

Universidade de São Paulo
Instituto de Física de São Carlos

Tiago Bueno de Moraes

Precessão Livre no Estado Estacionário com
alternância de fase para RMN em alta e
baixa resolução

São Carlos

2016

Tiago Bueno de Moraes

Precessão Livre no Estado Estacionário com alternância de fase para RMN em alta e baixa resolução

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física do Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de doutor em Ciências.

Área de Concentração: Física Aplicada

Orientador: Prof. Dr. Luiz Alberto Colnago

Versão Corrigida
(Versão original disponível na Unidade que aloja o Programa)

São Carlos
2016

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Ficha catalográfica revisada pelo Serviço de Biblioteca e Informação do IFSC,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Moraes, Tiago Bueno de
Precessão Livre no Estado Estacionário com
alternância de fase para RMN em alta e baixa resolução
/ Tiago Bueno de Moraes; orientador Luiz Alberto
Colnago - versão corrigida -- São Carlos, 2016.
172 p.

Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em
Física Aplicada) -- Instituto de Física de São Carlos,
Universidade de São Paulo, 2016.

1. Ressonância Magnética Nuclear. 2. Steady State
Free Precession. 3. Continuous Wave Free Precession.
4. Krylov Basis Diagonalization Method. 5.
Transformada Inversa de Laplace. I. Colnago, Luiz
Alberto, orient. II. Título.

Dedico este trabalho aos meus pais Carlos e Teresinha pelo apoio incondicional em minhas aventuras científicas.

AGRADECIMENTOS

Começo agradecendo meu guia no mundo incrível da Ressonância Magnética Nuclear, meu orientador Prof. Luiz Alberto Colnago. O convívio agradável e seu entusiasmo nas dificuldades do dia-a-dia me fazem admirar sua trajetória e contribuições em sua carreira. Sem dúvida aprendi muito nesses anos.

Agradeço ao Prof. Cláudio J. Magon, Prof. Eduardo Azevêdo, Prof. Tiago Venâncio, ao Elton Montrazi e a Tatiana Moranetto pelas contribuições neste trabalho.

Ao Prof. Bernhard Bluemich e ao Ernesto Danieli, por compartilharem sua estrutura e conhecimento no mundo dos magnetos compactos na divertida cidade de *Aachen*.

Aos Professores do *Instituto de Física de São Carlos*, Alberto Tannús, Edson Vidoto, Pedro Donoso, Diogo Soares, Tito Bonagamba e Helmut Eckert, pelos conhecimentos transmitidos em aulas e conversas que influenciaram minha formação e o desenvolvimento desse trabalho.

Aos amigos da *Embrapa Instrumentação* – Maiara, Poliana, Luiza, Roberta, Gabi, Fabiana, Bruna, Esther, Cirlei, Isabel, Flávio, André, Djow, Rodrigo, Carlos, Diego, Paulo, Douglas, Giancarlo, Mario, Luiz – que através das múltiplas visões me mostraram o quão podemos aprender e crescer em um ambiente multi-disciplinar.

Aos amigos da República Bósons de Higgs, pela diversão e animadas discussões.

À Mariana que me aturou bem de perto nos momentos de alegrias e angústias, nessa eterna oscilação da vida na pesquisa científica.

À minha família, minha mãe e meu pai Teresinha e Carlos e irmãos Carla e José que sempre me apoiaram em tudo.

À Embrapa Instrumentação pelo apoio à realização deste projeto.

À FAPESP pelo apoio financeiro imprescindível à realização deste projeto.

Ao Instituto de Física de São Carlos - Universidade de São Paulo, que há uma década me recebeu tão bem e mostrou o caminho pelo qual se faz Ciência.

A todos que contribuíram de forma direta ou indireta para realização deste trabalho.

Única testemunha do meu horizonte, comemorei sentado, quieto, com a boca cheia, a minha maior conquista: partir. Ainda que minha viagem durasse apenas um único e mísero dia. Partir para minha mais longa travessia, e, mesmo que ela só durasse esse único dia, eu havia escapado do maior perigo de uma viagem, da forma mais terrível de naufrágio: não partir.

Amyr Klink

RESUMO

MORAES, T.B. *Precessão livre no estado estacionário com alternância de fase para RMN em alta e baixa resolução*. 2016. 172 p. Tese de Doutorado – Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2016.

A aplicação de uma sequência de pulsos com tempo de repetição muito menor que os tempos de relaxação $T_p \ll T_2, T_1$, faz com que a magnetização atinja um estado estacionário descrito por H.Y. Carr como Estado Estacionário em Precessão Livre, *Steady State Free Precession* (SSFP). Nessa condição, o sinal é composto pela complexa sobreposição das componentes FID e eco. Sequências tipo SSFP são utilizadas na aquisição rápida de sinais, resultando em uma boa razão sinal ruído (s/r) em curto intervalo de tempo, porém introduzem fortes anomalias de fase e amplitude devido a complexa interação das componentes que formam o estado estacionário. Neste trabalho, desenvolvemos sequências de pulsos tipo SSFP para RMN em alta e baixa resolução com alternância e incremento de fase. Em alta resolução desenvolvemos as sequências *SSFPdx* e *SSFPdxdt* com incremento de fase linear e quadrático respectivamente. Os resultados mostram que espectros de núcleos com baixa sensibilidade podem ser obtidos com mesma razão s/r em menor tempo experimental e as sequências desenvolvidas removem as anomalias espectrais. Em baixa resolução, os resultados mostram que a introdução de alternâncias de fase na *Continuous Wave Free Precession* (CWFP) possibilita a remoção da dependência da sequência com o *offset* de frequência e com o tempo entre pulsos. Além disso, mostramos que a sequência *CP-CWFP_{x-x}* com ângulo de refocalização pequeno (5° a 10°) possibilita a estimativa rápida do tempos de relaxação longitudinal. Apresentamos também resultados dos estudos e desenvolvidos no estágio de pesquisa no exterior, onde as sequências de pulsos no estado estacionário – *DECPMG* e *Split 180°* – foram estudadas numericamente e implementadas nos sistemas magnéticos compactos: mini-Halbach e MOUSE-NMR. Por

fim, são apresentados resultados com os métodos de processamento de dados *Krylov Basis Diagonalization Method* (KBDM) e a Transformada Inversa de Laplace aplicados na análise de sinais SSFP. Resultados mostram que KBDM é uma ferramenta útil no processamento de dados em alta e baixa resolução, tanto na obtenção de espectros como na determinação da distribuição dos tempos de relaxação.

PALAVRAS-CHAVE: Ressonância magnética nuclear. Steady state free precession. Continuous wave free precession. SSFP. CWFP. KBDM. Transformada inversa de Laplace

ABSTRACT

MORAES, T.B. *Steady state free precession with phase alternation for NMR in high and low resolution*. 2016. 172 p. Tese de Doutorado – Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2016.

The application of a pulse sequence with repetition time much smaller than the relaxation times, $T_p \ll T_2, T_1$, causes the magnetization to reach a steady state, described by H. Y. Carr as a *Steady State Free Precession* (SSFP). In this condition, the signal is composed of the complex overlapping of the FID and echo components. SSFP type sequences are used in fast acquisition of NMR signals, resulting in a good signal to noise ratio (s/r) in a short time interval, however, they introduce phase and amplitude anomalies due to the complex interaction between the components of the steady state. In this work, we develop SSFP type pulse sequences for NMR in high and low resolution, with alternation and increment of phase. In high resolution, we develop *SSFPdx* and *SSFPdxdt* sequences, with linear and quadratic phase increment respectively. Results show that the low sensitivity nuclei spectra can be obtained with the same s/r ratio in smaller experimental time, about an order of magnitude, and the developed sequences can remove the spectral anomalies. In low resolution, the results show that the introduction of a phase alternation in the Continuous Wave Free Precession (CWFP) allows the elimination of the dependence of the sequence with the offset frequency and the time between pulses. Besides, we show that the *CP-CWFP_{x-x}* sequence with a small refocalization angle (5° to 10°) allows the fast estimative of the longitudinal relaxation time in a single experiment. The results of the studies conducted during an international research internship are also presented. Steady state pulse sequences – DECPMG and *Split 180°* – were studied and implemented in compact magnetic systems: mini-Halbach and MOUSE-NMR.

Finally, the results of the application of the *Krylov Basis Diagonalization Method* (KBDM) and the Inverse Laplace Transform for the analysis of SSFP signals are presented. The results show that KBDM is a useful tool in data processing for low and high resolution, both for obtaining spectra and determining the relaxation times distribution.

KEYWORDS: Nuclear magnetic resonance. Steady state free precession. Continuous wave free precession. SSFP. CWFP. KBDM. Inverse Laplace transform

Lista de Figuras

- Figura 1.1** - Esquema da técnica de RMN pulsada com intervalos de tempos entre pulsos $T_p = T_{aq} + T_r$, onde T_{aq} é o tempo de aquisição, T_r tempo de reciclo, τ o tempo do pulso ($\tau \ll T_p$). Após cada pulso aplicado, um sinal transiente do retorno da magnetização ao equilíbrio é observado, denominado *Free Induction Decay*. 37
- Figura 2.1** - (a) Precessão do vetor magnetização ao redor do eixo da magnetização efetiva B_{ef} durante a aplicação do pulso com amplitude B_1 , fase $\pi/2$ e frequência de *offset* $\gamma\Delta B_0$. (b) Precessão da componente durante a evolução livre. 48
- Figura 2.2** - Sequência de pulsos com T_p menor que os tempos de relaxação. A consequência de sequências de pulsos desse tipo é a estabilização de um estado estacionário da magnetização após um tempo transiente. 49
- Figura 2.3** - Tempos imediatamente antes e após os pulsos de RF com duração τ e espaçados por T_p 50
- Figura 2.4** - Sinais teóricos do comportamento da magnetização em função do *offset* de frequência com $T_p = 100$ ms, $T_1 = 5$ s e $T_2 = 5$ s, em A) com $\theta = 90^\circ$ e B) $\theta = 30^\circ$. Na parte superior componentes real (preto), imaginária (vermelho) e módulo (azul) da magnetização; abaixo a fase dos sinal. . . 52
- Figura 2.5** - Amplitude da magnetização no estado estacionário em função do ângulo dos pulsos θ e da razão T_1/T_2 em A) para isocromatas com ângulo de precessão $\Phi = \pi$ e em B) $\Phi = \pi/6$. Os pontos (●) e a linha tracejada denotam as posição de θ_{op} ótimo para cada razão T_1/T_2 52

- Figura 2.6** - Após o início da aplicação de pulsos com ângulo θ a isocromata que precessiona com $\Phi = (2n + 1)\pi$ imediatamente antes ($M_p^{(a)}$) e imediatamente depois ($M_p^{(d)}$) da aplicação dos pulsos encontram-se no plano yz . Após aplicação de n pulsos a magnetização antes e depois dos pulsos (componentes vermelhas) podem ser decompostas em termos da magnetização $M_p^{(a,d)}$ e M_w 54
- Figura 2.7** - Sinais simulados do perfil de excitação para três esquemas de alternância de fase em função do ângulo do pulso θ aplicado, com $T_1 = T_2 = 1$ s e $T_p = 100$ ms. A linha (a) apresenta o perfil de excitação da sequência SSFP com fase constante para diversos valores do ângulo do pulso θ . As linhas (b) e (c) apresentam os perfis para as sequências SSFP com alternância de fase (x,-x) e (x,x,-x,-x) respectivamente. 58
- Figura 2.8** - Perfil de excitação para as sequências SSFP com incremento de fase, 0, $\pi/2$, π e $3\pi/2$, denominadas SSFPdx. Vale ressaltar que a SSFP com incremento de fase π resulta na mesma sequência com alternância (x, -x) SSFPx-x. 59
- Figura 2.9** - Sinais simulados da SSFPdx com incremento linear de fase. O incremento de fase define as posições de máxima e mínima amplitude no eixo de frequência, assim, na situação com um pico na posição em ressonância, o sinal é suprimido para incremento 0, aumenta para $\pi/4$ e torna-se máximo ($M_0/2$) para incremento de fase π 60
- Figura 2.10** - Esquema de uma sequência de pulsos periódica geral, onde $\vec{R}_A(\hat{n}_A, \theta_A)$ é a rotação total dos pulsos iniciais aplicados, que geram a magnetização $\vec{M}(0^+)$ e $R_B(\hat{n}_B, \theta)$ é a matriz de rotação total do intervalo periódico T_p que resulta da composição das rotações de precessão livre e dos pulsos. 61
- Figura 2.11** - Sinais simulados com $T_1 = 150$ ms, $T_2 = 50$ ms, $T_2^* = 0,5$ ms para os valores de tempo entre pulsos: A) $T_p = 5T_1$, B) $T_p = T_2$, C) $T_p = 2,9T_2^*$, D) and E) $T_p < T_2^*$. O *offset* de frequência é 8,333 KHz (A até D) e 6,666 KHz em E). 63

- Figura 2.12** - Magnitude dos sinais simulados para seqüência de pulsos A) CWFP $[\pi/2 - T_p]_n$ e B) CP-CWFP $\pi - \frac{T_p}{2}[\pi/2 - T_p]_n$. Através dos parâmetros M_0 , $|M_{ss}|$ e T^* obtém-se em uma única aquisição os tempos de relaxação T_1 e T_2 66
- Figura 2.13** - Acima seqüência de pulsos CPMG e abaixo Split 180°. Na Split 180° dois pulsos de 90° são espaçados por τ_2 . As fases associadas aos pulsos são ϕ_0 , ϕ_1 e ϕ_2 , que para $\phi_1 = \phi_2$ temos a Split 180° Simétrica e para $\phi_1 = -\phi_2$ Anti-simétrica. 67
- Figura 2.14** - Sinais da seqüência de pulsos Split 180°. Em A) observa-se o sinal *CPMG-like* (410) e o sinal que cresce até o estado estacionário (420). Em B) e C) são apresentados o perfil dos ecos formados no decaimento *CPMG-like* e no estado estacionário respectivamente. 67
- Figura 2.15** - Experimento bi-dimensional de correlação $T_1 - T_2$. Em A) é apresentada a seqüência de pulsos $\pi - \tau_1(i) - \frac{\pi}{2} - \frac{\tau}{2} - [\pi - \tau]_n$, onde $\tau_1(i)$ é uma lista de valores com i experimentos na dimensão 1. B) apresenta o perfil característico dos sinais adquiridos com tal seqüência de pulsos e em C) após processamento do sinal com a Transformada Inversa de Laplace bi-dimensional o mapa de distribuição $T_1 - T_2$ obtido. 69
- Figura 2.16** - Seqüência de pulsos *Driven-Equilibrium Carr-Purcell Meiboom-Gill* DECPMG. 69
- Figura 3.1** - Espectrômetro Avance III da Bruker de 14,1 T com frequência de ressonância de 600 MHz para hidrogênio com sonda multinuclear de 5 mm de detecção inversa, localizado na *Embrapa Instrumentação*, São Carlos-SP. 72
- Figura 3.2** - Espectrômetros de baixa resolução. Na esquerda acima SLK-200 e abaixo SLK-1399, ambos da *SpinLock*. Na direita acima Minispec mq20 da *Bruker* e abaixo Kea da *Magritek*. 72

- Figura 4.1** - Sinais CWFP simulados em A) sem alternância de fase e B) com alternância de π . Utilizando um incremento de fase $\varphi = \pi$ (x, -x por exemplo) o perfil é deslocado de modo que os máximos de intensidade ficam presentes nos pontos de mínimo de intensidade da CWFP sem alternância de fase. Linhas contínuas é para $T_p = 100 \mu s$ e tracejada $60 \mu s$ 79
- Figura 4.2** - Sinais simulados das sequências de pulsos CWFP, CP-CWFP, CWFP_{x-x} e CP-CWFP_{x-x} com $T_1 = 100 ms$, $T_2 = 50 ms$, $T_p = 300 \mu s$, $T_2^* = 20 \mu s$. 80
- Figura 4.3** - A esquerda sinais CP-CWFP adquiridos de amostras de água dopada com cobre, em A) com concentração de 3,0 g/l, em B) com 0,47 g/l e em C) aquisição simultânea dos dois *ependorfs*. A direita são apresentadas as respectivas Transformada inversa de laplace dos sinais, apresentando os tempos característicos encontrados. 82
- Figura 4.4** - Variação do tempo característico T^* da sequência CP-CWFP_{x-x} em função do ângulo θ para soluções aquosas de $CuSO_4$ e $MnSO_4$, usando $T_p = 300 \mu s$. As linhas sólidas foram calculadas pela equação 4.1.2. Os símbolos (O) e (Δ) com preenchimento branco são os valores de T_1 obtidos com a sequência de pulsos IR. 83
- Figura 4.5** - Sinais CWFP- T_1 em A) simulados e em B) experimentais. Os índices i) até vi) são respectivamente para os ângulos θ de 90°, 60°, 45°, 30°, 20°, 10° e 5°. 85
- Figura 4.6** - Comparação da amplitude dos sinais CWFP- T_1 (cinza) e IR (pontos pretos), para água deionizada $T_1 = 3,9 s$. IR foi adquirido com 36 pontos em 9 minutos de experimento. CWFP- T_1 (10°) adquirido em aquisição única em 27 segundos, com razão s/r = 17. A figura interna apresenta um sinal FID da aquisição IR com s/r = 40. 85
- Figura 4.7** - Espectros ILT obtidos pelos sinais CPMG, CWFP- T_1 e IR de duas soluções $CuSO_4$ e $MnSO_4$ adquiridas simultaneamente em tubos concêntricos de 5 e 10 mm diâmetro. ILT dos sinais A) CPMG e G) Inversão Recuperação. Entre B) e F) ILT de sinais CP-CWFP_{x-x} com $\theta = 90^\circ, 45^\circ, 30^\circ, 20^\circ$ e 10° . 88

Figura 4.8 - Comparação da distribuição dos tempos de relaxação para amostras de A) carne com gordura e em B) apenas gordura. Os sinais IR foram obtidos com 36 pontos espaçados logaritmicamente.	88
Figura 4.9 - Comparação da distribuição dos tempos de relaxação para amostras de A) Dendê e em B) Macadâmia. Os sinais IR foram obtidos com 36 e 144 pontos espaçados logaritmicamente. Os sinais CWFP- T_1 foram adquiridos com $T_p = 300 \mu s$ com 15 mil pontos na curva. Os processamento ILT foram realizados com parâmetro de regularização $\alpha = 10$ e 400 pontos. .	89
Figura 4.10 -Montagem do espectrômetro KEA com o magneto unilateral <i>Singled-Sided NMR-MOUSE</i>	91
Figura 4.11 -Montagem do espectrômetro KEA com o magneto mini-Halbach.	91
Figura 4.12 -Sinais adquiridos com a Split 180° para amostra de água dopada com cobre $T_1/T_2 = 1$. Em A) decaimento e crescimento dos ecos na Split 180° no tempo. Em B) apresentamos o formato dos ecos na componente real da magnetização e em C) os ecos que crescem ao estado estacionário, usando $\tau_1 = 400 \mu s$, $\tau_2 = 100 \mu s$, 512 ecos e 512 médias no magneto NMR-MOUSE de 9 MHz.	93
Figura 4.13 -Simulação numérica da Split 180° simétrica em função da inhomogeneidade de campo $\vec{B}_0 \hat{z}$ com largura de meia altura $FWHM = 20$ KHz, 10 KHz, 2 KHz e 10 Hz, usando $\tau_1 = 300 \mu s$, $\tau_2 = 100 \mu s$, $\phi_0 = y$, $\phi_1 = \phi_2 = x$. Em A) e B) apresentamos o formato dos ecos do sinal CPMG-like e no estado estacionário respectivamente. C) apresenta o crescimento das amplitude dos ecos indo ao estado estacionário.	94
Figura 4.14 -Simulação numérica da Split 180° anti-simétrica em função da inhomogeneidade de campo $\vec{B}_0 \hat{z}$ com largura de meia altura $FWHM = 20$ KHz, 10 KHz, 2 KHz e 10 Hz, usando $\tau_1 = 300 \mu s$, $\tau_2 = 100 \mu s$, $\phi_0 = y$, $\phi_1 = -x$ e $\phi_2 = x$. Em A) e B) apresentamos o formato dos ecos do sinal CPMG-like e no estado estacionário respectivamente.	95

- Figura 4.15** - Split 180° simétrica para amostras de água dopada com cobre de diferentes valores de T_2 A) 3 ms, B) 30 ms e C) 160 ms. Note que a amplitude no estado estacionário é independente do valor de T_2 sendo a mesma amplitude uma vez que todos tem razão $T_1/T_2 = 1$ 96
- Figura 4.16** -A linha superior apresenta sinais Split 180° simétrica com $\tau_1 = 400 \mu s$ e A) $\tau_2 = 100$, B) $\tau_2 = 147$ e C) $\tau_2 = 200 \mu s$. A linha inferior apresenta sinais de Split 180° anti-simétrica com $\tau_1 = 400 \mu s$ e D) $\tau_2 = 100$, E) $\tau_2 = 147$ e F) $\tau_2 = 200 \mu s$. Experimentos foram realizados com amostra de água dopada com cobre com $T_1 = T_2 = 30$ ms, 512 ecos e 512 médias. 96
- Figura 4.17** -Split 180° anti-simétrica para diferentes razões T_1/T_2 , para amostras de água dopada com cobre e três tipos de borracha. Em A) água dopada com cobre com $T_1/T_2 = 1$. B) borracha B. com $T_1/T_2 = 2,7$, C) borracha C. com $T_1/T_2 = 1,9$ e D) borracha P. com $T_1/T_2 = 6,7$. Sinais adquiridos com $\tau_1 = 400 \mu s$, $\tau_2 = 200 \mu s$, 512 ecos e 512 médias. 97
- Figura 4.18** -Split 180° anti-simétrica para dois tipos de queijo Gouda, com $\tau_1 = 400 \mu s$, $\tau_2 = 200 \mu s$, 512 ecos e 512 médias. A) com razão $T_1/T_2 = 4,3$ e B) e o segundo com $T_1/T_2 = 3,3$ 98
- Figura 4.19** -Simulação numérica da amplitude dos ecos no estado estacionário em função da razão τ_2/τ_1 e do *offset* de frequência para A) Split 180° Simétrica $\phi_1 = \phi_2$ e B) Split 180° Anti-Simétrica $\phi_1 = -\phi_2$ 99
- Figura 4.20** -Ecos no estado estacionário adquiridos no MOUSE-NMR no intervalo τ_1 para as sequências A) Split 180° simétrica e B) Split 180° anti-simétrica. Foi utilizada água dopada com cobre $T_1 = T_2 = 23$ ms, $\tau_1 = 400 \mu s$ e τ_2 entre 80 e 220 μs 100
- Figura 4.21** -Simulação numérica do perfil '*Butterfly*' das sequências Split 180° A) simétrica e B) anti-simétrica. Para $FWHM = 20$ KHz, $\tau_1 = 300 \mu s$ e τ_2 variado entre 10 e 450 μs 101

Figura 4.22 - Perfil ' <i>Butterfly</i> ' experimental das sequências Split 180° adquiridos no MOUSE-NMR para água dopada com cobre $T_1 = T_2 = 23$ ms. Em A) Split 180° simétrica e B) Split 180° anti-simétrica. Com 512 ecos, 1024 médias e $\tau_1 = 400 \mu s$ e τ_2 variado entre 40 e 400 μs em 144 passos.	102
Figura 4.23 - Comparação dos mapas de distribuição $T_1 - T_2$ do conjunto água dopada e borracha, para as sequências de pulsos A) $T_1 - T_2$ bi-dimensional com tempo total de aquisição 2,5 minutos e B) DECPMG unidimensional, com tempo de aquisição de 10 segundos.	103
Figura 4.24 - Comparação dos mapas de distribuição $T_1 - T_2$ do conjunto queijo D. e leite, para as sequências de pulsos A) $T_1 - T_2$ bi-dimensional e B) DECPMG unidimensional.	103
Figura 4.25 - Comparação dos mapas de distribuição $T_1 - T_2$ do conjunto queijo M. e leite, para as sequências de pulsos A) $T_1 - T_2$ bi-dimensional e B) DECPMG unidimensional.	104
Figura 4.26 - Sequência de pulsos <i>Driven-Equilibrium</i> modificada, onde o intervalo τ_2 passa a ser uma variável $\tau_2(i)$ com i componentes. Repetindo esse bloco de pulsos n vezes a magnetização atinge um estado estacionário dependente das razões τ_1/τ_2 e T_1/T_2	105
Figura 4.27 - Em A) sinais simulados da sequência <i>Driven-Equilibrium</i> modificada com a amplitude em função da lista $\tau_2(i)/\tau_1$, para $T_1/T_2 = 1, 1,3$ e 2. B) apresenta sinal experimental apresentando o comportamento da magnetização na passagem de um estado estacionário ao próximo, onde i denota a transição da lista $\tau_2(i)/\tau_1$	106
Figura 4.28 - Comparação das razões T_1/T_2 obtidas com as sequências convencionais <i>cpmg</i> e <i>inversão recuperação</i> com a <i>Driven-Equilibrium</i> modificada. Em A) para polímeros <i>pec2k</i> , <i>pec4k</i> , <i>pec6k</i> e <i>pec8k</i> em triplicata e em B) para óleos comestíveis Azeite de Oliva, Colza, Gergelim e Linhaça em decuplicata.	106

Figura 5.1 - Sinais de 1H (H_2O/D_2O) para as sequências A) Pulso simples (zg), B) Pulsos simples truncada em 30 ms, com tempo de reciclo longo e C) SSFP com $T_{aq} = 29.7$, $d_1 = 0.3$ ms, todos com pulso de $\theta = 90^\circ$ e 4 médias.	108
Figura 5.2 - A) Apresenta a sequência de FIDs adquiridos na SSFP evidenciando o comportamento da magnetização até estabelecimento do Estado Estacionário após 2 segundos. Em B) e C) temos a ampliação das regiões do início e final, a regiões sem sinal são as posições de aplicação de pulsos de RF. Pulsos de RF tem cerca de $10 \mu s$ de duração e a figura não está em escala.	109
Figura 5.3 - FIDs SSFP para quatro valores de <i>offset</i> de frequência: A) 2888, B) 2904,66, C) 2954,64 e D) 2938 Hz. Os sinais A) e C) em <i>offset</i> com mínimo de amplitude, onde a componente eco é evidente, e os sinais em B) e D) em posição de máximo de amplitude.	110
Figura 5.4 - A) Componentes FID e eco resultantes da deconvolução do FID-SSFP pelo Método da Diagonalização Filtrada. B) FID original e a linha residual do <i>fitting</i> com o dado experimental.	110
Figura 5.5 - Sinal SSFP- <i>stopped</i> adquirida da amostra de H_2O/D_2O com $T_p = 100$ ms e fase constante. Em B) uma ampliação dos três primeiros intervalos entre 0 e 0,3 s.	111
Figura 5.6 - A) e B) apresenta os sinal SSFP adquiridos em <i>offset</i> de frequência 2887 Hz e 2892 Hz respectivamente, sendo um a situação de máxima amplitude de sinal e a outro mínima. Em C) e D) apresentamos os sinais adquiridos com a sequência SSFPx-x, onde o <i>offset</i> para máximo de sinal é 2892 Hz e mínimo em 2887 Hz.	112

- Figura 5.7** - Perfil de excitação de 1H para H_2O/D_2O (à esquerda) e para H_2O com C_3H_6O/D_2O (à direita) para sequências SSFP com diferentes valores de θ A) 90° , B) 60° , C) 30° e D) 5° , com $T_p = 100$ ms e 4 médias. O contorno vermelho destaca a modulação da amplitude do pico da acetona e o contorno preto da água. 113
- Figura 5.8** - Perfil de excitação H_2O/D_2O para sequências SSFPdx para diferentes valores de incremento de fase $\delta\varphi$, A) 0, B) $\pi/4$, C) $\pi/2$, D) $3\pi/4$, E) π , F) $5\pi/4$, G) $3\pi/2$, H) $7\pi/4$ 114
- Figura 5.9** - Múltiplas aquisições SSFPdx-n2, SSFPdx-n4 e SSFPdx-n8, utilizam-se respectivamente de 2, 4 e 8 blocos de aquisição SSFPdx, onde cada bloco possui um valor de incremento de fase $\delta\varphi$ de 0, $\pi/4$, $\pi/2$, $3\pi/4$, π , $5\pi/4$, $3\pi/2$ e $7\pi/4$ 115
- Figura 5.10** - A direita perfil de excitação H_2O/D_2O para sequências A) SSFPdx-n2, B) SSFPdx-n4 e C) SSFPdx-n8. A esquerda perfil de excitação água e acetona para sequências A') SSFPdx-n2, B') SSFPdx-n4 e C') SSFPdx-n8, todos adquiridos com $T_p = 100$ ms, $\theta = 90^\circ$ e 8 médias. 116
- Figura 5.11** - Sinais simulados da SSFPdxdt com incremento não-linear de fase. A magnetização no estado SSFPdxdt apresenta modulação temporal de acordo com o fator A do incremento de fase utilizado onde apresentamos desde $A = \pi/16$ até $\pi/2048$. Em A) vemos que para A menor que $\pi/128$ a amplitude máxima do sinal cresce conforme menor o valor de A . Em B) vemos que após um valor pequeno o suficiente de A a amplitude máxima dos sinais fica em $M_0/2$ 117

Figura 5.12 - Sinais de H_2O/D_2O apresentando o comportamento da magnetização quando submetida a sequência A) SSFP sem incremento de fase e na posição de mínima intensidade, B) SSFP sem incremento de fase e na posição de máxima intensidade, C) SSFPdxdt com $A = \pi/32$, D) $A = \pi/64$, E) $A = \pi/128$ e F) $A = \pi/256$. Nas SSFPdxdt a amplitude no estado estacionário é modulada no tempo, alternando entre máximo e mínimo de intensidade ao longo do tempo, além disso a amplitude máxima do sinal é maior quanto menor valor de A. 118

Figura 5.13 - Em A) temos a comparação entre a SSFP sem incremento de fase (preto) em seu máximo de intensidade no estado estacionário, junto com o sinal SSFPdxdt usando $A = \pi/256$ (vermelho). Temos que a magnitude do sinal SSFPdxdt possui caráter periódico, correspondente ao deslocamento do perfil de excitação no eixo das frequências, como apresentado em B). A seta vermelha em B) representa um pico do espectro que em cada *scan* apresenta uma amplitude modulada correspondente as posições 1 à 5 de A). 119

Figura 5.14 - Comparação entre perfil de excitação das sequências SSFPdxdt com A sendo $A) \pi/256$, B) $\pi/128$, C) $\pi/64$, D) $\pi/32$, E) $\pi/16$ e com a SSFP sem incremento de fase em F). 122

Figura 5.15 - Comparação entre os espectros de ^{13}C Sacarose adquiridos com as sequências A) padrão (*zgpg30*), B) SSFP, C) SSFPdx-n2, D) SSFPdx-n4 e E) SSFPdx-n8, todos com 8192 médias 123

Figura 5.16 - A esquerda comparação dos espectros de ^{13}C da sacarose adquiridos com as sequências A) padrão (*zgpg30*), B) SSFP sem alternância de fase e adquiridos com SSFPdxdt com incremento de fase em C) $\pi/256$, D) $\pi/64$ e E) $\pi/16$, com 256 médias, $T_p = 200$ ms. A direita intensidade do pico em 104 ppm em função do incremento de fase na SSFPdxdt. . . 124

- Figura 5.17** - Espectros de ^{13}C do etil bezeno em clorofórmio com aquisição pela sequência A) *zgig*, B) SSFPdxdt $\pi/256$, C) SSFPdxdt-n8. A direita espectros adquiridos com a SSFPdxdt $\pi/256$ com pulsos de refocalização de A') $\theta = 30^\circ$, B') 10° e C') 5° 126
- Figura 5.18** - Espectros de ^{15}N de anilina e trietilamina para as sequências A) padrão (*zg30*) com 3h e 30 minutos de aquisição, B) SSFPdxdt $\pi/256$ com 30 minutos de aquisição, C) padrão com 15 minutos aquisição e D) SSFPdxdt $\pi/256$ com 15 minutos de aquisição. O espectro C) foi ampliado 4 vezes para melhor visualização. 127
- Figura 5.19** - Espectros de ^{15}N da Formamida (CH_3NO) para as sequências: A) Padrão (*zg*), B) SSFP, C) SSFPdx-n8 e D) SSFPdxdt com $\pi/256$ e $T_p = 100$ ms. E) e F) apresenta o sinal SSFPdxdt adquirido com $T_p = 200$ ms, processado respectivamente com a TF e KBDM. G) e H) sinal SSFPdxdt adquirido com $T_p = 400$ ms, processado respectivamente com a TF e KBDM. 128
- Figura 6.1** - Componente real do FID obtido com a sequência de pulsos A) convencional (*zpgg30*) e B) SSFP com 100 ms de aquisição. Em C) apresentamos a componente eco retirada do sinal SSFP através do processamento com o KBDM. 133
- Figura 6.2** - Componente absorptiva do espectro de Fourier de ^{13}C da Brucina/DMSO- d_6 adquirida com a sequência de pulsos convencional (*zpgg30*) e tempo total de experimento de 90 minutos. 134
- Figura 6.3** - Espectros de ^{13}C Brucina adquiridos com SSFP com tempos de aquisição de a) 100 ms, b) 50 ms e c) 25 ms. Em A) apresentamos o espectro gerado pelo processamento com a Transformada de Fourier com função *Traf* expandindo duas regiões do espectro. Em B) comparamos os espectros gerados pelo processamento do mesmo sinal SSFP com o método KBDM. 134
- Figura 6.4** - Sinais ^{13}C SSFP sem alternância de fase da o solvente DMSO- d_6 , processados com a Transformada de Fourier e com o KBDM. 136

Figura 6.5 - Regiões do espectros de ^{13}C SSFPdx com 8 blocos de aquisição da amostra Brucina/DMSO- d_6 , processados com a Transformada de Fourier e com o KBDM. 136

Figura 6.6 - Regiões do espectros de ^{13}C SSFPdxdt com incremento $\pi/256$ da amostra Brucina/DMSO- d_6 com $T_p = 200$ ms, processados com a Transformada de Fourier e com o KBDM. 137

Figura 6.7 - Um sinal composto pela soma de decaimentos exponenciais é um problema matemático *mal-posto*, pois mais de uma solução é possível. A Transformada Inversa de Laplace em conjunto com métodos de regularização, como o SVD e *Tikhonov*, forçam uma solução de acordo com um parâmetro α escolhido, resultando na distribuição de tempos como em B). 138

Figura 6.8 - Esquema do método KBDM para obtenção de distribuição de tempos de relaxação. Através da introdução do ruído branco (PNA) no sinal CPMG, é realizada média sobre os cálculos do KBDM, resultando na distribuição das possíveis soluções do sistema, ou seja, num histograma da distribuição dos tempos de relaxação T_2 144

Figura 6.9 - Visualização da lista de parâmetros obtida na análise espectral com o KBDM do sinal CPMG da cerâmica de alumina. Em A) temos a visualização completa da faixa de frequência e em B) a região próximo de zero expandida. Uma vez que estamos parametrizando um sinal composto por uma soma de exponenciais com frequência nula, apenas as componentes selecionadas em B) já retornam um ótimo ajuste do sinal experimental. Os demais pontos são gerados no processo de *fitting* devido o ruído presente no sinal. O processamento KBDM foi realizado com PNA 2% e 100 médias computacionais. 145

- Figura 6.10** - Comparação da distribuição de T_2 através do método do KBDM (esquerda) e do método da Inversão de Laplace (direita) em função do número de médias experimentais do sinal CPMG das cerâmicas de alumina, com A) 2, B) 8, C) 32 e D) 128 médias. As distribuições por KBDM foram calculadas com 100 médias computacionais e PNA de 2%. As distribuições de Laplace foram calculadas com $\alpha = 10$ e 100 pontos. 146
- Figura 6.11** - Comparação das distribuições T_2 obtidas pelo KBDM, em função do número de médias computacionais realizada, A) 4, B) 16, C) 64 e D) 256. Todas as distribuições foram calculadas com PNA = 2% e com o a sinal experimental obtido com 32 *scans* da cerâmica de alumina. 147
- Figura 6.12** - Comparação da distribuição de T_2 pelo método do KBDM (esquerda) e Inversão de Laplace (direita) calculada em função do parâmetro de regularização (PNA) no caso do FDM com 0, 2%, 10%, 15% e E) 150%. Para a Inversão de Laplace foi calculado em função do parâmetro de regularização α A') 0,001, B') 0,1, C') 1, D') 100 e E') 10.000, todos com 200 pontos. 148
- Figura 6.13** -A) Comparação da distribuição de T_2 pelo método do KBDM (vermelho) e Inversão de Laplace (preto) para os sinais adquiridos duas a duas, das soluções aquosas de $CuSO_4$, de baixo pra cima (S1+S12), (S2+S12) até (S11+S12). As Inversões da Laplace foram realizadas com $\alpha = 0,1$. Em B) é apresentada em azul os valores de T_2 de cada solução S_9 até S_{12} , comparados com os valores obtidos pelo KBDM (vermelho) e pela Inversão de Laplace (preto) com $\alpha = 0,0001$. Com α reduzido é possível a presença de dois picos, porém com pouca precisão. 149
- Figura 6.14** - Distribuição de tempos T_2 pela ILT e KBDM para A) amendoim umidido, B) Óleo lubrificante e C) Rochas porosas *Sillurian, Indiana* e *Combfield*. Em vermelho sinais gerados pelo KBDM, azul Laplace com α maior e preto α menor. 151

Figura A.1 - Esquema da SSFP em alta resolução para determinação rápida dos tempos de relaxação T_1 e T_2 . Em A) temos a aquisição de todo o comportamento da magnetização até a estabilização do estado estacionário. B) apresenta as Trans. de Fourier de cada período da aquisição, onde através dos tempos de decaimento dos picos e das amplitudes M_0 e M_{ss} é possível se determinar os tempos de relaxação. 168

Figura A.2 - A) apresenta o sinal adquirido com a sequência Inversão Recuperação para o pico da água e B) para o pico da acetona. C) e D) apresentam respectivamente os sinais adquiridos com a sequência CPMG para o pico da água e da acetona no espectrômetro Bruker 600 MHz. 169

Figura A.3 - Decaimento do sinal CWFP_{x-x} em alta resolução (600 MHz) para amostra de H_2O e acetona até estabilização no estado estacionário do pico da A) água e em B) acetona. 169

Figura B.4 - Código implementado na plataforma do *Matlab* para execução da Transformada Inversa de Laplace. 170

Figura C.5 - Sequência de pulsos SSFP_{dx-n4} com incremento linear de fase, com quatro blocos de aquisição. 171

Figura C.6 - Sequência de pulsos SSFP_{dxdt} com incremento não linear de fase, utilizando $A = \pi/64$ 172

Lista de Tabelas

Tabela 1.1 - Tabela apresenta alguns fatores que influenciam no tempo total de aquisição em RMN. O tempo experimental é estimado de acordo com a abundância natural, sensibilidade e influenciado pelo tempo de relaxação dos núcleos.	42
Tabela 4.1 - Comparação dos tempos de relaxação (ms) obtidos com as sequências de pulsos IR e CWFP- T_1 para amostras com diferentes razões T_1/T_2 . Os experimentos foram realizados em triplicata com $T_p = 300 \mu s$ na CWFP- T_1 e listas com $36 \tau s$ na aquisição IR.	86
Tabela 4.2 - Esquema de ciclo de fases para Split 180° simétrica e anti-simétrica para aquisição do sinal <i>steady-state</i> ou <i>cpmg-like</i> . De cima pra baixo fase dos pulsos ϕ_0, ϕ_1, ϕ_2 e receptor.	92
Tabela 4.3 - Tempos de relaxação das amostras com as sequências de pulsos CPMG e Inversão Recuperação.	97
Tabela 5.1 - Esquema de fases da SSFPdxdt para A igual a $\pi/2, \pi/4, \pi/8, \pi/16, \pi/32, \pi/64, \pi/128$ e $\pi/256$	121
Tabela 5.2 - Parâmetros utilizados nas sequências de pulso padrão (<i>zgpg30</i>), SSFP, SSFPdx-n2, SSFPdx-n4 e SSFPdx-n8.	123
Tabela 5.3 - Tempos de relaxação T_1 e T_2 para cada pico do espectro de ^{13}C da sacarose, obtidos pelas técnicas <i>cpmg</i> e <i>t1irpg</i>	125
Tabela 6.1 - Tempos de relaxação T_2 de cada solução.	148

Tabela A.1 - Comparação tempos de relaxação obtidas com sequências CPMG, Inv.

Rec. e CWFP-HR. 169

Sumário

1 Introdução	33
1.1 Ressonância Magnética Nuclear	33
1.2 Precessão Livre no Estado Estacionário	38
1.3 Motivação e objetivos	40
2 Magnetização no Estado Estacionário	45
2.1 Evolução da magnetização em campos magnéticos inhomogêneos $\vec{B}_0(\vec{r})$ e $\vec{B}_1(\vec{r}, t)$	45
2.2 Amplitude da magnetização no Estado Estacionário	49
2.3 Transiente ao Estado Estacionário	53
2.4 Alternância de fase no Estado Estacionário	56
2.4.1 Perfil de Excitação	57
2.5 Sinais assintóticos em estruturas periódicas	61
2.5.1 Continuous Wave Free Precession (CWFP)	62
2.5.2 SPLIT 180°	66
2.5.3 Driven-Equilibrium CPMG	68
3 Materiais e Métodos	71
3.1 Espectrômetros e magnetos	71

3.1.1 Alta resolução	71
3.1.2 Baixa resolução	71
3.2 Preparo de amostras	73
3.2.1 Seção 5 - <i>SSFP</i>	73
3.2.2 Seção 6.2 - <i>KBDM</i>	73
3.3 Programação das sequências de pulsos e simulações numéricas	74
3.4 Processamento de dados	75
4 Estado Estacionário em Baixa Resolução	77
4.1 <i>Continuous Wave Free Precession</i>	78
4.1.1 CWFP com alternância de fase	78
4.1.2 CWFP para análise multi-exponencial	81
4.2 Estado Estacionário em magnetos compactos	90
4.2.1 Split 180° e <i>Butterfly Pathways</i>	92
4.2.2 DECPMG	101
4.2.3 <i>Driven-Equilibrium</i> modificada	104
5 Estado Estacionário em Alta Resolução	107
5.1 Caracterização experimental da <i>SSFP</i>	107
5.2 <i>SSFPdx</i> com incremento linear de fase	113
5.3 <i>SSFPdxdt</i> com incremento não-linear de fase	116
5.4 Núcleos com baixa sensibilidade	121
5.4.1 Carbono-13	122
5.4.2 Nitrogênio-15	127

5.5 Resolução, tempo e razão sinal/ruído	129
6 Diagonalização Filtrada e Inversa de Laplace	131
6.1 KBDM para supressão das anomalias na SSFP	132
6.2 Distribuição de tempos de relaxação	137
6.2.1 Transformada Inversa de Laplace	139
6.2.2 Análise exponencial via KBDM	141
7 Conclusão	153
8 Perspectivas	155
Referências	157
Apêndices	167
Apêndice A: SSFP para determinação dos tempos de relaxação	167
Apêndice B: Pacote <i>Matlab</i> : Transformada Inversa de Laplace	170
Apêndice C: Sequências de pulsos SSFP	171

Capítulo 1

Introdução

1.1 Ressonância Magnética Nuclear

Experimentos de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) detectam a interação de spins nucleares – por exemplo, núcleos de 1H , ^{13}C , ^{15}N , etc – com a radiação eletromagnética, na faixa de ondas de radio (MHz), quando imersos em um campo magnético.

No início da década de 1920 Wolfgang Pauli propôs, similar ao *spin do elétron*, a existência de momento magnético nos núcleos de alguns átomos, ao tentar explicar a estrutura hiperfina em linhas espectrais. A hipótese do spin nuclear foi observada inicialmente por Rabi em feixes de partículas em altas energias¹ até que em 1945 dois grupos de pesquisa independentes conseguiram observar os efeitos dos *spins* nucleares em amostras líquidas e sólidas – matéria condensada – dando início a base moderna da espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.

O grupo de Harvard (Purcell, Torrey, Pound)² entendia o experimento de RMN em termos das transições entre os estados quânticos, enquanto o grupo de Stanford (Bloch, Hansen, Packard)^{3,4} visualizava esses experimentos em termos da magnetização macroscópica dos momentos magnéticos nucleares na presença de um campo magnético externo. Posteriormente, ficou evidente que ambas as explicações eram complementares e por essa descoberta Bloch e Purcell receberam o Prêmio Nobel de Física em 1952.

Logo no início da década de 1950, vários trabalhos evidenciavam de maneira inesperada existência de múltiplas ressonâncias, tendo correta interpretação no trabalho de M.E. Packard

et al. ao identificar os três picos de frequências distintos no 1H com os grupos químicos do etanol (CH_3CH_2OH).⁵ Essa observação foi então compreendida como resultado do efeito do deslocamento da frequência de ressonância causado pelas nuvens eletrônicas em cada região da molécula, efeito denominado *Deslocamento Químico*. Percebeu-se assim que através do deslocamento químico é possível inferir e identificar estruturas químicas de praticamente qualquer molécula orgânica ou inorgânica que apresente sinais de RMN, como por exemplo moléculas com núcleos de 1H , ^{13}C , ^{15}N e ^{19}F .

As ricas informações obtidas com a técnica de RMN fez surgir um grande interesse pela comunidade científica e os primeiros entusiastas enfrentavam o desafio de construir seu próprio espectrômetro. Logo as primeiras companhias iniciaram o desafio de tornar aqueles espectrômetros complexos em um produto comercial e acessível a pesquisa para as diversas áreas do conhecimento, sendo a *Varian* protagonista fundamental dessa transição que levou mais de uma década, resultando no primeiro grande sucesso com o espectrômetro 'A-60' introduzido em 1961.⁶

Sabia-se na época que um espectro de frequências da amostra analisada poderia ser obtido a partir dos experimentos de RMN, porém o grande desafio era como executar isso tecnicamente, com as limitações eletrônicas e computacionais da época.* Médias dos sinais adquiridos em *tempo real* foram disponíveis apenas na segunda metade da década de 60 junto os métodos numéricos da Transformada de Fourier Discreta (DFT), com os primeiros trabalhos de FT-NMR desenvolvidos por R. Ernest e W. Anderson.⁷

Tais desenvolvimentos culminaram em uma revolução na sensibilidade da RMN, começando em 1966 com a técnica proposta de R. Ernest e W. Anderson¹¹ de utilizar pulsos curtos de RF para excitar o sistema de spins, seguido da aquisição de seu sinal transiente e processamento com Transformada de Fourier. Apesar de ter demorado alguns anos para essa técnica ser viável em espectrômetros comerciais o método é a base das técnicas espectroscópicas de RMN de alta resolução nos dias atuais.†

* A Transformada de Fourier Discreta foi desenvolvida no início da década 60 e demorava cerca de 20 minutos pra analisar um espectro.⁷ A *Fast Fourier Transform* (FFT) surgiu em 1965⁸ e a Transformada Inversa de Laplace numérica (CONTIN)^{9,10} no início da década de 80.

† Vale comentar o fato de que essa proposta estava tão a frente de seu tempo que o artigo foi rejeitado duas vezes pela J. Chem. Phys. e então aceito na Rev. Sci. Instr.^{12,13}

Na próxima seção introduzimos os elementos básicos de um experimento de RMN pulsado, com definições úteis para acompanhar a descrição da magnetização no estado de precessão livre no estado estacionário do capítulo 2.

Conceitos básicos

A espectroscopia de RMN é baseada na observação dos níveis de energia descritos pelo *Efeito Zeeman* dos spins nucleares imersos em um campo magnético. O spin nuclear é um efeito puramente quântico e uma descrição mais completa do fenômeno pode ser encontrada em diversos livros textos.^{14–18}

A diferença de energia dos níveis degenerados para spins 1/2 imersos em um campo externo $\vec{B}_0\hat{z}$ é dada por $\Delta E_{\alpha\beta} = \gamma\hbar B_0$, entre os níveis de menor α (*spin up*) e maior energia β (*spin down*), onde \hbar é a constante de Planck e γ é a constante magnetogírica do núcleo. A distribuição de população de spins entre os níveis de energia α e β é dada pela distribuição de *Boltzmann*

$$\frac{N_\beta}{N_\alpha} = e^{-\frac{\Delta E}{kT}} = e^{-\frac{\gamma\hbar B_0}{kT}} \quad (1.1.1)$$

onde k é a constante de *Boltzmann* e T a temperatura.

Uma vez que a diferença de energia entre os níveis é muito pequena, a diferença de população também é pequena. Por exemplo, em um campo magnético de 1 Tesla, a razão de população para um núcleo de hidrogênio a temperatura ambiente de 300 K é $N_\alpha = 1,000006811N_\beta$. Essa pequena diferença de população é um dos fatores da intrínseca baixa sensibilidade da espectroscopia de RMN.

Muitos fenômenos na RMN com spins 1/2 não interagentes podem ser compreendidos com uma descrição clássica da magnetização macroscópica resultante. Dessa forma, em termos clássicos pode-se visualizar a RMN por núcleos com spin nuclear \vec{I} , sendo o momento angular $\vec{L} = \hbar\vec{I}$ e momento magnético $\vec{\mu} = \gamma\vec{L} = \gamma\hbar\vec{I}$, submetidos a um campo magnético estático externo $\vec{B}_0\hat{z}$ e excitados por um pulso de RF com campo oscilante $\vec{B}_1(t)$.

Imersos em um campo magnético estático $\vec{B}_0\hat{z}$, cada momento magnético nuclear $\vec{\mu}_i$ precessiona ao redor desse campo com frequência angular $\vec{\omega}_0$, que depende da constante

magnetogírica do isótopo γ e de \vec{B}_0

$$\vec{\omega}_0 = \gamma \vec{B}_0 \quad (1.1.2)$$

Cada isótopo apresenta uma constante magnetogírica diferente, por exemplo, para o hidrogênio (1H) é 42,58 MHz/T e para o carbono (^{13}C) 10,71 MHz/T. Desse modo, cada isótopo tem uma frequência de precessão única, conhecida também como frequência de Larmor ($\vec{\omega}_0$). Para a grande maioria das aplicações da RMN a frequência de ressonância ($\vec{\omega}_0/2\pi$) situa-se na faixa das frequências de rádio (MHz).

A magnetização macroscópica observada, \vec{M}_0 , surge do pequeno excesso de núcleos com $\vec{\mu}$ na direção de $\vec{B}_0\hat{z}$, dada pela soma vetorial dos momentos magnéticos individuais ($\vec{\mu}_i$)

$$\vec{M}_0 = \sum_i \vec{\mu}_i \quad (1.1.3)$$

No sistema de coordenadas de laboratório (x, y, z), a descrição da RMN envolve movimentos tridimensionais complexos, que costumam ser simplificados com a descrição no sistema de coordenadas girantes.¹⁵ Neste sistema, o plano xy gira em torno do eixo z com uma frequência angular da ordem da frequência de Larmor ($\omega_{ref} \approx \omega_0$), onde escolhemos $\omega_{ref} = -\omega_1$ do campo oscilante \vec{B}_1 do pulso de RF. Esses eixos são definidos por (x', y', z). A diferença entre as duas frequências é denominada frequência de *offset* $\Omega = \omega_{ref} - \omega_0$. Nesse sistema de coordenadas girantes, após um pulso, a magnetização retorna ao equilíbrio descrita pelas equações de Bloch

$$\begin{cases} M_{x'y'} = M_o e^{-t/T_2} \\ M_z = M_o(1 - e^{-t/T_1}) \end{cases} \quad (1.1.4)$$

com os tempos de relaxação *spin-rede* (longitudinal) T_1 e *spin-spin* (transversal) T_2 .

