos biológicos son

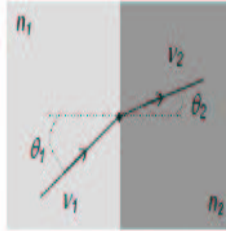


Figura 1.8: Refracción de la luz entre dos medios con diferente índice de refracción ($n_{r1} < n_{r2}$)

medios heterogéneos en su composición se necesita conocer el valor del índice de refracción para varios medios o un valor promedio para el tejido biológico en general. Para la mayoría de tejidos biológicos, el índice de refracción se considera alrededor de 1.4 [35].

1.4. Fenómenos de fluorescencia

La interacción de la luz (radiación electromagnética) con la materia puede dar lugar a la absorción de un fotón o cuanto de luz por un átomo o molécula. Si el fotón tiene la energía requerida, el átomo o molécula será elevado desde su estado fundamental (mínima energía) a un estado excitado de mayor energía. Una vez que se encuentra en el estado excitado (inestable), puede chocar y dar lugar a una reacción, o bien desactivarse cediendo energía a través de alguno de los siguientes procesos:

- **Relajación**, proceso no radiante en el que, debido a un choque, la molécula pierde energía rápidamente ($1ps = 10^{-12}s$).
- **Conversión interna**, proceso no radiante en el que la molécula pasa de un nivel energético de vibración a otro de menor energía y de ahí a su estado fundamental ($10^{-11} - 10^{-13}s$).
- **Cruce intersistemas**, proceso en que la molécula pasa del estado de excitación a un estado de menor energía (triplete ¹⁰).
- **Fluorescencia**, proceso en el que se emite radiación de menor frecuencia que la absorbida durante la excitación $10^{-9}s$.

¹⁰Hace referencia al estado energético de multiplicidad 3 [25].

- **Desactivación molecular o quenching**, proceso no radiativo en el que la molécula excitada choca con otra molécula, que se encuentra en su estado fundamental, y le transfiere su energía dejándola excitada.
- **Fosforecencia**, proceso radiativo en el que la desactivación ocurre desde un estado triplete al estado fundamental $10^{-3}s$.

La figura 1.9 (diagrama de *Perrin-Jablonski*) describe los procesos mencionados (véase [139], [140]).

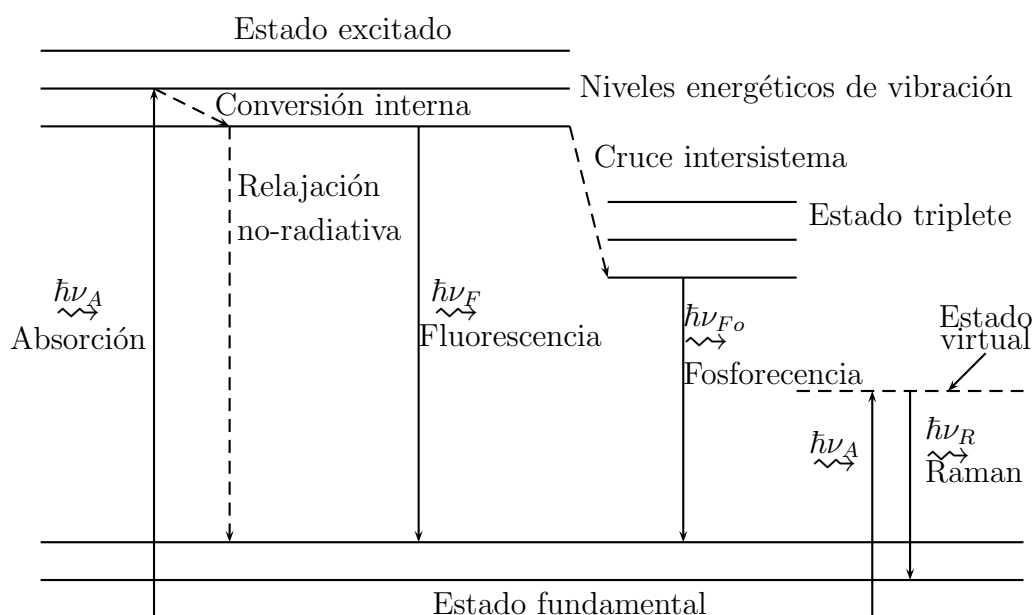


Figura 1.9: Diagrama de Perrin-Jablonski

A continuación explicaremos con mayor detalle el proceso de fluorescencia y sus principales características, pues esta propiedad es de principal interés en el presente trabajo.

1.4.1. Fluorescencia

La fluorescencia es un proceso de emisión en el cual las moléculas son excitadas por la absorción de radiación electromagnética. Las moléculas excitadas se relajan al estado fundamental, liberando su exceso de energía en forma de fotones. Los fotones emitidos por fluorescencia tienen menos energía que los absorbidos, es decir, poseen una menor frecuencia y emiten a una mayor longitud de onda. La figura 1.9 muestra un esquema de lo descrito.

Características de la fluorescencia

- *Rendimiento cuántico de la fluorescencia*

Es la relación entre el número de fotones emitidos, I_F , y el número total de fotones absorbidos, I_{ab} ,

$$\eta = \frac{I_F}{I_{ab}} \quad (1.16)$$

El rendimiento cuántico también se puede expresar como la relación entre las constantes cinéticas de los procesos implicados: proceso de fluorescencia k_F y procesos no fluorescentes k_{NF}

$$\eta = \frac{k_F}{k_F + \sum k_{NF}} \quad (1.17)$$

Una molécula será fluorescente o no, dependiendo de los valores relativos de las constantes cinéticas de los procesos implicados. Las constantes pueden variar su valor dependiendo del entorno en el cual se encuentre la molécula. La temperatura es un factor muy importante.

- *Desactivación de la fluorescencia (Quenching)*

Es un proceso de desexcitación no radiativa provocado por una molécula ajena a la molécula fluorescente. A la molécula ajena se la suele llamar desactivador o *quencher*. Existen dos tipos de desactivación: dinámica y estática.

- *Desactivación dinámica*

Se produce por la colisión entre la molécula quencher y la molécula fluorescente. Si la molécula fluorescente se encuentra en el estado excitado, pasa al estado fundamental sin emitir radiación al disiparse la energía en forma de energía cinética.

- *Desactivación estática*

Se produce cuando la molécula quencher forma un complejo con la molécula fluorescente (complejo no fluorescente). El tiempo de emisión no cambia, sólo baja la intensidad fluorescente.

La figura 1.10 muestra una esquema de la desactivación de la fluorescencia (quenching) dinámica y estática.

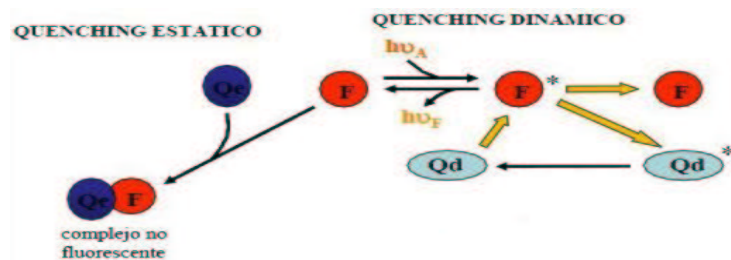


Figura 1.10: Esquema de la desactivación estática y dinámica.

1.4.2. Fluoróforos

Las moléculas que emiten la fluorescencia se denominan *fluoróforos*¹¹ y se consideran dos tipos: endógenos y exógenos.

- *Fluoróforos endógenos*

Todos los tejidos biológicos emiten fluorescencia cuando son excitados con luz UV o visible. Esta fluorescencia ocurre de manera natural y frecuentemente se la llama autofluorescencia. Las moléculas responsables de la autofluorescencia en el tejido han sido estudiadas por Richards-Kortum y Sevick-Muraca [116] y los correspondientes espectros de emisión y excitación han sido publicados por Wagnières et al. [144]. En la figura 1.11 de la izquierda se muestra el espectro de absorción, y en la de la derecha se muestra el espectro de emisión.

Los fluoróforos endógenos se pueden clasificar en cuatro grupos: porfirinas¹², los aminoácidos y proteínas, la flaviana¹³ y los nucleótidos¹⁴ [44].

- *Fluoróforos exógenos*

Son moléculas artificiales que se unen químicamente a otras moléculas no fluorescentes para generar nuevas moléculas fluorescentes que son muy sensibles a su entorno; por ejemplo, cambios en el *pH*. La ma-

¹¹En citogenética molecular y biología molecular también se conoce como «colorante fluorescente» (fluorescent dye) o «marcador fluorescente» (fluorescent label, fluorescent tag).

¹²Grupo de compuestos químicos que se producen en los glóbulos rojos.

¹³Flavina (del latín flavus, amarillo) es el nombre común de un grupo de compuestos orgánicos basados en pteridina.

¹⁴Moléculas complejas que incorporan a la misma el ácido fosfórico y un azúcar. Son fundamentales para la formación del ADN.

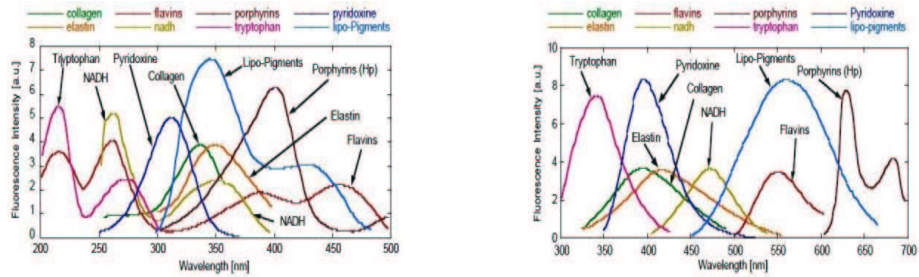


Figura 1.11: Espectros de absorción (izquierda) y de emisión (derecha) de algunos fluoróforos endógenos [144].

yoría de fluoróforos exógenos se derivan de la fluoresceína¹⁵. La nueva generación de fluoróforos como el Alexa, Dylight Fluor y BODIPY son generalmente más fotoestables, brillantes y menos sensibles al pH que otros marcadores estándar [29]. La figura 1.12 muestra el comportamiento de fluoróforos específicos en el marcado celular.

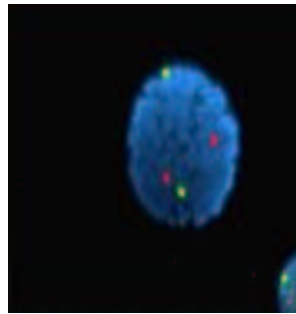


Figura 1.12: Núcleo de un linfocito marcado con diversos fluoróforos. DAPI (azul tiñe el ADN) FISH (verde y rojo secuencias específicas de dos pares de cromosomas).

1.4.3. Tiempo de vida fluorescente τ

Es el tiempo característico durante el cual una molécula permanece en un estado excitado antes de retornar a su estado fundamental. Usualmente este parámetro no depende de la concentración de fluoróforos. En sistemas homogéneos, es decir, en sistemas donde no se producen reacciones en el

¹⁵Substancia colorante hidrosoluble de color amarillo que produce un color fluorescente verde intenso en soluciones alcalina $pH > 5$ [29].

estado excitado, el tiempo de vida sigue la ley de decaimiento exponencial, por lo tanto, el tiempo de vida fluorescente puede ser definido como el tiempo en el cual la intensidad fluorescente inicial de un fluoróforo decae un $1/e$ (aproximadamente 37%) de la intensidad inicial. La figura 1.13 esquematiza el decaimiento del tiempo de vida fluorescente.

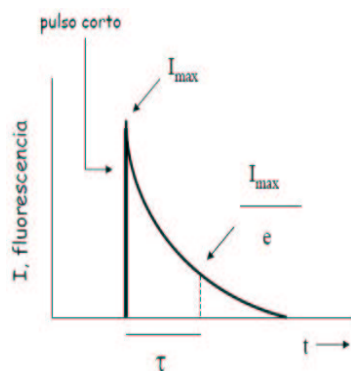


Figura 1.13: Esquema sobre el tiempo de vida fluorescente.

A continuación mencionaremos algunas de las razones por la cuales medir el tiempo de vida fluorescente es de utilidad para muchas investigaciones, (véase [146], para más detalles).

- *Especificidad.* Los tiempos de vida fluorescentes son características comunes de la composición y estructura molecular. Diferentes moléculas suelen mostrar diferentes tiempos de vida que pueden ser utilizados selectivamente para el análisis de mezclas complejas en especies moleculares.
- *Sensibilidad.* La detección del tiempo de vida fluorescente puede efectuarse con sólo un pequeño número de moléculas fluorescentes. Basándose en los diferentes tiempos de vida de especies autofluorescentes, la discriminación de moléculas marcadas es posible.
- *Cuantificación.* El tiempo de vida fluorescente está relacionado con el rendimiento cuántico del fluoróforo.
- *Sensibilidad del entorno.* Los tiempos de vida fluorescentes son altamente sensibles a los cambios físicos y químicos del entorno. En particular, los fluoróforos exógenos son diseñados para ser altamente sensibles a cambios en su entorno (pH, viscosidad, etc).

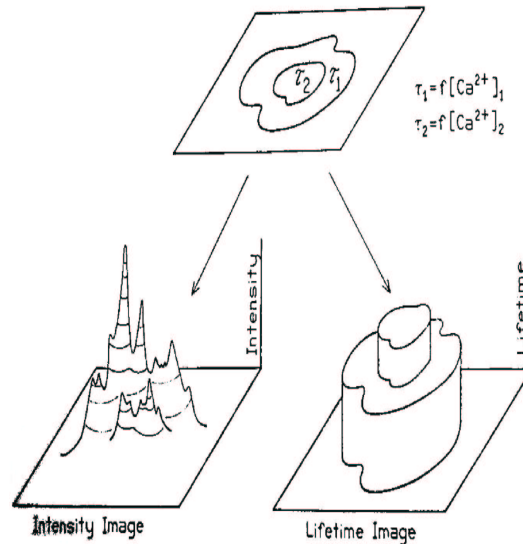


Figura 1.14: La figura de la ubicada en el centro superior representa una muestra en la cual el tiempo de vida es diferente en dos regiones de una célula. La figura ubicada en extremo inferior izquierdo representa la imagen de la célula basada en la intensidad. La figura ubicada en el extremo inferior derecho representa la imagen de la célula basada en el contraste dado por los tiempos de vida.

- *Análisis temporal.* Las medidas de los tiempos de vida de fluorescencia pueden ser utilizadas para detectar cambios químicos o moleculares muy rápidos. Cambios químicos y biológicos que ocurren a escalas de tiempo muy pequeñas $10^{-12}s$ y $10^{-7}s$ pueden ser detectados y medidos.

Las nuevas técnicas en óptica permiten registrar imágenes del tiempo de vida fluorescente y localizar espacialmente los fluoróforos que se encuentra en una muestra. Las imágenes son independientes de la concentración y del camino recorrido por los fluoróforos, pero son sensibles a las reacciones en el estado excitado (transferencia de energía por resonancia) y al quenching dinámico. Gracias a ellas, se pueden investigar espacial y temporalmente diferentes procesos intracelulares y la sensibilidad de parámetros; por ejemplo, el pH [29]. La figura 1.14 publicada en [146] muestra una imagen obtenida con microscopía.

En microscopía de fluorescencia, las muestras que se estudian son ópticamente muy finas, por lo que los procesos de dispersión son despreciables. En esta tesis estamos interesados en reconstruir imágenes similares pero en tejidos ópticamente gruesos (de varios centímetros), por lo que hay que tener en cuenta la fuerte dispersión de la luz en ellos. Esto tiene dos consecuencias inmediatas: hay que considerar modelos de propagación de luz en medios dispersivos, lo que supondrá resolver ecuaciones en derivadas parciales más o menos complejas, y reconstruir las imágenes mediante algoritmos más sofisticados. El capítulo 2 de esta tesis se dedica al análisis de los distintos modelos que se usan para describir la propagación de luz en estos medios. El capítulo 3 aborda la cuestión de la reconstrucción de imágenes de la vida media de los fluoróforos en tejidos biológicos ópticamente gruesos. El capítulo 3 supone la mayor contribución de esta tesis.

Capítulo 2

Modelos para la propagación de luz

El modelo más general para la propagación de luz (fotones) se establece dentro de la teoría de transferencia radiativa (la cual ha sido ampliamente estudiada en física atmosférica (véase [15], [63])), o en la teoría de transporte de neutrones (véase [12]). El modelo se puede entender como la interacción entre las partículas de luz y las inhomogeneidades del medio en que se propaga. Se obtiene considerando cambios en el flujo de energía entrante, saliente, absorbida y emitida dentro de un volumen infinitesimal.

Para describir el modelo consideremos un pequeño paquete de energía (luz) que entra, con una dirección de propagación $\hat{s} \in \mathbb{S}^{n-1}$, en un pequeño diferencial de volumen dV centrado en $\vec{r} \in \mathbb{R}^n$ ($n = 2, 3$) en un tiempo $t \in \mathbb{R}$ y con una velocidad de propagación $c \in \mathbb{R}$. Ver figura 2.1.

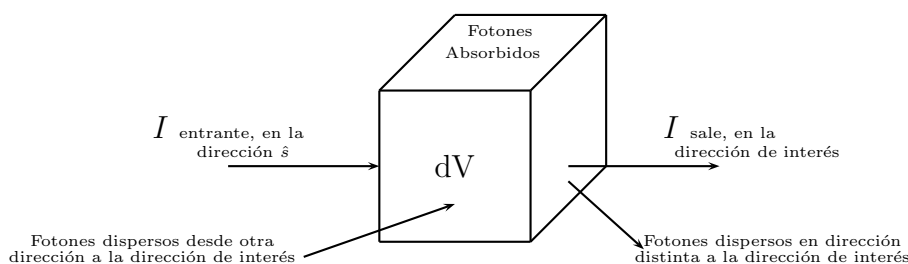


Figura 2.1: Interacción de la luz (fotones) con el medio en el que se propaga

El cambio de energía radiante $I(\vec{r}, \hat{s}, t)$ en la dirección \hat{s} , de ese pequeño paquete de energía dentro del diferencial de volumen dV es igual a la pérdida de energía debido a la absorción y a la dispersión (scattering) en otras direcciones, más la ganancia de energía debido a la dispersión de la luz entrante

desde otras direcciones \hat{s}' y la energía proveniente desde cualquier fuente de luz situada en la posición \vec{r} . El balance energético se representa de la siguiente manera.

$$\frac{1}{c} \frac{\partial I(\vec{r}, \hat{s}, t)}{\partial t} + \hat{s} \cdot \nabla I(\vec{r}, \hat{s}, t) = -(\mu_s + \mu_a) I(\vec{r}, \hat{s}, t) + \mu_s \int_{\mathbb{S}^{n-1}} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') I(\vec{r}, \hat{s}', t) d\hat{s}' + q(\vec{r}, \hat{s}, t). \quad (2.1)$$

La ecuación (2.1) se conoce como ecuación de transporte radiativo y es una ecuación integro-diferencial para la intensidad específica I en el punto \vec{r} , la dirección \hat{s} y el tiempo t . A I también se la conoce como *densidad angular de fotones*. En esta ecuación c es la velocidad de propagación en el medio, μ_s es el coeficiente de dispersión, μ_a es el coeficiente de absorción, p es la función de dispersión y q la fuente. El significado de todos ellos se explicará en más detalle en la siguiente sección. Debido a la complejidad de la ecuación de transporte radiativo sólo se conocen soluciones analíticas para casos muy simples e idealizados (véase [12], [15], [63], [141]). En el cuadro 2.1 se hace una descripción de los términos de la ecuación de transporte radiativo.

A partir de la intensidad específica $I(\vec{r}, \hat{s}, t)$ (*densidad angular de fotones*) se pueden definir dos cantidades muy útiles para describir el comportamiento de los fotones, estas son:

- la intensidad $\Phi(\vec{r}, t)$ (*densidad de fotones*)

$$\Phi(\vec{r}, t) = \int_{\mathbb{S}^2} I(\vec{r}, \hat{s}, t) d\hat{s} \quad (2.2)$$

y

- el flujo de fotones $\vec{J}(\vec{r}, t)$

$$\vec{J}(\vec{r}, t) = \int_{\mathbb{S}^2} I(\vec{r}, \hat{s}, t) \hat{s} d\hat{s}. \quad (2.3)$$

2.1. Formulación analítica

En esta sección expondremos los modelos más usados para describir la propagación de la luz en un medio. En particular presentaremos tres modelos: la ecuación de transporte radiativo, la ecuación de difusión y la ecuación de Fokker-Plank.

$\frac{1}{c} \frac{\partial I(\vec{r}, \hat{s}, t)}{\partial t} + \hat{s} \cdot \nabla I(\vec{r}, \hat{s}, t)$	Diferencia entre el número de fotones que entran y salen del volumen por unidad de tiempo en la dirección \hat{s} .
$(\mu_s + \mu_a) I(\vec{r}, \hat{s}, t)$	Atenuación de la luz en la dirección \hat{s} debido a la absorción y la dispersión.
$\mu_s \int_{\mathbb{S}^{n-1}} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') I(\vec{r}, \hat{s}', t) d\hat{s}'$	Incremento de la energía en la dirección \hat{s} debido a la dispersión de la luz entrante desde otras direcciones.
$q(\vec{r}, \hat{s}, t)$	Fuente local (Número de fotones por unidad de tiempo emitidos en la posición \vec{r} , con dirección \hat{s} y en el tiempo t)

Cuadro 2.1: Descripción de los términos de la ecuación radiativa de transporte.

En todos los modelos consideraremos un dominio compacto y convexo $\Omega \in \mathbb{R}^3$ con frontera diferenciable salvo en un conjunto de puntos de medida cero (las esquinas) $\partial\Omega$, un intervalo de tiempo $[0, T]$ y el conjunto de direcciones $\hat{s} \in \mathbb{S}^2$.

2.1.1. Ecuación de transporte radiativo

Como acabamos de decir, la propagación de fotones en el tejido biológico puede ser modelada con la ecuación de transporte radiativo (véase [4], [12], [31], [63]).

El comportamiento de los fotones (luz) que viajan a través de Ω se puede modelar de la siguiente manera. Sea

$$\begin{aligned} \frac{1}{c} \frac{\partial I(\vec{r}, \hat{s}, t)}{\partial t} + \hat{s} \cdot \nabla I(\vec{r}, \hat{s}, t) = & -(\mu_s + \mu_a) I(\vec{r}, \hat{s}, t) + \mu_s \int_{\mathbb{S}^2} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') I(\vec{r}, \hat{s}, t) d\hat{s}' \\ & + q(\vec{r}, \hat{s}, t) \quad \text{en } \Omega \times \mathbb{S}^2 \times [0, T]. \end{aligned} \quad (2.4)$$

con condición inicial

$$I(\vec{r}, \hat{s}, 0) = 0 \quad \text{en } \Omega \times \mathbb{S}^2 \quad (2.5)$$

y condición de frontera

$$I(\vec{r}, \hat{s}, t) = 0 \quad \text{sobre } \Gamma_-, \quad (2.6)$$

donde

$$\Gamma_{\pm} \doteq \{(\vec{r}_f, \hat{s}, t) \in \partial\Omega \times \mathbb{S}^2 \times [0, T], \quad \pm \hat{n}(\vec{r}_f) \cdot \hat{s} > 0\}. \quad (2.7)$$

Aquí $\hat{n}(\vec{r}_f)$ representa el vector unitario normal exterior a $\partial\Omega$ en el punto \vec{r}_f .

La condición inicial, ecuación (2.5), indica que no existen fotones dentro de Ω en $t = 0$. La condición de frontera, ecuación (2.6), indica que los fotones que salen del dominio Ω no vuelven a entrar. La fuente $q(\vec{r}, \hat{s}, t)$, la cual emite los fotones, puede situarse en el interior del dominio o en algún punto de la frontera $\partial\Omega$.

El flujo de fotones que salen por la frontera $\partial\Omega$ está determinado por la siguiente expresión:

$$\widehat{X}(\vec{r}, t) = \int_{4\pi} I(\vec{r}, \hat{s}, t) \hat{s} \cdot \hat{n}(\vec{r}) d\hat{s}, \quad \vec{r} \in \partial\Omega. \quad (2.8)$$

Los parámetros ópticos más importantes son: μ_a es el coeficiente de absorción, μ_s es el coeficiente de dispersión, $\mu_t = \mu_a + \mu_s$ es el coeficiente de atenuación total y μ_t^{-1} es el camino libre medio de los fotones. Además, supondremos que todos estos coeficientes son reales y estrictamente positivos. Para las aplicaciones en *optical imaging* $\mu_a \approx 0,1 - 1,0 \text{ cm}^{-1}$, $\mu_s \approx 100 - 200 \text{ cm}^{-1}$ y $\mu_t^{-1} \approx 0,005 - 0,01 \text{ cm}$ (véase [4], [147]).

La función de dispersión $p(\hat{s} \cdot \hat{s}')$ describe la probabilidad de que un fotón con una dirección inicial \hat{s}' adquiera la dirección \hat{s} después de un evento de dispersión. En particular,

$$\int_{\mathbb{S}^2} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') d\hat{s}' = 1, \quad (2.9)$$

pues $p(\hat{s} \cdot \hat{s}')$ es una función de densidad de probabilidad. El producto escalar $\hat{s} \cdot \hat{s}'$ en el argumento de la función de dispersión indica que ésta depende sólo del coseno del ángulo de dispersión $\hat{s} \cdot \hat{s}' = \cos(\theta)$ y, en los casos que vamos a estudiar, es independiente de la localización del evento de dispersión. Una de las funciones de dispersión más usadas en la literatura es la función de Henyey-Greenstein que fue introducida por Henyey y Greenstein en 1941 (véase [57]) para describir la dispersión de la radiación en una galaxia y que ha sido aplicada en otras muchas situaciones (en particular en tejidos biológicos). La función de Henyey-Greenstein describe la distribución angular de la luz dispersada y está caracterizada por un sólo parámetro que representa el coseno medio del ángulo de dispersión. Este es,

$$g = \int_{\mathbb{S}^2} p(\hat{s} \cdot \hat{s}')(\hat{s} \cdot \hat{s}') d\hat{s}'. \quad (2.10)$$

La función de dispersión de Henyey-Greenstein en 3D es

$$p(\hat{s} \cdot \hat{s}') = \frac{1}{4\pi} \frac{1 - g^2}{(1 + g^2 - 2g\hat{s} \cdot \hat{s}')^{3/2}}. \quad (2.11)$$

El parámetro g en los tejidos biológicos varía entre $0,7 \leq g < 1$ (véase [21]). A partir de este parámetro se puede definir el coeficiente reducido de dispersión $\mu'_s = \mu_s(1 - g)$ (indica la difusión de fotones en forma aleatoria).

Por otra parte, al utilizar la ecuación de transporte radiativo (2.4) para modelar la propagación de fotones en el tejido biológico debemos considerar los siguientes aspectos:

- se ignora la naturaleza ondulatoria de la luz. Por lo tanto, la longitud de onda debe ser mucho menor que las dimensiones del objeto de estudio,
- los fotones son partículas energéticas que sufren colisiones elásticas hasta que son absorbidos o escapan del dominio Ω y
- el índice de refracción del medio es constante. Para el caso contrario, es decir, cuando el índice de refracción es variable véase [39], [91], [135].

Como se puede observar, la ecuación de transporte radiativo es una ecuación integro-diferencial, que tiene seis variables independientes $(x, y, z, \theta, \psi, t)$, muy difícil de resolver, y que conduce fácilmente a problemas numéricos de un tamaño prohibitivo para su resolución. Por ello, se utilizan diferentes aproximaciones. Probablemente, la más usada es la ecuación de difusión que es válida en medios ópticamente densos ($\mu_s L \gg 1$ y $\mu_a \ll \mu_s$ siendo L el tamaño

característico del medio), siempre que estemos lejos de las fuentes de luz y de las interfaces. Por otra parte, Kim y Keller (véase [76]) recomiendan el uso de la ecuación de Fokker-Plank modificada como aproximación a la ecuación de transporte radiativo en casos donde la dispersión es predominante en la dirección de incidencia (*forward-biased*), es decir, $\hat{s} \cdot \hat{s}' \sim 1$.

A la ecuación de transporte radiativo frecuentemente se la simplifica a través de una expansión en armónicos esféricos (véase [12]). Cuando se utiliza N términos para la expansión el resultado es un conjunto de $(N+1)^2$ ecuaciones diferenciales parciales acopladas, conocida como aproximación P_N . Para N impar, el conjunto de ecuaciones diferenciales parciales acopladas puede ser reducido a una ecuación diferencial ordinaria de orden $(N+1)$ (véase [3]).

En particular, la primera aproximación por armónicos esféricos (P_1) de la ecuación de transporte radiativo, es la ecuación de difusión.

2.1.2. Ecuación de Difusión

La ecuación de difusión es una aproximación, muy conocida, a la ecuación de transporte radiativo y existen distintas maneras de derivarla (véase [4], [12], [63], [68]). Una derivación detallada en (2D) se muestra en el Apéndice I.

Es por tanto bien conocido que, en los casos en que la aproximación es válida, el comportamiento de los fotones que viajan a través de Ω , durante un periodo de tiempo $t \in [0, T]$ se puede modelar con la ecuación de difusión:

$$\frac{1}{c} \frac{\partial \Phi(\vec{r}, t)}{\partial t} - \nabla \cdot D \nabla \Phi(\vec{r}, t) + \mu_a \Phi(\vec{r}, t) = q(\vec{r}, t) \quad \text{en } \Omega \times [0, T], \quad (2.12)$$

donde la intensidad Φ se define a partir de la energía radiante como:

$$\Phi(\vec{r}, t) = \int_{\mathbb{S}^2} I(\vec{r}, \hat{s}, t) d\hat{s}. \quad (2.13)$$

La condición inicial, para la ecuación (2.12), es

$$\Phi(\vec{r}, 0) = 0 \quad \text{en } \Omega, \quad (2.14)$$

y por último imponemos una condición de frontera de tipo Robin

$$\Phi(\vec{r}, t) + \frac{\kappa}{2\gamma_n} D(\vec{r}) \nabla \Phi(\vec{r}, t) \cdot \hat{n} = 0 \quad \text{sobre } \partial\Omega \times [0, T]. \quad (2.15)$$

Aquí \hat{n} representa el vector unitario normal exterior a $\partial\Omega$ y

$$\gamma_n = \frac{\Gamma(n/2)}{\sqrt{\pi}(n-1)\Gamma((n-1)/2)} \quad (2.16)$$

es una constante que depende de la dimensión del problema. En particular, para \mathbb{R}^3 $\gamma_3 = 1/4$ y para \mathbb{R}^2 $\gamma_2 = 1/\pi$, (véase [68]). El coeficiente de difusión D también depende de la dimensión. En tres dimensiones su expresión es

$$D = \frac{1}{3(\mu_a + \mu'_s)} \quad (2.17)$$

y en dos dimensiones su expresión es

$$D = \frac{1}{2(\mu_a + \mu'_s)}. \quad (2.18)$$

En estas expresiones

$$\mu'_s = \mu_s(1 - g) \quad (2.19)$$

es el coeficiente de dispersión reducido y

$$\kappa = \frac{1 + R_{ef}}{1 - R_{ef}} \quad (2.20)$$

es de índice de refracción entre fronteras (véase [69],[120],[147]), donde R_{ef} es el coeficiente de reflexión efectivo y su valor se puede determinar empíricamente por la siguiente expresión

$$R_{ef} \approx -1,4399n_r^{-2} + 0,7099n_r^{-1} + 0,6681 + 0,0636n_r. \quad (2.21)$$

Aquí n_r es el índice de refracción. Para tejidos biológicos $n_r \sim 1,4$ (véase [35]).

Análisis de la condición inicial, condición de frontera y término fuente

■ Condición inicial

La condición inicial, ecuación (2.14), indica que no existen fotones dentro de Ω antes de $t = 0$. Esta condición se establece a partir de la condición inicial de la ecuación radiativa de transporte, ecuación (2.5).

Analizamos la condición

Como la ecuación de difusión carece de direccionalidad, se busca un promedio de la incidencia de los fotones con respecto a todas las direcciones en $t = 0$; para ello se integra la ecuación (2.5) con respecto a \hat{s}

$$\int_{\mathbb{S}^2} I(\vec{r}, \hat{s}, 0) d\hat{s} = \int_{\mathbb{S}^2} 0 d\hat{s} = 0 \quad (2.22)$$

y por la definición de la intensidad, ecuación (2.2), se tiene que

$$\begin{aligned}\Phi(\vec{r}, 0) &= \int_{\mathbb{S}^2} I(\vec{r}, \hat{s}, 0) d\hat{s} \\ &= 0.\end{aligned}\tag{2.23}$$

■ **Condición de frontera**

La condición de frontera, ecuación (2.15), indica que el flujo total de fotones en la frontera es 0. Esta condición no se establece a partir de la condición de frontera de la ecuación de transporte radiativo, ecuación (2.6).

Analícemos la condición

Por carecer de direccionalidad la ecuación de difusión no puede satisfacer de manera exacta la condición de frontera de la ecuación de transporte radiativo, ecuación (2.6), pues esta tiene direccionalidad en su formulación $\hat{n} \cdot \hat{s} < 0$. Para superar este problema usualmente se reemplaza la condición de frontera, ecuación (2.6), por la siguiente aproximación (véase [63])

$$\int_{\hat{n} \cdot \hat{s} < 0} I(\vec{r}, \hat{s}, t) \hat{s} \cdot \hat{n} d\hat{s} = 0, \quad \vec{r} \in \partial\Omega.\tag{2.24}$$

Esta ecuación indica que el flujo total de fotones que se dirigen hacia el interior de Ω es cero. A partir de esta condición y utilizando la aproximación P_1 a la ecuación de transporte radiativo, podemos deducir la condición de frontera para la ecuación de difusión. Consideremos dos casos

- Si no existe refracción entre Ω y el medio que rodea. La condición de frontera será

$$\Phi(\vec{r}, t) + \frac{1}{2\gamma_n} D(\vec{r}) \nabla \Phi(\vec{r}, t) \cdot \hat{n} = 0, \quad \vec{r} \in \partial\Omega.\tag{2.25}$$

- Si existe refracción entre Ω y el medio que lo rodea. Una parte de la intensidad específica I del interior de Ω incidirá sobre la frontera y se reflejará al interior, con lo cual la aproximación dada por la ecuación (2.24) se modificará de la siguiente manera

$$\int_{\hat{n} \cdot \hat{s} < 0} I(\vec{r}, \hat{s}, t) \hat{s} \cdot \hat{n} d\hat{s} = \int_{\hat{n} \cdot \hat{s} > 0} R_{ef}(\vec{r}, \hat{s}, t) \hat{s} \cdot \hat{n} d\hat{s}, \quad \vec{r} \in \partial\Omega\tag{2.26}$$

y la condición de frontera será

$$\Phi(\vec{r}, t) + \frac{\kappa}{2\gamma_n} D(\vec{r}) \nabla \Phi(\vec{r}, t) \cdot \hat{n} = 0, \quad \vec{r} \in \partial\Omega. \quad (2.27)$$

Para más detalles sobre las condiciones de frontera (véase [4], [12], [26], [51] [53], [69],[120]).

■ **Término fuente**

La fuente de luz q , que es parte de la ecuación de difusión, se considera que es isotrópica, es decir, es independiente de la dirección \hat{s} , por lo tanto

$$q(\vec{r}, t) = \int_{\mathbb{S}^2} q(\vec{r}, \hat{s}, t) d\hat{s}. \quad (2.28)$$

Existen dos posibilidades para la ubicación de la fuente q en Ω .

- *Fuente interna*

Si se desea modelar una fuente interna, no se necesita poner restricción alguna.

- *Fuente externa*

Si se desea modelar una fuente externa, por ejemplo la incidencia de un láser en la frontera $\partial\Omega$, dado que la fuente q carece de dirección, ésta debe ubicarse a una profundidad de $1/\mu'_s$ (esta es la distancia media requerida para que un fotón sufra al menos un evento de dispersión), por debajo del lugar donde se supone incide la fuente.

Finalmente, para determinar el flujo de fotones que salen por la frontera $\partial\Omega$, se utiliza la siguiente expresión

$$\widehat{X}(\vec{r}, t) = \frac{2\gamma_n}{\kappa} \Phi(\vec{r}, t), \quad \vec{r} \in \partial\Omega. \quad (2.29)$$

donde \widehat{X} indica el flujo de fotones, a través del área unidad con normal \hat{n} , por unidad de tiempo (véase [132]).