Uma revolução na sensibilidade da RMN começou em 1966 com a proposta de R. Ernest e W. Anderson¹¹ de utilizar pulsos curtos de RF para excitar o sistema de spins, seguido da aquisição de seu sinal transiente e processamento com Transformada de Fourier. A Fig. 1.1 apresenta um esquema da aquisição de sinais com a RMN pulsada. Iniciando no equilíbrio térmico, o pulso de RF com duração típica da ordem de $\tau = 10 \mu s$, retira a magnetização do equilíbrio em \hat{z} e coloca no plano transversal xy , onde bobinas de detecção adquirem o

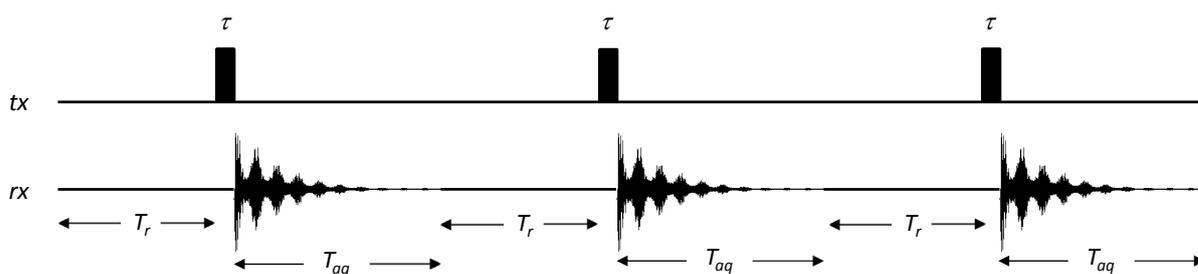


Figura 1.1- Esquema da técnica de RMN pulsada com intervalos de tempos entre pulsos $T_p = T_{aq} + T_r$, onde T_{aq} é o tempo de aquisição, T_r tempo de reciclo, τ o tempo do pulso ($\tau \ll T_p$). Após cada pulso aplicado, um sinal transiente do retorno da magnetização ao equilíbrio é observado, denominado *Free Induction Decay*.

Fonte: Elaborada pelo autor.

sinal transiente em T_{aq} do retorno da magnetização ao equilíbrio, denominado *Free Induction Decay* (FID).

O tempo de aquisição varia entre milissegundos a poucos segundos dependendo dos tempos da relaxação da amostra. Em seguida, um tempo de reciclo T_r é acrescentado, para que toda a magnetização retorne ao estado de equilíbrio antes do próximo pulso, sendo recomendado o tempo de repetição $T_p = T_{aq} + T_r = 5T_1$ para que 99,33% da magnetização tenha retornado ao equilíbrio.

A baixa intensidade dos sinais de RMN torna necessária a realização de centenas a milhares de aquisições na obtenção de uma razão s/r satisfatória. Devido a distribuição gaussiana do ruído térmico – ‘ruído branco’ – o aumento na razão s/r dos sinais não é linear, mas depende da raiz quadrada do número de aquisições, $s/r \propto n^{1/2}$. Assim, para dobrar a s/r de um sinal é preciso multiplicar por quatro o número de aquisições realizadas. Esse processo de acumulação dos sinais eleva consideravelmente o tempo total de aquisição, principalmente em núcleos com baixa sensibilidade e tempos de relaxação elevados, agravados se impor $T_p \geq 5T_1$.

A aplicação de alternâncias de fase nos pulsos e no receptor dessas sequências possibilita a seleção e cancelamento de componentes no FID ao longo das médias realizadas. Além disso, uma gama enorme de pulsos e modos de aquisição possibilitam as diversas aplicações da RMN, que são baseadas no método proposto por Ernest e Anderson de adquirir o sinal de precessão livre após os pulsos e obter o espectro pelo processamento com a Transformada de Fourier.

1.2 Precessão Livre no Estado Estacionário

Um fenômeno fundamental na RMN é a formação dos *Ecos de Spins*, que foram pioneiramente descritos por E.L. Hahn em 1950.¹⁹ Hahn notou que ao aplicar dois pulsos idênticos espaçados por um curto intervalo de tempo, após esse mesmo intervalo um eco era formado no sinal adquirido. Em 1954, H.Y. Carr e E.M. Purcell demonstraram as vantagens de se aplicar o segundo pulso com dobro de intensidade, no caso $\frac{\pi}{2} - \tau - \pi$, estabelecendo a aplicação periódica de pulsos de 180°.²⁰ Logo em 1958, S. Meiboom e D. Gill²¹ notaram a importância das fases escolhidas, estabelecendo os princípios fundamentais da sequência de pulsos *Carr-Purcell Meiboom-Gill* (CPMG) e dos métodos spin-eco.

Os ecos de spins são gerados pelo restabelecimento da coerência de fase de um grupo de isocromatas[‡] do sistema e o número de ecos produzidos (N_{ecos}) é diretamente ligado ao número de pulsos aplicados²²⁻²⁴

$$N_{ecos} = \frac{3^{N-1} - 1}{2} \quad (1.2.1)$$

onde N é o número de pulsos. Sequências com múltiplos pulsos de RF em intervalos de tempos menores que os tempos de relaxação resultam na geração de múltiplos ecos e FID, que se sobrepõem construtiva e destrutivamente, gerando complexos padrões de interferência.

O primeiro relato da observação de um estado estacionário da magnetização devido a aplicação periódica de pulsos de RF foi publicado em 1951 por R. Bradford et al.²⁵ Em 1958, H.Y. Carr publicou um artigo completo²⁶ relacionando o fenômeno com os ecos de Hahn¹⁹, demonstrando a formação do estado estacionário com as equações de Bloch e discutindo a utilização da *Steady State Free Precession* (SSFP) – em português *Precessão Livre no Estado Estacionário* – para melhorar a razão s/r dos sinais.

Em 1966 R.R. Ernst e W.A. Anderson propuseram a utilização de RMN pulsada com a análise pela Transformada de Fourier para aumentar a sensibilidade de experimentos de RMN¹¹. Nesse trabalho foi avaliado o tempo de repetição dos pulsos (T_p), mostrando que quando T_p é da ordem de T_2 o estado SSFP é formado, gerando anomalias de fase e amplitude

[‡] Isocromatas representam a contribuição para a magnetização macroscópica de um grupo de spins numa faixa de frequência de precessão Ω .

nos espectros adquiridos. Para evitar as distorções e otimizar a razão s/r , apresentam o cálculo do ângulo ótimo para o caso de $T_p < T_1$, conhecido atualmente como '*Ângulo de Ernest*'.

R. Freeman e H.D.W. Hill em 1971²⁷ propuseram o método *Scrambled Steady-State* (SSS) para eliminação das anomalias de fase e amplitude nos espectros SSFP. Esse método era baseado na adição de um incremento randômico no tempo de repetição entre os pulsos, que após muitas médias eliminava a componente eco do sinal e minimizava as distorções espectrais. No mesmo ano, A. Schwenk²⁸ propôs uma técnica alternativa baseada na variação do *offset* de frequência, realizando apenas quatro experimentos em *offset* diferentes. Essa técnica também possibilitou minimizar as anomalias e foi denominada *Quadrige Fourier Transform* (QFT). No ano seguinte, Ernest percebeu que o método QFT poderia ser executado de maneira simplificada com blocos de aquisição com alternância de fase com incremento $0, \frac{\pi}{2}, \pi$ e $\frac{3\pi}{2}$. A proposta de Ernest, apesar de promissora, não foi desenvolvida na época.²⁹

Na mesma época, foi proposta a sequência *Driven Equilibrium Fourier Transform* (DEFT) para aumentar sensibilidade dos experimentos, que também coloca a magnetização em um estado de equilíbrio, através do ciclo de pulsos $90^\circ_x - 180^\circ_y - 90^\circ_{-x}$.³⁰ Outra técnica que deriva da SSFP são as sequências para excitação seletiva do tipo DANTE.³¹ Essas técnicas multipulsos de aquisição rápidas geraram diversas outras, com destaque na área de geração de imagens em MRI, devido a capacidade de aumentar a razão s/r em curto tempo de aquisição e forte sensibilidade ao fluxo³², como nas sequências FLASH, FISP e bSSFP.³³

De crescente importância nas últimas décadas vale citar as sequências no estado estacionário em baixa resolução, utilizadas principalmente na determinação dos tempos de relaxação, como a *Continuous Wave Free Precession* (CWFP)³⁴, *Driven-Equilibrium CPMG* (DECPMG)³⁵ e *Split 180*.³⁶

SSFP em São Carlos

No grupo de pesquisa da *Embrapa Instrumentação*, São Carlos-SP, os estudos com sequências rápidas de pulsos SSFP, iniciou com Rodrigo B.V. Azevedo, Luiz A. Colnago e Mario Engelsberg no desenvolvimento de técnicas para quantificação rápida de sementes oleaginosas através da amplitude do sinal SSFP³⁷ em espectrômetros de baixa resolução LR-RMN (*Low resolution*

NMR) no final da década de 90. Nesses primeiros anos a formulação do estado *Continuous Wave Free Precession* (CWFP) foi apresentada com sua forte sensibilidade ao fluxo e ganho na razão s/r frente aos métodos spin-ecos em LR-RMN.³⁸

Em 2005, T. Venâncio et al. introduziram³⁹ uma variação do método de Kronenbitter e Schwenk⁴⁰ para realizar medidas simultâneas dos tempos de relaxação T_1 e T_2 pela CWFP. Para a medida dos tempos de relaxação faz-se a aquisição do sinal de RMN desde o primeiro pulso até atingir o estado estacionário de onda contínua CWFP. Com as amplitudes dos sinais inicial (M_0) e no estado estacionário (M_{ss}) e a constante de tempo T^* entre o estado *quasi* estacionário e estacionário, calcula-se em um único experimento os tempos de relaxação T_1 e T_2 , ver seção 2.5.1.

Logo em 2006 é apresentado o método para determinação de coeficientes de difusão térmica pela CWFP^{41,42}, abrindo caminho para os trabalhos voltados para aplicações industriais em sistemas de fluxo *on-line* e *in-line*⁴³⁻⁴⁵ em diversas aplicações.⁴⁶

Para amostras com $T_1 \approx T_2$ a diferença de amplitude do sinal CWFP entre o estado *quasi* estacionário e estacionário é próxima de zero, o que dificulta a obtenção do T^* . Essa amplitude pode ser ampliada através da sequência CP-CWFP⁴⁷ (*Carr-Purcell - Continuous Wave Free Precession*).

Métodos SSFP em alta resolução foram explorados em alguns trabalhos, principalmente para aumentar a razão s/r ⁴⁸⁻⁵¹ e na supressão de sinais de solventes.^{52,53} Esta Tese de doutorado iniciou nesse contexto de desenvolvimento dos métodos SSFP na Embrapa Instrumentação, onde uma série de desafios em alta e baixa resolução poderiam ser analisados com a introdução de alternância e incremento de fase, similar a resultados recentes da literatura em NQR e MRI.⁵⁴⁻⁵⁶

1.3 Motivação e objetivos

A RMN apresenta uma intrínseca baixa sensibilidade quando comparada com outras técnicas espectroscópicas, necessitando a realização de um grande número de médias do sinal. A intensidade do sinal cresce com o número de núcleos $N_{nuc.}$, o quadrado da campo magnético

externo B_0^2 e a diminuição da temperatura da amostra T , como na equação⁵⁷

$$Sinal_{RMN} \propto const. \frac{N_{nuc.} B_0^2}{T} \quad (1.3.1)$$

onde a constante (*const.*) representa os fatores advindos da eficiência da instrumentação. Uma vez que o ruído térmico cresce com a raiz quadrada e o sinal com o quadrado de B_0 , o fator significativo é que a razão *s/r* cresce com $B_0^{3/2}$. A equação 1.3.1 torna claro que para aumentar a intensidade do sinal de RMN, desenvolver a instrumentação e aumentar a intensidade do campo magnético externo B_0 são prioritários, uma vez que diminuir a temperatura e concentração da amostras são fatores limitantes em diversas situações práticas.

Magnetos permanentes e eletroímãs supercondutores evoluíram imensamente desde os primórdios da RMN, gerando sistemas magnéticos comerciais com campos magnéticos cada vez mais intensos e homogêneos. Eletroímãs supercondutores produzem campos mais estáveis e homogêneos, funcionando em baixas temperaturas com o resfriamento por líquidos criogênicos, de modo que o custo dos magnetos supercondutores representam bem mais do que 50% do custo total de um equipamento de RMN.[§]

De modo geral, o tempo total de um experimento será dado pelo número de sinais acumulados a se realizar vezes o tempo de cada aquisição. O tempo de cada aquisição é estabelecido de acordo com os tempos de relaxação do composto em estudo, que variariam desde poucos milissegundos até minutos.

A Tabela 1.1 apresenta uma comparação da sensibilidade e abundância natural para os núcleos de 1H , ^{13}C , ^{15}N e ^{57}Fe . Estimando valores do tempo de relaxação e número de médias para obter uma boa razão *s/r*, temos uma estimativa do tempo total para adquirir espectros desses núcleos. A tabela evidencia que quanto menor a sensibilidade e abundância natural dos núcleos, mais médias são necessárias na aquisição dos sinais e o tempo experimental total em alguns casos tornam os experimentos inviáveis.

A aquisição de sinais de 1H não é um grande problema uma vez que a receptibilidade[¶] é

[§] Uma tendência dos dias atuais são os espectrômetros de bancada construídos com imãs permanentes com alto grau de homogeneidade.⁵⁸ Essa nova geração de magnetos já atinge 1 Tesla de campo e permitem a realização de experimentos de alta resolução antes só realizados em magnetos supercondutores.

[¶] Medida do quão *fácil* é medir o sinal de um núcleo, definido pelos fatores da abundância natural e sensibilidade.

Tabela 1.1- Tabela apresenta alguns fatores que influenciam no tempo total de aquisição em RMN. O tempo experimental é estimado de acordo com a abundância natural, sensibilidade e influenciado pelo tempo de relaxação dos núcleos.

Núcleo	T_1	Abund. (%)	sensib.	n ^o médias	Tempo exp.
1H	~ 3 s	99,98	1,0	32	2 min
^{13}C	~ 10 s	1,11	0,016	2048	6 horas
^{15}N	~ 15 s	0,37	0,001	4096	20 horas
^{57}Fe	~ 50 s	2,19	0,00003	32768	18 dias!

Fonte: Elaborada pelo autor.

relativamente alta quando comparada com outros núcleos e o tempo de relaxação não é tão longo. Normalmente espectros em alta resolução de 1H com boa razão s/r podem ser obtidos em questão de minutos.

Para outros núcleos com menor sensibilidade, como por exemplo o ^{13}C , a situação é um pouco mais complicada. Sua sensibilidade é 64 vezes menor que a do 1H , principalmente devido sua baixa abundância natural e menor constante giromagnética. Essa baixa sensibilidade faz com que um número maior de médias seja requerido para obtermos espectros com boa razão s/r. Além disso, a relaxação típica de núcleos de ^{13}C pode ser da ordem de poucos segundos até dezenas de segundos em alguns casos.

Outro exemplo é o núcleo de ^{15}N , que estimando um tempo de relaxação da ordem de 15 segundos, ao realizar 4096 médias e aguardando pouco mais que T_1 entre cada aquisição, o tempo total para realizar essa aquisição chega a superar 20 horas. Os altos custos de manutenção de um equipamento de RMN torna inviável realizar experimentos com duração tão longa, de modo que novos métodos para aquisição rápida são altamente desejáveis.

A literatura apresenta uma gama enorme de técnicas que visam reduzir o tempo total de experimentos em RMN. Pode-se reduzir esse tempo melhorando a instrumentação utilizada – campos magnéticos intensos, melhor detector, etc – enriquecendo ou concentrando mais sua amostra, ou ainda através de diferentes técnicas modernas por transferência de polarização, tais como DNP *dynamic nuclear polarization*, *optical pumping*, *parahydrogen-induced polarization*.⁵⁷

Apesar do sucesso em aumentar até centenas de vezes a intensidade do sinais, essas técnicas requerem a adição de substâncias químicas nas amostras ou da utilização de acessórios sofisticados, não sendo técnicas de uso geral.

A sequência de Precessão Livre no Estado Estacionário (SSFP) é baseada na ideia simples de reduzir os tempos entre aquisições, possibilitando realizar um número enorme de médias em um curto intervalo de tempo. Essa via alternativa para aquisição rápida de sinais reduz drasticamente a resolução dos espectros e introduz uma série de anomalias de fase e amplitude, sendo parte deste trabalho propor soluções na redução dessas anomalias.

Desta forma, neste trabalho exploramos as técnicas de Precessão Livre no Estado Estacionário em alta e baixa resolução introduzindo alternância e incremento de fases, motivados principalmente pelos recentes trabalhos realizados por T. Rudakov na *Ressonância Quadrupolar Nuclear*⁵⁹ e de B. Hargreaves na geração de imagens⁵⁵, utilizando SSFP com esquemas de fases na geração de perfis de excitação uniforme com ótima razão s/r. Além disso, métodos de processamento de dados como *Filter Diagonalization Method* (FDM) ou *Krylov Basis Diagonalization Method* (KBDM) e *Transformada Inversa de Laplace* (ILT) foram desenvolvidos e aplicados em conjunto com as técnicas SSFP.

Podemos dividir os objetivos deste trabalho em três seções principais:

- **Distribuição dos tempos de relaxação CWFP:** Proposta de um método para análise da distribuição dos tempos de relaxação a partir de sinais de RMN de baixa resolução utilizando as sequências rápidas tipo do CWFP com alternância de fase;
- **SSFP com alternâncias e incremento de fase:** Desenvolver métodos SSFP com alternância e incremento de fase em alta resolução para supressão das anomalias de fase e amplitude nos espectros de núcleos de baixa sensibilidade;
- **KBDM para processamento de sinais:** Desenvolvimento do KBDM (*Krylov Basis Diagonalization Method*) para processamento de sinal de RMN como via alternativa a Transformada de Fourier e a Transformada Inversa de Laplace.

Capítulo 2

Magnetização no Estado Estacionário

Neste capítulo, iniciamos descrevendo a evolução de um sistema de spin 1/2 não-interagente na presença de campos $\vec{B}_0(\vec{r})$ e $\vec{B}_1(\vec{r}, t)$ inhomogêneos, assumindo uma distribuição espacial onde o campo magnético estático aponta na direção \hat{z} . Em seguida, as seções apresentam propriedades da magnetização no estado estacionário, com a dependência da amplitude, do tempo transiente e o efeito da alternância de fase, através da descrição analíticas e por integração numérica das equações de Bloch. Por fim, descrevemos as sequências de pulsos em estruturas periódicas em baixa resolução, apresentando detalhes das sequências de pulsos *Continuous Wave Free Precession (CWFP)*, *Split 180°* e *Driven-Equilibrium CPMG (DECPMG)*.

2.1 Evolução da magnetização em campos magnéticos inhomogêneos $\vec{B}_0(\vec{r})$ e $\vec{B}_1(\vec{r}, t)$

Sequências de pulsos em RMN apresentam dois tipos de eventos básicos, pulsos de RF e evolução livre da magnetização. O efeito desses eventos podem ser descritos por matrizes de rotação no espaço tridimensional 3x3 no referencial de coordenadas girante.⁶⁰⁻⁶² Assim a evolução do vetor magnetização $\vec{M}(t) = (M_x, M_y, M_z)$ para uma sequência de pulsos qualquer

pode ser descrita em termos da multiplicação de n matrizes de rotação

$$\vec{M}(t) = \prod_{i=1}^n R_{\hat{\eta}_i}(\epsilon_i) \vec{M}(0) \quad (2.1.1)$$

onde $\vec{M}(0) = (0, 0, M_0)$ é a magnetização no equilíbrio térmico e as matrizes $R_{\hat{\eta}_i}(\epsilon_i)$ aplicam rotações de ângulo ϵ_i ao redor do eixo $\hat{\eta}_i$.

Considerando um sistema de spins imerso em um campo magnético constante $\vec{B}_0 \hat{z}$ que possui magnetização resultante \vec{M}_0 na direção \hat{z} . A evolução da magnetização após aplicação de um pulso (θ_φ) pode ser descrita pelas equações de Bloch em termos da multiplicação das matrizes de rotação $R_\Phi \hat{E}(t) R_{\theta_\varphi}$, da forma

$$\vec{M}(t) = R_\Phi \hat{E}(t) R_{\theta_\varphi} \vec{M}(0) + M_0(1 - E_1(t)) \hat{z} \quad (2.1.2)$$

onde R_{θ_φ} é a matriz do pulso de RF de ângulo θ e fase φ , R_Φ a matriz de precessão da magnetização e \hat{E} a matriz de relaxação. O termo $M_0(1 - E_1(t)) \hat{z}$ precisa ser somado para considerar a magnetização criada em \hat{z} durante a evolução no período t . As matrizes de rotação podem ser expressas da forma

$$R_{\theta_x} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(\theta) & -\sin(\theta) \\ 0 & \sin(\theta) & \cos(\theta) \end{pmatrix}, \quad R_{\Phi_z} = \begin{pmatrix} \cos(\Phi) & -\sin(\Phi) & 0 \\ \sin(\Phi) & \cos(\Phi) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (2.1.3)$$

e

$$\hat{E}(t) = \begin{pmatrix} E_2 & 0 & 0 \\ 0 & E_2 & 0 \\ 0 & 0 & E_1 \end{pmatrix}, \quad \vec{M}(t) = \begin{pmatrix} M_x \\ M_y \\ M_z \end{pmatrix}, \quad \vec{M}(0) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ M_0 \end{pmatrix} \quad (2.1.4)$$

onde o ângulo de precessão é $\Phi = \Omega t$, com *offset* de frequência $\Omega = \omega_0 - \omega_{rf}$, e os termos de relaxação $E_1(t) = \exp(-t/T_1)$ e $E_2(t) = \exp(-t/T_2)$. Note que a matriz R_{θ_x} é para pulsos com fase x , pulsos com outras fases utilizam suas respectivas matrizes de rotação.

Inomogeneidade de \vec{B}_1

As equações apresentadas até aqui são para a situação $\Delta B_0 = \left| \frac{\Omega}{\gamma} \right| = \left| \frac{\omega_0 - \omega_1}{\gamma} \right| \ll B_1$, ou seja, para excitação do pulso de RF praticamente uniforme ao longo do *offset* de frequências. Dessa forma todas as isocromatas de frequências ao longo da distribuição de $\vec{B}_0(\vec{r})$ sofrem pulsos com mesmo ângulo θ_φ .

Em magnetos unilaterais⁶⁰⁻⁶⁴, como em sensores tipo MOUSE-NMR e magnetos para medidas *well-logging* da indústria de petróleo, uma larga faixa de campos estático \vec{B}_0 é encontrada ao longo do objeto em estudo. Além disso, bobinas de superfície geram campos magnéticos dos pulsos de RF não homogêneos e a condição de Larmor $\omega_{rf} = \gamma B_0$ não é estabelecida em todo volume da amostra. Nessa situação, os campos magnéticos são altamente inomogêneos – *grossly inhomogeneous fields* – e temos $\Delta B_0 \gg B_1$. Assim, um pulso aplicado vai realizar rotação por ângulos diferentes nas regiões fora de ressonância e a magnetização resultante será composta pela soma das diversas contribuições ao longo do volume de detecção na região aproximadamente entre $B_0(\vec{r}) = \omega_{rf}/\gamma \pm B_1$.⁶⁵

Para incluir esses efeitos na descrição, vamos supor a aplicação de um pulso de RF com amplitude B_1 , frequência ω_{rf} e fase φ , da forma $\gamma B_{1c}(t) = \omega_1 \cos(\omega_{rf}t + \varphi)$. Para um dado deslocamento de *offset* em ΔB_0 , Fig. 2.1, a magnetização precessiona ao redor de um campo magnético efetivo, com amplitude

$$B_{ef} = \sqrt{B_1^2 + \Delta B_0^2} \quad (2.1.5)$$

e ângulo θ em relação ao eixo \hat{z}

$$\theta = \tan^{-1} \left(\frac{B_1}{\Delta B_0} \right) \quad (2.1.6)$$

sendo $\Delta B_0 = B_0 - \omega_{rf}/\gamma$. A Fig. 2.1 apresenta geometricamente esses ângulos da precessão da magnetização sobre efeito do campo magnético efetivo para pulso de RF com fase $\pi/2$.

Assim, um pulso de duração τ aplica uma rotação efetiva, dada por

$$\beta_{ef} = \gamma B_{ef} \tau \quad (2.1.7)$$

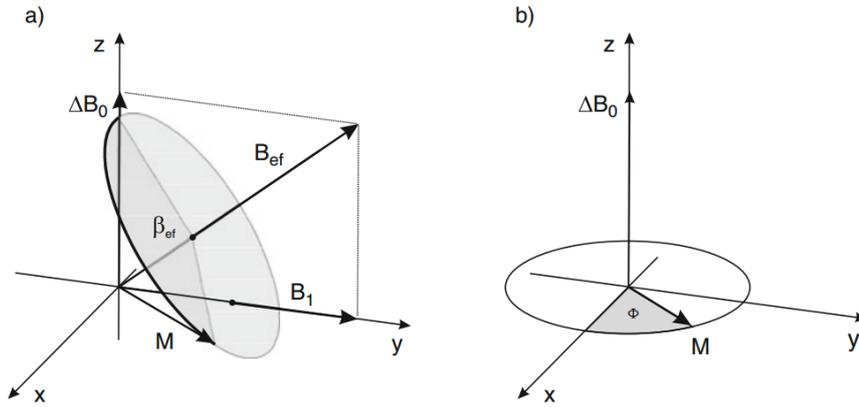


Figura 2.1- (a) Precessão do vetor magnetização ao redor do eixo da magnetização efetiva B_{ef} durante a aplicação do pulso com amplitude B_1 , fase $\pi/2$ e frequência de *offset* $\gamma\Delta B_0$. (b) Precessão da componente durante a evolução livre.

Fonte: Adaptada de CASANOVA; PERLO; BLUEMICH.⁶¹

Determinado o ângulo de rotação efetivo, para determinar a rotação da magnetização em ΔB_0 basta aplicar a matriz de rotação com ângulo β_{ef} ao redor do campo efetivo B_{ef} . Por álgebra linear sabemos que essa rotação pode ser decomposta no produto das matrizes

$$R_{B_{ef}}(\beta_{ef}) = [R_g(\theta, \varphi)]^{-1} R_z(\beta_{ef}) [R_g(\theta, \varphi)] \quad (2.1.8)$$

onde $R_z(\beta_{ef})$ é a matriz de rotação β_{ef} no eixo \hat{z} e $R_g(\theta, \varphi)$ matriz de rotação geral para os ângulos θ e φ

$$R_z(\beta_{ef}) = \begin{pmatrix} \cos(\beta_{ef}) & -\text{sen}(\beta_{ef}) & 0 \\ \text{sen}(\beta_{ef}) & \cos(\beta_{ef}) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad R_g(\theta, \varphi) = \begin{pmatrix} \cos(\theta)\cos(\varphi) & \cos(\theta)\text{sen}(\varphi) & -\text{sen}(\theta) \\ -\text{sen}(\varphi) & \cos(\varphi) & 0 \\ \text{sen}(\theta)\cos(\varphi) & \text{sen}(\theta)\text{sen}(\varphi) & \cos(\theta) \end{pmatrix} \quad (2.1.9)$$

Podemos agora retornar a equação 2.1.2, onde para o cálculo da evolução da magnetização basta substituir a matriz $R_{\theta, \varphi}$ por $R_{B_{ef}}(\beta_{ef})$

$$\vec{M}(t) = R_{\Phi} \hat{E}(t) [R_{B_{ef}}(\beta_{ef})] \vec{M}(0) + M_0(1 - E_1(t)) \hat{z} \quad (2.1.10)$$

Através desse formalismo, a evolução da magnetização na presença de campos magnéticos inhomogêneos $\vec{B}_0(\vec{r})$ e $\vec{B}_1(\vec{r}, t)$ pode ser calculada aplicando a sequência de rotações estabelecida pela sequência de pulsos e precessões livres. A integração numérica das contribuições de cada região da distribuição de campos magnéticos \vec{B}_0 e \vec{B}_1 fornecem no comportamento da

magnetização macroscópica resultante.⁶⁶

2.2 Amplitude da magnetização no Estado Estacionário

As seqüências de pulsos de precessão livre no estado estacionário, em inglês *Steady State Free Precession* (SSFP), são baseadas na aplicação de um trem de pulsos de mesma intensidade, ângulo θ_φ e separados por um intervalo constante de tempo T_p .

A Fig. 2.2 apresenta o esquema geral da seqüência, onde $T_p = T_{aq} + T_r + \tau$, com T_{aq} tempo de aquisição do sinal, T_r tempo de reciclo e τ tempo do pulso aplicado. Utilizando o tempo entre pulsos menor que os tempos de relaxação $T_p < T_1, T_2$, após um tempo transiente um estado estacionário da magnetização se forma no período de precessão livre, permanecendo nesse estado enquanto for continuada a aplicação dos pulsos.

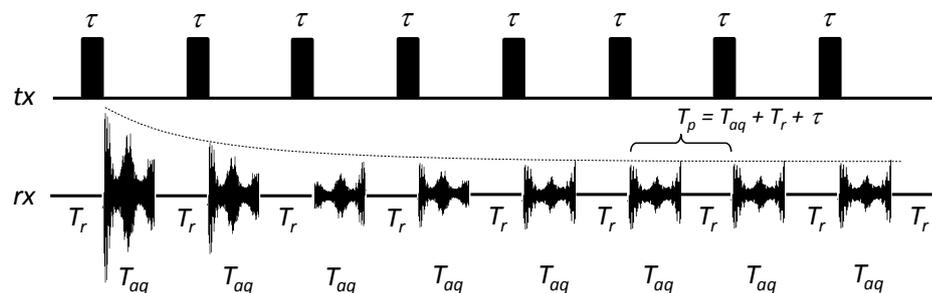


Figura 2.2- Seqüência de pulsos com T_p menor que os tempos de relaxação. A consequência de seqüências de pulsos desse tipo é a estabilização de um estado estacionário da magnetização após um tempo transiente.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A estabilização desse estado estacionário da magnetização é dependente de uma série de parâmetros experimentais, como o ângulo dos pulsos e suas fases (θ_φ), tempo entre pulsos (T_p), *offset* de frequência (Ω), gradiente de campo; assim como parâmetros intrínsecos das amostras tais como os tempos de relaxação T_1 e T_2 , que contribuem no tempo da formação do estado estacionário e sua amplitude.

No início da seqüência de pulsos a magnetização passa por um período transiente e após n pulsos atinge o estado estacionário de precessão livre. Nessa situação o vetor magnetização passa a realizar sempre o mesmo movimento em cada ciclo de pulso periódico em T_p . Em

particular, a magnetização imediatamente antes do pulso M^- e imediatamente depois de receber o pulso M^+ , estão relacionadas por (Fig. 2.3)

$$\begin{cases} \underbrace{\vec{M}[n(T_p + \tau) + \tau]}_{M^+} = \hat{R}_\theta \cdot \underbrace{\vec{M}[n(T_p + \tau)]}_{M^-} \\ \underbrace{\vec{M}[n(T_p + \tau)]}_{M^-} = \hat{R}_\Phi \hat{E} \cdot \underbrace{\vec{M}[n(T_p + \tau) + \tau]}_{M^+} + M_0(1 - E_1)\hat{z} \end{cases} \quad (2.2.1)$$

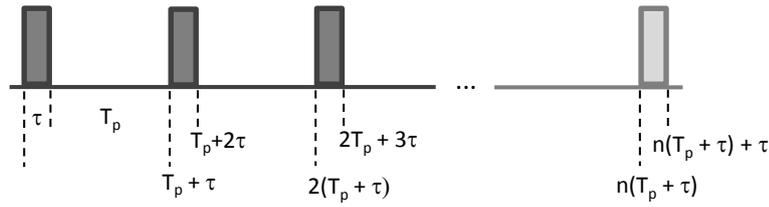


Figura 2.3- Tempos imediatamente antes e após os pulsos de RF com duração τ e espaçados por T_p .
Fonte: Elaborada pelo autor.

Rearranjando as equações 2.2.1, temos

$$M^+ = \hat{R}_\theta(\hat{R}_\Phi EM^+) + \hat{R}_\theta M_0(1 - E_1)\hat{z} \quad (2.2.2)$$

Resolvendo o sistema para $\vec{M}^+ = (M_x^+, M_y^+, M_z^+)$ (*Cramer*) as três componentes antes e depois do pulso são obtidas

$$M_x^- = \frac{M_0(1 - E_1)[E_2 \text{sen}(\theta) \text{sen}(\Phi)]}{D} \quad (2.2.3)$$

$$M_y^- = \frac{M_0(1 - E_1)[E_2 \text{sen}(\theta) \text{cos}(\Phi) - E_2^2 \text{sen}(\theta)]}{D} \quad (2.2.4)$$

$$M_z^- = \frac{M_0(1 - E_1)[1 - E_2 \text{cos}(\Phi) - E_2 \text{cos}(\theta)(\text{cos}(\Phi) - E_2)]}{D} \quad (2.2.5)$$

$$M_x^+ = M_x^- \quad (2.2.6)$$

$$M_y^+ = \frac{M_0(1 - E_1)[(1 - E_2 \text{cos}(\Phi)) \text{sen}(\theta)]}{D} \quad (2.2.7)$$

$$M_z^+ = \frac{M_0(1 - E_1)[E_2(E_2 \text{cos}(\Phi)) + (1 - E_2 \text{cos}(\Phi)) \text{cos}(\theta)]}{D} \quad (2.2.8)$$

onde

$$D = [(1 - E_1 \cos(\theta))(1 - E_2 \cos(\Phi))] - [(E_1 - \cos(\theta))(E_2 - \cos(\Phi))E_2] \quad (2.2.9)$$

Essas equações foram pioneiramente derivadas por Ernst e Anderson.¹¹ Pelas equações 2.2.6 e 2.2.7 podemos calcular o módulo do vetor magnetização no plano xy logo após receber o pulso de RF

$$|M| = \sqrt{(M_x^+)^2 + (M_y^+)^2} \quad (2.2.10)$$

$$= \frac{M_0 |\sin(\theta)| (1 - E_1)}{D} \sqrt{1 + E_2^2 - 2E_2 \cos(\Phi)} \quad (2.2.11)$$

Essas equações são válidas para qualquer valor de T_p . De fato, na SSFP temos $T_p \ll T_1$ e T_2 , portanto a exponencial pode ser expandida $E_{1,2} = \exp(-T_p/T_{1,2}) \approx 1 - T_p/T_{1,2}$. Substituindo em 2.2.11 obtemos a seguinte expressão para o módulo da magnetização

$$|M| = \frac{M_0 |\sin(\theta)| \sqrt{2 - 2\cos(\Phi)}}{(1 + \cos(\theta))(1 - \cos(\Phi)) + (1 - \cos(\theta))2T_1/T_2} \quad (2.2.12)$$

A Fig. 2.4 apresenta o comportamento das equação 2.2.12 em função do *offset* de frequência com $T_p = 100$ ms, $T_1 = 5$ s e $T_2 = 5$ s, em A) com $\theta = 90^\circ$ e B) $\theta = 30^\circ$. Na parte superior apresentamos modulação das componentes real (preto), imaginária (vermelho) e módulo (azul) da magnetização, na parte inferior a fase dos sinais.

Note que a magnetização $|M| \rightarrow 0$ quando $\sqrt{2 - 2\cos(\Phi)} \rightarrow 0$, ou seja a magnetização se anula para todo $\Phi = n2\pi$, onde n é um número inteiro. Assim temos

$$\Phi = \Omega T_p = n2\pi \quad (2.2.13)$$

$$(f' - f_0) = \frac{n}{T_p} \quad (2.2.14)$$

de modo que iniciando pela posição do centro da janela espectral f_0 (posição do *offset*) as frequências (f') múltiplas de $1/T_p$ são suprimidas no espectro.

Voltando as equações 2.2.6 e 2.2.7 podemos calcular o ângulo que a magnetização faz

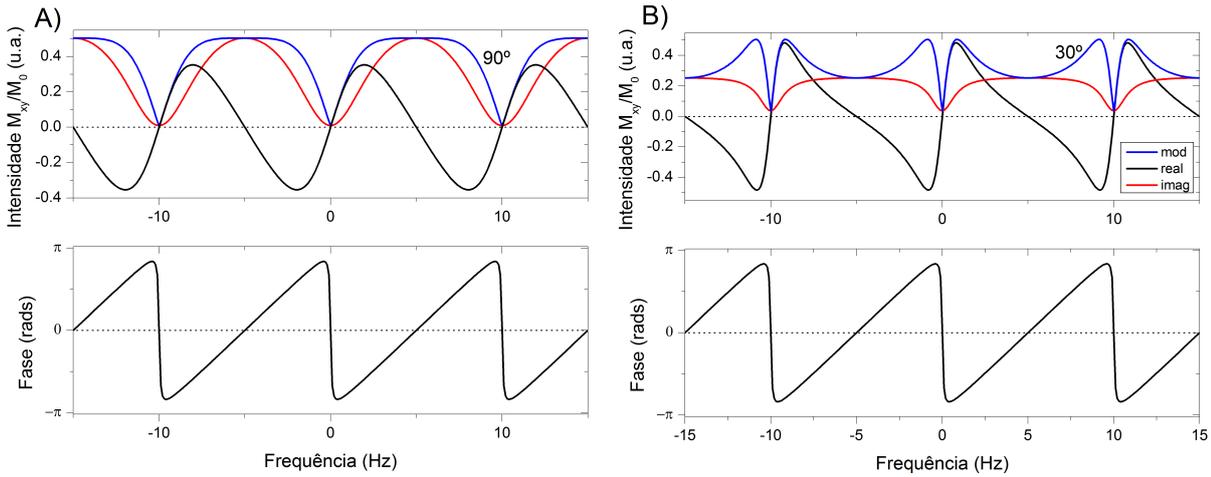


Figura 2.4- Sinais teóricos do comportamento da magnetização em função do *offset* de frequência com $T_p = 100$ ms, $T_1 = 5$ s e $T_2 = 5$ s, em A) com $\theta = 90^\circ$ e B) $\theta = 30^\circ$. Na parte superior componentes real (preto), imaginária (vermelho) e módulo (azul) da magnetização; abaixo a fase dos sinal.

Fonte: Elaborada pelo autor.

com o eixo \hat{y} logo após a aplicação do pulso de RF

$$\tan(\epsilon) = \frac{M_y^+}{M_x^+} \quad ; \quad \epsilon = \tan^{-1} \left(\frac{E_2^{-1} - \cos(\Phi)}{\sin(\Phi)} \right) \quad (2.2.15)$$

Pela equação 2.2.12 a amplitude é uma função do ângulo do pulso θ , de Φ e da razão T_1/T_2 , de modo que o máximo da amplitude do sinal pode ser obtido por $d |M| / d\Phi = 0$, logo

$$\cos(\theta) = \frac{T_1/T_2 - \sin^2(\Phi/2)}{T_1/T_2 + \sin^2(\Phi/2)} \quad (2.2.16)$$

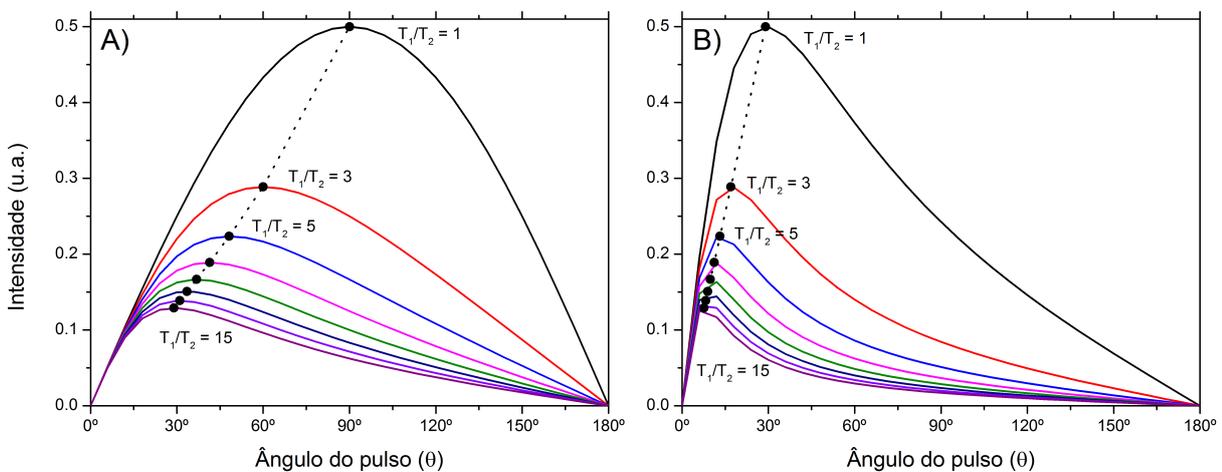


Figura 2.5- Amplitude da magnetização no estado estacionário em função do ângulo dos pulsos θ e da razão T_1/T_2 em A) para isocromatas com ângulo de precessão $\Phi = \pi$ e em B) $\Phi = \pi/6$. Os pontos (•) e a linha tracejada denotam as posição de θ_{op} ótimo para cada razão T_1/T_2 .

Fonte: Elaborada pelo autor.

A Fig. 2.5 apresenta a amplitude da magnetização no estado estacionário em função do ângulo dos pulsos θ e da razão T_1/T_2 em A) para isocromatas com ângulo de precessão $\Phi = \pi$ e em B) $\Phi = \pi/6$. Os pontos (●) e a linha tracejada denotam as posição de θ_{op} ótimo para razão T_1/T_2 entre 1 e 15.

O sinal tem amplitude máxima para $\Phi = (2n + 1)\pi$, assim

$$\cos(\theta_{op}) = \frac{T_1/T_2 - 1}{T_1/T_2 + 1} \quad (2.2.17)$$

Essa equação fornece o θ_{op} ótimo para obter o máximo da amplitude de sinal da magnetização em função da razão T_1/T_2 . Desse modo, pela equação 2.2.12 o máximo de intensidade da magnetização é

$$|M| \leq \frac{M_0}{1 + T_1/T_2} \quad (2.2.18)$$

A amplitude dos picos ao longo de um espectro numa aquisição no estado estacionário vão apresentar amplitude máxima igual a metade da amplitude M_0 e os picos espectrais são modulados com amplitude dependente da razão T_1/T_2 de cada.

2.3 Transiente ao Estado Estacionário

A estabilização do estado estacionário da magnetização não é imediata após o início da aplicação dos pulsos de RF, como ilustra a Fig. 2.2. O objetivo dessa seção é calcular o tempo característico que a magnetização leva para estabelecer o estado estacionário.

Iremos aqui simplificar a descrição desse transiente seguindo apenas uma isocromata com frequência de offset Ω , que após o pulso de RF sofre precessão livre por um tempo T_p , relaxando até a direção $-\hat{y}$. Essa condição é dada por $\Phi = \Omega T_p = (2n + 1)\pi$ e nos garante que no estado estacionário a magnetização imediatamente antes do pulso e imediatamente depois do pulso se encontra no plano yz .

Na Fig. 2.6 temos que após o início da aplicação de pulsos com ângulo θ a isocromata imediatamente antes ($M_p^{(a)}$) e imediatamente depois ($M_p^{(d)}$) da aplicação dos pulsos encontram-se no plano yz . No estado estacionário após aplicação de n pulsos a magnetização antes e de-

pois dos pulsos (componentes vermelhas) podem ser decompostas em termos da magnetização $M_p^{(a,d)}$ e M_w que é a componente em \hat{z} que não se altera.

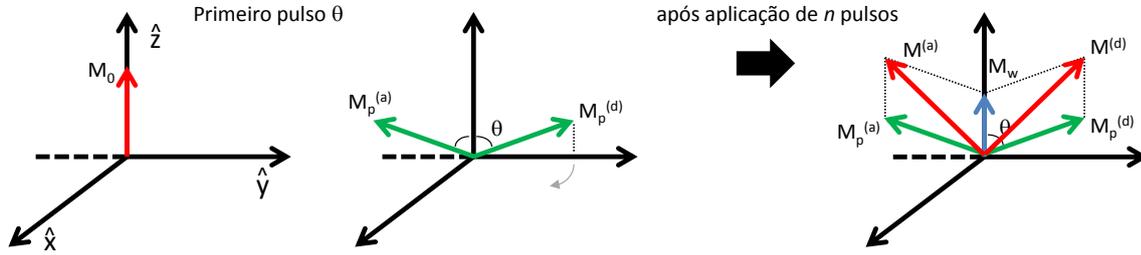


Figura 2.6- Após o início da aplicação de pulsos com ângulo θ a isocromata que precessiona com $\Phi = (2n + 1)\pi$ imediatamente antes ($M_p^{(a)}$) e imediatamente depois ($M_p^{(d)}$) da aplicação dos pulsos encontram-se no plano yz . Após aplicação de n pulsos a magnetização antes e depois dos pulsos (componentes vermelhas) podem ser decompostas em termos da magnetização $M_p^{(a,d)}$ e M_w .

Fonte: Elaborada pelo autor.

Essas componentes estão relacionadas por

$$\begin{cases} M_z^{a,d} = M_w^{a,d} + M_p^{a,d} \cos(\theta) \\ M_t^{a,d} = M_p^{a,d} \sin(\theta) \end{cases} \quad (2.3.1)$$

com

$$M_w^{a,d} = M_z^{a,d} - M_t^{a,d} \frac{\cos(\theta)}{\sin(\theta)} \quad (2.3.2)$$

Durante a precessão a isocromata sofre influência das relaxações, assim

$$\begin{cases} M_z^d = M_z^a \exp(-T_p/T_1) + M_0(1 - E_1) \\ M_t^d = M_t^a \exp(-T_p/T_2) \end{cases} \quad (2.3.3)$$

Substituindo 2.3.3.1 em 2.3.2, temos $M_w^d = (M_z^a E_1 + A) - M_t^d \cot(\theta)$, onde definindo $A = M_0(1 - E_1)$ e substituindo 2.3.1.1 no primeiro termo e 2.3.3.2 no segundo

$$M_w^d = M_w^a E_1 + M_p^a E_1 \cos(\theta) + A - (M_t^a E_2) \cot(\theta) \quad (2.3.4)$$

agora substituindo 2.3.1.2 no último termo

$$M_w^d = M_w^a E_1 + M_0(1 - E_1) + M_p^a (E_1 - E_2) \cos(\theta) \quad (2.3.5)$$

Durante a relaxação a magnitude do vetor precessão é diminuída por $M_p^a = M_p^d E_2$. Desprezamos o efeito da relaxação durante o pulso de RF, no n -ésimo pulso temos

$$M_{w(n)}^a = M_{p(n-1)}^d, \quad M_{p(n)}^a = M_{w(n-1)}^d \quad (2.3.6)$$

que resulta nas relações

$$\begin{cases} M_{w(n+1)}^a = M_{p(n)}^d = M_{p(n)}^a E_2 \\ M_{p(n+1)}^a = M_{w(n)}^d = M_0(1 - E_1) + M_{w(n)}^a E_1 + M_{p(n)}^a (E_1 - E_2) \cos(\theta) \end{cases} \quad (2.3.7)$$

portanto

$$\begin{cases} M_{w(n+2)}^a = M_0(1 - E_1)E_2 + M_{w(n)}^a E_1 E_2 + M_{w(n+1)}^a (E_1 - E_2) \cos(\theta) \\ M_{p(n+2)}^a = M_0(1 - E_1) + M_{p(n)}^a E_1 E_2 + M_{p(n+1)}^a (E_1 - E_2) \cos(\theta) \end{cases} \quad (2.3.8)$$

Assim, vale a equação de recursão

$$M_{(n+2)} = M_0(1 - E_1) + M_{(n+1)}(E_1 - E_2) \cos(\theta) + M_{(n)} E_1 E_2 \quad (2.3.9)$$

Inicialmente a magnetização transversal é nula e após um número n de pulsos chega ao estado estacionário. Podemos simplificar com $(E_1 - E_2) \ll (E_1 \cdot E_2)$, logo $M_{n+1} \approx M_n$

$$M_{(n+2)} = M_0(1 - E_1) + M_{(n)} \{(E_1 - E_2) \cos\theta + E_1 E_2\} \quad (2.3.10)$$

onde $A = M_0(1 - E_1)$ e $C = (E_1 - E_2) \cos\theta + E_1 E_2$. Nota-se que

$$\begin{aligned} M_0 &= 0 & M_1 &= 0 \\ M_2 &= A + AC & M_3 &= 0 \\ M_4 &= A + AC + AC^2 & M_5 &= 0 \end{aligned} \quad (2.3.11)$$

Temos assim as séries

$$M_{(2n)} = A \sum_{k=0}^{n-1} C^k \quad ; \quad M_{(2n)} = \frac{A(1 - C^n)}{1 - C} \quad (2.3.12)$$

que pode ser escrita como

$$M_{(2n)} = \left\{ \frac{A}{1 - C} \right\} [1 - \exp(n \ln C)] \quad (2.3.13)$$

Fazendo as aproximações $\exp(-T_p/T_{1,2}) \approx 1 - T_p/T_{1,2}$

$$A = M_0(1 - E_1) \approx M_0 \frac{T_p}{T_1} \quad (2.3.14)$$

$$1 - C = 1 - (E_1 - E_2)\cos\theta - E_1E_2 \approx T_p \left[\frac{1 + \cos\theta}{T_1} + \frac{1 - \cos\theta}{T_2} \right] \quad (2.3.15)$$

Logo, temos

$$M_w(t) = M_p(t) = \frac{M_0 T_1}{\left[\frac{1 + \cos\theta}{T_1} + \frac{1 - \cos\theta}{T_2} \right]} [1 - \exp(t/T^*)] \quad (2.3.16)$$

onde

$$T^* = \frac{2T_1 T_2}{T_1(1 - \cos\theta) + T_2(1 + \cos\theta)} \quad (2.3.17)$$

T^* é o tempo característico que a magnetização leva para estabelecer o estado estacionário na condição $\Phi = (2n + 1)\pi$. A relação 2.3.17 estabelece que o T^* depende dos tempos de relaxação T_1 e T_2 , além do ângulo θ do pulso. Evidentemente, alternâncias e incrementos de fase dentre outras situações não foram considerados nessas equações. Para o estudo dos demais parâmetros foram utilizadas simulações computacionais que serão apresentadas a frente.

2.4 Alternância de fase no Estado Estacionário

Recentemente, alguns métodos para supressão da componente eco na SSFP vem sendo propostos através da utilização de alternância e esquemas de fases nos pulsos e receptor. T. Rudakov et al. realizou uma série de estudos introduzindo diversas alternâncias de fases nas

sequências SSFP em ressonância nuclear quadrupolar NQR – *Nuclear Quadrupole Resonance* – para detecção de ^{14}N em entorpecentes e explosivos.^{54,59,67–69} Na aquisição de imagens por RMN – *Nuclear Magnetic Resonance Imaging* – destacamos os trabalhos realizados por B. Hargreaves et al. que também vem introduzindo uma série de esquemas da fase com múltiplas aquisições SSFP na eliminação de artefatos nas imagens.^{55,56,70} Em baixa resolução, alguns trabalhos relacionados são as técnicas Split 180° ³⁶ e a mais recentemente introduzida PIETA (*Phase Incremented Echo Train Acquisition*) que consiste numa CPMG com incremento de fase utilizada para eliminar artefatos do sinal.^{71,72}

Nesta seção, visando uma melhor compreensão do comportamento da magnetização nas sequências SSFP com diversos esquemas de fase, foram desenvolvidos códigos numéricos para simulação dos sinais. Os códigos desenvolvidos foram criados baseados nos métodos por somatória de isocromatas na integração das equações de Bloch^{55,73} e um artigo de ensino usando a mesmo método foi publicado na revista *Química Nova*.⁶⁶

2.4.1 Perfil de Excitação

Nas referências^{23,24} J. Henning apresenta um formalismo que permite calcular a amplitude de todos os ecos gerados em uma sequência de pulsos arbitraria. Entretanto, esse formalismo requer que a magnetização transversal seja nula antes de cada pulso. Claramente isso simplifica os cálculos, porém não permite uma investigação mais completa da formação do estado estacionário.

Uma maneira simples e direta para analisar as propriedades de diversos esquemas de fase aplicados na SSFP é através de simulações numéricas. As simulações aqui apresentadas são baseadas na somatória de isocromatas em uma distribuição de componentes inhomogênea lorentziana, ver seção 3. Assim, para obter os perfis de excitação das sequências com diferentes alternâncias de fase, o procedimento que utilizamos foi simular a magnetização até o ponto onde se estabelece o estado estacionário, monitorando a amplitude da magnetização para diferentes valores de *offset* de frequência $\Omega = w_{rf} - w_0$.

A Fig. 2.7 apresenta o perfil de excitação simulado para três esquemas de fase em função do ângulo do pulso θ aplicado, com $T_1 = T_2 = 1$ s e $T_p = 100$ ms. Na linha (a) da Fig. 2.7

apresentamos o perfil de excitação da SSFP com fase constante. Esses resultados concordam muito bem com a descrição analítica da seção 2.2 e a literatura, apresentando supressão periódica em intervalos de frequência $1/T_p$ e amplitude modulada pelo ângulo θ e tempos de relaxação T_1 e T_2 , como na Fig. 2.4.