2.1.3. Límites para la Ecuación de Difusión

Aunque la aproximación por difusión es muy útil, la validez de sus resultados se deterioran drásticamente cuando las propiedades ópticas del medio alcanzan ciertos límites. Dos condiciones son de gran importancia para la obtención de buenos resultados.

- Que el medio sea altamente dispersivo, es decir, que $\mu_a \ll \mu'_s$. Esta condición no se cumple en lugares del cuerpo humano que tienen fluidos de baja dispersión; por ejemplo, el líquido cefalorraquídeo.
- Que el medio sea ópticamente grueso, es decir, que $\mu_t L \gg 1$, donde L es la longitud característica del medio. Esta condición implica que el fotón es absorbido o dispersado muchas veces antes de recorrer la distancia L . En particular, cuando la profundidad óptica $\varrho \in [10, 20]$, la ecuación por difusión puede llegar a modelar regímenes con un $g < 0,9$. Para los tejidos biológicos $0,7 \leq g < 1$.

Por otra parte, la aproximación por difusión tampoco es válida para modelar tiempos de llegada cortos, es decir, no se pueden modelar regímenes balísticos, cuasi-balísticos y cuasi-difusivos. De manera aclaratoria, caracterizaremos cada uno de los regímenes mencionados y además describiremos el régimen difusivo.

- *Balístico*. Hace referencia a los fotones que no han sufrido ningún evento de dispersión. Se caracterizan por que

$$t \leq \frac{1}{c\mu_s}. \quad (2.30)$$

- *Cuasi-balístico*. Hace referencia a los fotones que han sufrido unos pocos eventos de dispersión y que conservan una fuerte memoria de su dirección original. Se caracterizan por que

$$\frac{1}{c\mu_s} < t \leq \frac{1}{c\mu'_s}. \quad (2.31)$$

- *Cuasi-difusivo*. Hace referencia a los fotones que han sufrido algunos eventos de dispersión y que conservan una débil memoria de su dirección original. Se caracterizan por que

$$\frac{1}{c\mu'_s} < t \leq \frac{10}{c\mu'_s}. \quad (2.32)$$

- *Difusivo*. Hace referencia a los fotones que han sufrido muchos eventos de dispersión y que han perdido toda memoria de su dirección original. Se caracterizan por que

$$t > \frac{10}{c\mu'_s}. \quad (2.33)$$

Por la caracterización realizada podemos observar que la aproximación por difusión será válida para tiempos en los cuales $t > \frac{10}{c\mu'_s}$, es decir, tiempos largos. Para más detalles sobre esta descripción (véase [63], [147])

2.1.4. Ecuación de Fokker-Planck

La ecuación de Fokker-Planck, denominada así por Adriann Fokker [41] y Max Plank [110], describe la evolución temporal de la función de densidad de probabilidad que muestra la posición y la velocidad de una partícula. El primer uso de la ecuación de Fokker-Planck fue la descripción estadística del movimiento browniano de una partícula en el seno de un fluido (véase [67]).

La ecuación de Fokker-Planck puede usarse para modelar la propagación de la luz en el tejido biológico ([76],[48], [49]).

Bajo ciertas condiciones que enumeraremos más adelante, la propagación de luz que se realiza a través de Ω , durante un periodo de tiempo $t \in [0, T]$ se puede modelar de la siguiente manera. Sea

$$\frac{1}{c} \frac{\partial I(\vec{r}, \hat{s}, t)}{\partial t} + \hat{s} \cdot \nabla I(\vec{r}, \hat{s}, t) + \mu_a I(\vec{r}, \hat{s}, t) = \frac{1}{2} \mu_s \Delta_s I(\vec{r}, \hat{s}, t) + q(\vec{r}, \hat{s}, t), \quad (2.34)$$

donde el operador laplaciano $\Delta_s I$ en términos de coordenadas polares (θ, φ) de \hat{s} , con $\omega = \cos \theta$, es

$$\Delta_s I = \frac{\partial}{\partial \omega} (1 - \omega^2) \frac{\partial I}{\partial \omega} + (1 - \omega^2)^{-1} \frac{\partial I}{\partial \varphi^2}. \quad (2.35)$$

La condición inicial, para la ecuación (2.34), es

$$I(\vec{r}, \hat{s}, 0) = 0 \quad \text{en} \quad \Omega \times \mathbb{S}^2 \quad (2.36)$$

y la condición de frontera es

$$I(\vec{r}, \hat{s}, t) = 0 \quad \text{sobre} \quad \Gamma_-, \quad (2.37)$$

donde

$$\Gamma_{\pm} \doteq \{(\vec{r}_f, \hat{s}, t) \in \partial\Omega \times \mathbb{S}^2 \times [0, T], \quad \pm \hat{n}(\vec{r}_f) \cdot \hat{s} > 0\}. \quad (2.38)$$

Aquí $\hat{n}(\vec{r}_f)$ representa el vector unitario normal exterior a $\partial\Omega$ en el punto \vec{r}_f . Los parámetros ópticos más importantes son: μ_a es el coeficiente de absorción y μ_s es el coeficiente de dispersión.

La ecuación de Fokker-Planck es una aproximación a la ecuación de transporte radiativo. Esta aproximación se basa en sustituir el operador integral de la ecuación de transporte radiativo por una aproximación basada en operadores diferenciales. La sustitución hace que la ecuación de Fokker-Planck sea más fácil de resolver numéricamente que la ecuación de transporte radiativo y además permite mantener la direccionalidad que la caracteriza. Esto último no ocurre con la ecuación de difusión.

La ecuación de Fokker-Planck es una buena aproximación a la ecuación de transporte radiativo cuando

- la dispersión es predominante en la dirección de incidencia, es decir, cuando $g \sim 1$ [76]. Existen tejidos biológicos; por ejemplo, la materia blanca¹ donde $g = 0,96$.
- el medio es ópticamente delgado ($\mu_s L \ll 1$) y fuertemente dispersivo $\mu_a \ll \mu'_s$ [76].

2.2. Esquemas numéricos

En esta sección revisamos los esquemas numéricos que se han empleado en la tesis. Para la ecuación de transporte radiativo y para la ecuación de Fokker-Planck se ha utilizado una discretización ordinaria para la variable angular, una discretización en diferencias diamante para las variables espaciales y para la variable temporal. Para la ecuación de difusión hemos implementado un método implícito basado en el esquema de Crank-Nicholson. Dado que los requerimientos computacionales para resolver numéricamente la ecuación de transporte radiativo en 3D son muy elevados, consideraremos para los tres modelos el caso bidimensional. Por tanto resolveremos las ecuaciones en el plano $x - y$ y utilizaremos la función de dispersión correspondiente al caso bidimensional (véase [56]). Además, consideraremos una sólo variable angular θ .

2.2.1. Aproximación numérica a la ecuación de transporte radiativo y a la ecuación de Fokker-Planck

Al ser la ecuación de transporte radiativo y la ecuación de Fokker-Planck muy similares utilizaremos el mismo esquema numérico para resolver la parte espacial de ambas ecuaciones. La diferencia estará pues en el tratamiento del operador de dispersión, como se verá más adelante.

Sea $I = I(x, y, \theta, t)$ y $q = q(x, y, \theta, t)$. El modelo para la propagación de fotones en un plano está dado por

$$\frac{1}{c} \frac{\partial I}{\partial t} + \cos(\theta) \frac{\partial I}{\partial x} + \sin(\theta) \frac{\partial I}{\partial y} + \mu_a I - \mu_s \mathcal{L} I = q, \quad (2.39)$$

cuya condición inicial es

$$I(x, y, \theta, 0) = 0 \quad \text{sobre} \quad \Omega \times [0, 2\pi] \quad (2.40)$$

¹Parte del sistema nervioso central compuesta de fibras nerviosas mielinizadas.

y cuya condición de frontera es

$$I(x, y, \theta, t) = 0 \quad \text{sobre} \quad \Gamma_-, \quad (2.41)$$

donde

$$\Gamma_- \doteq \{(r_f^{\vec{r}}, \theta, t) \in \partial\Omega \times [0, 2\pi] \times [0, T], \hat{n}(r_f^{\vec{r}}) \cdot \theta < 0\}. \quad (2.42)$$

Aquí $\hat{n}(r_f^{\vec{r}})$ representa el vector unitario normal exterior a $\partial\Omega$ en el punto $r_f^{\vec{r}}$. $\mathcal{L}I$ es el operador de dispersión que se definirá de la siguiente manera:

- Si se considera la ecuación de transporte radiativo

$$\mathcal{L}_{RT}I = -I + \int_0^{2\pi} p(\theta - \theta') I(x, y, \theta', t) d\theta', \quad (2.43)$$

donde

$$p(\theta - \theta') = \frac{1}{2\pi} \frac{1 - g^2}{(1 + g^2 - 2g \cos(\theta - \theta'))} \quad (2.44)$$

$$= \frac{1}{2\pi} + \frac{1}{\pi} \sum_{n=1}^{\infty} g^n \cos[n(\theta - \theta')]. \quad (2.45)$$

- Si se considera la ecuación de Fokker-Plank

$$\mathcal{L}_{FP}I = (1 - g) \frac{\partial^2 I(x, y, \theta, t)}{\partial \theta^2}. \quad (2.46)$$

A continuación describiremos el método numérico para resolver la ecuación (2.39) siguiendo la referencia [49].

Método numérico

Por la naturaleza de la ecuación de transporte radiativo, existen varios métodos para resolverla numéricamente. Por ejemplo,

- para tratar la dirección se pueden utilizar: armónicos esféricos, elementos finitos y discretización ordinaria.
- Para tratar la variable espacial se pueden utilizar: diferencias finitas, volúmenes finitos, elementos finitos y métodos espectrales.
- Para tratar la variable temporal se puede utilizar cualquier discretización que aproxime el operador diferencial hasta un orden determinado.

La combinación de estos métodos nos proporcionan distintas posibilidades para resolver la ecuación de transporte radiativo. Distintas combinaciones de los métodos mencionados para resolver la ecuación de transporte radiativo se pueden ver en [31], [71], [72], [73], [74], [76], [78].

El método numérico que describiremos a continuación, constará de cuatro partes: un método iterativo sobre la fuente², una discretización ordinaria para la variable angular, una discretización en diferencias diamante para las variables espaciales y una discretización en diferencias diamante para la variable temporal.

Método iterativo sobre la fuente

El método iterativo sobre la fuente (véase [86]) se utiliza de la siguiente manera en la resolución de la ecuación (2.39): primero resolveremos numéricamente

$$\frac{1}{c} \frac{\partial I^l}{\partial t} + \cos(\theta) \frac{\partial I^l}{\partial x} + \sin(\theta) \frac{\partial I^l}{\partial y} + \mu_a I^l = J^{l-1}, \quad (2.47)$$

para $l = 1, 2, \dots$ hasta llegar a un valor de convergencia definido por

$$\|J^l - J^{l-1}\| < \epsilon, \quad (2.48)$$

donde el parámetro ϵ estará establecido por el usuario. Aquí, el término fuente se define como

$$J^0 = q \quad \text{para } l = 0, \quad (2.49)$$

$$J^l = \mu_s \mathcal{L}I^l + q \quad \text{para } l = 1, 2, \dots \quad (2.50)$$

Para cada iteración, el método numérico se compone de dos partes: calcular la actualización del término fuente (2.49) y resolver la ecuación diferencial (2.47).

Discretización angular

Consideremos, en primer lugar, una malla angular de N puntos definida por $\theta_n = (n - 1)\Delta\theta$, donde $\Delta\theta = 2\pi/N$, para $n = 1, \dots, N$, y definamos la aproximación $I_n(x, y, t) \approx I(x, y, \theta_n, t)$.

La solución de la ecuación (2.40) dependerá del operador de dispersión que consideremos

²Este método se basa en la solución de la serie de Von Neumann (véase [134]).

- Para la ecuación de transporte radiativo el operador integral se discretizará por una regla de cuadratura (en particular un “método de integración producto”, véase [30]). Utilizando esta regla de cuadratura, tendremos que

$$\int_0^{2\pi} p(\theta_n - \theta') I(x, y, \theta', t) d\theta' \approx \sum_{k=1}^N p_{nk} I_k(x, y, t), \quad (2.51)$$

para $n = 1, \dots, N$. Los pesos de la cuadratura p_{nk} se definen como

$$p_{nk} = \int_{\theta_k - \Delta\theta/2}^{\theta_k + \Delta\theta/2} p(\theta_n - \theta') d\theta'. \quad (2.52)$$

Luego, por las ecuaciones (2.51) y (2.52) el operador de dispersión para la ecuación de transporte radiativo, definido por la ecuación (2.43) será

$$\mathcal{L}_{RT}^N I_n(x, y, t) = -I_n(x, y, t) + \sum_{k=1}^N p_{nk} I_k(x, y, t) \quad (2.53)$$

y la actualización para el término fuente de la ecuación (2.47) se calculará como

$$J_n = \mathcal{L}_{RT}^N I_n(x, y, t) + q(x, y, \theta_n, t). \quad (2.54)$$

- Para la ecuación de Fokker-Plank el operador diferencial se discretizará con un esquema de diferencias finitas centradas de segundo orden, de la forma

$$\frac{\partial^2 I(x, y, \theta_n, t)}{\partial \theta^2} = \frac{I_{n+1}(x, y, t) - 2I_n(x, y, t) + I_{n-1}(x, y, t)}{(\Delta\theta)^2}, \quad (2.55)$$

para $n = 1, \dots, N$. Además, para la malla angular, consideraremos condiciones de frontera periódicas, es decir, $I_{-1} = I_N$ e $I_{N+1} = I_1$. Entonces, por la ecuación (2.55) el operador de dispersión para la ecuación de Fokker-Plank, definido por la ecuación (2.46) será

$$\mathcal{L}_{FP}^N I_n(x, y, t) = (1 - g) \left[\frac{I_{n+1}(x, y) - 2I_n(x, y) + I_{n-1}(x, y)}{(\Delta\theta)^2} \right]. \quad (2.56)$$

El termino fuente q siempre se considera conocido.

Discretización espacial

Utilizando la discretización angular, buscaremos resolver numéricamente la ecuación en derivadas parciales

$$\frac{1}{c} \frac{\partial I_n}{\partial t} + \cos(\theta_n) \frac{\partial I_n}{\partial x} + \sin(\theta_n) \frac{\partial I_n}{\partial y} + \mu_a I_n = J_n, \quad n = 1, \dots, N. \quad (2.57)$$

Para resolver esta ecuación utilizaremos el esquema de diferencias finitas diamante (véase [86]). Las diferencias finitas diamante utilizan un mallado principal en el cual se hallan los valores de la solución y dos mallados auxiliares. En la figura 2.2 se muestra un ejemplo de cómo se pueden ubicar el mallado principal y los mallados auxiliares.

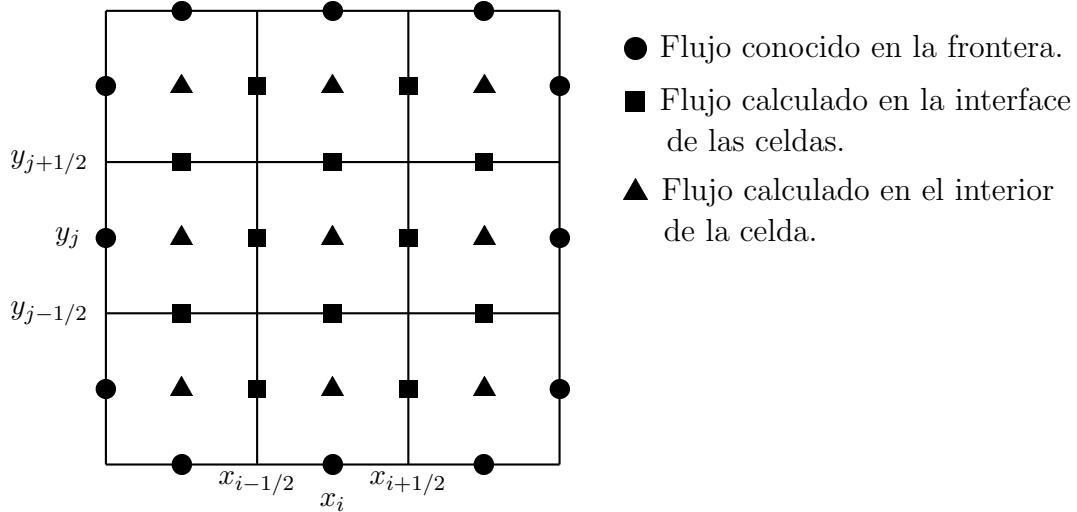


Figura 2.2: Esquema del mallado para el método de diferencias finitas diamante

El esquema de diferencias finitas diamante se basa en calcular el promedio de la intensidad específica en cada celda y en cada nodo. Para ello se aproxima los operadores diferenciales de la ecuación (2.57) con un esquema en diferencias finitas centradas de segundo orden

$$\begin{aligned} \frac{1}{c} \frac{\partial I_n(x, y, t)}{\partial t} + \cos(\theta_n) \frac{I_n(x_{i+1/2}, y, t) - I_n(x_{i-1/2}, y, t)}{\Delta x} \\ + \sin(\theta_n) \frac{I_n(x, y_{j+1/2}, t) - I_n(x, y_{j-1/2}, t)}{\Delta y} \\ + \mu_a I_n(x, y, t) = J_n(x, y, t), \end{aligned} \quad (2.58)$$

donde $\Delta x = x_{i+1/2} - x_{i-1/2}$ y $\Delta y = y_{j+1/2} - y_{j-1/2}$. Luego se integra la ecuación (2.58) para $x_{i-1/2} < x < x_{i+1/2}$ y para $y_{j-1/2} < y < y_{j+1/2}$

$$\begin{aligned} & \frac{1}{c} \int_j dy \int_i dx \frac{\partial I_n(x, y, t)}{\partial t} + \cos(\theta_n) \int_j dy [I_n(x_{i+1/2}, y, t) - I_n(x_{i-1/2}, y, t)] \\ & + \sin(\theta_n) \int_i dx [I_n(x, y_{j+1/2}, t) - I_n(x, y_{j-1/2}, t)] + \mu_a \int_j dy \int_i dx I_n(x, y, t) \\ & = \int_j dy \int_i dx J_n(x, y, t), \end{aligned} \quad (2.59)$$

donde

$$\int_i dx = \int_{x_{i-1/2}}^{x_{i+1/2}} dx \quad \text{y} \quad \int_j dy = \int_{y_{j-1/2}}^{y_{j+1/2}} dy, \quad (2.60)$$

y finalmente, para obtener el promedio de la intensidad específica en cada celda y en cada nodo, multiplicamos la ecuación (2.59) por $1/(\Delta x \Delta y)$

$$\begin{aligned} & \frac{1}{c} \frac{\partial I_{i,j,n}(t)}{\partial t} + \frac{1}{\Delta x} \cos(\theta_n) [I_{i+1/2,j,n}(t) - I_{i-1/2,j,n}(t)] \\ & + \frac{1}{\Delta y} \sin(\theta_n) [I_{i,j+1/2,n}(t) - I_{i,j-1/2,n}(t)] + \mu_{a,i,j} I_{i,j,n}(t) \\ & = J_{i,j,n}(t), \end{aligned} \quad (2.61)$$

donde el promedio de la intensidad específica en cada celda y en cada nodo estará definido, respectivamente, por

$$I_{i,j,n}(t) = \frac{1}{\Delta x \Delta y} \int_j dy \int_i dx I_n(x, y, t), \quad (2.62)$$

$$I_{i\pm 1/2,j,n}(t) = \frac{1}{\Delta y} \int_j dy I_n(x_{i\pm 1/2}, y, t), \quad (2.63)$$

$$I_{i,j\pm 1/2,n}(t) = \frac{1}{\Delta x} \int_i dx I_n(x, y_{j\pm 1/2}, t) \quad (2.64)$$

y

$$J_{i,j,n}(t) = \frac{1}{\Delta x \Delta y} \int_j dy \int_i dx J_n(x, y, t). \quad (2.65)$$

Discretización temporal

Buscaremos resolver la ecuación diferencial (2.61). Para ello utilizaremos el principio del esquema de diferencias finitas diamante, es decir, buscaremos el promedio temporal de la intensidad específica. Entonces, empezaremos por aproximar el operador diferencial temporal con un esquema en diferencias finitas centradas de segundo orden

$$\begin{aligned} \frac{1}{c} \left[\frac{I_{i,j,n}(t_{k+1/2}) - I_{i,j,n}(t_{k-1/2})}{\Delta t} \right] + \frac{1}{\Delta x} \cos(\theta_n) [I_{i+1/2,j,n}(t) - I_{i-1/2,j,n}(t)] \\ + \frac{1}{\Delta y} \sin(\theta_n) [I_{i,j+1/2,n}(t) - I_{i,j-1/2,n}(t)] + \mu_{a_{i,j}} I_{i,j,n}(t) = J_{i,j,n}(t), \end{aligned} \quad (2.66)$$

donde $\Delta t = t_{k+1/2} - t_{k-1/2}$. Luego integraremos la ecuación (2.66) para $t_{k-1/2} < t < t_{k+1/2}$

$$\begin{aligned} \frac{1}{c} [I_{i,j,n}(t_{k+1/2}) - I_{i,j,n}(t_{k-1/2})] + \frac{1}{\Delta x} \cos(\theta_n) \int_t dt [I_{i+1/2,j,n}(t) - I_{i-1/2,j,n}(t)] \\ + \frac{1}{\Delta y} \sin(\theta_n) \int_t dt [I_{i,j+1/2,n}(t) - I_{i,j-1/2,n}(t)] + \mu_{a_{i,j}} \int_t dt I_{i,j,n}(t) = \int_t dt J_{i,j,n}(t) \end{aligned} \quad (2.67)$$

donde

$$\int_t dt = \int_{t_{k-1/2}}^{t_{k+1/2}} dt \quad (2.68)$$

y finalmente, para obtener el promedio temporal de la intensidad específica, multiplicaremos la ecuación (2.67) por $1/\Delta t$

$$\begin{aligned} \frac{1}{c\Delta t} [I_{i,j,n}^{k+1/2} - I_{i,j,n}^{k-1/2}] + \frac{1}{\Delta x} \cos(\theta_n) [I_{i+1/2,j,n}^k - I_{i-1/2,j,n}^k] \\ + \frac{1}{\Delta y} \sin(\theta_n) [I_{i,j+1/2,n}^k - I_{i,j-1/2,n}^k] + \mu_{a_{i,j}} I_{i,j,n}^k = J_{i,j,n}^k \end{aligned} \quad (2.69)$$

donde

$$I_{i,j,n}^{k+1/2} \approx I_{i,j,n}(t_{k+1/2}), \quad (2.70)$$

$$I_{i,j,n}^{k-1/2} \approx I_{i,j,n}(t_{k-1/2}), \quad (2.71)$$

$$I_{i,j,n}^k = \frac{1}{\Delta t} \int_{t_{k-1/2}}^{t_{k+1/2}} dt I_{i,j,n}(t) \quad (2.72)$$

y

$$I_{i,j,n}^k = \frac{1}{\Delta t} \int_{t_{k-1/2}}^{t_{k+1/2}} dt I_{i,j,n}(t). \quad (2.73)$$

Finalmente, el método numérico mostrado requiere tres relaciones auxiliares que vinculan el flujo de la celda (interior) con el flujo de los nodos (esquinas), estas son:

$$I_{i,j,n}^k = \frac{1}{2} (I_{i+1/2,j,n}^k + I_{i-1/2,j,n}^k), \quad (2.74)$$

$$I_{i,j,n}^k = \frac{1}{2} (I_{i,j+1/2,n}^k + I_{i,j-1/2,n}^k), \quad (2.75)$$

y

$$I_{i,j,n}^k = \frac{1}{2} (I_{i,j,n}^{k+1/2} + I_{i,j,n}^{k-1/2}). \quad (2.76)$$

Observación

La solución del método mostrado implica el barrido en el sentido en el que viajan los fotones. Como resultado de este barrido se producen cuatro iteraciones para cada proceso de dispersión. Estas son:

1. $\cos(\theta_n) > 0$, $\sin(\theta_n) > 0$ de izquierda a derecha; de abajo hacia arriba.
2. $\cos(\theta_n) < 0$, $\sin(\theta_n) > 0$ de derecha a izquierda; de abajo hacia arriba.
3. $\cos(\theta_n) > 0$, $\sin(\theta_n) < 0$ de izquierda a derecha; de arriba hacia abajo.
4. $\cos(\theta_n) < 0$, $\sin(\theta_n) < 0$ de derecha a izquierda; de arriba hacia abajo.

Luego, las relaciones (2.74) y (2.75) son utilizadas de la siguiente manera:

$$I_{i+1/2,j,n}^k = 2I_{ij,n}^k - I_{i-1/2,j,n}^k, \quad si \quad \cos(\theta_n) > 0 \quad (2.77)$$

$$I_{i-1/2,j,n}^k = 2I_{ij,n}^k - I_{i+1/2,j,n}^k, \quad si \quad \cos(\theta_n) < 0 \quad (2.78)$$

$$I_{i,j+1/2,n}^k = 2I_{ij,n}^k - I_{i,j-1/2,n}^k, \quad si \quad \sin(\theta_n) > 0 \quad (2.79)$$

$$I_{i,j-1/2,n}^k = 2I_{ij,n}^k - I_{i,j+1/2,n}^k, \quad si \quad \sin(\theta_n) < 0. \quad (2.80)$$

La relación (2.76) se utiliza de la siguiente manera

$$I_{i,j,n}^{k-1/2} = 2I_{i,j,n}^k - I_{i,j,n}^{k+1/2}. \quad (2.81)$$

Entonces, para cada cuadrante se selecciona la relación adecuada y junto con la ecuación (2.69) se obtiene la ecuación en diferencias. Por ejemplo, si

consideramos el caso $\cos(\theta_n) > 0$ y $\sin(\theta_n) > 0$, la ecuación en diferencias será:

$$I_{i,j,n}^{k+1/2} = I_{i,j,n}^k - \frac{c\Delta t}{\Delta x} \cos(\theta_n) (I_{i,j,n}^k - I_{i-1/2,j,n}^k) - \frac{c\Delta t}{\Delta y} \sin(\theta_n) (I_{i,j,n}^k - I_{i,j-1/2,n}^k) - \frac{c\Delta t}{2} \mu_{a,ij} I_{ij,n}^k + \frac{c\Delta t}{2} J_{ij,n}^k. \quad (2.82)$$

Para mayores detalles sobre el método en diferencias tipo diamante, así como el estudio en otras geometrías de la ecuación de transporte radiativo (véase [86]). Para detalles, comparaciones y aplicaciones del método descrito anteriormente (véase [48], [49]).

2.2.2. Aproximación numérica a la ecuación de difusión

De manera similar a lo efectuado para la ecuación de transporte radiativo, consideraremos el modelo en 2D. Escogeremos el plano $x - y$. Sea

$$\frac{1}{c} \frac{\partial \Phi(x, y, t)}{\partial t} - \nabla \cdot D(x, y) \nabla \Phi(x, y, t) + \mu_a \Phi(x, y, t) = q(x, y, t) \quad \text{en } \Omega \times [0, T], \quad (2.83)$$

con condición inicial

$$\Phi(x, y, 0) = 0 \quad \text{en } \Omega \quad (2.84)$$

y la siguiente condición de contorno

$$\alpha \Phi(x, y, t) + \beta D(x, y) \nabla \Phi(x, y, t) \cdot \vec{n} = \zeta \quad \text{sobre } \partial\Omega \times [0, T], \quad (2.85)$$

donde \vec{n} es el vector normal a la superficie $\partial\Omega$, $\Omega \in \mathbb{R}^2$ es la superficie de propagación, \mathbb{S}^1 es la círculo unidad, el cual contiene todas las posibles direcciones de propagación, $[0, T]$ es el intervalo de tiempo considerado y q es la fuente de emisión. Además, μ_a es el coeficiente de absorción,

$$D = \frac{1}{2(\mu_a + \mu_s(1 - g))} \quad (2.86)$$

es el coeficiente de difusión, μ_s es el coeficiente de dispersión, g es el parámetro de anisotropía y α , β y ζ son constantes que dependerán de las características del flujo en la frontera; por ejemplo, del índice de refracción.

Esquema de Crank-Nicholson

Para resolver numéricamente la ecuación (2.83) consideraremos el esquema de Crank-Nicholson. La aproximación de Crank-Nicholson a la ecuación de difusión es consistente e incondicionalmente estable. Consecuentemente, por el teorema de equivalencia de Lax, la aproximación de Crank-Nicholson a la ecuación de difusión es convergente [58]. El esquema, implícito, se basa en la construcción de una aproximación numérica al valor de la solución en $(x, y, t + k/2)$ que es un punto situado entre dos nodos del mallado temporal. Concretamente, si consideramos $\Phi_{ij}^k \approx \Phi(x_i, y_j, t_k)$, para $\partial\Phi(x, y, t + k/2)/\partial t$ usamos la aproximación que se obtiene a partir de la fórmula de diferencias centradas

$$\frac{\partial\Phi(x_i, y_j, t + k/2)}{\partial t} = \frac{\Phi_{ij}^{k+1} - \Phi_{ij}^k}{dt} + \mathbf{O}(dt^2) \quad (2.87)$$

y para $\nabla \cdot D(x, y)\nabla\Phi(x, y, t + k/2)$ usamos como aproximación el valor medio de $\nabla \cdot D(x, y)\nabla\Phi(x, y, t)$ y $\nabla \cdot D(x, y)\nabla\Phi(x, y, t + k)$ en (x_i, y_j) . El desarrollo del término $\nabla \cdot (D\nabla\Phi)$, utilizando diferencias centradas, es

$$\begin{aligned} \nabla \cdot (D\nabla\Phi^m) &= \frac{\partial D}{\partial x} \frac{\partial\Phi^m}{\partial x} + \frac{\partial D}{\partial y} \frac{\partial\Phi^m}{\partial y} + D \frac{\partial^2\Phi^m}{\partial x^2} + D \frac{\partial^2\Phi^m}{\partial y^2} \\ &= \frac{1}{4dx^2} [(D_{i+1,j} - D_{i-1,j} + 4D_{i,j})\Phi_{i+1,j}^m - (D_{i+1,j} - D_{i-1,j} - 4D_{i,j})\Phi_{i-1,j}^m] \\ &\quad + \frac{1}{4dy^2} [(D_{i,j+1} - D_{i,j-1} + 4D_{i,j})\Phi_{i,j+1}^m - (D_{i,j+1} - D_{i,j-1} - 4D_{i,j})\Phi_{i,j-1}^m] \\ &\quad - 8 \left[\frac{1}{4dx^2} + \frac{1}{4dy^2} \right] D_{i,j}\Phi_{i,j}^m + \mathbf{O}(dx^2) + \mathbf{O}(dy^2), \end{aligned} \quad (2.88)$$

donde $m = k$ si $\nabla \cdot D(x, y)\nabla\Phi(x, y, t)$ y $m = k+1$ si $\nabla \cdot D(x, y)\nabla\Phi(x, y, t+k)$. Utilizando (2.87) y (2.88), la ecuación de difusión (2.83) se puede resolver por el método de Crank-Nicholson de la siguiente manera

$$2 \left(\frac{\Phi_{i,j}^{k+1} - \Phi_{i,j}^k}{dt} \right) - \nabla \cdot (D\nabla\Phi^k) + \mu_{a_{i,j}} \Phi_{i,j}^k - \nabla \cdot (D\nabla\Phi^{k+1}) + \mu_{a_{i,j}} \Phi_{i,j}^{k+1} = q_{i,j}^k + q_{i,j}^{k+1}, \quad (2.89)$$

donde $q_{i,j}^k \approx q(x, y, t)$ y $q_{i,j}^{k+1} \approx q(x, y, t+k)$.

Si reordenamos los términos de la ecuación (2.89), obtenemos la siguiente ecuación en diferencias.

$$\Phi_{i,j}^{k+1} - (p[k+1] + q[k+1]) + r\mu_{a_{i,j}} \Phi_{i,j}^{k+1} = \Phi_{i,j}^k + p[k] + q[k] - r\mu_{a_{i,j}} \Phi_{i,j}^k + r(q_{i,j}^k + q_{i,j}^{k+1}), \quad (2.90)$$

donde

$$p[k+1] = \frac{dt}{8dx^2} [(D_{i+1,j} - D_{i-1,j} + 4D_{i,j})\Phi_{i+1,j}^{k+1} - (D_{i+1,j} - D_{i-1,j} - 4D_{i,j})\Phi_{i-1,j}^{k+1} - 8D_{i,j}\Phi_{i,j}^{k+1}], \quad (2.91)$$

$$q[k+1] = \frac{dt}{8dy^2} [(D_{i,j+1} - D_{i,j-1} + 4D_{i,j})\Phi_{i,j+1}^{k+1} - (D_{i,j+1} - D_{i,j-1} - 4D_{i,j})\Phi_{i,j-1}^{k+1} - 8D_{i,j}\Phi_{i,j}^{k+1}], \quad (2.92)$$

$$p[k] = \frac{dt}{8dx^2} [(D_{i+1,j} - D_{i-1,j} + 4D_{i,j})\Phi_{i+1,j}^k - (D_{i+1,j} - D_{i-1,j} - 4D_{i,j})\Phi_{i-1,j}^k - 8D_{i,j}\Phi_{i,j}^k], \quad (2.93)$$

$$q[k] = \frac{dt}{8dy^2} [(D_{i,j+1} - D_{i,j-1} + 4D_{i,j})\Phi_{i,j+1}^k - (D_{i,j+1} - D_{i,j-1} - 4D_{i,j})\Phi_{i,j-1}^k - 8D_{i,j}\Phi_{i,j}^k]. \quad (2.94)$$

y $r = dt/2$.

Para más detalles ver el Apéndice II.

Condiciones de contorno

La condición de contorno

$$\alpha\Phi(x, y, t) + \beta D(x, y)\nabla\Phi(x, y, t) \cdot \vec{n} = \zeta \quad (2.95)$$

se discretiza utilizando diferencias finitas de segundo orden para el operador diferencial. Para el término en x

$$\alpha\Phi_{i,j} + \beta D_{i,j} \left[\frac{\Phi_{i+1,j} - \Phi_{i-1,j}}{2dx} \right] = \zeta. \quad (2.96)$$

Despejando la ecuación (2.96), obtendremos que

$$\Phi_{i+1,j} = \Phi_{i-1,j} + \frac{2\zeta dx}{\beta D_{i,j}} - \frac{2\alpha dx}{\beta D_{i,j}}\Phi_{i,j} \quad (2.97)$$

y

$$\Phi_{i-1,j} = \Phi_{i+1,j} - \frac{2\zeta dx}{\beta D_{i,j}} + \frac{2\alpha dx}{\beta D_{i,j}}\Phi_{i,j}. \quad (2.98)$$

Análogo para el término en y

$$\Phi_{i,j+1} = \Phi_{i,j-1} + \frac{2\zeta dy}{\beta D_{i,j}} - \frac{2\alpha dy}{\beta D_{i,j}} \Phi_{i,j} \quad (2.99)$$

y

$$\Phi_{i,j-1} = \Phi_{i,j+1} - \frac{2\zeta dy}{\beta D_{i,j}} + \frac{2\alpha dy}{\beta D_{i,j}} \Phi_{i,j}. \quad (2.100)$$

Finalmente, la ecuación (2.90) junto con las condiciones de contorno (2.97), (2.98), (2.99) y (2.100) forman el siguiente sistema

$$AI^{k+1} = BI^k + C, \quad (2.101)$$

donde

$$A = \begin{bmatrix} [A_f] & [A_f^{+1}] & \cdots & \cdots & [0] \\ [A_i^{-1}] & [A_i] & [A_i^{+1}] & \cdots & [0] \\ [0] & \ddots & \ddots & \ddots & [0] \\ \vdots & \cdots & [A_i^{-1}] & [A_i] & [A_i^{+1}] \\ [0] & \cdots & \cdots & [A_f^{-1}] & [A_f] \end{bmatrix},$$

$$B = \begin{bmatrix} [B_f] & [B_f^{+1}] & \cdots & \cdots & [0] \\ [B_i^{-1}] & [B_i] & [B_i^{+1}] & \cdots & [0] \\ [0] & \ddots & \ddots & \ddots & [0] \\ \vdots & \cdots & [B_i^{-1}] & [B_i] & [B_i^{+1}] \\ [0] & \cdots & \cdots & [B_f^{-1}] & [B_f] \end{bmatrix}$$

y

$$C = \begin{bmatrix} [C_f] \\ [C_i] \\ \vdots \\ [C_i] \\ [C_f] \end{bmatrix}.$$

Los matrices internas de la matriz A tienen la siguiente estructura

$$[A_f] = \begin{bmatrix} a_f & a_f^{+1} & \cdots & \cdots & 0 \\ a_f^{-1} & a_f & a_f^{+1} & \cdots & 0 \\ 0 & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ \vdots & \cdots & a_f^{-1} & a_f & a_f^{+1} \\ 0 & \cdots & \cdots & a_f^{-1} & a_f \end{bmatrix},$$

$$[A_i] = \begin{bmatrix} a_f & a_f^{+1} & \cdots & \cdots & 0 \\ a_i^{-1} & a_i & a_i^{+1} & \cdots & 0 \\ 0 & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ \vdots & \cdots & a_i^{-1} & a_i & a_i^{+1} \\ 0 & \cdots & \cdots & a_f^{-1} & a_f \end{bmatrix},$$

$$[A_f^*] = \begin{bmatrix} a_f^* & 0 & \cdots & \cdots & 0 \\ 0 & a_f^* & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ \vdots & \cdots & 0 & a_f^* & 0 \\ 0 & \cdots & \cdots & 0 & a_f^* \end{bmatrix}$$

y

$$[A_i^*] = \begin{bmatrix} a_f^* & 0 & \cdots & \cdots & 0 \\ 0 & a_i^* & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ \vdots & \cdots & 0 & a_i^* & 0 \\ 0 & \cdots & \cdots & 0 & a_f^* \end{bmatrix}$$

donde * será +1 o -1, respectivamente.

Los términos a_f , a_f^{+1} , a_f^{-1} , a_i , a_i^{+1} y a_i^{-1} están desarrollados en el Apéndice II.

Las matrices internas de la matriz B tienen las mismas características que las de la matriz A .

Las matrices internas de la matriz C tienen la siguiente estructura

$$[C_f] = \begin{bmatrix} c_f \\ c_f \\ \vdots \\ c_f \\ c_f \end{bmatrix}$$

y

$$[C_i] = \begin{bmatrix} c_f \\ c_i \\ \vdots \\ c_i \\ c_f \end{bmatrix}.$$

Los términos c_f y c_i están desarrollados en el Apéndice II.

Finalmente Φ^k es una matriz formada por los valores de intensidad, conocidos o previamente calculados y Φ^{k+1} son los valores de la intensidad por calcular.

2.3. Resultados

En esta sección presentaremos los resultados de comparar la ecuación de transporte radiativo, la ecuación de difusión y la ecuación de Fokker-Planck. La sección se dividirá en dos casos:

- † el primer caso simulará una fuente circular en el centro del tejido que emite luz en todas direcciones y
- † el segundo caso simulará un láser que incide de forma perpendicular sobre una de las fronteras.

Los resultados que se presentan a continuación están adimensionalizados, considerando el siguiente criterio de adimensionalización:

- Para la longitud se considerará la profundidad óptica ϱ , es decir,

$$\varrho = \mu_t L, \quad (2.102)$$

donde L será la longitud del tejido biológico.

- Para el tiempo se considerará la siguiente adimensionalización

$$t^* = \frac{t_r}{\hat{t}}, \quad (2.103)$$

donde t_r es el tiempo real y \hat{t} es el tiempo que tardan los fotones en atravesar $l'_t = 1/\mu'_t$ con una velocidad $v = c/n_r^3$.

- Para el coeficiente de dispersión consideraremos que

$$\mu_s^* = \frac{\mu_s}{\hat{\mu}_s}, \quad (2.104)$$

donde μ_s es el coeficiente de dispersión de un tejido particular y $\hat{\mu}_s$ es el coeficiente de dispersión característico de los tejidos biológicos (100cm^{-1}).

³ v es la velocidad de la luz en el medio y se calcula dividiendo la velocidad de la luz en el vacío c para el índice de refracción n_r (para los tejidos biológicos $n_r \approx 1,4$).

- Para el coeficiente de absorción consideraremos que

$$\mu_a^* = \frac{\mu_a}{\hat{\mu}_a}, \quad (2.105)$$

donde μ_a es el coeficiente de absorción de un tejido particular y $\hat{\mu}_a$ es el coeficiente de absorción característico de los tejidos biológicos (1cm^{-1}).

2.3.1. Fuente circular en el centro del tejido

En los resultados que presentamos a continuación mostramos el comportamiento de las aproximaciones, ecuación de difusión y ecuación de Fokker-Planck, a la ecuación de transporte radiativo cuando:

- se cambia la profundidad óptica,
- se cambia el valor del parámetro g .

La figura 2.3 esquematiza el experimento.

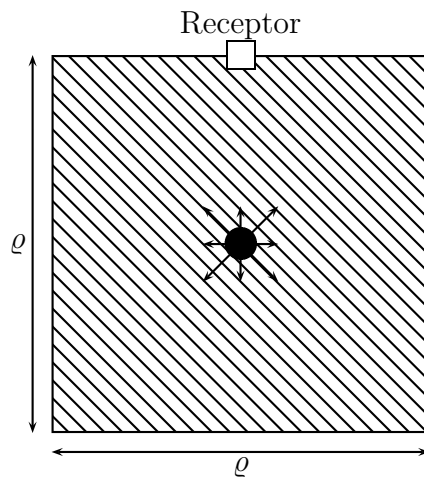


Figura 2.3: Esquema que muestra un fuente circular en el centro del tejido que emite “luz” en todas las direcciones y un receptor en la frontera superior.

Efectos del cambio en la profundidad óptica ϱ

En la figura 2.4 mostramos el comportamiento de la ecuación de transporte radiativo y de sus aproximaciones, ecuación de difusión y ecuación de Fokker-Planck, frente a variaciones de la profundidad óptica ϱ . Hemos considerado cuatro casos $\varrho = 2, 5, 10, 20$. El coeficiente de dispersión es $\mu_s^* = 0,99$, el coeficiente de absorción es $\mu_a^* = 0,01$ y el parámetro $g = 0$ para todos los casos.

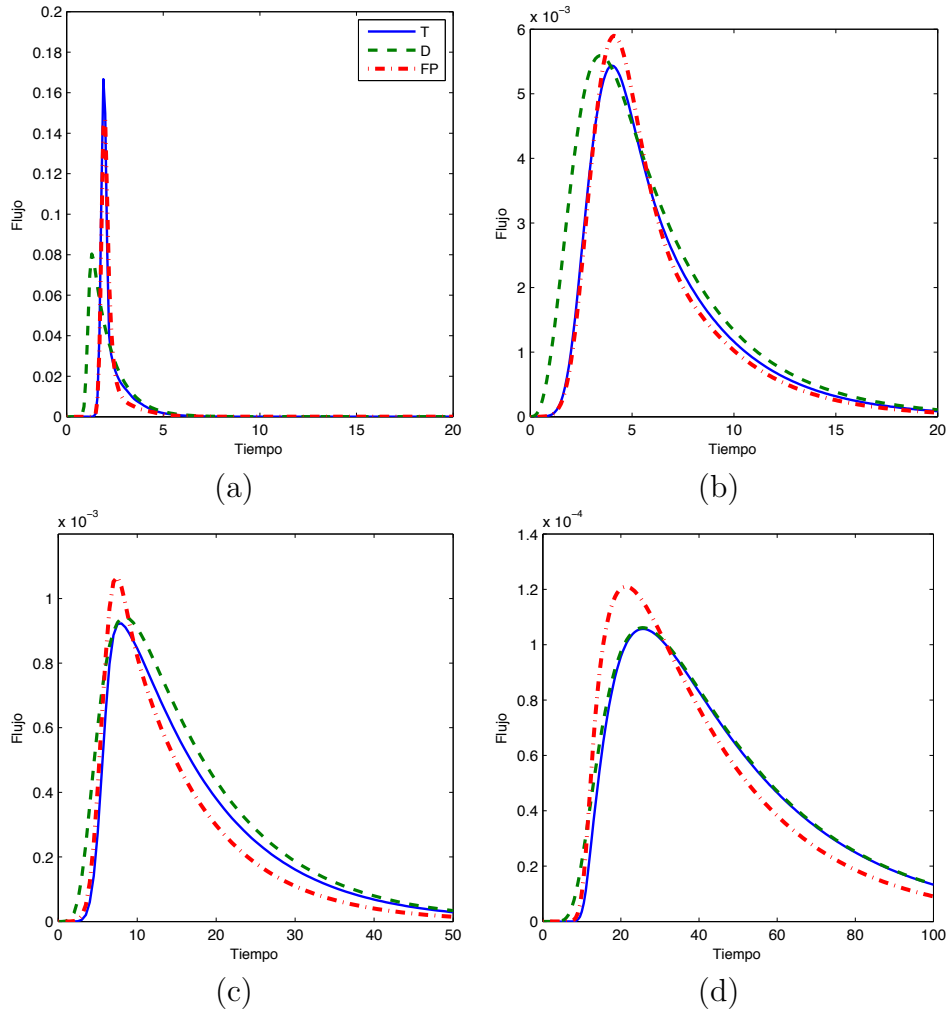


Figura 2.4: Comportamiento de la ecuación de transporte radiativo (T), ecuación de difusión (D) y ecuación de Fokker-Planck (FP) para (a) $\varrho = 2$, (b) $\varrho = 5$, (c) $\varrho = 10$ y (d) $\varrho = 20$.

Como se puede apreciar, los datos están de acuerdo con la teoría, ya que para profundidades ópticas pequeñas la ecuación de Fokker-Planck reproduce muy bien los resultados obtenidos con la ecuación de transporte radiativo, mientras que la ecuación de difusión da unos resultados muy distintos. Al aumentar la profundidad óptica, la ecuación de difusión empieza a comportarse mucho mejor y en la figura 2.4 (d) reproduce perfectamente los datos obtenidos con la ecuación de transporte radiativo, mientras que los datos obtenidos con la ecuación de Fokker-Planck son en este caso menos precisos.

Efectos del cambio en el parámetro g

A continuación en la figura 2.5 mostramos el comportamiento de la ecuación de transporte radiativo y de sus aproximaciones, ecuación de difusión y ecuación de Fokker-Planck, frente a variaciones del parámetro g . Hemos considerado cuatro casos $g = 0, 0,5, 0,8, 0,9$. El coeficiente de dispersión es $\mu_s^* = 0,99$, el coeficiente de absorción es $\mu_a^* = 0,01$ y la profundidad óptica es $\rho = 10$ para todos los casos.

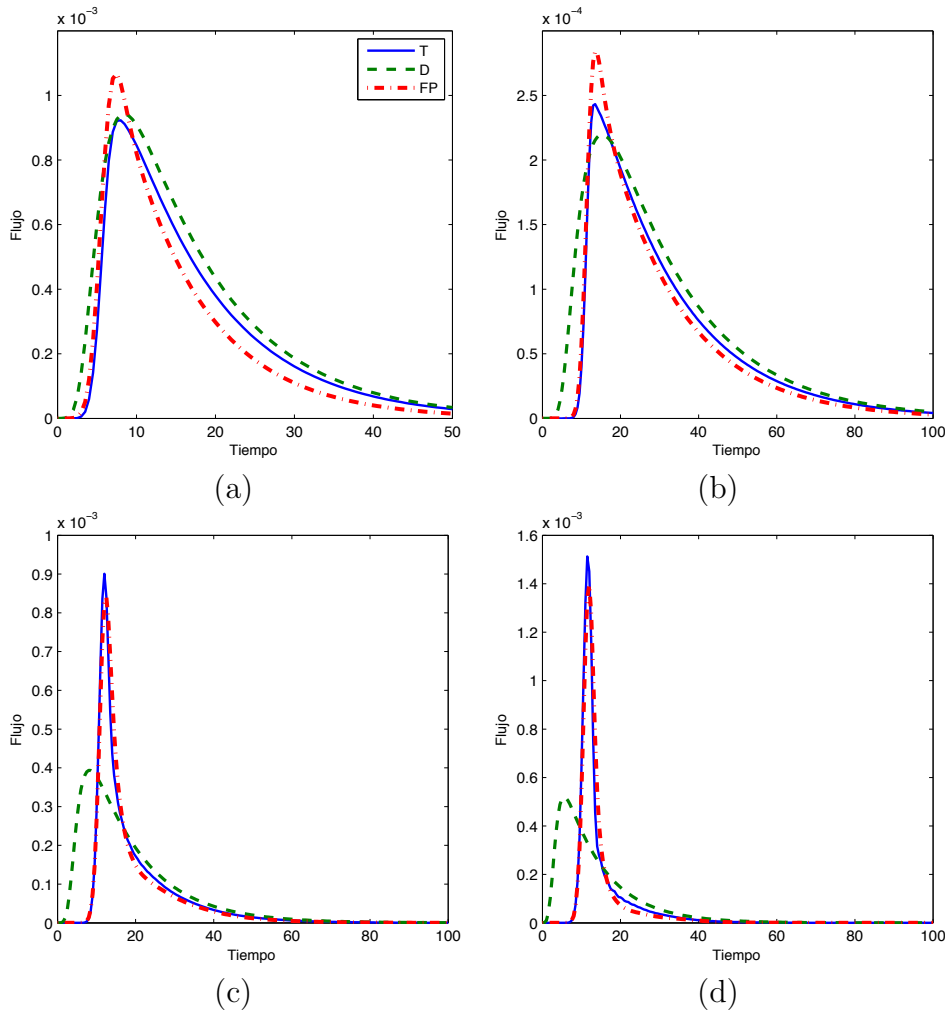


Figura 2.5: Comportamiento de la ecuación de transporte radiativo (T), ecuación de difusión (D) y ecuación de Fokker-Planck (FP) para (a) $g = 0$, (b) $g = 0,5$, (c) $g = 0,8$ y (d) $g = 0,9$.

Al igual que en el caso anterior, los experimentos están plenamente de acuerdo con la teoría. Como se puede apreciar en la figura 2.5 la ecuación de difusión se comporta muy bien para los casos en los que g es pequeña, especialmente cuando $g = 0$, pero cuando la dispersión es predominante en la dirección de incidencia, es decir, cuando $g \sim 1$ los resultados son completamente distintos de los obtenidos con la ecuación de transporte radiativo. En cambio, la ecuación de Fokker-Planck produce unos datos que para $g \sim 0$ no son muy precisos, pero aún guardan similitud con los obtenidos con la ecuación de transporte radiativo, y además mejoran sensiblemente al incrementar el valor de g hasta reproducir casi perfectamente los resultados de la ecuación de transporte radiativo para $g \sim 1$.

2.3.2. Láser que incide perpendicularmente sobre una de las fronteras

En los resultados que presentaremos mostramos el comportamiento de la ecuación de transporte radiativo y de sus aproximaciones, ecuación de difusión y ecuación de Fokker-Planck, frente a variaciones del parámetro g , cuando un láser incide perpendicularmente sobre la frontera izquierda. Se han considerado dos tipos de medidas: el flujo de la intensidad reflejada (receptor en la misma frontera que la fuente) y el flujo de la intensidad transmitida (receptor en la frontera opuesta). La figura 2.6 esquematiza el experimento.

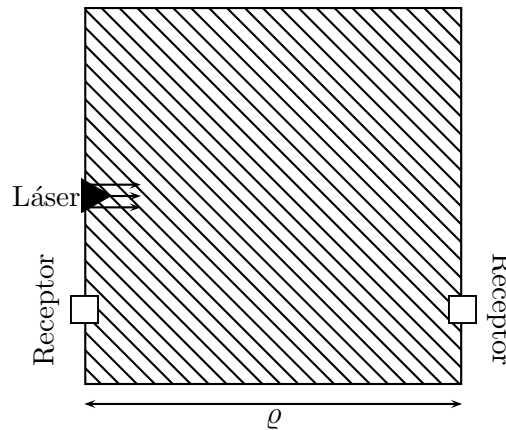


Figura 2.6: Esquema que muestra un fuente láser emitiendo en dirección perpendicular a la frontera del tejido. El receptor ubicado en la misma frontera de la fuente mide el flujo reflejado y el receptor ubicado en el lado opuesto mide el flujo transmitido.

A continuación mostramos los cuatro casos considerados para el parámetro g , donde los parámetros ópticos utilizados son: profundidad óptica $\varrho = 10$, coeficiente de dispersión $\mu_s^* = 0,99$ y coeficiente de absorción $\mu_a^* = 0,01$.

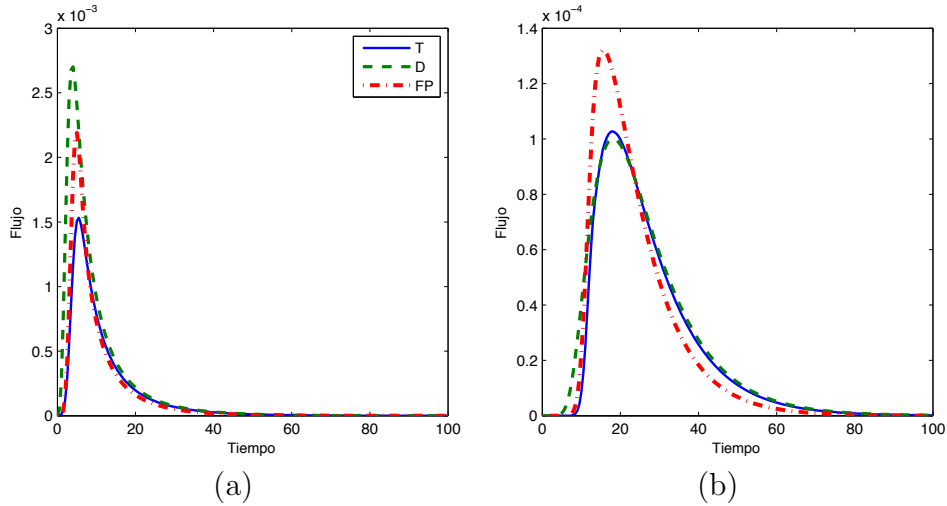


Figura 2.7: Comportamiento de la ecuación de transporte radiativo (T), ecuación de difusión (D) y ecuación de Fokker-Planck (FP) con $g = 0$ para (a) flujo de la intensidad reflejada y (b) flujo de la intensidad transmitida.

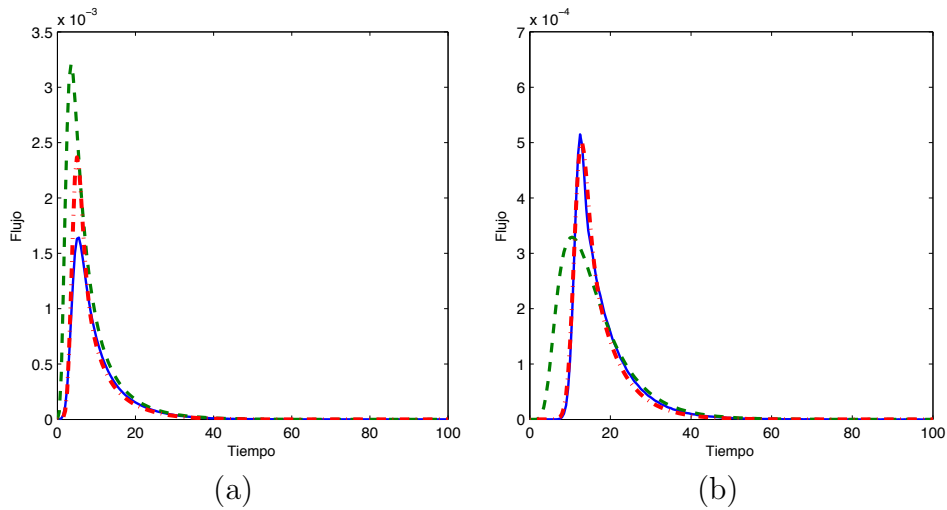


Figura 2.8: Comportamiento de la ecuación de transporte radiativo (T), ecuación de difusión (D) y ecuación de Fokker-Planck (FP) con $g = 0,5$ para (a) flujo de la intensidad reflejada y (b) flujo de la intensidad transmitida.

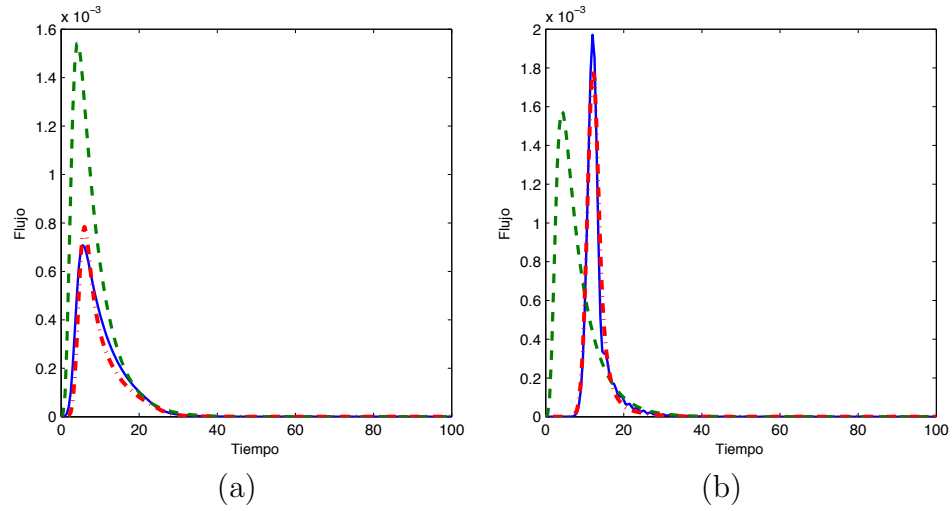


Figura 2.9: Comportamiento de la ecuación de transporte radiativo (T), ecuación de difusión (D) y ecuación de Fokker-Planck (FP) con $g = 0,8$ para (a) flujo de la intensidad reflejada y (b) flujo de la intensidad transmitida.

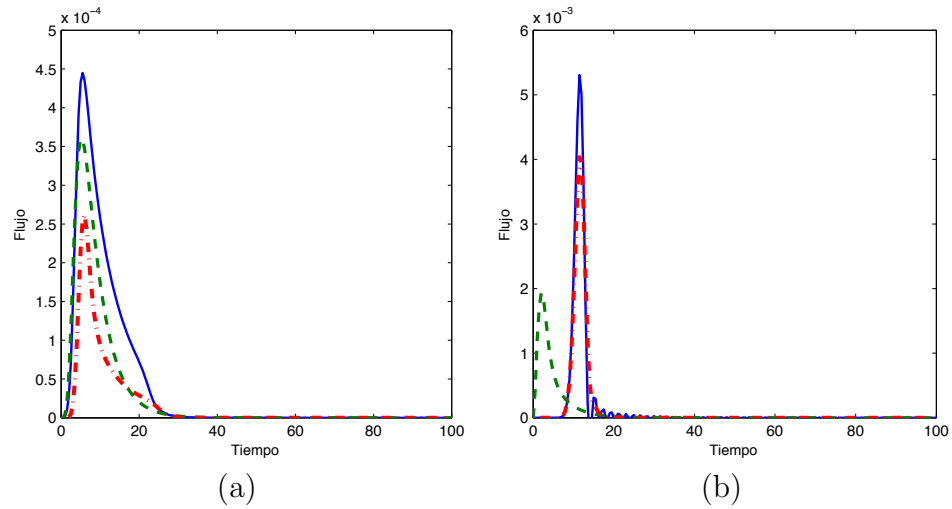


Figura 2.10: Comportamiento de la ecuación de transporte radiativo (T), ecuación de difusión (D) y ecuación de Fokker-Planck (FP) con $g = 0,9$ para (a) flujo de la intensidad reflejada y (b) flujo de la intensidad transmitida.

En este experimento mostramos que, en general la ecuación de Fokker-Planck reproduce mejor los datos obtenidos con la ecuación de transporte radiativo que la ecuación de difusión, cuando el valor del parámetro $g \sim 1$ y la profundidad óptica ϱ es pequeña.

Tiempos promedios

El cuadro 2.2 muestra el tiempo promedio que utilizan los métodos numéricos implementados para resolver la ecuación de transporte radiativo, la ecuación de Fokker-Planck y la ecuación de difusión. La profundidad óptica utilizada es $\varrho = 10$ para la cual se ha utilizado una malla de 151×151 para el dominio espacial, 32 ángulos para discretizar la variable angular, un paso temporal $dt = 0,5$ y un tiempo final $t_f = 100$. El equipo utilizado ha sido un portátil Dell con procesador *Intel(R)Core(TM)2DuoCPU T9300, 2.50GHz* y *4GB de memoria RAM*.

Ecuación de transporte radiativo	36.76 min
Ecuación de Fokker-Planck	10.88 min
Ecuación de difusión	0.77 min

Cuadro 2.2: Tiempos de ejecución.

Capítulo 3

Estimación de la distribución y el tiempo de vida de fluoróforos

3.1. Introducción

Debido a la fuerte interacción de la luz con el tejido biológico, las imágenes ópticas *in vivo* están mostrando un gran potencial para el estudio de las funciones de células y tejidos. Entre las técnicas ópticas no invasivas para obtener imágenes macroscópicas, las técnicas de fluorescencia están adquiriendo un papel relevante. Esto se debe a la utilización de marcadores fluorescentes que proporcionan mayor especificidad que las técnicas basadas en la absorción o dispersión de los tejidos [31, 4, 47]. En las técnicas de fluorescencia, se marca el *objetivo* a estudiar con una molécula fluorescente que se excita mediante una fuente de luz externa que ilumina el tejido desde la superficie. Con ello, se aumenta de forma considerable el contraste de la imagen y se logra información local sobre el entorno de la molécula fluorescente (pH local, concentraciones de calcio y sodio, saturación de oxígeno,...) [124].

Una estrategia es utilizar moléculas con espectros fluorescentes que dependan del entorno local, y analizar la respuesta espectral del medio. Otra forma de obtener esta información es mediante mediciones del tiempo de vida fluorescente. El tiempo de vida fluorescente de las moléculas excitadas cambia debido a los diferentes mecanismos de desactivación, tales como colisiones o transferencia de energía que desactivan el estado excitado. Vamos a considerar, en este capítulo de la tesis, esta última estrategia: imágenes basadas en el tiempo de vida fluorescente.

Las imágenes basadas en el tiempo de vida fluorescente implican la reconstrucción de la distribución espacial de las tasas del decaimiento fluorescente

en el interior del tejido. Para crear estas imágenes, utilizaremos el tiempo de vida de la señal fluorescente detectada en la superficie, en lugar de su intensidad. Debido a su relativa simplicidad, las técnicas más comunes se basan en la excitación con iluminación continua [50, 72, 79] y en la excitación con frecuencia modulada [46, 101] (ver la Introducción de esta Tesis). Sin embargo, las investigaciones actuales se están centrando en la excitación mediante pulsos cortos, resolviendo las señales en el dominio temporal. Esta última modalidad requiere de una tecnología más sofisticada (pequeños pulsos de láser para la excitación y detectores capaces de registrar señales de unos pocos nanosegundos), pero ofrece varias ventajas sobre la iluminación continua y la frecuencia modulada [82]. La detección en el dominio temporal añade una nueva dimensión a los datos de fluorescencia y la posibilidad de analizar perfiles de decaimiento más complejos a partir de células individuales en muestras gruesas de tejido biológico.

El problema de obtener imágenes basadas en el tiempo de vida fluorescente en tejidos ópticamente gruesos (de varios centímetros de grosor) es similar al de la obtención de imágenes mediante microscopía de fluorescencia [146, 7, 142, 117] y al de las imágenes basadas tiempo de vida fosforescente [19, 20]. Sin embargo, las imágenes de tejidos gruesos basadas en el tiempo de vida fluorescente plantea algunos retos que se deben superar. En la microscopía de fluorescencia, las muestras del tejido son ópticamente muy delgadas. Por lo tanto, la dispersión es despreciable y el modelado es mucho más sencillo ya que no hay necesidad de dar cuenta de ella. Por otra parte, en las imágenes basadas en el tiempo de vida fosforecente los tiempos de migración de los fotones en el tejido (del orden de nanosegundos) son despreciables comparados con los tiempos de vida de las sondas fosforecentes (del orden de decenas de microsegundos), lo cual simplifica enormemente el problema. Sin embargo, los tiempos de vida fluorescentes de las moléculas que son comúnmente utilizadas van, típicamente, desde los picosegundos a los nanosegundos.

Dos son, por tanto, los desafíos que plantean las imágenes basadas en el tiempo de vida fluorescente dentro de medios ópticamente gruesos: (i) dado que en los tejidos biológicos la luz sufre múltiples procesos de dispersión, la descripción de los fenómenos de propagación de la luz es mucho más compleja, y (ii) los tiempos de migración de los fotones son comparables a las tasas de decaimiento fluorescente de las sondas empleadas. En consecuencia, la distribución temporal de la señal fluorescente resultante, que se detecta en la superficie, es la convolución del pulso dispersado en el tejido y las tasas de los decaimientos fluorescentes.

Puesto que la fuerte dispersión de la luz en el interior del tejido causa

una severa pérdida de resolución espacial, no se puede hacer uso de imágenes directas y debe aplicarse algoritmos de reconstrucción de imágenes que resuelvan el problema inverso asociado, y mejorar, así, nuestra capacidad de visualización [50, 97, 98]. De hecho, la aparición de sofisticados marcadores fluorescentes para *objetivos* biológicos específicos como, por ejemplo, marcación genética, ha motivado el desarrollo de nuevas tecnologías ópticas para imágenes de fluorescencia con el fin de obtener una mayor información de las moléculas fluorescentes. Recordamos que en las imágenes basadas en fluorescencia, las moléculas fluorescentes actúan como fuentes internas y, por tanto, el proceso de visualización equivale a la solución de un problema inverso donde la fuente se reconstruye a partir de las medidas tomadas en la superficie del tejido.

Para obtener la distribución espacial de la vida media fluorescente en el interior de un tejido, proponemos una estrategia híbrida, que se basa en la reconstrucción de formas [33, 34, 61] y en un método tipo gradiente de reconstrucción pixel a pixel. La búsqueda simultánea de la forma de los fluoróforos y de sus vidas medias se lleva a cabo mediante un proceso de optimización. En otras palabras, estimamos simultáneamente la distribución de los fluoróforos mediante una estrategia basada en formas, y las vidas medias fluorescentes usando un método tipo gradiente. Nuestros experimentos numéricos validarán la combinación de estos dos métodos.

En lugar del clásico esquema iterativo basado en la reconstrucción pixel a pixel, que suele conducir a un excesivo suavizado de las propiedades ópticas del tejido, una estrategia basada en formas da lugar a fronteras bien definidas y a una mejor estimación de los parámetros ópticos de interés. Esto es así, porque una estrategia de reconstrucción basada en formas conlleva una regularización implícita que reduce la dimensionalidad del problema inverso y, por tanto, ayuda a estabilizar el proceso de reconstrucción.

Nuestro algoritmo utiliza la técnica de conjuntos de nivel (*level sets*) para representar las formas de las regiones del tejido con fluoróforos. La principal ventaja de la técnica de conjuntos de nivel es que nos libera de restricciones topológicas cuando reconstruimos un número desconocido de fluoróforos. Esta técnica permite la separación y agrupamiento automáticos de objetos durante la reconstrucción.

Este capítulo se organizará como sigue. En la Sección 3.2 formalizamos el problema inverso que queremos resolver y exponemos las herramientas fundamentales que hemos usado para ello. En la Sección 3.3 describimos cómo hemos modelado el proceso de fluorescencia en el tejido. En la Sección 3.4 explicamos la técnica con la que hemos reconstruido las imágenes de fluorescencia. La Sección 3.5 resume nuestro algoritmo de reconstrucción. La Sec-

ción 3.6 contiene los experimentos numéricos que validan nuestra estrategia de reconstrucción. Finalmente, la Sección 3.7 son nuestras conclusiones.

3.2. Conceptos generales

En esta sección revisaremos los conceptos básicos que hemos utilizado para la reconstrucción de fuentes fluorescentes. Partiremos con una breve exposición sobre el llamado problema inverso, del que mencionaremos sus definiciones principales, problemas al plantearlos y los métodos más comunes para su regularización. Luego expondremos la técnica de conjuntos de nivel, la cual será de fundamental interés en el desarrollo del capítulo, pues ésta será la herramienta principal para la reconstrucción de fuentes fluorescentes. En esta exposición mencionaremos el uso de conjuntos de nivel para la representación de dos o más regiones. Finalmente, mencionaremos la idea básica para la evolución de formas a partir del cálculo de variaciones.

3.2.1. Problema inverso

El objetivo de recolectar datos es obtener información significativa acerca de un sistema físico o fenómeno de interés. Si los datos medidos dependen, en cierto modo, de las cantidades que queremos determinar, entonces los datos contendrán información sobre dichas cantidades. A partir de los datos que hemos medido, el problema de reconstruir las cantidades que realmente queremos es llamado *problema inverso*. En otras palabras, un problema inverso es aquel en el cual habiendo medido un *efecto*, queremos determinar su *causa* [131].

Los problemas inversos surgen en disciplinas tales como geofísica, astronomía, navegación, e imágenes médicas. De esta breve e incompleta lista, es evidente que el ámbito de aplicación de la teoría del problema inverso es extensa y sus aplicaciones pueden encontrarse en diversos campos. En particular, este trabajo se centra en la formación de imágenes médicas con fluorescencia.

Definiciones

El conjunto de valores que queremos reconstruir se llamará *imagen*, incluso si esos valores no representan una imagen, sino que son simplemente los parámetros que definen al modelo (por ejemplo, el tiempo de vida τ de los fluoróforos). El conjunto de todas las imágenes se llamará *espacio imagen*. Denotaremos a una imagen por \mathbf{p} y al espacio imagen por \mathcal{P} .

Por otra parte, al conjunto de todos los posibles datos o medidas le llamaremos *espacio datos* y lo denotaremos por \mathcal{D} . A los datos los denotaremos por \mathbf{g} . En la práctica, debido al ruido y a las imperfecciones experimentales, nunca somos capaces de hacer mediciones exactas y los *datos* que obtenemos son una aproximación a las cantidades que se medirían en condiciones ideales. En consecuencia, nosotros modelaremos esta situación e introduciremos ruido en los datos y simularemos condiciones no ideales en nuestros experimentos numéricos.

Por lo mencionado, podemos definir el *problema directo* como la aplicación de la imagen a las cantidades que somos capaces de medir, mientras el correspondiente *problema inverso* consistirá en encontrar la imagen original teniendo en cuenta los datos medidos. Denotaremos a la aplicación con \mathbf{A} . Por tanto, el problema directo está definido por la aplicación

$$\begin{aligned}\mathbf{A} : \mathcal{P} &\longrightarrow \mathcal{D} \\ \mathbf{p} &\longmapsto \mathbf{g} = \mathbf{A}\mathbf{p},\end{aligned}\tag{3.1}$$

y el problema inverso está definido por la aplicación

$$\begin{aligned}\mathbf{A}^{-1} : \mathcal{D} &\longrightarrow \mathcal{P} \\ \mathbf{g} &\longmapsto \mathbf{p} = \mathbf{A}^{-1}\mathbf{g}.\end{aligned}\tag{3.2}$$

Aquí hemos supuesto la existencia de \mathbf{A}^{-1} . Las características de la aplicación \mathbf{A} , y por tanto de \mathbf{A}^{-1} , establecerán si un problema inverso está bien puesto o no [96].

Problemas bien puestos y mal puestos

El término "problema mal puesto" apareció a principios del siglo XX, cuando el célebre matemático francés Jacques Hadamard (1865-1963) enunció por vez primera sus condiciones de "problema bien planteado o bien puesto" y "problema mal planteado o mal puesto".

Diremos que un problema inverso está bien puesto si se satisfacen las tres condiciones siguientes:

- Existe solución exacta.
- No hay más que una solución.
- La solución depende continuamente de los datos.

Estas tres condiciones implican que \mathbf{g} está en el rango de \mathbf{A} , que \mathbf{A} es inyectiva y que \mathbf{A}^{-1} existe y es continua en los espacios dados.

En aplicaciones médicas (especialmente imágenes) encontramos una gran variedad de problemas inversos los cuales, generalmente, no cumplen las tres condiciones (a menudo ninguna de ellas en absoluto), lo que significa que están mal planteados. Esto es así porque el espacio de trabajo es muy amplio, los datos disponibles muy escasos y con errores de medición, y en la práctica resulta difícil (o imposible) encontrar el modelo de parámetros que los ajusta correctamente. En otras palabras, la información contenida en los datos empíricos no es suficiente para determinar unívocamente el modelo, de manera que las posibles soluciones que en principio permiten ajustar los datos son virtualmente infinitas. Además, cuando se discretiza el problema para resolverlo numéricamente, el mal planteamiento del problema inverso se refleja en una matriz mal condicionada. Para resolver un problema inverso mal propuesto necesitamos regularizarlo.