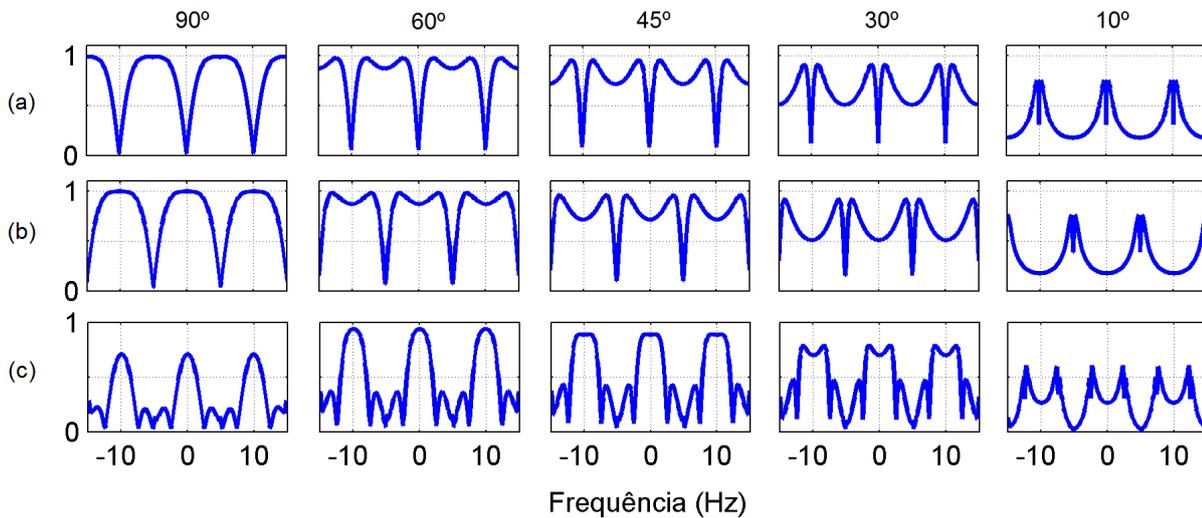


Figura 2.7- Sinais simulados do perfil de excitação para três esquemas de alternância de fase em função do ângulo do pulso θ aplicado, com $T_1 = T_2 = 1$ s e $T_p = 100$ ms. A linha (a) apresenta o perfil de excitação da sequência SSFP com fase constante para diversos valores do ângulo do pulso θ . As linhas (b) e (c) apresentam os perfis para as sequências SSFP com alternância de fase (x,-x) e (x,x,-x,-x) respectivamente.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Ao introduzirmos pulsos com alternância ou incremento de fase na SSFP o perfil de excitação muda. A linha (b) da Fig. 2.7 apresenta o perfil de excitação para a SSFP com alternância de fase (x,-x) – denominada aqui SSFP_{x-x} – para diferentes valores do ângulo do pulso θ . Nota-se que a supressão periódica continua com intervalos de frequência $1/T_p$, entretanto, houve um deslocamento de *offset* nas frequências suprimidas, estando os máximos de sinal da SSFP_{x-x} nos pontos de mínimos da SSFP.

Essas simulações numéricas das SSFP submetidas a diferentes alternâncias de fase mostraram-se de grande eficiência no estudo dos perfis de excitação gerados com ótima concordância experimental. Muitas não apresentam vantagens aos métodos que estamos trabalhando, como por exemplo o resultado apresentado na linha (c) da Fig. 2.7, do perfil de excitação de uma SSFP com alternância de fase (x, x, -x, -x) proposta por Rudakov⁵⁴ para *NQR*. Nota-se que mais regiões de supressão de sinais são introduzidas, possuindo duas regiões com amplitude de excitação diferentes no eixo das frequências.

SSFP com incremento linear de fase

É interessante notar que o perfil de excitação da sequência com alternância (x, -x) apresenta-se deslocados no eixo da frequência em relação ao perfil da sequência com fase constante. No artigo^{74,75} foi mostrado que o deslocamento δf , em Hz, é proporcional ao incremento de fase utilizado

$$\delta f = \frac{\delta\varphi}{2\pi T_p} \quad (2.4.1)$$

onde $\delta\varphi$ é o incremento constante de fase na sequência de pulsos. Definimos assim a sequência SSFP com incremento constante de fase $\delta\varphi$, denominada aqui *SSFPdx*, onde o termo *dx* representa o incremento $\delta\varphi$. A fase do *n*-ésimo pulso dessa sequência é dada por

$$\varphi(n) = \varphi_0 + (n - 1)\delta\varphi \quad (2.4.2)$$

com $n = 1, 2, 3, \dots, N_f$, onde N_f o último pulso da sequência. A fase de um pulso ao próximo é sempre incrementado pelo valor contante $\delta\varphi$ iniciando em φ_0 , de modo que a sequência é da forma

$$[\theta_x - \theta_{x+\delta\varphi} - \theta_{x+2\delta\varphi} - \dots - \theta_{x+(N_f-1)\delta\varphi}] \quad (2.4.3)$$

A Fig. 2.8 apresenta o perfil de excitação das SSFPdx utilizando os incremento de fase 0, $\pi/2$, π e $3\pi/2$. Note que o perfil é semelhante a SSFP de fase constante entretanto os pontos de máximos são deslocados no domínio da frequências por δf de acordo com o incremento utilizado.

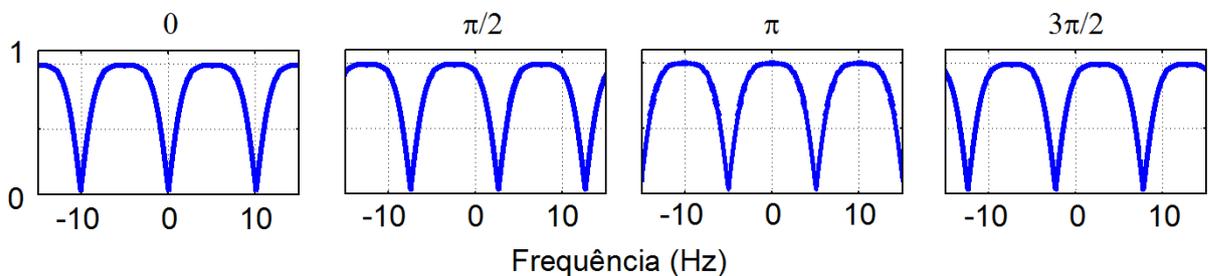


Figura 2.8- Perfil de excitação para as sequências SSFP com incremento de fase, 0, $\pi/2$, π e $3\pi/2$, denominadas SSFPdx. Vale ressaltar que a SSFP com incremento de fase π resulta na mesma sequência com alternância (x, -x) SSFPx-x.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A Fig. 2.9 apresenta sinais simulados no domínio do tempo quando aplicado sequências

SSFPdx com incremento de fase 0 , $\pi/4$ e π . Temos que quando o incremento é nulo, o pico presente na posição em ressonância é suprimido e assim no estado estacionário apresenta amplitude mínima. Na SSFPdx com $\pi/4$ o perfil de excitação se desloca, logo a amplitude do sinal no estado estacionário é maior e para incremento de fase π a amplitude do sinal torna-se máxima ($M_0/2$).

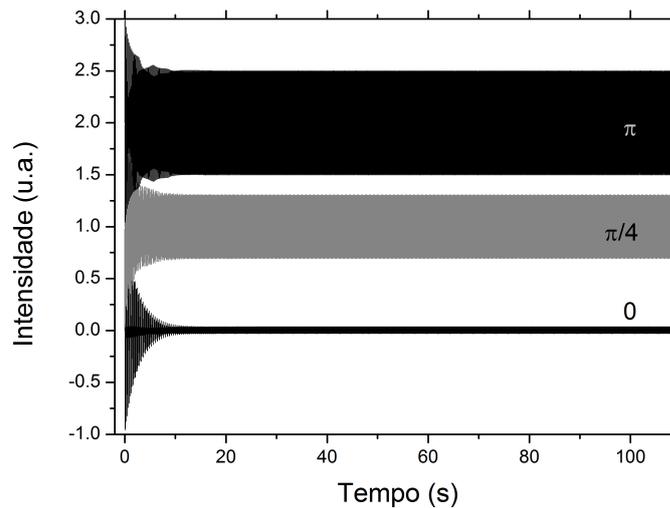


Figura 2.9- Sinais simulados da SSFPdx com incremento linear de fase. O incremento de fase define as posições de máxima e mínima amplitude no eixo de frequência, assim, na situação com um pico na posição em ressonância, o sinal é suprimido para incremento 0 , aumenta para $\pi/4$ e torna-se máximo ($M_0/2$) para incremento de fase π .

Fonte: Elaborada pelo autor.

Diversas alternâncias de fase foram estudadas na busca de um perfil de excitação uniforme no eixo das frequências, o que eliminaria as regiões de supressão e anomalias de fase e amplitude observadas nos espectros das sequências SSFP convencional.

B. Hargreaves et al. demonstrou a eficiência na remoção de artefatos em *MRI* utilizando a soma de múltiplas aquisições de SSFP com incremento de fase, tais como a soma dos dois experimentos de incremento 0 e π da Fig. 2.8, ou dos quatro experimentos para obter maior precisão.⁵⁵ Essa técnica foi pioneiramente proposta por Ernest²⁹ em 1972 em contrapartida ao método *QFT* de deslocamento de *offset* proposto por A. Schwenk, porém não explorada na época.

Sequências SSFP com incremento linear de fase foram implementadas e desenvolvidas em experimentos de RMN de alta e baixa resolução e resultados e discussões são apresentados nos capítulos 4 e 5.

2.5 Sinais assintóticos em estruturas periódicas

Sequências de pulsos com estrutura periódica espaçados por tempos muito menores que os tempos de relaxação estabelecem um estado estacionário na magnetização. Nesta seção apresentamos uma forma geral para descrever sequências periódicas em campos magnéticos inhomôneos e apresentamos as principais características e semelhanças das sequências *Continuous Wave Free Precession (CWFP)*, *Split 180°* e *Driven-Equilibrium CPMG (DECPMG)*.

Devido a estrutura periódica dessas sequências é possível determinar uma matriz de rotação $\vec{R}(\hat{n}, \theta)$, com eixo \hat{n} e ângulo de nutação θ , que descreve a rotação total da magnetização no regime do estado estacionário durante sua evolução livre nos intervalos entre pulsos. A Fig. 2.10 apresenta uma sequência de pulsos com estrutura periódica geral, onde $\vec{R}_A(\hat{n}_A, \theta_A)$ é a rotação total dos pulsos iniciais aplicados e $\vec{R}_B(\hat{n}_B, \theta)$ é o resultado de todas as rotações no intervalo periódico T_p , incluindo os tempos de precessão e pulsos.

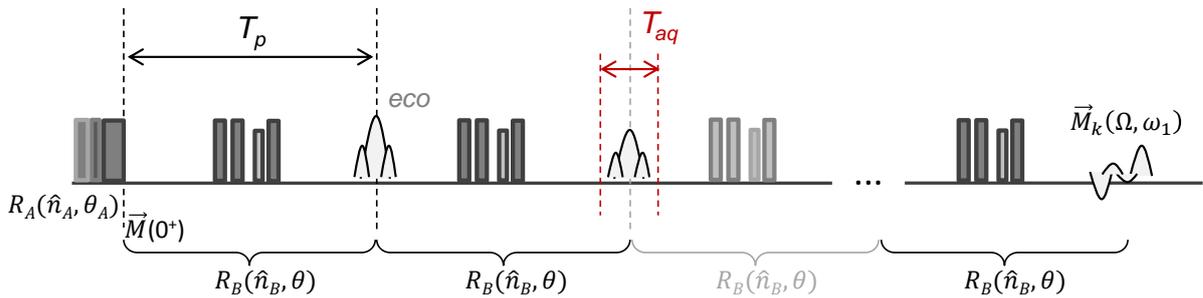


Figura 2.10- Esquema de uma sequência de pulsos periódica geral, onde $\vec{R}_A(\hat{n}_A, \theta_A)$ é a rotação total dos pulsos iniciais aplicados, que geram a magnetização $\vec{M}(0^+)$ e $R_B(\hat{n}_B, \theta)$ é a matriz de rotação total do intervalo periódico T_p que resulta da composição das rotações de precessão livre e dos pulsos.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Aplicando k períodos, temos

$$\vec{M}_k = [R_B(\hat{n}_B, \theta)]^k R_A = R_B(\hat{n}_B, k\theta) R_A \quad (2.5.1)$$

que pode ser reescrita como^{60,76}

$$\vec{M}_k = \hat{n}_B(\hat{n}_B R_A) + [R_A + \hat{n}_B(\hat{n}_B R_A)\hat{n}_B] \cos(k\theta) + [\hat{n}_B \times R_A] \sin(k\theta) \quad (2.5.2)$$

A matriz \vec{R}_B , além dos demais parâmetros da sequência, é dependente do *offset* de frequên-

cia local Ω e ω_1 do pulso de RF. Na equação 2.5.2 temos que o primeiro termo não depende do número de ecos k , em contraste com o segundo e terceiro termos que oscilam com frequência $k\theta$. O sinal total é obtido com a contribuição de todas as componentes nas distribuições de frequências $\vec{M}_k(\Omega, \omega_1)$, de modo que em campos altamente inomogêneos e com a aplicação de muitos pulsos k , o segundo e terceiro termos da equação vão a zero.⁷⁷ Nessa situação a magnetização para o k -ésimo eco é dada por

$$\vec{M}_k = \exp\left(\frac{-kT_p}{T_{2,ef}}\right) \vec{R}(\hat{n}, k\theta) \vec{M}(0^+) \quad (2.5.3)$$

onde $\vec{M}(0^+)$ é a magnetização transversal logo após o primeiro pulso e $T_{2,ef}$ é o tempo efetivo do decaimento, que é dado por uma soma das médias das contribuições de $1/T_1$ vezes o tempo que permanece ao longo da direção \hat{z} e $1/T_2$ vezes o tempo que permanece no plano xy

$$\frac{1}{T_{2,ef}} = \frac{1}{T_1} \langle (\hat{z} \cdot \hat{n})^2 \rangle + \frac{1}{T_2} (\langle (\hat{x} \cdot \hat{n})^2 \rangle + \langle (\hat{y} \cdot \hat{n})^2 \rangle) \quad (2.5.4)$$

Para larga faixa de frequência de *offset* Ω , M. Hurlimann mostrou numericamente que os coeficientes $\langle (\hat{z} \cdot \hat{n})^2 \rangle$ e $(\langle (\hat{x} \cdot \hat{n})^2 \rangle + \langle (\hat{y} \cdot \hat{n})^2 \rangle)$ estão na faixa entre 0,8-0,9 e 0,2-0,1 respectivamente.⁷⁶

Essa descrição geral para blocos de pulsos periódicos em campos magnéticos inomogêneos, pode ser utilizada para descrever uma série de sequências de pulsos no estado estacionário, como a Split 180°^{36,78}, sequências *CPMG-like* com pulsos compostos^{65,77}, CWFP e DECPMG. Nas próximas seções apresentamos as principais características dessas sequências.

2.5.1 Continuous Wave Free Precession (CWFP)

A aplicação periódica de pulsos iguais e espaçados sempre por T_p gera um estado estacionário onde o sinal do *eco* e do FID se sobrepõem completamente, $|M_{xy}^-| = |M_{xy}^+|$. Este estado é obtido para tempos entre pulsos muito curtos, com $T_p < T_2^*$, onde $1/T_2^* = 1/T_2 + 1/T_{2,inom}$, onde $T_{2,inom}$ é a contribuição da inomogeneidade de campo. Nessas condições um estado estacionário em onda continua se forma, por isso denominado *Continuous Wave Free Precession* (CWFP).³⁹

A Fig. 2.11 apresenta sinais simulados do comportamento da magnetização na transição para o estado CWFP, onde pulsos estão nas faixas cinzas e centrado em $t=0$, com a componente FID logo após o pulso ao lado direito de $t=0$ e a componente *eco* ao lado esquerdo do pulso. Nas simulações foram utilizados os valores de $T_1 = 150$ ms, $T_2 = 50$ ms, $T_2^* = 0,5$ ms, $\theta = 90^\circ$ e *offset* de frequência de 8,333 KHz de (A até D) e 6,666 KHz em (E), para diferentes valores de T_p .

Na Fig. 2.11 A) temos que para $T_p = 5T_1$ o tempo até o próximo pulso é longo o suficiente para a magnetização relaxar e retornar ao equilíbrio térmico, obtendo máximo de intensidade da magnetização e nenhuma componente *eco* no plano transversal logo antes do próximo pulso. Em B) $T_p = T_2$ a magnetização apresenta-se no regime SSFP inicial, onde a componente FID e *eco* são observadas entre os pulsos. A amplitude do FID é maior que do *eco*, porém menor que a amplitude do FID em A), pois $T_p < 5T_1$ não tendo retornado toda magnetização ao equilíbrio no momento do próximo pulso.

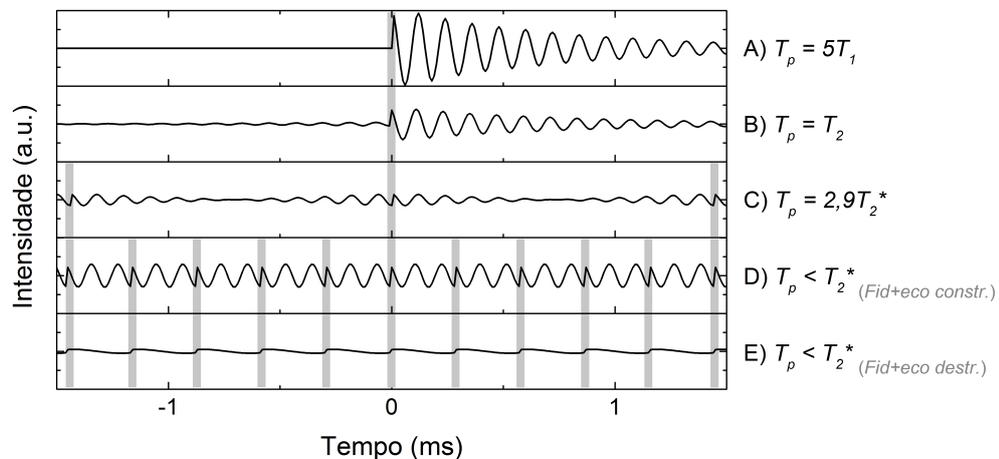


Figura 2.11- Sinais simulados com $T_1 = 150$ ms, $T_2 = 50$ ms, $T_2^* = 0,5$ ms para os valores de tempo entre pulsos: A) $T_p = 5T_1$, B) $T_p = T_2$, C) $T_p = 2,9T_2^*$, D) and E) $T_p < T_2^*$. O *offset* de frequência é 8,333 KHz (A até D) e 6,666 KHz em E).

Fonte: Elaborada pelo autor.

As Fig. 2.11 C) até E) apresentam mais de um período entre pulsos no intervalo de -1,5 e 1,5 ms. C) apresenta dois períodos pois $T_p = 2,9T_2^*$, onde vemos que o FID e *eco* tem amplitudes similares. Note que a componente FID nesse caso decai mais rápido que T_2^* em A) e B). Isso resulta da interação parcialmente destrutiva entre o FID e *eco* na região central do sinal SSFP.

Os sinais das Fig. 2.11 D) e E) apresentam $T_p = 0,3$ ms $< T_2^*$. Nessa condição a

componentes FID e ecos estão totalmente sobrepostas, com amplitude fortemente dependente do *offset* de frequência ou do ângulo de precessão $\Phi = \Omega T_p$, gerando um regime especial da SSFP conhecido como *Continuous Wave Free Precession*.

Pela equação 2.2.12 vemos que a amplitude do estado estacionário é modulado em função de $\Phi = \Omega T_p$ e na condição $\Omega T_p = 2n\pi$ a magnetização se anula, pois $|M| \rightarrow 0$. Isso ocorre porque a componente FID e eco estão defasadas de 180° , resultando numa interferência destrutiva. Para o caso do *offset* estabelecer $\Phi = (2n + 1)\pi$, o FID e eco encontram-se em fase e assim se observa um máximo de intensidade do sinal, dado por

$$|M_{ss}| = \frac{M_0}{1 + T_1/T_2} \quad (2.5.5)$$

mostrando que a amplitude é no máximo metade da amplitude M_0 quando $T_1/T_2 = 1$.

Na Fig. 2.11 D) $\Phi = 5\pi$, *offset* de frequência de 8,333 KHz, gerando interferência construtiva do FID e eco e portanto amplitude máxima do sinal CWFP. Fig. 2.11 E) $\Phi = 4\pi$, *offset* de frequência de 6,666 KHz, com interferência destrutiva entre as componentes que resulta no mínimo de amplitude do sinal.

Assim temos que magnitude do sinal CWFP é dependente da razão T_1/T_2 e como $T_p < T_2^*$, centenas de sinais CWFP podem ser promediados em um período de tempo T_1 , aumentando a razão s/r em mais de uma ordem de magnitude em experimentos FID ou *Spin-Eco* com mesmo tempo de duração. Detalhes para realizar medida simultânea dos tempos de relaxação com o método CWFP são apresentados a seguir.

Medidas simultâneas de T_1 e T_2 pela CWFP

O primeiro método baseado na SSFP para medida dos tempos de relaxação T_1 e T_2 foi proposto por A. Schwenk e J. Kronenbitter⁷⁹ em 1977. O método baseava-se na realização de dois experimentos. No primeiro obtém-se a razão T_1/T_2 através da medida da amplitude do sinal SSFP em função do ângulo do pulso θ . No segundo passo obtém-se a soma $(T_1 + T_2)$ através do tempo T^* que é o tempo de decaimento do sinal até atingir o estado estacionário. Através desses dois experimentos determina-se os valores de T_1 e T_2 .

Em 2005 T. Venâncio et al.³⁹ adaptaram o método propondo uma técnica para realizar

medidas simultâneas de T_1 e T_2 através da CWFP em um único experimento. O método é baseado no tempo característico que a magnetização leva para estabelecer o estado estacionário T^* , calculado na seção 2.3, fixando os parâmetros $\theta = 90^\circ$ e $\Phi = (2n + 1)\pi$. Pela equação 2.3.17, temos que o tempo característico é dado por

$$T^* = \frac{2T_1T_2}{T_1 + T_2} \quad (2.5.6)$$

Rearranjando as equações 2.5.5 e 2.5.6 temos

$$T_1 = \frac{T^*/2}{|M_{ss}|/M_0} \quad ; \quad T_2 = \frac{T^*/2}{1 - |M_{ss}|/M_0} \quad (2.5.7)$$

Deste modo, determinando T^* , $|M_{ss}|$ e M_0 podemos obtemos T_1 e T_2 em um único experimento. A Fig. 2.12 apresenta sinais simulados da evolução da magnetização desde o primeiro pulso até a estabilização do estado estacionário. Em A) apresentamos a CWFP $[\frac{\pi}{2} - T_p]_n$ e em B) a CP-CWFP $\pi - \frac{T_p}{2} [\frac{\pi}{2} - T_p]_n$, supondo $T_1 = 150$ ms, $T_2 = 50$ ms, $T_p = 0,3$ ms e $T_2^* = 20$ ms.

A região em cinza escuro representa o transiente inicial de alternância de amplitude entre os pulsos pares e ímpares governado pelo decaimento com T_2^* . A região cinza claro se estabelece com o fim das oscilações de amplitude formando um estado *quase*-estacionário que decai com a constante de tempo T^* até estabelecer o estado estacionário na região branca, onde o módulo da magnetização permanece em $|M_{ss}|$ enquanto for continuada a aplicação dos pulsos.

A sequência CP-CWFP foi proposta posteriormente⁴⁷ a fim de ampliar a região dinâmica de T^* dos experimentos CWFP quando $T_1 \approx T_2$. No início da sequência de pulso se acrescenta um pulso de π e após um tempo $T_p/2$ inicia-se o bloco CWFP com pulsos de $\pi/2$ espaçados por T_p . Nessas condições os sinais obtidos para amostras com $T_1 \approx T_2$ apresentam maior amplitude na região dinâmica, melhorando a razão s/r na determinação de T^* , Fig. 2.12 B). Em situações com $T_1 > T_2$ a CWFP fornece região dinâmica maior.

Na seção 4 discutiremos os recentes avanços nos métodos CWFP com a introdução de alternância de fase e o estudo da distribuição de tempos de relaxação na CWFP.

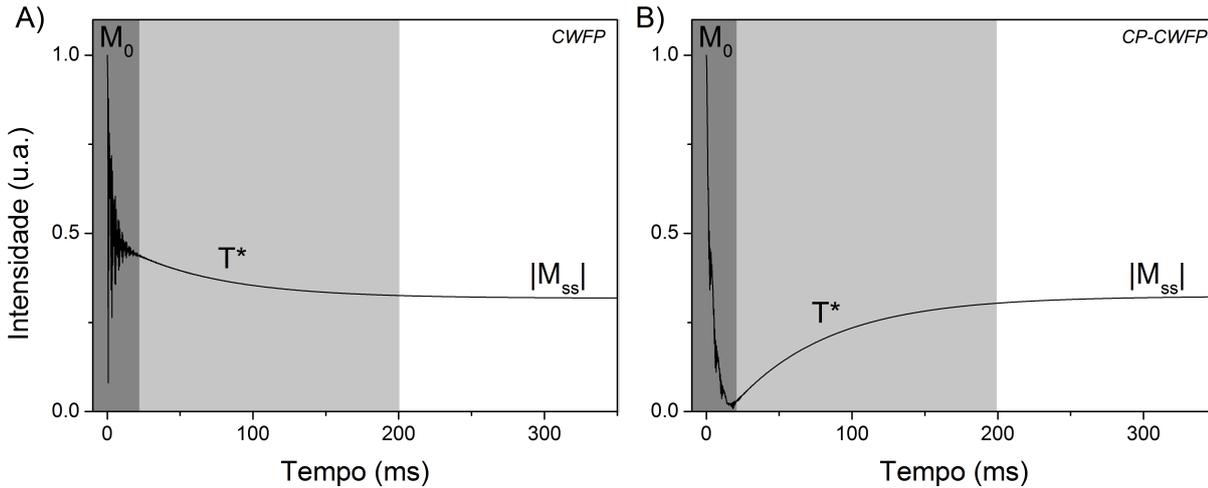


Figura 2.12- Magnitude dos sinais simulados para sequência de pulsos A) CWFP $[\pi/2 - T_p]_n$ e B) CP-CWFP $\pi - \frac{T_p}{2} [\pi/2 - T_p]_n$. Através dos parâmetros M_0 , $|M_{ss}|$ e T^* obtém-se em uma única aquisição os tempos de relaxação T_1 e T_2 .

Fonte: Elaborada pelo autor.

2.5.2 SPLIT 180°

A primeira descrição da sequência *Split 180°* foi feita em 2003 na patente (US 6580272 B2),⁷⁸ baseados nos desenvolvimentos iniciais de D. Freed⁸⁰ com o grupo de cientistas associados a companhia *Schlumberger-Doll Research*. Essa técnica foi desenvolvida para extração de informações das rochas petrolíferas como porosidade, difusibilidade e volume de fluido preso em sistemas com campos magnéticos altamente inhomogêneos em medidas de perfil *well-logging* no setor petrolífero. Posteriormente foi publicado o artigo³⁶ e a conferência⁸¹ que descrevem mais propriedades da sequência.

A sequência consiste na aplicação de $\frac{\pi}{2} - \frac{\tau_1}{2} [\frac{\pi}{2} - \tau_2 - \frac{\pi}{2} - \tau_1]_n$, onde a aquisição do ecos ocorrem no intervalo τ_1 , muito semelhante a uma CPMG, onde o pulso de π do ciclo foi dividido em dois pulsos de $\pi/2$ espaçados pelo tempo τ_2 , com $\tau_2 < \tau_1 \ll T_1$ e T_2 , Fig. 2.13.

A *Split 180°* gera dois sinais simultâneos. O primeiro é um decaimento denominado *CPMG-like*, com tempo de relaxação $T_{2,ef}$ (efetivo) e o segundo um sinal que cresce até um estado estacionário com amplitude dependente da razão T_1/T_2 . A Fig. 2.14 apresenta os sinais característicos da sequência *Split 180°* extraída da Patente (US 6580272 B2).⁷⁸ Em A) observa-se o sinal *CPMG-like* (410) e o sinal que cresce até o estado estacionário (420). Em B) e C) são apresentados o perfil dos ecos formados no decaimento *CPMG-like* (*initial shape*) e no estado estacionário (*long time shape*) respectivamente.

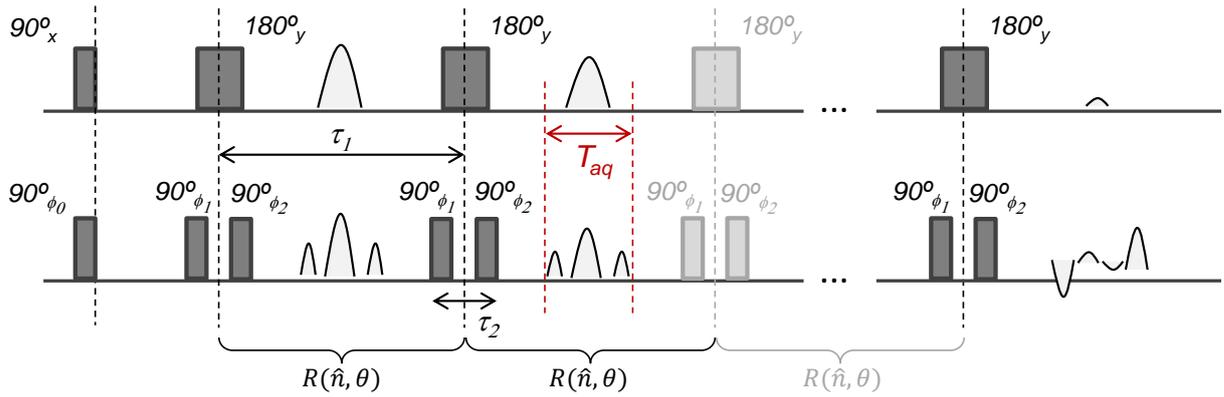


Figura 2.13- Acima seqüência de pulsos CPMG e abaixo Split 180°. Na Split 180° dois pulsos de 90° são espaçados por τ_2 . As fases associadas aos pulsos são ϕ_0 , ϕ_1 e ϕ_2 , que para $\phi_1 = \phi_2$ temos a Split 180° Simétrica e para $\phi_1 = -\phi_2$ Anti-simétrica.

Fonte: Elaborada pelo autor.

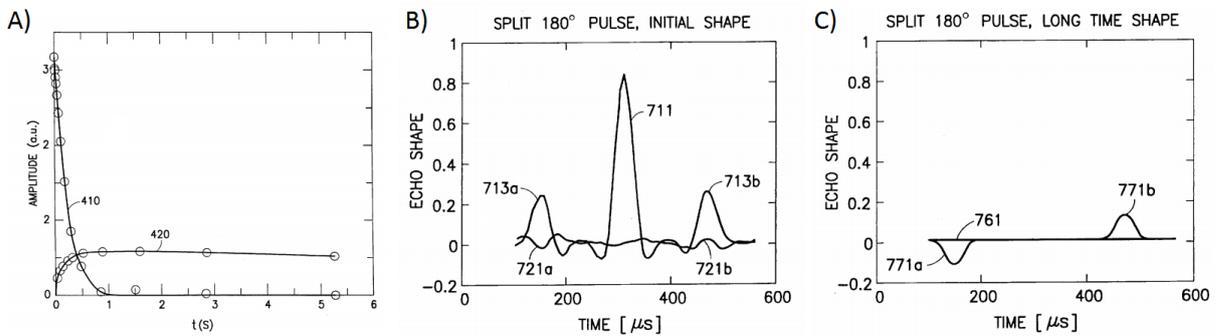


Figura 2.14- Sinais da seqüência de pulsos Split 180°. Em A) observa-se o sinal *CPMG-like* (410) e o sinal que cresce até o estado estacionário (420). Em B) e C) são apresentados o perfil dos ecos formados no decaimento *CPMG-like* e no estado estacionário respectivamente.

Fonte: Adaptada de FREED; HURLIMANN; SCHEVEN.⁷⁸

Utilizando a descrição de seqüências de pulsos periódicas, na Fig. 2.13 vemos que a seqüência Split 180° apresenta a região periódica denotada por $R(\hat{n}, \theta)$, que pode ser decomposta em três matriz de precessão P_0 , P_1 e P_2 , com intervalos de precessão livre Δt_0 , Δt_1 e Δt_2 e duas matrizes de pulsos R_1 e R_2 .

No limite de aplicação rápida $\tau_1 \ll T_1, T_2$, temos

$$M(t) = M_t(t) + M_{ss}(t) \tag{2.5.8}$$

onde $M_t(t)$ é a magnetização transiente do sinal *CPMG-like* e $M_{ss}(t)$ a magnetização que vai ao estado estacionário. A determinação dessas componentes podem ser exploradas através de matrizes de rotação similar ao descrito na seção 2.2 ou através da descrição por caminhos de coerência.

Na referência⁷⁸ é mostrado que

$$M_t(t) = \exp\left(-\frac{At}{T_1} - \frac{Bt}{T_2}\right) \quad (2.5.9)$$

e

$$M_{ss} = \frac{M_0}{A + B(T_1/T_2)} (\hat{n} \cdot \vec{\rho}) \hat{n} \quad (2.5.10)$$

onde \hat{n} é o eixo de rotação, $\vec{\rho} = \sum_0^k (\prod P_i R_i) a_j \hat{z}$ e $a_j = \Delta t_j / \Delta t$, com

$$A = \sum_{j=0}^k a_j \left[\left(\hat{x} \prod_{i=1}^j (P_i R_i) P_0 \hat{n} \right)^2 + \left(\hat{y} \prod_{i=1}^j (P_i R_i) P_0 \hat{n} \right)^2 \right] \quad (2.5.11)$$

e

$$B = \sum_{j=0}^k a_j \left(\hat{z} \prod_{i=1}^j (P_i R_i) P_0 \hat{n} \right)^2 \quad (2.5.12)$$

sendo P_i e R_i as matrizes de precessão e de rotação dos pulsos, de acordo com a seção 2.1.

Nas referências^{36,78,81} mais detalhes sobre os efeitos das fases escolhidas para os pulsos ϕ_0 , ϕ_1 e ϕ_2 são descritos, além de resultados ainda não publicados por M. Hürlimann et al. na geração dos perfis *Butterfly*.⁸¹ Na seção 4.2 apresentamos nossa implementação dessa sequência de pulsos em um magneto unilateral – *Single Sided NMR-MOUSE* – apresentando aplicações práticas e estudos dos padrões *Butterfly*.

2.5.3 Driven-Equilibrium CPMG

A sequência de pulsos *Driven-Equilibrium Carr–Purcell Meiboom–Gill* (DECPMG) tem por objetivo determinar de forma rápida a média das razões dos tempos de relaxação T_1/T_2 em função de T_2 , gerando um mapa de correlação $T_1/T_2 - T_2$ ou o mapa $T_1 - T_2$. Isso é feito através de dois experimentos de uma dimensão, sendo o primeiro uma CPMG convencional e o segundo o sinal adquirido com a sequência DECPMG.

A técnica padrão para obtenção dos mapas de correlação $T_1 - T_2$ é através do experimentos bi-dimensionais $T_1 - T_2$, introduzidos por Y.Q. Song et al. em 2002^{82–84}, onde a sequência $\pi - \tau_{1(i)} - \frac{\pi}{2} - \frac{\tau}{2} - [\pi - \tau]_n$ é aplicada para uma lista com vários valores para $\tau_{1(i)}$. Através de uma transformada de Laplace bi-dimensional (2D), se obtêm o mapa da distribuição $T_1 - T_2$,

como explicado no esquema da Fig. 2.15.

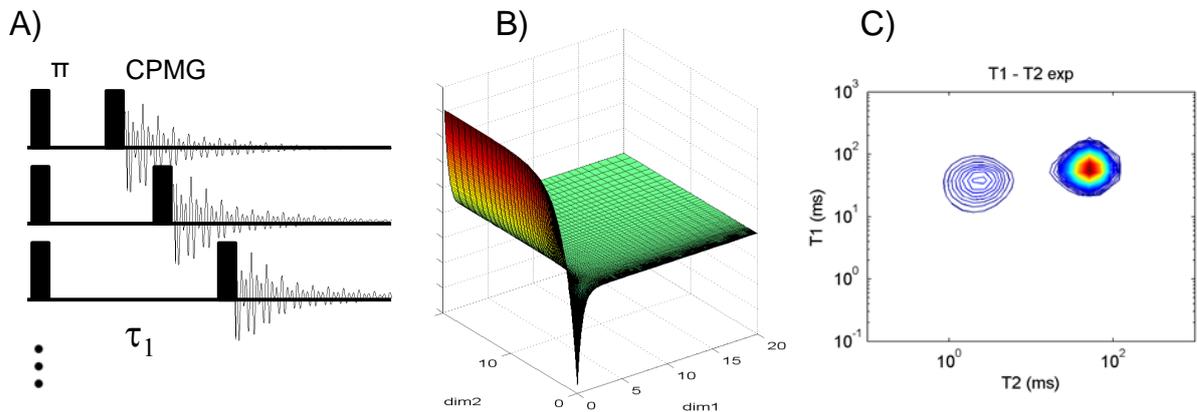


Figura 2.15- Experimento bi-dimensional de correlação $T_1 - T_2$. Em A) é apresentada a sequência de pulsos $\pi - \tau_1(i) - \frac{\pi}{2} - \frac{\tau}{2} - [\pi - \tau]_n$, onde $\tau_1(i)$ é uma lista de valores com i experimentos na dimensão 1. B) apresenta o perfil característico dos sinais adquiridos com tal sequência de pulsos e em C) após processamento do sinal com a Transformada Inversa de Laplace bi-dimensional o mapa de distribuição $T_1 - T_2$ obtido.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A sequência de pulsos DECPMG foi inicialmente apresentada em 2002, na patente (US 6597171 B2)⁸⁵ e posteriormente no artigo.³⁵ A ideia é aplicar inicialmente um bloco de pulsos *Driven Equilibrium* (DE) formado por um pulso inicial de 90° , seguido por um pulso de 180° que refocaliza a magnetização no centro do intervalo τ_2 , seguido por outro pulso de 180° que refocaliza novamente a magnetização e sofre um pulso de 90° exatamente na posição da formação do segundo eco, ver Fig 2.16.

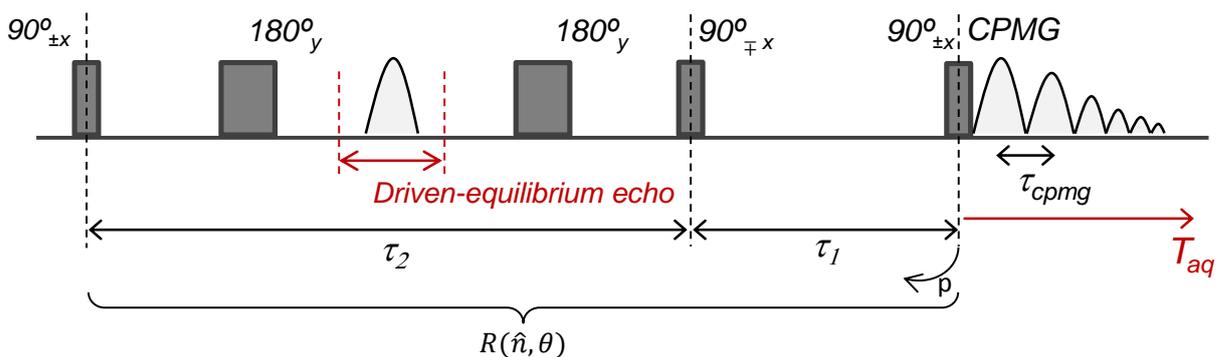


Figura 2.16- Sequência de pulsos *Driven-Equilibrium Carr-Purcell Meiboom-Gill* DECPMG.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Após o último pulso de 90° do bloco DE, um intervalo de tempo τ_1 é esperado e esse bloco é repetido p vezes. Após um tempo transiente a magnetização entra num estado estacionário,

onde a amplitude é dada por

$$M_{de} = M_0 \frac{1}{1 + \frac{\tau_2 T_1}{\tau_1 T_2}} \quad (2.5.13)$$

Atingido esse estado estacionário, imediatamente a sequência de pulsos realiza uma aquisição *CPMG-like* gerando um sinal que decai a partir da amplitude definida pelo bloco DE e com constante de tempo $T_{2,ef}$, com

$$M_c(q2t_{cpmg}) = M_0 \exp \left\{ \frac{-q2t_{cpmg}}{T_{2,ef}} \right\} \quad (2.5.14)$$

Uma vez realizado ambos os experimentos CPMG e DECPMG, o processamento dos sinais é executado através da Transformada Inversa de Laplace unidimensional como descrito na referência³⁵, baseado na relação entre a amplitude dos sinais

$$\frac{T_1}{T_2} = \frac{\tau_1}{\tau_2} \left(\frac{M_c}{M_{de}} - 1 \right) \quad (2.5.15)$$

Além da DECPMG, novas modificações desse sequência foram recentemente introduzidas na literatura por F. Deng et al.⁸⁶ e estendidas para determinação de viscosidade em fluídos.⁸⁷

Na seção 4.2 apresentamos resultados obtidos com a implementação da DECPMG no magneto compacto mini-halbach, comparando mapas $T_1 - T_2$ obtidos pela técnica com as sequência convencional.

Capítulo 3

Materiais e Métodos

3.1 Espectrômetros e magnetos

3.1.1 Alta resolução

Os espectros de 1H , ^{13}C e ^{15}N de alta resolução apresentados nessa tese foram adquiridos no espectrômetro Avance III Bruker 14,1 Tesla, com frequência de ressonância do hidrogênio em 600 MHz, localizado na *Embrapa Instrumentação*, São Carlos-SP. Na metade inicial do desenvolvimento desse projeto foi também utilizado o espectrômetro Inova da Varian 9,4 T (400 MHz). A Fig. 3.1 apresenta uma foto do espectrômetro da Bruker nas instalações do laboratório da Embrapa Instrumentação.

3.1.2 Baixa resolução

Ao longo do desenvolvimento do projeto foi possível trabalhar em diversos espectrômetros de bancada de RMN de baixa resolução. Na Embrapa Instrumentação foram utilizados os equipamentos da *Spinlock Magnetic Resonance Solution* (Cordoba, Argentina) SLK-100, SLK-200 e SLK-1399, com campo magnético de 0,25 T, 0,26 T e 0,23 T, com frequências de ressonância do hidrogênio próximas de 10 MHz e respectivamente abertura de *bore* de 30 mm para a série SLK-100 e 200 e 12 cm para o SLK-1399. Também foi utilizado um espectrômetro Minispec mq20 (Bruker Analytic GmbH, Rheinstetten, Alemanha), com tubos de 10 mm e controle de temperatura.



Figura 3.1- Espectrômetro Avance III da Bruker de 14,1 T com frequência de ressonância de 600 MHz para hidrogênio com sonda multinuclear de 5 mm de detecção inversa, localizado na *Embrapa Instrumentação*, São Carlos-SP.

Fonte: Elaborada pelo autor.

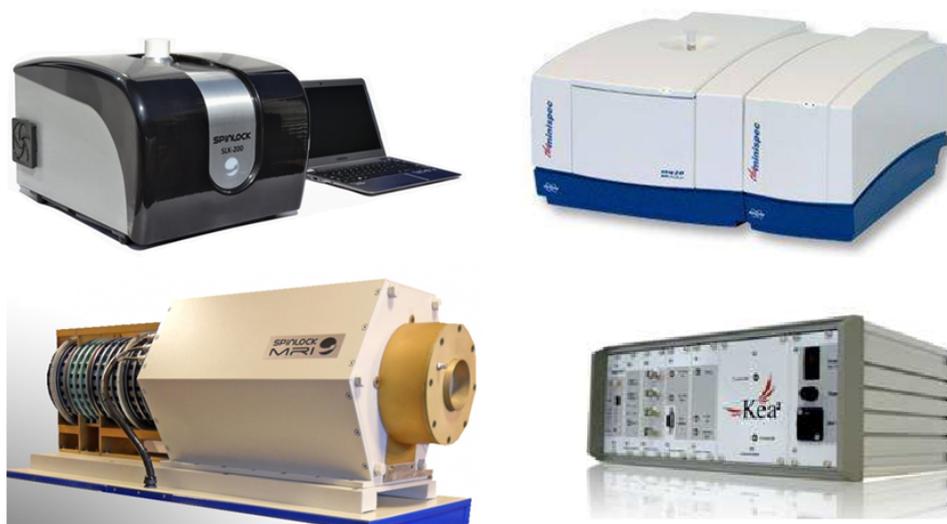


Figura 3.2- Espectrômetros de baixa resolução. Na esquerda acima SLK-200 e abaixo SLK-1399, ambos da *SpinLock*. Na direita acima Minispec mq20 da *Bruker* e abaixo Kea da *Magritek*.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Na etapa desenvolvida durante o estágio de pesquisa no exterior (Aachen, Alemanha), foram utilizados espectrômetros KEA da *Magritek* (Wellington, Nova Zelândia) com sistemas magnéticos mini-halbach e MOUSE (*Mobile Universal Surface Explorer*) construídos pela *ACT GmbH* (Aachen, Alemanha), como descrito na seção 4.2.

3.2 Preparo de amostras

3.2.1 Seção 5 - *SSFP*

Os espectros de alta resolução apresentados na seção 5 foram adquiridos no espectrômetro da Bruker em tubos de 5 mm a 25°C. Para os experimentos de 1H preparamos as soluções:

- 20 μl H_2O em 500 μl D_2O ;
- 20 μl H_2O e 20 μl de acetona (C_3H_6O) em 500 μl D_2O ;

Para os espectros de ^{13}C , as soluções:

- 3,0 mg de sacarose ($C_{12}H_{22}O_{11}$) dissolvida em 500 μl D_2O ;
- 105,0 mg de sacarose dissolvida em 500 μl D_2O ;
- 0,18 mg de Brucina ($C_{23}H_6N_2O_4$) dissolvida em 500 μl dimetilsulfóxido *DMSO* - d_6 ;

E para os espectros de ^{15}N :

- Formamida (CH_3NO) em dimetilsulfóxido *DMSO* - d_6 ;
- 200 μl de anilina (C_6H_7N) e 200 μl de trietilamina ($C_6H_{15}N$) em 200 μl acetronitrila deuterada (CD_3CN);

O deslocamento químico é expresso em δ , ppm - partes por milhão, relativo ao tretametilsilano (TMS).

3.2.2 Seção 6.2 - *KBDM*

Os experimentos apresentados na seção 6.2 foram adquiridos com a sequência de pulsos *Carl-Purcell-Melbourne-Gill* (CPMG).^{15,17} Foram utilizadas três intensidades de campo magnético, 0,047, 0,26 e 0,47 Tesla, correspondendo a frequência de ressonância do hidrogênio de 2, 11 e 20 MHz. O ímã permanente de 0,26 T é controlado pelo espectrômetro SLK-200 pertencente a Embrapa Instrumentação, São Carlos. Os magnetos de 0,047 e 0,47 T foram controlados pelo TECMAG LapNMR console localizados no Instituto de Física de São Carlos, USP.

Amostras padrões – *phanthons* – foram criadas com soluções de água destilada dopadas com $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ em diferentes concentrações de modo a estabelecer padrões numa faixa de tempos de relaxação longitudinal T_2 entre 0,01 e 3 segundos. A amostra S1 possui concentração 12 mg/ml, S2 6 mg/ml, S3 3 mg/ml, diminuindo sempre próximo a metade da concentração anterior até a amostra S11, com 0,012 mg/ml. O *phanthon* S12 é composto por água destilada pura. Cada solução foi colocada em tubos *ependorf* com volume de 1,5 ml. Os *phanthons* (S1-S12) foram medidos no SLK-200 em 11 MHz na frequência do hidrogênio. O número de ecos foi otimizado para cada amostra e utilizado τ entre 100 e 500 μs , com aquisição usando alternância de fase *cyclops*.

Utilizou-se também uma cerâmica de alumina porosa, sintetizada e analisada por E.T. Montrazi do IFSC-USP, de acordo com o descrito na referência.⁸⁸ Essa cerâmica foi caracterizada por porosimetria de intrusão de mercúrio (MIP) e microtomografia de raio-X (μCT), e é utilizada no estudo de meios porosos por RMN em baixa resolução. Neste trabalho, essa cerâmica foi saturada com solução de NaCl e utilizada como um meio poroso padrão bem conhecido para comparação dos métodos de Inversa de Laplace e KBDM. No final da seção 6.2, são apresentados resultados obtidos com grãos, óleo lubrificante e as rochas porosas do setor petrolífero *Sillurian*, *Indiana* e *Combfield*. A cerâmica sintética foi medida em 20 MHz, com tempo ao eco de 200 μs com 2, 8, 32 e 128 médias. As rochas porosas *Sillurian*, *Indiana* e *Combfield* foram medidas em 2 MHz com tempo ao eco de 300 μs e 32 médias.

Para comparação com o método proposto KBDM da seção 6.2, os sinais de CPMG foram invertidos com a Transformada Inversa de Laplace utilizando o método NNLS-ILT (*non-negative least squares inverse Laplace transform*) usando regularização de *Tikhonov* e SVD.⁸⁹

3.3 Programação das sequências de pulsos e simulações numéricas

As sequências de pulsos foram implementadas nas respectivas linguagens de programação dos softwares de controle dos espectrômetros acima descritos. Isso englobou os softwares TopSpin 3.2, Condor-ID e Prospa 3.2. As sequências de pulsos implementadas incluem as SSFP e

CWFP com alternância e incremento de fase, a Split 180° e DECPMG, que podem ser obtidas diretamente com o autor.

As simulações numéricas desenvolvidas para as sequências de pulsos foram implementadas em um pacote de funções no *Matlab* (MATrix LABoratory) com o método de somatória de isocromatas em uma distribuição lorentziana de componentes. O método é baseado no descrito nas referências^{55,73} e publicamos um artigo de ensino na revista *Química Nova*⁶⁶, onde é fornecido os códigos e instruções básicas.

3.4 Processamento de dados

Os espectros em alta resolução foram processados nos respectivos softwares dos espectrômetros, utilizando funções de apodização Traf e Transformada de Fourier. Os espectros KBDM foram processados na implementação em linguagem C no ambiente *Code Builder* do software OriginPro-8.5 (OriginLab Corporation) desenvolvido por C.J. Magon.⁹⁰

Os sinais de baixa resolução foram processados para obtenção de tempos característicos dos decaimentos CPMG, IR e CWFP, onde os principais softwares utilizados foram o OriginPro-8.5 e pacotes de *fitting* exponencial no Matlab.

Para a Transformada Inversa de Laplace foram desenvolvido funções em Matlab utilizando o método *Non-negative Least Squares Inverse Laplace transform* (NNLS-ILT) com regularização de *Tikhonov* e decomposição em valores singulares (SVD), de acordo com as referências.^{89,91} Esses métodos são descritos no capítulo 6 e os códigos desenvolvidos são apresentados nos apêndices 8. Versões atualizadas dos códigos podem ser obtidas diretamente com o autor.*

* Os códigos das sequências de pulsos e pacotes de processamento de inversão de laplace podem ser obtidos diretamente com o autor: tiagobuemoraes@gmail.com

Capítulo 4

Estado Estacionário em Baixa Resolução

A determinação da distribuição dos tempos de relaxação T_1 e T_2 fornece informações importantes sobre as propriedades físico-química dos materiais, tais como, ambiente molecular, mobilidade e viscosidade.

A importância da relaxometria de RMN vem crescendo nos últimos anos com aplicações em diversas áreas, como no setor industrial para análises de rotina em materiais porosos, polímeros, petróleo e produtos alimentícios. Por se tratar de uma técnica não destrutiva e de baixo custo, o potencial de aplicações é muito grande e novos métodos rápidos e robustos tornam-se cada vez mais desejáveis.