Regularización

Regularización significa reemplazar un problema inverso mal puesto por una familia de problemas aproximados bien puestos, los cuales estarán caracterizados por uno o más parámetros de regularización. Al final se escogerá, con un cierto criterio, una de las aproximaciones para que represente la solución del problema inverso mal puesto. La solución presentada, al no ser la verdadera solución del problema inverso mal puesto (generalmente no existe), toma el nombre de “cuasi solución”.

Entre los métodos más frecuentes para regularizar problemas inversos mal puestos tenemos: el método de mínimos cuadrados y el método de Tikhonov.

- El método de mínimos cuadrados busca un estimador $\hat{\mathbf{p}}$ que minimice el funcional

$$\mathcal{J} = \|\mathbf{A}\mathbf{p} - \mathbf{g}\|^2 . \quad (3.3)$$

Se puede demostrar que $\hat{\mathbf{p}}$ es la única solución del sistema

$$\mathbf{A}^* \mathbf{A} \hat{\mathbf{p}} = \mathbf{A}^* \mathbf{g} , \quad (3.4)$$

donde \mathbf{A}^* es el operador adjunto de \mathbf{A} [37].

- El método de Tikhonov busca un \mathbf{p}_α que minimice el funcional de coste modificado

$$\mathcal{J} = \|\mathbf{A}\mathbf{p} - \mathbf{g}\|^2 + \alpha \|\mathbf{p}\|^2 . \quad (3.5)$$

Igualmente, se puede demostrar que \mathbf{p}_α es la única solución del sistema

$$(\mathbf{A}^* \mathbf{A} + \alpha \mathbb{I}) \mathbf{p}_\alpha = \mathbf{A}^* \mathbf{g} , \quad (3.6)$$

donde \mathbb{I} es la matriz identidad y $\alpha > 0$ es el parámetro de regularización [133].

3.2.2. Conjuntos de nivel

El método de conjuntos de nivel ¹ fue originalmente desarrollado por Osher y Sethian para modelar el movimiento de curvas y superficies [102, 103]. Desde entonces, este método ha sido ampliamente utilizado en diferentes áreas de investigación. Ejemplos de ello son las aplicaciones a la mejora de imágenes, crecimiento de cristales, y otros [121].

En 1996, Santosa propuso usar esta técnica para resolver problemas inversos con interfases [118]. En este primer trabajo, presentó como ejemplo la solución de problemas inversos lineales utilizando la técnica de conjuntos de nivel para la representación de las formas. Más tarde, este método fue utilizado por Litman [89] para resolver problemas inversos no lineales. En este trabajo, la evolución de una forma se define calculando la derivada del funcional de coste con respecto a la forma desconocida. La frontera de la forma se mueve en una dirección descendente al funcional de coste correspondiente. El cálculo de la velocidad de la interfase, es decir, las actualizaciones para la función level-set en cada paso, requieren resolver un problema directo y un problema adjunto.

Usualmente, el número de componentes del material de interés en el medio es arbitrario y desconocido. Durante el proceso de reconstrucción, normalmente se necesita modelar cambios topológicos. Los modelos tradicionales que parametrizan la forma S no son adecuados para modelar cambios topológicos puesto que ellos requieren una reparametrización en cada caso. La ventaja de utilizar la técnica de conjuntos de nivel es que los cambios topológicos ocurren automáticamente sin la necesidad de reparametrización [33].

A continuación explicaremos las ideas principales para la representación de formas mediante la técnica de conjuntos de nivel, e introduciremos una ley de evolución como herramienta principal para la reconstrucción de formas.

¹En esta Tesis utilizaremos indistintamente las denominaciones *conjuntos de nivel* y su traducción al inglés *level sets*. En general, hablaremos de métodos o técnicas de conjuntos de nivel, y de funciones level set.

Representación de un material inmerso en el medio

En el método conjuntos de nivel, la forma S de un material dentro de un medio está representada implícitamente por una función level-set que está definida en una dimensión superior. La frontera de la forma coincide con el conjunto de nivel cero de la función level-set, y los valores negativos definen el interior de la forma. La figura 3.1 ilustra esta relación.

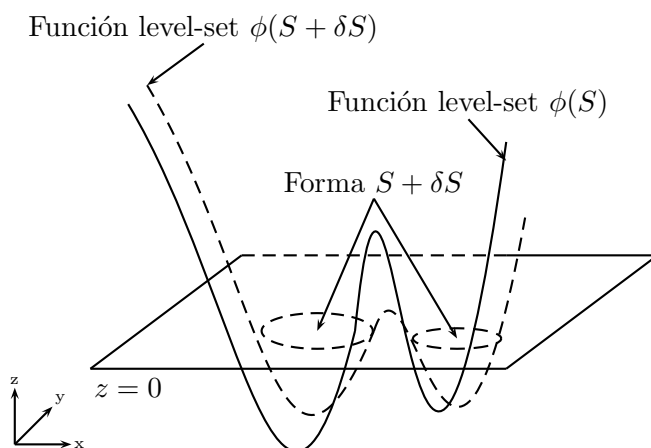


Figura 3.1: La función level-set ϕ define implícitamente la forma S . Una pequeña perturbación $\delta\phi$ modifica la forma S a una nueva forma $S + \delta S$ de manera implícita.

La figura muestra una posible función level-set ϕ en un paso de la evolución de la forma (línea continua), y una posible modificación de esta función level-set (línea discontinua) después de que una actualización $\delta\phi$ haya sido aplicada de acuerdo a un cierto criterio (por ejemplo, la disminución de una función de coste predefinida). Obviamente, la representación implícita de una función level-set no es única, ya que existen infinitas funciones level-set que pueden definir una misma forma S .

Una función level-set ϕ define un coeficiente constante $\Upsilon(\mathbf{r})$ a trozos, que caracteriza el dominio Ω , de la siguiente manera

$$\Upsilon(\mathbf{r}) = \begin{cases} \Upsilon_i & \text{donde } \phi(\mathbf{r}) \leq 0 \\ \Upsilon_e & \text{donde } \phi(\mathbf{r}) > 0. \end{cases} \quad (3.7)$$

La figura 3.2 esquematiza la definición de este parámetro. Υ_i denota el valor del parámetro en el interior de S , y Υ_e denota el valor del parámetro en el

exterior de S . De acuerdo a (3.7), la distribución espacial de Υ está completamente caracterizada por la función level-set ϕ . En consecuencia, escribiremos $\Upsilon = \Upsilon[\phi]$.

A menudo, durante el proceso de reconstrucción, la función level-set se modifica sólo dentro de una banda de ajuste (*narrowband*) $\chi(\mathbf{r})$ que se define alrededor del contorno de S con una anchura determinada (ver figura 3.2).

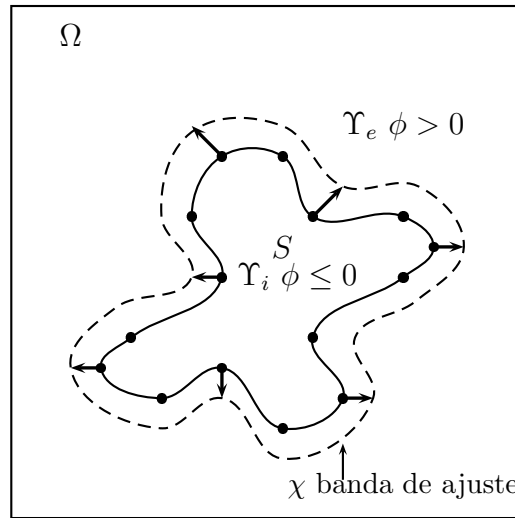


Figura 3.2: La distribución del parámetro Υ está definido por la función level-set ϕ . Banda de ajuste χ en la cual se modifica la función level-set ϕ .

Evolución de la función level set

Un posible enfoque de optimización para el cálculo de la evolución de la función level-set ϕ consiste en minimizar el funcional de coste por mínimos cuadrados (3.3). Formalmente, la evolución de la función level-set ϕ , en un campo de velocidades $v(\mathbf{r})$ está dada para cada punto del dominio (véase [33]). El objetivo es disminuir el funcional de coste $\mathcal{J}(S)$ aplicando un campo de velocidades $v(\mathbf{r})$ en dirección $\hat{n}(\mathbf{r})$, normal a la frontera de la forma. Por lo general, la evolución se lleva a cabo sólo en la banda de ajuste $\chi(\mathbf{r})$ que tiene la forma en su frontera. Obviamente, la componente tangencial de $v(\mathbf{r})$ no contribuye a la deformación de la interfase.

Así pues, definiremos una ley de evolución

$$\frac{d\phi}{d\xi} = f(\mathbf{r}; \xi), \quad (3.8)$$

para la función level-set que describe la interfase entre el tejido y los fluoróforos. El término escalar forzante $f(\mathbf{r}; \xi)$ depende de la posición \mathbf{r} y de la evolución de un tiempo artificial ξ , y se determinará de tal manera que el funcional de coste (3.3) decrezca.

Representación de varios materiales inmersos en el medio

En muchas aplicaciones necesitamos reconstruir la distribución de los parámetros de interés definidos para más de dos posibles valores; por ejemplo, los distintos tiempos de vida fluorescente. En la literatura, las técnicas que utilizan conjuntos de nivel dividen este problema en dos grupos: las técnicas que usan una sola función level-set y las técnicas que usan dos o más funciones level-set.

En las técnicas del primer grupo, las interfases de los distintos materiales se representan por la misma función level-set, pero usando diferentes conjuntos de nivel de esta función. La figura 3.3 ilustra este caso. Esta aproximación

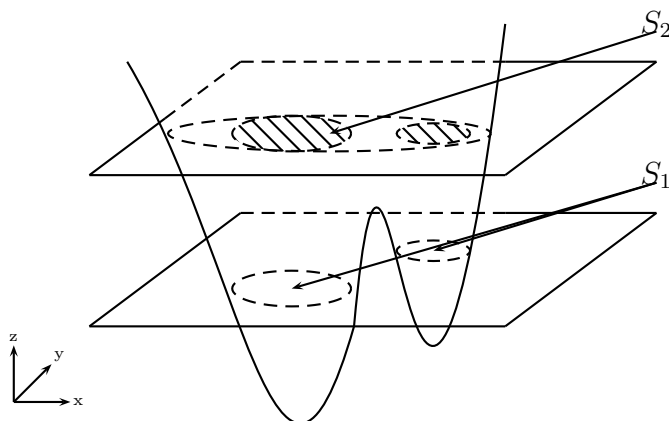


Figura 3.3: Una única función level-set que representa dos materiales

tiene algunas desventajas (véase [89]). En particular, es posible que no existan suficientes funciones level-set que satisfagan las restricciones planteadas (estas técnicas pueden tener restricciones topológicas).

En el segundo grupo, se utilizan varias funciones level-set para representar un dominio compuesto por múltiples regiones (cada función level-set está asociada con un diferente material), como en [123, 154]. La figura 3.4 esquematiza esta aproximación. Debemos tener presente que las distintas funciones level-set pueden solaparse durante el proceso de reconstrucción. Esto plantea problemas ya que físicamente no están bien definidos materiales con múltiples valores. En este caso, se puede introducir restricciones adicionales

en el funcional de coste para minimizar la posibilidad de que estas zonas se solapen. Alternativamente, una aproximación ligeramente distinta que utiliza más de una función level-set ha sido propuesta en [16, 89, 143] para resolver este problema.

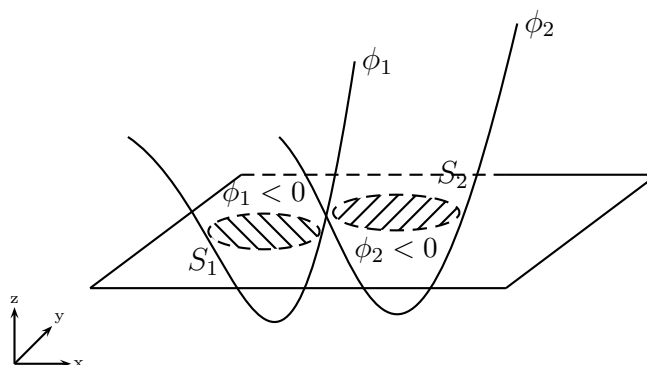


Figura 3.4: Dos funciones level-set que representa dos materiales

3.3. Modelo para la propagación de luz

Para modelar la fluorescencia en el tejido consideraremos las siguientes etapas: (i) propagación de la luz de excitación desde la superficie del tejido hacia su interior, (ii) absorción por fluoróforos, (iii) conversión a fluorescencia, (iv) emisión de la luz fluorescente desde los fluoróforos, y (v) propagación de la luz emitida hasta la superficie del tejido. Además, supondremos que los espectros de absorción y emisión de las moléculas fluorescentes no se solapan. Por lo tanto, los procesos de excitación y emisión tienen lugar en diferentes longitudes de onda que denotaremos por λ_x y $\lambda_m > \lambda_x$, respectivamente.

Utilizaremos para ello ecuaciones de difusión. La ecuación de difusión ha sido ampliamente utilizada en tomografía de óptica difusa para obtener imágenes en tejidos biológicos con varios centímetros de espesor [4], y en particular en el problema inverso en *optical molecular imaging* donde se quiere reconstruir la distribución de fuentes fluorescentes en el interior del tejido [18, 66, 81, 100, 92, 101, 104]. Es una buena aproximación a la ecuación de transporte radiativo (véase, por ejemplo, [6, 36, 108]) que describe la propagación de la luz a través de medios que la absorben y la dispersan, cuando el medio es ópticamente grueso y las fuentes fluorescentes no están cerca de los

detectores ubicados sobre la superficie del tejido, como vimos en el capítulo anterior.

Las ecuaciones de difusión que modelan la propagación de la luz excitada y emitida son

$$\frac{1}{v} \frac{\partial \Phi_x(\mathbf{r}, t)}{\partial t} - D_x \nabla^2 \Phi_x(\mathbf{r}, t) + (\mu_a^x + \mu_a^{x \rightarrow m}) \Phi_x(\mathbf{r}, t) = q(\mathbf{r}, t_0) \quad (3.9)$$

$$\frac{1}{v} \frac{\partial \Phi_m(\mathbf{r}, t)}{\partial t} - D_m \nabla^2 \Phi_m(\mathbf{r}, t) + \mu_a^m \Phi_m(\mathbf{r}, t) = q_{x \rightarrow m}(\mathbf{r}, t). \quad (3.10)$$

En estas ecuaciones, Φ_x y Φ_m son el promedio de las intensidades difusivas correspondientes a la propagación de luz excitada y emitida a longitudes de onda λ_x y λ_m , respectivamente, con velocidad v . Ellas dependen de la posición $\mathbf{r} \in \Omega \subset \mathbb{R}^n$ ($n = 2, 3$) y el tiempo $t \in [0, T]$. Consideramos en este capítulo una geometría en dos dimensiones. En un dominio bidimensional, los coeficientes de difusión, en las longitudes de onda de excitación y emisión, son [109]

$$D_x = \frac{1}{2[(1-g)\mu_s^x + (\mu_a^x + \mu_a^{x \rightarrow m})]}, \quad D_m = \frac{1}{2[(1-g)\mu_s^m + \mu_a^m]}. \quad (3.11)$$

En (3.11), μ_a^x y μ_s^x , y μ_a^m y μ_s^m , representan los coeficientes de absorción y dispersión para las longitudes de onda de excitación y emisión, respectivamente. La absorción debido a los fluoróforos está dada en (3.9)-(3.11) por el coeficiente de absorción del fluoróforo $\mu_a^{x \rightarrow m}$. Todos estos coeficientes dependen de la posición \mathbf{r} aunque no lo hayamos indicado explícitamente en estas ecuaciones. En (3.11), g es el factor de anisotropía y representa el promedio de avance ($g > 0$) o retroceso ($g < 0$) de la dispersión.

Consideramos que el tejido es iluminado en un tiempo t_0 por un pequeño pulso láser sobre un punto \mathbf{r}_s en la frontera. Esto se modela con la expresión del lado derecho de la ecuación (3.9), la cual es igual a

$$q(\mathbf{r}, t_0) = \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_s) \delta(t - t_0). \quad (3.12)$$

En los experimentos numéricos modelaremos el pulso-láser con una distribución Gaussiana, de tal forma que

$$q(\mathbf{r}, t_0) = \left[\frac{1}{\sigma_s \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}_s}{\sigma_s} \right)^2} \right] \left[\frac{1}{\sigma_t \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{t - t_0}{\sigma_t} \right)^2} \right], \quad (3.13)$$

donde $\sigma_s \ll 1$ y $\sigma_t \ll 1$.

La luz de emisión generada en el tiempo t por una molécula fluorescente en la posición \mathbf{r} se modela por el término fuente

$$q_{x \rightarrow m}(\mathbf{r}, t) = \frac{\eta}{\tau(\mathbf{r})} \mu_a^{x \rightarrow m}(\mathbf{r}) \int_0^t e^{-(t-t')/\tau(\mathbf{r})} \Phi_x(\mathbf{r}, t') \, dt'. \quad (3.14)$$

En (3.14), $\tau(\mathbf{r})$ representa la distribución del tiempo de vida. Es el resultado de la convolución de un término exponencial que describe el decrecimiento de la emisión, y el promedio de la intensidad de excitación en función del tiempo t . La emisión estimulada (3.14) es directamente proporcional a la eficiencia cuántica η del fluoróforo, que cuantifica la conversión a fluorescencia, y al coeficiente de absorción del fluoróforo $\mu_a^{x \rightarrow m}(\mathbf{r})$.

Las ecuaciones (3.9)-(3.10) se resuelven con condiciones iniciales y de frontera apropiadas. Para modelar que el flujo total hacia el interior es cero, utilizamos condiciones de frontera tipo Robin

$$\Phi_{x,m}(\mathbf{r}, t) + \frac{\pi}{2} D_{x,m} \frac{\partial \Phi_{x,m}(\mathbf{r}, t)}{\partial \hat{n}} = 0, \quad \mathbf{r} \in \partial\Omega, \quad (3.15)$$

donde \hat{n} es el vector normal exterior a la superficie del tejido $\partial\Omega$. Además, supondremos que para $t = 0$ no existe energía en el medio, con lo cual, las condiciones iniciales son

$$\Phi_{x,m}(\mathbf{r}, 0) = 0 \quad \mathbf{r} \in \Omega. \quad (3.16)$$

Las ecuaciones (3.9)-(3.10) con condiciones (3.15)-(3.16) comprenden una descripción completa del problema directo en tomografía de óptica difusa para la reconstrucción de imágenes fluorescentes.

3.4. Reconstrucción de la fuente fluorescente

Nuestro objetivo es reconstruir la distribución de fluoróforos $\mu_a^{x \rightarrow m}(\mathbf{r})$ y la distribución del tiempo de vida $\tau(\mathbf{r})$ de la fuente fluorescente (3.14) utilizando los datos

$$\tilde{\mathbf{g}}_{jl} = -D_m \frac{\partial \tilde{\Phi}_m}{\partial \hat{n}}, \quad (3.17)$$

tomados en la superficie del tejido en las posiciones \mathbf{r}_l , $l = 1, \dots, \underline{l}$, para la fuente de excitación dada en la ecuación (3.9) con $\mathbf{r}_s = \mathbf{r}_j$, $j = 1, \dots, \underline{j}$. En (3.17), $\tilde{\Phi}_m$ representa el promedio de la intensidad correspondiente a los parámetros “físicamente correctos” $\tilde{\mu}_a^{x \rightarrow m}(\mathbf{r})$ y $\tilde{\tau}(\mathbf{r})$. Representaremos al

conjunto de medidas reales $\{\tilde{\mathbf{g}}_{jl}\}_{l=1,\dots,L}$, para una fuente fija j , por el vector $\tilde{\mathbf{g}}_j$.

El objetivo de averiguar la distribución de fuentes fluorescentes (fluoróforos) en el interior del tejido requiere la reconstrucción de fronteras bien definidas entre los fluoróforos y el medio. Puesto que las técnicas tradicionales de reconstrucción que buscan recuperar la intensidad fluorescente en cada pixel/voxel de la imagen dan lugar a menudo a fronteras muy difuminadas, proponemos un enfoque basado en recuperación de formas utilizando las técnicas de conjuntos de nivel que ya hemos descrito. La reconstrucción basada en la recuperación de formas preserva la nitidez de los bordes y aumenta el contraste de la imagen.

Con nuestra estrategia, la forma desconocida S de la distribución de fluoróforos estará implícitamente representada por una función level-set ϕ suficientemente suave, tal que:

$$\mu_a^{x \rightarrow m}(\mathbf{r}) = \begin{cases} \mu_{a,in}^{x \rightarrow m} & \text{dentro de } S, & \text{donde } \phi(\mathbf{r}) \leq 0, \\ 0 & \text{fuera de } S, & \text{donde } \phi(\mathbf{r}) \gg 0. \end{cases} \quad (3.18)$$

Aquí, $\mu_{a,in}^{x \rightarrow m}$ representa el coeficiente de absorción del fluoróforo, el cual supondremos constante dentro de cada región disconexa. La frontera del fluoróforo, δS , consiste de todos los puntos donde $\phi(\mathbf{r}) = 0$, y la distribución de fluoróforos es distinta a cero en todos los puntos donde $\phi(\mathbf{r}) \leq 0$. Indicaremos la dependencia del parámetro $\mu_a^{x \rightarrow m}$ sobre la función level-set ϕ , por $\mu_a^{x \rightarrow m}[\phi]$.

3.4.1. Reconstrucción del soporte de la fuente fluorescente

Con las definiciones realizadas, podemos formular el problema de reconstruir formas usando conjuntos de nivel como sigue. Suponiendo que las propiedades ópticas del tejido y de los fluoróforos son conocidas, y dado los datos reales $\tilde{\mathbf{g}}_j$ medidos sobre la superficie del tejido, encontrar una función level-set $\hat{\phi}$ tal que usando $\mu_a^{x \rightarrow m}[\hat{\phi}]$ en el modelo (3.9)-(3.10) obtengamos datos

$$\mathbf{g}(\mu_a^{x \rightarrow m}[\hat{\phi}]) = -D_m \frac{\partial \Phi_m}{\partial \hat{n}}, \quad (3.19)$$

que coincidan con los reales. Es decir, que

$$\mathbf{g}_j(\mu_a^{x \rightarrow m}[\hat{\phi}]) \approx \tilde{\mathbf{g}}_j. \quad (3.20)$$

Para resolver este problema seguiremos un esquema iterativo en el que la función level-set, y por tanto la forma asociada S , evoluciona con el tiempo [1, 61]. Introducimos, para ello, un tiempo artificial ξ (relacionado con el paso iterativo del proceso de reconstrucción), y usamos una ley de evolución

$$\frac{d\phi}{d\xi} = f(\mathbf{r}; \xi) \quad (3.21)$$

para la función level-set desconocida ϕ . El propósito de la ley de evolución (3.21) es reducir, y eventualmente minimizar, el funcional de coste de mínimos cuadrados, definido de la siguiente manera

$$\mathcal{J}(\mu_a^{x \rightarrow m}[\phi(\xi)]) = \frac{1}{2} \|\mathcal{R}(\mu_a^{x \rightarrow m}[\phi(\xi)])\|_{\mathcal{D}}^2. \quad (3.22)$$

En (3.22), hemos introducido el operador residuo

$$\mathcal{R}(\mu_a^{x \rightarrow m}[\phi(\xi)]) = \mathbf{g}_j(\mu_a^{x \rightarrow m}[\phi(\xi)]) - \tilde{\mathbf{g}}_j, \quad (3.23)$$

que mide la coincidencia entre los datos reales $\tilde{\mathbf{g}}_j$ y los datos \mathbf{g}_j estimados a partir de $\mu_a^{x \rightarrow m}[\phi]$.

El término forzante $f(\mathbf{r}, \xi)$, desconocido en (3.21), se elige de tal manera que el funcional de coste (3.22) decrezca para un paso de tiempo lo suficientemente pequeño en el algoritmo. En nuestra formulación, el funcional de coste depende del tiempo artificial ξ . Por tanto, diferenciando formalmente $\mathcal{J}(\mu_a^{x \rightarrow m}(\phi(\xi)))$ con respecto al tiempo ξ , y aplicando la regla de la cadena, se obtiene

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{J}}{d\xi} &= \frac{\partial \mathcal{J}}{\partial \mu_a^{x \rightarrow m}} \frac{\partial \mu_a^{x \rightarrow m}}{\partial \phi} \frac{d\phi}{d\xi} \\ &= \left\langle \mathbf{grad}_{\mu} \mathcal{J}, \frac{\partial \mu_a^{x \rightarrow m}}{\partial \phi} \frac{d\phi}{d\xi} \right\rangle_{\mathcal{P}} \\ &= \int_{\Omega} d\mathbf{r} \mathbf{grad}_{\mu} \mathcal{J}(\mathbf{r}; \xi) \mu_{a,in}^{x \rightarrow m} \delta(\phi) f(\mathbf{r}, \xi), \end{aligned} \quad (3.24)$$

donde $\langle, \rangle_{\mathcal{P}}$ representa el producto interno canónico en el espacio imagen \mathcal{P} . Usando esta ecuación, podemos seleccionar una dirección descendente para el funcional de coste tomando

$$f(\mathbf{r}; \xi) = -\mathbf{grad}_{\mu} \mathcal{J}(\mathbf{r}; \xi) \quad \text{para todo } \mathbf{r} \in \Omega. \quad (3.25)$$

Observad que para resolver (3.21), hemos extendido f a todo el dominio. Estrictamente f sólo se deriva, según (3.24), en aquellos puntos donde $\phi(\mathbf{r}) = 0$, i.e., en la frontera S que es donde se anula el argumento de la función δ en el integrando de (3.24). El elegir una “velocidad extendida” $f(\mathbf{r}; \xi)$ tiene la propiedad útil de crear objetos en cualquier punto del dominio. Recomendamos [33] para más detalles sobre otras posibles extensiones de $f(\mathbf{r}; \xi)$.

Método adjunto

El problema ahora es cómo calcular eficientemente la dirección del gradiente de \mathcal{J} respecto de $\mu_a^{x \rightarrow m}$. Una buena manera es hacer uso de la formulación adjunta. Para ello proponemos aquí el siguiente teorema.

Teorema 3.1. *El gradiente de \mathcal{J} con respecto a $\mu_a^{x \rightarrow m}$ en cada tiempo artificial ξ está dado por*

$$\mathbf{grad}_\mu \mathcal{J}(\mathbf{r}; \xi) = \frac{\eta}{\tau(\mathbf{r})} \int_0^T dt W(\mathbf{r}, t) \int_0^t dt' e^{-(t-t')/\tau(\mathbf{r})} \Phi_x(\mathbf{r}, t'), \quad (3.26)$$

donde $\Phi_x(\mathbf{r}, t')$ es la solución de (3.9) con (3.18), y $W(\mathbf{r}, t)$ es la solución de la siguiente ecuación adjunta

$$-\frac{1}{v} \frac{\partial W(\mathbf{r}, t)}{\partial t} - D_m \nabla^2 W(\mathbf{r}, t) + \mu_a^m W(\mathbf{r}, t) = 0, \quad (3.27)$$

$$W(\mathbf{r}, t = T) = 0 \quad (3.28)$$

$$W(\mathbf{r}, t) = \mathcal{R}(\mu_a^{x \rightarrow m}[\phi(\xi)]) \quad \text{donde } \mathbf{r} \in \partial\Omega. \quad (3.29)$$

Demostración

Para demostrar este teorema usaremos una formulación variacional. Si $\Phi_x(\mathbf{r}, t)$ y $\Phi_m(\mathbf{r}, t)$ son soluciones de (3.9) y (3.10), respectivamente, entonces para cualquier par de funciones $Z(\mathbf{r}, t)$ y $W(\mathbf{r}, t)$ se cumple que

$$\begin{aligned} L_1 &= \int_0^T dt \int_\Omega d\mathbf{r} Z(\mathbf{r}, t) \widehat{M}_x \\ &= 0 \end{aligned} \quad (3.30)$$

y que

$$\begin{aligned} L_2 &= \int_0^T dt \int_\Omega d\mathbf{r} W(\mathbf{r}, t) \widehat{M}_m \\ &= 0 \end{aligned} \quad (3.31)$$

donde

$$\widehat{M}_x = \frac{1}{v} \frac{\partial \Phi_x(\mathbf{r}, t)}{\partial t} - D_x \nabla^2 \Phi_x(\mathbf{r}, t) + (\mu_a^x + \mu_a^{x \rightarrow m}) \Phi_x(\mathbf{r}, t) - q(\mathbf{r}, t_0) \quad (3.32)$$

y

$$\widehat{M}_m = \frac{1}{v} \frac{\partial \Phi_m(\mathbf{r}, t)}{\partial t} - D_m \nabla^2 \Phi_m(\mathbf{r}, t) + \mu_a^m \Phi_m(\mathbf{r}, t) - q_{x \rightarrow m}(\mathbf{r}, t). \quad (3.33)$$

Ahora, para determinar el valor del gradiente de \mathcal{J} respecto a $\mu_a^{x \rightarrow m}$, utilizaremos la ayuda del lagrangiano

$$\mathcal{L}(\mu_a^{x \rightarrow m}, \Phi_x, \Phi_m) = \mathcal{J} - L_1 - L_2. \quad (3.34)$$

La derivada de \mathcal{L} es

$$\delta \mathcal{L} = \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \mu_a^{x \rightarrow m}} \delta \mu_a^{x \rightarrow m} - \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \Phi_x} \delta \Phi_x - \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \Phi_m} \delta \Phi_m. \quad (3.35)$$

Antes de continuar, notemos que cuando $\Phi_x(\mathbf{r}, t)$ y $\Phi_m(\mathbf{r}, t)$ son soluciones de (3.9) y (3.10), respectivamente, (3.30) y (3.31) se cumplen, es decir, $L_1 = L_2 = 0$ y, por lo tanto,

$$\mathcal{L} = \mathcal{J}. \quad (3.36)$$

para todo $Z(\mathbf{r}, t)$ y $W(\mathbf{r}, t)$. En particular,

$$\delta \mathcal{L} = \delta \mathcal{J}. \quad (3.37)$$

Por otra parte, si en (3.35) elegimos funciones $Z(\mathbf{r}, t)$ y $W(\mathbf{r}, t)$ de manera que

$$\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \Phi_x} \delta \Phi_x = 0, \quad (3.38)$$

$$\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \Phi_m} \delta \Phi_m = 0. \quad (3.39)$$

tendremos que

$$\delta \mathcal{L} = \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \mu_a^{x \rightarrow m}} \delta \mu_a^{x \rightarrow m}, \quad (3.40)$$

y sustituyendo (3.37) en (3.40) obtendremos que

$$\delta \mathcal{J} = \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \mu_a^{x \rightarrow m}} \delta \mu_a^{x \rightarrow m}. \quad (3.41)$$

Esto significa que la variación del funcional de coste \mathcal{J} será igual a la variación del lagrangiano \mathcal{L} con respecto a $\mu_a^{x \rightarrow m}$, considerando $Z(\mathbf{r}, t)$ y $W(\mathbf{r}, t)$ de manera adecuada. Veamos a continuación las condiciones que deben cumplir $Z(\mathbf{r}, t)$ y $W(\mathbf{r}, t)$ para que (3.38) y (3.39) se cumplan.

Consideremos, en primer lugar, (3.38) y escribamos una aproximación a primer orden, de la siguiente manera

$$\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \Phi_x} \delta \Phi_x = \mathcal{L}(\mu_a^{x \rightarrow m}, \Phi_x + \delta \Phi_x, \Phi_m) - \mathcal{L}(\mu_a^{x \rightarrow m}, \Phi_x, \Phi_m). \quad (3.42)$$

Luego de las operaciones algebraicas respectivas, sobre el lado derecho de (3.42) y dada la linealidad de los operadores, llegamos a la siguiente igualdad

$$\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \Phi_x} \delta \Phi_x = \int_0^T dt \int_{\Omega} d\mathbf{r} Z \left\{ \frac{1}{v} \frac{\partial \delta \Phi_x}{\partial t} - D_x \nabla^2 \delta \Phi_x + (\mu_a^x + \mu_a^{x \rightarrow m}) \delta \Phi_x \right\}. \quad (3.43)$$

Integrando por partes, aplicando el teorema de la divergencia, y utilizando (3.15) y (3.16), en el lado derecho de (3.43), obtenemos que

$$\begin{aligned} & \int_0^T dt \int_{\Omega} d\mathbf{r} Z \left\{ \frac{1}{v} \frac{\partial \delta \Phi_x}{\partial t} - D_x \nabla^2 \delta \Phi_x + (\mu_a^x + \mu_a^{x \rightarrow m}) \delta \Phi_x \right\} = \\ & \int_0^T dt \int_{\Omega} d\mathbf{r} \delta \Phi_x \left\{ -\frac{1}{v} \frac{\partial Z}{\partial t} - D_x \nabla^2 Z + (\mu_a^x + \mu_a^{x \rightarrow m}) Z \right\}, \end{aligned} \quad (3.44)$$

donde hemos impuesto que

$$Z(r, t = T) = 0 \quad \text{en } \Omega \quad \text{y}, \quad Z(r, t) = 0 \quad \text{sobre } \partial \Omega. \quad (3.45)$$

Bajo estas condiciones, sustituyendo (3.44) en (3.43), tendremos que

$$\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \Phi_x} \delta \Phi_x = \int_0^T dt \int_{\Omega} d\mathbf{r} \delta \Phi_x \left\{ -\frac{1}{v} \frac{\partial Z}{\partial t} - D_x \nabla^2 Z + (\mu_a^x + \mu_a^{x \rightarrow m}) Z \right\}. \quad (3.46)$$

Luego, puesto que $\delta \Phi_x \neq 0$, ya que buscamos soluciones distintas a la trivial para (3.38), tendremos que

$$-\frac{1}{v} \frac{\partial Z}{\partial t} - D_x \nabla^2 Z + (\mu_a^x + \mu_a^{x \rightarrow m}) Z = 0. \quad (3.47)$$

Esta es la ecuación adjunta para $\Phi_x(\mathbf{r}, t)$, la cual estará sujeta a las condiciones dadas en (3.45). El signo menos delante de la derivada temporal en (3.47) significa que el tiempo de integración es hacia atrás.

La solución de la ecuación (3.47), sujeta a las condiciones iniciales y de frontera dadas en (3.45), es

$$Z(\mathbf{r}, t) = 0 \quad \text{para todo } \mathbf{r} \in \Omega, \quad \text{and } t \in [0, T]. \quad (3.48)$$

Analicemos, a continuación, (3.39) siguiendo un esquema similar a lo efectuado para (3.38). Empecemos por escribir una aproximación a primer orden para Φ_m de la siguiente manera

$$\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \Phi_m} \delta \Phi_m = \mathcal{L}(\mu_a^{x \rightarrow m}, \Phi_x, \Phi_m + \delta \Phi_m) - \mathcal{L}(\mu_a^{x \rightarrow m}, \Phi_x, \Phi_m). \quad (3.49)$$

Luego de las operaciones algebraicas respectivas, el lado derecho de (3.49) es igual a

$$\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \Phi_m} \delta \Phi_m = \int_0^T dt \int_{\Omega} d\mathbf{r} W \left\{ \frac{1}{v} \frac{\partial \delta \Phi_m}{\partial t} - D_m \nabla^2 \delta \Phi_m + \mu_a^m \delta \Phi_m \right\}. \quad (3.50)$$

Utilizando la integración por partes, la segunda identidad de Green, la definición del funcional de coste y las condiciones dadas en (3.15) y (3.16), tendremos que

$$\begin{aligned} \int_0^T dt \int_{\Omega} d\mathbf{r} W \left\{ \frac{1}{v} \frac{\partial \delta \Phi_m}{\partial t} - D_m \nabla^2 \delta \Phi_m + \mu_a^m \delta \Phi_m \right\} = \\ \int_0^T dt \int_{\Omega} d\mathbf{r} \delta \Phi_m \left\{ -\frac{1}{v} \frac{\partial W}{\partial t} - D_m \nabla^2 W + \mu_a^m W \right\} \end{aligned} \quad (3.51)$$

donde hemos impuesto que

$$W(\mathbf{r}, t = T) = 0 \quad \text{en } \Omega \quad \text{y,} \quad W(\mathbf{r}, t) = \mathcal{R}(\mu_a^{x \rightarrow m}) \quad \text{sobre } \partial \Omega. \quad (3.52)$$

Bajo estas condiciones, sustituyendo (3.51) en (3.50), tendremos que

$$\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \Phi_m} \delta \Phi_m = \int_0^T dt \int_{\Omega} d\mathbf{r} \delta \Phi_m \left\{ -\frac{1}{v} \frac{\partial W}{\partial t} - D_m \nabla^2 W + \mu_a^m W \right\}. \quad (3.53)$$

Luego, puesto que $\delta \Phi_m \neq 0$, ya que buscamos soluciones distintas a la trivial para (3.39), tendremos que

$$-\frac{1}{v} \frac{\partial W}{\partial t} - D_m \nabla^2 W + \mu_a^m W = 0. \quad (3.54)$$

Esta es la ecuación adjunta para $\Phi_m(\mathbf{r}, t)$, la cual estará sujeta a las condiciones dadas en (3.52). El signo menos delante de la derivada temporal en (3.54) significa que el tiempo de integración es hacia atrás.