Recentemente, vários métodos baseados em sequências de pulsos no estado estacionário foram propostos para realização de medidas rápidas dos tempos de relaxação ou da razão T_1/T_2 . Essas sequências de pulsos apresentam blocos de pulsos periódicos, separados por tempos entre pulsos muito menores que os tempos de relaxação $T_p \ll T_1, T_2$, como nos métodos CWFP³⁹, DECPMG³⁵ e Split 180°.³⁶ Nas seções seguintes apresentamos estudos relacionados com essas sequências de pulsos, sendo que parte deste trabalho foi desenvolvido em um intercâmbio BEPE-FAPESP (Proc. 2014/16952-3) no instituto ITMC na *RWTH Aachen University* (Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen), na Alemanha, sob orientação do Prof. Dr. Bernhard Bluemich e do Dr. Ernesto Danieli.

4.1 *Continuous Wave Free Precession*

Dentre os recentes avanços da técnica de precessão livre em onda contínua (CWFP) uma contribuição significativa foi realizada com a introdução de esquemas de alternância de fases nas sequências, que possibilitaram a eliminação da dependência com o deslocamento da frequência de *offset* e do valor do tempo entre pulsos T_p , descrito no artigo.³⁴

Um segundo desafio explorado nesses últimos anos foi a análise da distribuição dos tempos de relaxação nas sequências de pulsos CWFP. Apesar do método CWFP ser aplicado na determinação rápida e simultânea dos tempos de relaxação T_1 e T_2 , essa técnica é mais apropriada na análise de amostras com decaimento mono-exponenciais. Desenvolver uma técnica CWFP para determinação rápida e simultânea das distribuição dos tempos de relaxação T_1 e T_2 multi-exponenciais não parece ser trivial, porém essa busca resultou no desenvolvimento da sequência de pulsos 'CWFP- T_1 ', para determinação rápida dos tempos de relaxação longitudinal, como descrito a seguir.⁹²

4.1.1 CWFP com alternância de fase

Uma característica das sequências CWFP e CP-CWFP é a necessidade do deslocamento da frequência de *offset* para um valor $2\pi f = (2n + 1)\pi$, com n inteiro, como descrito na seção 2.5.1. Nessas condições as equações 2.5.6 e 2.5.7 são válidas e o método consegue determinar de maneira precisa e simultânea os tempos de relaxação para amostras mono-exponencial.

Uma série de simulações e experimentos foram realizadas introduzindo diversos esquemas de alternância de fase nas sequências CWFP e CP-CWFP. Esses estudos mostraram que a introdução de um incremento de fase constante $\Delta\varphi$ nos pulsos e receptor, resulta no deslocamento da frequência de *offset* por $\Omega' = \Omega + \frac{\Delta\varphi}{T_p}$. Os máximos de intensidade são obtidos com $\Phi = (2n + 1)\pi$, assim os máximos na CWFP com incremento de fase são obtidos quando

$$\Omega T_p + \Delta\varphi = (2n + 1)\pi. \quad (4.1.1)$$

A equação 4.1.1 mostra que os pontos de máximo do perfil de excitação são deslocados no

eixo da frequência de acordo com o incremento de fase introduzido. Desse modo, ao utilizar um incremento de fase π , alternância (x, -x) por exemplo, obtemos um máximo de intensidade da posição central da janela, ou seja em $f_0 = 0$ *offset* de frequência nulo, tornando assim a CWFP uma técnica *on-resonance*. Além de colocar o máximo de amplitude em ressonância, essa implementação promove para o método uma independência dos tempos entre pulsos T_p , como descrito na Fig. 4.1.

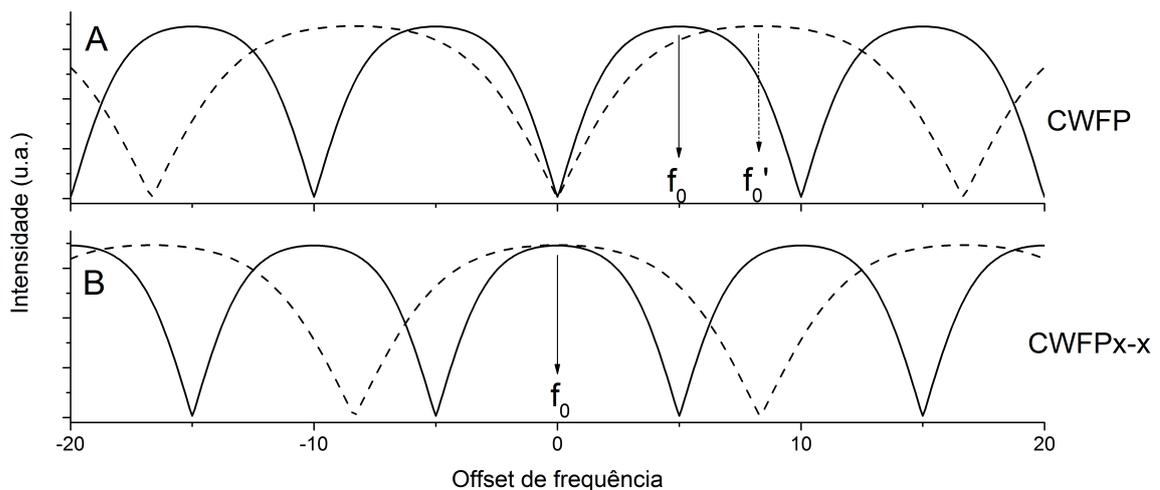


Figura 4.1- Sinais CWFP simulados em A) sem alternância de fase e B) com alternância de π . Utilizando um incremento de fase $\varphi = \pi$ (x, -x por exemplo) o perfil é deslocado de modo que os máximos de intensidade ficam presentes nos pontos de mínimo de intensidade da CWFP sem alternância de fase. Linhas contínuas é para $T_p = 100 \mu s$ e tracejada $60 \mu s$.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Para a CWFP sem alternância de fase e com $T_p = 100 \mu s$, linha contínua na Fig. 4.1 A), o primeiro máximo de amplitude do perfil é observado em $f_0 = 5$ Hz. Se alterarmos o valor do tempo entre pulsos para $T_p = 60 \mu s$, linha tracejada, os máximos do perfil se deslocam e a nova posição do primeiro máximo fica em $f'_0 = 8,3$ Hz.

Na Fig. 4.1 B) destacamos o comportamento da CWFP com alternância de fase π . Nesse caso, a posição de máximo de amplitude se encontra no centro da janela espectral e alterando o valor de T_p entre $100 \mu s$ (linha contínua) ou $60 \mu s$ (linha tracejada), em ambas as situações o máximo de amplitude está em $f_0 = 0$ Hz, não havendo necessidade de deslocamento de *offset*.

A sequência CP-CWFP apresenta comportamento do perfil de excitação similar ao descrito acima com a introdução de alternância (x,-x) ou (y,-y). A vantagem da CP-CWFP se estabelece no pulso CP que maximiza a amplitude da região dinâmica das sequências, melhorando a

relação sinal ruído na determinação do T^* .

A Fig. 4.2 apresenta uma comparação resumida de sinais simulados para as sequências CWFP, CP-CWFP, CWFP_{x-x}, CP-CWFP_{x-x} nas situações em ressonância e fora de ressonância. Foram considerados nas simulações $T_1 = 100$ ms, $T_2 = 50$ ms, $T_p = 300$ μ s, $T_2^* = 20$ μ s.

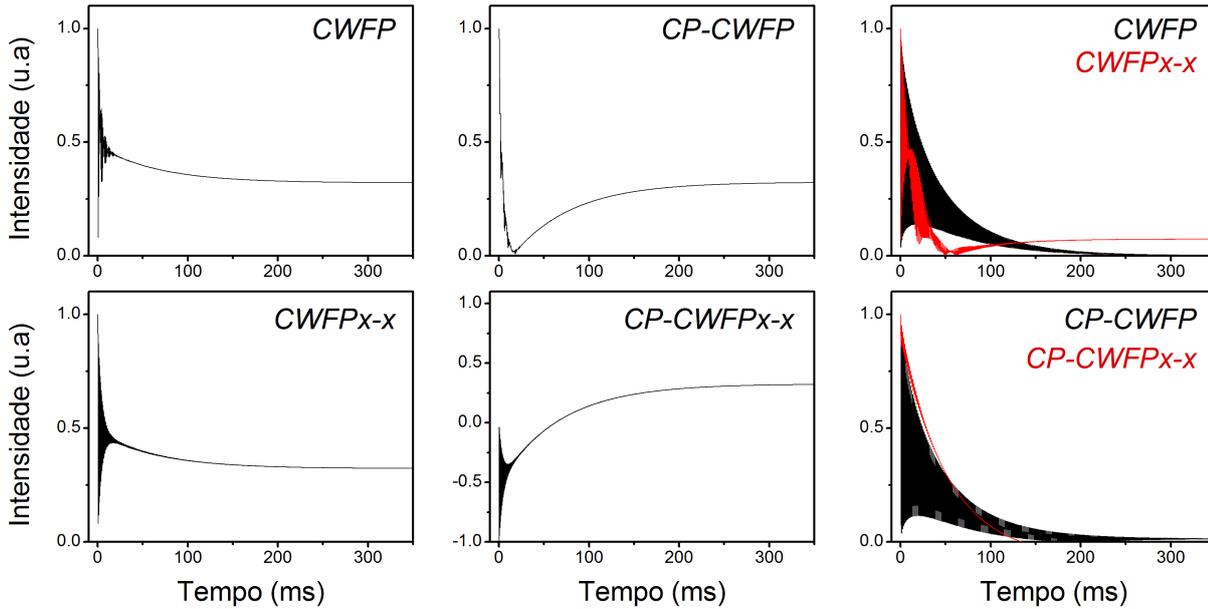


Figura 4.2- Sinais simulados das sequências de pulsos CWFP, CP-CWFP, CWFP_{x-x} e CP-CWFP_{x-x} com $T_1 = 100$ ms, $T_2 = 50$ ms, $T_p = 300$ μ s, $T_2^* = 20$ μ s.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Na primeira coluna à esquerda vemos que a CWFP e CWFP_{x-x} apresentam sinais muito semelhantes obtendo os mesmos resultados de tempos de relaxação, ambas na condição $\Phi = (2n + 1)\pi$. Na segunda coluna da Fig. 4.2, a cima temos o sinal CP-CWFP que é característico por apresentar maior região dinâmica que a CWFP quando $T_1 \approx T_2$, crescendo ao estado estacionário desde amplitude zero até $|M_{ss}|$. Na segunda coluna abaixo, o sinal CP-CWFP_{x-x} evidencia seu ganho de intensidade na região dinâmica, obtendo a melhor razão s/r entre as sequências do tipo CWFP, onde a magnetização inicia sua transição ao estado estacionário desde amplitudes negativas até positivas.

Na terceira coluna da Fig. 4.2 são apresentados os sinais das sequências fora da condição $\Phi = (2n + 1)\pi$. Para a CWFP e CP-CWFP foram colocados o *offset* de frequência em ressonância, resultando nos sinais de cor preta na figura. As sequências com alternância de fase CWFP_{x-x} e CP-CWFP_{x-x} foram adquiridas com o *offset* de frequência em $\Phi = 2\pi$, em verme-

lho. Esses resultados mostram que nessas condições a componente FID e eco se sobrepõem destrutivamente não formando o estado estacionário em onda contínua da magnetização e decaindo a zero com uma constante de tempo diferente de T^* .

Nas referências³⁴ e na dissertação⁹³ foram publicados os detalhes das técnicas CWFP com alternância de fase, apresentando comparações com os tempos de relaxação obtidos por CPMG, IR e CWFP convencional em uma série de análises experimentais e simulações.

4.1.2 CWFP para análise multi-exponencial

O método CWFP se propõe a determinar de maneira rápida e simultânea os tempos de relaxação T_1 e T_2 , entretanto essa técnica é mais apropriada na análise de amostras com componentes mono-exponenciais. A extensão do método para análise de sinais bi-tri ou multi-exponenciais tornaria o método muito útil na determinação rápida das distribuição de tempos de relaxação em amostras complexas.

Na tese de doutorado do A.A. Souza⁹⁴, foram realizados alguns estudos comparando o tempo T^* obtido na CWFP e CP-CWFP em sistemas multi-exponenciais com a média geométrica dos tempos de relaxação em experimentos bi-dimensionais $T_1 - T_2$. A proposta de estimar a média geométrica dos tempos de relaxação com o tempo T^* resultante da CWFP se mostrou promissora em aplicações no setor petrolífero, porém uma demonstração mais completa das hipóteses ficaram por ser apresentadas.

A Fig. 4.3 esquematiza a complexidade da determinação da distribuição dos tempos de relaxação pelas sequências do tipo CWFP. Os sinais apresentados foram adquiridos com a CP-CWFP de dois *ependorfs* de 1,5 ml com água dopada com cobre, um com concentração de 3,0 g/l e outro com 0,47 g/l resultando em valores de tempo de relaxação $T_2 = 63$ ms e $T_2 = 1,14$ s respectivamente. As curvas CP-CWFP para a amostra 1 é apresentada em Fig. 4.3 A) e para a amostra 2 em Fig. 4.3 B). A curva da Fig. 4.3 C) foi obtida através da aquisição do sinal quando os dois *ependorfs* foram introduzidos e adquiridos simultaneamente no magneto.

As respectivas transformadas inversa de laplace dos sinais são apresentadas nas Fig. 4.3 A') até C'). Esses resultados, dentre outros omitidos aqui, mostram que quando submetidos

a experimentos com mais de uma componente exponencial, o comportamento da CP-CWFP e da CWFP é apresentar a distribuição de todos os tempos T^* do conjunto.

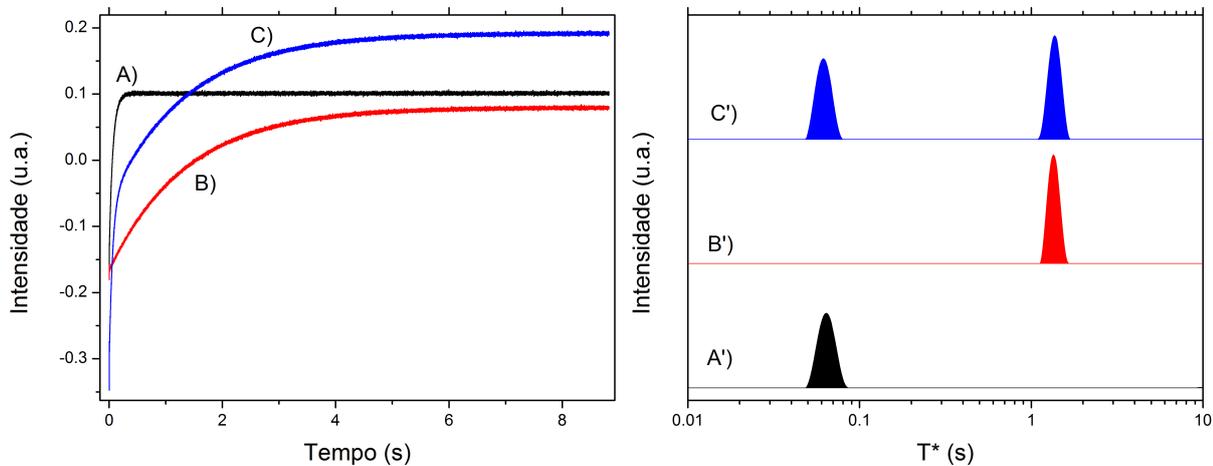


Figura 4.3- A esquerda sinais CP-CWFP adquiridos de amostras de água dopada com cobre, em A) com concentração de 3,0 g/l, em B) com 0,47 g/l e em C) aquisição simultânea dos dois *ependorfs*. A direita são apresentadas as respectivas Transformada inversa de laplace dos sinais, apresentando os tempos característicos encontrados.

Fonte: Elaborada pelo autor.

O problema dessa análise se estabelece na posterior determinação dos tempos de relaxação T_1 e T_2 a partir do *fitting* bi-exponencial da curva Fig. 4.3 C) ou pela distribuição Fig. 4.3 C'). Sabemos que a determinação no caso mono-exponencial é realizada com as equações $T_1 = \frac{T^*/2}{|M_{ss}|/M_0}$ e $T_2 = \frac{T^*/2}{1-|M_{ss}|/M_0}$, entretanto $|M_{ss}|$ na curva Fig. 4.3 C) é $|M_{ss}| = |M_{ss}|_1 + |M_{ss}|_2$, ou seja, a soma da contribuição das duas componentes. Além do clássico problema *mal-posto* da inversão de soma de exponenciais, nessa situação, a soma das amplitudes $|M_{ss}|$ também admite múltiplas soluções, evidenciando um obstáculo no desenvolvimento de uma versão da CWFP para determinação rápida das distribuições de tempos de relaxação T_1 e T_2 em amostras multi-exponenciais.

Apesar da dificuldade encontrada na tentativa de determinação simultânea da distribuição dos tempos de relaxação, esses estudos nos levou ao desenvolvimento de uma ferramenta útil na determinação rápida da distribuição dos tempos de relaxação T_1 , com a técnica *CWFP- T_1* .⁹²

CWFP- T_1

Na seção 2.3 mostramos que o tempo característico dos sinais CWFP é dependente do ângulo do pulso θ utilizado, conforme a equação

$$T^* = \frac{2T_1T_2}{T_1(1 - \cos\theta) + T_2(1 + \cos\theta)} \quad (4.1.2)$$

Na CWFP são utilizados pulsos de $\theta = 90^\circ$, de modo que T^* e $|M_{ss}|$ são dependentes da razão T_1/T_2 e da magnitude M_0 , onde $T^* = 2T_1T_2/(T_1+T_2)$ e $|M_{ss}| = M_0T_2/(T_1+T_2)$. Note que o tempo característico T^* na CWFP se estabelece na faixa entre $2T_2$ e T_1 , respectivamente para as condições limites em $T_1 \gg T_2$ e $T_1 = T_2$.

A equação 4.1.2 também mostra que T^* pode ir de T_2 até T_1 , independente do valor da razão T_1/T_2 , quando o ângulo dos pulsos variam de 180° até ângulos próximos de zero. A Fig. 4.4 apresenta resultados experimentais (símbolos sólidos) e calculados pela equação 4.1.2 (linha sólida) de T^* para solução aquosa de $1,0 \cdot 10^{-2} mol.L^{-1} CuSO_4$ com símbolo (O) e $2,5 \cdot 10^{-4} mol.L^{-1} MnSO_4$ (Δ) em função do ângulo do pulso.

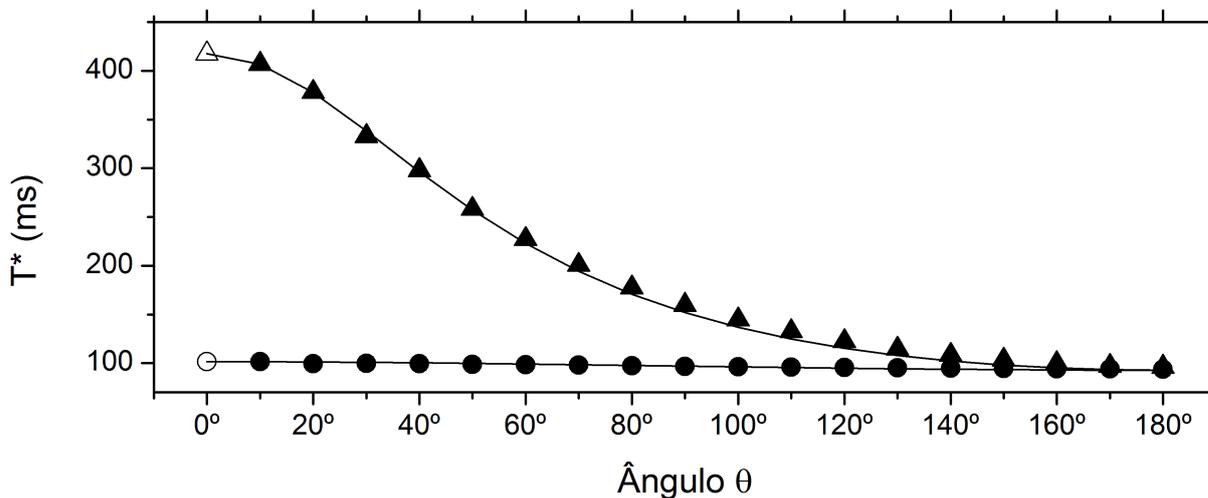


Figura 4.4- Variação do tempo característico T^* da sequência CP-CWFP \times - \times em função do ângulo θ para soluções aquosas de $CuSO_4$ e $MnSO_4$, usando $T_p = 300 \mu s$. As linhas sólidas foram calculadas pela equação 4.1.2. Os símbolos (O) e (Δ) com preenchimento branco são os valores de T_1 obtidos com a sequência de pulsos IR.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A Fig. 4.4 mostra que conforme se reduz o ângulo θ das sequências tipo CWFP, no caso foi utilizada a CP-CWFP \times - \times porém em todas esse efeito é observado, o tempo T^* vai de T_2 em 180° até muito próximo de T_1 para ângulos pequenos. Os símbolos (O) e (Δ) com

preenchimento branco são os valores de T_1 obtidos com a sequência de pulsos IR. A ideia fundamental do método CWFP- T_1 é otimizar essa estimativa de T_1 através da medida de T^* com as sequências CWFP, realizando uma estimativa rápida do tempo de relaxação longitudinal em apenas uma aquisição.

Como vimos na seção 4.1.1³⁴, simulações e experimentos mostraram que a CP-CWFP_{x-x} é a sequência que apresenta a maior região dinâmica obtendo melhor razão s/r entre as técnicas CWFP. Assim a sequência aqui denominada CWFP- T_1 é da forma $180^\circ - T_p/2 - [\theta_{\pm\varphi} - T_p -]_n$, onde os ângulos θ do bloco de pulsos é pequeno, tipicamente 10° ou 5° .

O método proposto tem algumas similaridades com os métodos de Look e Locker⁹⁵ e Kaptein et al.⁹⁶ para medidas rápidas de T_1 em alta resolução. O método de Kaptein é baseado na sequência de pulsos $180^\circ - T_p/2 - [\theta - T_p -]_n$, onde θ é o ângulo dos pulsos, tipicamente 30° . Pulsos *homospoil* eram utilizados após cada aquisição para destruir a magnetização transversal e reduzir a formação de ecos. Eles mostraram que o método obtém estimativa de T_1 mais rápido que os métodos convencionais por Inversão Recuperação ou Saturação Recuperação.⁹⁷ Os tempos entre pulsos do método são da ordem de segundos e correções numéricas do tempo estimado são necessárias, através das equações $1/T_1^* = 1/T_1 + 1/T_\theta$, onde $T_\theta = -\theta/\ln(\cos\theta)$.⁹⁶

O método CWFP- T_1 usa uma sequências de pulsos semelhante, com um pulso inicial de 180° , seguido de um trem CWFP com alternância de fase x e -x e pulsos com ângulos pequenos, tipicamente 10° ou 5° , sem utilização de pulsos *homospoil*, uma vez que o sinal é adquirido na condição de onda contínua (*continuous wave free precession*) com a imposição de FID e eco construtivos com $\Phi = (2n + 1)\pi$ e resultante do tempo muito curto entre pulsos, T_p na ordem de $300 \mu\text{s}$.

A Fig. 4.5 A) e B) apresentam sinais simulados e experimentais da sequência CWFP- T_1 em função do pulso θ aplicado. Em A) sinais simulados considerando $T_1 = 100 \text{ ms}$, $T_2 = 50 \text{ ms}$, $T_2^* = 900 \mu\text{s}$, $T_p = 300 \mu\text{s}$ e em B) sinais experimentais da solução de $MnSO_4$, onde os índices de i) até vi) são respectivamente para os ângulos de 90° , 60° , 45° , 30° , 20° , 10° e 5° . Esses resultados mostram que quando reduzimos o ângulo dos pulsos da sequência a amplitude da região dinâmica diminui consideravelmente, indo de $0,5M_0$ em $\theta = 90^\circ$ até

aproximadamente $0,05M_0$ em $\theta = 5^\circ$ reduzindo por um fator 10.

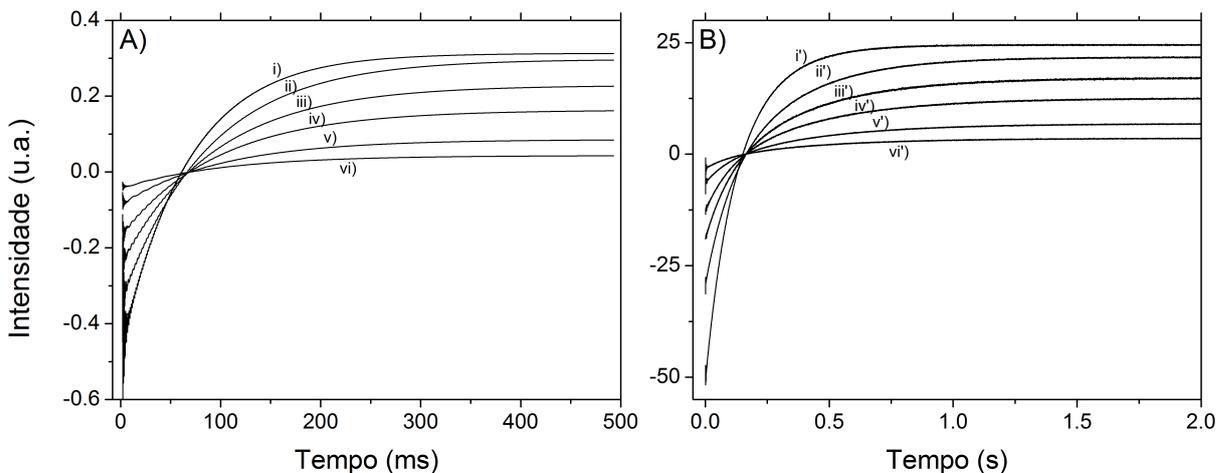


Figura 4.5- Sinais CWFP- T_1 em A) simulados e em B) experimentais. Os índices i) até vi) são respectivamente para os ângulos θ de 90° , 60° , 45° , 30° , 20° , 10° e 5° .

Fonte: Elaborada pelo autor.

A Fig. 4.6 apresenta uma comparação dos sinais CWFP- T_1 (cinza) com a IR (pontos pretos), para água deionizada $T_1 = 3,9$ s, à 40°C . O sinal IR foi adquirido com 36 pontos entre 0,1 ms e 27 s, espaçados logaritmicamente, com uma aquisição cada, durante tempo total de 9 minutos. O sinal CWFP- T_1 foi adquirido em aquisição única e contínua (curva cinza), $\theta = 10^\circ$, durante tempo total de 27 segundos, apresentando razão s/r de 17, que é aproximadamente metade da obtida nos FIDs da aquisição IR (s/r = 40), figura interna apresentada.

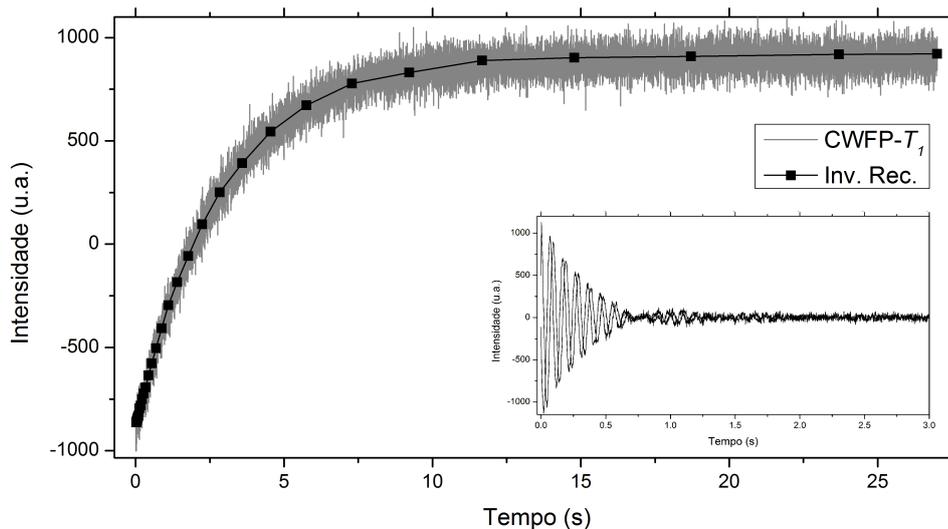


Figura 4.6- Comparação da amplitude dos sinais CWFP- T_1 (cinza) e IR (pontos pretos), para água deionizada $T_1 = 3,9$ s. IR foi adquirido com 36 pontos em 9 minutos de experimento. CWFP- T_1 (10°) adquirido em aquisição única em 27 segundos, com razão s/r = 17. A figura interna apresenta um sinal FID da aquisição IR com s/r = 40.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Para determinação precisa na estimativa de T_1 de amostras com $T_1 \gg T_2$, é necessário utilizar ângulos baixos ($<5^\circ$), o que conseqüentemente diminui a razão s/r dos sinais. Apesar disso, o método CWFP- T_1 mesmo nessas condições resulta na estimativa mais rápida dos tempos de relaxação que a aquisição de um sinal IR com 36 pontos.

Uma segunda característica a ser considerada na CWFP- T_1 é a ausência da necessidade de se aguardar $5T_1$ entre a realização das médias, pois no final da aquisição CWFP- T_1 99,6% da magnetização já retornou ao eixo z. Assim, a vantagem da CWFP- T_1 se estabelece no tempo total de experimento e na faixa de tempos de relaxação em estudo. Nos experimentos IR da Tabela 4.1, realizamos 8 médias em uma lista com 36 valores de τ , aguardando $5T_1$ entre cada aquisição. Realizando os experimentos de IR entre 5 minutos e 1 hora de acordo os os tempos de cada amostra. Para a CWFP- T_1 , realizamos 16 médias adquiridas em aquisição única, usando $T_p = 300 \mu s$, com tempo total do experimento entre 5 e 20 minutos. A diferença no tempo experimental total entre as seqüências IR e CWFP- T_1 crescem conforme se aumenta o número de pontos na curva IR ou maiores os tempos de relaxação T_1 .

Tabela 4.1- Comparação dos tempos de relaxação (ms) obtidos com as seqüências de pulsos IR e CWFP- T_1 para amostras com diferentes razões T_1/T_2 . Os experimentos foram realizados em triplicata com $T_p = 300 \mu s$ na CWFP- T_1 e listas com 36 τs na aquisição IR.

Espectr.	Amostras	T_1 IR	CWFP- T_1 (5°)	CWFP- T_1 (10°)	T_1/T_2
Minispec	Água deionizada	2818 ± 36	2827 ± 18	2812 ± 9	1,1
	Sol. $CuSO_4$	$103,0 \pm 0,3$	$103 \pm 0,1$	$102,0 \pm 0,1$	1,1
	Sol. $MnSO_4$	$401,0 \pm 0,4$	400 ± 1	$389,0 \pm 0,7$	4,3
	Sol. Mn(II)-EDTA	$486,0 \pm 1$	490 ± 1	$480,0 \pm 0,4$	3,5
	Sol. $[CuEDTA.NH_3]^{2-}$	605 ± 4	$604 \pm 0,5$	$573 \pm 0,3$	10
SLK1399	Água deionizada	2943 ± 88	2881 ± 8	2990 ± 11	1,3
	Sol. $CuSO_4$	$74,0 \pm 0,3$	$73,0 \pm 0,1$	$72,0 \pm 0,1$	1,2
	Sol. $MnSO_4$	200 ± 2	$195,0 \pm 0,5$	$189,0 \pm 0,4$	2,7
	Sol. Mn(II)-EDTA	542 ± 5	522 ± 1	$502,0 \pm 0,2$	1,9
	Sol. $[CuEDTA.NH_3]^{2-}$	344 ± 1	340 ± 1	301 ± 1	10

Fonte: Elaborada pelo autor.

A Tabela 4.1 apresenta a comparação dos tempos de relaxação T_1 obtidos pelas seqüências de pulsos Inversão Recuperação e CWFP- T_1 com ângulos de 5° e 10° , para amostras com diferentes valores de T_1 entre 0,1 e 3 s e razão T_1/T_2 entre 1 e 10, adquiridas em dois espectrômetros. Um dos espectrômetros, Minispec mq20, é um modelo de bancada convencional com *bore* de 10 mm e tempo morto de $12 \mu s$. O segundo espectrômetro, SLK 1399, tem *bore*

de 12 cm com volume da bobina de 1 L e tempo morto de 50 μ s.

Os resultados obtidos com as sequências CWFP- T_1 apresentam-se muito similares aos obtidos por IR. Esses resultados confirmam a robustez do método CWFP- T_1 na estimativa rápida dos tempos de relaxação longitudinal em amostras mono-exponenciais. A seguir iniciamos a exploração de sistemas mais complexos com distribuição de tempos de relaxação.

CWFP- T_1 multi-componentes

A Fig. 4.7 apresenta a Transformada Inversa de Laplace* para os sinais adquiridos com a CPMG, IR e CWFP- T_1 para uma amostra composta de dois tubos coaxiais (5 e 10 mm de diâmetro) contendo solução aquosa de $CuSO_4$ (tubo externo) e $MnSO_4$ (tubo interno). Os valores de T_2 são 93 ms em ambas soluções e $T_1 = 100$ ms e 418 ms para o cobre e manganês respectivamente.

A Fig. 4.7 A) apresenta um pico único em 93 ms obtido pela ILT do sinal CPMG do conjunto. A Fig. 4.7 B) apresenta dois picos parcialmente separados obtidos pela ILT do sinal CP-CWFP \times utilizando pulsos de 90°. O pico em 93 ms é associado a solução de cobre de razão $T_1/T_2 \approx 1$ e o maior pico em aproximadamente 200 ms associado a solução de manganês com razão $T_1/T_2 \approx 4,2$. Entre Fig. 4.7 C) e F) é apresentada a separação dos picos na ILT conforme mais reduzido o valor de θ .

Esse deslocamento dos tempos T^* com a redução dos ângulos θ aplicados representa um resultado similar ao da Fig. 4.4, onde cada componente de T_2 desloca até seu respectivo valor T_1 . Os valores de T^* são sempre menores que seus correspondentes valores de T_1 medidos por IR. Desse modo, os valores de T^* calculados pela ILT com a CWFP- T_1 usando ângulos de 10° ou 5° apresentam valores muito próximos de T_1 das soluções de $CuSO_4$ e $MnSO_4$ puras.

As Fig. 4.8 e 4.9 apresentam a comparação da distribuição dos tempos de relaxação para as amostras de carne com gordura, gordura, pasta de dendê e macadâmia. Os sinais foram obtidos com as sequências CPMG, IR com 36 e 144 pontos e CWFP- T_1 com 5° e $T_p = 300$ μ s.

Na Fig. 4.8 A) vemos que ao processar o sinal IR e CWFP- T_1 com mesmo valor no

* Calculada com o código apresentado no apêndice 8.

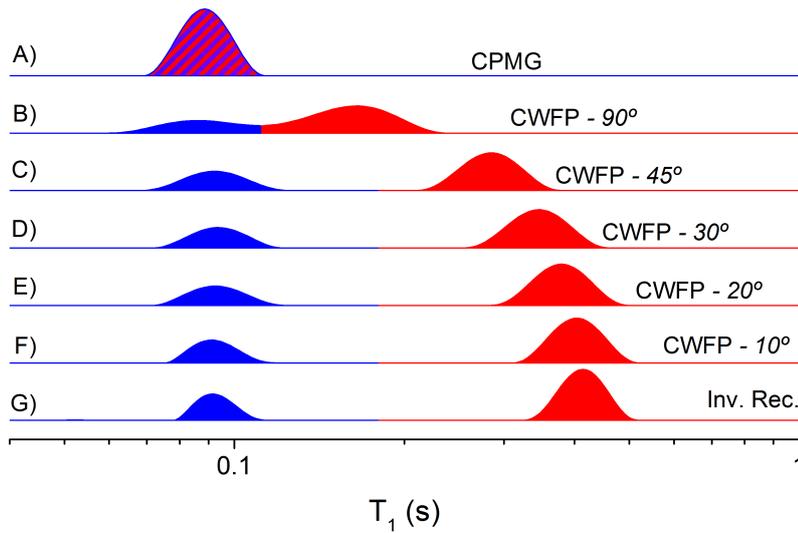


Figura 4.7- Espectros ILT obtidos pelos sinais CPMG, CWFP- T_1 e IR de duas soluções $CuSO_4$ e $MnSO_4$ adquiridas simultaneamente em tubos concêntricos de 5 e 10 mm diâmetro. ILT dos sinais A) CPMG e G) Inversão Recuperação. Entre B) e F) ILT de sinais CP-CWFP $_{\theta}$ com $\theta = 90^\circ, 45^\circ, 30^\circ, 20^\circ$ e 10° .

Fonte: Elaborada pelo autor.

parâmetro de regularização da ILT ($\alpha = 10$), a sequência CWFP- T_1 resulta em maior resolução, onde o pico em 0,1 s da IR ($\alpha = 10$) se divide em dois. Essa hipótese é confirmada quando reprocessamos o sinal IR com $\alpha = 0,1$ e obtemos três picos, similar a distribuição da CWFP- T_1 . Em B) é apresentada a comparação da distribuição dos tempos de relaxação para gordura.

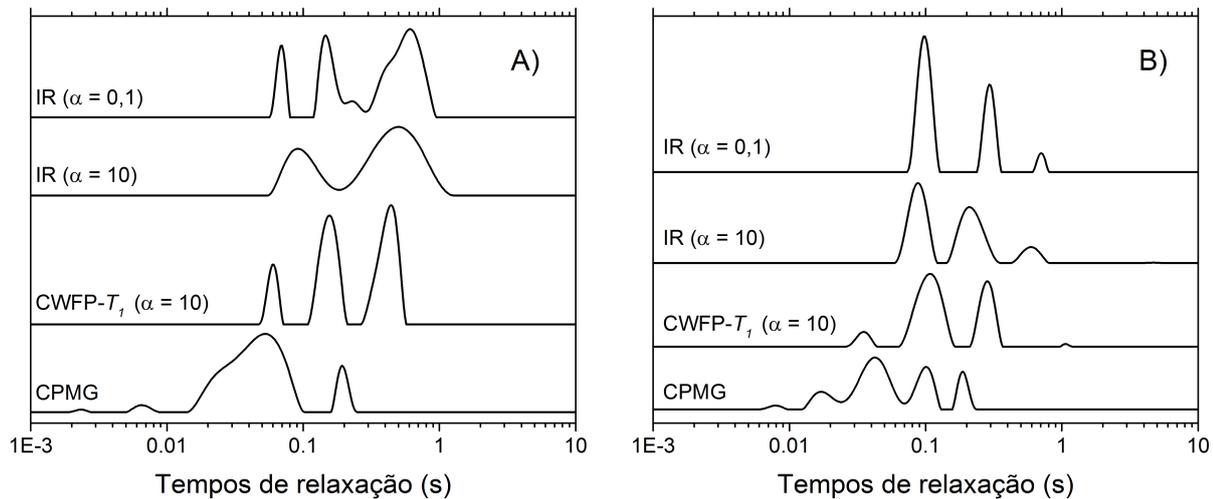


Figura 4.8- Comparação da distribuição dos tempos de relaxação para amostras de A) carne com gordura e em B) apenas gordura. Os sinais IR foram obtidos com 36 pontos espaçados logaritmicamente.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A Fig. 4.9 apresenta a comparação dos tempos de relaxação para amostras de A) pasta de Dendê e B) Macadâmia. Nesses casos foram realizadas as aquisições da curva IR com 36 pontos e 144 pontos e todas as curvas processadas com $\alpha = 10$. Nota-se que no Dendê A) a

CWFP- T_1 apresenta quatro picos bem definidos na região entre 50 e 500 ms. Nos sinais ILT das curvas IR com 36 e 144 pontos, ambos os casos resultaram em uma distribuição larga de picos na mesma região, porém não definidos. A mesma análise pode ser feita no resultado da macadâmia em B) nas regiões entre 40 e 400 ms.

Esses resultados reforçam a hipótese de maior resolução obtida na sequência CWFP- T_1 frente as aquisições IR. Associamos essa observação ao fato de que os sinais CWFP- T_1 apresentam centenas de pontos a mais em seu sinal. Nos casos apresentados acima, os sinais IR possuem 36 ou 144 pontos, frente a entre 5 mil e 15 mil pontos nas curvas CWFP- T_1 .

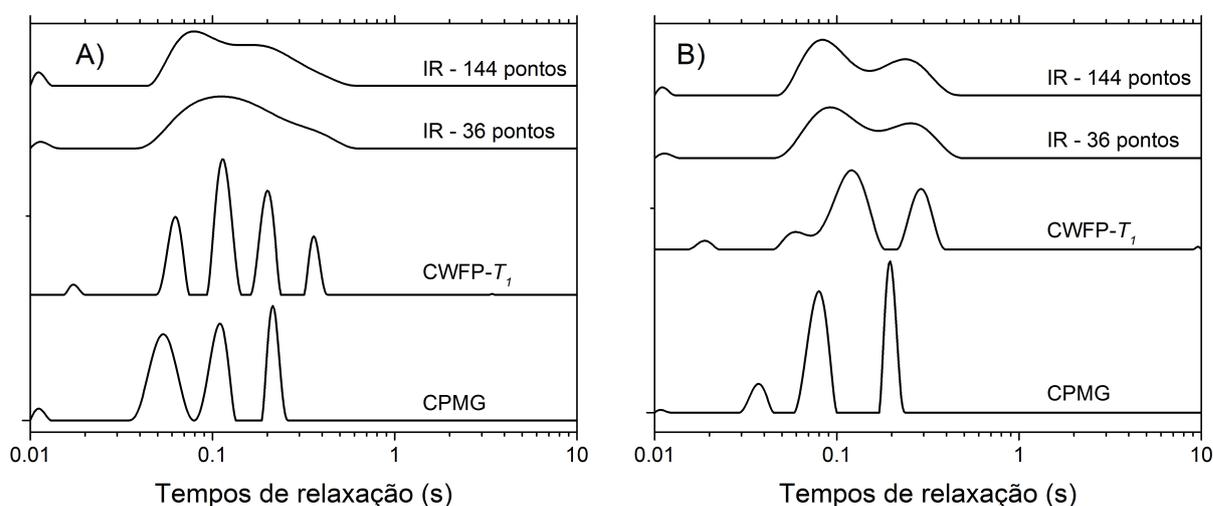


Figura 4.9- Comparação da distribuição dos tempos de relaxação para amostras de A) Dendê e em B) Macadâmia. Os sinais IR foram obtidos com 36 e 144 pontos espaçados logaritmicamente. Os sinais CWFP- T_1 foram adquiridos com $T_p = 300 \mu\text{s}$ com 15 mil pontos na curva. Os processamentos ILT foram realizados com parâmetro de regularização $\alpha = 10$ e 400 pontos.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Muitos estudos em RMN de baixa resolução utilizam a sequência CPMG devido sua robustez e menor tempo experimental total frente a IR, porém como fica evidenciado nos resultados das carnes com gordura Fig. 4.8 A) e apenas gordura em B), análises pela relaxação T_1 pode apresentar significativas informações no estudo do sistemas com forte dependência com T_1 .⁹⁸

Com esses resultados concluímos que a sequência CWFP- T_1 é uma via simples, rápida e confiável para determinação da distribuição de tempos de relaxação T_1 . Essa sequência pode ser muito útil na análise de processos e produtos em escala industrial, principalmente em amostras com forte dependência com T_1 , onde métodos rápidos e quantitativos são altamente desejáveis.

4.2 Estado Estacionário em magnetos compactos

O projeto de pesquisa no exterior consistiu em investigar e desenvolver métodos rápidos de relaxometria baseados em sequências de pulsos no estado estacionário semelhantes a CWFP. As sequências de pulsos *Driven-Equilibrium CPMG* (DECPMG) e *Split 180°* foram estudadas e implementadas nos sistemas magnéticos compactos: mini-Halbach e MOUSE-NMR. As sequências de pulsos *Driven-Equilibrium CPMG* (DECPMG) e *Split 180°* foram estudadas e implementadas nos sistemas magnéticos compactos: mini-Halbach e MOUSE-NMR.

Magnetos compactos

As técnicas espectroscópicas de RMN são baseadas na utilização de equipamentos de custo elevado, principalmente devido a utilização de líquidos criogênicos em magnetos supercondutores, necessários para obtenção de campos magnéticos altos e de alta homogeneidade.

O desenvolvimento de magnetos homogêneos baseados as ímãs permanentes vem evoluindo rapidamente nos últimos anos, devido a melhor qualidade das peças de ímãs produzidos e novas técnicas de construção e *shimming* de campo.^{99,100} Esses sistemas compactos tem custo final substancialmente menor, tornando tais sensores uma ferramenta atraente para o setor industrial, com enorme potencial para controle de qualidade, processos, produtos e monitoramento em tempo real de reações químicas.^{58,101}

Nesse contexto, o desenvolvimento de métodos rápidos para relaxometria e espectroscopia nesses novos sistemas compactos é de grande relevância e pode ser alcançado com as técnicas de estado estacionário. No projeto foram utilizados dois magnetos, sendo um magneto unilaterial (*Single Sided NMR-MOUSE*)^{62,102,103} que consiste de um magneto com campo magnético externo com alto grau de inomogeneidade de campo, e o segundo um magneto no formato *Halbach*⁵⁸, denominado aqui *mini-Halbach* por apresentar dimensões de apenas 15 cm por 8 cm, desenvolvido para tubos de 5 mm e com campo magnético homogêneo.⁹⁹

A Fig. 4.10 apresenta as instalações do laboratório com o espectrômetro KEA junto com o *Singled-Sided NMR-MOUSE* com campo magnético de 0,2 T, correspondendo a uma frequência para hidrogênio de 9 MHz, com gradiente de campo de 20 T/m. A Fig. 4.11 apresenta a montagem com o magneto mini-Halbach com campo 0,7 T, frequência do hidrogênio de

26 MHz, com boa homogeneidade de campo e resolução sub-ppm. Bobinas de *shimming* são utilizadas para melhorar a homogeneidade de campo e as amostra são colocadas em tubos de 5 mm.

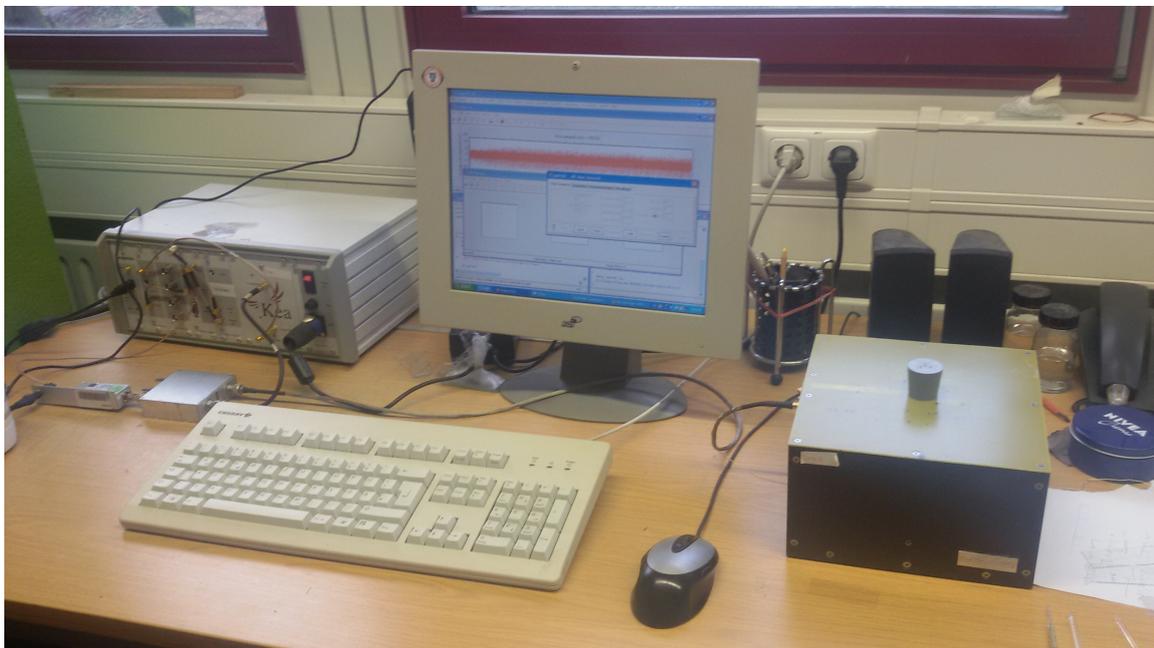


Figura 4.10- Montagem do espectrômetro KEA com o magneto unilateral *Singled-Sided NMR-MOUSE*.
Fonte: Elaborada pelo autor.



Figura 4.11- Montagem do espectrômetro KEA com o magneto mini-Halbach.
Fonte: Elaborada pelo autor.

O objetivo do projeto foi implementar e adaptar as sequências de pulsos *Split 180°* e

DECPMG para aplicações práticas nos sistemas magnéticos acima descritos. Ambas as sequências foram recentemente propostas pela equipe de M. Hurlimman et al. da empresa *Schlumberger-Doll Research* no desenvolvimento de novos métodos de RMN para o setor petrolífero.^{35,36} As sequências são baseadas em técnicas no estado estacionário da magnetização, com características similares a *CWFP*, sendo que a *Split 180°* foi desenvolvida para campos magnéticos com alto grau de inhomogeneidade e a *DECPMG* para campos homogêneos.

As sequências de pulsos foram implementadas no software *Prospa v 3.2* no espectrômetro *KEA*, que controla ambos os magnetos, como apresentado nas Fig. 4.10 e Fig. 4.11. Os resultados obtidos são apresentados nas próximas seções.

4.2.1 *Split 180° e Butterfly Pathways*

A implementação da sequência de pulsos *Split 180°* foi realizada seguindo de perto as descrições das referências e patentes^{36,78,80,81} dos cientistas associados a companhia *Schlumberger-Doll Research*. O método foi proposto para relaxometria e atuação em campos magnéticos com alto grau de inhomogeneidade.

Na Fig. 2.13 vimos que a sequência *Split 180°* é muito semelhante a uma *CPMG*, sendo que os pulsos de 180° foram divididos em dois pulsos de 90° e espaçados por um tempo τ_2 . A aquisição dos ecos ocorrem apenas nos intervalos τ_1 e diferentes esquemas de fases são utilizados nos pulsos ϕ_0 , ϕ_1 e ϕ_2 . Para $\phi_1 = \phi_2$ a *Split 180°* é denominada *Simétrica* e quando $\phi_1 = -\phi_2$ temos a *Split 180° Anti-simétrica*. A Tabela 4.2 apresenta o esquema de fase dos pulsos e receptor da *Split* simétrica e anti-simétrica, na aquisição dos sinais *CPMG-like* e *Steady-State*.

Tabela 4.2- Esquema de ciclo de fases para *Split 180°* simétrica e anti-simétrica para aquisição do sinal *steady-state* ou *cpmg-like*. De cima pra baixo fase dos pulsos ϕ_0 , ϕ_1 , ϕ_2 e receptor.

Simétrica		Anti-simétrica	
steady-state	cpmg-like	steady-state	cpmg-like
$0, \pi$	$0, 0$	$\frac{\pi}{2}, \frac{-\pi}{2}$	$\frac{\pi}{2}, \frac{3\pi}{2}$
$0, \pi$	$\pi, 0$	$0, 0$	$0, 0$
$0, 0$	$0, \pi$	$0, 0$	$0, 0$
$0, 0$	$0, 0$	$0, 0$	$0, \pi$

Fonte: Elaborada pelo autor.

As sequências *Split* criam dois sinais simultâneos. Um decai similar a uma *CPMG* que

fornece informação de $T_{2,ef}$ (efetivo) chamado sinal *CPMG-like*, e outro que cresce até um estado estacionário onde a amplitude é função da razão dos tempos de relaxação T_1/T_2 , descrito na equação 2.5.10.

A Fig. 4.12 apresenta sinais Split 180° adquiridos de uma amostra água dopada com cobre $T_1 = T_2 = 18$ ms adquiridos com $\tau_1 = 400 \mu s$, $\tau_2 = 100 \mu s$, $\phi_0 = y$ $\phi_1 = \phi_2 = x$, 512 ecos e 512 médias no magneto NMR-MOUSE de 9 MHz. Em A) apresentamos a amplitude das componentes real e imaginária adquiridas em função do tempo. A componente real (linha preta) apresenta decaimento CPMG-like da magnetização com constante de tempo $T_{2,ef}$ e a parte imaginária (linha vermelha) a amplitude dos ecos que crescem até o estado estacionário com amplitude que depende da razão T_1/T_2 .