En resumen, hemos encontrado funciones $Z(\mathbf{r}, t)$ y $W(\mathbf{r}, t)$ que satisfacen (3.38) y (3.39), respectivamente, siempre y cuando $Z(\mathbf{r}, t)$ sea solución (3.47), sujeto a las restricciones dadas por (3.45) y $W(\mathbf{r}, t)$ sea la solución de (3.54), sujeto a las restricciones dadas por (3.52).

Ahora, si seleccionamos $Z(\mathbf{r}, t)$ y $W(\mathbf{r}, t)$ de la manera descrita anteriormente, tendremos que la derivada de \mathcal{L} , ecuación (3.35), es igual a

$$\begin{aligned}\delta\mathcal{L} &= \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial\mu_a^{x\rightarrow m}}\delta\mu_a^{x\rightarrow m} \\ &= \langle \mathbf{grad}_\mu\mathcal{L}, \delta\mu_a^{x\rightarrow m} \rangle_{\mathcal{P}} \\ &= \int_{\Omega} d\mathbf{r} \mathbf{grad}_\mu\mathcal{L} \delta\mu_a^{x\rightarrow m}.\end{aligned}\tag{3.55}$$

Entonces, para determinar el $\mathbf{grad}_\mu\mathcal{L}$ debemos determinar el valor de $\frac{\partial\mathcal{L}}{\partial\mu_a^{x\rightarrow m}}$. A partir de la definición de \mathcal{L} , ecuación (3.34), tendremos que

$$\begin{aligned}\frac{\partial\mathcal{L}}{\partial\mu_a^{x\rightarrow m}} &= \frac{\partial\mathcal{J}}{\partial\mu_a^{x\rightarrow m}} + \frac{\partial L_1}{\partial\mu_a^{x\rightarrow m}} + \frac{\partial L_2}{\partial\mu_a^{x\rightarrow m}} \\ &= \int_{\Omega} d\mathbf{r} \int_0^T dt W \frac{\partial q_{x\rightarrow m}}{\partial\mu_a^{x\rightarrow m}}\end{aligned}\tag{3.56}$$

Utilizando (3.55) y (3.56) podemos concluir que

$$\begin{aligned}\mathbf{grad}_\mu\mathcal{L} &= \int_0^T dt W \frac{\partial q_{x\rightarrow m}}{\partial\mu_a^{x\rightarrow m}} \\ &= \frac{\eta}{\tau(\mathbf{r})} \int_0^T dt W(\mathbf{r}, t) \int_0^t dt' e^{-(t-t')/\tau(\mathbf{r})} \Phi_x(\mathbf{r}, t').\end{aligned}\tag{3.57}$$

Finalmente, dado que se cumplen las condiciones necesarias, considerando Z y W de la manera propuesta, para que se cumpla la igualdad (3.36), es decir, $\mathcal{J} = \mathcal{L}$, tendremos que

$$\mathbf{grad}_\mu\mathcal{J}(\mathbf{r}, \xi) = \frac{\eta}{\tau(\mathbf{r})} \int_0^T dt W(\mathbf{r}, t) \int_0^t dt' e^{-(t-t')/\tau(\mathbf{r})} \Phi_x(\mathbf{r}, t').\tag{3.58}$$

Esto demuestra el teorema propuesto. ■

Con este teorema demostrado, retomamos la discusión anterior para buscar una manera eficiente de resolver el problema de reconstruir la forma de los fluoróforos utilizando técnicas de conjunto de nivel. En (3.21), establecíamos una ley de evolución para la función level-set ϕ , según la cual

$$\frac{d\phi}{d\xi} = f(\mathbf{r}; \xi) . \quad (3.59)$$

A continuación, en (3.25), vimos que la elección

$$f(\mathbf{r}; \xi) = -\mathbf{grad}_\mu \mathcal{J}(\mathbf{r}, \xi) \quad (3.60)$$

garantizaba que el funcional de coste (3.22) decreciera en cada paso de nuestro algoritmo.

Si ahora discretizamos (3.59) con un método de diferencias finitas para el tiempo artificial ξ con un paso de tiempo $\Delta\xi^{(n)} > 0$, se obtiene

$$\frac{\phi(\xi^{(n)} + \Delta\xi) - \phi(\xi^{(n)})}{\Delta\xi^{(n)}} = -\mathbf{grad}_\mu \mathcal{J}(\mathbf{r}, \xi^{(n)}) . \quad (3.61)$$

Por lo que interpretando $\phi^{(n+1)} = \phi(\xi^{(n)} + \Delta\xi^{(n)})$, $\phi^{(n)} = \phi(\xi^{(n)})$ y $\mathbf{grad}_\mu \mathcal{J}^{(n)}(\mathbf{r}) = \mathbf{grad}_\mu \mathcal{J}(\mathbf{r}, \xi^{(n)})$, obtenemos la siguiente regla de iteración

$$\phi^{(n+1)}(\mathbf{r}) = \phi^{(n)}(\mathbf{r}) - \Delta\xi^{(n)} \mathbf{grad}_\mu \mathcal{J}^{(n)}(\mathbf{r}), \quad \phi^{(0)} = \phi_0, \quad (3.62)$$

donde el $\mathbf{grad}_\mu \mathcal{J}^{(n)}(\mathbf{r})$ está dado por el Teorema 3.1.

3.4.2. Reconstrucción del tiempo de vida de la fuente fluorescente

Observemos que, hasta ahora, hemos supuesto conocido $\tau(\mathbf{r})$ en aquellos puntos donde $\mu_a^{x \rightarrow m}(\mathbf{r}) \neq 0$, pero ¿qué sucede si no es así? Es decir, si no conocemos el valor de τ a priori, o existen varios tipos de fluoróforo, cada uno de ellos con distinto valor de τ .

Para responder a esta pregunta proponemos la búsqueda de $\tau(\mathbf{r})$, simultáneamente a la búsqueda de la distribución de fluoróforos $\mu_a^{x \rightarrow m}(\mathbf{r})$. Usaremos el siguiente esquema de actualización

$$\tau^{(n+1)}(\mathbf{r}) = \tau^{(n)}(\mathbf{r}) + \Delta\tau(\mathbf{r}), \quad (3.63)$$

donde $\Delta\tau(\mathbf{r})$ debe garantizar, de igual manera que lo hacía la evolución de la forma de los fluoróforos, que el funcional de coste disminuya. Utilizaremos para ello

$$\Delta\tau(\mathbf{r}) = \alpha \mathbf{grad}_\tau \mathcal{J}(\mathbf{r}), \quad (3.64)$$

donde α es un factor de proporcionalidad que regula el paso. A continuación proponemos el siguiente teorema.

Teorema 3.2. *El gradiente de \mathcal{J} con respecto a τ está dado por*

$$\mathbf{grad}_\tau \mathcal{J}(\mathbf{r}) = -\frac{\eta \mu_a^{x \rightarrow m}(\mathbf{r})}{(\tau^{(n)}(\mathbf{r}))^2} \int_0^T dt W(\mathbf{r}, t) \int_0^t dt' \left(-1 + \frac{t-t'}{\tau^{(n)}(\mathbf{r})} \right) e^{-(t-t')/\tau^{(n)}(\mathbf{r})} \Phi_x(\mathbf{r}, t'), \quad (3.65)$$

donde $\Phi_x(\mathbf{r}, t')$ es la solución de (3.9) considerando (3.18), y $W(\mathbf{r}, t)$ es la solución de (3.27) sujeto a las condiciones (3.28) y (3.29).

Demostración

Consideremos que el soporte de los fluoróforos es conocido, pero que desconocemos sus tiempos de vida. En este caso podemos escribir

$$\begin{aligned} \mathcal{J}(\tau) &= \frac{1}{2} \|\mathcal{R}(\tau)\|^2 \\ &= \frac{1}{2} \langle \mathcal{R}(\tau), \mathcal{R}(\tau) \rangle_{\mathcal{D}}, \end{aligned} \quad (3.66)$$

donde, como antes, \mathcal{R} representa el residuo, esto es, la diferencia entre los datos reales y los proporcionados por el modelo cuando se supone una determinada distribución $\tau(\mathbf{r})$.

Supongamos que el residuo $\mathcal{R}(\tau)$ puede ser desarrollado en serie de Taylor como

$$\mathcal{R}(\tau + \Delta\tau) = \mathcal{R}(\tau) + \mathcal{R}'(\tau)\Delta\tau + O(\|\Delta\tau\|_{\mathcal{P}}^2), \quad (3.67)$$

donde $\|\cdot\|_{\mathcal{P}}$ es la norma en el espacio de las imágenes \mathcal{P} , y $\Delta\tau \in \mathcal{P}$ es una pequeña perturbación. En (3.67), $\mathcal{R}'(\tau)$ es el operador residuo linealizado ². Sustituyendo (3.67) en (3.66), obtenemos la siguiente relación

$$\mathcal{J}(\tau + \Delta\tau) = \mathcal{J}(\tau) + \langle \mathcal{R}'(\tau)^* \mathcal{R}(\tau), \Delta\tau \rangle_{\mathcal{P}} + O(\|\Delta\tau\|_{\mathcal{P}}^2). \quad (3.68)$$

El operador $\mathcal{R}'(\tau)^*$ es el operador adjunto de $\mathcal{R}'(\tau)$ con respecto a los espacios \mathcal{D} y \mathcal{P} . De esta forma deducimos que

$$\mathbf{grad}_\tau \mathcal{J}(\tau) = \mathcal{R}'(\tau)^* \mathcal{R}(\tau) \quad (3.69)$$

proporciona el gradiente de \mathcal{J} respecto de τ .

² $\mathcal{R}'(\tau)$ está estrechamente relacionado con las 'funciones de sensibilidad' de la distribución del parámetro de interés con respecto a los datos.

Siguiendo los pasos realizados en la demostración del Teorema 3.1, pero ahora con respecto a τ llegamos a determinar que

$$\mathbf{grad}_\tau \mathcal{J}(\mathbf{r}) = \int_0^T dt W(\mathbf{r}, t) \frac{\partial q_{x \rightarrow m}}{\partial \tau}. \quad (3.70)$$

Desarrollando la derivada parcial de $q_{x \rightarrow m}$ con respecto a τ , obtenemos (3.65). ■

Observemos que (i) puesto que los soportes de $\mu_a^{x \rightarrow m}$ y τ coinciden, las actualizaciones (3.64) son sólo diferentes de cero en las regiones donde hay los fluoróforos, y (ii) estas actualizaciones no tienen casi coste computacional extra dado que sólo se requiere conocer $\Phi_x(\mathbf{r}, t)$ y $W(\mathbf{r}, t)$ que son parte del cálculo de las actualizaciones de la función level-set ϕ .

Antes de finalizar esta sección queremos hacer notar que en el caso en el que la distribución de fluoróforos, definida por $\mu_a^{x \rightarrow m}(\mathbf{r})$, esté compuesta por una colección arbitraria de subdominios compactos disjuntos (conectados o desconectados) S_p , $p = 1, \dots, \underline{p}$, cada uno con un diferente, pero constante, τ_p en su interior, uno puede regularizar el problema inverso aun más aplicando

$$\Delta \tau_p = \int_{S_p} d\mathbf{r} \Delta \tau(\mathbf{r}), \quad (3.71)$$

en cada subdominio. Este es un caso de interés, puesto que en muchas ocasiones los fluoróforos ocupan regiones muy pequeñas y se puede considerar sus tiempos de vida constante en ellas.

3.5. Algoritmo de reconstrucción

En esta sección describimos las principales características del algoritmo desarrollado para reconstruir la distribución de fluoróforos y el tiempo de vida fluorescente.

Sin pérdida de generalidad y por razones de coste computacional, consideramos un dominio Ω en 2D, específicamente un cuadrado. Este procedimiento puede extenderse a otras geometrías y a \mathbb{R}^3 . Resolvemos las ecuaciones parabólicas de excitación (3.9) y emisión (3.10) usando un esquema de Crank-Nicolson, utilizando diferencias finitas de segundo orden para los operadores espaciales, como hicimos en el capítulo anterior. Aproximamos el valor de las integrales involucradas en nuestros cálculos utilizando la regla del trapecio. Las fuentes en la ecuación de excitación (3.9) que representan un “pulso

láser” sobre $\partial\Omega$, son simuladas utilizando (3.13). Aplicamos un procedimiento similar para resolver la ecuación adjunta (3.27)

Nuestro algoritmo de reconstrucción consiste de dos etapas. Durante la primera etapa aplicamos una estrategia pixel a pixel que minimiza el funcional de coste para conseguir mejoras sucesivas de una distribución inicial de fluoróforos. Durante la segunda etapa *cambiamos* a una estrategia basada en la reconstrucción de formas en donde aplicamos técnicas de conjunto de nivel.

Etapas 1. Reconstrucción pixel a pixel.

1. Consideramos el perfil inicial de fluoróforos $\mu_a^{x \rightarrow m}(\mathbf{r}) = 0$. Activamos la primera fuente $j = 1$.
2. Resolvemos el problema directo (3.9)-(3.10) con condiciones (3.15)-(3.16) para calcular los datos simulados \mathbf{g}_j . En el primer paso del algoritmo, $\mathbf{g}_j = 0$ puesto que inicialmente $\mu_a^{x \rightarrow m}(\mathbf{r}) = 0$ en todo el tejido.
3. Calculamos el residuo $\mathcal{R} = \mathbf{g}_j - \tilde{\mathbf{g}}_j$ y resolvemos el problema adjunto (3.27)-(3.29).
4. Utilizamos las expresiones (3.26) y (3.65) para actualizar las distribuciones de los parámetros $\mu_a^{x \rightarrow m}(\mathbf{r})$ y $\tau(\mathbf{r})$, respectivamente, en cada pixel del dominio.
5. Comprobamos el criterio de parada. Si no se cumple, activamos la siguiente fuente $j = j + 1$ y vamos al paso (2). Nuestro criterio de parada es que el funcional de coste sea cuasi-estacionario.
6. Si se cumple el criterio de parada, guardamos los perfiles reconstruidos y vamos a la siguiente etapa del algoritmo.

Etapas 2. Reconstrucción basada en formas.

1. Reemplazamos los perfiles pixel a pixel conseguidos en la primera etapa por distribuciones constantes a trozos. Para ello, calculamos un valor umbral de $\mu_a^{x \rightarrow m}$ igual a $1/e$ su valor máximo en todo el tejido, e introducimos una función level-set inicial $\phi^{(n)}$, con $n = 0$. La función level-set es positiva en los puntos donde el coeficiente de absorción del fluoróforo es menor y es negativa en los puntos donde el coeficiente es mayor. Asignamos a cada región donde hay fluoróforos el valor conocido de $\mu_a^{x \rightarrow m}$ de los marcadores fluorescentes y los valores medios de $\tau(\mathbf{r})$ sobre cada región. El resultado es una distribución constante a trozos con fronteras bien definidas.

2. Activamos la primera fuente $j = 1$ y resolvemos el problema directo (3.9)-(3.10), con condiciones (3.15)-(3.16), usando la última distribución $\mu_a^{x \rightarrow m}[\phi^{(n)}]$. Esto nos proporciona los datos simulados $\mathbf{g}_j^{(n)}$.
3. Calculamos el residuo $\mathcal{R} = \mathbf{g}_j^{(n)} - \tilde{\mathbf{g}}_j$ y resolvemos el problema adjunto (3.27)-(3.29). La dirección gradiente de $\mathcal{J}(\mu_a^{x \rightarrow m}[\phi^{(n)}])$ está dada por (3.26).
4. Calculamos el término forzante $f^{(n)}(\mathbf{r})$ con (3.25), y aplicamos (3.62) para actualizar la función level-set. Suavizamos $f^{(n)}(\mathbf{r})$ via la ecuación del calor [1]. Los tamaños de paso $\Delta\xi^{(n)}$ dependen de la fuente activada, de forma que las variaciones con cada una de ellas sean similares.
5. Actualizamos los valores de τ en el soporte del fluoróforo. Para este propósito usamos la expresión (3.63) y tomamos como actualización de τ la integral sobre cada subdominio disconexo S_p de $\mu_a^{x \rightarrow m}$. Si durante la evolución el número de fluoróforos varía, asignamos un valor referencial (arbitrario) a cada nuevo subdominio.
6. Revisamos el criterio de parada. Si no se satisface, regresamos al punto (2) con $j = j + 1$ y $n = n + 1$.

3.6. Experimentos numéricos

En los experimentos numéricos que presentamos a continuación hemos considerado una configuración tomográfica en 2D. El experimento consiste de un “tejido” cuadrado de $5 \text{ cm} \times 5 \text{ cm}$ cuyas propiedades ópticas están dadas por los parámetros de dispersión $\tilde{\mu}_s^x = \tilde{\mu}_s^m = 10 \text{ cm}^{-1}$, absorción $\tilde{\mu}_a^x = \tilde{\mu}_a^m = 0,1 \text{ cm}^{-1}$, y factor de anisotropía $g = 0,8$. Usamos únicamente cuatro fuentes para iluminar el tejido. Estas fuentes, que están situadas en el centro de cada uno de los lados del tejido, lo ilumina secuencialmente. Los experimentos fueron realizados considerando fluoróforos de distinto tipo y tamaño, y ubicados en distintos lugares. Los fluoróforos considerados tienen el mismo coeficiente de absorción $\mu_a^{\tilde{x} \rightarrow m} = 0,1 \text{ cm}^{-1}$ con un rendimiento cuántico $\eta = 1$, pero distintos tiempos de vida media. Los tiempos de vida media varían entre $0,5 \text{ ns}$ y 1 ns .

Para modelar la autofluorescencia del tejido biológico añadimos de forma aleatoria fuentes endógenas en cada pixel del tejido usando una variable aleatoria uniforme en el intervalo $[0,0.001]$. Además, introducimos ruido

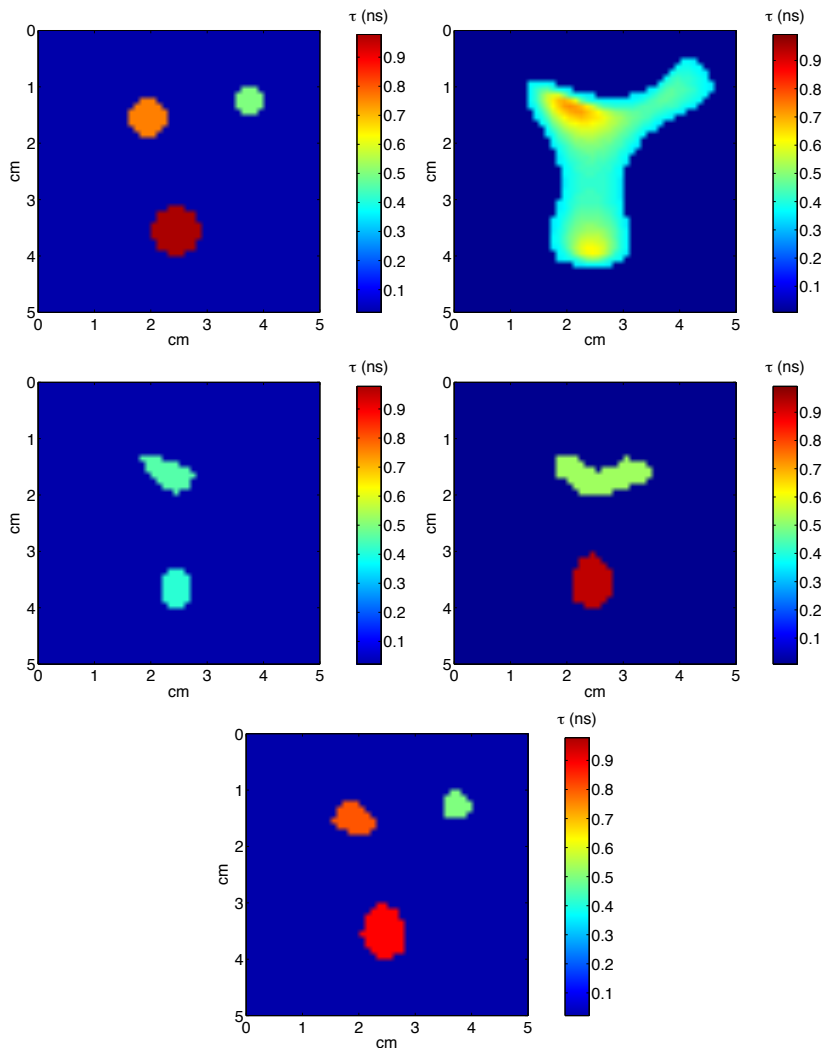


Figura 3.5: Primer experimento numérico: reconstrucción del tiempo de vida de varios objetos. En la fila superior: perfil “real” de los tiempos de vida de los fluoróforos (izquierda), y reconstrucción pixel a pixel al final de la primera etapa del algoritmo (derecha). En la fila del medio: perfil de los tiempos de vida al inicio de la segunda etapa (izquierda), y reconstrucción en la iteración número 13 (derecha) del algoritmo. En la fila de abajo mostramos la reconstrucción al final de nuestro algoritmo.

Gaussiano del 1% directamente en los datos. Todo ello, la autofluorescencia y el ruido Gaussiano, dan lugar a un ruido estimado en los datos de entre el 3% y el 4%. Para cada fuente, registramos la distribución temporal del flujo

de salida en cada una de las fronteras utilizando el modelo de difusión ya explicado. Observamos que, con estos parámetros ópticos, la dispersión en el tejido es significativa por lo que las imágenes directas serían muy borrosas y sería muy difícil extraer información útil de ellas.

Primer experimento

El primer experimento consiste en una reconstrucción de varios objetos. En particular, consiste en tres fluoróforos separados que tienen distintos tiempos de vida media τ , 0,5 ns, 0,75 ns y 1 ns, como se muestra en la imagen superior izquierda de la figura 3.5 donde se representa la distribución de los tiempos de vida en el tejido.

Empezamos el proceso de inversión con un esquema clásico de reconstrucción pixel a pixel. El resultado al final de esta primera etapa del algoritmo se muestra en la imagen superior derecha de la figura 3.5. Parece claro que en esta imagen es difícil (o incluso imposible) estimar la presencia de tres fluoróforos distintos. Podríamos llegar a estimar un valor promedio de la vida media, pero no podríamos saber la vida media de cada uno de los fluoróforos. Es posible, de todas maneras, que otras reconstrucciones pixel a pixel que estén optimizadas (por ejemplo usando más de las cuatro fuentes que utilizamos nosotros) den lugar a unas imágenes mejores que la conseguida con nuestra implementación directa del método adjunto, pero en cualquier caso las imágenes seguirán siendo borrosas y seguirá siendo difícil obtener información clave de ellas.

Para continuar con la segunda etapa reemplazamos esta reconstrucción por un perfil constante a trozos, como muestra la imagen izquierda de la fila central de la figura 3.5. Empezamos la segunda etapa de nuestro método con este perfil y lo evolucionamos como se explicó en la sección anterior. La imagen derecha de la fila central es la reconstrucción a la que se llega después de 13 iteraciones. Observar que uno de los dos objetos se está rompiendo en dos. En las siguientes iteraciones podemos observar cómo cada uno de ellos evoluciona cambiando su posición y valor del tiempo de vida. Al final del proceso, obtenemos una buena estimación del tamaño, posición y tiempo de vida de los fluoróforos, como se observa en la imagen de la fila inferior de la figura.

Es interesante comparar la calidad de nuestra reconstrucción final con la que se consigue con la reconstrucción pixel a pixel (usando nuestra propia implementación) mostrada en la imagen superior derecha de la figura. La estrategia basada en la recuperación de formas no sólo proporciona una clara identificación de los tres fluoróforos, sino que también da una estimación

mucho más precisa de sus tiempos de vida. Esto se debe a que la estrategia basada en reconstrucción de formas incorpora información a priori en lo que se refiere al soporte finito de los fluoróforos, lo que no puede hacerse de forma sencilla en una reconstrucción pixel a pixel.

En la figura 3.6 mostramos la evolución del coste en las dos etapas de nuestro algoritmo. Podemos ver cómo evoluciona de manera decreciente y después de un cierto número de iteraciones llega a ser cuasi-estacionario. El salto que hay entre el final de la primera etapa y el inicio de la segunda, se debe a la sustitución de la reconstrucción pixel a pixel por la distribución constante a trozos con la que iniciamos la segunda etapa.

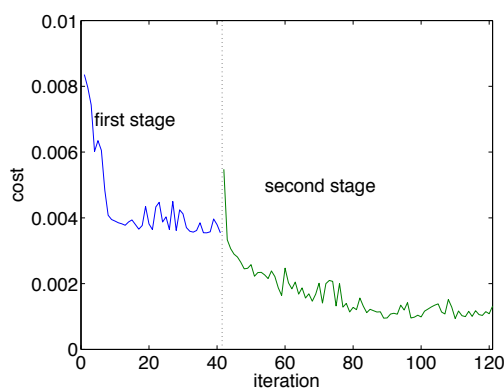


Figura 3.6: Reconstrucción final. Muestra la estimación final, con el algoritmo desarrollado, del tamaño, posición y tiempo de vida media de los fluoróforos.

Segundo experimento

En nuestro segundo experimento queremos recuperar un fluoróforo con forma más compleja. El fluoróforo tiene forma de T y un tiempo de vida $\tau = 0,75$ ns, como se muestra en la imagen izquierda de la fila superior de la figura 3.7.

La reconstrucción al final de la primera etapa (es decir, usando el método pixel a pixel) se muestra en la imagen derecha de la fila superior de la figura. Esta imagen nos proporciona una posible ubicación del fluoróforo y una cierta estimación de su valor de τ , pero no es capaz de definirnos la forma que tiene el fluoróforo debido a la fuerte dispersión de la luz en el interior del tejido. Sin embargo, la reconstrucción basada en formas, que se aplica durante las siguientes iteraciones, da lugar a una clara identificación de las propiedades más importantes del fluoróforo. La imagen de la fila inferior de la figura 3.7

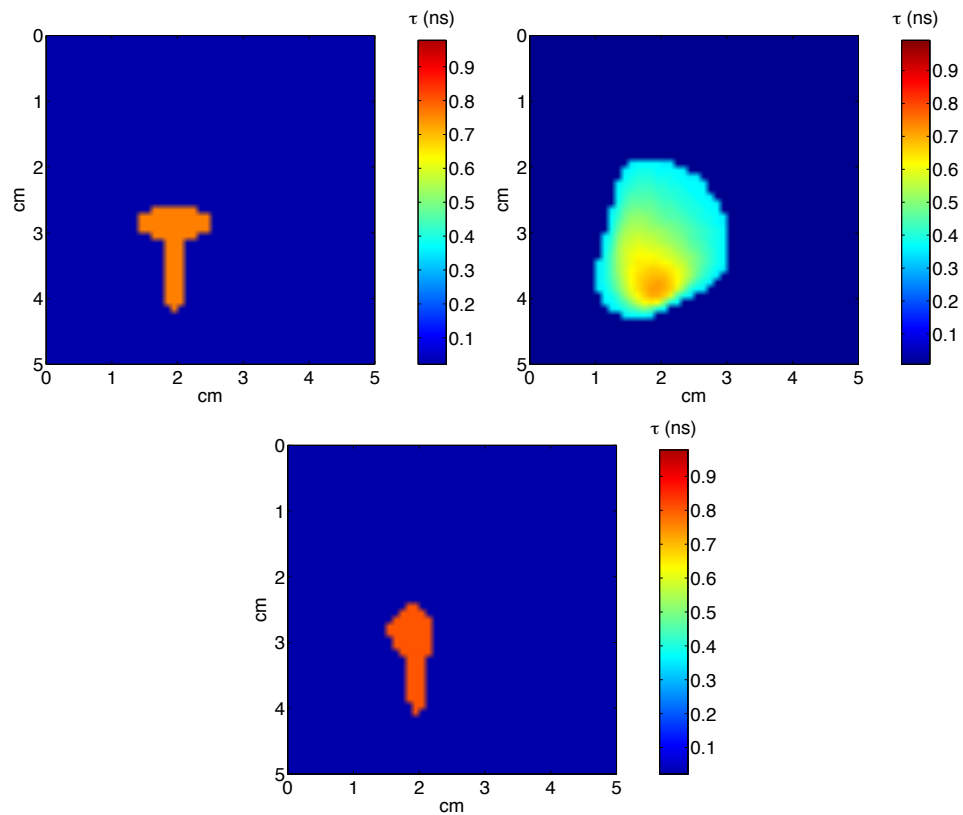


Figura 3.7: Segundo experimento numérico: fluoróforo con forma de T . Fila superior y de izquierda a derecha: perfil “real” del tiempo de vida y reconstrucción pixel a pixel al final de la primera etapa. Fila inferior: reconstrucción al final de nuestro algoritmo.

muestra la posición, forma y tiempo de vida del fluoróforo reconstruido al final del algoritmo.

Tercer experimento

Finalmente, en el tercer experimento nos proponemos investigar la resolución espacial de nuestro método. Para ello consideramos dos fluoróforos pequeños y cercanos el uno del otro con un tiempo de vida media $\tau = 0,75$ ns para ambos. Esto se muestra en la figura izquierda de la fila superior de la figura 3.8.

La reconstrucción al final de la primera etapa (reconstrucción pixel a pixel que se muestra en la imagen derecha de la fila superior) no nos permite detectar la presencia de los dos fluoróforos. Podemos observar que esta recons-

trucción nos proporciona como resultado un sólo fluoróforo grande. Además, el valor de τ no es correcto. Nuevamente, cuando utilizamos el método de conjuntos de nivel en las siguientes iteraciones observamos cómo nuestra técnica es capaz de diferenciar la presencia de los dos fluoróforos y recuperar sus valores de τ . Esto se muestra en la imagen de la fila inferior de la figura 3.8.

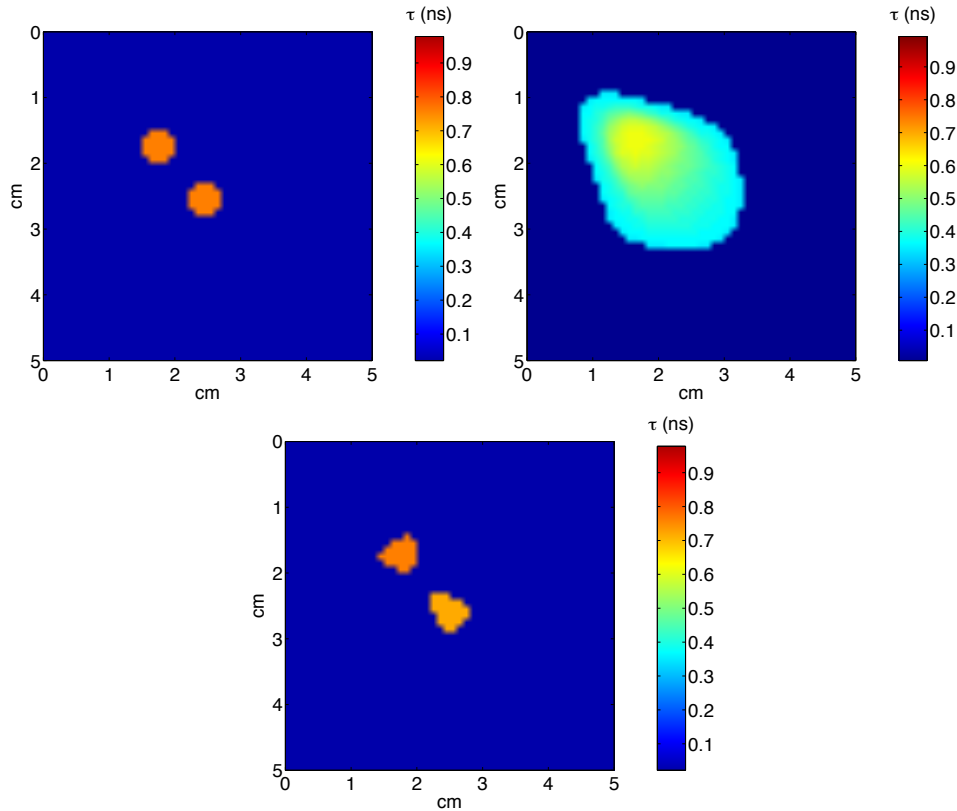


Figura 3.8: Tercer experimento numérico: dos fluoróforos pequeños y cercanos el uno del otro. El tiempo de vida de los dos fluoróforos es $\tau = 0,75$ ns. Fila superior y de izquierda a derecha: perfil “real” del tiempo de vida y reconstrucción pixel a pixel al final de la primera etapa. Fila inferior: reconstrucción al final de nuestro algoritmo.

3.7. Conclusión

En este capítulo hemos presentamos un algoritmo basado en la reconstrucción de formas especialmente diseñado para la tomografía de fluorescencia.

Para ello, hemos derivado el gradiente del funcional de coste respecto de los parámetros relevantes, $\mu_a^{x \rightarrow m}$ y τ , haciendo uso de la formulación adjunta, y hemos aplicado técnicas de conjuntos de nivel para recuperar las formas de los fluoróforos de forma eficiente. La aproximación basada en la recuperación de formas conserva la nitidez de los bordes de los fluoróforos mejorando así el contraste de la imágenes. La técnica de conjuntos de nivel empleada aquí nos libera de restricciones topológicas durante el proceso de reconstrucción. Creemos que los resultados mostrados en este trabajo podrían ser importantes para el diseño de sistemas ópticos para imágenes de tiempo de vida.

Capítulo 4

Conclusiones

En este trabajo hemos desarrollado una nueva técnica matemática de reconstrucción de imágenes especialmente diseñada para el problema de tomografía de fluorescencia. Hemos aplicado técnicas de modelización para describir la propagación de la luz en los tejidos, y la absorción y emisión de la luz fluorescente por parte de los fluoróforos. Asimismo, hemos aplicado técnicas de simulación numérica para resolver las ecuaciones en derivadas parciales resultantes de la modelización, y hemos analizado, mediante experimentos numéricos, la precisión de cada uno de los modelos. Finalmente hemos propuesto una estrategia para resolver el problema inverso que da lugar a las imágenes deseadas. En particular, hemos aplicado técnicas de conjuntos de nivel (level-sets) que permiten la representación implícita de las formas de los fluoróforos que están presentes en el interior del tejido. Además, nuestra estrategia basada en la reconstrucción de formas conlleva una regularización implícita del problema inverso que hay que resolver. Esta regularización estabiliza el proceso de reconstrucción de las imágenes y permiten recuperar información clave de los marcadores fluorescentes.

Luego de estudiar los distintos modelos para el comportamiento de la luz en el tejido: ecuación de transporte radiativo, ecuación de Fokker-Plank y ecuación de difusión, se seleccionó el modelo basado en la ecuación de difusión para el desarrollo del algoritmo. Aunque este modelo tiene límites, claramente establecidos para su aplicación en el capítulo 2 de la tesis, es significativamente menos costoso que el modelo basado en la ecuación de transporte radiativo y que el modelo basado en la ecuación de Fokker-Plank.

Usando, pues, el modelo de difusión estudiamos en el capítulo 3 de la tesis el potencial de nuestra estrategia de reconstrucción de las propiedades de los fluoróforos en tejidos ópticamente gruesos donde la dispersión juega un papel muy importante. Los resultados de nuestro algoritmo numérico muestran que

con él se consiguen imágenes de mayor calidad, incluso en presencia de ruido significativo, que las que proporcionan otros esquemas más clásicos basados en reconstrucciones pixel a pixel. En particular, hemos buscado reconstruir la forma de una o más fuentes fluorescentes (fluoróforos) con un esquema basado en la recuperación de sus interfases, y sus respectivos tiempos de vida media τ aplicando un esquema adjunto para calcular direcciones de descenso de un funcional de coste dado. La forma básica de este algoritmo supone que los parámetros dentro de zonas distintas (fluoróforos) son constantes. Por otra parte hemos visto, que las técnicas clásicas de reconstrucción pixel a pixel que normalmente se usan en estas aplicaciones no son capaces de resolver las interfases de los fluoróforos, y no son capaces de discriminar adecuadamente dos o más fluoróforos cuando están cercanos. Además, proporcionan valores de sus tiempos de vida menos precisos dando lugar a caracterizaciones de las moléculas fluorescentes de peor calidad.

Los ejemplos numéricos presentados en este trabajo demuestran que la técnica desarrollada aquí puede ser una buena herramienta, estable y fiable para la determinación de fluoróforos y sus distintos tiempos de vida media. Esto es de fundamental importancia puesto que la marcación fluorescente constituye una técnica médica y de investigación fundamental en biomedicina para determinar posibles enfermedades o el comportamiento de determinadas células y proteínas.

En cuanto al trabajo futuro, dos son las extensiones inmediatas que quiero abordar. La primera es usar técnicas de reconstrucción de imágenes para evaluar los modelos directos que describen la propagación de luz en los tejidos. Para ello, generaríamos los datos detectados en la superficie del tejido con la ecuación radiativa de transporte (ello simularía los datos reales obtenidos en el laboratorio), y reconstruiríamos las imágenes de interés con el modelo de difusión y con el modelo de Fokker-Planck. El objetivo sería determinar para qué rango de los parámetros ópticos que definen las propiedades de los tejidos, estos dos modelos proporcionan buenas reconstrucciones. La segunda extensión que quiero llevar a cabo sería hacer reconstrucciones en tres dimensiones. Para ello, necesito optimizar aun más los algoritmos numéricos que me proporcionan los datos con los que reconstruir las imágenes.

Capítulo 5

Apéndice I

Derivación de la ecuación de difusión

En este apéndice realizaremos una derivación detallada de la ecuación de difusión en 2D, a partir de la ecuación de transporte radiativo.

Expansión de la ecuación de transporte radiativo en armónicos esféricos

Sea

$$I(\vec{r}, \hat{s}, t) = \sum_{n=0}^{p=1} \sum_{m=-n}^n I_{n,m}(\vec{r}, t) Y_{n,m}(\hat{s}) \quad (5.1)$$

la primera aproximación, por armónicos esféricos, de la ecuación de transporte radiativo (2.1). Desarrollando la serie, la igualdad (5.1) se puede escribir de la siguiente forma

$$I(\vec{r}, \hat{s}, t) = I_{0,0}(\vec{r}, t) Y_{0,0}(\hat{s}) + I_{1,-1}(\vec{r}, t) Y_{1,-1}(\hat{s}) + I_{1,0}(\vec{r}, t) Y_{1,0}(\hat{s}) + I_{1,1}(\vec{r}, t) Y_{1,1}(\hat{s}), \quad (5.2)$$

donde los términos $I_{n,m}$ son los coeficientes de la expansión, el primer sumando

$$I_{0,0}(\vec{r}, t) Y_{0,0}(\hat{s}) \quad (5.3)$$

representa la componente isotrópica y el resto de sumandos

$$I_{1,-1}(\vec{r}, t) Y_{1,-1}(\hat{s}) + I_{1,0}(\vec{r}, t) Y_{1,0}(\hat{s}) + I_{1,1}(\vec{r}, t) Y_{1,1}(\hat{s}) \quad (5.4)$$

representan la componente anisotrópica (no-isotrópica) de la radiación.

Para continuar con la deducción necesitamos la definición de los armónicos esféricos. Los armónicos esféricos son funciones que representan la variación espacial de un conjunto ortogonal¹. Se los representan en términos de funciones trigonométricas y de polinomios de Legendre.

Definición 5.1. *Los armónicos esféricos se definen de la siguiente forma*

$$Y_{n,m}(\hat{s}) = (-1)^m \sqrt{\frac{(2n+1)(n-m)!}{4\pi(n+m)!}} P_{n,m}(\cos(\theta)) e^{im\phi}, \quad (5.5)$$

donde $P_{n,m}$ son los polinomios de Legendre

$$P_{n,m} = \frac{(1-x^2)^{m/2}}{2^n n!} \frac{d^{m+n}}{dx^{m+n}} (x^2-1)^n. \quad (5.6)$$

Propiedades de los armónicos esféricos

■ *Simetría*

$$Y_{n,m}(\hat{s}) = (-1)^m Y_{n,m}^*(\hat{s}). \quad (5.7)$$

Aquí, * representa la conjugación compleja.

■ *Ortogonalidad*

$$\int_{\mathbb{S}^{n-1}} Y_{n,m}(\hat{s}) Y_{n',m'}^*(\hat{s}) ds = \delta_{nn',mm'}. \quad (5.8)$$

Aquí, $\delta_{nn',mm'}$ representa la función delta de Krönecker; la cual es 1 si tanto $n = n'$ y $m = m'$, y 0 para cualquier otro caso. La integral representa el producto interno. Además

$$\hat{s} = (\sin(\theta) \cos(\phi), \sin(\theta) \sin(\phi), \cos(\theta)). \quad (5.9)$$

Observación.

Para la deducción de la ecuación de difusión en 2D, consideraremos que el vector director \hat{s} es

$$\hat{s} = (\cos(\phi), \sin(\phi)), \quad (5.10)$$

es decir, $\theta = \frac{\pi}{2}$.

¹El conjunto ortogonal considerado es el de las soluciones de la ecuación de Laplace cuando esta se expresa en coordenadas esféricas

Proposición 5.1. *La radiación $I(\vec{r}, \hat{s}, t)$, utilizando la aproximación P_1 , se puede escribir de la siguiente manera*

$$I(\vec{r}, \hat{s}, t) = \frac{1}{2\pi} \Phi(\vec{r}, t) + \frac{1}{\pi} \vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s}. \quad (5.11)$$

Demostración

Dividiremos la demostración en dos partes. Primero demostraremos el término isotrópico y luego el término no isotrópico.

- *Término isotrópico*

Mostraremos que

$$I_{0,0}(\vec{r}, t) Y_{0,0}(\hat{s}) = \frac{1}{2\pi} \Phi(\vec{r}, t). \quad (5.12)$$

Por la definición de la intensidad en 3D, ecuación (2.2), podemos definir la intensidad en 2D como:

$$\Phi(\vec{r}, t) = \int_{2\pi} I(\vec{r}, \hat{s}, t) d\hat{s}. \quad (5.13)$$

Luego, si sustituimos la ecuación (5.2) en la ecuación (5.13), tendremos que

$$\begin{aligned} \Phi(\vec{r}, t) = \int_{2\pi} [& I_{0,0}(\vec{r}, t) Y_{0,0}(\hat{s}) + I_{1,-1}(\vec{r}, t) Y_{1,-1}(\hat{s}) + I_{1,0}(\vec{r}, t) Y_{1,0}(\hat{s}) \\ & + I_{1,1}(\vec{r}, t) Y_{1,1}(\hat{s})] d\hat{s}. \end{aligned} \quad (5.14)$$

Antes de continuar, calculemos los armónicos esféricos en 2D. Por la definición de armónicos esféricos, ecuación (5.5), los armónicos esféricos en 2D son:

$$Y_{0,0}(\phi) = \frac{1}{\sqrt{4\pi}}$$

$$Y_{1,-1}(\phi) = \sqrt{\frac{3}{8\pi}} e^{-i\phi}$$

$$Y_{1,0}(\phi) = 0$$

$$Y_{1,1}(\phi) = -\sqrt{\frac{3}{8\pi}} e^{i\phi}.$$

Ahora, utilizando los armónicos esféricos calculados, analicemos cada término del lado derecho de la ecuación (5.14).

El primer término es igual a

$$\begin{aligned}
 \int_{2\pi} I_{0,0}(\vec{r}, t) Y_{0,0}(\phi) d\phi &= \int_0^{2\pi} I_{0,0} \frac{1}{\sqrt{4\pi}} d\phi \\
 &= I_{0,0} \frac{1}{\sqrt{4\pi}} \int_0^{2\pi} d\phi \\
 &= 2\pi I_{0,0} \frac{1}{\sqrt{4\pi}},
 \end{aligned} \tag{5.15}$$

el segundo término es igual a

$$\begin{aligned}
 \int_{2\pi} I_{-1,-1}(\vec{r}, t) Y_{-1,-1}(\phi) d\phi &= \int_0^{2\pi} I_{-1,-1}(\vec{r}, t) \sqrt{\frac{3}{8\pi}} e^{-i\phi} d\phi \\
 &= I_{-1,-1}(\vec{r}, t) \int_0^{2\pi} \sqrt{\frac{3}{8\pi}} e^{-i\phi} d\phi \\
 &= 0,
 \end{aligned} \tag{5.16}$$

el tercer término es igual a

$$\begin{aligned}
 \int_{2\pi} I_{1,0}(\vec{r}, t) Y_{1,0}(\phi) d\phi &= \int_0^{2\pi} I_{1,0}(\vec{r}, t) 0 d\phi \\
 &= 0
 \end{aligned} \tag{5.17}$$

y el cuarto término es igual a

$$\begin{aligned}
 \int_{2\pi} I_{1,1}(\vec{r}, t) Y_{1,1}(\phi) d\phi &= - \int_0^{2\pi} I_{1,1}(\vec{r}, t) \sqrt{\frac{3}{8\pi}} e^{i\phi} d\phi \\
 &= 0.
 \end{aligned} \tag{5.18}$$

Sustituyendo las igualdades (5.15), (5.16), (5.17) y (5.18) en la ecuación (5.14), obtenemos que

$$\Phi(\vec{r}, t) = 2\pi I_{0,0} \frac{1}{\sqrt{4\pi}} + 0 + 0 + 0, \tag{5.19}$$

es decir,

$$I_{0,0}(\vec{r}, t) \frac{1}{\sqrt{4\pi}} = \frac{1}{2\pi} \Phi(\vec{r}, t), \tag{5.20}$$

pero dado que por la definición de armónicos esféricos sabemos que

$$Y_{0,0}(\hat{s}) = \frac{1}{\sqrt{4\pi}}, \quad (5.21)$$

podemos escribir la ecuación (5.20) de la siguiente manera

$$I_{0,0}(\vec{r}, t)Y_{0,0}(\hat{s}) = \frac{1}{2\pi}\Phi(\vec{r}, t). \quad (5.22)$$

■ *Término no isotrópico*

Mostraremos que

$$\sum_{m=-1}^1 I_{1,m}(\vec{r}, t)Y_{1,m}(\hat{s}) = \frac{1}{\pi}\vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s}. \quad (5.23)$$

Por la definición de flujo en 3D, ecuación (2.3), podemos definir el flujo en 2D como

$$\vec{J}(\vec{r}, t) = \int_{2\pi} \hat{s}I(\vec{r}, \hat{s}, t)d\hat{s}. \quad (5.24)$$

Antes de continuar expresemos el vector director \hat{s} en función de los armónicos esféricos, este será igual a

$$\begin{aligned} \hat{s} &= (\cos(\phi), \sin(\theta)) \\ &= \left(\sqrt{\frac{2\pi}{3}}[Y_{1,-1}(\phi) - Y_{1,1}(\phi)], \sqrt{\frac{2\pi}{3}}[i(Y_{1,-1}(\phi) + Y_{1,1}(\phi))] \right) \\ &= \sqrt{\frac{2\pi}{3}}(Y_{1,-1}(\phi) - Y_{1,1}(\phi), i(Y_{1,-1}(\phi) + Y_{1,1}(\phi))). \end{aligned} \quad (5.25)$$

Utilizando la igualdad dada en (5.25), podemos escribir la ecuación (5.24) de la siguiente manera

$$\vec{J}(\vec{r}, t) = \sqrt{\frac{2\pi}{3}} \int_{2\pi} [(Y_{1,-1}(\phi) - Y_{1,1}(\phi)), i(Y_{1,-1}(\phi) + Y_{1,1}(\phi))] I(\vec{r}, \hat{s}, t)d\hat{s}. \quad (5.26)$$

Analicemos a continuación cada uno de las componentes de la ecuación vectorial (5.26), para ello definamos la primera componente como

$$J_x(\vec{r}, t) = \sqrt{\frac{2\pi}{3}} \int_{2\pi} [(Y_{1,-1}(\phi) - Y_{1,1}(\phi))] I(\vec{r}, \hat{s}, t)d\hat{s}. \quad (5.27)$$

Entonces, si sustituimos la ecuación (5.2) en la ecuación (5.27), tendremos que

$$\begin{aligned}
J_x(\vec{r}, t) &= \sqrt{\frac{2\pi}{3}} \int_{2\pi} [(Y_{1,-1}(\phi) - Y_{1,1}(\phi))] (I_{0,0}(\vec{r}, t) Y_{0,0}(\hat{s}) \\
&\quad + I_{1,-1}(\vec{r}, t) Y_{1,-1}(\hat{s}) + I_{1,0}(\vec{r}, t) Y_{1,0}(\hat{s}) + I_{1,1}(\vec{r}, t) Y_{1,1}(\hat{s})) d\hat{s} \\
&= \sqrt{\frac{2\pi}{3}} \int_{2\pi} (I_{0,0}(\vec{r}, t) [Y_{1,-1}(\phi) Y_{0,0}(\phi) - Y_{1,1}(\phi) Y_{0,0}(\phi)] \\
&\quad + I_{1,-1}(\vec{r}, t) [Y_{1,-1}(\phi) Y_{1,-1}(\phi) - Y_{1,1}(\phi) Y_{1,-1}(\phi)] \\
&\quad + I_{1,0}(\vec{r}, t) [Y_{1,-1}(\phi) Y_{1,0}(\phi) - Y_{1,1}(\phi) Y_{1,0}(\phi)] \\
&\quad + I_{1,1}(\vec{r}, t) [Y_{1,-1}(\phi) Y_{1,1}(\phi) - Y_{1,1}(\phi) Y_{1,1}(\phi)]) d\phi \\
&= \sqrt{\frac{2\pi}{3}} \left(I_{0,0}(\vec{r}, t) \int_{2\pi} [Y_{1,-1}(\phi) Y_{0,0}(\phi) - Y_{1,1}(\phi) Y_{0,0}(\phi)] d\phi \right. \\
&\quad + I_{1,-1}(\vec{r}, t) \int_{2\pi} [Y_{1,-1}(\phi) Y_{1,-1}(\phi) - Y_{1,1}(\phi) Y_{1,-1}(\phi)] d\phi \\
&\quad + I_{1,0}(\vec{r}, t) \int_{2\pi} [Y_{1,-1}(\phi) Y_{1,0}(\phi) - Y_{1,1}(\phi) Y_{1,0}(\phi)] d\phi \\
&\quad \left. + I_{1,1}(\vec{r}, t) \int_{2\pi} [Y_{1,-1}(\phi) Y_{1,1}(\phi) - Y_{1,1}(\phi) Y_{1,1}(\phi)] d\phi \right). \tag{5.28}
\end{aligned}$$

Ahora, por las propiedades de simetría (5.7) y ortogonalidad (5.8) sabemos que

$$\int_{2\pi} Y_{1,-1}(\phi) Y_{0,0}(\phi) d\phi = \int_{2\pi} Y_{1,1}(\phi) Y_{0,0}(\phi) d\phi = \int_{2\pi} Y_{1,-1}(\phi) Y_{1,-1}(\phi) d\phi = 0, \tag{5.29}$$

$$\int_{2\pi} Y_{1,-1}(\phi) Y_{1,0}(\phi) d\phi = \int_{2\pi} Y_{1,1}(\phi) Y_{1,0}(\phi) d\phi = \int_{2\pi} Y_{1,-1}(\phi) Y_{1,1}(\phi) d\phi = 0, \tag{5.30}$$

$$\int_{2\pi} Y_{1,1}(\phi) Y_{1,-1}(\phi) d\phi = -\frac{3}{4} \tag{5.31}$$

y que

$$\int_{2\pi} Y_{1,-1}(\phi) Y_{1,1}(\phi) d\phi = -\frac{3}{4}. \tag{5.32}$$

Sustituyendo las igualdades (5.29), (5.30), (5.31) y (5.32) en (5.28), tendremos que

$$J_x(\vec{r}, t) = \frac{3}{4} \sqrt{\frac{2\pi}{3}} [I_{1,-1}(\vec{r}, t) - I_{1,1}(\vec{r}, t)]. \tag{5.33}$$

Para la segunda componente de la ecuación vectorial (5.26) definida como

$$J_y(\vec{r}, t) = \sqrt{\frac{2\pi}{3}} \int_{2\pi} i [(Y_{1,-1}(\phi) + Y_{1,1}(\phi))] I(\vec{r}, \hat{s}, t) d\hat{s}, \quad (5.34)$$

si efectuamos un análisis similar al realizado para la componente J_x , obtendremos que

$$J_y = -\frac{3}{4} \sqrt{\frac{2\pi}{3}} [I_{1,-1}(\vec{r}, t) + I_{1,1}(\vec{r}, t)]. \quad (5.35)$$

Entonces, por las igualdades (5.33) y (5.35) podemos escribir la ecuación vectorial (5.26) de la siguiente forma

$$\vec{J}(\vec{r}, t) = \frac{3}{4} \sqrt{\frac{2\pi}{3}} [I_{1,-1}(\vec{r}, t) - I_{1,1}(\vec{r}, t); -i(I_{1,-1}(\vec{r}, t) + I_{1,1}(\vec{r}, t))]. \quad (5.36)$$

A continuación veamos a que es igual el producto escalar

$$\vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s}. \quad (5.37)$$

Utilizando la definición para $\vec{J}(\vec{r}, t)$ dada por (5.36) y la definición para \hat{s} dada en (5.25), realizando las operaciones algebraicas correspondientes, podemos decir que

$$\vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s} = \pi [I_{1,-1}(\vec{r}, t) Y_{1,-1}(\phi) + I_{1,1}(\vec{r}, t) Y_{1,1}(\phi)]. \quad (5.38)$$

Finalmente, utilizando el hecho de que $Y_{1,0}(\phi) = 0$, podemos decir que

$$I_{1,0}(\vec{r}, t) Y_{1,0}(\phi) = 0, \quad (5.39)$$

y escribir la igualdad (5.38) de la siguiente manera

$$\vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s} = \pi [I_{1,-1}(\vec{r}, t) Y_{1,-1}(\phi) + I_{1,0}(\vec{r}, t) Y_{1,0}(\phi) + I_{1,1}(\vec{r}, t) Y_{1,1}(\phi)], \quad (5.40)$$

o de forma equivalente

$$\sum_{m=-1}^1 I_{1,m}(\vec{r}, t) Y_{1,m}(\hat{s}) = \frac{1}{\pi} \vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s}. \quad (5.41)$$

■

Proposición 5.2. *Sea*

$$\frac{\partial \Phi(\vec{r}, t)}{c \partial t} + \nabla \cdot \vec{J}(\vec{r}, t) + \mu_a \Phi(\vec{r}, t) = S(\vec{r}, t) \quad (5.42)$$

la ecuación diferencial escalar obtenida a partir de la ecuación de transporte radiativo.

Demostración

La demostración se basará en integrar con respecto a ϕ , en el intervalo $[0, 2\pi]$, la ecuación de transporte radiativo de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} \int_{2\pi} \left[\frac{1}{c} \frac{\partial I(\vec{r}, \hat{s}, t)}{\partial t} \right] d\phi &= - \int_{2\pi} [\hat{s} \cdot \nabla I(\vec{r}, \hat{s}, t)] d\phi - \int_{2\pi} [\mu_t I(\vec{r}, \hat{s}, t)] d\phi \\ &+ \int_{2\pi} \left[\mu_s \int_{2\pi} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') I(\vec{r}, \hat{s}, t) d\hat{s}' \right] d\phi + \int_{2\pi} [q(\vec{r}, \hat{s}, t)] d\phi. \end{aligned} \quad (5.43)$$

A continuación, analizaremos cada uno de los términos de la ecuación (5.43):

- Sea

$$\int_{2\pi} \left[\frac{1}{c} \frac{\partial I(\vec{r}, \hat{s}, t)}{\partial t} \right] d\phi \quad (5.44)$$

el primer término de la ecuación (5.43). Si sustituimos la proposición 5.1 en (5.43) tendremos que

$$\begin{aligned} \int_{2\pi} \left[\frac{1}{c} \frac{\partial I(\vec{r}, \hat{s}, t)}{\partial t} \right] d\phi &= \frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} \int_{2\pi} \left[\frac{1}{2\pi} \Phi(\vec{r}, t) + \frac{1}{\pi} \vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s} \right] d\phi \\ &= \frac{\partial}{c \partial t} \left[\int_{2\pi} \frac{1}{2\pi} \Phi(\vec{r}, t) d\phi + \int_{2\pi} \frac{1}{\pi} (\vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s}) d\phi \right] \\ &= \frac{\partial}{c \partial t} \left[\frac{1}{2\pi} \Phi(\vec{r}, t) 2\pi + 0 \right] \\ &= \frac{\partial \Phi(\vec{r}, t)}{c \partial t}. \end{aligned} \quad (5.45)$$

En resumen,

$$\int_{2\pi} \left[\frac{1}{c} \frac{\partial I(\vec{r}, \hat{s}, t)}{\partial t} \right] d\phi = \frac{\partial \Phi(\vec{r}, t)}{c \partial t}. \quad (5.46)$$

Observación.

$$\int_{2\pi} \frac{1}{\pi} (\vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s}) d\phi = 0. \quad (5.47)$$

A continuación su justificación:

$$\begin{aligned} \int_{2\pi} \frac{1}{\pi} (\vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s}) d\phi &= \int_0^{2\pi} \sum_{m=-1}^1 I_{1,m}(\vec{r}, t) Y_{1,m}(\phi) d\phi \\ &= \int_0^{2\pi} [I_{1,-1}(\vec{r}, t) Y_{1,-1}(\phi) + I_{1,0}(\vec{r}, t) Y_{1,0}(\phi) + I_{1,1}(\vec{r}, t) Y_{1,1}(\phi)] d\phi \\ &= I_{1,-1}(\vec{r}, t) \int_0^{2\pi} Y_{1,-1}(\phi) d\phi + 0 + I_{1,1}(\vec{r}, t) \int_0^{2\pi} Y_{1,1}(\phi) d\phi \\ &= I_{1,-1}(\vec{r}, t) \int_0^{2\pi} \sqrt{\frac{3}{8\pi}} e^{-i\phi} d\phi + 0 - I_{1,1}(\vec{r}, t) \int_0^{2\pi} \sqrt{\frac{3}{8\pi}} e^{i\phi} d\phi \\ &= \sqrt{\frac{3}{8\pi}} I_{1,-1}(\vec{r}, t) (\sin(\phi) - i \cos(\phi)) \Big|_0^{2\pi} - \sqrt{\frac{3}{8\pi}} I_{1,1}(\vec{r}, t) (\sin(\phi) + i \cos(\phi)) \Big|_0^{2\pi} \\ &= 0 \end{aligned}$$

■ Sea

$$\int_{2\pi} [\hat{s} \cdot \nabla I(\vec{r}, \hat{s}, t)] d\phi \quad (5.48)$$

el segundo término de la ecuación (5.43).

En la presente deducción necesitamos tener presente la siguiente identidad vectorial

$$\nabla \cdot (\hat{s} I) = I \nabla \cdot \hat{s} + \hat{s} \cdot \nabla I, \quad (5.49)$$

donde $\nabla \cdot \hat{s} = 0$.

Si sustituimos la identidad (5.49) en (5.48) tendremos que

$$\begin{aligned} \int_{2\pi} \hat{s} \cdot \nabla I(\vec{r}, \hat{s}, t) &= \int_{2\pi} \nabla \cdot [\hat{s} I(\vec{r}, \hat{s}, t)] d\phi \\ &= \nabla \cdot \int_{2\pi} [\hat{s} I(\vec{r}, \hat{s}, t)] d\phi, \end{aligned}$$

es decir,

$$\int_{2\pi} \hat{s} \cdot \nabla I(\vec{r}, \hat{s}, t) = \nabla \cdot \int_{2\pi} [\hat{s} I(\vec{r}, \hat{s}, t)] d\phi. \quad (5.50)$$

Ahora si sustituimos la definición de flujo en 2D dado por la ecuación (5.24) en la ecuación (5.50), tendremos que

$$\int_{2\pi} \hat{s} \cdot \nabla I(\vec{r}, \hat{s}, t) = \nabla \cdot \vec{J}(\vec{r}, t). \quad (5.51)$$

■ Sea

$$\int_{2\pi} [\mu_t I(\vec{r}, \hat{s}, t)] d\phi \quad (5.52)$$

el tercer término de la ecuación (5.43). Por la definición de intensidad en 2D dada por la ecuación (5.13), podemos decir que

$$\begin{aligned} \int_{2\pi} [\mu_t I(\vec{r}, \hat{s}, t)] d\phi &= \mu_t \int_{2\pi} [I(\vec{r}, \hat{s}, t)] d\phi \\ &= \mu_t \Phi(\vec{r}, t). \end{aligned} \quad (5.53)$$

■ Sea

$$\int_{2\pi} \left[\mu_s \int_{2\pi} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') I(\vec{r}, \hat{s}, t) d\hat{s}' \right] d\phi \quad (5.54)$$

el cuarto término de la ecuación (5.43). Si sustituimos la proposición 5.1 en (5.54), tendremos que

$$\begin{aligned} \int_{2\pi} \left[\mu_s \int_{2\pi} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') I(\vec{r}, \hat{s}, t) d\hat{s}' \right] d\phi &= \mu_s \int_{2\pi} \left[\int_{2\pi} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') \left[\frac{1}{2\pi} \Phi(\vec{r}, t) \right. \right. \\ &\quad \left. \left. + \frac{1}{\pi} \vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s} \right] d\hat{s}' \right] d\hat{s} \\ &= \frac{\mu_s}{2\pi} \int_{2\pi} \left[\int_{2\pi} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') \Phi(\vec{r}, t) d\hat{s}' \right] d\hat{s} + \frac{\mu_s}{\pi} \int_{2\pi} \left[\int_{2\pi} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') (\vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s}) d\hat{s}' \right] d\hat{s} \\ &= \frac{\mu_s}{2\pi} \Phi(\vec{r}, t) \int_{2\pi} \left[\int_{2\pi} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') d\hat{s}' \right] d\hat{s} + \frac{\mu_s}{\pi} \int_{2\pi} \left[\int_{2\pi} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') (\vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s}) d\hat{s}' \right] d\hat{s}. \end{aligned}$$

En resumen,

$$\begin{aligned} \mu_s \int_{2\pi} \left[\int_{2\pi} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') I(\vec{r}, \hat{s}, t) d\hat{s}' \right] d\hat{s} &= \frac{\mu_s}{2\pi} \Phi(\vec{r}, t) \int_{2\pi} \left[\int_{2\pi} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') d\hat{s}' \right] d\hat{s} \\ &\quad + \frac{\mu_s}{\pi} \int_{2\pi} \left[\int_{2\pi} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') (\vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s}) d\hat{s}' \right] d\hat{s}. \end{aligned} \quad (5.55)$$

Por otra parte, utilizando la definición de la función de fase, ecuación (1.6), la cual nos dice que

$$\int_{2\pi} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') ds = 1,$$

podemos decir que el primer término del lado derecho de la ecuación (5.55) es

$$\begin{aligned} \frac{\mu_s}{2\pi} \Phi(\vec{r}, t) \int_{2\pi} \left[\int_{2\pi} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') d\hat{s}' \right] d\hat{s} &= \frac{\mu_s}{2\pi} \Phi(\vec{r}, t) \int_{2\pi} 1 d\hat{s} \\ &= \frac{\mu_s}{2\pi} \Phi(\vec{r}, t) 2\pi \\ &= \mu_s \Phi(\vec{r}, t), \end{aligned} \quad (5.56)$$

y que el segundo término es

$$\begin{aligned} \frac{\mu_s}{\pi} \int_{2\pi} \left[\int_{2\pi} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') (\vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s}) d\hat{s}' \right] d\hat{s} &= \frac{\mu_s}{\pi} \int_{2\pi} \left[\int_{2\pi} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') |\vec{J}(\vec{r}, t)| |\hat{s}| \cos(\phi) d\phi' \right] d\phi \\ &= |\vec{J}(\vec{r}, t)| |\hat{s}| \frac{\mu_s}{\pi} \int_{2\pi} \left[\int_{2\pi} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') \cos(\phi) d\phi' \right] d\phi \\ &= |\vec{J}(\vec{r}, t)| |\hat{s}| \frac{\mu_s}{\pi} \int_{2\pi} \left[\int_{2\pi} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') d\phi' \right] \cos(\phi) d\phi \\ &= |\vec{J}(\vec{r}, t)| |\hat{s}| \frac{\mu_s}{\pi} \int_0^{2\pi} (1) \cos(\phi) d\phi \\ &= 0. \end{aligned} \quad (5.57)$$

Finalmente, si reemplazamos los resultados obtenidos en (5.56) y (5.57) en (5.55), tendremos que

$$\mu_s \int_{2\pi} \left[\int_{2\pi} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') I(\vec{r}, \hat{s}, t) d\hat{s}' \right] d\hat{s} = \mu_s \Phi(\vec{r}, t). \quad (5.58)$$

■ Sea

$$\int_{2\pi} [q(\vec{r}, \hat{s}, t)] d\phi. \quad (5.59)$$

el quinto término de la ecuación (5.43). Consideraremos que la fuente

q es isotrópica, es decir, es independiente de la dirección \hat{s} , por lo tanto

$$\begin{aligned}\int_{2\pi} [q(\vec{r}, \hat{s}, t)] d\phi &= \int_{2\pi} \frac{q(\vec{r}, t)}{2\pi} d\phi \\ &= \frac{q(\vec{r}, t)}{2\pi} \int_0^{2\pi} d\phi \\ &= \frac{q(\vec{r}, t)}{2\pi} 2\pi \\ &= q(\vec{r}, t).\end{aligned}$$

En resumen,

$$\int_{2\pi} [q(\vec{r}, \hat{s}, t)] d\phi = q(\vec{r}, t). \quad (5.60)$$

Para finalizar, si reemplazamos las ecuaciones (5.46), (5.51), (5.53), (5.58) y (5.60) en la ecuación (5.43) obtenemos que

$$\frac{\partial \Phi(\vec{r}, t)}{c \partial t} = -\nabla \cdot \vec{J}(\vec{r}, t) - \mu_t \Phi(\vec{r}, t) + \mu_s \Phi(\vec{r}, t) + q(\vec{r}, t), \quad (5.61)$$

o

$$\frac{\partial \Phi(\vec{r}, t)}{c \partial t} + \nabla \cdot \vec{J}(\vec{r}, t) + \mu_a \Phi(\vec{r}, t) = q(\vec{r}, t). \quad (5.62)$$

■

Proposición 5.3. *Sea*

$$\frac{\partial \vec{J}(\vec{r}, t)}{c \partial t} + (\mu_a + \mu'_s) \vec{J}(\vec{r}, t) + \frac{1}{2} \nabla \Phi(\vec{r}, t) = 0, \quad (5.63)$$

la ecuación diferencial vectorial obtenida a partir de la ecuación de transporte radiativo.

Demostración

La demostración se basará en multiplicar por \hat{s} e integrar con respecto a ϕ , en el intervalo $[0, 2\pi]$, la ecuación de transporte radiativo, de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}\int_{2\pi} \hat{s} \left[\frac{1}{c} \frac{\partial I(\vec{r}, \hat{s}, t)}{\partial t} \right] d\phi &= - \int_{2\pi} \hat{s} [\hat{s} \cdot \nabla I(\vec{r}, \hat{s}, t)] d\phi - \int_{2\pi} \hat{s} [\mu_t I(\vec{r}, \hat{s}, t)] d\phi \\ &\quad + \int_{2\pi} \hat{s} \left[\mu_s \int_{2\pi} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') I(\vec{r}, \hat{s}, t) d\hat{s}' \right] d\phi + \int_{2\pi} \hat{s} [q(\vec{r}, \hat{s}, t)] d\phi.\end{aligned} \quad (5.64)$$

A continuación, analizaremos cada uno de los términos de la ecuación (5.64):

- Sea

$$\int_{2\pi} \hat{s} \left[\frac{1}{c} \frac{\partial I(\vec{r}, \hat{s}, t)}{\partial t} \right] d\phi \quad (5.65)$$

el primer término de la ecuación (5.64). Por la definición de flujo en 2D dado por la ecuación (5.24), podemos decir que

$$\begin{aligned} \int_{2\pi} \hat{s} \left[\frac{1}{c} \frac{\partial I(\vec{r}, \hat{s}, t)}{\partial t} \right] d\phi &= \frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} \int_0^{2\pi} \hat{s} I(\vec{r}, \hat{s}, t) d\phi \\ &= \frac{1}{c} \frac{\partial \vec{J}(\vec{r}, t)}{\partial t}. \end{aligned} \quad (5.66)$$

- Sea

$$\int_{2\pi} \hat{s} [\hat{s} \cdot \nabla I(\vec{r}, \hat{s}, t)] d\phi \quad (5.67)$$

el segundo término de la ecuación (5.64). Si sustituimos la proposición 5.1 en (5.67), tendremos que

$$\begin{aligned} \int_{2\pi} \hat{s} [\hat{s} \cdot \nabla I(\vec{r}, \hat{s}, t)] d\phi &= \int_{2\pi} \hat{s} \left[\hat{s} \cdot \nabla \left[\frac{1}{2\pi} \Phi(\vec{r}, t) + \frac{1}{\pi} \vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s} \right] \right] d\phi \\ &= \frac{1}{2\pi} \int_{2\pi} \hat{s} [\hat{s} \cdot \nabla \Phi(\vec{r}, t)] d\phi + \frac{1}{\pi} \int_{2\pi} \hat{s} \left[\hat{s} \cdot \nabla (\vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s}) \right] d\phi \\ &= \frac{1}{2\pi} (\pi \nabla \Phi(\vec{r}, t)) + \frac{1}{\pi} (0) \\ &= \frac{1}{2} \nabla \Phi(\vec{r}, t). \end{aligned}$$

En resumen,

$$\int_{2\pi} \hat{s} [\hat{s} \cdot \nabla I(\vec{r}, \hat{s}, t)] d\phi = \frac{1}{2} \nabla \Phi(\vec{r}, t). \quad (5.68)$$

- Sea

$$\int_{2\pi} \hat{s} [\mu_t I(\vec{r}, \hat{s}, t)] d\phi \quad (5.69)$$

el tercer término de la ecuación (5.64). Por la definición de flujo en 2D dado por la ecuación (5.24) podemos decir que

$$\begin{aligned} \int_{2\pi} \hat{s} [\mu_t I(\vec{r}, \hat{s}, t)] d\phi &= \mu_t \int_{2\pi} [\hat{s} I(\vec{r}, \hat{s}, t)] d\phi \\ &= \mu_t \vec{J}(\vec{r}, t). \end{aligned} \quad (5.70)$$

■ Sea

$$\int_{2\pi} \hat{s} \left[\mu_s \int_{2\pi} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') I(\vec{r}, \hat{s}, t) d\hat{s}' \right] d\phi \quad (5.71)$$

el cuarto término de la ecuación (5.64). Si sustituimos la proposición 5.1 en (5.71), tendremos que

$$\begin{aligned} \mu_s \int_{2\pi} \hat{s} \left[\int_{2\pi} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') I(\vec{r}, \hat{s}, t) d\hat{s}' \right] d\phi &= \mu_s \int_{2\pi} \hat{s} \int_{2\pi} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') \left[\frac{1}{2\pi} \Phi(\vec{r}, t) \right] d\hat{s}' d\phi \\ &\quad + \mu_s \int_{2\pi} \hat{s} \int_{2\pi} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') \left[\frac{1}{\pi} \vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s} \right] d\hat{s}' d\phi \\ &= \frac{\mu_s}{2\pi} \Phi(\vec{r}, t) \int_{2\pi} \hat{s} \left[\int_{2\pi} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') d\hat{s}' \right] d\phi + \frac{\mu_s}{\pi} \int_{2\pi} \left[\int_{2\pi} \hat{s} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') d\phi \right] (\vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s}) d\hat{s}' \\ &= \frac{\mu_s}{2\pi} \Phi(\vec{r}, t) \int_{2\pi} \hat{s} (1) d\phi + \frac{\mu_s}{2} g \vec{J}(\vec{r}, t) \\ &= 0 + \mu_s g \vec{J}(\vec{r}, t) \\ &= \mu_s g \vec{J}(\vec{r}, t). \end{aligned}$$

En resumen,

$$\mu_s \int_{2\pi} \hat{s} \left[\int_{2\pi} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') I(\vec{r}, \hat{s}, t) d\hat{s}' \right] d\phi = \mu_s g \vec{J}(\vec{r}, t). \quad (5.72)$$