Na Fig. 4.12 B) e C) apresentamos o formato completo dos ecos obtidos na janela de aquisição com $300 \mu s$ dentro do intervalo τ_1 . B) mostra que os ecos do decaimento CPMG-like apresentam estrutura com três ecos principais, gerados devido as múltiplas refocalizações da magnetização. A posição desses ecos na janela de aquisição é controlada com os tempos τ_1 e τ_2 além de mudanças causada pelas fases ϕ_0 , ϕ_1 e ϕ_2 que serão discutidas a frente. Em C) apresentamos o formato dos ecos no estado estacionário, que apresentam duas componentes predominantes e simétricas ao centro da janela de aquisição, com amplitudes máximas na componente imaginária.

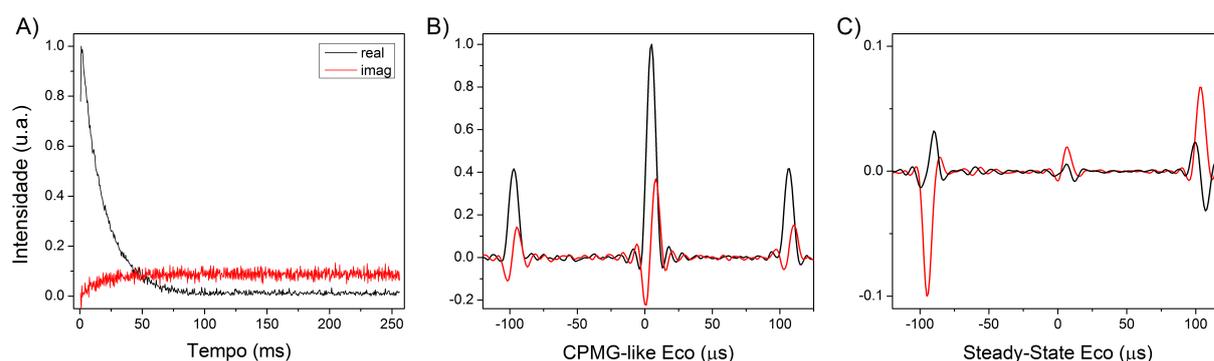


Figura 4.12- Sinais adquiridos com a Split 180° para amostra de água dopada com cobre $T_1/T_2 = 1$. Em A) decaimento e crescimento dos ecos na Split 180° no tempo. Em B) apresentamos o formato dos ecos na componente real da magnetização e em C) os ecos que crescem ao estado estacionário, usando $\tau_1 = 400 \mu s$, $\tau_2 = 100 \mu s$, 512 ecos e 512 médias no magneto NMR-MOUSE de 9 MHz.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Para estudarmos as diversas possibilidades da sequência Split 180° realizamos uma série de simulações numéricas com a descrição teórica da seção 2.5.2. A Fig. 4.13 apresenta simulações

da sequência Split 180° submetida a diferentes valores de campo magnético inhomogêneo $\vec{B}_0\hat{z}$, definidos com picos de largura de meia altura de $FWHM = 20$ KHz, 10 KHz, 2 KHz e 10 Hz. Resultados mostram que conforme maior a inhomogeneidade de campo magnético mais estreitos são os ecos formados (preto) e maior a amplitude dos ecos formados na componente CPMG-like, Fig. 4.13 A), e no sinal no estado estacionário Fig. 4.13 B).

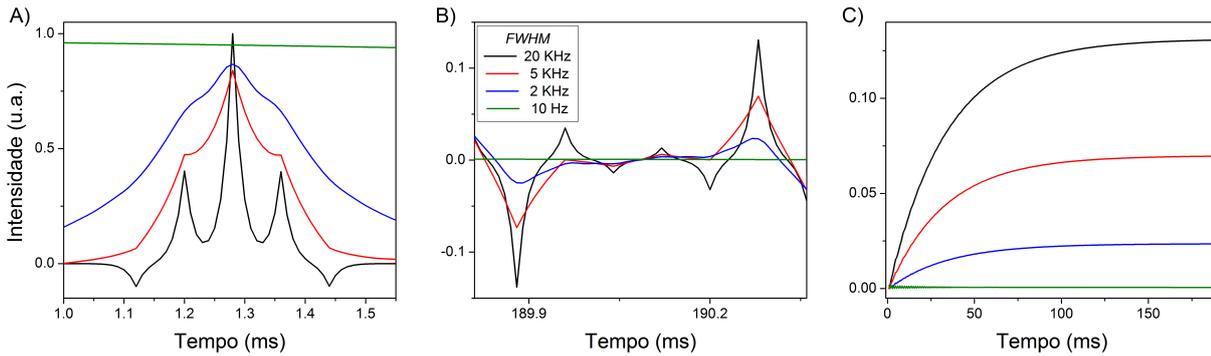


Figura 4.13- Simulação numérica da Split 180° simétrica em função da inhomogeneidade de campo $\vec{B}_0\hat{z}$ com largura de meia altura $FWHM = 20$ KHz, 10 KHz, 2 KHz e 10 Hz, usando $\tau_1 = 300 \mu s$, $\tau_2 = 100 \mu s$, $\phi_0 = y$, $\phi_1 = \phi_2 = x$. Em A) e B) apresentamos o formato dos ecos do sinal CPMG-like e no estado estacionário respectivamente. C) apresenta o crescimento das amplitudes dos ecos indo ao estado estacionário.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A Fig. 4.13 C) compara a amplitude dos ecos indo ao estado estacionário em função da inhomogeneidade de campo $\vec{B}_0\hat{z}$. Note que em campos magnéticos mais homogêneos a sequência Split 180° resulta em ecos mais largos, de modo que para adquiri-los seria necessário aumentar os tempos entre pulsos τ_1 e τ_2 , até limites onde $\tau_{1,2}$ não seriam muito menores que os tempos de relaxação e portanto não formaria o estado estacionário. Desse modo a Split 180° em campos magnéticos homogêneos se comportam como uma CPMG apresentando apenas o sinal que decai a zero e amplitude nula no estado estacionário (verde).

As fases ϕ_0 , ϕ_1 e ϕ_2 dos pulsos da Split 180° controlam se os ecos gerados são positivos ou negativos. A Fig. 4.13 foi simulada usando $\phi_0 = y$, $\phi_1 = \phi_2 = x$, e denominamos essa sequência de Split 180° Simétrica. Para a situação onde $\phi_0 = x$, $\phi_1 = -x$ e $\phi_2 = x$ os ecos da Split 180° se formam de acordo com a Fig. 4.14, e a sequência é denominada Split 180° Anti-simétrica.

A Fig. 4.14 apresenta simulações numéricas da Split 180° anti-simétrica em função da inhomogeneidade de campo $\vec{B}_0\hat{z}$ com largura de meia altura $FWHM = 20$ KHz, 10 KHz, 2 KHz

e 10 Hz, usando $\tau_1 = 300 \mu s$, $\tau_2 = 100 \mu s$. Na Fig. 4.14 A) e B) apresentamos o formato dos ecos do sinal CPMG-like e no estado estacionário, que quando comparados com os ecos Split 180° simétrica (Fig. 4.13) vemos que os ecos gerados apresentam a mesma posição na escala da janela de aquisição, porém com amplitudes de sinal diferentes.

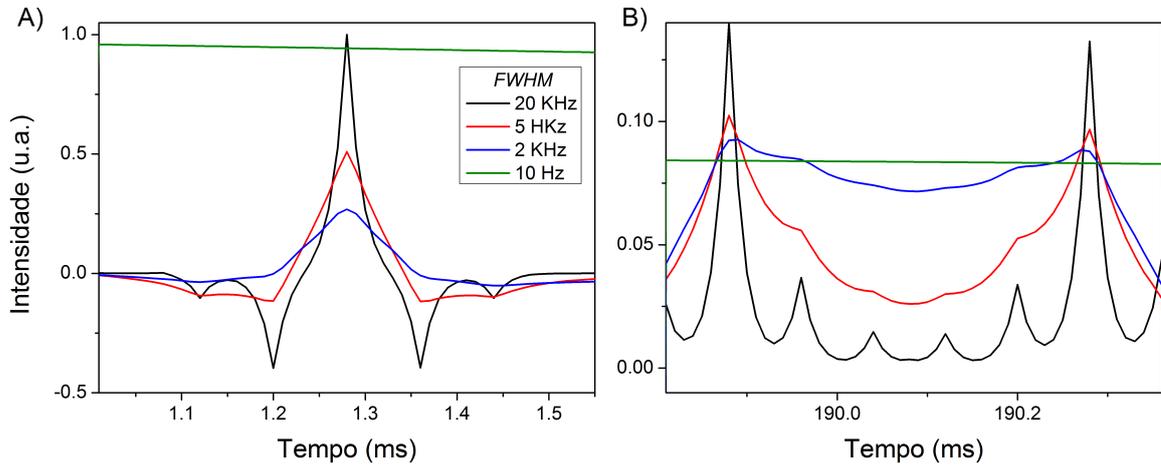


Figura 4.14- Simulação numérica da Split 180° anti-simétrica em função da inhomogeneidade de campo $\vec{B}_0 \hat{z}$ com largura de meia altura $FWHM = 20 \text{ KHz}$, 10 KHz , 2 KHz e 10 Hz , usando $\tau_1 = 300 \mu s$, $\tau_2 = 100 \mu s$, $\phi_0 = y$, $\phi_1 = -x$ e $\phi_2 = x$. Em A) e B) apresentamos o formato dos ecos do sinal CPMG-like e no estado estacionário respectivamente.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Uma propriedade peculiar das sequências Split 180° é que a amplitude do estado estacionário é independente dos valores específicos de T_1 ou T_2 , sendo apenas função da razão T_1/T_2 . Na Fig. 4.15 apresentamos sinais experimentais adquiridos com a Split simétrica para três amostras de água dopada com diferentes concentrações de cobre, resultando em tempos de relaxação T_2 igual a A) 3 ms, B) 30 ms e C) 160 ms. O decaimento da componente real nos três gráficos apresentam o decaimento do $T_{2,ef}$ de cada, entretanto a amplitude do estado estacionário de todos são iguais, uma vez que todos tem razão $T_1/T_2 = 1$.

Dessa forma a Fig. 4.15 evidencia que a Split 180° é uma poderosa ferramenta para se obter a informação de T_2 e T_1/T_2 em um experimento rápido e simples em campos magnéticos inhomôneos.

Split 180° anti-simétrica

A amplitude do estado estacionário pode ser otimizada através de ajustes dos parâmetros τ_1 e τ_2 . A Fig. 4.16 apresenta sinais adquiridos com a sequência simétrica e anti-simétrica fixando

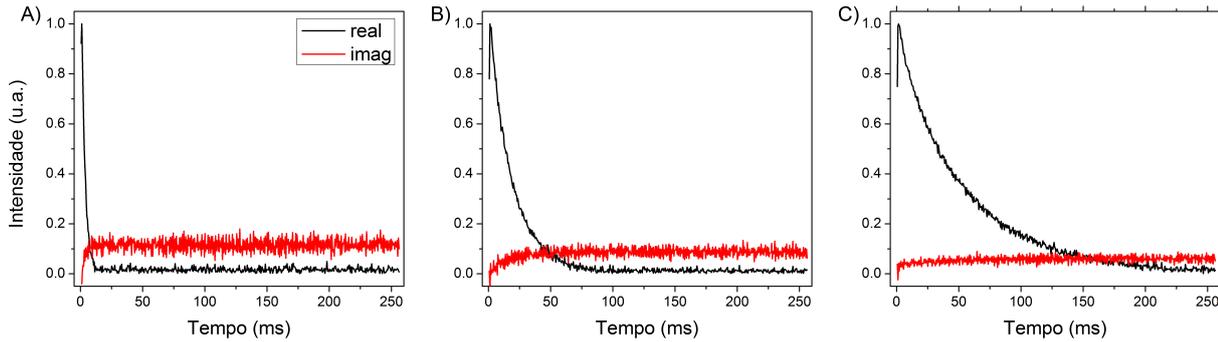


Figura 4.15- Split 180° simétrica para amostras de água dopada com cobre de diferentes valores de T_2 A) 3 ms, B) 30 ms e C) 160 ms. Note que a amplitude no estado estacionário é independente do valor de T_2 sendo a mesma amplitude uma vez que todos tem razão $T_1/T_2 = 1$.

Fonte: Elaborada pelo autor.

$\tau_1 = 400 \mu\text{s}$ para os valores de $\tau_2 = 100, 147$ e $200 \mu\text{s}$. A primeira linha apresenta os sinais Split 180° simétrica ($\phi_1 = \phi_2 = x$) onde vemos que quando $\tau_1 = 2\tau_2$, em C), obtemos um mínimo de intensidade na amplitude do estado estacionário. Isso ocorre devido a sobreposição destrutiva dos ecos apresentados na simulação da Fig. 4.13. O efeito inverso é observado na segunda linha, onde apresentamos os sinais Split 180° anti-simétrica ($\phi_1 = x, \phi_2 = -x$) onde agora os ecos da simulação Fig. 4.13 estão todos com mesma fase e se sobrepõem construtivamente, obtendo um máximo de sinal em $\tau_1 = 2\tau_2$, F).

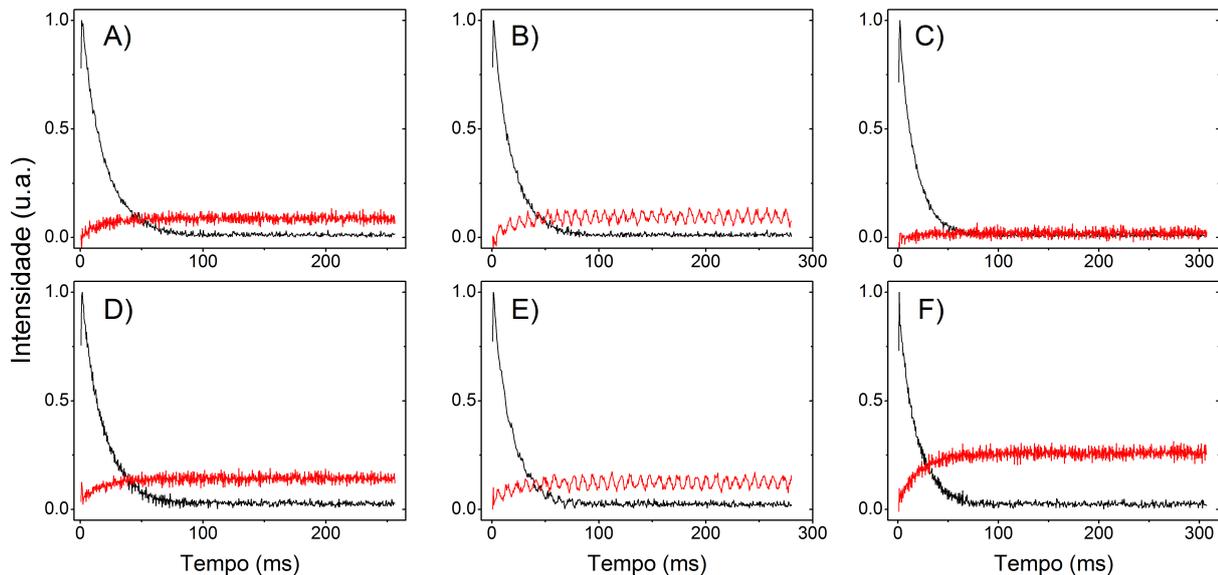


Figura 4.16- A linha superior apresenta sinais Split 180° simétrica com $\tau_1 = 400 \mu\text{s}$ e A) $\tau_2 = 100$, B) $\tau_2 = 147$ e C) $\tau_2 = 200 \mu\text{s}$. A linha inferior apresenta sinais de Split 180° anti-simétrica com $\tau_1 = 400 \mu\text{s}$ e D) $\tau_2 = 100$, E) $\tau_2 = 147$ e F) $\tau_2 = 200 \mu\text{s}$. Experimentos foram realizados com amostra de água dopada com cobre com $T_1 = T_2 = 30$ ms, 512 ecos e 512 médias.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Realizamos uma série de simulações e experimentos e verificamos que a condição da Split

180° anti-simétrica com $\tau_1 = 2\tau_2$ se obtém a melhor amplitude dos sinais no estado estacionário, sendo a Split 180° com melhor razão s/r e portanto nossa escolhida nas aplicações práticas. Mais detalhes sobre a formação e sobreposição construtiva e destrutivas dos ecos nas Split 180° Simétrica e Anti-simétrica será apresentada na seção seguinte.

Exploramos agora a dependência do sinal Split com a razão dos tempos de relaxação T_1/T_2 em diferentes materiais. A Fig. 4.17 apresenta os sinais Split 180° anti-simétrica com $\tau_1 = 400 \mu s$ e $\tau_2 = 200 \mu s$ para amostras de água dopada com cobre e três tipos de borracha. Na Fig. 4.17 A) temos a razão $T_1/T_2 = 1$ para água dopada. B) sinais adquiridos da Borracha B. (branca) com $T_1/T_2 = 2,7$, C) Borracha C. (cinza) com $T_1/T_2 = 1,9$ e D) Borracha P. (preta) com $T_1/T_2 = 6,7$. Os tempos de relaxação dos materiais são apresentados na Tabela 4.3.

Tabela 4.3- Tempos de relaxação das amostras com as sequências de pulsos CPMG e Inversão Recuperação.

Tempos de Rel.	Água dop.	Borracha B.	Borracha C.	Borracha P.	Queijo 1	Queijo 2
T_1 (ms)	30,0	44,0	16,0	20,0	95,0	100,0
T_2 (ms)	30,0	23,0	6,0	3,0	10,0 54,0	16,0 51,0
T_1/T_2	1,0	1,9	2,7	6,7	9,5 1,8	6,3 2,0

Fonte: Elaborada pelo autor.

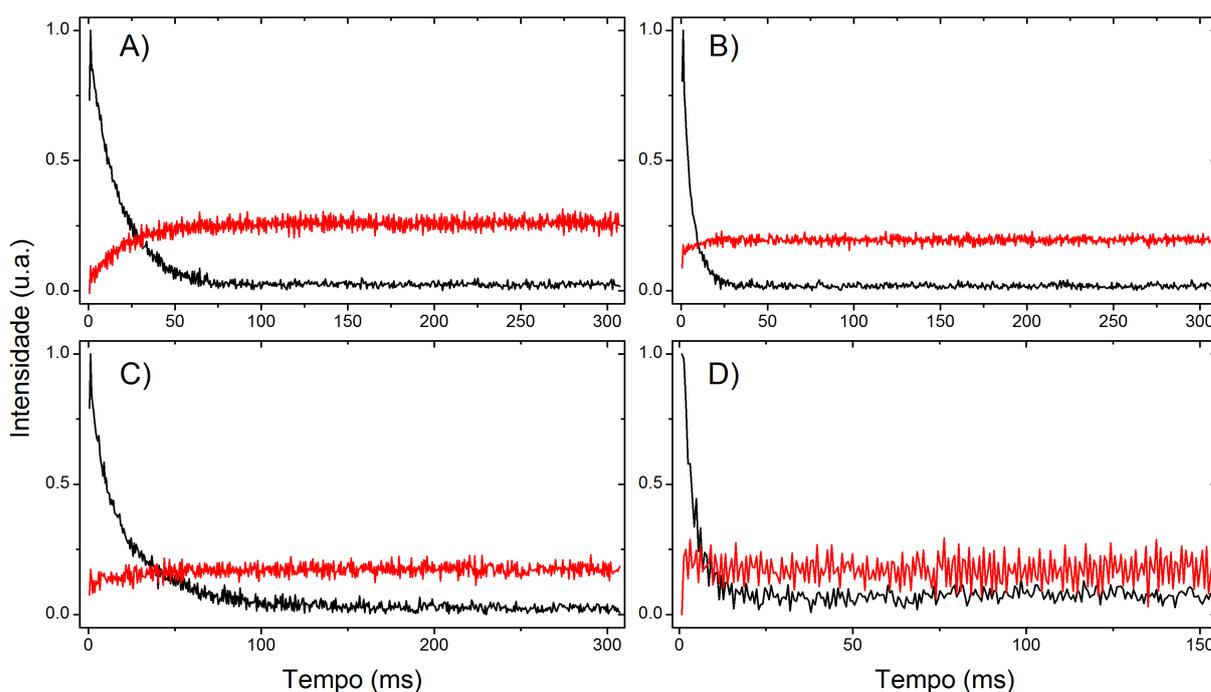


Figura 4.17- Split 180° anti-simétrica para diferentes razões T_1/T_2 , para amostras de água dopada com cobre e três tipos de borracha. Em A) água dopada com cobre com $T_1/T_2 = 1$. B) borracha B. com $T_1/T_2 = 2,7$, C) borracha C. com $T_1/T_2 = 1,9$ e D) borracha P. com $T_1/T_2 = 6,7$. Sinais adquiridos com $\tau_1 = 400 \mu s$, $\tau_2 = 200 \mu s$, 512 ecos e 512 médias.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A Fig. 4.18 apresenta sinais Split 180° adquiridos de dois tipos de queijo *Gouda* de marcas diferentes. Pela aquisição CPMG determinamos que ambos os queijos apresentam duas componentes exponenciais na relaxação transversal, com A) Queijo 1 com $T_2 = 10$ ms e 54 ms e B) Queijo 2 com $T_2 = 16$ ms e 51 ms. Os valores de T_1 são respectivamente 95 ms e 100 ms. Um decaimento é observado logo no início dos sinais imaginário em ambos os queijos, isso é relacionado com a presença das componentes curtas de T_2 que em ambos os casos possui o dobro de amplitude da componente mais longa. Pouca diferença nas amplitudes no estado estacionário é observada.

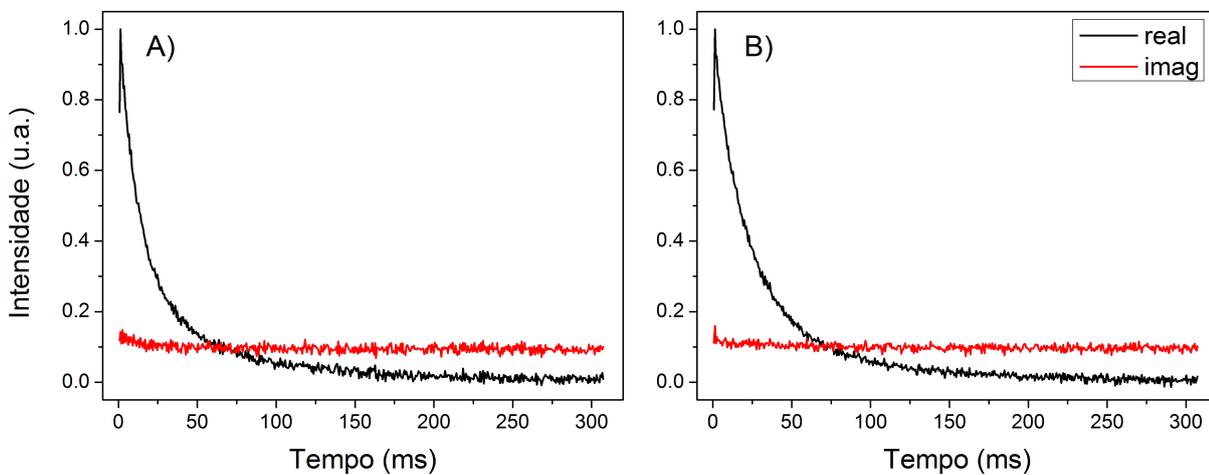


Figura 4.18- Split 180° anti-simétrica para dois tipos de queijo Gouda, com $\tau_1 = 400 \mu\text{s}$, $\tau_2 = 200 \mu\text{s}$, 512 ecos e 512 médias. A) com razão $T_1/T_2 = 4,3$ e B) e o segundo com $T_1/T_2 = 3,3$.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Butterfly Pathways

A fim de explorar as possibilidades e buscar otimizações das sequências Split 180°, realizamos uma série de simulações numéricas para estudar o efeito dos diversos parâmetros da sequência no sinal no estado estacionário, tais como os tempos τ_1 , τ_2 , as fases ϕ_0 , ϕ_1 e ϕ_2 e o *offset* de frequência.

A Fig. 4.19 apresenta sinais simulados da amplitude do estado estacionário em função do *offset* de frequência e da razão τ_1/τ_2 , para a Split 180° simétrica e anti-simétrica. Como pode ser observado, os máximos e mínimos de amplitude estão distribuídos quase que de maneira opostas em ambas as sequências, principalmente devido a translação do perfil de excitação em sequências com alternância de fase, similar a discussão da seção 2.4.1. As regiões de máximo

e mínimo possuem complexa dependência com os tempos τ_1 , τ_2 e o *offset* de frequência.

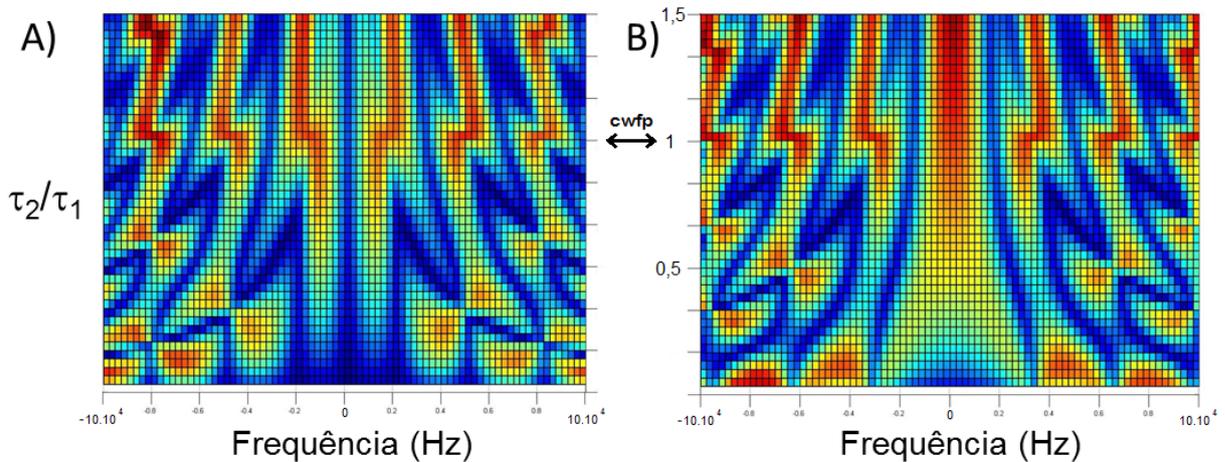


Figura 4.19- Simulação numérica da amplitude dos ecos no estado estacionário em função da razão τ_2/τ_1 e do *offset* de frequência para A) Split 180° Simétrica $\phi_1 = \phi_2$ e B) Split 180° Anti-Simétrica $\phi_1 = -\phi_2$.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Uma característica interessante da Split 180° é que na condição $\tau_1 = \tau_2$, ela é equivalente a sequência CWFP, em destaque na Fig. 4.19 com seta, apresentando mesmo perfil de excitação descrito em Fig. 4.1. Assim, a sequência CWFP pode ser vista como um caso específico da geral Split 180°, porém com procedimentos distintos de análises uma vez que uma utiliza o tempo de decaimento ao estado estacionário e a outra foca na amplitude dos ecos.

Um segundo aspecto a ser explorado na otimização das sequências Split 180° é analisar a formação dos ecos dentro da janela de aquisição durante o período τ_1 da sequência. Devido a separação τ_2 entre os pulsos de 90° e a aplicação periódica da sequência, uma série de ecos são formados na janela de aquisição, sendo suas posição definidas pelos tempos τ_1 e τ_2 e o sinal das amplitudes pelas fases ϕ_0 , ϕ_1 e ϕ_2 .

A Fig. 4.20 apresenta ecos adquiridos no MOUSE-NMR para amostra de água dopada com cobre $T_1 = T_2 = 23$ ms, fixando $\tau_1 = 400$ μ s para oito valores de τ_2 igualmente espaçados entre 80 e 220 μ s. Apresentamos os ecos adquiridos com a A) Split 180° simétrica e em B) Split 180° anti-simétrica. No primeiro caso, vemos a presença de duas componentes ecos de maior amplitude, sendo uma com amplitude negativa e a outra positiva. Para a Split 180° anti-simétrica ambos os ecos apresentam mesma fase. Alguns ecos de ordem superior e menor amplitude podem ser observados com fases opostas em A) e mesma fases em B) como sugerido nas simulações, Fig. 4.13 e 4.14.

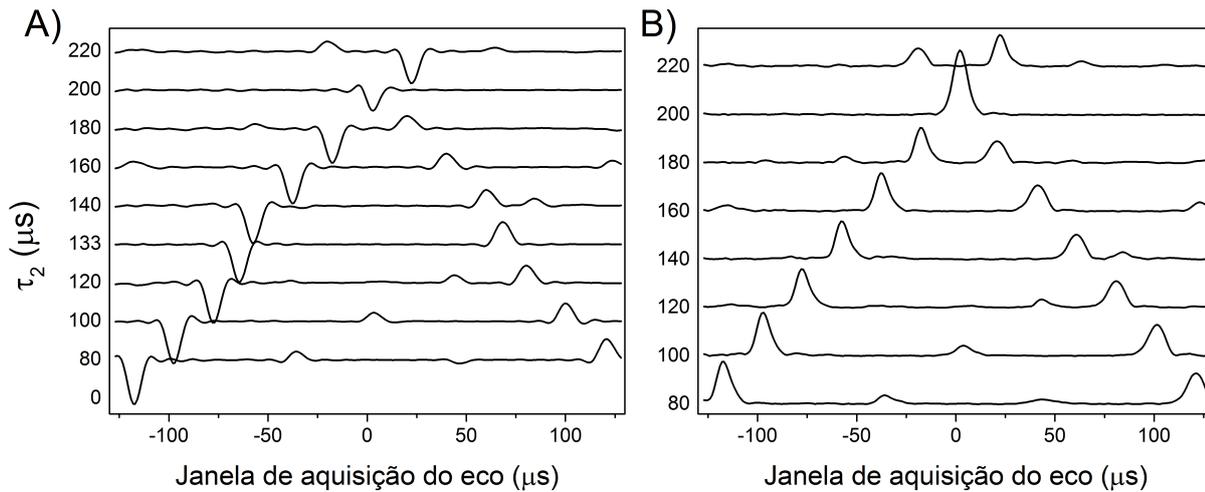


Figura 4.20- Ecos no estado estacionário adquiridos no MOUSE-NMR no intervalo τ_1 para as sequências A) Split 180° simétrica e B) Split 180° anti-simétrica. Foi utilizada água dopada com cobre $T_1 = T_2 = 23$ ms, $\tau_1 = 400$ μ s e τ_2 entre 80 e 220 μ s.

Fonte: Elaborada pelo autor.

É interessante notar que conforme τ_2 cresce em ambos os casos os ecos se aproximam, até a situação em $\tau_2 = 200$ μ s, onde os ecos se encontram. Esse ponto é a condição $\tau_1 = 2\tau_2$ e no caso Fig. 4.20 A) os ecos interferem destrutivamente e em B) construtivamente.

Na Fig. 4.21 apresentamos simulações numéricas do experimento realizado em Fig. 4.20, apresentando a amplitude dos sinais em escala de cor. Azul é positivo e vermelho negativo. Na Fig. 4.21 A) para a Split 180° simétrica e em B) para Split 180° anti-simétrica.

D. Freed et al. associaram esses padrões dos ecos na Split 180° com o perfil *Hofstadter Butterfly* descrito nas referências^{80,81}, denominando assim no caso da Split 180° de '*Butterfly Pathways*'. Esse padrão fractal é gerado nas complexas sobreposições dos múltiplos ecos formados nas sequências de multi-pulsos tipo Split 180° .³⁶

Para construir o perfil da Fig. 4.21 experimentalmente com boa resolução, realizamos uma série de experimentos utilizando água dopada com cobre, com $\tau_1 = 400$ μ s e τ_2 variado entre 40 e 400 μ s em 144 passos, onde cada linha de valor τ_2 foi adquirida com 512 ecos e 1024 médias no caso simétrico e anti-simétrico. O resultado experimental é apresentado na Fig. 4.22 e concorda muito bem com o simulado.

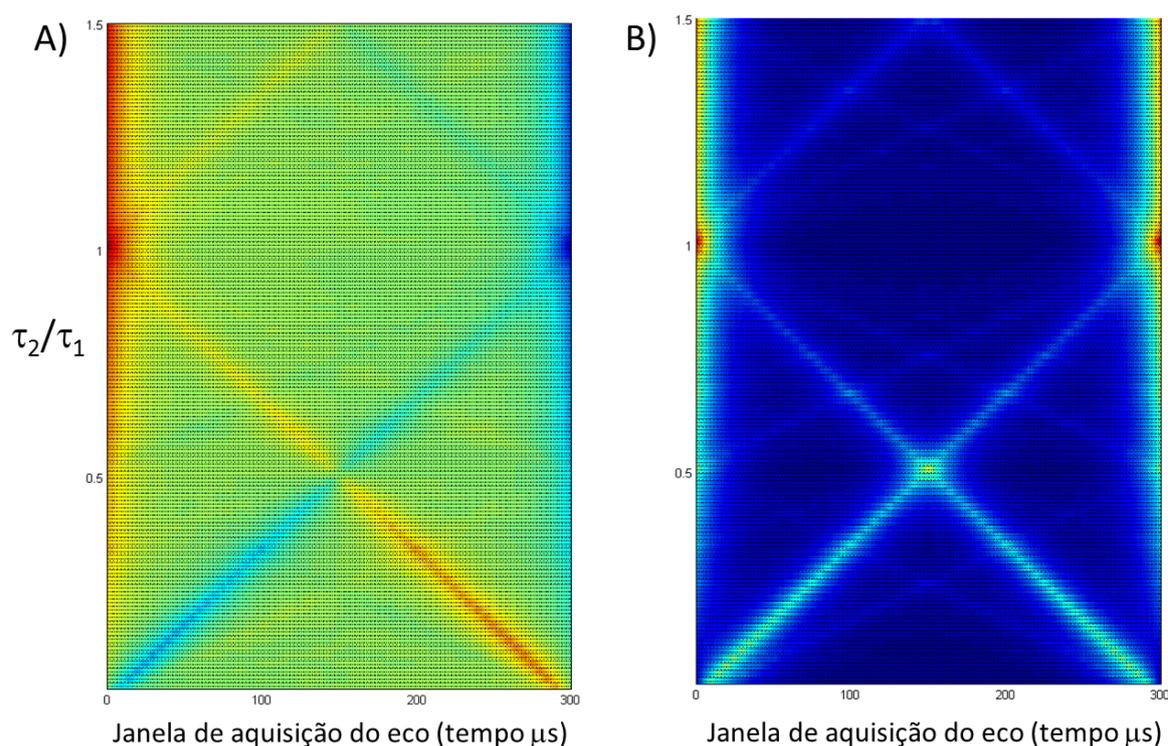


Figura 4.21- Simulação numérica do perfil 'Butterfly' das sequências Split 180° A) simétrica e B) anti-simétrica. Para $FWHM = 20$ KHz, $\tau_1 = 300 \mu s$ e τ_2 variado entre 10 e 450 μs .

Fonte: Elaborada pelo autor.

4.2.2 DECPMG

Recentemente M. Hürlimann et al. propuseram um método rápido para determinação de mapas de correlação de $T_1 - T_2$, chamado *Driven-Equilibrium CPMG* (DECPMG).³⁵ A descrição teórica da técnica foi introduzida na seção 2.5.3 e aqui apresentaremos resultados obtidos em sua implementação no espectrômetro KEA com sinais adquiridos no magneto mini-Halbach. Os resultados do método DECPMG são comparados com o método convencional para determinação dos mapas de correlação $T_1 - T_2$ através do experimento bi-dimensional introduzido por Song.⁸³, descrito na Fig. 2.15.

As Fig. 4.23, 4.24 e 4.25 apresentam a comparação entre mapas de correlação $T_1 - T_2$ obtidos com o experimento unidimensional DECPMG e com o método bi-dimensional, para as amostras de borracha em água, queijo D. (duro) misturado com leite e queijo M. (mole) com leite. Todos os mapas bi-dimensionais adquiridos com a sequência de pulsos convencional $T_1 - T_2$ foram adquiridos com lista de τ com 32 experimentos, usando $\tau_{cpmg} = 400 \mu s$, 2048 ecos e 4 médias totalizando 2,5 minutos de tempos experimental. Esses sinais bi-dimensionais

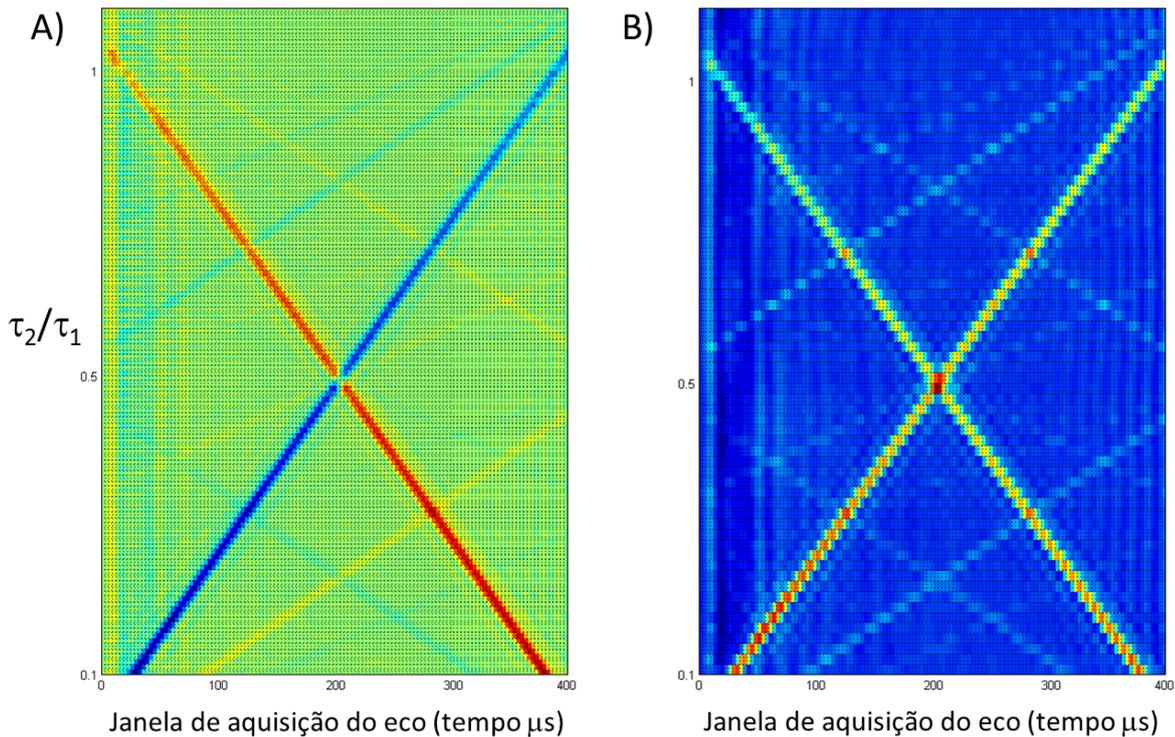


Figura 4.22- Perfil 'Butterfly' experimental das sequências Split 180° adquiridos no MOUSE-NMR para água dopada com cobre $T_1 = T_2 = 23$ ms. Em A) Split 180° simétrica e B) Split 180° anti-simétrica. Com 512 ecos, 1024 médias e $\tau_1 = 400 \mu\text{s}$ e τ_2 variado entre 40 e 400 μs em 144 passos.

Fonte: Elaborada pelo autor.

foram processados com a Transformada Inversa de Laplace 2D.

Para os experimentos DECPMG foram utilizados $\tau_{decpmg} = 400 \mu\text{s}$, $\tau_1 = 400 \mu\text{s}$, $\tau_2 = 300 \mu\text{s}$, 1000 ecos em DE, 2048 ecos no bloco cpmg-like e 4 médias, com tempo experimental total de 10 segundos. O processamento dos sinais unidimensionais na obtenção dos mapas abaixo foi realizado como descrito na referência.³⁵

O primeiro resultado que apresentamos é a situação mais simples onde temos duas componentes com tempos de relaxação muito distintos, como é o caso de um pedaço de borracha imerso em água dopada com cobre. Na Fig. 4.23 A) e B) comparamos os resultados obtidos com o experimento A) $T_1 - T_2$ convencional e B) adquirido com a DECPMG. O experimento $T_1 - T_2$ convencional teve duração total de 2,5 minutos e o experimento DECPMG 10 segundos.

Apesar da DECPMG não definir uma região simétrica no mapa de distribuição, sua estimativa se apresenta muito satisfatória. Note que na Fig. 4.23 B) o pico com tempo mais curto apresenta ponto de máxima intensidade no exato centro da distribuição de tempos mais curto no mapa convencional em A).

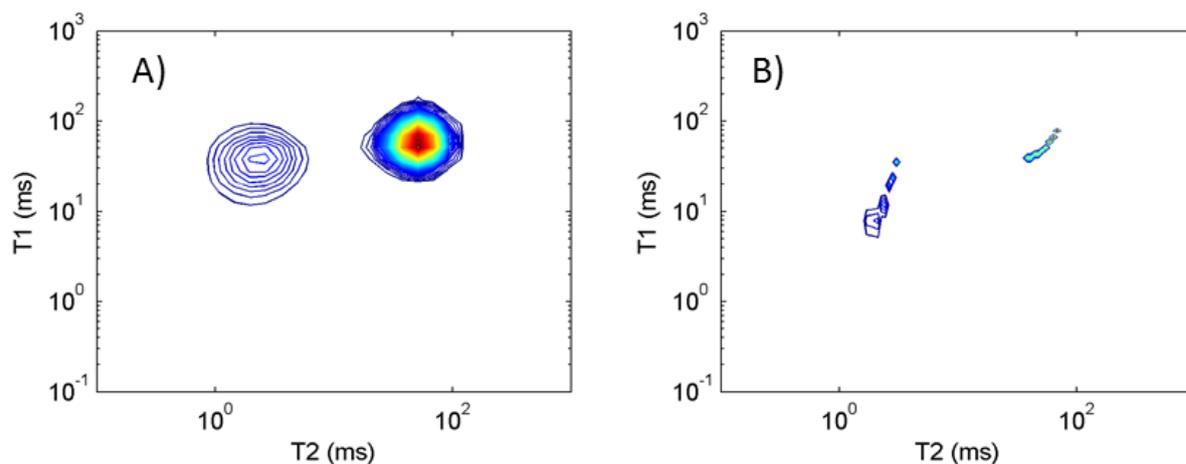


Figura 4.23- Comparação dos mapas de distribuição $T_1 - T_2$ do conjunto água dopada e borracha, para as seqüências de pulsos A) $T_1 - T_2$ bi-dimensional com tempo total de aquisição 2,5 minutos e B) DECPMG unidimensional, com tempo de aquisição de 10 segundos.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Na Fig. 4.24 apresentamos a comparação dos resultados de cada seqüência de pulso para o conjunto queijo D. e leite. Temos que os resultados concordam novamente onde os tempos de T_1 próximo de 100 ms são associados ao leite e acima de 200 ms ao queijo.

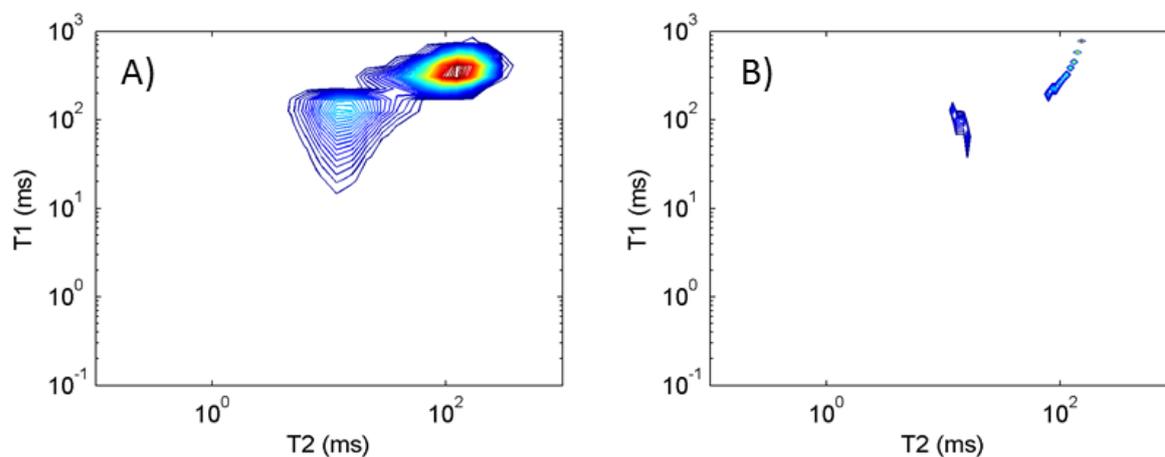


Figura 4.24- Comparação dos mapas de distribuição $T_1 - T_2$ do conjunto queijo D. e leite, para as seqüências de pulsos A) $T_1 - T_2$ bi-dimensional e B) DECPMG unidimensional.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Na Fig. 4.25 outro tipo de queijo mais mole que o primeiro é misturado com leite. Temos que as componentes do queijo M. e do leite estão praticamente sobrepostas, apresentando uma grande distribuição de tempos na faixa de T_1 entre 100 e 500 ms e para T_2 entre 20 e 200 ms. O resultado obtido com a DECPMG concorda muito bem com o experimento convencional.

O método DECPMG potencialmente extrai mapas $T_1 - T_2$ em apenas duas aquisições,

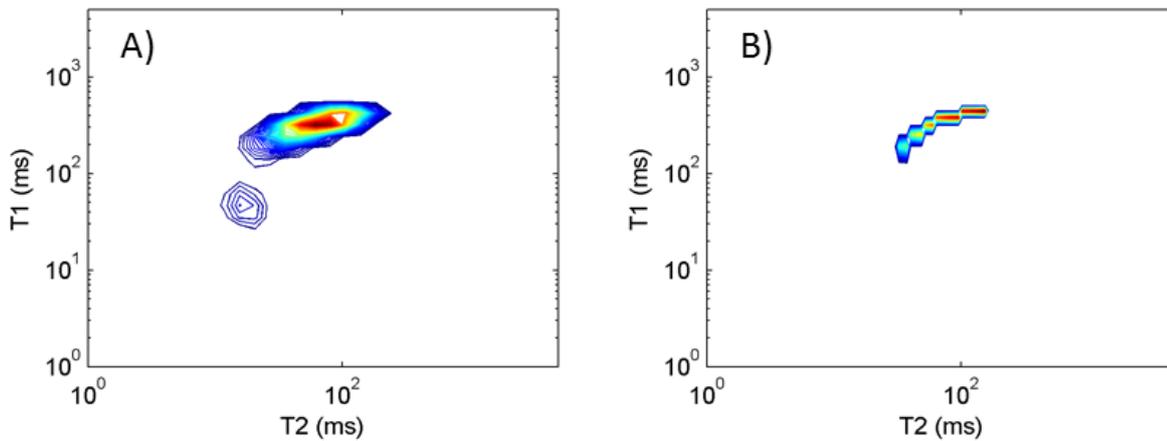


Figura 4.25- Comparação dos mapas de distribuição $T_1 - T_2$ do conjunto queijo M. e leite, para as seqüências de pulsos A) $T_1 - T_2$ bi-dimensional e B) DECPMG unidimensional.

Fonte: Elaborada pelo autor.

com uma aquisição DECPMG e uma CPMG. É importante notar que o método DECPMG é diferente de outros *driven equilibrium* métodos³⁵, pois não apresenta a limitação de amostras heterogêneas, com larga distribuição de tempos de relaxação e é sensível a uma faixa de tempos de relaxação longa, permitindo a extração das informações T_1 e T_2 em apenas duas aquisições. Note também que o processamento dos sinais DECPMG na construção dos mapas $T_1 - T_2$ não envolvem a transformada inversa de Laplace 2D, mas apenas a unidimensional.

A rapidez e robustez da DECPMG para determinação rápida de mapas bi-dimensionais $T_1 - T_2$ apresenta-a com uma forte candidata na análise de rotinas em aplicações industriais.

4.2.3 *Driven-Equilibrium* modificada

Nesta seção apresentamos uma variação da seqüência *Driven-Equilibrium CPMG* que trabalhamos durante o intercâmbio na *RWTH Aachen University*. A modificação é baseada na transformação do intervalo τ_2 em uma variável para assim possibilitar a determinação da razão T_1/T_2 em uma única aquisição rápida.

Implementamos a seqüência DECPMG onde τ_2 passa a ser uma variável $\tau_2(i)$ com i componentes de uma lista. A Fig. 4.26 apresenta um esquema da seqüência proposta, com pulso inicial de 90° seguido de dois pulsos de refocalização de 180° e um segundo pulso de 90° no ponto central da formação do segundo eco. Em um regime rápido de pulsos, com

$\tau_1, \tau_2 \ll T_1, T_2$, esse procedimento atinge um estado estacionário na magnetização com amplitude dependente das razões τ_1/τ_2 e T_1/T_2 .

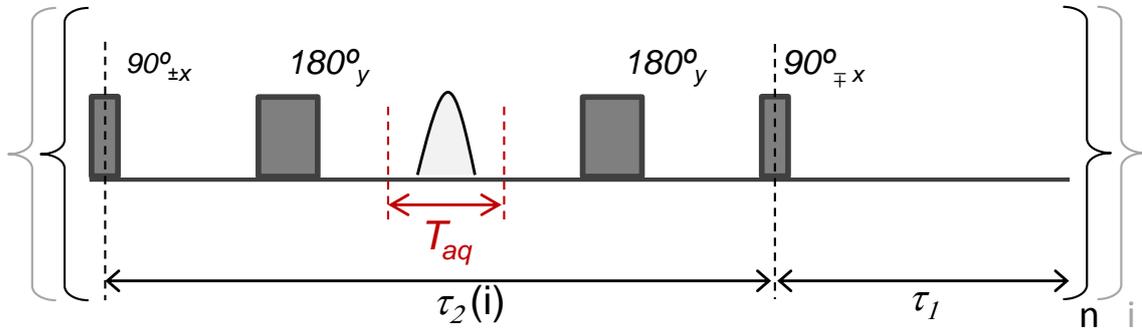


Figura 4.26- Sequência de pulsos *Driven-Equilibrium* modificada, onde o intervalo τ_2 passa a ser uma variável $\tau_2(i)$ com i componentes. Repetindo esse bloco de pulsos n vezes a magnetização atinge um estado estacionário dependente das razões τ_1/τ_2 e T_1/T_2 .

Fonte: Elaborada pelo autor.

Pela equação 2.5.13, a modificação é descrita com

$$M_{de} = M_0 \frac{1}{1 + \frac{\tau_2(i)T_1}{\tau_1 T_2}} \quad (4.2.1)$$

A proposta da sequência é que a cada n repetições do bloco de pulsos da Fig. 4.26, a lista de $\tau_2(i)$ passa para seu próximo valor, ocorrendo assim uma mudança na amplitude do estado estacionário, que se monitorado resulta em decaimentos similares aos sinais simulados apresentados na Fig. 4.27 A) para $T_1/T_2 = 1, 1,3$ e 2 .

Na Fig. 4.27 B) apresentamos sinais experimentais adquiridos de uma amostra de água dopada com cobre, apresentando toda a transição da magnitude dos ecos de um estado estacionário ao próximo, em função do parâmetros $\tau_2(i)/\tau_1$. Através de *fitting* numérico das curvas obtidas similares a Fig. 4.27 B), os valores da razão dos tempos de relaxação são obtidos T_1/T_2 .