Observación

$$\frac{\mu_s}{\pi} \int_{2\pi} \left[\int_{2\pi} \hat{s} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') d\phi \right] (\vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s}) d\hat{s}' = \mu_s g \vec{J}(\vec{r}, t). \quad (5.73)$$

A continuación su justificación. Para ello consideremos la siguiente identidad vectorial

$$\hat{s} = \hat{s}' (\hat{s} \cdot \hat{s}') + \hat{s}' \times (\hat{s} \times \hat{s}'). \quad (5.74)$$

Entonces

$$\begin{aligned}
\frac{\mu_s}{\pi} \int_{2\pi} \left[\int_{2\pi} \hat{s} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') d\phi \right] (\vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s}) d\hat{s}' &= \frac{\mu_s}{\pi} \int_{2\pi} \left[\int_{2\pi} \hat{s}' (\hat{s} \cdot \hat{s}') p(\hat{s} \cdot \hat{s}') d\phi \right] (\vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s}) d\hat{s}' \\
&+ \frac{\mu_s}{\pi} \int_{2\pi} \left[\int_{2\pi} \hat{s}' \times (\hat{s} \times \hat{s}') p(\hat{s} \cdot \hat{s}') d\phi \right] (\vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s}) d\hat{s}' \\
&= \frac{\mu_s}{\pi} \int_{2\pi} \hat{s}' \left[\int_{2\pi} (\hat{s} \cdot \hat{s}') p(\hat{s} \cdot \hat{s}') d\phi \right] (\vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s}) d\hat{s}' \\
&+ \frac{\mu_s}{\pi} \int_{2\pi} \left[\hat{s}' \times \left(\int_{2\pi} \hat{s} p(\hat{s} \cdot \hat{s}') d\phi \times \hat{s}' \right) \right] (\vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s}) d\hat{s}' \\
&= \frac{\mu_s}{\pi} \int_{2\pi} \hat{s}' g(\vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s}) d\hat{s}' + 0 \\
&= \frac{\mu_s}{\pi} g \int_{2\pi} \hat{s}' (\vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s}) d\hat{s}' \\
&= \frac{\mu_s}{\pi} g \pi \vec{J}(\vec{r}, t) \\
&= \mu_s g \vec{J}(\vec{r}, t).
\end{aligned}$$

■ Sea

$$\int_{2\pi} \hat{s} [q(\vec{r}, \hat{s}, t)] d\phi \quad (5.75)$$

el quinto término de la ecuación (5.64). Consideraremos que la fuente q es isotrópica, es decir, es independiente de la dirección \hat{s} , por lo tanto

$$\begin{aligned}
\int_{2\pi} \hat{s} q(\vec{r}, \hat{s}, t) d\phi &= \int_{2\pi} \hat{s} \frac{q(\vec{r}, t)}{2\pi} d\phi \\
&= \frac{q(\vec{r}, t)}{2\pi} \int_0^{2\pi} \hat{s} d\phi \\
&= \frac{q(\vec{r}, t)}{2\pi} \mathbf{0} \\
&= 0.
\end{aligned} \quad (5.76)$$

En resumen,

$$\int_{2\pi} q(\vec{r}, \hat{s}, t) d\phi = 0. \quad (5.77)$$

Para finalizar, si reemplazamos las ecuaciones (5.66), (5.68), (5.70), (5.72) y (5.77) en la ecuación (5.64) obtenemos que

$$\frac{1}{c} \frac{\partial \vec{J}(\vec{r}, t)}{\partial t} = -\frac{1}{2} \nabla \Phi(\vec{r}, t) - (\mu_s + \mu_a) \vec{J}(\vec{r}, t) + \mu_s g \vec{J}(\vec{r}, t), \quad (5.78)$$

o

$$\frac{1}{c} \frac{\partial \vec{J}(\vec{r}, t)}{\partial t} + \frac{1}{2} \nabla \Phi(\vec{r}, t) + \mu_t \vec{J}(\vec{r}, t) = 0 \quad (5.79)$$

■

Proposición 5.4. *La ecuación de difusión en 2D es*

$$\frac{1}{c} \frac{\partial \Phi(\vec{r}, t)}{\partial t} - \nabla \cdot (D \nabla \Phi(\vec{r}, t)) + \mu_a \Phi(\vec{r}, t) = q(\vec{r}, t), \quad (5.80)$$

donde

$$D = \frac{1}{2(\mu'_s + \mu_a)}. \quad (5.81)$$

Demostración

Para la demostración supondremos que el cambio del flujo $\vec{J}(\vec{r}, t)$ para una distancia equivalente al coeficiente libre medio reducido l'_t es muy pequeño, es decir,

$$\left(\frac{l'_t}{c} \right) \left(\frac{1}{|\vec{J}(\vec{r}, t)|} \left| \frac{\partial \vec{J}(\vec{r}, t)}{\partial t} \right| \right) \ll 1, \quad (5.82)$$

donde el primer paréntesis describe el tiempo que tardan los fotones en atravesar l'_t y el segundo paréntesis describe la fracción de cambio del flujo por unidad de tiempo. Está hipótesis implica que

$$\frac{1}{c} \left| \frac{\partial \vec{J}(\vec{r}, t)}{\partial t} \right| \ll \mu'_t |\vec{J}(\vec{r}, t)|. \quad (5.83)$$

Si ahora consideramos la proposición 5.3, la cual establece que

$$\frac{1}{c} \frac{\partial \vec{J}(\vec{r}, t)}{\partial t} + \frac{1}{2} \nabla \Phi(\vec{r}, t) + \mu_t \vec{J}(\vec{r}, t) = 0,$$

bajo la hipótesis establecida, ecuación (5.83), podemos despreciar el término temporal y obtener la siguiente expresión

$$\frac{1}{2} \nabla \Phi(\vec{r}, t) + \mu'_t \vec{J}(\vec{r}, t) = 0. \quad (5.84)$$

Despejando el flujo, tendremos que

$$\vec{J}(\vec{r}, t) = -\frac{1}{2\mu'_t} \nabla \Phi(\vec{r}, t). \quad (5.85)$$

o

$$\vec{J}(\vec{r}, t) = -D\nabla\Phi(\vec{r}, t), \quad (5.86)$$

donde

$$D = \frac{1}{2\mu'_t} = \frac{1}{2(\mu'_s + \mu'_a)}. \quad (5.87)$$

La ecuación (5.86) se conoce como la ley de Fick.

Finalmente si sustituimos (5.86) en la proposición 5.2, es decir en

$$\frac{1}{c} \frac{\partial\Phi(\vec{r}, t)}{\partial t} + \nabla \cdot \vec{J}(\vec{r}, t) + \mu_a\Phi(\vec{r}, t) = q(\vec{r}, t),$$

tendremos que

$$\frac{1}{c} \frac{\partial\Phi(\vec{r}, t)}{\partial t} - \nabla \cdot (D\nabla\Phi(\vec{r}, t)) + \mu_a\Phi(\vec{r}, t) = q(\vec{r}, t). \quad (5.88)$$

■

Capítulo 6

Apéndice II

Método numérico para la ecuación de difusión

En este apéndice desarrollaremos el método número para resolver la ecuación de difusión en el plano $x - y$.

Para empezar, consideremos la siguiente notación: $I = I(x, y, t)$, $D = D(x, y)$, $\mu_a = \mu_a(x, y)$ y $S = S(x, y, t)$. Luego, consideremos la siguiente ecuación de difusión

$$\frac{\partial I}{\partial t} - \nabla \cdot (D\nabla I) + \mu_a I = S \quad (6.1)$$

donde

$$\begin{aligned} \nabla \cdot (D\nabla I) &= \nabla D \cdot \nabla I + D\Delta I \\ &= \frac{\partial D}{\partial x} \frac{\partial I}{\partial x} + \frac{\partial D}{\partial y} \frac{\partial I}{\partial y} + D \frac{\partial^2 I}{\partial x^2} + D \frac{\partial^2 I}{\partial y^2}. \end{aligned} \quad (6.2)$$

Ahora, si sustituimos (6.2) en la ecuación diferencial (6.1), tendremos que

$$\frac{\partial I}{\partial t} - \left(\frac{\partial D}{\partial x} \frac{\partial I}{\partial x} + \frac{\partial D}{\partial y} \frac{\partial I}{\partial y} + D \frac{\partial^2 I}{\partial x^2} + D \frac{\partial^2 I}{\partial y^2} \right) + \mu_a I = S. \quad (6.3)$$

Esta es la ecuación de difusión en el plano $x - y$ con coeficientes variables que resolveremos numéricamente utilizando el esquema de Crank-Nicholson.

Discretización de la Ecuación

Discretizaremos la ecuación (6.3) utilizando diferencias finitas centradas de segundo orden para los operadores diferenciables.

Discretización espacial

$$\frac{\partial D}{\partial x} = \frac{D_{i+1,j} - D_{i-1,j}}{2dx} \qquad \frac{\partial D}{\partial y} = \frac{D_{i,j+1} - D_{i,j-1}}{2dy} \quad (6.4)$$

$$\frac{\partial I}{\partial x} = \frac{I_{i+1,j} - I_{i-1,j}}{2dx} \qquad \frac{\partial I}{\partial y} = \frac{I_{i,j+1} - I_{i,j-1}}{2dy} \quad (6.5)$$

$$\frac{\partial^2 I}{\partial x^2} = \frac{I_{i+1,j} - 2I_{i,j} + I_{i-1,j}}{dx^2} \qquad \frac{\partial^2 I}{\partial y^2} = \frac{I_{i,j+1} - 2I_{i,j} + I_{i,j-1}}{dy^2}. \quad (6.6)$$

Utilizando la relaciones establecidas en (6.4), (6.5) y (6.6), respectivamente, desarrollaremos el término en x .

$$\begin{aligned} \frac{\partial D}{\partial x} \frac{\partial I}{\partial x} + D \frac{\partial^2 I}{\partial x^2} &= \left(\frac{D_{i+1,j} - D_{i-1,j}}{2dx} \right) \left(\frac{I_{i+1,j} - I_{i-1,j}}{2dx} \right) + D_{i,j} \left(\frac{I_{i+1,j} - 2I_{i,j} + I_{i-1,j}}{dx^2} \right) \\ &= \frac{1}{4dx^2} [(D_{i+1,j} - D_{i-1,j})(I_{i+1,j} - I_{i-1,j}) + 4D_{i,j}(I_{i+1,j} - 2I_{i,j} + I_{i-1,j})] \\ &= \frac{1}{4dx^2} [(D_{i+1,j} - D_{i-1,j})I_{i+1,j} - (D_{i+1,j} - D_{i-1,j})I_{i-1,j}] \\ &\quad + \frac{1}{4dx^2} [4D_{i,j}I_{i+1,j} - 8D_{i,j}I_{i,j} + 4D_{i,j}I_{i-1,j}] \\ &= \frac{1}{4dx^2} [(D_{i+1,j} - D_{i-1,j} + 4D_{i,j})I_{i+1,j} - (D_{i+1,j} - D_{i-1,j} - 4D_{i,j})I_{i-1,j}] \\ &\quad - \frac{1}{4dx^2} [8D_{i,j}I_{i,j}] \end{aligned} \quad (6.7)$$

Análogo para el término en y

$$\begin{aligned} \frac{\partial D}{\partial y} \frac{\partial I}{\partial y} + D \frac{\partial^2 I}{\partial y^2} &= \frac{1}{4dy^2} [(D_{i,j+1} - D_{i,j-1} + 4D_{i,j})I_{i,j+1} - (D_{i,j+1} - D_{i,j-1} - 4D_{i,j})I_{i,j-1}] \\ &\quad - \frac{1}{4dy^2} [8D_{i,j}I_{i,j}]. \end{aligned} \quad (6.8)$$

En resumen, por las ecuaciones (6.7) y (6.8) el operador diferencial de la

ecuación (6.3) es

$$\begin{aligned}
\nabla \cdot (D\nabla I) &= \frac{\partial D}{\partial x} \frac{\partial I}{\partial x} + \frac{\partial D}{\partial y} \frac{\partial I}{\partial y} + D \frac{\partial^2 I}{\partial x^2} + D \frac{\partial^2 I}{\partial y^2} \\
&= \frac{1}{4dx^2} [(D_{i+1,j} - D_{i-1,j} + 4D_{i,j})I_{i+1,j} - (D_{i+1,j} - D_{i-1,j} - 4D_{i,j})I_{i-1,j}] \\
&\quad + \frac{1}{4dy^2} [(D_{i,j+1} - D_{i,j-1} + 4D_{i,j})I_{i,j+1} - (D_{i,j+1} - D_{i,j-1} - 4D_{i,j})I_{i,j-1}] \\
&\quad - 8 \left[\frac{1}{4dx^2} + \frac{1}{4dy^2} \right] D_{i,j} I_{i,j}.
\end{aligned} \tag{6.9}$$

Esquema de Crank-Nicholson

El esquema se basa en la construcción de una aproximación numérica al valor de la solución en $(x, y, t + k/2)$ que es un punto situado entre dos filas de la malla. Para construir el esquema, empezaremos por aproximar la ecuación (6.3) en dos filas distintas.

Aproximación para la fila k

$$\frac{I_{i,j}^{k+1} - I_{i,j}^k}{dt} - \nabla \cdot (D\nabla I^k) + \mu a_{i,j} I_{i,j}^k = S_{i,j}^k. \tag{6.10}$$

Aproximación para la fila $k + 1$

$$\frac{I_{i,j}^{k+1} - I_{i,j}^k}{dt} - \nabla \cdot (D\nabla I^{k+1}) + \mu a_{i,j} I_{i,j}^{k+1} = S_{i,j}^{k+1}. \tag{6.11}$$

El valor de la solución estará entre estas dos filas. La forma más sencilla de establecer un punto entre las filas k y $k + 1$ es su punto medio. Entonces, el promedio entre las filas k y $k + 1$ es

$$\left(\frac{I_{i,j}^{k+1} - I_{i,j}^k}{dt} \right) - \frac{1}{2} \nabla \cdot (D\nabla I^k) + \frac{1}{2} \mu a_{i,j} I_{i,j}^k - \frac{1}{2} \nabla \cdot (D\nabla I^{k+1}) + \frac{1}{2} \mu a_{i,j} I_{i,j}^{k+1} = \frac{1}{2} (S_{i,j}^k + S_{i,j}^{k+1}) \tag{6.12}$$

donde

$$\begin{aligned}
\nabla \cdot (D\nabla I^k) &= \frac{1}{4dx^2} [(D_{i+1,j} - D_{i-1,j} + 4D_{i,j})I_{i+1,j}^k - (D_{i+1,j} - D_{i-1,j} - 4D_{i,j})I_{i-1,j}^k] \\
&\quad + \frac{1}{4dy^2} [(D_{i,j+1} - D_{i,j-1} + 4D_{i,j})I_{i,j+1}^k - (D_{i,j+1} - D_{i,j-1} - 4D_{i,j})I_{i,j-1}^k] \\
&\quad - 8 \left[\frac{1}{4dx^2} + \frac{1}{4dy^2} \right] D_{i,j} I_{i,j}^k
\end{aligned} \tag{6.13}$$

y

$$\begin{aligned} \nabla \cdot (D\nabla I^{k+1}) &= \frac{1}{4dx^2} [(D_{i+1,j} - D_{i-1,j} + 4D_{i,j})I_{i+1,j}^{k+1} - (D_{i+1,j} - D_{i-1,j} - 4D_{i,j})I_{i-1,j}^{k+1}] \\ &\quad + \frac{1}{4dy^2} [(D_{i,j+1} - D_{i,j-1} + 4D_{i,j})I_{i,j+1}^{k+1} - (D_{i,j+1} - D_{i,j-1} - 4D_{i,j})I_{i,j-1}^{k+1}] \\ &\quad - 8 \left[\frac{1}{4dx^2} + \frac{1}{4dy^2} \right] D_{i,j}I_{i,j}^{k+1}. \end{aligned} \tag{6.14}$$

Por otra parte, si multiplicamos la ecuación (6.12) por dt y definimos los términos

$$p = \frac{dt}{8dx^2}, \quad q = \frac{dt}{8dy^2} \quad \text{y} \quad r = \frac{dt}{2},$$

la ecuación (6.12) se puede escribir así

$$I_{i,j}^{k+1} - I_{i,j}^k - (p[k] + q[k] + p[k+1] + q[k+1]) + r\mu a_{i,j}I_{i,j}^k + r\mu a_{i,j}I_{i,j}^{k+1} = r(S_{i,j}^k + S_{i,j}^{k+1}). \tag{6.15}$$

Finalmente, separando los términos $(k+1)$ y (k) se obtiene la siguiente ecuación en diferencias

$$I_{i,j}^{k+1} - (p[k+1] + q[k+1]) + r\mu a_{i,j}I_{i,j}^{k+1} = I_{i,j}^k + p[k] + q[k] - r\mu a_{i,j}I_{i,j}^k + r(S_{i,j}^k + S_{i,j}^{k+1}) \tag{6.16}$$

con

$$\begin{aligned} p[k+1] &= \frac{dt}{8dx^2} [(D_{i+1,j} - D_{i-1,j} + 4D_{i,j})I_{i+1,j}^{k+1} - (D_{i+1,j} - D_{i-1,j} - 4D_{i,j})I_{i-1,j}^{k+1} \\ &\quad - 8D_{i,j}I_{i,j}^{k+1}], \end{aligned} \tag{6.17}$$

$$\begin{aligned} q[k+1] &= \frac{dt}{8dy^2} [(D_{i,j+1} - D_{i,j-1} + 4D_{i,j})I_{i,j+1}^{k+1} - (D_{i,j+1} - D_{i,j-1} - 4D_{i,j})I_{i,j-1}^{k+1} \\ &\quad - 8D_{i,j}I_{i,j}^{k+1}], \end{aligned} \tag{6.18}$$

$$\begin{aligned} p[k] &= \frac{dt}{8dx^2} [(D_{i+1,j} - D_{i-1,j} + 4D_{i,j})I_{i+1,j}^k - (D_{i+1,j} - D_{i-1,j} - 4D_{i,j})I_{i-1,j}^k \\ &\quad - 8D_{i,j}I_{i,j}^k], \end{aligned} \tag{6.19}$$

y

$$q[k] = \frac{dt}{8dy^2} [(D_{i,j+1} - D_{i,j-1} + 4D_{i,j})I_{i,j+1}^k - (D_{i,j+1} - D_{i,j-1} - 4D_{i,j})I_{i,j-1}^k - 8D_{i,j}I_{i,j}^k]. \quad (6.20)$$

Agrupando términos, el lado izquierdo de la ecuación (6.16) es

$$\begin{aligned} I_{i,j}^{k+1} - (p[k+1] + q[k+1]) + r\mu a_{i,j}I_{i,j}^{k+1} &= \underbrace{[1 + 8D_{i,j}(p+q) + r\mu a_{i,j}]}_{a_{in}^{i+1}} I_{i,j}^{k+1} \\ &\quad - \underbrace{p[D_{i+1,j} - D_{i-1,j} + 4D_{i,j}]}_{a_{in}^{i+1}} I_{i+1,j}^{k+1} \\ &\quad + \underbrace{p[D_{i+1,j} - D_{i-1,j} - 4D_{i,j}]}_{a_{in}^{i-1}} I_{i-1,j}^{k+1} \\ &\quad - \underbrace{q[D_{i,j+1} - D_{i,j-1} + 4D_{i,j}]}_{a_{in}^{j+1}} I_{i,j+1}^{k+1} \\ &\quad + \underbrace{q[D_{i,j+1} - D_{i,j-1} - 4D_{i,j}]}_{a_{in}^{j-1}} I_{i,j-1}^{k+1} \end{aligned} \quad (6.21)$$

y el lado derecho es

$$\begin{aligned} I_{i,j}^k + p[k] + q[k] - r\mu a_{i,j}I_{i,j}^k + r(S_{i,j}^k + S_{i,j}^{k+1}) &= \underbrace{[1 - 8D_{i,j}(p+q) - r\mu a_{i,j}]}_{b_{in}} I_{i,j}^k \\ &\quad + \underbrace{p[D_{i+1,j} - D_{i-1,j} + 4D_{i,j}]}_{b_{in}^{i+1}} I_{i+1,j}^k \\ &\quad - \underbrace{p[D_{i+1,j} - D_{i-1,j} - 4D_{i,j}]}_{b_{in}^{i-1}} I_{i-1,j}^k \\ &\quad + \underbrace{q[D_{i,j+1} - D_{i,j-1} + 4D_{i,j}]}_{b_{in}^{j+1}} I_{i,j+1}^k \\ &\quad - \underbrace{q[D_{i,j+1} - D_{i,j-1} - 4D_{i,j}]}_{b_{in}^{j-1}} I_{i,j-1}^k \\ &\quad + \underbrace{r(S_{i,j}^k + S_{i,j}^{k+1})}_{c_{in}}. \end{aligned} \quad (6.22)$$

La discretización de la ecuación (6.3) nos genera al siguiente sistema

$$[A_{in}]I^{k+1} = [B_{in}]I^k + [C_{in}] \quad (6.23)$$

donde

$$[A_{in}] = \left[\begin{array}{cccc|cccc|cccc} 0 & a_{in}^{j-1} & 0 & \cdots & 0 & a_{in}^{i-1} & a_{in} & a_{in}^{i+1} & \cdots & 0 & 0 & a_{in}^{j+1} & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & a_{in}^{j-1} & 0 & 0 & \cdots & a_{in}^{i-1} & a_{in} & a_{in}^{i+1} & 0 & \cdots & 0 & a_{in}^{j+1} & 0 \end{array} \right],$$

$$[B_{in}] = \left[\begin{array}{cccc|cccc|cccc} 0 & b_{in}^{j-1} & 0 & \cdots & 0 & b_{in}^{i-1} & b_{in} & b_{in}^{i+1} & \cdots & 0 & 0 & b_{in}^{j+1} & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & b_{in}^{j-1} & 0 & 0 & \cdots & b_{in}^{i-1} & b_{in} & b_{in}^{i+1} & 0 & \cdots & 0 & b_{in}^{j+1} & 0 \end{array} \right],$$

y

$$[C_{in}] = \begin{bmatrix} c_{in} \\ \vdots \\ c_{in} \end{bmatrix}.$$

Condiciones de contorno

Las condiciones de contorno a considerar, de manera general, se pueden escribir así:

$$\alpha I + \beta D \nabla I \cdot n = \gamma, \quad (6.24)$$

donde α , β y γ son constantes. Para nuestro problema, de manera particular, tendremos las siguientes condiciones de contorno

$$\alpha_{x_a} I + \beta_{x_a} D \frac{\partial I}{\partial x} = \gamma_{x_a}, \quad \alpha_{x_b} I + \beta_{x_b} D \frac{\partial I}{\partial x} = \gamma_{x_b} \quad x \in [a, b] \quad (6.25)$$

$$\alpha_{y_c} I + \beta_{y_c} D \frac{\partial I}{\partial y} = \gamma_{y_c}, \quad \alpha_{y_d} I + \beta_{y_d} D \frac{\partial I}{\partial y} = \gamma_{y_d} \quad y \in [c, d]. \quad (6.26)$$

Discretización de la condición de contorno

A continuación, desarrollaremos la discretización de las condiciones de contorno.

Desarrollo del término en x , tendremos que

$$\begin{aligned}\alpha I_{i,j} + \beta D \left[\frac{I_{i+1,j} - I_{i-1,j}}{2dx} \right] &= \gamma \\ 2\alpha dx I_{i,j} + \beta D [I_{i+1,j} - I_{i-1,j}] &= 2\gamma dx \\ I_{i+1,j} - I_{i-1,j} &= \frac{2\gamma dx}{\beta D} - \frac{2\alpha dx}{\beta D} I_{i,j},\end{aligned}\tag{6.27}$$

es decir,

$$I_{i+1,j} - I_{i-1,j} = \frac{2\gamma dx}{\beta D} - \frac{2\alpha dx}{\beta D} I_{i,j}.\tag{6.28}$$

Despejando la ecuación (6.28), obtendremos que

$$I_{i+1,j} = I_{i-1,j} + \frac{2\gamma dx}{\beta D} - \frac{2\alpha dx}{\beta D} I_{i,j}\tag{6.29}$$

e

$$I_{i-1,j} = I_{i+1,j} - \frac{2\gamma dx}{\beta D} + \frac{2\alpha dx}{\beta D} I_{i,j}.\tag{6.30}$$

Análogo para el término en y

$$I_{i,j+1} = I_{i,j-1} + \frac{2\gamma dy}{\beta D} - \frac{2\alpha dy}{\beta D} I_{i,j}\tag{6.31}$$

e

$$I_{i,j-1} = I_{i,j+1} - \frac{2\gamma dy}{\beta D} + \frac{2\alpha dy}{\beta D} I_{i,j}.\tag{6.32}$$

Determinación de las ecuaciones en diferencias para las condiciones de contorno

Para determinar las ecuaciones en diferencias de las condiciones de contorno, consideraremos que el término difusivo D es constante en la frontera, con lo cual la ecuación de difusión será

$$\frac{\partial I}{\partial t} - D\nabla^2 I + \mu_a I = S.\tag{6.33}$$

La discretización de las condiciones de contorno, considerando el siguiente esquema

$$[A_f]I^{k+1} = [B_f]I^k + [C_f],\tag{6.34}$$

es

$$\begin{aligned}
[A_f]I^{k+1} = & \left[1 + D\frac{dt}{dx^2} + D\frac{dt}{dy^2} + \frac{dt}{2}\mu_a \right] I_{i,j}^{k+1} - \frac{Ddt}{2dx^2} I_{i+1,j}^{k+1} - \frac{Ddt}{2dx^2} I_{i-1,j}^{k+1} \\
& - \frac{Ddt}{2dy^2} I_{i,j+1}^{k+1} - \frac{Ddt}{2dy^2} I_{i,j-1}^{k+1},
\end{aligned} \tag{6.35}$$

$$\begin{aligned}
[B_f]I^k = & \left[1 - D\frac{dt}{dx^2} - D\frac{dt}{dy^2} - \frac{dt}{2}\mu_a \right] I_{i,j}^k + \frac{Ddt}{2dx^2} I_{i+1,j}^k + \frac{Ddt}{2dx^2} I_{i-1,j}^k \\
& + \frac{Ddt}{2dy^2} I_{i,j+1}^k + \frac{Ddt}{2dy^2} I_{i,j-1}^k
\end{aligned} \tag{6.36}$$

y

$$[C_f] = \frac{dt}{2}(S_{i,j}^k + S_{i,j}^{k+1}). \tag{6.37}$$

Ecuaciones en diferencias para los contornos

Contorno (frontera) Inferior

- Para $j = 1 / i = 1$. Sustituimos $I_{i-1,j}$ e $I_{i,j-1}$ en (6.35) y en (6.36).

$$\begin{aligned}
[A_f]I^{k+1} = & \underbrace{\left[1 + \frac{Ddt}{dx^2} + \frac{Ddt}{dy^2} + \frac{\mu_a dt}{2} - \frac{\alpha_a dt}{\beta_a dx} - \frac{\alpha_c dt}{\beta_c dy} \right]}_{a_f} I_{i,j}^{k+1} - \underbrace{\frac{Ddt}{dx^2} I_{i+1,j}^{k+1}}_{a_f^{i+1}} \\
& - \underbrace{\frac{Ddt}{dy^2} I_{i,j+1}^{k+1}}_{a_f^{j+1}}
\end{aligned} \tag{6.38}$$

$$\begin{aligned}
[B_f]I^k = & \underbrace{\left[1 - \frac{Ddt}{dx^2} - \frac{Ddt}{dy^2} - \frac{\mu_a dt}{2} + \frac{\alpha_a dt}{\beta_a dx} + \frac{\alpha_c dt}{\beta_c dy} \right]}_{b_f} I_{i,j}^{k+1} + \underbrace{\frac{Ddt}{dx^2} I_{i+1,j}^{k+1}}_{b_f^{i+1}} \\
& + \underbrace{\frac{Ddt}{dy^2} I_{i,j+1}^{k+1}}_{b_f^{j+1}}
\end{aligned} \tag{6.39}$$

y

$$[C_f] = \underbrace{-\frac{2\gamma_a dt}{\beta_a dx} - \frac{2\gamma_c dt}{\beta_c dy} + r(S_{i,j}^k + S_{i,j}^{k+1})}_{c_f}. \quad (6.40)$$

- Para $j = 1 / i = 2, \dots, nx - 1$. Sustituimos $I_{i,j-1}$ en (6.35) y en (6.36).

$$\begin{aligned} [A_f]I^{k+1} = & \underbrace{\left[1 + \frac{Ddt}{dx^2} + \frac{Ddt}{dy^2} + \frac{\mu_a dt}{2} - \frac{\alpha_c dt}{\beta_c dy}\right]}_{a_f} I_{i,j}^{k+1} \underbrace{- \frac{Ddt}{2dx^2} I_{i+1,j}^{k+1}}_{a_f^{i+1}} \underbrace{- \frac{Ddt}{2dx^2} I_{i-1,j}^{k+1}}_{a_f^{i-1}} \\ & \underbrace{- \frac{Ddt}{dy^2} I_{i,j+1}^{k+1}}_{a_f^{j+1}}, \end{aligned} \quad (6.41)$$

$$\begin{aligned} [B_f]I^k = & \underbrace{\left[1 - \frac{Ddt}{dx^2} - \frac{Ddt}{dy^2} - \frac{\mu_a dt}{2} + \frac{\alpha_c dt}{\beta_c dy}\right]}_{b_f} I_{i,j}^{k+1} \underbrace{+ \frac{Ddt}{2dx^2} I_{i+1,j}^{k+1}}_{b_f^{i+1}} \underbrace{+ \frac{Ddt}{2dx^2} I_{i-1,j}^{k+1}}_{b_f^{i-1}} \\ & \underbrace{+ \frac{Ddt}{dy^2} I_{i,j+1}^{k+1}}_{b_f^{j+1}} \end{aligned} \quad (6.42)$$

y

$$[C_f] = \underbrace{-\frac{2\gamma_c dt}{\beta_c dy} + r(S_{i,j}^k + S_{i,j}^{k+1})}_{c_f}. \quad (6.43)$$

- Para $j = 1 / i = nx$. Sustituimos $I_{i+1,j}$ e $I_{i,j-1}$ en (6.35) y en (6.36).

$$\begin{aligned}
[A_f]I^{k+1} = & \underbrace{\left[1 + \frac{Ddt}{dx^2} + \frac{Ddt}{dy^2} + \frac{\mu_a dt}{2} + \frac{\alpha_b dt}{\beta_b dx} - \frac{\alpha_c dt}{\beta_c dy}\right]}_{a_f} I_{i,j}^{k+1} \underbrace{- \frac{Ddt}{dx^2} I_{i-1,j}^{k+1}}_{a_f^{i-1}} \\
& \underbrace{- \frac{Ddt}{dy^2} I_{i,j+1}^{k+1}}_{a_f^{j+1}},
\end{aligned} \tag{6.44}$$

$$\begin{aligned}
[B_f]I^k = & \underbrace{\left[1 - \frac{Ddt}{dx^2} - \frac{Ddt}{dy^2} - \frac{\mu_a dt}{2} - \frac{\alpha_b dt}{\beta_b dx} + \frac{\alpha_c dt}{\beta_c dy}\right]}_{b_f} I_{i,j}^{k+1} \underbrace{+ \frac{Ddt}{dx^2} I_{i-1,j}^{k+1}}_{b_f^{i-1}} \\
& \underbrace{+ \frac{Ddt}{dy^2} I_{i,j+1}^{k+1}}_{b_f^{j+1}}
\end{aligned} \tag{6.45}$$

y

$$[C_f] = \underbrace{\frac{2\gamma_b dt}{\beta_b dx} - \frac{2\gamma_c dt}{\beta_c dy} + r(S_{i,j}^k + S_{i,j}^{k+1})}_{f}. \tag{6.46}$$

Frontera superior

- Para $j = ny / i = 1$. Sustituimos $I_{i-1,j}$ e $I_{i,j+1}$ en (6.35) y en (6.36).

$$\begin{aligned}
[A_f]I^{k+1} = & \underbrace{\left[1 + \frac{Ddt}{dx^2} + \frac{Ddt}{dy^2} + \frac{\mu_a dt}{2} - \frac{\alpha_a dt}{\beta_a dx} + \frac{\alpha_d dt}{\beta_d dy}\right]}_{a_f} I_{i,j}^{k+1} \underbrace{- \frac{Ddt}{dx^2} I_{i+1,j}^{k+1}}_{a_f^{i+1}} \\
& \underbrace{- \frac{Ddt}{dy^2} I_{i,j-1}^{k+1}}_{a_f^{j-1}},
\end{aligned} \tag{6.47}$$

$$\begin{aligned}
[B_f]I^k &= \underbrace{\left[1 - \frac{Ddt}{dx^2} - \frac{Ddt}{dy^2} - \frac{\mu_a dt}{2} + \frac{\alpha_a dt}{\beta_a dx} - \frac{\alpha_a dt}{\beta_a dy}\right]}_{b_f} I_{i,j}^{k+1} + \underbrace{\frac{Ddt}{dx^2}}_{b_f^{i+1}} I_{i+1,j}^{k+1} \\
&\quad + \underbrace{\frac{Ddt}{dy^2}}_{b_f^{j-1}} I_{i,j-1}^{k+1}
\end{aligned} \tag{6.48}$$

y

$$[C_f] = \underbrace{-\frac{2\gamma_a dt}{\beta_a dx} + \frac{2\gamma_a dt}{\beta_a dy} + r(S_{i,j}^k + S_{i,j}^{k+1})}_{c_f}. \tag{6.49}$$

- Para $j = ny / i = 2, \dots, nx - 1$. Sustituimos $I_{i,j+1}$ en (6.35) y en (6.36).

$$\begin{aligned}
[A_f]I^{k+1} &= \underbrace{\left[1 + \frac{Ddt}{dx^2} + \frac{Ddt}{dy^2} + \frac{\mu_a dt}{2} + \frac{\alpha_a dt}{\beta_a dy}\right]}_{a_f} I_{i,j}^{k+1} - \underbrace{\frac{Ddt}{2dx^2}}_{a_f^{i+1}} I_{i+1,j}^{k+1} - \underbrace{\frac{Ddt}{2dx^2}}_{a_f^{i-1}} I_{i-1,j}^{k+1} \\
&\quad - \underbrace{\frac{Ddt}{dy^2}}_{a_f^{j-1}} I_{i,j-1}^{k+1},
\end{aligned} \tag{6.50}$$

$$\begin{aligned}
[B_f]I^k &= \underbrace{\left[1 - \frac{Ddt}{dx^2} - \frac{Ddt}{dy^2} - \frac{\mu_a dt}{2} - \frac{\alpha_a dt}{\beta_a dy}\right]}_{b_f} I_{i,j}^{k+1} + \underbrace{\frac{Ddt}{2dx^2}}_{b_f^{i+1}} I_{i+1,j}^{k+1} + \underbrace{\frac{Ddt}{2dx^2}}_{b_f^{i-1}} I_{i-1,j}^{k+1} \\
&\quad + \underbrace{\frac{Ddt}{dy^2}}_{b_f^{j-1}} I_{i,j-1}^{k+1}
\end{aligned} \tag{6.51}$$

y

$$[C_f] = \underbrace{\frac{2\gamma_a dt}{\beta_a dy} + r(S_{i,j}^k + S_{i,j}^{k+1})}_{c_f}. \tag{6.52}$$

- Para $j = ny / i = nx$. Sustituimos $I_{i+1,j}$ e $I_{i,j+1}$ en (6.35) y en (6.36).

$$\begin{aligned}
[A_f]I^{k+1} &= \underbrace{\left[1 + \frac{Ddt}{dx^2} + \frac{Ddt}{dy^2} + \frac{\mu_a dt}{2} + \frac{\alpha_b dt}{\beta_b dx} + \frac{\alpha_d dt}{\beta_d dy}\right]}_{a_f} I_{i,j}^{k+1} \underbrace{- \frac{Ddt}{dx^2}}_{a_f^{i-1}} I_{i-1,j}^{k+1} \\
&\quad \underbrace{- \frac{Ddt}{dy^2}}_{a_f^{j-1}} I_{i,j-1}^{k+1},
\end{aligned} \tag{6.53}$$

$$\begin{aligned}
[B_f]I^k &= \underbrace{\left[1 - \frac{Ddt}{dx^2} - \frac{Ddt}{dy^2} - \frac{\mu_a dt}{2} - \frac{\alpha_b dt}{\beta_b dx} - \frac{\alpha_d dt}{\beta_d dy}\right]}_{b_f} I_{i,j}^{k+1} \underbrace{+ \frac{Ddt}{dx^2}}_{b_f^{i-1}} I_{i-1,j}^{k+1} \\
&\quad + \underbrace{\frac{Ddt}{dy^2}}_{b_f^{j-1}} I_{i,j-1}^{k+1}
\end{aligned} \tag{6.54}$$

y

$$[C_f] = \underbrace{\frac{2\gamma_b dt}{\beta_b dx} + \frac{2\gamma_d dt}{\beta_d dy} + r(S_{i,j}^k + S_{i,j}^{k+1})}_{c_f}. \tag{6.55}$$

Frontera izquierda

- Para $j = 2, \dots, ny - 1 / i = 1$. Sustituimos $I_{i-1,j}$ en (6.35) y en (6.36).

$$\begin{aligned}
[A_f]I^{k+1} &= \underbrace{\left[1 + \frac{Ddt}{dx^2} + \frac{Ddt}{dy^2} + \frac{\mu_a dt}{2} - \frac{\alpha_a dt}{\beta_a dx}\right]}_{a_f} I_{i,j}^{k+1} \underbrace{- \frac{Ddt}{dx^2}}_{a_f^{i+1}} I_{i+1,j}^{k+1} \underbrace{- \frac{Ddt}{2dy^2}}_{a_f^{j+1}} I_{i,j+1}^{k+1} \\
&\quad \underbrace{- \frac{Ddt}{2dy^2}}_{a_f^{j-1}} I_{i,j-1}^{k+1},
\end{aligned} \tag{6.56}$$

$$\begin{aligned}
[B_f]I^k = & \underbrace{\left[1 - \frac{Ddt}{dx^2} - \frac{Ddt}{dy^2} - \frac{\mu_a dt}{2} + \frac{\alpha_a dt}{\beta_a dx}\right]}_{b_f} I_{i,j}^{k+1} + \underbrace{\frac{Ddt}{dx^2}}_{b_f^{i+1}} I_{i+1,j}^{k+1} + \underbrace{\frac{Ddt}{2dy^2}}_{b_f^{j+1}} I_{i,j+1}^{k+1} \\
& + \underbrace{\frac{Ddt}{2dy^2}}_{b_f^{j-1}} I_{i,j-1}^{k+1}
\end{aligned} \tag{6.57}$$

y

$$[C_f] = - \underbrace{\frac{2\gamma_a dt}{\beta_a dx}}_{c_f} + r(S_{i,j}^k + S_{i,j}^{k+1}). \tag{6.58}$$

Frontera derecha

- Para $j = 2, \dots, ny-1 / i = nx$. Sustituimos $I_{i+1,j}$ en (6.35) y en (6.36).

$$\begin{aligned}
[A_f]I^{k+1} = & \underbrace{\left[1 + \frac{Ddt}{dx^2} + \frac{Ddt}{dy^2} + \frac{\mu_a dt}{2} + \frac{\alpha_b dt}{\beta_b dx}\right]}_{a_f} I_{i,j}^{k+1} - \underbrace{\frac{Ddt}{dx^2}}_{a_f^{i-1}} I_{i-1,j}^{k+1} - \underbrace{\frac{Ddt}{2dy^2}}_{a_f^{j+1}} I_{i,j+1}^{k+1} \\
& - \underbrace{\frac{Ddt}{2dy^2}}_{a_f^{j-1}} I_{i,j-1}^{k+1},
\end{aligned} \tag{6.59}$$

$$\begin{aligned}
[B_f]I^k = & \underbrace{\left[1 - \frac{Ddt}{dx^2} - \frac{Ddt}{dy^2} - \frac{\mu_a dt}{2} - \frac{\alpha_b dt}{\beta_b dx}\right]}_{b_f} I_{i,j}^{k+1} + \underbrace{\frac{Ddt}{dx^2}}_{b_f^{i-1}} I_{i-1,j}^{k+1} + \underbrace{\frac{Ddt}{2dy^2}}_{b_f^{j+1}} I_{i,j+1}^{k+1} \\
& + \underbrace{\frac{Ddt}{2dy^2}}_{b_f^{j-1}} I_{i,j-1}^{k+1}
\end{aligned} \tag{6.60}$$

y

$$[C_f] = \underbrace{\frac{2\gamma_b dt}{\beta_b dx} + r(S_{i,j}^k + S_{i,j}^{k+1})}_{c_f}. \quad (6.61)$$

Ahora que ya sabemos el valor de los coeficientes para las condiciones de contorno, podemos definir la matriz $[A_f]$ de la siguiente manera:

$$[A_f] = \begin{bmatrix} [A_{fi}] \\ \dots \\ [A_{fs}] \end{bmatrix}, \quad (6.62)$$

donde

$$[A_{fi}] = [[A_{fi}]_1 \mid [A_{fi}]_2 \mid [A_{fi}]_3]$$

con

$$[A_{fi}]_1 = \begin{bmatrix} a_f & a_f^{i+1} & 0 & \dots & 0 \\ a_f^{i-1} & a_f & a_f^{i+1} & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & a_f^{i-1} & a_f & a_f^{i+1} \\ 0 & \dots & 0 & a_f^{i-1} & a_f \\ a_f^{j-1} & 0 & \dots & 0 & 0 \end{bmatrix},$$

$$[A_{fi}]_2 = \begin{bmatrix} a_f^{j+1} & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & a_f^{j+1} & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & 0 & a_f^{j+1} & 0 \\ 0 & \dots & 0 & 0 & a_f^{j+1} \\ a_f & a_f^{i+1} & 0 & \dots & 0 \end{bmatrix},$$

y

$$[A_{fi}]_3 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \dots & 0 & \dots & 0 \\ a_f^{j+1} & 0 & 0 & \dots & 0 \end{bmatrix}.$$

$$[A_{fs}] = [[A_{fs}]_1 \mid [A_{fs}]_2 \mid [A_{fs}]_3]$$

con

$$[A_{fs}]_1 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & \cdots & a_f^{j-1} \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 \end{bmatrix}.$$

$$[A_{fs}]_2 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \cdots & a_f^{i-1} & a_f \\ a_f^{j-1} & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & a_f^{j-1} & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & a_f^{j-1} & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & 0 & a_f^{j-1} \end{bmatrix}.$$

y

$$[A_{fs}]_3 = \begin{bmatrix} a_f^{j+1} & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ a_f & a_f^{i+1} & 0 & \cdots & 0 \\ a_f^{i-1} & a_f & a_f^{j+1} & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & a_f^{i-1} & a_f & a_f^{i+1} \\ 0 & \cdots & 0 & a_f^{i-1} & a_f \end{bmatrix}.$$

La matriz $[B_f]$ es igual a la matriz $[A_f]$ salvo los coeficientes. La matriz $[C_f]$ tiene la siguiente forma

$$[C_f] = \begin{bmatrix} c_{fi} \\ \vdots \\ c_{fi} \\ c_{fi} \\ \cdots \\ c_{fs} \\ c_{fs} \\ \vdots \\ c_{fs} \end{bmatrix}.$$

Para finalizar, el esquema de Crank-Nicholson tendra la siguiente estructura

$$AI^{k+1} = BI^k + C \quad (6.63)$$

donde

$$A = \begin{bmatrix} [A_{fi}] \\ [A_{in}] \\ [A_{fs}] \end{bmatrix}, \quad B = \begin{bmatrix} [B_{fi}] \\ [B_{in}] \\ [B_{fs}] \end{bmatrix} \quad \text{y} \quad C = \begin{bmatrix} [C_{fi}] \\ [C_{in}] \\ [C_{fs}] \end{bmatrix} \quad (6.64)$$

Bibliografía

- [1] D. Álvarez, O. Dorn, N. Irishina, and M. Moscoso, “Crack reconstructions using a level-set strategy,” *J. Comput. Phys.*, aparecerá.
- [2] S. R. Arridge and M. Schweiger, “Image reconstruction in optical tomography,” *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 717-726 (1997)
- [3] S. R. Arridge, M. Cope and D. T. Delpy, “The theoretical basis for the determination of optical pathlengths in tissue: temporal and frequency analysis,” *Phys. Med. Biol.*, Vol. 37, No. 7, 1531-1560 (1992)
- [4] S. R. Arridge, “Optical tomography in medical imaging,” *Inverse Problems* 15, R41-R93 (1998)
- [5] S. R. Arridge and J. C. Hebden, “Optical imaging in medicine: II. Modeling and reconstruction” *Phys. Med. Biol.* 42, 841-853 (1997)
- [6] E. D. Aydin, de Oliveira C. R. E. and Goddard A. J. H., “A comparison between transport and diffusion calculations using a finite element-spherical harmonics radiation transport method,” *Med. Phys.* 29, 2013-23 (2002)
- [7] P. I. H. Bastiaens and A. Squire, “Fluorescence lifetime imaging microscopy: spatial resolution of biochemical processes in the cell,” *Cell Biology*, Vol. 9, (1999)
- [8] D. A. Boas, D. H. Brooks, E. L. Miller, C. A. DiMarzio, M. Kilmer, R. J. Gaudette and Q. Zhang, “Imaging the body with diffuse optical tomography,” *IEEE Signal Processing Magazine*, (2001)
- [9] C. F. Bohren and D. R. Huffman, “Absorption and Scattering of Light by Small Particles,” John Wiley and Sons, Inc., (1983).

- [10] L. L. Bonilla, M. Moscoso, G. Platero and J. M. Vega (Eds.), “Progress in Industrial Mathematics at ECMI 2006”, Book Series: Mathematics in Industry, vol. 12, (Springer, 2008).
- [11] L. L. Bonilla (Ed.), “Inverse Problems and Imaging”, Book Series: Lecture Notes in Mathematics, Vol. 1943, (Springer, 2008).
- [12] K.M. Case and P. F. Zwifel, “Linear Transport Theory,” (Plenum Press, New York, 1967).
- [13] W. Cai, S. K. Gayen, M. Xu, M. Zevallos, M. Airubaiee, M. Lax and R. R. Alfano, “Optical tomographic image reconstruction from ultrafast time-sliced transmission measurements,” *Applied Optics*, Vol. 38, No. 19, (1999)
- [14] H. S. Carslaw and J. C. Jaeger, “Conduction of Heat in Solids,” Oxford Science Publications, Second Edition, (2000)
- [15] S. Chandrasekhar, “Radiative Transfer,” (Dover, New York, 1960).
- [16] T. F. Chang and X. C. Tai, “Level set and total variation regularization for elliptic inverse problems with discontinuous coefficients,” *J. Comput. Phys.*, Vol. 193, 40-66 (2003)
- [17] J. Chang, H. Graber, R. Aronson, R. L. Barbour, “Fluorescence imaging using transport-theory-based imaging operators,” *IEEE-EMBC and CMBEC* (1995)
- [18] J. Chang, H. L. Graber and R. L. Barbour, “Imaging of fluorescence in highly scattering media,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 44, No. 9, (1997)
- [19] J. Chang, H. L. Graber and R. L. Barbour, “Luminescence optical tomography of dense scattering media,” *J. Opt. Soc. Am. A*, Vol. 14, No. 1, (1997)
- [20] J. Chang, H. L. Graber and R. L. Barbour, “Improved reconstruction algorithm for luminescence optical tomography when background lumip-hore is present,” *Applied Optics*, Vol. 37, No. 16, (1998)
- [21] W. Cheong, S. A. Prahl and A. J. Welch, “A review of the optical propierties of biological tissues,” *IEEE Journal of Quantum Electronics*, Vol. 26, No. 12, (1990)

- [22] Z. H. Cho, J. P. Jones and M. Singh, “Foundations of medical imaging,” A Wiley-Interscience publication, (1993)
- [23] Commission International de l’Eclairage- International Commission on Illumination, “International Lighting Vocabulary,” CIE, (1970)
- [24] A. X. Cong and G. Wang, “A finite-element-based reconstruction method for 3D fluorescence tomography,” *Optics Express*, Vol. 13, No. 24, (2005)
- [25] K. A. Connors, “Curso de análisis farmacéutico: Ensayo del medicamento,” Reverté, (1981).
- [26] D. Contini, F. Martelli and G. Zaccanti, “Photon migration through a turbid media slab described by a model based on diffusion approximation, 1. Theory,” *Appl. Opt.* 36, 4587-4599, (1997).
- [27] A. M. J. Cormack, “Representation of a function by its integrals, with some radiological applications I.,” *J. Appl. Phys.* 34, 2722-2727 (1963).
- [28] J. Crank, “The Mathematics of Diffusion,” Oxford Science Publications, Second Edition (1975).
- [29] A. P. Demchenko, “Introduction to Fluorescence Sensing,” Springer Science+Business Media B. V., (2009).
- [30] L. M. Delves and J. L. Mohamed, “Computational Methods for Integral Equations,” Cambridge University Press, Cambridge, (1985).
- [31] O. Dorn, “A transport-backtransport method for optical tomography,” *Inverse Problems* 14, 1107-1130 (1998).
- [32] O. Dorn, “Scattering and absorption transport sensitivity functions for optical tomography,” *Opt. Express* 13, 492-506 (2000).
- [33] O. Dorn and D. Lesselier, “Level set methods for inverse scattering,” *Inverse Problems*, vol. 22, R67-R131, (2006).
- [34] O. Dorn, E. Miller, and C. Rappaport, “A shape reconstruction method for electromagnetic tomography using adjoint fields and level sets,” *Inverse Problems*, vol. 16, pp. 1119–1156, (2000).
- [35] F. A. Duck, “Physical properties of tissue a comprehensive reference book,” Academic Press Limited, London (1990).

- [36] R. Elaloufi, R. Carminati and J. J. Greffet, "Time-dependent transport through scattering media: from radiative transfer to diffusion," *J. Opt. A: Pure Appl. Opt.* 4, S103-S108 (2002)
- [37] H. W. Engl, M. Hanke and A. Neubauer, "Regularization of inverse problems," *Mathematics and its Applications*, Kluwer Academic Publishers, Vol. 375 (1996)
- [38] S. Farsiu, J. Christofferson, B. Eriksson, P. Milanfar, B. Friedlander, A. Shakouri and R. Nowak, "Statistical detection and imaging of objects hidden in turbid media using ballistic photons," *Optical Society of America*, Vol. 46, No. 23, 5805-5822 (2007)
- [39] H. A. Ferwerda, "The radiative transfer equation for scattering media with a spatially varying refractive index," *J. Opt. A: Pure Appl. Opt.*, 1, L1-L2 (1999)
- [40] T. B. Fitzpatrick, M. A. Pathak, "Historical aspects of methoxsalen and other furocoumarins," *Journal of Investigative Dermatology* 32, 229-231 (1959)
- [41] A. D. Fokker, "Die mittlere Energie rotierender elektrischer Dipole im Strahlungsfeld," *Annalen der Physik* 43, 810-820 (1914)
- [42] M. Francoeur, R. Vaillon and D. R. Rousse, "Theoretical analysis of frequency and time-domain methods for optical characterization of absorbing and scattering media," *Journal of Quantitative Spectroscopy & Radiative Transfer* 93, 139-150 (2005)
- [43] A. P. Gibson, J. C. Hebden and S. R. Arridge "Recent advances in diffuse optical imaging," *Phys. Med. Biol.* 50, R1-R43, (2005)
- [44] A. Gillenwater, R. Jacob and R. Richards-Kortum, "Fluorescence spectroscopy: a technique with potential to improve the early detection of aerodigestive tract neoplasia," *Head & Neck*, 556-562, (1998)
- [45] A. Godavarty, M. J. Eppstein, C. Zhang and E. M. Sevick-Muraca, "Detection of single and multiple targets in tissue phantoms with fluorescence-enhanced optical imaging: Feasibility Study," *Medical Physics*, 148-154, (2005)
- [46] A. Godavarty, E. M. Sevick-Muraca and M. J. Eppstein, "Three-dimensional fluorescence lifetime tomography," *Med. Phys.* 32, 992-1000, (2005)

- [47] P. González-Rodríguez, A. D. Kim and M. Moscoso, “Reconstructing a thin absorbing obstacle in a half space of tissue,” *J. Opt. Soc. Am. A* 24, 3456-3466 (2007)
- [48] P. González-Rodríguez and A. D. Kim, “Light propagation in tissues with forward-peaked and large-angle scattering,” *Appl. Opt.* 47, 2599-2609 (2008)
- [49] P. González-Rodríguez and A. D. Kim, “Comparison of light scattering models for diffuse optical tomography,” *Optical Society of America*, (2009)
- [50] E. E. Graves, J. P. Culver, J. Ripoll, R. Weissleder and V. Ntziachristos, “Singular-value analysis and optimization of experimental parameters in fluorescence molecular tomography,” *J. Opt. Soc. Am. A*, Vol. 21, No. 2, (2004)
- [51] R. A. J. Groenhuis, H. A. Ferwerda and J. J. Ten Bosch, “Scattering and absorption of turbid materials determined from reflection measurements (parts 1 and 2),” *Appl. Opt.* 22, 2456-2467 (1983)
- [52] D. Hall, G. Ma, F. Lesage and Y. Wang, “Simple time-domain optical method for estimating the depth and concentration of a fluorescent inclusion in a turbid medium,” *Optics Letters*, Vol. 29, No. 19, (2004)
- [53] R. C. Haskell, L. O. Svaasand, T. T. Tsay, T. C. Feng, M. S. McAdams and B. J. Tromberg, “Boundary conditions for the diffusion equation in radiative transfer,” *J. Opt. Soc. Am. A*, 11, 2727-2741, (1994)
- [54] D. Hattery, V. Chernomordik, M. Loew, I. Gannot and A. Gandjbakhche “Analytical solutions for time-resolved fluorescence lifetime imaging in a turbid medium such as tissue,” *Optical Society of America*, Vol. 18, No. 7, (2001)
- [55] J. C. Hebden, S. Arridge and D. T. Delpy, “Optical imaging in medicine: I. Experimental techniques,” *Phys. Med. Biol.* 42, 825-840 (1997).
- [56] J. Heino, S. Arridge, J. Sikora and E. Somersalo, “Anisotropic effects in highly scattering media,” *Phys. Rev. E* 68, 031908 (2003).
- [57] L. G. Henyey and J. L. Greenstein, “Diffuse radiation in the galaxy Astrophys,” *J.* 93, 70-83 (1941).

- [58] J. D. Hoffman, “Numerical Methods for Engineers and Scientists *Second Edition Revised and Expanded*” Marcel Dekker, Inc. (2001).
- [59] G. N. Hounsfield, “Computerized transverse axial scanning tomography I. Description of system,” *Br. J. Radiology* **46**, 1016-1022 (1973).
- [60] C. L. Hutchinson, J. R. Lakowicz and E. M. Sevick-Muraca, “Fluorescence lifetime-based sensing in tissues: A computational study,” *Biophysical Journal*, Vol. 68, 1574-1582, (1995)
- [61] N. Irishina, M. Moscoso, and O. Dorn, “Microwave imaging for early breast cancer detection using a shape-based strategy,” *IEEE Trans. Biomed. Engineer.* (in press).
- [62] N. Irishina, “Microwave medical imaging using level set techniques.” Tesis Doctoral, Leganés (2009).
- [63] A. Ishimaru, “Wave Propagation and Scattering in Random Media,” John Wiley and Sons, (1999)
- [64] O. V. Ivanova, L. Marcu and M. C. K. Khoo, “A nonparametric method for analysis of fluorescence emission in combined time and wavelength dimensions,” *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 33, No. 4, 531-544 (2005)
- [65] A. Joshi, W. Bangerth and E. Sevick-Muraca, “Adaptive finite element based tomography for fluorescence optical imaging in tissue,” *Optics Express*, Vol. 12, No. 22, (2004)
- [66] H. Jiang, “Frequency-Domain Fluorescent Diffusion Tomography: A Finite-Element-Based Algorithm and Simulations,” *Appl. Opt.* 37 (22), 5337-5343 (1998).
- [67] L. P. Kadanoff, “Statistical Physics: statics, dynamics and renormalization,” World Scientific, (2000).
- [68] J. Kaipio and E. Samersalo, “Statistical and Computational Inverse Problems,” Springer, (2005).
- [69] M. Keijzer, W. M. Star and P. R. M. Storchi, “Optical diffusion in layered media,” *Appl. Opt.*, 27, 1820-1824, (1988).
- [70] A. D. Kim, “Transport theory for light propagation in biological tissue,” *J. Opt. Soc. Am. A.*, Vol. 21, No. 5 (2004)

- [71] A. D. Kim, "A boundary integral method to compute Green's functions for the radiative transport equation," *Waves in Random and Complex Media*, Vol. 15, No. 1, 17-42 (2005)
- [72] A. D. Kim and M. Moscoso, "Radiative transport theory for optical molecular imaging," *Inverse Problems*, 23-42 (2005).
- [73] A. D. Kim and M. Moscoso, "Chebyshev spectral methods for radiative transfer," *SIAM Journal of Scientific Computing* 23, 2075-2095 (2002).
- [74] A. D. Kim and M. Moscoso, "Radiative transfer computations for optical beams," *Journal of Computational Physics* 185, 50-60 (2003).
- [75] A. D. Kim and M. Moscoso, "Beam propagation in sharply peaked forward scattering media," *J. Opt. Soc. Am. A* 21, 797-803 (2004).
- [76] A. D. Kim and J. B. Keller, "Light propagation in biological tissue," *J. Opt. Soc. Am. A.* (2003).
- [77] A. D. Kim and P. Tranquilli, "Numerical solution of a boundary value problem for the Fokker-Planck equation with variable coefficients," *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer* 109, 727-740 (2007).
- [78] A. D. Klose and A. H. Hielscher, "Fluorescence tomography with simulated data based on the equation of radiative transfer," *Optics Letters*, Vol. 28, No. 19, 1019-1021 (2002).
- [79] A. D. Klose, V. Ntziachristos and A. H. Hielscher, "The inverse source problem based on the radiative transfer equation in optical molecular imaging," *Journal of Computational Physics* 202, 323-345 (2005).
- [80] A. T. N. Kumar, J. S. Skoch, B. J. Bacskai, D. A. Boas and A. K. Dunn, "Fluorescence-lifetime-based tomography for turbid media," *Optics Letters*, Vol. 30, No. 24, 3347-3349 (2005).
- [81] A. T. N. Kumar, S. B. Raymond, G. Boverman, D. A. Boas and B. J. Bacskai, "Time resolved fluorescence tomography of turbid media based on lifetime contrast," *Optics Express*, Vol. 14, No. 25, (2006).
- [82] A. T. N. Kumar, S. B. Raymond, B. J. Bacskai and D. A. Boas, "Comparison of frequency-domain and time-domain fluorescence lifetime tomography," *Opt. Lett.* 33, 470-472, (2008).

- [83] A. Laidevant, A. Da Silva, M. Berger, J. Boutet, J. M. Dinten and A. C. Boccara, "Analytical method for localizing a fluorescent inclusion in a turbid medium," *Applied Optics*, Vol. 46, No. 11, (2007)
- [84] S. Lam, F. Lesage and X. Intes, "Time domain fluorescent diffuse optical tomography: analytical expressions," *Optics Express*, Vol. 13, No. 7, (2005)
- [85] F. Lesage and A. Belenkov, "In vivo multi lifetime discrimination using domain fluorescence imagind," *IEEE. International Symposium on Bio-medical Imaging* (2004)
- [86] E. E. Lewos and W. F. Miller Jr, "Computational Methods of Neutron Transport," *American Nuclear Society, Inc., La Grange Park, IL*, (1993)
- [87] X. D. Li, M. A. O'Leary, D. A. Boas, B. Chance and A. G. Yodh, "Fluorescent diffuse photon density waves in homogeneous and heterogeneous turbid media: analytic solutions and applications," *Applied Optics*, Vol. 35, No. 19, (1996)
- [88] X. D. Li, B. Chance and A. G. Yodh, "Fluorescent heterogeneities in turbid media: limits for detection, characterization and comparison with absorption," *Applied Optics*, Vol. 37, No. 28, (1998)
- [89] A. Litman, "Reconstruction by level set of n-ary scattering obstacles," *Inverse Problems*, Vol. 21, 1-22, (2005)
- [90] T. F. Massoud and S. S. Gambhir, "Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light," *Genes and Development* 17, 545-580, (2003)
- [91] L. Mati-Lopez, J. Bouza-Dominguez, J. C. Hebden, S. R. Arridge and R. A. Martinez-Celirio, "Validity conditions for the radiative transfer equations," *J. Opt. Soc. Am. A* 20, 2046-2056, (2003)
- [92] A. B. Milstein, S. Oh, K. J. Webb, C. A. Bouman, Q. Zhang, D. A. Boas and R. P. Millane, "Fluorescence optical diffusion tomography," *Applied Optics*, Vol. 42, No. 16, (2003)
- [93] O. Minet, G. Mueller and J. Beuthan (eds.), "Selected papers on optical tomography," *SPIE*, Vol. MS147, pp.6-12 (1998)

- [94] J. R. Mourant, J. Boyer, A. H. Hielscher and I. J. Bigio, "Influence of the scattering phase function on light transport measurements in turbid media performed with small source-detector separations," *Optics Letters*, Vol. 21, No. 7, (1996)
- [95] S. Murata, P. Herman, H-J. Lin and J. R. Lakowicz, "Fluorescence lifetime imaging of nuclear DNA: effect of fluorescence resonance energy transfer," *Cytometry*, 178-185 (2000)
- [96] F. Natterer and F. Wübbeling, "Mathematical Methods in Image Reconstruction," *Siam*, (2001).
- [97] V. Ntziachristos and R. Weissleder, "Experimental three-dimensional fluorescence reconstruction of diffuse media by use of a normalized Born approximation," *Optics Letters*, 893-895 (2001).
- [98] V. Ntziachristos, E. Graves, R. Schultz and J. Ripoll, "Fluorescence molecular tomography: new detection schemes for acquiring high information content measurements," *IEEE*, (2004)
- [99] V. Ntziachristos, J. Ripoll, L. V. Wang and R. Weissleder, "Looking and listening to light: the evolution of whole-body photonic imaging," *Nature Biotechnology*, Vol. 23, No. 3, (2005)
- [100] V. Ntziachristos and R. Weissleder, "Charge-coupled-device based scanner for tomography of fluorescent near-infrared probes in turbid media," *Med. Phys.* 29, 803 (2002).
- [101] M. A. O'Leary, D. A. Boas, X. D. Li, B. Chance and A. G. Yodh, "Fluorescence lifetime imaging in turbid media," *Optics Letters*, 158-160 (1995).
- [102] S. Osher and J. A. Sthian, "Fronts propagating with curvature-dependent speed: algorithms based on Hamilton-Jacobi formulations," *J. Comput. Phys.*, Vol. 79, 12-49 (1988).
- [103] S. Osher and R. Fedkiw, "Level set methods and dynamic implicit surfaces," *Applied Mathematical Sciences*, Springer-Verlag New York Inc. (2003).
- [104] D. Y. Paithankar, A. U. Chen, B. W. Pogue, M. S. Patterson and E. M. Sevick-Muraca, "Imaging of fluorescent yield and lifetime from multiply scattered light reemitted from random media," *Applied Optics*, Vol. 36, No. 10, (1997)

- [105] I. Pascucci, S. Wolf, J. Steinacker, C. P. Dullemond, Th. Henning, G. Niccolini, P. Woitke and B. Lopez, “The 2D Continuum Radiative Transfer Problem,” *Astronomy & Astrophysics* manuscript no. 3879, (2008)
- [106] M. S. Patterson and B. W. Pogue, “Mathematical model for time-resolved and frequency-domain fluorescence spectroscopy in biological tissues,” *Applied Optics*, Vol. 33, No. 10, 1963-1974 (1994)
- [107] M. S. Patterson, B. Chance and B. C. Wilson, “Time resolved reflectance and transmittance for the noninvasive measurement of tissue optical properties,” *Applied Optics*, Vol. 28, No. 12, (1989)
- [108] M. S. Patterson, B. C. Wilson and D. R. Wyman, “The propagation of optical radiation in tissue 1. Models of radiation transport and their application,” *Lasers Med. Sci.*, 6, 155-168, (1991)
- [109] R. Pierrat, J. J. Greffet and R. Carminati, “Photon diffusion coefficient in scattering and absorbing media,” *J. Opt. Soc. Am. A*, Vol. 23, No. 5, (2006)
- [110] M. Plank, “Ueber einen Satz der statistischen Dynamik und eine Erweiterung in der Quantumtheorie,” *Sitzungsberichte der Preussischen Akademie der Wissenschaften*, 324-341 (1917)
- [111] B. W. Pogue, S. C. Davis, X. Song, B. A. Brooksby, H. Dehghani and K. D. Paulsen, “Image analysis methods for diffuse optical tomography,” *Journal of Biomedical Optics*, Vol. 11, (2006)
- [112] H. Quan and Z. Guo, “Fast 3-D optical imaging with transient fluorescence signals,” *Optics Express*, Vol. 12, No. 3, (2004)
- [113] H. Quan and Z. Guo, “Fluorescence image reconstruction for optical tomography based on transient radiation transfer equation,” *Proceedings of IMECE*, (2003)
- [114] J. Radon J. (1917). Traducido com “On determining functions from their integral values along certain manifolds,” by P.C. Parks en *IEEE Transactions in Medical Imaging* **5**, 170-176 (1986).
- [115] J. Ripoll, M. Nieto-Vesperinas, S. R. Arridge and H. Dehghani “Boundary conditions for light propagation in diffusive media with nonscattering regions,” *Optical Society of America*, Vol. 17, No. 9, (2000)

- [116] R. Richards-Kortum and E. Sevick-Muraca, "Quatitative optical spectroscopy for tissue diagnosis," *Anual Review of Physical Chemistry*, 47, 555-606, (1996)
- [117] B. Riquelme, N. de la Isla, D. Dumas, J. Valverde and J. F. Stoltz "Applications of FLIM-FRET and 3D fluorecence microscopy in immunohematology," *ANALES AFA*, Vol. 17, 115-118- (2005)
- [118] F. Santosa, "A level set approach for inverse problems involving obstacles," *ESAIM Control, Optimization and Calculus of Variations*, Vol. 1, 17-33, (1996)
- [119] A. K. Sahu, R. Roy, A. Joshi and E. Sevick-Muraca, "Evaluation of anatomical structure and non-uniform distribution of imaging agent in near-infrared fluorecence-enhanced optical tomography," *Optics Express*, Vol. 13, No. 25, (2005)
- [120] M. Schweiger, S. R. Arridge, M. Hiraoka and D. T. Delpy, "The finite element model for the propagation of light in scattering media: Boundary and source conditions," *Med. Phys.*, 22, 1779-1792, (1995)
- [121] J. a. Sethian, "Level set methods and fast marching methods," Cambridge University Press, 2nd edition, (1999)
- [122] E. M. Sevick-Muraca and C. L. Burch, "Origin of phosphorescence signals reemitted from tissues," *Optics Letters*, Vol. 19, No. 23, (1994)
- [123] Y. Shi and W. C. Karl, "A multiphase level set method for tomographic reconstruction of dynamic objects," *IEEE Workshop on Statistical Signal Precessing*, 182-185, (2003)
- [124] E. Shives, Y. Xu and H. Jiang, "Fluorescence lifetime tomography of turbid media based on an oxygen-sensitive dye," *Optics Express*, Vol. 10, No. 26, (2002)
- [125] G.D. Smith, "Numerical Solution of Partial Differential Equations: Finite Difference Methods," Oxford Applied Mathematics and Computing Science Series, Third Edition, (1985)
- [126] V. Soloviev, D. Wilson and S. Vinogradov, "Phosphorescence lifetime imaging in turbid media: the forward problem," *Applied Optics*, Vol. 42, No. 1, (2003)

- [127] V. Soloviev, and L. V. Krasnosselskaia, "Consideration of a spread-out source in problems of near-infrared optical tomography," *Applied Optics*, Vol. 45, No. 19, (2006)
- [128] A. Soubret, J. Ripoll and V. Ntziachristos, "Accuracy of fluorescent tomography in the presence of heterogeneities: study of the normalized Born ratio," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol. 24, No. 10, (2005)
- [129] A. Soubret and V. Ntziachristos, "Fluorescence molecular tomography in the presence of background fluorescent," *Phys. Med. Biol.*, Vol. 51, 3983-4001, (2006)
- [130] C. Tadjeran, "Stability analysis of the Crank-Nicholson method for variable coefficient diffusion equation," *Commun. Numer. Meth. Engng* 23, 29-34, (2007)
- [131] S. M. Tan, C. Fox and G. Nicholls, "Inverse Problems (Draft)," The University of Auckland, Physics 707 (2008)
- [132] T. Tarvainen, M. Vauhkonen, V. Kolehmainen, J. P. Kaipio, "Couple radiative transfer equation and diffusion approximation," *Proc. SPIE.*, Vol. 5859 (2005)
- [133] A. N. Tikhonov, "Solution of incorrectly formulated problems and the regularization method," *Soviet Mathematics-Doklady*, Vol. 4, 1035-1038, (1963)
- [134] F. G. Tricomi, "Integral Equations," Wiley, New York, (1957).
- [135] J. M. Tualle and E. Tinetti, "Derivation of the radiative transfer equation for scattering media with a spatially varying refractive index," *Opt. Commun.*, 228, 33-8 (2003)
- [136] V. V. Tuchin, "Light scattering study of tissues," *Physics-Uspekhi* 40, 495-515 (1997)
- [137] V. V. Tuchin, "Handbook of Optical Biomedical Diagnostics," The International Society for Optical Engineering SPIE, (2002)
- [138] G. M. Turner, G. Zacharakis, A. Soubret, J. Ripoll and V. Ntziachristos, "Complete-angle projection diffuse optical tomography by use of early photons," *Optics Letters*, Vol. 30, No. 4, (2005)

- [139] A. Valea Pérez y J. M. Alonso Girón, “Radiación infrarroja y ultravioleta tecnología y aplicaciones,” McGraw-Hill/Interamericana de España, S. A. U. (1998)
- [140] B. Valeur, “Molecular Fluorescence, principles and applications,” Wiley-Vch, (2002)
- [141] H. C. van der Hulst, “Multiple Light Scattering,” (New York: Academic)
- [142] P. J. Verveer, A. Squire and P. I. H. Bastiaens, “Global analysis of fluorescence lifetime imaging microscopy data,” *Biophysical Journal*, Vol. 78, 2127-2137 (2000)
- [143] L. A. Vese and T. F. Chan, “A multiphase level set framework for image segmentation using the Mumford and Shah model,” *Int. J. Comp. Vision*, Vol. 50, 271-293 (2002)
- [144] G. Wagnières, W. Star and B. Wilson, “In vivo fluorescence spectroscopy and imaging for oncological applications,” *Photochemistry and Photobiology*, 68, 603-632 (1998)
- [145] L. Wang, S. L. Jacques and L. Zheng, “MCML Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 47, 131-146 (1995)
- [146] X. F. Wang and B. Herman, Editors, “Fluorescence Imaging Spectroscopy and Microscopy,” *Chemical Analysis Series*, Vol. 37, (1996)
- [147] L. V. Wang and Hsin-I Wu, “Biomedical Optics: Principles and Imaging” John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, (2007)
- [148] W. D. Whitney, “Athara-Veda Sankita (translation and notes),” *Harvard Oriental Series*, Vol. 7, Lanman, Harvard Press Cambridge Mass (1905)
- [149] J. Wu, L. Perelman, R. R. Dasari and M. S. Feld, “Fluorescence tomographic imaging in turbid media using early -arriving photons and Laplace transforms,” *Proc. Natl. Acad.*, Vol. 94, 8783-8788 (1997)
- [150] C.Y. Wu and S. H. Wu, “Integral equation formulation for transient radiative transfer in an anisotropically scattering medium,” *International Journal of Heat and Mass Transfer* 43, 2009-2020 (2000)

- [151] Ya-Quin Jin, “Two-Dimensional Radiative Transfer Equation for Inhomogeneous, Scattering Media,”
- [152] K.M. Yoo, Feng Liu, and R. R. Alfano, “When does the Diffusion Approximation Fail to Describe Photon Transport in Random Media?,” *Physical Review Letters*, Vol 64, Number 22, 2647-2650 (1990)
- [153] M. E. Zevallos, S. K. Gayen, M. Alrubaiee and R. R. Alfano, “Time-gated backscattered ballistic light imaging of objects in turbid water,” *Appl. Phys. Lett.* 86, 0111151-0111153 (2005).
- [154] H. Zhao, T. Chan, b. Merriman and S. Osher, “A variational level set to multiphase motion,” *J. Comput. Phys.*, Vol. 127, 179-195 (1996).