Na Fig. 4.28 apresentamos resultados experimentais obtidos da *Driven-Equilibrium* modificada comparados com os valores medidos pelas sequências convencionais *cpmg* e *inversão recuperação*. Em A) para quatro tipos de polímeros *pec2k*, *pec4k*, *pec6k* e *pec8k*, com diferentes razões T_1/T_2 , medidos em triplicata à 24°C com $\tau_1 = 400 \mu s$ e $\tau_2 = 100$ até $1900 \mu s$. Em B) comparação das razões T_1/T_2 dos óleos comestíveis Azeite de Oliva, Colza (*Rapessel*), Gergelim (*Sesame*) e linhaça (*Kunella Lein*), medidos em decuplicata (10 vezes) à 24°C com

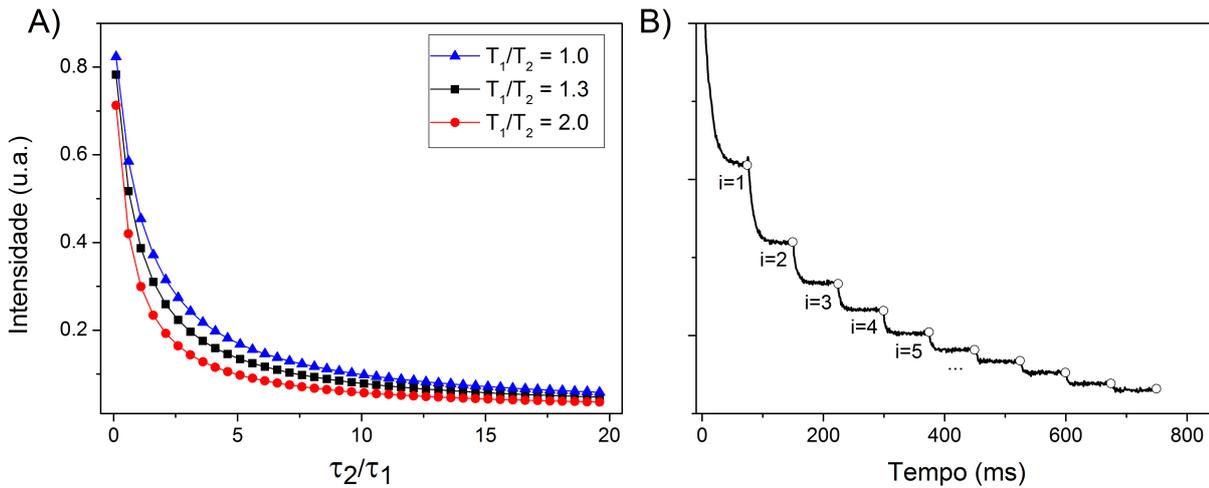


Figura 4.27- Em A) sinais simulados da sequência *Driven-Equilibrium* modificada com a amplitude em função da lista $\tau_2(i)/\tau_1$, para $T_1/T_2 = 1, 1,3$ e 2 . B) apresenta sinal experimental apresentando o comportamento da magnetização na passagem de um estado estacionário ao próximo, onde i denota a transição da lista $\tau_2(i)/\tau_1$.

$\tau_1 = 500 \mu s$ e $\tau_2 = 100$ até $3200 \mu s$.

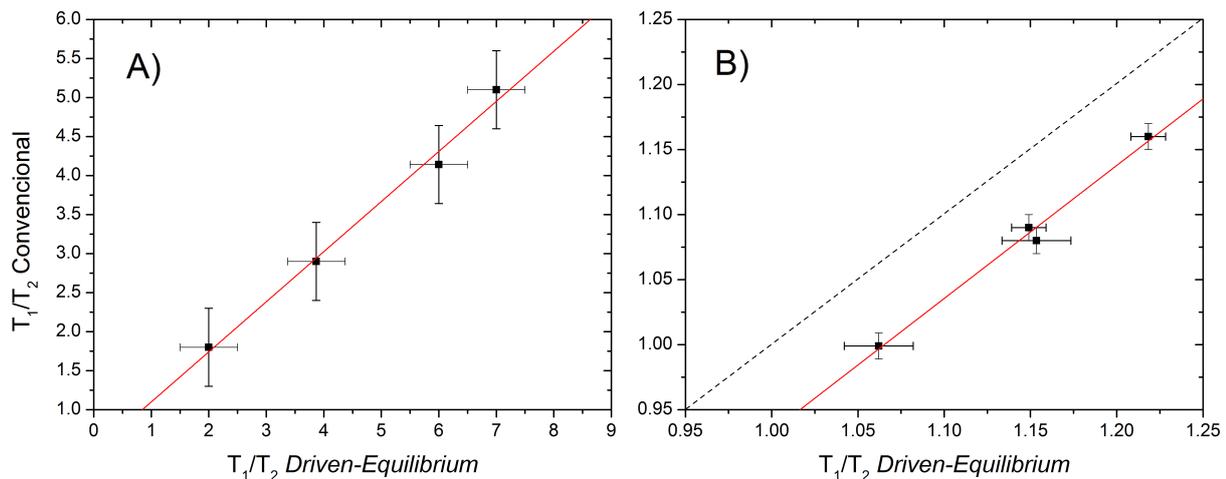


Figura 4.28- Comparação das razões T_1/T_2 obtidas com as sequências convencionais *cpmg* e *inversão recuperação* com a *Driven-Equilibrium* modificada. Em A) para polímeros *pec2k*, *pec4k*, *pec6k* e *pec8k* em triplicata e em B) para óleos comestíveis Azeite de Oliva, Colza, Gergelim e Linhaça em decuplicata.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Esses resultados mostram uma boa correlação entre os valores de T_1/T_2 são obtidos pela a sequência proposta, porém uma leve tendência a valores mais elevados de T_1/T_2 é observado. Esse pequeno desvio é associado com a necessidade de se aplicar longos tempos entre pulsos em determinadas situações, de modo que efeitos de difusão torna-se relevantes, gerando T_2 efetivo mais curto e portanto razão T_1/T_2 elevada. Resultados mostram que o método proposto pode ser interessante na análise rápida em rotina para aplicações industriais e caracterização.

Capítulo 5

Estado Estacionário em Alta Resolução

Neste capítulo apresentamos os resultados e discussões dos métodos SSFP em alta resolução propostos. Vantagens e desvantagens dos novos métodos SSFPdx e SSFPdxdt são comparados com as técnicas convencionais de aquisição.

5.1 Caracterização experimental da SSFP

Iniciamos os resultados e discussões da SSFP em alto campo apresentando uma caracterização experimental dessas sequências. Para isso foram utilizadas duas amostras simples, uma que apresenta apenas uma única componente de frequência (H_2O/D_2O) e outra com duas componentes: água e acetona ($H_2O + C_3H_6O / D_2O$), possibilitando melhor visualização do comportamento das fases das componentes FID e Eco. Experimentos foram realizados no espectrômetro AVANCE III Bruker, 600 MHz para o hidrogênio.

A Fig. 5.1 apresenta a comparação de sinais de 1H adquiridos da H_2O/D_2O em três condições experimentais. Em A) FID adquirido com a sequência de um único pulso de 90° (zg) com longo tempo de aquisição $T_{aq} = 1$ s e de reciclo $d_1 = 1$ s*; em B) FID adquirido com mesma sequência de pulsos, entretanto com tempo de aquisição de apenas 30 ms e tempo de reciclo $d_1 = 1$ s; e em C) o FID SSFP com $T_{aq} = 29.7$ ms e $d_1 = 0.3$ ms, totalizando

* Nos softwares da Bruker tempo de reciclo é denominado d_1

$T_p = T_{aq} + d_1 \ll T_1$ e T_2 nessa condição.

No sinal SSFP, Fig. 5.1 C), pode-se observar a baixa amplitude típica do sinal saturado e a presença da componente eco no final do tempo de aquisição. A aquisição do sinal SSFP foi realizada após a aplicação de uma série de pulsos de RF, garantindo assim a aquisição do sinal no estado estacionário.

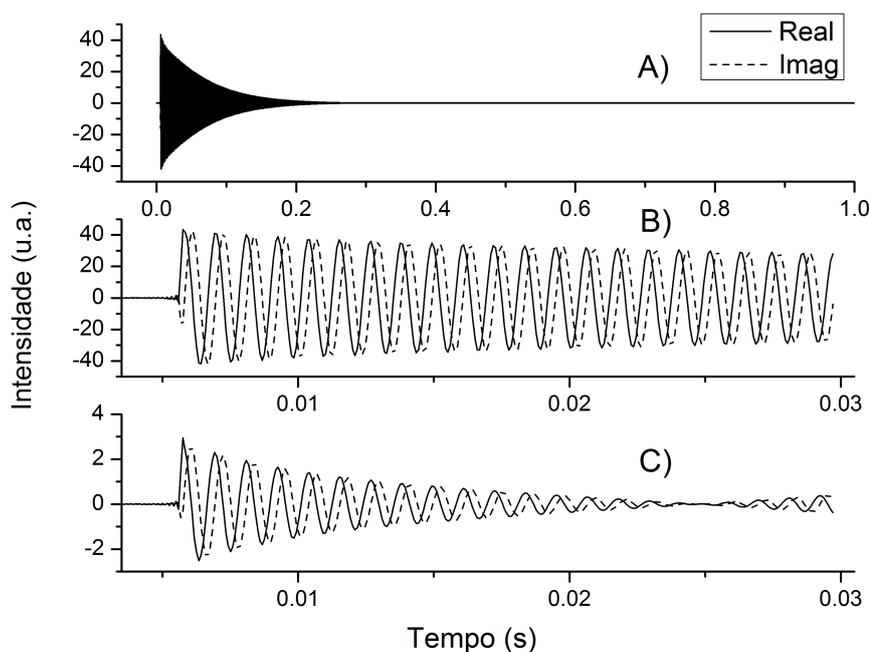


Figura 5.1- Sinais de ^1H ($\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$) para as sequências A) Pulso simples (zg), B) Pulsos simples truncada em 30 ms, com tempo de reciclo longo e C) SSFP com $T_{aq} = 29.7$, $d_1 = 0.3$ ms, todos com pulso de $\theta = 90^\circ$ e 4 médias.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A Fig. 5.2 A) apresenta todo o comportamento da magnetização desde o início da aplicação dos pulsos até a estabilização do estado estacionário. Após um tempo transiente – no intervalo de 0 a 2 s, Fig. 5.2 A) – o sinal entra no estado estacionário mantendo amplitude constante enquanto for continuada a aplicação dos pulsos. Na Fig. 5.2 B) e C) temos a ampliação das regiões no início e final, as regiões sem sinal são as posições de aplicação de pulsos de RF, de aproximadamente $10 \mu\text{s}$, não estando em escala real na visualização.

As Fig. 5.1 e 5.2 evidenciam que na SSFP devido a ausência de tempo de reciclo e curto tempo de aquisição, a magnetização não tem tempo de retornar a posição de equilíbrio, forçando-a estabelecer um estado estacionário, que satura o sinal e forma a composição composição FID + Eco. Como discutido na descrição teórica do capítulo 2, o sinal SSFP tem forte dependência com o deslocamento do *offset* de frequência. A Fig. 5.3 apresenta o sinal no

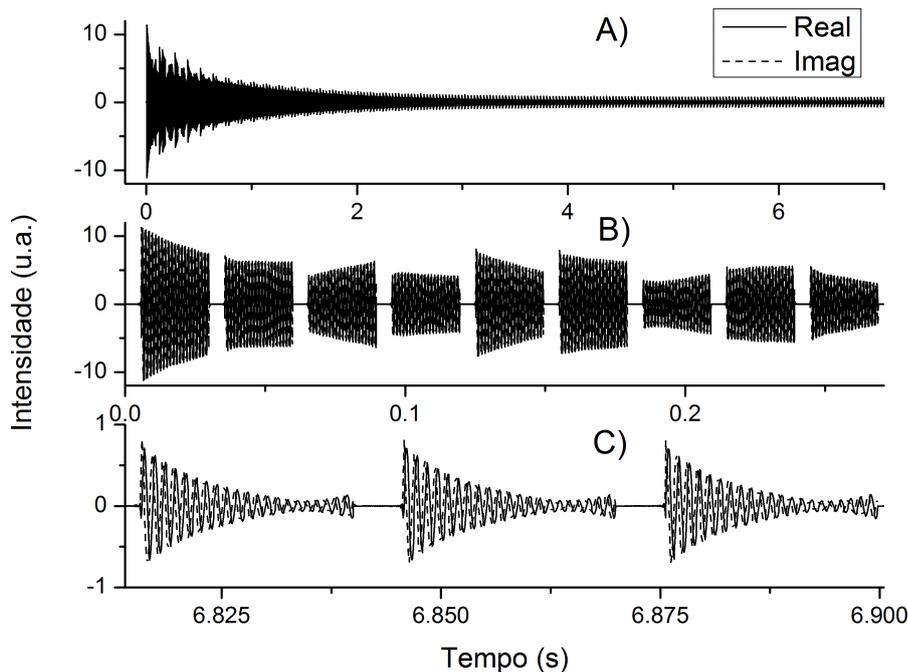


Figura 5.2- A) Apresenta a sequência de FIDs adquiridos na SSFP evidenciando o comportamento da magnetização até estabelecimento do Estado Estacionário após 2 segundos. Em B) e C) temos a ampliação das regiões do início e final, a regiões sem sinal são as posições de aplicação de pulsos de RF. Pulsos de RF tem cerca de $10 \mu\text{s}$ de duração e a figura não está em escala.

Fonte: Elaborada pelo autor.

estado estacionário em quatro posições de *offset* diferentes, em pontos de mínimo e máximo de amplitude. Esses pontos de máximo e mínimo estão de acordo com a supressão periódica de $1/T_p$, onde $T_p = 30 \text{ ms}$.

A dependência da amplitude da SSFP com a frequência de *offset* é devido a interação construtiva ou destrutiva das componentes FID e eco em cada situação. A componente eco na SSFP não vem de contribuição única, mas é formada devido a composição de múltiplos ecos formados pela aplicação contínua dos pulsos, como descrito na seção 2.2.

Para analisarmos as contribuições desse múltiplos ecos na SSFP, realizamos a separação das componentes exponenciais decrescentes ($e^{-i\gamma\Omega t}$) e crescente ($e^{+i\gamma\Omega t}$) através do processamento pelo Método da Diagonalização Filtrada (seção 6.1), descrito no artigo.⁵¹ A Fig. 5.4 A) apresenta as componentes decrescente e crescente do sinal SSFP separadas e em B) vemos o sinal original e o resíduo praticamente nulo da diferença entre o mesmo e as componentes encontradas.

Realizamos essa decomposição dos sinais SSFP para várias aquisições diferentes, e tipicamente os resultados apresentam duas componentes FID (decrescente) e duas componentes eco

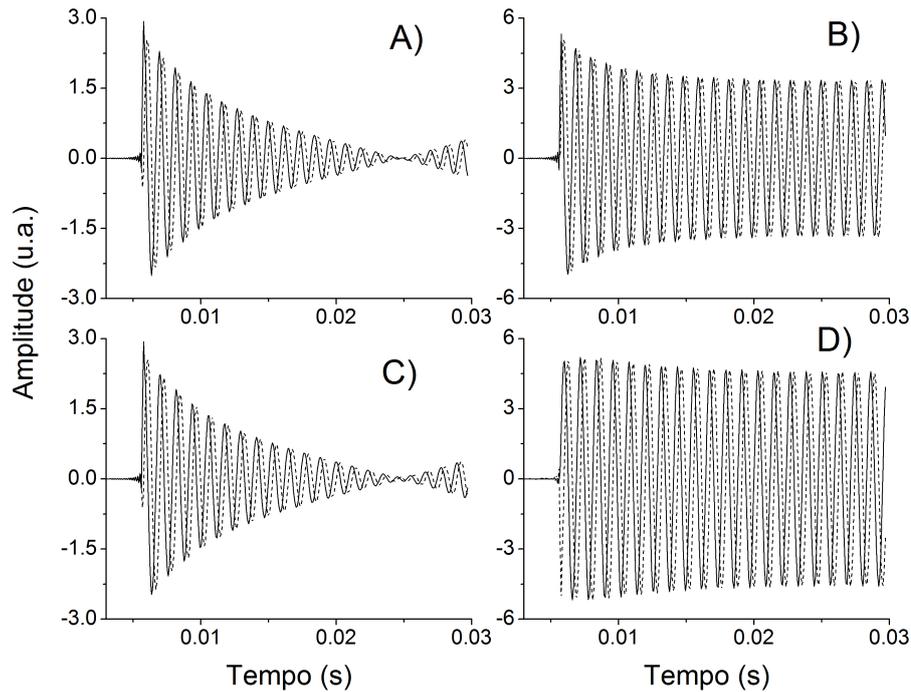


Figura 5.3- FIDs SSFP para quatro valores de *offset* de frequência: A) 2888, B) 2904,66, C) 2954,64 e D) 2938 Hz. Os sinais A) e C) em *offset* com mínimo de amplitude, onde a componente eco é evidente, e os sinais em B) e D) em posição de máximo de amplitude.

Fonte: Elaborada pelo autor.

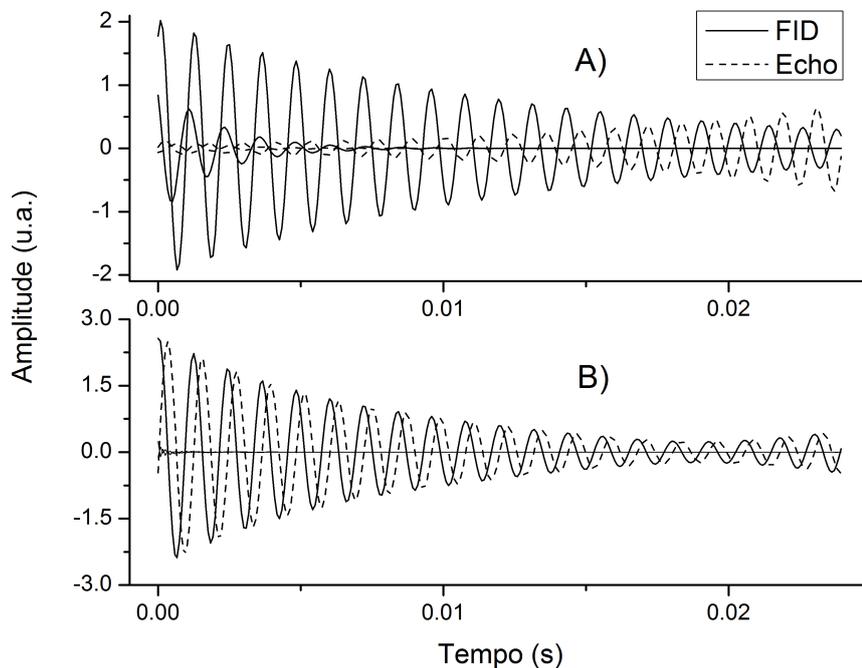


Figura 5.4- A) Componentes FID e eco resultantes da deconvolução do FID-SSFP pelo Método da Diagonalização Filtrada. B) FID original e a linha residual do *fitting* com o dado experimental.

Fonte: Elaborada pelo autor.

(crescente), sendo um dos ecos de amplitude quase nula. Essas componentes apresentam-se todas em mesma frequência e diferente fases e amplitudes. Essa observação das componentes

ecos podem ser visualizadas também através da inspeção do sinal SSFP-*stopped*.^{53,76}

O experimento SSFP-*stopped* é realizado aplicando uma sequência SSFP, porém realizando aquisição do sinal após estabelecer o estado estacionário na magnetização e adquirir a evolução livre da magnetização após cessar a aplicação de pulsos.

A Fig. 5.5 apresenta um sinal SSFP-*stopped*. Essa aquisição foi realizada após uma SSFP com $T_p = 100$ ms e pulsos de fase constante. Nota-se que no primeiro período, entre 0 e 0,1 s, o sinal adquirido é idêntico ao acumulado numa sequência SSFP, entretanto, desse ponto em diante, não existem mais os pulsos que mantinham a magnetização no estado estacionário, de modo que a magnetização sofre os processos de relaxação, ainda realizando a refocalização dos diversos ecos advindos dos pulsos previamente aplicados.

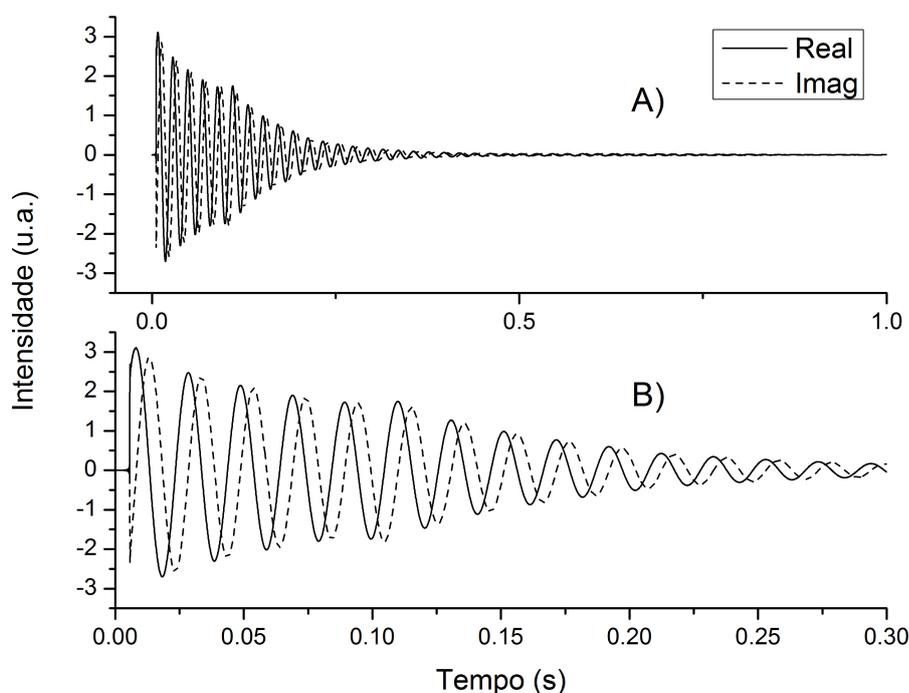


Figura 5.5- Sinal SSFP-*stopped* adquirida da amostra de H_2O/D_2O com $T_p = 100$ ms e fase constante. Em B) uma ampliação dos três primeiros intervalos entre 0 e 0,3 s.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Na descrição teórica do capítulo 2 também discutimos o efeito de controlar a fase dos ecos gerados através das fases dos pulsos na SSFP. A Fig. 5.6 apresenta a comparação dos sinais adquiridos com a sequência SSFP e SSFP com alternância x e $-x$ nos pulsos e detectores. Nota-se que a componente eco observada na SSFP apresenta-se 180° defasada em relação ao eco da SSFP $x-x$, tanto na situação de mínimo quanto de máximo de intensidade. Além disso, os *offset* de frequência que resultam nos máximo de amplitude da SSFP apresenta mínimo de

intensidade quando adquiridos com a SSFP_{x-x}, como previsto.

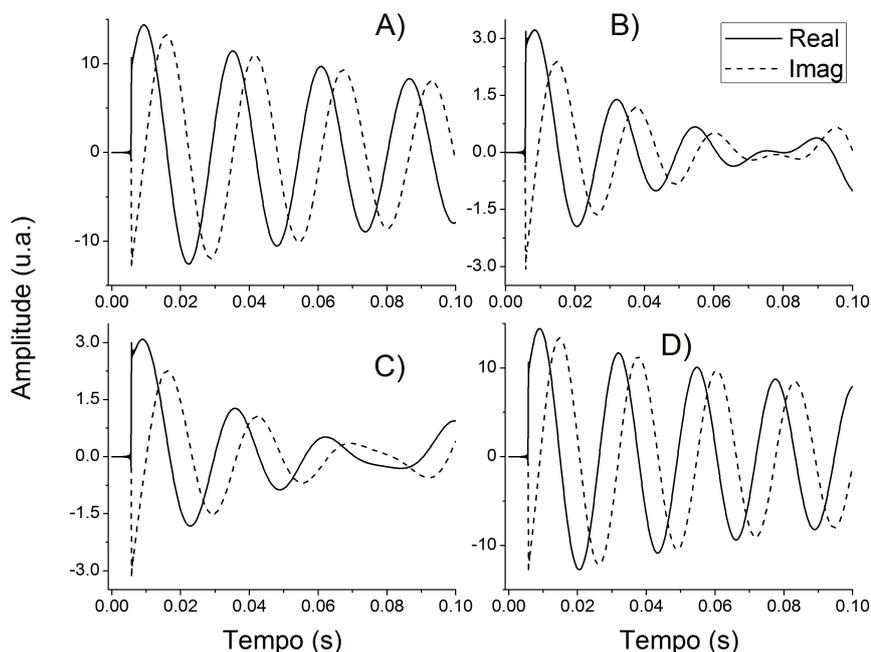


Figura 5.6- A) e B) apresenta os sinal SSFP adquiridos em *offset* de frequência 2887 Hz e 2892 Hz respectivamente, sendo um a situação de máxima amplitude de sinal e a outro mínima. Em C) e D) apresentamos os sinais adquiridos com a sequência SSFP_{x-x}, onde o *offset* para máximo de sinal é 2892 Hz e mínimo em 2887 Hz.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A dependência dos sinais SSFP com a frequência de *offset* é melhor visualizada através da construção dos gráficos de perfil de excitação. Esses perfis de excitação foram adquiridos através dos comandos *popt* no software *TopSpin*, Bruker. Para o perfil da água foi adquirido 200 espectros, variando a frequência de *offset* entre 3 e 28 Hz em passos de 0,125 Hz. No caso do composto de água com acetona foram adquiridos 120 espectros com frequência de *offset* variando de 0 até 15 Hz em passos de 0,125 Hz.

A Fig. 5.7 apresenta o perfil de excitação de 1H das sequências SSFP em função do ângulo θ do pulso aplicado para as amostras de H_2O/D_2O (à esquerda) e para H_2O com C_3H_6O/D_2O (à direita) para sequências SSFP com diferentes valores de θ A) 90° , B) 60° , C) 30° e D) 5° , com $T_p = 100$ ms. Para melhor destaque das duas componentes do segundo sistema contornamos a modulação da amplitude do pico da água (preto) e da acetona (vermelho) no gráfico à direita.

Esses resultados mostram que as regiões de supressão de sinal são observadas em intervalos periódicos de $1/T_p$ em Hz e a modulação da amplitude dependente dos tempos de relaxação

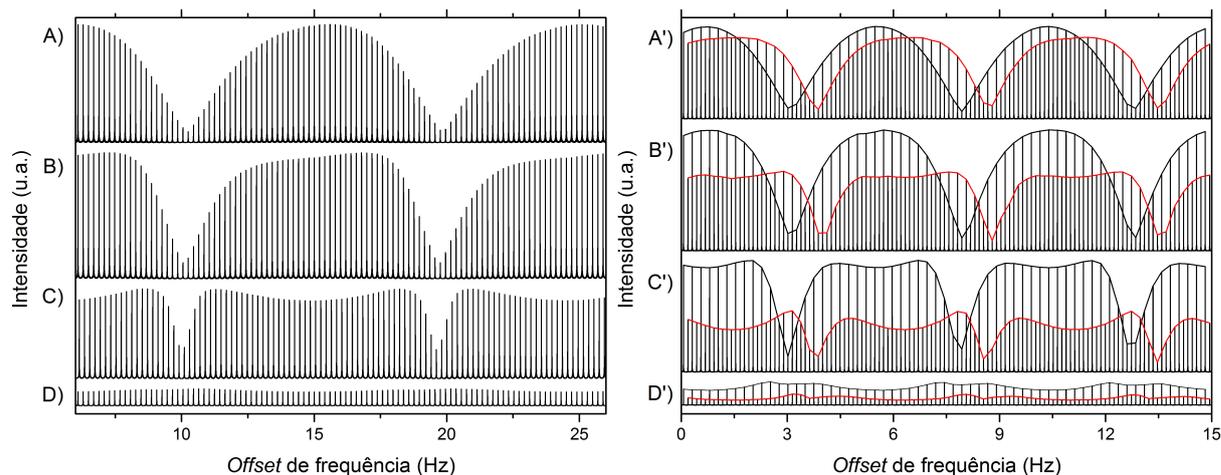


Figura 5.7- Perfil de excitação de ^1H para $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ (à esquerda) e para H_2O com $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ (à direita) para sequências SSFP com diferentes valores de θ A) 90° , B) 60° , C) 30° e D) 5° , com $T_p = 100$ ms e 4 médias. O contorno vermelho destaca a modulação da amplitude do pico da acetona e o contorno preto da água.

Fonte: Elaborada pelo autor.

T_1 e T_2 , além do ângulo θ , de acordo com as simulações apresentadas no capítulo 2. Essas modulações de amplitude ao longo do eixo da frequência são indesejáveis em espectros de alta resolução pois informações espectral é perdida nas regiões de supressão.

Uma vez apresentada as principais características dos sinais SSFP, nas próximas seções apresentamos os métodos desenvolvidos para obter uma SSFP com perfil de excitação uniforme, através das SSFP com incremento constante de fase, denominada *SSFPdx* e da SSFP com incremento não-linear de fase, denominada *SSFPdxdt*.

5.2 SSFPdx com incremento linear de fase

Na proposta inicial desse projeto de pesquisa a exploração das novas sequências de pulsos SSFP com a introdução de alternância de fases para eliminação de anomalias de fase e amplitude nos espectros baseavam-se nos recentes trabalhos que vinham apresentando bons resultados nesse sentido, como T. Rudakov et al.⁵⁹ na Ressonância Quadrupolar Magnética (NQR) e B. Hargreaves et al.⁵⁵ na geração de imagens por Ressonância Magnética (MRI).

Nesta seção apresentamos os avanços obtidos com a SSFP com incremento linear de fase. Na SSFPdx a fase do n -ésimo pulso é dada por

$$\varphi(n) = \varphi_0 + (n - 1)\delta\varphi \quad (5.2.1)$$

onde $n = 1, 2, 3, \dots, N_f$, com N_f o último pulso da sequência.

O efeito de introduzir incrementos de fase na SSFP é apresentado na Fig. 5.8 onde em A) temos a SSFP convencional (incremento de fase nulo), os demais com incrementos B) $\pi/4$, C) $\pi/2$, D) $3\pi/4$, E) π (alternância x, -x), F) $5\pi/4$, G) $3\pi/2$, H) $7\pi/4$, adquiridos com $T_p = 100$ ms, $\theta = 90^\circ$ e 8 médias.

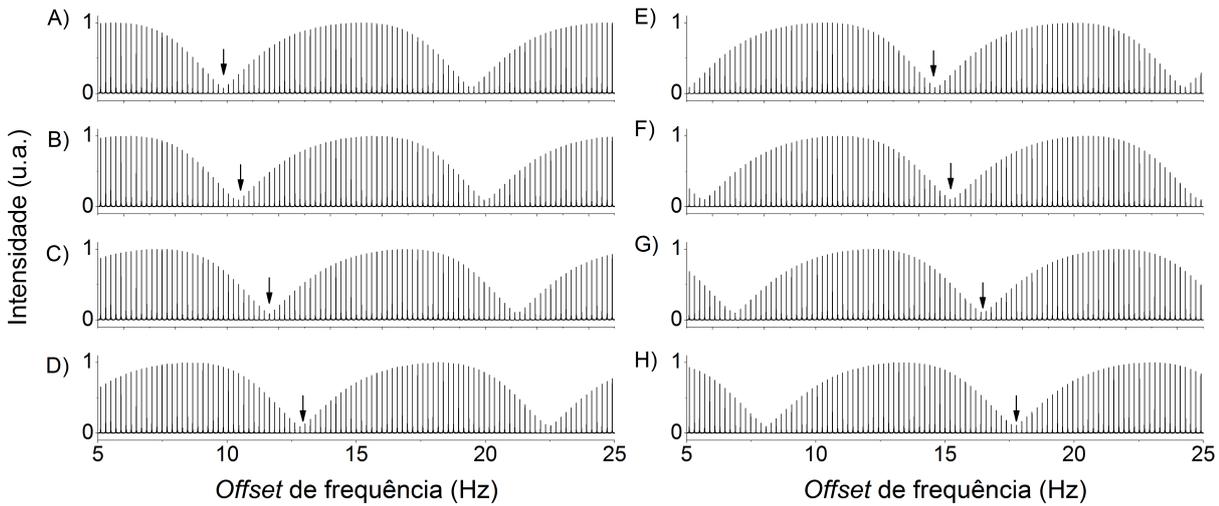


Figura 5.8- Perfil de excitação H_2O/D_2O para sequências SSFPdx para diferentes valores de incremento de fase $\delta\varphi$, A) 0, B) $\pi/4$, C) $\pi/2$, D) $3\pi/4$, E) π , F) $5\pi/4$, G) $3\pi/2$, H) $7\pi/4$.

Fonte: Elaborada pelo autor.

As setas indicam o deslocamento das regiões de supressão espectral ao longo do eixo da frequência proporcional ao incremento de fase utilizado $\delta\varphi$ como descrito na seção 2.4.1.

De modo a eliminar as regiões de supressão, o método de múltiplas aquisições SSFPdx se baseia na soma de dois ou mais experimentos com diferentes incrementos de fase. A Fig. 5.9 esquematiza os perfis de excitação somados nos métodos baseados na combinação de aquisições SSFPdx, com 2, 4 e 8 blocos de incremento de fase.

Tais sequências – denominadas SSFPdx-n2, SSFPdx-n4 e SSFPdx-n8 – com múltiplas aquisições SSFPdx foram implementadas no software *TopSpin* da Bruker, para realizar as aquisições em sequência única. Escolhido o número de blocos (2, 4 ou 8) e definido o número de *dummy scans* (L_0) e *scans* (L_1) de cada bloco, a sequência executa as etapas:

- 1 - Aplica L_0 *dummy scans* até estabilização do estado estacionário;
- 2 - Aplica L_1 *scans* do sinal nesse primeiro estado estacionário;
- 3 - Imediatamente inicia próximo esquema de fase com L_0 *dummy scans* até estabilização;

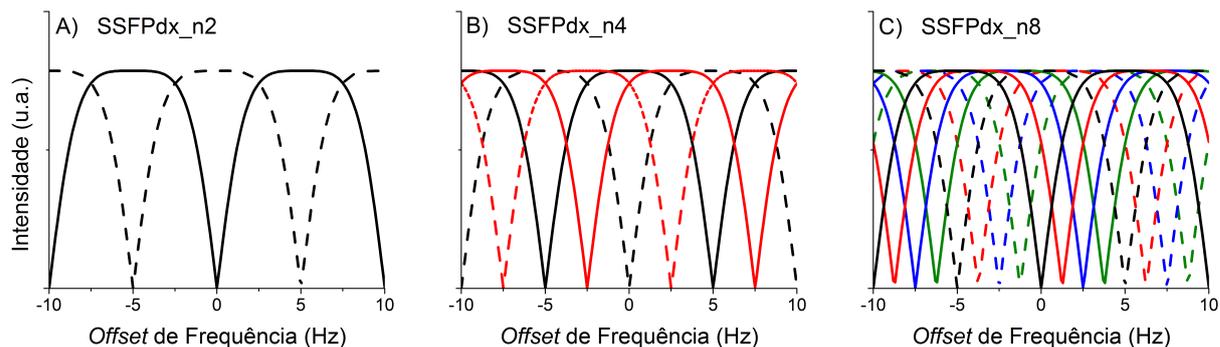


Figura 5.9- Múltiplas aquisições SSFPdx-n2, SSFPdx-n4 e SSFPdx-n8, utilizam-se respectivamente de 2, 4 e 8 blocos de aquisição SSFPdx, onde cada bloco possui um valor de incremento de fase $\delta\varphi$ de $0, \pi/4, \pi/2, 3\pi/4, \pi, 5\pi/4, 3\pi/2$ e $7\pi/4$.

Fonte: Elaborada pelo autor.

4 - Soma L_1 scans do sinal nesse segundo estado estacionário aos da etapa 2;

5 - Havendo mais blocos o procedimento se repete;

A sequência com 2 blocos, SSFPdx-n2, apresenta o primeiro bloco pulsos com incremento de fase 0 e o segundo com incremento π , correspondendo a soma dos perfis A) e E) da Fig. 5.8. A sequência com 4 blocos, SSFPdx-n4, apresenta blocos com incremento $0, \pi/2, \pi$ e $3\pi/2$, correspondendo a soma dos perfis A), C), E) e H) da Fig. 5.8. E para a sequência com 8 blocos, SSFPdx-n8, incrementos de $0, \pi/8, \pi/4, 3\pi/8, \pi, 5\pi/8, 3\pi/4$ e $7\pi/8$, correspondendo a soma de todos os perfis da Fig. 5.8.

Vale ressaltar que a implementação de incrementos de fase $\delta\varphi$ não era uma tarefa trivial no antigo espectrômetro da Varian INOVA onde iniciamos o desenvolvimento do projeto, pois o sistema apresenta a pré-definição de apenas as fases $(x, y, -x, -y)$. Em espectrômetros mais modernos, como no AVANCE III da Bruker incrementos de fase foram facilmente introduzidos.

A Fig. 5.10 apresenta os perfis de excitação totais para essas sequências com 2, 4 e 8 blocos de aquisição para a amostra de água e para a mistura de água e acetona. Como é observado essas sequências removem as regiões de supressão, diminuindo as anomalias de fase e amplitude observadas nos espectros, sendo mais eficiente conforme maior número de blocos de fases que são utilizados.

A desvantagem de inserir muitos blocos de fases é a necessidade de esperar a estabilização de cada estado estacionário para realizar o próximo bloco de aquisição. Este tempo de estabilização é da ordem do maior T_1 da amostra, de modo que quando aumentamos demasiado

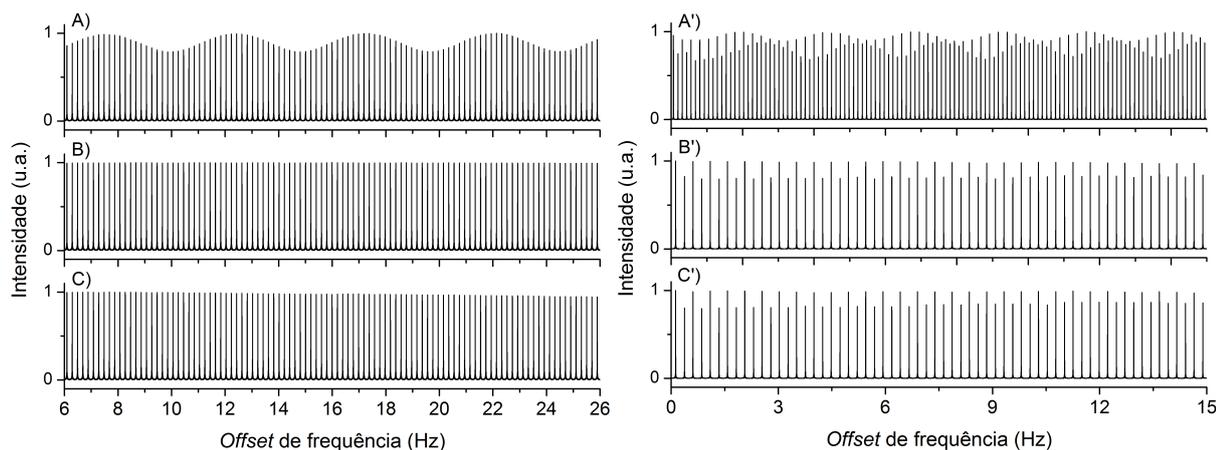


Figura 5.10- A direita perfil de excitação H_2O/D_2O para seqüências A) SSFPdx-n2, B) SSFPdx-n4 e C) SSFPdx-n8. A esquerda perfil de excitação água e acetona para seqüências A') SSFPdx-n2, B') SSFPdx-n4 e C') SSFPdx-n8, todos adquiridos com $T_p = 100$ ms, $\theta = 90^\circ$ e 8 médias.

Fonte: Elaborada pelo autor.

o número de blocos de SSFPdx, elevamos o tempo total de aquisição do sinal.

Na próxima seção apresentamos a SSFPdxdt com incremento não-linear de fase, onde os blocos de *dummy scans* e múltiplas aquisições são desnecessários, simplificando e acelerando os experimentos.

5.3 SSFPdxdt com incremento não-linear de fase

Nas seqüências SSFPdx com múltiplos blocos de aquisição apresentadas na seção anterior é sempre necessário adquirir múltiplos blocos SSFPdx e aplicar *dummy scans* na transição dos estados estacionários, o que eleva o tempo experimental total.

Na busca de uma seqüência SSFP sem blocos de transição e que gere um perfil de excitação uniforme, verificamos que qualquer alternância de fase que utilize *incremento de fase constante*, sempre vai gerar regiões de máximo e mínimo de intensidade. Dessa forma, nossa proposta nesta seção é gerar uma seqüência SSFP onde o perfil de excitação no estado estacionário seja deslocado vagarosamente ao longo do eixo de frequência.

Essa ideia foi realizada através de uma seqüência SSFP com *incremento não-linear de fase*, aqui denominada SSFPdxdt. O termo *dxdt* é estabelecido devido a analogia da técnica com o deslocamento do perfil de excitação ao longo do eixo da frequência. A fase do n -ésimo

pulso é dada por

$$\varphi(n) = \varphi_0 + A.(n - 1)^2 \quad (5.3.1)$$

com $n = 1, 2, 3, \dots, N_f$, onde N_f o último pulso da sequência. A é uma constante que define um análogo a *aceleração* e φ_0 pode ser considerada nula no início. As sequências de pulsos SSFPdxdt são da forma

$$[\theta_x - \theta_{x+1A} - \theta_{x+4A} - \theta_{x+9A} - \theta_{x+16A} - \theta_{x+25A} - \dots - \theta_{x+(N_f-1)^2A}] \quad (5.3.2)$$

Uma série de simulações numéricas foram realizadas para examinar as propriedades da magnetização submetida a esse esquema de fase. A Fig. 5.11 apresenta simulações da magnetização para $A = \pi/16, \pi/32, \pi/64, \pi/128, \pi/256, \pi/512, \pi, 1024$ e $\pi/2048$. Fig. 5.11 A) mostra que para A menor que $\pi/128$ a amplitude máxima do sinal cresce conforme menor o valor de A , e em B) após um valor pequeno o suficiente de A , no caso $\pi/256$, a amplitude máxima dos sinais fica sempre em $M_0/2$. Nas simulações foram utilizados $T_1 = T_2 = 3$ s, $T_2^* = 160$ ms, $\theta = 90^\circ$ e $T_p = 100$ ms.

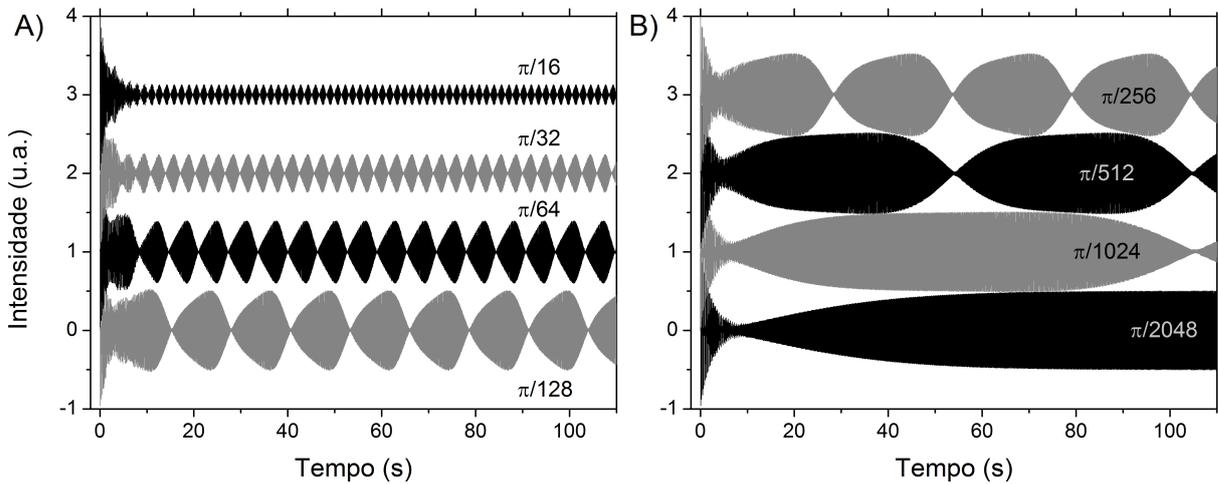


Figura 5.11- Sinais simulados da SSFPdxdt com incremento não-linear de fase. A magnetização no estado SSFPdxdt apresenta modulação temporal de acordo com o fator A do incremento de fase utilizado onde apresentamos desde $A = \pi/16$ até $\pi/2048$. Em A) vemos que para A menor que $\pi/128$ a amplitude máxima do sinal cresce conforme menor o valor de A . Em B) vemos que após um valor pequeno o suficiente de A a amplitude máxima dos sinais fica em $M_0/2$.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A modulação da amplitude da magnetização no tempo muda de acordo com o fator A estabelecido. Temos que um período de oscilação da amplitude se completa a cada $div(A)$

pulsos, onde $div(A)$ é o divisor do fator A . Na escala de tempo o período é dado por

$$T_{per} = T_p \cdot div(A) \quad (5.3.3)$$

Quando o fator A é muito grande, a transição do perfil de excitação é muito rápida, de modo que a magnetização não tem tempo suficiente para se formar no estado estacionário, sofrendo supressão na amplitude. Esse é o motivo da amplitude máxima da Fig. 5.11 ser reduzida para valores de A entre $\pi/16$ e $\pi/128$.

Na implementação prática, realizamos experimentos com os valores de A : $\pi/2$, $\pi/4$, $\pi/8$, $\pi/16$, $\pi/32$, $\pi/64$, $\pi/128$ e $\pi/256$ no limite da memória disponível no computador, como discutiremos a seguir. O comportamento magnetização no eixo do tempo observado nas simulações da Fig. 5.11 concordam muito bem com o observado nos experimentos, Fig. 5.12.

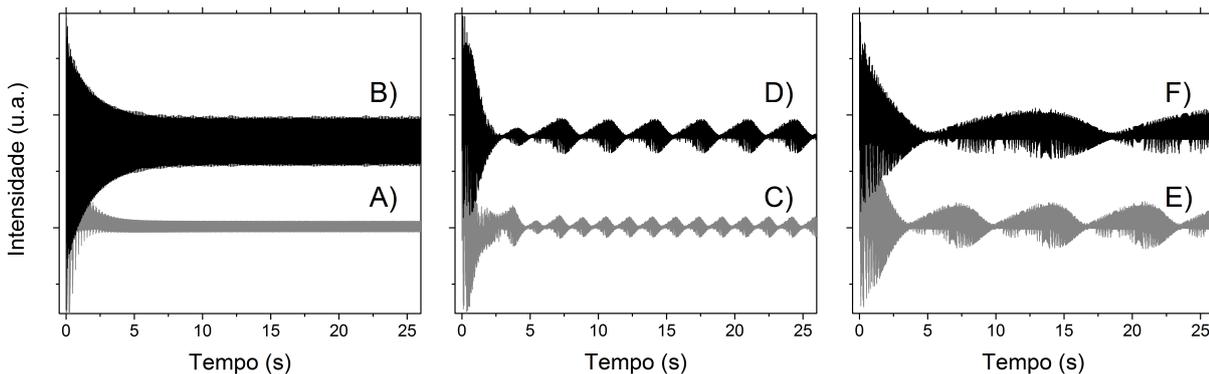


Figura 5.12- Sinais de H_2O/D_2O apresentando o comportamento da magnetização quando submetida a sequência A) SSFP sem incremento de fase e na posição de mínima intensidade, B) SSFP sem incremento de fase e na posição de máxima intensidade, C) SSFPdxdt com $A = \pi/32$, D) $A = \pi/64$, E) $A = \pi/128$ e F) $A = \pi/256$. Nas SSFPdxdt a amplitude no estado estacionário é modulada no tempo, alternando entre máximo e mínimo de intensidade ao longo do tempo, além disso a amplitude máxima do sinal é maior quanto menor valor de A .

Fonte: Elaborada pelo autor.

Na Fig. 5.12 A) apresentamos a SSFP sem incremento de fase, na situação onde o pico da água está sofrendo supressão de sinal, estabelecendo um mínimo de intensidade no estado estacionário. Em B) temos a visualização de uma SSFP sem incremento de fase situando o pico da água na posição de máxima intensidade, como vemos após o tempo transiente, entre 0 e 5 segundos, a magnetização estabelece uma amplitude e nela permanece enquanto for continuada a aplicação dos pulsos de RF.

Os sinais da Fig. 5.12 C) até F) apresentam respectivamente a magnetização para as

sequências SSFPdxdt com $A = \pi/32, \pi/64, \pi/128$ e $\pi/256$. A diferença do método SSFPdxdt é que agora a amplitude da magnetização, mesmo no estado estacionário é modulada no tempo, apresentando uma transição periódica entre amplitude mínima e máxima de intensidade. Podemos notar também que quanto menor o valor de A ($\pi/256$) máxima é a amplitude observada no estado estacionário.

A modulação do sinal no estado estacionário ao longo do tempo, sugere que o perfil de excitação das SSFPdxdt no eixo das frequências está em movimento, deslocando-se com velocidade dependente do valor A estabelecido. O significado disso é que a cada *scan* de aquisição o perfil de excitação é deslocado por um pequeno valor nos eixos da frequência, como explicado na Fig. 5.13. Um período dessa modulação está representado na figura pelas linhas tracejadas entre os tempos 13 e 27 segundos.

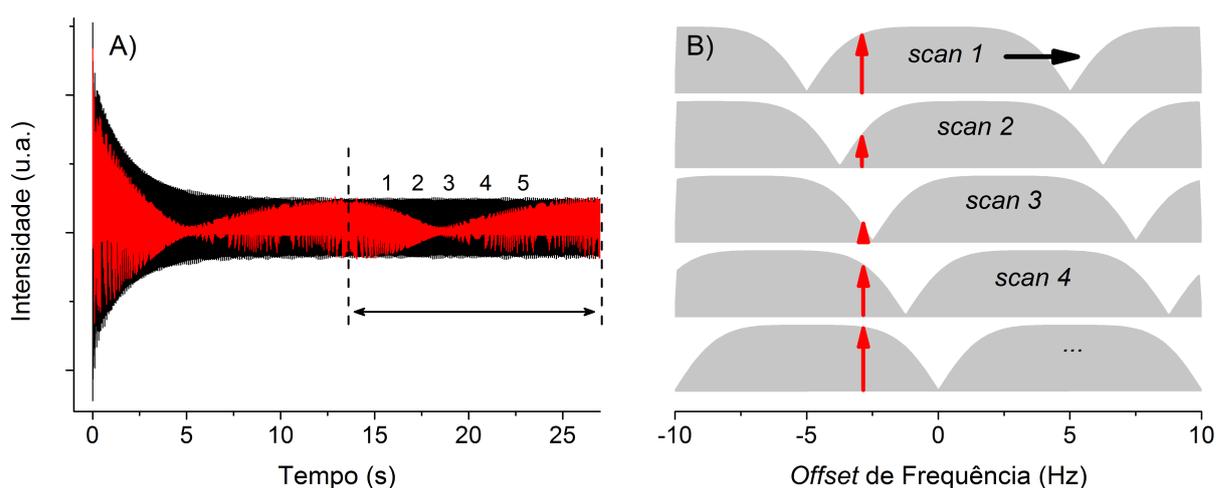


Figura 5.13- Em A) temos a comparação entre a SSFP sem incremento de fase (preto) em seu máximo de intensidade no estado estacionário, junto com o sinal SSFPdxdt usando $A = \pi/256$ (vermelho). Temos que a magnitude do sinal SSFPdxdt possui caráter periódico, correspondente ao deslocamento do perfil de excitação no eixo das frequências, como apresentado em B). A seta vermelha em B) representa um pico do espectro que em cada *scan* apresenta uma amplitude modulada correspondente as posições 1 à 5 de A).

Fonte: Elaborada pelo autor.

Para obter perfis de excitação uniforme nesse novo esquema de fase é necessário adquirir ao menos um período completo da oscilação da amplitude no eixo dos tempos. No espectrômetro AVANCE III da Bruker, implementamos esse incremento quadrático nas fases dos pulsos construindo listas de fases que completem um período, podendo repeti-las quantas

vezes desejarmos. Por exemplo, para $A = \pi/16$, temos as fases

$$[0; 1; 4; 9; 16; 25; 36; 49; 64; 81; 100; 121; 144; 169; 196; 225] \left(\frac{\pi}{16}\right). \quad (5.3.4)$$

as fases do tipo $49\pi/16$ podem ser reduzidas para seu ângulo equivalente $4\pi/16$, e calculando a sequência acima para muitos pulsos, vemos que para $A = \pi/16$ os termos abaixo se repetem indefinidamente

$$[0; 1; 4; 9; 16; 25; 4; 17; 0; 17; 4; 25; 16; 9; 4; 1] \quad (5.3.5)$$

sempre com número de elementos igual ao termo do denominador de A . Esse ciclo de repetição encontrado representa o ciclo completo do perfil de excitação no eixo da frequências, retornando o ponto de mínimo de amplitude para a posição inicial.

Dessa forma, a implementação da sequência de pulsos SSFPdxdt envolveu os parâmetros L_0 para aplicar *dummy scans* no transiente inicial da magnetização, e após esse transiente estabelece o estado estacionário com perfil de excitação modulado no tempo. O número de *scans* realizados na sequência é definido por L_1 , onde ambos devem ser um múltiplo do divisor do fator A , $L_{0,1} = n.div(A)$. Garantindo essas condição para L_0 e L_1 um perfil de excitação uniforme será obtido. Para nosso menor fator utilizado $A = \pi/256$ o número de *scans* mínimo é 256.

A Tabela 5.1 apresenta a lista de fase utilizada utilizada para A igual a $\pi/2$, $\pi/4$, $\pi/8$, $\pi/16$, $\pi/32$, $\pi/64$, $\pi/128$ e $\pi/256$. A lista de fases para $\pi/512$ ou menores não é apresentada, pois ao implementarmos no espectrômetro AVANCE III não houve memória computacional para executar tais sequências. De qualquer modo a sequência com $A = \pi/256$ apresenta amplitude máxima igual a máxima da SSFP convencional, que representa o limite de amplitude, como sugerem as simulações apresentadas na Fig. 5.11.

A Fig. 5.14 compara o perfil de excitação da amostra de água com acetona, para as sequências SSFPdxdt com A igual a A) $\pi/256$, B) $\pi/128$, C) $\pi/64$, D) $\pi/32$, E) $\pi/16$ e com a SSFP sem incremento de fase em F). Todos espectros adquiridos com 256 médias e $T_p = 200$ ms. Resultados mostram os perfis com a SSFPdxdt são uniformes e a amplitude dos mesmos é maior quanto menor o fator A , como mostra a Fig 5.12.

Tabela 5.1- Esquema de fases da SSFPdxdt para A igual a $\pi/2, \pi/4, \pi/8, \pi/16, \pi/32, \pi/64, \pi/128$ e $\pi/256$.

Incr.	Fases
$\pi/2$	0 1
$\pi/4$	0 1 4 1
$\pi/8$	0 1 4 9 0 9 4 1
$\pi/16$	0 1 4 9 16 25 4 17 0 17 4 25 16 9 4 1
$\pi/32$	0 1 4 9 16 25 36 49 0 17 36 57 16 41 4 33 0 33 4 41 16 57 36 17 0 49 36 25 16 9 4 1
$\pi/64$	0 1 4 9 16 25 36 49 64 81 100 121 16 41 68 97 0 33 68 105 16 57 100 17 64 113 36 89 16 73 4 65 0 65 4 73 16 89 36 113 64 17 100 57 16 105 68 33 0 97 68 41 16 121 100 81 64 49 36 25 16 9 4 1
$\pi/128$	0 1 4 9 16 25 36 49 64 81 100 121 144 169 196 225 0 33 68 105 144 185 228 17 64 113 164 217 16 73 132 193 0 65 132 201 16 89 164 241 64 145 228 57 144 233 68 161 0 97 196 41 144 249 100 209 64 177 36 153 16 137 4 129 0 129 4 137 16 153 36 177 64 209 100 249 144 41 196 97 0 161 68 233 144 57 228 145 64 241 164 89 16 201 132 65 0 193 132 73 16 217 164 113 64 17 228 185 144 105 68 33 0 225 196 169 144 121 100 81 64 49 36 25 16 9 4 1
$\pi/256$	0 1 4 9 16 25 36 49 64 81 100 121 144 169 196 225 256 289 324 361 400 441 484 17 64 113 164 217 272 329 388 449 0 65 132 201 272 345 420 497 64 145 228 313 400 489 68 161 256 353 452 41 144 249 356 465 64 177 292 409 16 137 260 385 0 129 260 393 16 153 292 433 64 209 356 505 144 297 452 97 256 417 68 233 400 57 228 401 64 241 420 89 272 457 132 321 0 193 388 73 272 473 164 369 64 273 484 185 400 105 324 33 256 481 196 425 144 377 100 337 64 305 36 281 16 265 4 257 0 257 4 265 16 281 36 305 64 337 100 377 144 425 196 481 256 33 324 105 400 185 484 273 64 369 164 473 272 73 388 193 0 321 132 457 272 89 420 241 64 401 228 57 400 233 68 417 256 97 452 297 144 505 356 209 64 433 292 153 16 393 260 129 0 385 260 137 16 409 292 177 64 465 356 249 144 41 452 353 256 161 68 489 400 313 228 145 64 497 420 345 272 201 132 65 0 449 388 329 272 217 164 113 64 17 484 441 400 361 324 289 256 225 196 169 144 121 100 81 64 49 36 25 16 9 4 1

Fonte: Elaborada pelo autor.

Como esperado a amplitude da SSFPdxdt com $A = \pi/256$ é menor e representa a média do sinal da SSFP sem incremento de fase em F). Apesar de perder amplitude, a geração de um perfil de excitação uniforme elimina anomalias de fase e amplitude dos espectros, como apresentaremos na seção seguinte.

Resultados com A inferior a $\pi/256$ não foram obtidos até a finalização deste trabalho devido a limitação de memória computacional, porém estratégias de programação para superar essa limitação estão em desenvolvimento.

5.4 Núcleos com baixa sensibilidade

A principal vantagem das sequências SSFP na aquisição de espectros em alta resolução é o grande ganho no tempo total da realização dos experimentos. Desse modo a técnica se torna

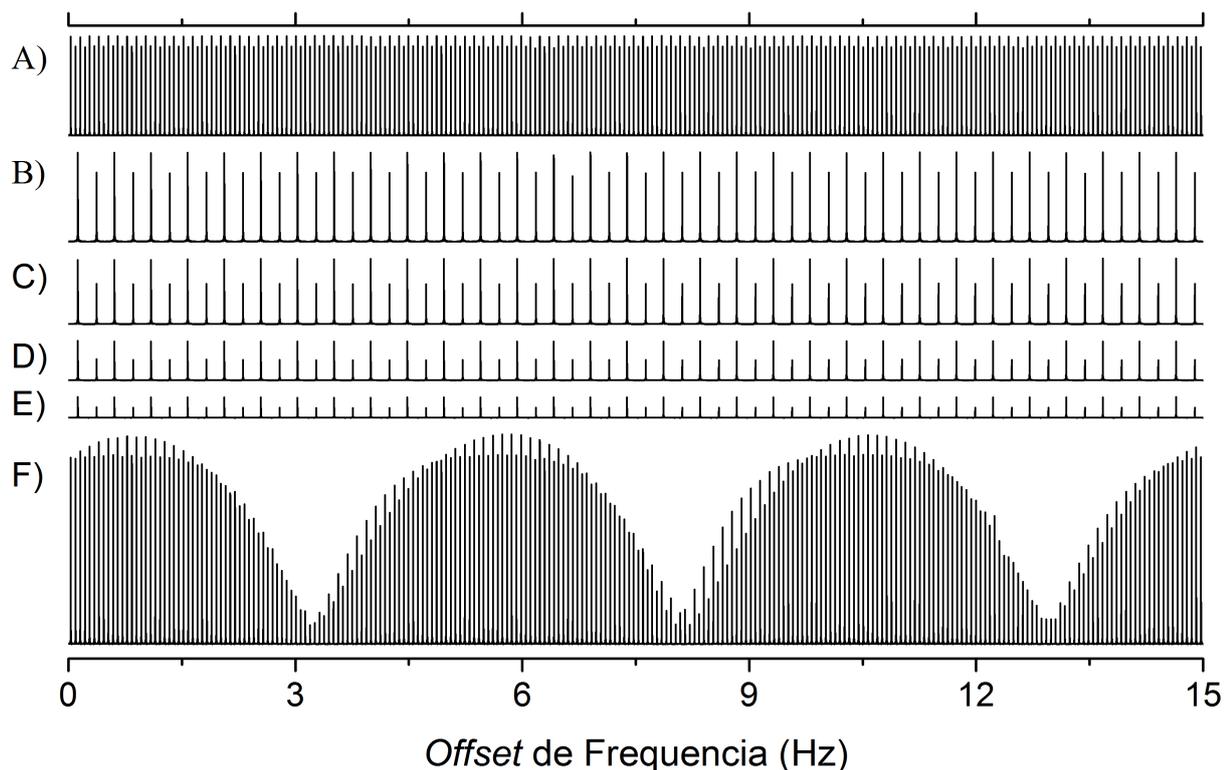


Figura 5.14- Comparação entre perfil de excitação das sequências SSFPdxdt com A sendo A) $\pi/256$, B) $\pi/128$, C) $\pi/64$, D) $\pi/32$, E) $\pi/16$ e com a SSFP sem incremento de fase em F).

Fonte: Elaborada pelo autor.

interessante na obtenção de espectros de núcleos com baixa sensibilidade, tais como ^{13}C , ^{15}N e ^{31}P , onde experimentos convencionais podem demorar horas ou até dias.

Nesta seção analisamos espectros adquiridos com técnicas convencionais, tais como *zg* e *zpgg30* do TopSpin da Bruker, mostrando que espectros que levariam horas de aquisição podem ser obtidos com a mesma relação s/r em questão de minutos, as vantagens e desvantagem das sequências SSFPdx e SSFPdxdt serão discutidas.

5.4.1 Carbono-13

A Fig. 5.15 apresenta espectros de ^{13}C de 3,0 mg de sacarose dissolvido em 500 μl de D_2O , adquiridos com a sequência de pulso convencional (*zpgg30* - Bruker) e com as sequências SSFPdx com 2, 4 e 8 blocos. A Tabela 5.2 apresenta os parâmetros de aquisição e os tempos necessários para cada aquisição.

O espectro de ^{13}C padrão da Sacarose foi adquiridos com a sequência *zpgg30* com 8192 médias, totalizando 6h 46 minutos de experimento. De modo a compararmos com as sequên-

Tabela 5.2- Parâmetros utilizados nas sequências de pulso padrão (*zgpg30*), SSFP, SSFPdx-n2, SSFPdx-n4 e SSFPdx-n8.

Seq. Pulso	<i>zgpg30</i>	SSFP	SSFPdx-n2	SSFPdx-n4	SSFPdx-n8
Tempo aquisição (t_a)	1,3 s	99,7 ms	99,7 ms	99,7 ms	99,7 ms
Tempo de reciclo (d_1)	1,0 s	0,3 ms	0,3 ms	0,3 ms	0,3 ms
Ângulo pulso (θ)	30°	90°	90°	90°	90°
Tempo total experimento	6h46m	14m	14m	14m	14m
Razão s/r	50	40	35	36	31

Fonte: Elaborada pelo autor.

cias SSFPdx realizamos inicialmente as aquisições fixando o número de médias, assim os espectros SSFPdx apresentam 8192 médias em um tempo total de aquisição de 14 minutos. A comparação entre os espectros obtidos é apresentada na Fig. 5.15. Em A) o espectro adquirido com a sequência padrão (*zgpg30*) com 6h46m de aquisição. B) apresenta a SSFP sem incremento de fase adquirida em 14 minutos, com a presença de fortes anomalias de fase e amplitude. Entre C) e E) apresentamos as sequências SSFPdx com 2, 4 e 8 blocos, onde se observa a melhora considerável na relação de amplitude dos picos, estabelecendo um perfil mais uniforme e reduzindo as anomalias de fase, com tempo total de aquisição de 14 minutos.

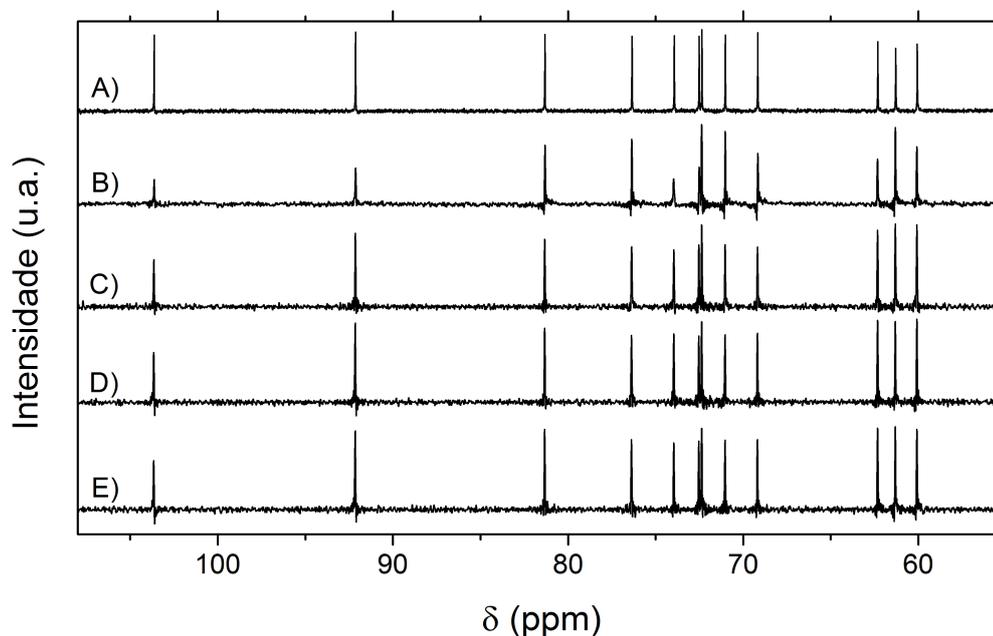


Figura 5.15- Comparação entre os espectros de ^{13}C Sacarose adquiridos com as sequências A) padrão (*zgpg30*), B) SSFP, C) SSFPdx-n2, D) SSFPdx-n4 e E) SSFPdx-n8, todos com 8192 médias

Fonte: Elaborada pelo autor.

A redução do tempo total de experimento de 6h46m para apenas 14 minutos não vem sem custos. Na SSFP sem alternância de fases a presença das fortes anomalias de fase e amplitude

são claras, além de muitas vezes a total supressão de picos espectrais com presença dos artefatos do truncamento e menor resolução. A SSFPdx consegue melhorar consideravelmente as anomalias espectrais observadas, porém a razão s/r obtida para o mesmo número de médias é menor, uma vez que a soma dos sinais muda em cada bloco de aquisição, resultando em um valor médio da amplitude dos blocos. Evidentemente a razão s/r na SSFPdx pode ser melhorada com o aumento no número de *scans* total, mantendo ainda um tempo total de aquisição do sinal reduzido.

Vamos agora realizar uma comparação semelhante a anterior comparando a SSFPdxdt com aquisição padrão. Dessa vez utilizamos uma concentração maior de sacarose, com a solução de 105 mg em 500 μl de D_2O . A Fig. 5.16 apresenta espectros de ^{13}C dessa solução adquiridos em A) com padrão (*zgpg30*), B) com a SSFP sem alternância de fase e adquiridos com SSFPdxdt com incremento de fase em C) $\pi/256$, D) $\pi/64$ e E) $\pi/16$, com 256 médias e $T_p = 200$ ms.

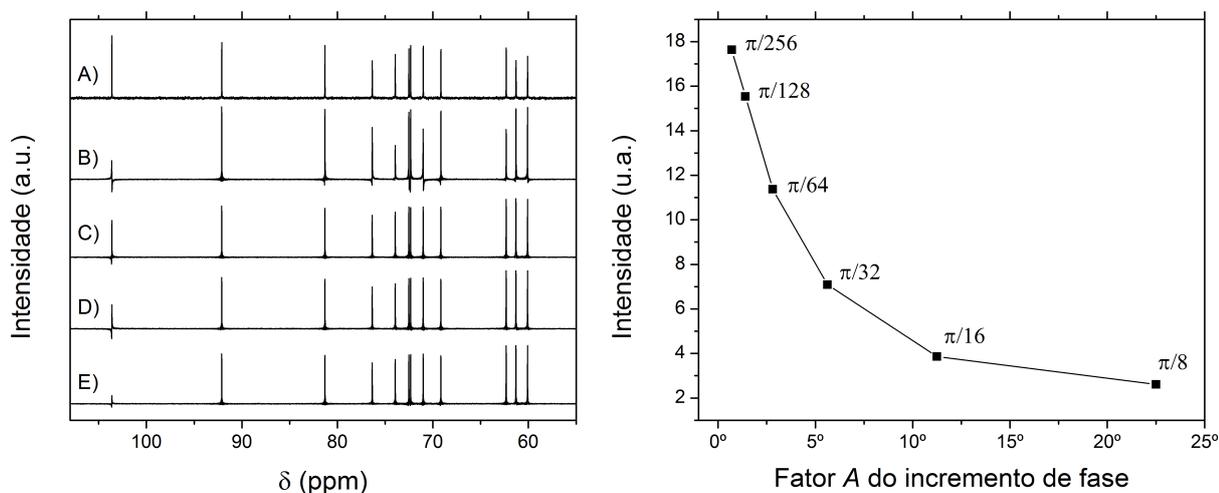


Figura 5.16- A esquerda comparação dos espectros de ^{13}C da sacarose adquiridos com as seqüências A) padrão (*zgpg30*), B) SSFP sem alternância de fase e adquiridos com SSFPdxdt com incremento de fase em C) $\pi/256$, D) $\pi/64$ e E) $\pi/16$, com 256 médias, $T_p = 200$ ms. A direita intensidade do pico em 104 ppm em função do incremento de fase na SSFPdxdt.

Fonte: Elaborada pelo autor.

O interessante da Fig. 5.16 é analisar o comportamento das seqüências SSFPdxdt com os diferentes incrementos de fase. Nota-se que o primeiro pico a esquerda, em 104 ppm, tem maior intensidade conforme menor o incremento de fase utilizado, isso está de acordo com o observado nos perfis de excitação da Fig. 5.14. Essa mudança de amplitude em relação aos demais picos do espectro aparenta ser devido aos tempos de relaxação T_1 e T_2 deles.

Na Tabela 5.3 apresentamos os valores dos tempos de relaxação dos picos obtidos com as sequências de pulsos *cpmg* (*cpmg*) e inversão recuperação (*t1irpg*).

Tabela 5.3- Tempos de relaxação T_1 e T_2 para cada pico do espectro de ^{13}C da sacarose, obtidos pelas técnicas *cpmg* e *t1irpg*.

δ (ppm)	104	92	81	76	74	73	71	69	62
T_1 (s)	6,0	0,44	0,44	0,45	0,45	0,46	0,46	0,47	0,30
T_2 (s)	5,6	0,17	0,26	0,32	0,26	0,45	0,33	0,38	0,30
T_1/T_2	1,1	2,6	1,7	1,4	1,7	1,0	1,4	1,2	1,0

Fonte: Elaborada pelo autor.

Os resultados mostram que os tempos de relaxação do pico em 104 ppm é cerca de dez vezes superior aos demais picos do espectro, possuindo portanto um tempo para estabilização do estado estacionário mais elevado. Isso evidencia que para picos com tempos de relaxação elevados a SSFPdxdt apresenta maior amplitude quanto menor for o incremento de fase utilizado. Uma vez que o incremento de fase defini a velocidade com que o perfil de excitação se desloca ao longo do eixo de frequências do espectro, quanto mais rápida for essa transição, mais saturado fica o sinal, não alcançando sua amplitude máxima durante o ciclo na SSFPdxdt, resultando em picos com baixa intensidade para tempos de relaxação mais longos.

Para analisar o efeito de sinais com tempos de relaxação muito longos na SSFPdxdt, selecionamos uma solução de etil benzeno (C_8H_{10}) em clorofórmio deuterado (CDCl_3). Iniciamos medindo os tempos de relaxação dos picos espectrais do ^{13}C com as sequências *cpmg* e *t1irpg*, com os resultados subscrito nos picos do espectro da Fig. 5.17 A), com unidade de segundos.

O espectro na Fig. 5.17 A) foi adquirido com a sequência de pulsos *zgig* (*inverse gated decoupling*) para obtermos um espectro quantitativo com correta relação de amplitude entre os picos sem presença do efeito NOE (*Nuclear Overhauser effect*). Para isso foi necessário também utilizarmos o tempo de reciclo igual a $5T_1$ da componente mais longa do espectro. A componente com maior valor de tempo de relaxação pertence ao clorofórmio, tripleto em 77 ppm, com $T_1 = 52$ s, de modo que a aquisição de 8 médias desse sinal levou cerca de 30 minutos.

Na Fig. 5.17 A) vemos a correta relação de amplitude entre os picos do espectro, mostrando que a proporção de clorofórmio é superior aos demais picos. Em B) e C) apresentamos espectros adquiridos com a SSFPdxdt com incremento de fase $\pi/256$ e a SSFPdx-n8 respec-

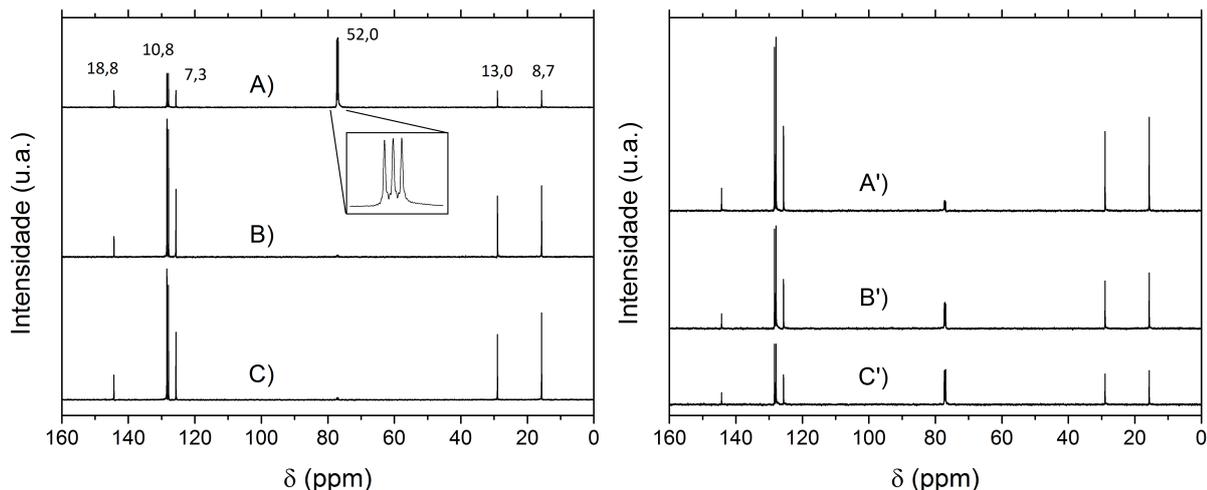


Figura 5.17- Espectros de ^{13}C do etil benzeno em clorofórmio com aquisição pela sequência A) *ztig*, B) SSFPdxdt $\pi/256$, C) SSFPdxdt-n8. A direita espectros adquiridos com a SSFPdxdt $\pi/256$ com pulsos de refocalização de A') $\theta = 30^\circ$, B') 10° e C') 5° .

Fonte: Elaborada pelo autor.

tivamente. Em ambos os casos houve a quase total supressão dos picos do clorofórmio em 77 ppm. Apesar da transição lenta entre os estado estacionários os picos do clorofórmio foram suprimidos. Nesse caso, isso ocorre devido a razão T_1/T_2 do pico ser elevada. Quando T_1/T_2 é alto, pela equação 2.2.18 vimos que a amplitude da magnetização no estado estacionário torna-se muito pequena para pulsos de 90° . Nessas situações, como descrito na Fig. 2.5, pulso com ângulos de refocalização menor apresentam picos com maior amplitude.

O efeito da aplicação de pulsos com menor ângulo de refocalização na SSFPdxdt com incremento de fase $\pi/256$ pode ser observado Fig. 5.17 com A') 30° , B') 10° e C') 5° . Temos que a amplitude do clorofórmio cresce conforme menor o ângulo e um ângulo ótimo para a amplitude pode ser calculado conhecendo o valor da razão T_1/T_2 . Deve-se levar em conta também o fato de que os picos com outros valores de razão T_1/T_2 ao longo do espectro iram sofrer alterações na amplitude com a mudança do ângulo dos pulsos. Isso pode ser observado com o decréscimo dos picos em torno de 130 e 20 ppm.

Mais resultados de espectros de ^{13}C adquiridos com a técnicas SSFPdx e SSFPdxdt são apresentadas na seção 6.1 com discussão conjunta da utilização do processamento com o KBDM.

5.4.2 Nitrogênio-15

Núcleos de ^{15}N apresentam sensibilidade 16 vezes menor que de ^{13}C , exigindo experimentos com duração que pode demorar dias tornando essas análises inviáveis em determinadas aplicações. Algumas estratégias para aquisição rápida de espectros de ^{15}N são os custosos processos de enriquecimento de compostos e técnicas de transferência de polarização. A proposta da aplicação da SSFPdxdt na detecção de espectros de ^{15}N vem como uma alternativa de fácil implementação e baixo custo para avaliações qualitativas rápidas de amostra de baixa sensibilidade.

A Fig. 5.18 apresenta espectros de ^{15}N de uma solução de 200 μl de anilina ($\text{C}_6\text{H}_7\text{N}$), 200 μl de trietilamina ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$) em 200 μl acetronitrila deuterada (CD_3CN). Em A) temos o espectro padrão (*zg30*) com 2048 médias em um tempo total de aquisição de 3 horas e 30 minutos. B) apresenta o espectro adquirido com a SSFPdxdt $\pi/256$ com tempo de aquisição de 30 minutos e $T_p = 200$ ms, 8192 médias. Razão s/r similar foi obtida em ambos os casos, com um ganho de tempo na SSFPdxdt de 7 vezes.

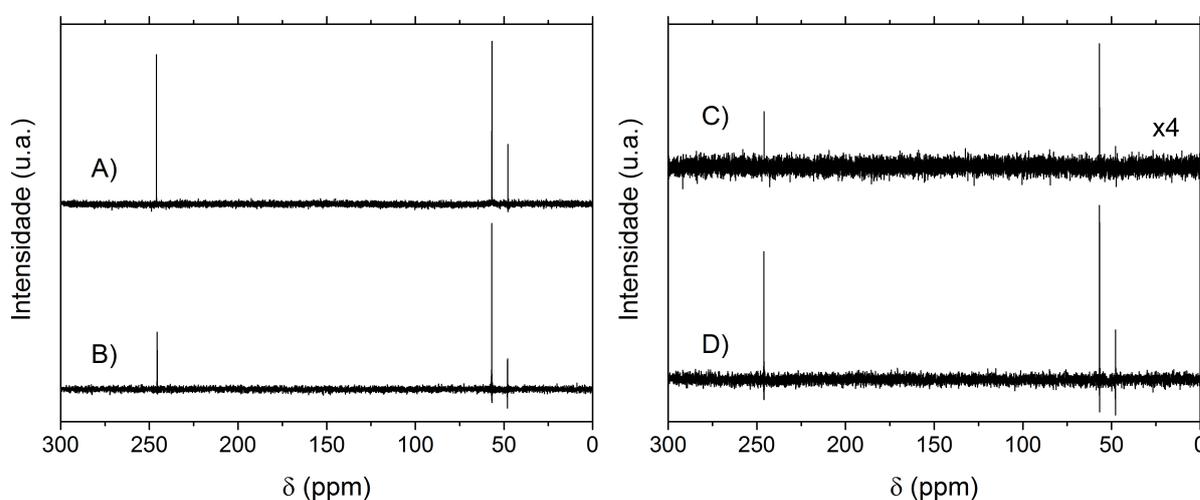


Figura 5.18- Espectros de ^{15}N de anilina e trietilamina para as sequências A) padrão (*zg30*) com 3h e 30 minutos de aquisição, B) SSFPdxdt $\pi/256$ com 30 minutos de aquisição, C) padrão com 15 minutos aquisição e D) SSFPdxdt $\pi/256$ com 15 minutos de aquisição. O espectro C) foi ampliado 4 vezes para melhor visualização.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Na Fig. 5.18 C) e D) comparamos respectivamente a aquisição pela sequência padrão (*zg30*) e SSFPdxdt fixando tempo total de cada experimento em 15 minutos. Resultado mostra que pela sequência padrão, o espectro apresenta razão s/r muito inferior não resolvendo todos os picos.

Outro exemplo de aquisição ^{15}N é apresentado na Fig. 5.19, com espectros de Formamida (CH_3NO) com dimetilsulfóxido DMSO . Em A) temos o espectro adquirido com a sequência de pulsos padrão (zg30). Os demais espectros foram adquiridos com a sequência de pulso B) SSFP sem alternância de fase C) SSFPdx-n8 e de D) à H) com a SSFPdxdt $\pi/256$ com processamento por Transformada de Fourier e KBDM.

O espectro padrão em A) foi adquirido com $t_{\text{aq}} = 2$ s e 256 médias. Em B) o espectro foi adquirido com a SSFP com $T_p = 100$ ms, onde vemos que o pico em 112,5 ppm foi suprimido, além de termos grande perda de resolução com sobreposição do dubleto em 113 ppm. Em C) e D) temos respectivamente o espectro adquirido com a SSFPdx-n8 e a SSFPdxdt $\pi/256$, ambos com $T_p = 100$ ms, que apesar de evitarem a supressão do pico anterior, não apresentam resolução na definição dos dubletos devido o forte truncamento do sinal.

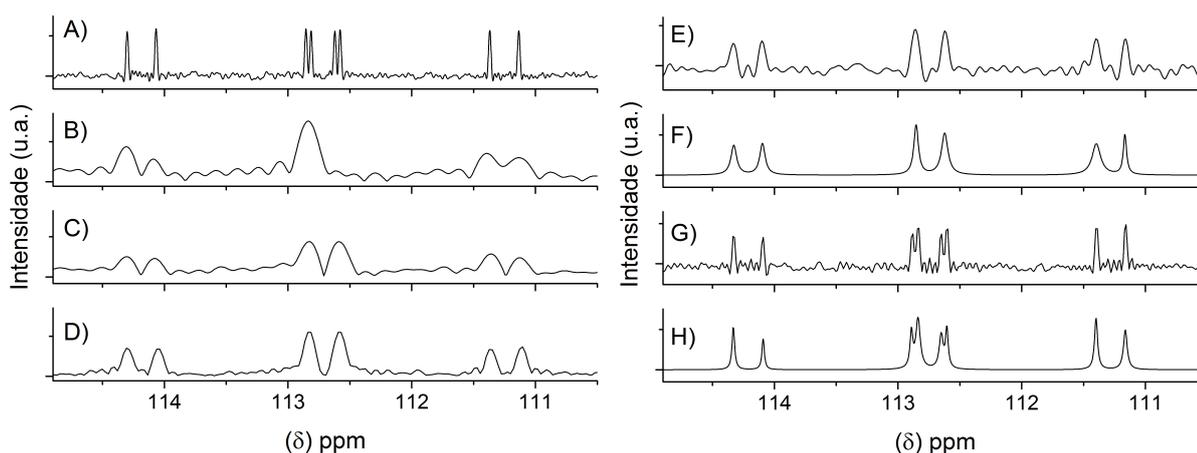


Figura 5.19- Espectros de ^{15}N da Formamida (CH_3NO) para as sequências: A) Padrão (zg), B) SSFP, C) SSFPdx-n8 e D) SSFPdxdt com $\pi/256$ e $T_p = 100$ ms. E) e F) apresenta o sinal SSFPdxdt adquirido com $T_p = 200$ ms, processado respectivamente com a TF e KBDM. G) e H) sinal SSFPdxdt adquirido com $T_p = 400$ ms, processado respectivamente com a TF e KBDM.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Os espectros da Fig.5.19 E) à H) foram adquiridos com a SSFPdxdt $\pi/256$ com $T_p = 200$ ms e 400 ms, processados com a Transformada de Fourier e pelo KBDM. Evidentemente as técnicas SSFPdx e SSFPdxdt superaram a supressão espectral, porém um limitante dos métodos é a baixa resolução espectral devido o forte truncamento dos sinais. Esses sinais truncados devem ser tratados com funções de apodização especiais ou por outros métodos especiais de processamento, como o FDM e KBDM. Na seção seguinte 5.5 discutimos a questão da resolução espectral obtida.

5.5 Resolução, tempo e razão sinal/ruído

A relação entre os fatores: resolução, tempo experimental e razão sinal/ruído podem ser imaginadas na analogia do triângulo (\triangle) onde cada uma representa um vértice. Ao escolher dois fatores ótimos, o 'custo' cairá sobre a terceira, que apresentará problemas. Por exemplo, para ter boa razão s/r com boa resolução, demandará tempo experimental. Se escolhermos ter boa resolução num pequeno tempo experimental, teremos então baixa razão s/r . A terceira possibilidade é buscar boa razão s/r em curto tempo experimental, resultando em baixa resolução.

A técnica SSFP se encaixa no último caso, onde na busca por um curto tempo experimental com boa razão s/r , resultamos em sinais FID truncados e espectros com baixa resolução. Resolução é a capacidade de distinguir sinais com frequências muito próximas. A resolução pode ser limitada intrinsecamente pela sistema físico e/ou aparato dos detectores, mas também é frequentemente afetada pelos métodos numéricos utilizados no processamento dos dados. Na Transformada de Fourier discreta a resolução é limitada por $\delta\omega \approx \frac{1}{N\tau}$, onde N é o número de pontos e τ o espaçamento entre eles.

O tempo de aquisição dos sinais SSFP são da ordem de ms , de forma que devido ao longo tempo de relaxação dos núcleos – da ordem de segundos – os sinais adquiridos tipicamente apresentam pouco decaimento. Esse FID truncado é equivalente a multiplicarmos o sinal por uma função retangular, que na Transformada de Fourier leva a introdução de artefatos *sinc* ($\frac{\text{sen}(x)}{x}$) ao redor dos picos, Fig. 5.19. Esses artefatos sinc (batimentos) são gerados devido a limitação de resolução da DFT, e podem ser evitados aumentando os tempos de aquisição dos sinais ou então multiplicando o FID por uma função de apodização (LB). No caso da SSFP, em algumas situações a apodização consegue eliminar os batimentos, porém em espectros mais complexos, um elevado número de picos introduz sérias anomalias ao logo de todo espectro.

A resolução do espectro costuma ser melhorada utilizando o procedimento de *zero-filling*, que não resolvem o problema real, uma vez que isso apenas introduz *resolução digital*, com informação que já estava no sinal. O ganho de resolução obtido em outros métodos de processamento geralmente vêm da introdução de informação prévia a análise.

Nos métodos paramétricos tipo FDM e KBDM, é assumido que o sinal é composto de uma

soma de exponencias oscilatórias amortecidas. Em princípio, o KBDM necessita de apenas de 2 pontos complexos por pico lorentziano para resolver um espectro, onde no caso da Fig. 5.19 A) com 8 picos, no mínimo deveríamos adquirir 16 pontos complexos. Isso funciona muito bem com sinais simulados e sem ruído, porém em sinais reais o comportamento da resolução espectral com a presença de ruído ainda precisa ser melhor analisada.¹⁰⁴

Na Fig. 5.19 A) os dois dubletos na região central apresentam separação de 2,5 Hz. Em C) e D) usando $T_p = 100$ ms, temos que a SSFPdx e SSFPdxdt não apresentam resolução na separação desses dubletos. A separação dos dubletos em 2,5 Hz corresponde a um batimento no eixo dos tempos com frequência de período 0,4 s. Uma vez que nossa aquisição durou apenas 0,1 segundos, a informação desse dubleto provavelmente foi perdida na aquisição, de modo que a Transformada de Fourier não obteve resolução. Os outros picos estão espaçados de 14,2 Hz, que corresponde a frequência de período 0,07 s; sendo completamente resolvidos no sinais SSFP.

Para avaliar se a perda de resolução foi devido a ausência de um período do batimento na aquisição, a Fig. 5.19 E) apresenta o sinal SSFPdxdt adquirido com $T_p = 0,2$ s processado com a Transformada de Fourier, e F) processado o mesmo sinal com o KBDM, onde ainda não há resolução dos dubletos. Na Fig. 5.19 G) o sinal SSFPdxdt foi adquirido com $T_p = 0,4$ s, completando a aquisição de um período do batimento, e vemos que os dubletos se tornam visíveis tanto na Transforma de Fourier em G) quando no processamento pelo KBDM em H).

Esses resultados mostram que o processamento com o KBDM '*limpou*' o espectro, removendo ruído e melhorando a linha de base, porém não se apresentou mais eficiente que a Transformada de Fourier com função de apodização e *zero-filling* na obtenção de resolução espectral além do limite de resolução imposto na DFT.

Capítulo 6

Diagonalização Filtrada e Inversa de Laplace

Without computers, no modern NMR.

Richard R. Ernst

As técnicas de processamento digital de sinais tem importante papel na RMN moderna, sendo indispensáveis em inúmeras aplicações, como na obtenção dos espectros de frequências pela Transformada de Fourier, deconvolução de picos, eliminação de sinais espúrios ou solvente, aumento de resolução¹⁰⁵, ou ainda separação das componentes de decaimentos exponenciais pela Transformada Inversa de Laplace.¹⁰⁶

Neste capítulo descrevemos os trabalhos realizados com o Método da Diagonalização Filtrada (FDM) em sua versão denominada *Krylov Basis Diagonalization Method* (KBDM) e com a Transformada Inversa de Laplace (ILT). Iniciamos apresentando o desenvolvimento do KBDM para análise de sinais SSFP em alta resolução a fim de obter melhor qualidade espectral do sinais adquiridos, posteriormente apresentamos a versão modificada do algoritmo KBDM como uma via alternativa a Transformada Inversa de Laplace na construção de diagramas de distribuição de tempos de relaxação T_2 . Esses trabalhos foram realizados em parceria com o Prof. Dr. Cláudio José Magon, do Instituto de Física de São Carlos da USP.

6.1 KBDM para supressão das anomalias na SSFP

A descrição matemática do Método da Diagonalização Filtrada pode ser encontrada na dissertação de mestrado do autor⁹⁰ assim como os detalhes da versão KBDM no artigo⁵¹, sendo portanto omitidas nesta tese.

Os dois principais fatores para medir a *qualidade* de um espectro são a *resolução* e *sensibilidade* do mesmo. Resolução se refere a capacidade de distinguir componentes de frequências próximas, e sensibilidade é a capacidade de distinguir sinais dos ruídos, tipicamente pelo parâmetro da razão s/r .

O processamento de sinais SSFP com a Transformada de Fourier resulta em espectros com fortes batimentos e anomalias de fase e amplitude. Os batimentos laterais são causados devido ao forte truncamento dos sinais SSFP e as anomalias de fase e amplitude devido a presença da componente eco, como discutido no capítulo 5. Os batimentos podem ser facilmente suprimidos através da utilização de funções de apodização especiais como por exemplo a função *Traf*.⁵¹ Já as anomalias de fase e amplitude são geradas pela presença da componente eco nos sinais, de modo que inicialmente o processamento com métodos paramétricos foi proposto com o intuito de ao mesmo tempo remover os batimentos laterais e deconvoluir a componente eco dos sinais SSFP, para obter espectros com melhor qualidade.

No artigo⁵¹ apresentamos essa proposta processando sinais de ^{13}C de Brucina dissolvida em $\text{DMSO}-d_6$. Foram realizadas aquisição SSFP (sem alternância de fase), processadas pela KBDM e pela Transf. de Fourier, para comparação com os espectros com aquisição convencional (zgpg30).

A Fig. 6.1 apresenta a comparação entre o sinal FID de ^{13}C Brucina adquirido em A) com a sequência de pulsos convencional com tempo de aquisição 1,3 s e tempo de reciclo $t_r = 1$ s. Fig. 6.1 B) sinal adquirido com a SSFP com 100 ms de aquisição, $t_r = 10 \mu\text{s}$, resultando em 1242 pontos complexos. O FID SSFP apresenta as características já discutidas na seção 5.1 prevalecendo seu formato truncado com componentes decrescentes (FID) e crescentes (eco).

O processamento pelo KBDM gera um lista (*line list*) com os parâmetros $\{f_k, d_k, \theta_k, \gamma_k\}$ sendo a frequência, amplitude, fase e largura de cada componente k espectral. Através dessa lista de parâmetros podemos separar as componentes ecos do sinal, pois essas são caracte-

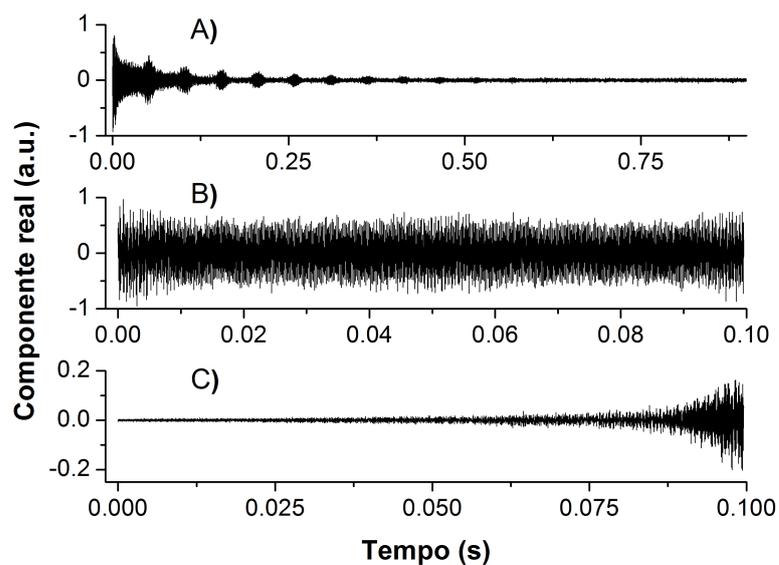


Figura 6.1- Componente real do FID obtido com a sequência de pulsos A) convencional (zgpg30) e B) SSFP com 100 ms de aquisição. Em C) apresentamos a componente eco retirada do sinal SSFP através do processamento com o KBDM.

Fonte: Elaborada pelo autor.

rizadas por apresentar exponenciais crescentes, ou seja γ_k negativo. Essa deconvolução da componente eco é apresentada na Fig. 6.1 C).

A Fig. 6.2 apresenta o espectro ^{13}C da Brucina obtido pela Transformada de Fourier do FID em Fig. 6.1 A). Além da visualização do espectro total entre 0 e 220 ppm, apresentamos duas regiões com forte densidade de picos expandidas. A primeira centrada em 30 ppm apresenta o pico do solvente $\text{DMSO-}d_6$ e a segunda entre 40 e 65 ppm uma região de alta densidade de picos da Brucina. Esse espectro padrão foi adquirido para ser base de comparação com os sinais adquiridos com a sequências de pulsos SSFP utilizando 100 ms, 50 ms e 25 ms no tempo de aquisição, e posteriormente processados com a Transformada de Fourier e com o KBDM.

Na Fig. 6.3 são apresentados os espectros adquiridos com a SSFP com tempo de aquisição de 100 ms, 50 ms e 25 ms processados com a Transformada de Fourier (à esquerda) e pelo KBDM (à direita) nas duas regiões de alta concentração de picos. A Transformada de Fourier foi utilizada com uma função de apodização *Traf (10)* e *zero-filling* de 32768 pontos. Na coluna à esquerda vemos que os espectros processados com a TF com função *Traf* removeu parte das anomalias de truncamento, porém com baixa resolução e anomalias na amplitude.

Os espectros Fig. 6.3 a'), b') e c') apresentam os mesmos sinais adquiridos respectivamente

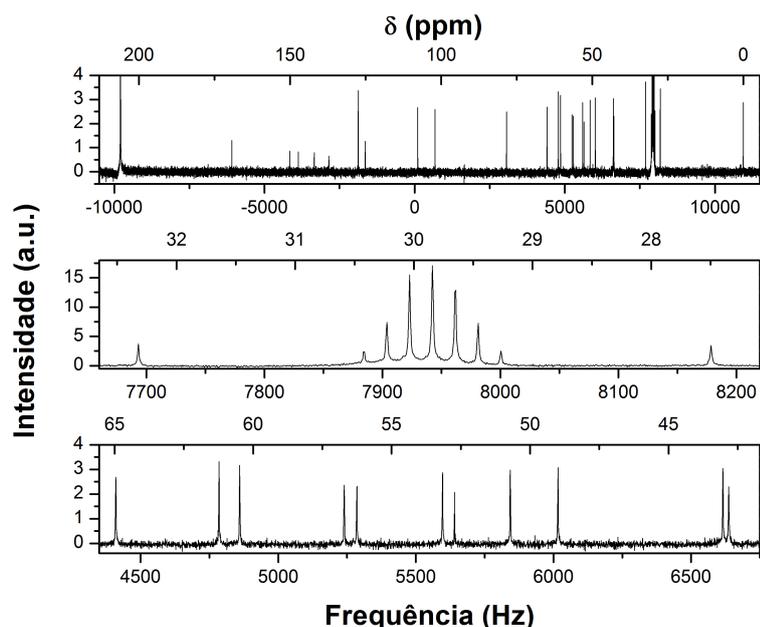


Figura 6.2- Componente absorptivo do espectro de Fourier de ^{13}C da Brucina/ $\text{DMSO-}d_6$ adquirida com a sequência de pulsos convencional (zgpg30) e tempo total de experimento de 90 minutos.

Fonte: Elaborada pelo autor.

com a SSFP de 100 ms, 50 ms, 25 ms e processados com o KBDM. Em geral, os espectros KBDM reproduziram muito bem o espectro apresentado na Fig. 6.2, com resolução suficiente para resolver os 23 carbonos da Brucina. Até mesmo o par de picos em 43 ppm foi resolvido. Entretanto, a intensidade dos picos não foi corretamente reproduzida, devido a natureza da interação FID e eco nos sinais SSFP.

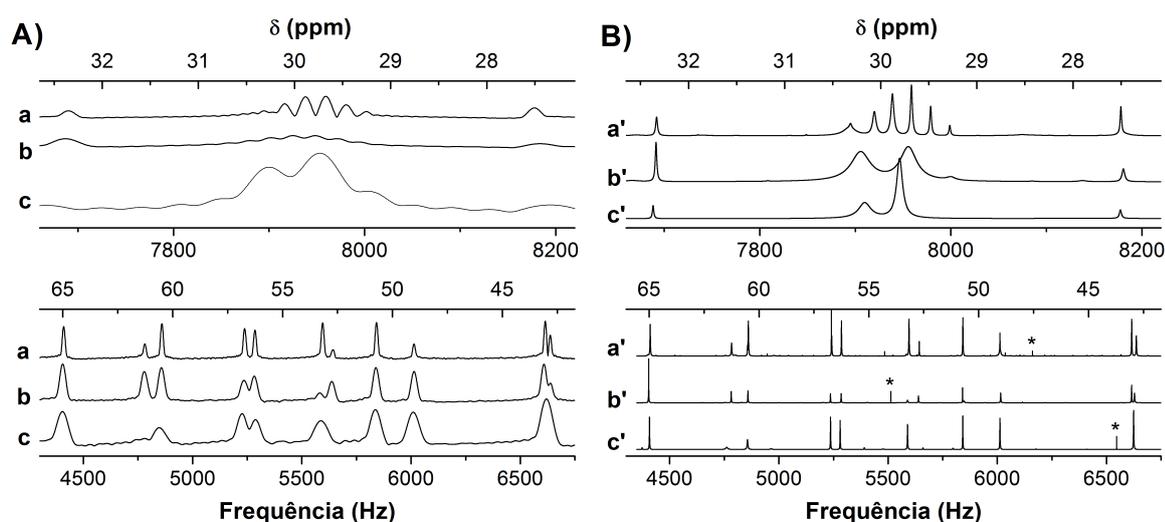


Figura 6.3- Espectros de ^{13}C Brucina adquiridos com SSFP com tempos de aquisição de a) 100 ms, b) 50 ms e c) 25 ms. Em A) apresentamos o espectro gerado pelo processamento com a Transformada de Fourier com função TraF expandindo duas regiões do espectro. Em B) comparamos os espectros gerados pelo processamento do mesmo sinal SSFP com o método KBDM.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Como esperado, o processamento pelo KBDM removeu os batimentos e anomalias de fase. Boa resolução foi encontrada para as aquisições SSFP com 100 ms e 50 ms, enquanto 25 ms não resolveu uma série de picos com deslocamentos químicos próximos ao longo do espectro. Na expansão a')-c') do solvente na Fig. 6.3 nota-se que foram resolvidos 6 picos, ao invés dos 7 determinados na FT da aquisição padrão. Isso mostra que o KBDM obteve resolução superior a FT, porém não foi capaz de promover completa resolução nessa situação. Os asteriscos (*) marcados em Fig. 6.3 indicam picos espúrios do processamento pelo KBDM, pois ao reprocessar o sinal com pequena variação nos parâmetros de entrada, esses picos não são reproduzidos.

Por fim, esses resultados mostram a eficiência do KBDM em processar sinais de ^{13}C SSFP. Esses resultados e mais detalhes são descritos com detalhes no artigo.⁵¹

SSFP com alternância de fase

Na primeira etapa desse estudo vimos que o processamento com o KBDM consegue deconvoluir a componente eco nos sinais SSFP, entretanto, isso não garantiu a completa eliminação dos efeitos adversos observados na SSFP. A segunda estratégia elaborada para esse problema é suprimir a componente eco durante a aquisição dos sinais SSFP e então processá-lo com o KBDM.

Os métodos desenvolvidos para supressão das componentes ecos na SSFP foram descritos no capítulo 5 e são baseados em sequências SSFP com esquemas de alternância ou incremento de fase. Assim, nesta seção apresentaremos sinais adquiridos com as sequências SSFPdx e SSFPdxdt e comparamos seu processamento com o KBDM e a Transformada de Fourier.

A Fig. 6.4 apresenta a comparação dos espectros de ^{13}C da Brucina/DMSO- d_6 adquirida com a SSFP sem alternância de fase, processado com a Transformada de Fourier e com o KBDM. Nesta situação, a interação destrutiva entre as componentes FID e eco resultam na supressão na região central do espectro mostrado, de modo que mesmo com a deconvolução pelo processamento com o KBDM, o espectro resultante não apresenta todos os picos. Esse resultado evidencia a necessidade de se estabelecer métodos que suprimam o sinal eco durante a aquisição do sinal SSFP.

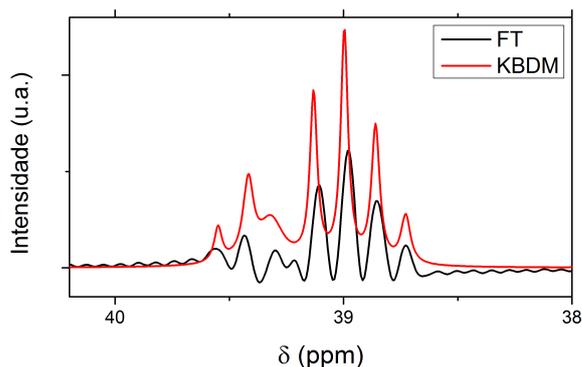


Figura 6.4- Sinais ^{13}C SSFP sem alternância de fase da o solvente $\text{DMSO-}d_6$, processados com a Transformada de Fourier e com o KBDM.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Na Fig. 6.5 apresentamos espectros de ^{13}C da Brucina/ $\text{DMSO-}d_6$ adquirida com a SSFPdx com 8 blocos de aquisição, processados com a Transformada de Fourier e com o KBDM. Temos agora que em ambos os processamentos, o espectro se apresenta completo, uma vez que a interação destrutiva entre FID e eco foi resolvida no processo de aquisição dos sinais SSFP. Vale destacar ainda que com o KBDM anomalias de fase e amplitude são reduzidas, além da eliminação de ruídos da linha de base.

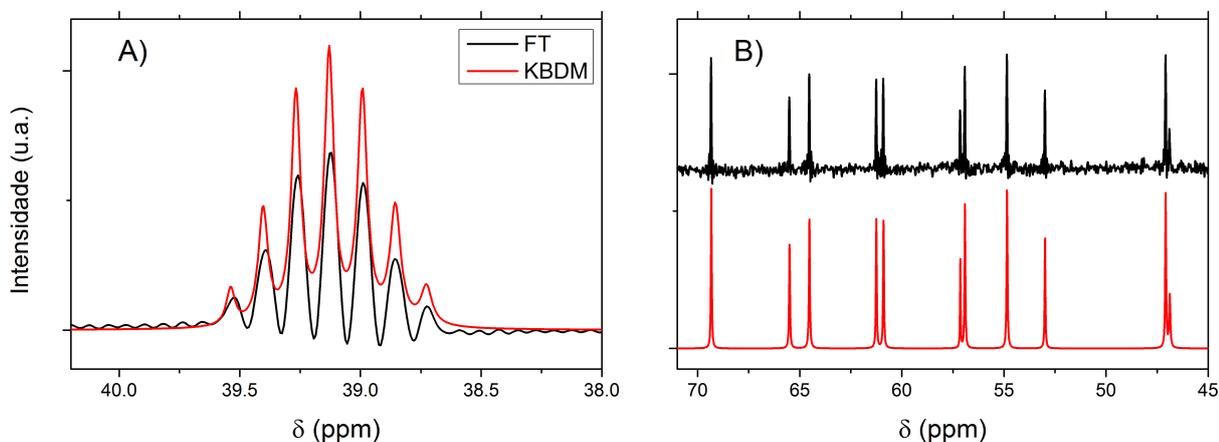


Figura 6.5- Regiões do espectros de ^{13}C SSFPdx com 8 blocos de aquisição da amostra Brucina/ $\text{DMSO-}d_6$, processados com a Transformada de Fourier e com o KBDM.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A segunda técnica aplicada foi a SSFPdxdt, com incremento não-linear de fase. Na Fig. 6.6 apresentamos regiões do espectro da Brucina/ $\text{DMSO-}d_6$, adquirido agora com $T_p = 200$ ms e com incremento de fase $\pi/256$. Tanto a Transformada de Fourier quando o KBDM resolvem bem esse espectro, com a vantagem no KBDM de melhor ajuste de fase dos picos e 'limpar' os pequenos ruídos na linha de base do espectro.

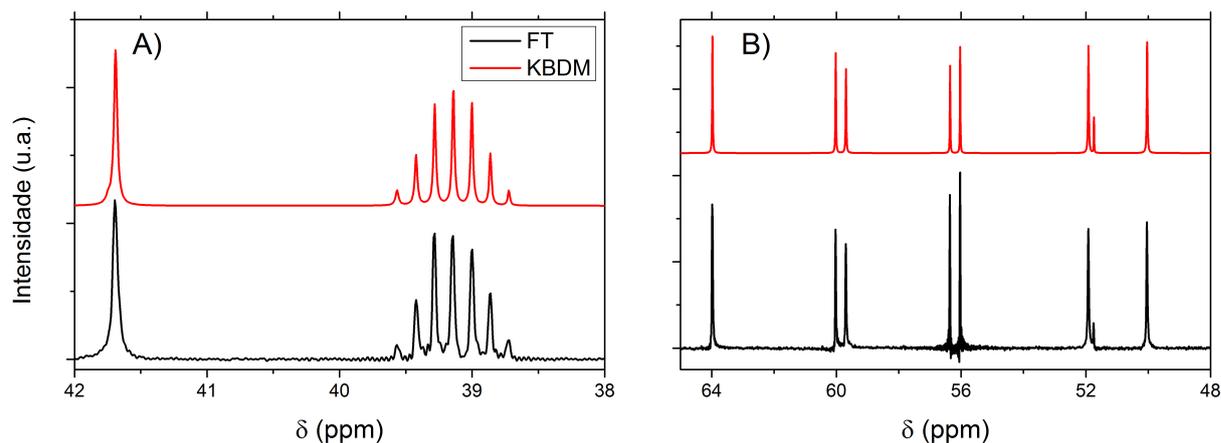


Figura 6.6- Regiões do espectros de ^{13}C SSFPdxdt com incremento $\pi/256$ da amostra Brucina/DMSO- d_6 com $T_p = 200$ ms, processados com a Transformada de Fourier e com o KBDM.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Desse modo, unindo as aquisições com as sequências *SSFPdx-n8* ou *SSFPdxdt* com o processamento do sinal através do KBDM ou FDM, a supressão espectral é evitada pelo novo esquema de aquisição, e os batimentos sinc e anomalias de fase observados na Transformada de Fourier são corrigidas pelos KBDM, além de melhorar a razão s/r dos espectros.

6.2 Distribuição de tempos de relaxação

Medidas de RMN dos tempos de relaxação (T_1 e T_2) e coeficiente de difusão (D) são ferramentas poderosas para estudo dos líquidos localizados no interior de meios porosos. Nesse contexto, a RMN vem sendo intensivamente utilizada em estudos de ciência básica e aplicada, como em áreas da engenharia e química, na indústria de alimentos (*Food Analysis*), ciência dos materiais e no setor petrolífero (*Oil Science*).⁸⁴

Um objetivo comum na análise experimental de dados em experimentos de baixa resolução é a determinação dos tempos de relaxação ou de coeficiente de difusão por métodos de *fitting* exponencial, que nos casos de sinais ruidosos, consiste em um problema matemático *mal-posto*, não possuindo solução única.^{89,107}

Em situações com uma ou duas componentes é comum a determinação através de métodos de *fitting* mono ou bi-exponencial, porém em sistemas mais complexos é necessária a utilização de métodos numéricos da Transformada Inversa de Laplace, determinando assim uma *distribuição* de tempos de relaxação. A Inversa de Laplace é principalmente utilizada na determinação

da distribuição de tempos de relaxação T_2 de experimentos CPMG, que através da utilização de métodos de regularização, vínculos são introduzidos forçando uma solução para um determinado parâmetro α .¹⁰⁷ A Fig. 6.7 apresenta um esquema do emprego da Transformada Inversa de Laplace em um sinal CPMG composto por uma soma de decaimentos exponenciais.

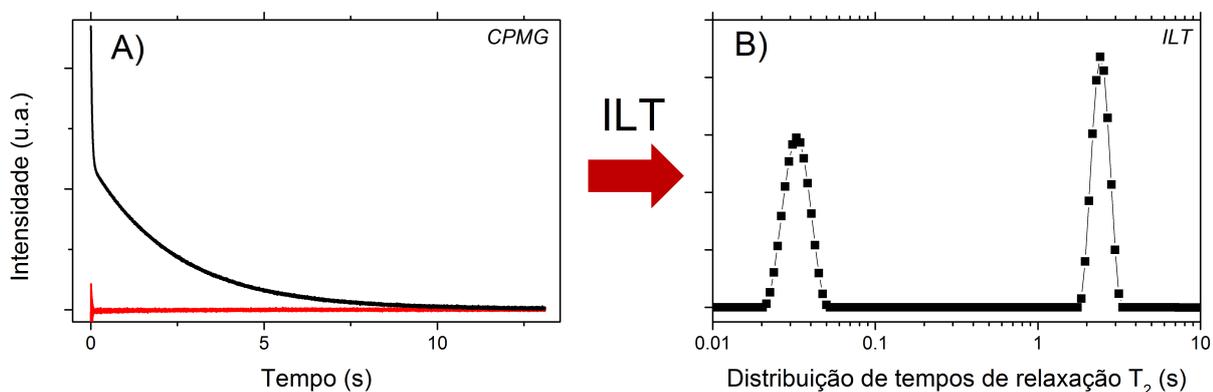


Figura 6.7- Um sinal composto pela soma de decaimentos exponenciais é um problema matemático *mal-posto*, pois mais de uma solução é possível. A Transformada Inversa de Laplace em conjunto com métodos de regularização, como o SVD e *Tikhonov*, forçam uma solução de acordo com um parâmetro α escolhido, resultando na distribuição de tempos como em B).

Fonte: Elaborada pelo autor.

Um ponto crítico comum na maioria dos métodos de regularização da inversão de Laplace é a resolução espectral obtida. Por exemplo, dado um pico único na distribuição, a largura de linha representa a descrição física do experimento ou é uma característica da regularização realizada? Outra pergunta relacionada é: o quão distante dois picos devem estar de modo a serem bem resolvidos? Essas questões são exploradas em diversos artigos recentes, que introduzem diversas formas de regularização¹⁰⁷, buscam calcular a otimização do parâmetro α e mostram que a resolução é fortemente dependente da razão s/r , dentre outros parâmetros experimentais. Os métodos de regularização utilizados nesta tese são a regularização de *Tikhonov*⁹¹ e Decomposição de Valores Singulares (*Singular Values Decomposition - SVD*).⁸⁹

Nesta seção, apresentamos o desenvolvimento de um método alternativo a Transformada Inversa de Laplace, baseada no Método da Diagonalização Filtrada, focando em sua utilização na determinação da distribuição de tempos de relaxação T_2 oriundos de experimentos CPMG. Resultados com soluções aquosas de $CuSO_4$, óleos, alimentos, cerâmicas e rochas mostram que é possível obter resultados compatíveis aos métodos da Transformada Inversa de Laplace. Esses estudos foram realizados em conjunto com o Prof. Dr. Cláudio J. Magon, e o aluno de

doutorado E.T. Montrazi orientado do Prof. Dr. Tito J. Bonagamba do Instituto de Física de São Carlos, USP.

De modo a avaliar o método proposto, experimentos CPMG foram processados e extensivamente comparado com o algoritmo mundialmente popularizado de Inversão de Laplace *non-negative least-squares* (NNLS)⁸⁹, com regularização de Tikhonov e SVD. Na primeira seção apresentamos o algoritmo da ILT-NNLS implementado em *Matlab* e na seção seguinte introduzimos a análise exponencial com o KBDM e comparação dos resultados.

6.2.1 Transformada Inversa de Laplace

Historicamente o primeiro método numérico que resolveu Transformada Inversa de Laplace satisfatoriamente, foi o algoritmo CONTIN, no começo da década de 80.¹⁰ Posteriormente, diversos algoritmos e métodos de regularização foram propostos, entre os mais famosos podemos citar o *non-negative least-squares* (NNLS) e o método de Butler-Reeds-Dawson (BRD), com a introdução de métodos rápidos de processamento na Laplace bi-dimensional.^{82,83}

Transformada Inversa de Laplace são métodos numéricos muito utilizados na determinação da distribuição de tempos de relaxação ou coeficiente de difusão na RMN.^{89,107} Um típico experimento de relaxação resulta em sinais que decaem no tempo, como por exemplo, sinais de CPMG de líquidos geram um decaimento exponencial, onde c é o sinal experimental, t é período de tempo do sinal adquirido e T_2 a constante de relaxação. Para uma amostra composta por vários tempos de relaxação

$$c(t) = \sum_k c_k(0) \exp(-t/T_{2,k}) \quad (6.2.1)$$

onde k denota o número de componentes presente na amostra e $T_{2,k}$ a constante T_2 da k -ésima componente. Assumindo a existência de uma distribuição contínua de tempos de relaxação, podemos escrever o sinal como sendo a integral

$$c(t) = \int g(T_2) \exp(-t/T_2) dT_2 \quad (6.2.2)$$

onde a função $g(T_2)$ representa a distribuição dos tempos T_2 , fornecendo as amplitudes de

cada componente infinitesimal dT_2 . O propósito da Transformada Inversa de Laplace é obter a distribuição de amplitudes $g(T_2)$, a partir do dado experimental $c(t)$.

Para um sinal CPMG experimental, Fig. 6.7, um conjunto discreto de dados n é adquirido no intervalo de tempo t , com a presença do ruído experimental (ϵ_n)

$$c(t) = \sum_{j=1}^m g(T_{2,j})K(t_n, T_{2,j}) + \epsilon_n \quad (6.2.3)$$

onde K é o núcleo (*kernel*) dessa somatória. Para os estudos aqui apresentados definimos nosso kernel como sendo composto por exponenciais decrescente. No caso de decaimentos exponenciais

$$K = \begin{pmatrix} e^{-t_1/T_1} & e^{-t_1/T_2} & \dots & e^{-t_1/T_m} \\ e^{-t_2/T_1} & e^{-t_2/T_2} & \dots & e^{-t_2/T_m} \\ \vdots & & \ddots & \vdots \\ e^{-t_n/T_1} & e^{-t_n/T_2} & \dots & e^{-t_n/T_m} \end{pmatrix} \quad (6.2.4)$$

com dimensão $n \times m$ onde n é a dimensão do vetor de dados CPMG e m a dimensão escolhida para o espectro de distribuição T_2 resultante.

A inversão desse problema é obtida através da minimização dos erros quadráticos, dada por

$$\chi^2 = \|c(t) - F(t)\|^2 \quad (6.2.5)$$

onde $F(t)$ é a função que melhor descreve os dados experimentais. Esse problema de minimização não é trivial, pois se trata de um problema matemático *mal-posto*, admitindo mais de uma solução.

Regularização

Os métodos de regularização são baseados na ideia de forçar uma solução da inversão estabelecendo pressupostos da solução esperada. Assim, em experimentos em meios porosos, fisicamente esperamos obter uma distribuição contínua de distribuição de tempos de relaxação, sem a existência de picos delta, pontos descontínuos ou valores negativos na distribuição.⁸⁹

Essa ideia de distribuição contínua de tempos pode ser imposta com a regularização de

Tikhonov^{89,91}, minimizando a função

$$\chi^2 = \{ \|c(t) - F(t)\|^2 + \alpha \|\vec{g}\|^2 \} \quad (6.2.6)$$

onde o termo acrescentado representa a penalização imposta com vínculo de intensidade α . Essa penalização pode ser construída de diversas formas, estabelecendo uma ligação entre as componentes g_i da função.

Além da suavização da distribuição com o termo α , também impomos a determinação de componentes não-negativas e valores com amplitude nula nas bordas do espectro de distribuição T_2 . Assim as distribuições obtidas se tornam mais estáveis e contínuas e o termo α é responsável pela suavização da solução. A escolha do termo de regularização α é subjetiva e diversos métodos se propõe a sua otimização, todas com ótimo ajuste de *fitting* do decaimento.

Para fins de comparação com método do KBDM, foi desenvolvido um pacote no *Matlab* – Apêndice 8 – que resolve a Transformada Inversa de Laplace pelo método mundialmente utilizado *non-negative least-squares* (ILT-NNLS) com regularização de *Tikhonov* e Decomposição de Valores Singulares (SVD). O algoritmo foi desenvolvido seguindo de perto o descrito na referência.⁸⁹

6.2.2 Análise exponencial via KBDM

O Método da Diagonalização Filtrada é um método numérico introduzido em 1995 na literatura por Wall e Neuhauser¹⁰⁸, onde mostraram que com apenas a função de correlação temporal $c(t)$ é possível calcular os autovalores e autovetores de uma pequena faixa de energia de um sistema quântico de grande dimensão. Essa formulação do método é extremamente adequada para a análise espectral de sinais temporais, entretanto sua implementação numérica inicial foi muito ineficiente e permaneceu apenas como uma curiosidade interessante.

Em 1998 Mandelshtam estendeu o método utilizando um filtro retangular¹⁰⁹, onde finalmente conseguiu-se convergência, velocidade e confiabilidade e introduziu-se o nome *Filter Diagonalization Method* (FDM). O FDM passou a ser explorado em diversas áreas da Física

e Química onde a inversão harmônica é necessária. Em particular, o FDM começou a ser utilizado para RMN passando a ser uma das mais interessantes aplicações do método. Uma excelente descrição do algoritmo do FDM foi detalhada num artigo de revisão por Mandelshtam em 2001¹¹⁰, onde cita os principais trabalhos desenvolvidos na época e dá ênfase às aplicações do FDM na área da Ressonância Magnética Nuclear.

Uma versão reduzida do FDM é o KBDM (*Krylov Basis Diagonalization Method*).⁵¹ Em essência ambos os métodos resultam nos mesmos resultados, entretanto o FDM possui uma série de parâmetros que devem ser ajustados por um espectroscopista especializado. Visando retirar essa dependência do operador, nosso grupo vem desenvolvendo trabalhos também com o KBDM, que não possui esses parâmetros de processamento, mas é um *Black Box*, retornando o mesmo resultado independente do operador. A desvantagem do KBDM se estabelece para sinais muito longos, onde o tempo de execução da rotina pode tornar a análise inviável.

Os primeiros estudos no Brasil com o FDM foram realizados pelo Prof. Dr. Cláudio J. Magon, do Instituto de Física de São Carlos - USP, sendo inicialmente utilizado para análises de sinais na Ressonância Paramagnética Eletrônica EPR. Posteriormente diversas versões foram implementadas para análises de sinais espectrais de RMN em alta resolução, como o método *FDM-Multi Scale*, com regularização de *Tikhonov* (FDM2K) e Decomposição Valores Singulares (SVD).⁹⁰

Dentro desse contexto, surgiu a ideia da utilização do FDM e/ou do KBDM para análise de sinais de CPMG de RMN e baixa resolução. O KBDM é um método numérico que extrai os parâmetros de um sinal temporal composto por somatórias de exponenciais oscilatórias amortecidas

$$c_n = c(t_n) = \sum_{k=0}^{K-1} d_k e^{in\omega_k\tau} + \epsilon_n \quad (6.2.7)$$

onde $t_n = n\tau$, com $n = 0, 1, \dots, N-1$, com amplitudes complexas $d_k = |d_k|e^{i\theta_k}$ e frequências complexas $\omega_k = 2\pi f_k + i\gamma_k$, onde θ_k são as fases γ_k as constante de amortecimento (com $T_{2,k} = 1/\gamma_k$), ϵ_n é o ruído experimental complexo e τ o tempo entre pontos.

Esses parâmetros $\{|d_k|, \theta_k, f_k, \gamma_k\}$ carregam a informação física do sinal estudado e sua avaliação a partir dos dados experimentais é um problema matemático fundamental conhecido como Inversão Harmônica (*Harmonic Inversion Problem* - HIP). Esse problema é não linear e

pode ser convertido num problema de autovalores generalizado (*General Eigenvalue Problem* - GEP) por pura álgebra linear.⁹⁰

$$U^{(1)}B_k = \mu_k U^{(0)}B_k \quad (6.2.8)$$

Resolvida essa equação de autovalores generalizada, a lista de parâmetros $\{|d_k|, f_k, \theta_k, \gamma_k\}$ é determinada, onde os autovalores $\{\mu_k\}$ dessa equação fornecem as frequências e constantes de amortecimento $(2\pi f_k + i\gamma_k)$ e os autovetores $\{B_k\}$ as amplitudes e fase do sinal $|d_k|e^{i\theta_k}$, através das relações

$$\begin{cases} \mu_k = e^{i\tau\omega_k} \\ \sqrt{d_k} = B_k^T C \end{cases} \quad (6.2.9)$$

onde $B_i^T U^0 B_j = \delta_{ij}$ e o vetor $C = (c_0, c_1, \dots, c_{K-1})^T$.

A construção das matrizes $U^{(0)}$ e $U^{(1)}$ são feitas diretamente com os dados do sinal experimental $c(t)$ e dependem do método a ser utilizado. No KBDM as matrizes são construídas da forma $[U^p]_{i,j} = c_{i+j+p}$, com dimensão $m \times m$ onde $m = n/2$.

$$U^0 = \begin{pmatrix} c_0 & c_1 & \cdots & c_{m-1} \\ c_1 & c_2 & \cdots & c_m \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ c_{m-1} & c_m & \cdots & c_{2m-2} \end{pmatrix}; \quad U^1 = \begin{pmatrix} c_1 & c_2 & \cdots & c_m \\ c_2 & c_3 & \cdots & c_{m+1} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ c_m & c_{m+1} & \cdots & c_{2m-1} \end{pmatrix} \quad (6.2.10)$$

Os sinais adquiridos com a sequência de pulsos CPMG resultam numa somatória de decaimentos exponenciais de frequência nula. A análise das exponenciais presentes nesse decaimento através do KBDM gera uma lista de parâmetros com diversos valores discretos de $|d_k|, f_k, \theta_k, \gamma_k$, onde o tempo de relaxação T_2 , são dados por

$$T_{2,k} = \frac{1}{\pi\gamma_k} \quad (6.2.11)$$

com suas respectivas amplitudes d_k . Esse procedimento retorna uma distribuição discreta de tempos de relaxação, como apresentado na Fig. 6.11. De modo a gerarmos a distribuição de tempos T_2 , implementamos o KBDM com o método de *pseudo-noise averaging*, que intro-

duz um parâmetro de ruído branco denominado (PNA), calculado como uma porcentagem, tipicamente 2%, do RMS (*root mean square*) do ruído do sinal CPMG.

Através da introdução do parâmetro PNA no sinal CPMG original e realização de um número suficiente de médias computacionais, o KBDM nos retorna uma distribuição comportada de tempos de relaxação T_2 , como explicado no esquema Fig. 6.11.

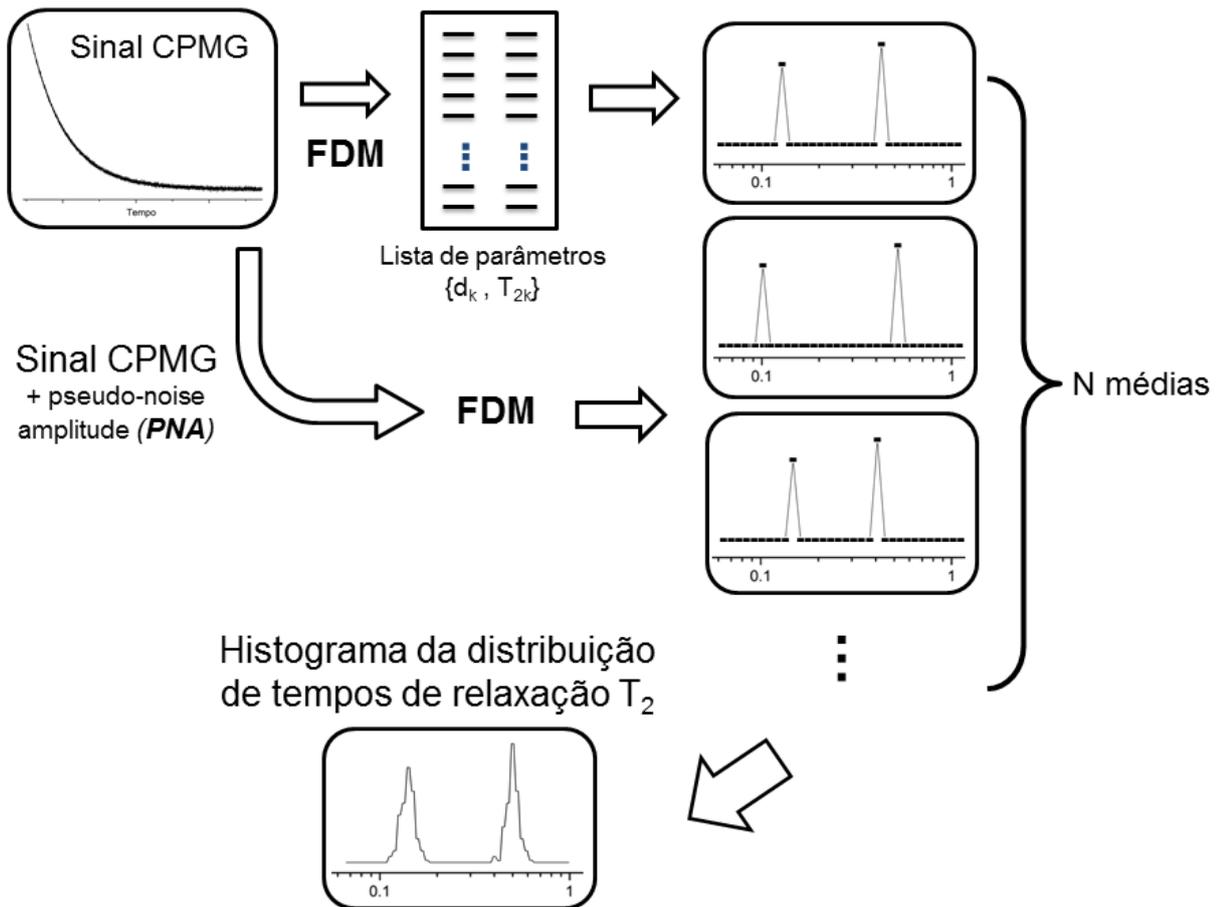


Figura 6.8- Esquema do método KBDM para obtenção de distribuição de tempos de relaxação. Através da introdução do ruído branco (PNA) no sinal CPMG, é realizada média sobre os cálculos do KBDM, resultando na distribuição das possíveis soluções do sistema, ou seja, num histograma da distribuição dos tempos de relaxação T_2 .

Fonte: Elaborada pelo autor.

Para efetiva demonstração da funcionalidade dessa versão do KBDM como método para obtenção de curvas de distribuição T_2 analisamos uma série de amostras bem conhecidas, e os resultados são comparados com as distribuições obtidas com método mundialmente estabelecido da Inversão de Laplace com regularização de *Tikhonov* e SVD.⁸⁹

Análise exponencial

O primeiro estudo realizado foi da análise da influência dos diferentes parâmetros experimentais e computacionais na determinação dos histogramas de tempos de relaxação T_2 . Para isso foram utilizadas as medidas realizadas com a cerâmica de alumina, pois é uma cerâmica bem conhecida e caracterizada por intrusão de mercúrio e raio-x. Foi analisado o comportamento perante o número de médias experimentais, número de interações do código e parâmetro de regularização.

Iniciamos apresentando uma visualização da lista de parâmetros (*line list*) calculadas pelo KBDM a partir de um sinal CPMG da cerâmica de alumina. A Fig. 6.9 apresenta a amplitude das componentes $|d_k|$ em função da frequência f_k . Sabemos que o sinal CPMG é composto por uma somatória de decaimento exponenciais de frequência nula, logo essa visualização da lista de parâmetros obtidas torna evidente as componentes espúrias e as principais do ajuste.

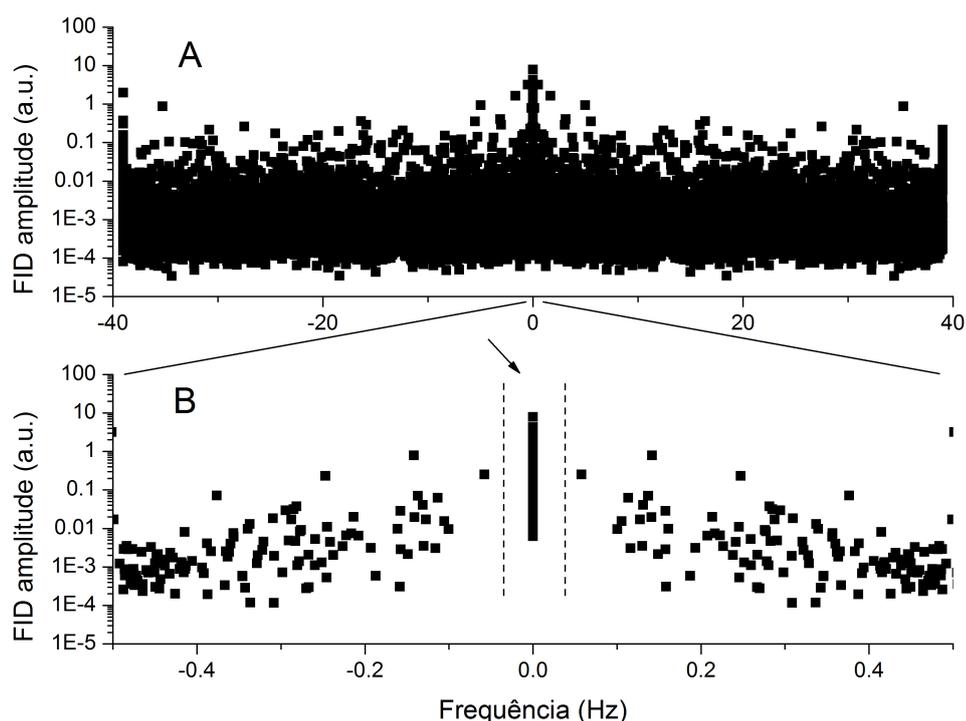


Figura 6.9- Visualização da lista de parâmetros obtida na análise espectral com o KBDM do sinal CPMG da cerâmica de alumina. Em A) temos a visualização completa da faixa de frequência e em B) a região próxima de zero expandida. Uma vez que estamos parametrizando um sinal composto por uma soma de exponenciais com frequência nula, apenas as componentes selecionadas em B) já retornam um ótimo ajuste do sinal experimental. Os demais pontos são gerados no processo de *fitting* devido o ruído presente no sinal. O processamento KBDM foi realizado com PNA 2% e 100 médias computacionais.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Apenas os picos na posição de frequência nula representam componentes reais do sinal CPMG, sendo que os demais pontos surgem devido ao ruído experimental. Isso é confirmado com a reconstrução do sinal CPMG a partir apenas das componentes selecionadas, que geram um sinal reconstruído com ajuste excelente ao sinal experimental.

O próximo passo é apresentar a influência do ruído experimental presente no sinal CPMG no processamento pelo KBDM. Para isso, foram adquiridos os sinais com 2, 8, 32 e 128 médias da cerâmica de alumina. A distribuição de T_2 obtida com o KBDM é apresentada na Fig. 6.10 (esquerda), onde foram realizadas 100 médias computacionais e utilizado PNA de 2%. A direita é apresentada as respectivas distribuições de Laplace obtidas com $\alpha = 10$ e 100 pontos.

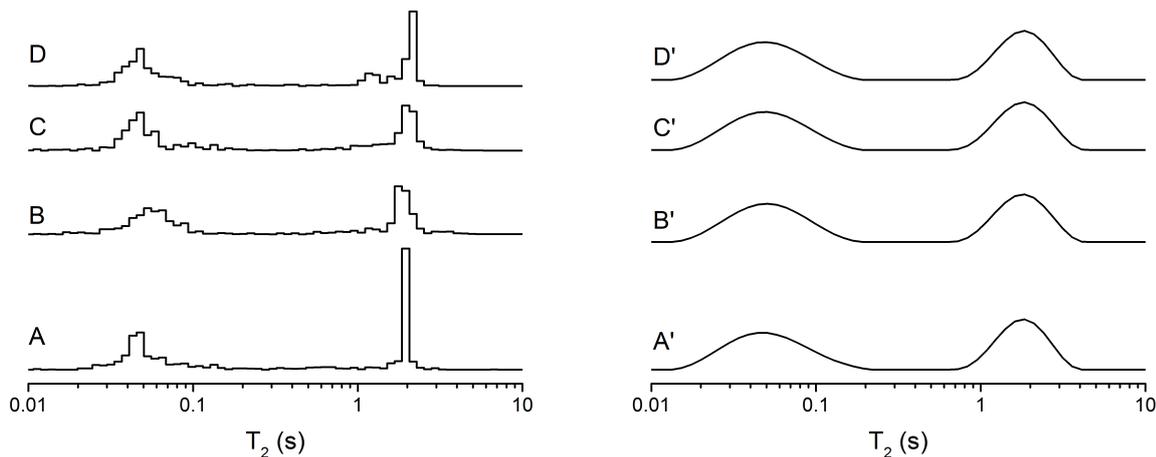


Figura 6.10- Comparação da distribuição de T_2 através do método do KBDM (esquerda) e do método da Inversão de Laplace (direita) em função do número de médias experimentais do sinal CPMG das cerâmicas de alumina, com A) 2, B) 8, C) 32 e D) 128 médias. As distribuições por KBDM foram calculadas com 100 médias computacionais e PNA de 2%. As distribuições de Laplace foram calculadas com $\alpha = 10$ e 100 pontos.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Os sinais obtidos com apenas duas médias experimentais foram suficientes na determinação das distribuições e a influência do número de médias apresenta-se como mínima, onde apenas nota-se que tempos de relaxação menores sofrem uma perda de definição conforme menor a relação s/r do sinal.

O número de médias computacionais, ou interações, do processamento com o KBDM também altera o resultado obtido. A Fig. 6.11 apresenta as distribuições obtidas com 4, 16, 64 e 256 médias computacional. Como esperado, aumentando-se o número de médias a distribuição dos picos se torna mais contínua. Diversos testes foram realizados para mostrar

que na faixa de trabalho de 100 médias, distribuições com resolução satisfatórias são obtidas.

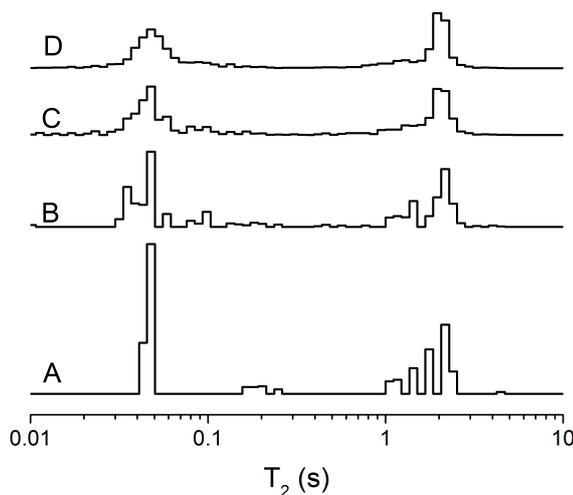


Figura 6.11- Comparação das distribuições T_2 obtidas pelo KBDM, em função do número de médias computacionais realizada, A) 4, B) 16, C) 64 e D) 256. Todas as distribuições foram calculadas com PNA = 2% e com o a sinal experimental obtido com 32 *scans* da cerâmica de alumina.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Por fim, a Fig. 6.12 mostra que a influência do valor utilizado na regularização (PNA) na determinação das distribuições apresenta-se com característica semelhante ao parâmetro α da Inversão de Laplace. Nota-se na Fig. 6.12 A) que para PNA nulo, o resultado obtido corresponde a uma distribuição discreta de T_2 , com forte vínculo com o resultado obtido pela Laplace com valores baixo de $\alpha = 10^{-3}$. Conforme maior a porcentagem do parâmetro PNA, a distribuição começa a dispersar pelo espectro, assim como observado em análises de Inversão de Laplace com α maiores.

A comparação apresentada na Fig. 6.12 mostra que o comportamento geral dos dois métodos é semelhante, onde parâmetros de regularização baixos resultam em componentes semelhantes, e para parâmetros altos as distribuições tornam-se muito largas. Desse modo, a escolha dos parâmetros de regularização PNA e α devem ser sempre otimizados, porém ainda dependem da intuição física do experimento realizado.

Resolução

Outro aspecto importante a ser explorado é a resolução dos picos das distribuições. Para estudar essa característica sinais CPMG dos *phantoms* construídos com água dopada com $CuSO_4$ (S1-S12) foram adquiridas, colocando as amostras duas a duas no magneto (S1+S12),

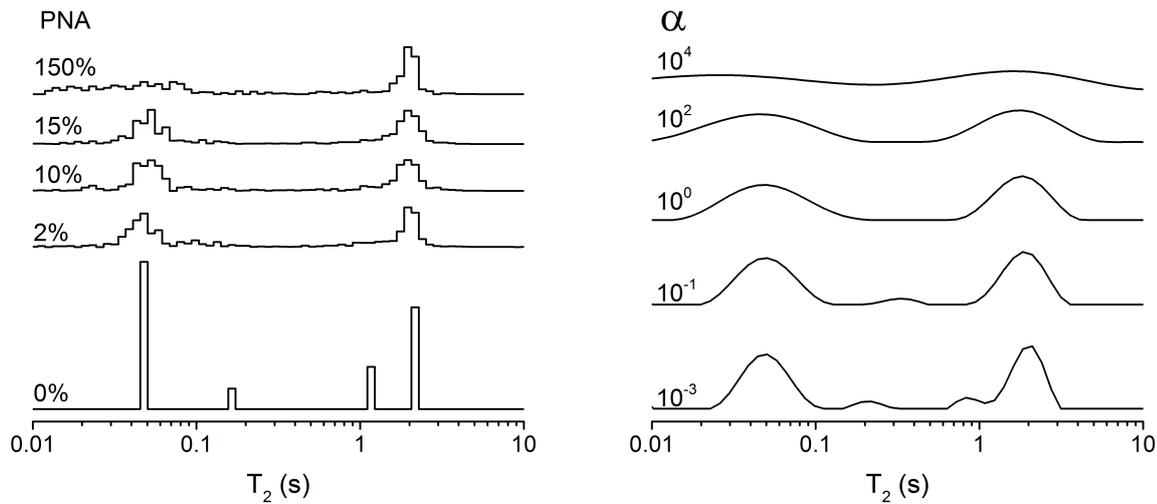


Figura 6.12- Comparação da distribuição de T_2 pelo método do KBDM (esquerda) e Inversão de Laplace (direita) calculada em função do parâmetro de regularização (PNA) no caso do FDM com 0, 2%, 10%, 15% e E) 150%. Para a Inversão de Laplace foi calculado em função do parâmetro de regularização α A') 0,001, B') 0,1, C') 1, D') 100 e E') 10.000, todos com 200 pontos.

Fonte: Elaborada pelo autor.

(S2+S12) até (S11+S12). A Fig. 6.13 apresenta uma comparação da distribuição obtida com a inversão de Laplace e pelo KBDM.

Na Fig. 6.13 A) é apresentada a comparação da distribuição de tempos de relaxação T_2 obtidos com a Inversa de Laplace (preto) e pelo KBDM (vermelho). Uma vez que os sinais CPMG foram adquiridos com as soluções aquosas em conjunto duas a duas, a primeira curva na parte de baixo foi obtida do conjunto (S1+S12) com constantes de tempos $T_{2,S1} = 0,015$ s e $T_{2,S12} = 2,42$ s, a segunda curva acima é o conjunto (S2+S12), e assim continuamente, até a curva superior do gráfico formada pelo conjunto (S11+S12) que apresenta os dois picos muito próximos em $T_{2,S11} = 2,1$ s e $T_{2,S12} = 2,42$ s.

Sinais CPMG dessas mesmas soluções foram adquiridas e analisadas separadamente e o *fitting* mono-exponencial realizado. Os valores de T_2 obtidos são apresentados na Tabela 6.1.

Tabela 6.1- Tempos de relaxação T_2 de cada solução.

Solução	S_1	S_2	S_3	S_4	S_5	S_6	S_7	S_8	S_9	S_{10}	S_{11}	S_{12}
T_2 (s)	0,015	0,032	0,061	0,126	0,24	0,44	0,74	1,0	1,16	1,62	2,10	2,42

Fonte: Elaborada pelo autor.

Note que na Fig. 6.13 A) as distribuições obtidas pelo KBDM apresentam picos mais estreitos, centrados na distribuição obtida pela Inversa de Laplace. Para os três conjuntos com

picos mais próximos (S9+S12), (S10+S12) e (S11+S12), os picos apresentam-se sobrepostos na Inversa de Laplace, onde foi utilizado $\alpha = 0,1$. Na Fig. 6.13 B) apresentamos novamente o conjunto (S9+S12), (S10+S12) e (S11+S12), porém agora com a Inversa de Laplace processada com α reduzido (0,0001) necessário para separar os picos (preto). Dependendo do α utilizado e da região escolhida a solução da inversa de Laplace é parcialmente estável, retornando picos dentro da região previamente obtida com α maior.

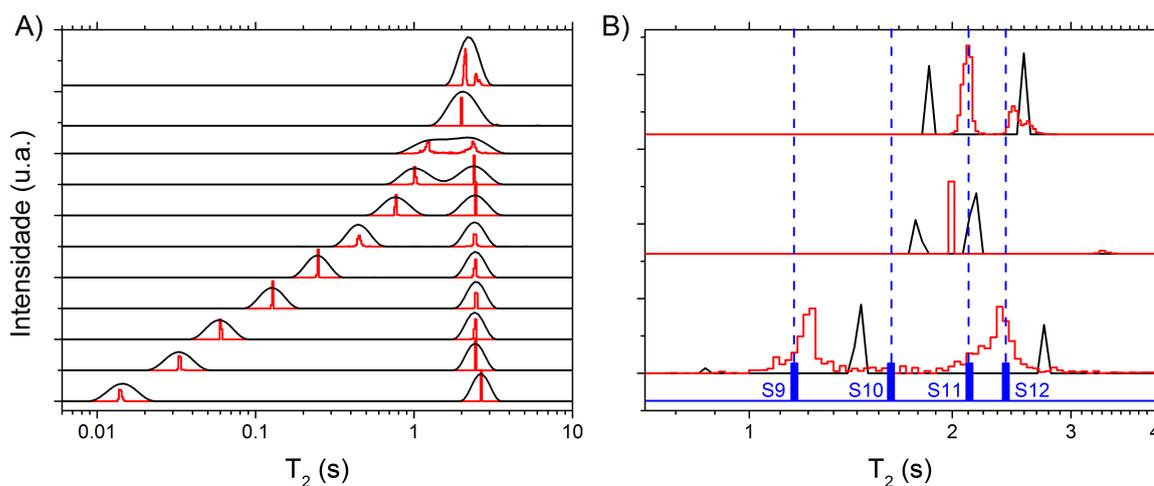


Figura 6.13- A) Comparação da distribuição de T_2 pelo método do KBDM (vermelho) e Inversão de Laplace (preto) para os sinais adquiridos duas a duas, das soluções aquosas de $CuSO_4$, de baixo pra cima (S1+S12), (S2+S12) até (S11+S12). As Inversões da Laplace foram realizadas com $\alpha = 0,1$. Em B) é apresentada em azul os valores de T_2 de cada solução S_9 até S_{12} , comparados com os valores obtidos pelo KBDM (vermelho) e pela Inversão de Laplace (preto) com $\alpha = 0,0001$. Com α reduzido é possível a presença de dois picos, porém com pouca precisão.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Na Fig. 6.13 B) os valores de *fitting* mono-exponencial das soluções S9, S10, S11 e S12 são apresentados em cor azul. A comparação do KBDM (vermelho) e da Inversa de Laplace (preto) com os valores esperados (azul) mostra que o KBDM resolveu os picos do conjunto (S9+S12) e (S11+S12) com maior precisão, porém no caso (S10+S12) houve um colapso em um único pico, centrado no valor médio de S10 e S12. A Inversa de Laplace nas três situações determina a presença de duas componentes, porém a posição central dos picos se apresentam altamente instável, mudando de posição de acordo com o α e região da solução estabelecida. A razão para esse comportamento da Laplace e do KBDM em sistemas com picos tão próximos advém da intrínseca limitação das técnicas perante sinais ruidosos, sendo que o sistema não tem resolução suficiente nessa faixa.

Aplicações

Nesta seção apresentamos resultados obtidos da distribuição de tempos de relaxação de sinais CPMG adquiridos de grãos, óleos e rochas porosas. O resultado do KBDM é comparado com a Transformada Inversa de Laplace utilizando o método NNLS-ILT (*non-negative least squares inverse Laplace transform*) usando regularização de *Tikhonov* e SVD.⁸⁹

A Fig. 6.14 A) apresenta a distribuição de T_2 para um composto de amendoim umedecido com água, obtidos com o KBDM (vermelho) e a Inversa de Laplace com $\alpha = 10$ (azul) e $\alpha = 0,1$ (preto). Nesse sistema, sabemos que três tempos de relaxação T_2 são esperados, sendo a componente da água a mais longa, em 2 segundos, e os dois tempos em torno de 0,1 segundos característicos do óleo do amendoim. A Inversa de Laplace com α pequeno resultou na distribuição dos tempos com os dois picos em torno de 0,1 s melhor definidos, porém introduziu picos espúrios em tempos de relaxação abaixo de 10^{-2} s. O resultado do KBDM foi conciso nesse caso, apresentando-se como uma ferramenta útil no auxílio na determinação das tempos de relaxação.

Em Fig. 6.14 B), apresentamos a distribuição dos tempos de relaxação de óleo lubrificante. Temos que para $\alpha = 0,1$ (preto) a distribuição apresenta quatro picos de T_2 , e para $\alpha = 1$ (azul) apenas três. A situação de $\alpha = 1$ concorda bem com o resultado obtido pelo KBDM. Por se tratar de um problema *mal-posto*, com mais de uma solução possível, esse resultado mostra que o KBDM pode ser uma ferramenta útil para corroborar uma melhor solução do sistema.

Por fim, na Fig. 6.14 C) apresentamos a comparação dos tempos de relaxação obtidos para as rochas porosas *Sillurian*, *Indiana* e *Combfield*. Os sinais CPMG foram adquiridos em 2 MHz com tempo ao eco de $300 \mu\text{s}$ e 32 médias. Dois valores de α são apresentados e os resultados mostram que o KBDM gera distribuição de tempos de relaxação satisfatórios, mesmo em situação complexas como no caso das rochas porosas.

Os resultados apresentados mostram que o método proposto para análise exponencial pelo KBDM é eficiente na determinação da distribuição de tempos de relaxação T_2 a partir de sinais CPMG. Foram analisadas diversos sistemas, incluindo soluções aquosa com $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, sementes, óleos, cerâmicas e rochas porosas *Sillurian*, *Indiana* e *Combfield*. Em todos os casos,

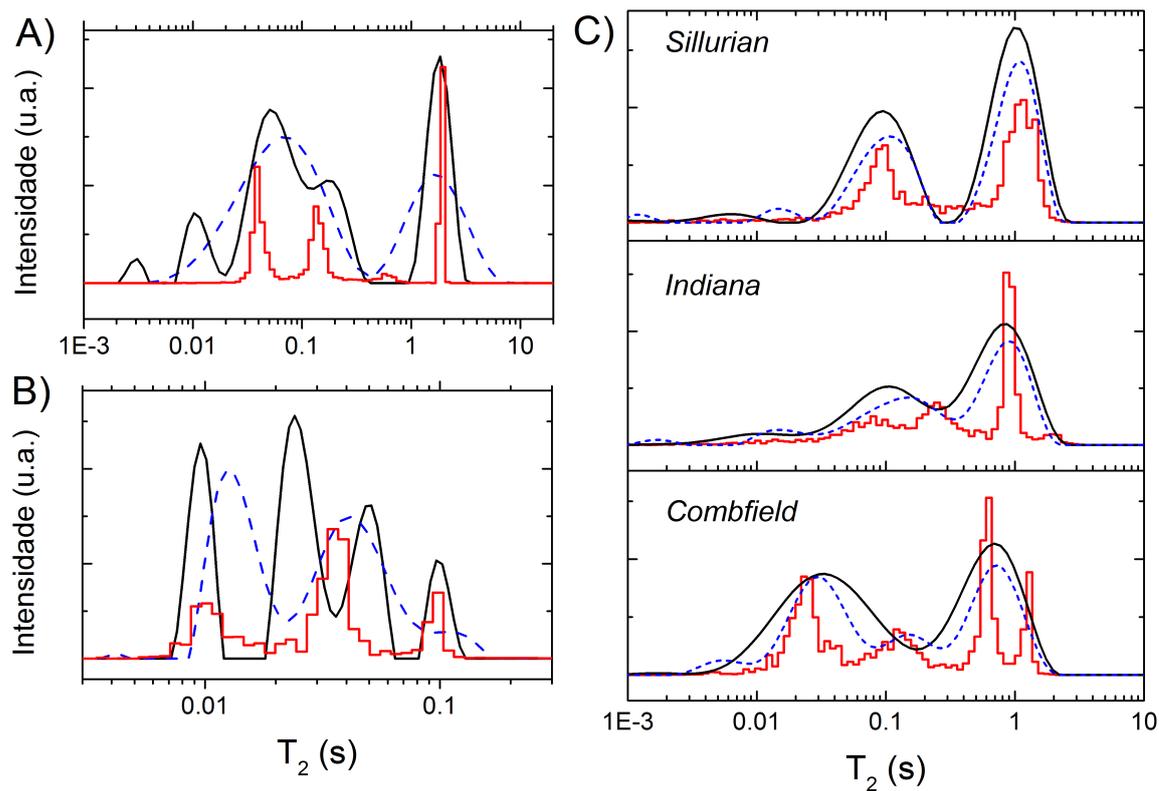


Figura 6.14- Distribuição de tempos T_2 pela ILT e KBDM para A) amendoim umidecido, B) Óleo lubrificante e C) Rochas porosas *Sillurian*, *Indiana* e *Combfield*. Em vermelho sinais gerados pelo KBDM, azul Laplace com α maior e preto α menor.

Fonte: Elaborada pelo autor.

os resultados mostram que as informações extraídas pelo método do KBDM são compatíveis com os obtidos pela Inversão de Laplace baseada no método mundialmente utilizado NNLS-ILT com regularização de *Tikhonov* e SVD.

Capítulo 7

Conclusão

A principal conclusão desse trabalho é que as sequências de pulsos tipo *Steady State Free Precession* com alternância e incremento de fase, tem grande potencial de aplicação em RMN tanto em alta quanto em baixa resolução.

Em alta resolução concluímos que a *SSFPdx* e *SSFPdxdt*, respectivamente com incremento linear e quadrático no ciclo de fases, removem as anomalias de fase e amplitude observadas nos espectros SSFP, reduzindo em cerca de uma ordem de grandeza o tempo total de aquisição dos sinais quando comparado com as técnicas convencionais. Os resultados mais significativos foram obtidos com a proposta da *SSFPdxdt* que além de remover as anomalias espectrais, reduz o tempo total de aquisição da SSFP com múltiplas aquisições, ao não necessitar esperar a formação de novos estados estacionários para promediar os sinais.

Em baixa resolução, concluímos que alternâncias de fase na *Continuous Wave Free Precession* remove a dependência da sequência com o *offset* de frequência e com o tempo entre pulsos. A *CP-CWFP_{x-x}* apresenta a maior região dinâmica e sua implementação com ângulo de refocalização pequeno possibilita a estimativa rápida dos tempos de relaxação longitudinal em uma única aquisição. Concluímos também que a *CWFP-T₁* é robusta e rápida e se apresenta como forte candidata para análise rápida de rotinas no setor industrial em sistemas com forte dependência de T_1 .

No estágio de pesquisa no exterior no grupo do Prof. Bernhard Bluemich, concluímos que as sequências *Driven-Equilibrium-CPMG* e *Split 180°* são técnicas promissoras para utilização em magnetos compactos, resultando na estimativa rápida dos mapas de correlação $T_1 - T_2$ e

na determinação dos tempos de relaxação.

Por fim, concluímos que o método de processamento de dados *Krylov Basis Diagonalization Method* é eficiente na análise dos sinais truncados da SSFP, possibilitando a deconvolução da componente eco, remoção dos ruídos na linha de base e aumentando a resolução da Transformada de Fourier em algumas situações. A implementação do KBDM para obtenção da distribuição de tempos de relaxação da CPMG ou CWFP se mostrou robusta e eficiente, servindo como via alternativa a Transformada Inversa de Laplace.

Capítulo 8

Perspectivas

As seqüências de pulsos no estado estacionário em alta e baixa resolução se apresentam principalmente como vias alternativas rápidas aos métodos padrões na determinação de espectros de frequências e na determinação dos tempos de relaxação.

Rapidez nas análises é um fator importante em estudos que envolvam processos dinâmicos, tais como monitoramento de reações químicas e processos, como no controle de qualidade ou rotina no setor industrial. Dividimos as perspectivas futuras em duas categorias, baixa e alta resolução.

Baixa resolução

Em baixa resolução, vale citar as possibilidades das aplicações da CWFP, DECPMG e Split 180° no setor industrial, através da utilização de magnetos compactos em sistemas magnéticos unilaterais ou com alta homogeneidade de campo.

A CWFP com incremento de fase foi previamente analisada em simulações que sugerem aumento na razão s/r em sistemas de baixa homogeneidade de campo magnético. Além disso, a exploração das CWFP em sistemas multi-exponenciais pode resultar em métodos mais rápidos e robustos. Outra possibilidade é desenvolver a CWFP e CWFP- T_1 bi-dimensional para aquisição de mapas de correlação $T_1 - T_2$.

Sobre os métodos de processamento de dados um desenvolvimento interessante seria o método KBDM-2D na análise de experimentos bi-dimensionais. Através de uma versão do

KBDM-2D obteríamos uma via alternativa no processamento da Transformada Inversa de Laplace bi-dimensional.

Alta resolução

Em alta resolução as principais perspectivas dos métodos apresentados são o emprego das técnicas na análise de compostos biológicos de baixa sensibilidade. Além disso, o desenvolvimento do método para determinação dos tempos de relaxação dos espectros com uma versão da CWFP em alta resolução, ver apêndice A, teria grande utilidade no estudo de conformação e mobilidade de núcleos de baixa sensibilidade.

Vale citar também a possibilidade do emprego das SSFP com incremento não-linear de fase em MRI. Nossos resultados sugerem que a SSFP com incremento não-linear apresentaria a mesma qualidade de imagem das técnicas com múltiplas aquisições SSFP e possivelmente com a vantagem de redução do tempo de aquisição total.

Referências

- 1 RABI, I.; ZACHARIAS, J.; MILLMAN; KUSCH, P. A new method of measuring nuclear magnetic moment. *Physical Review*, v. 53, p. 318–318, 1938. doi: 10.1103/PhysRev.53.318.
- 2 PURCELL, E.; TORREY, H.; POUND, R. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Physical Review*, v. 69, p. 37–38, 1946. doi: 10.1103/PhysRev.69.37.
- 3 BLOCH, F.; HANSEN, W. W.; PACKARD, M. The nuclear induction experiment. *Physical Review*, v. 70, p. 474–485, 1946. doi: 10.1103/PhysRev.70.474.
- 4 BLOCH, F. Nuclear induction. *Physical Review*, v. 70, p. 460–474, 1946. doi: 10.1103/PhysRev.70.460.
- 5 ARNOLD, J.; DHARMATTI, S.; PACKARD, M. Chemical effects on nuclear induction signals from organic compounds. *Journal of Chemical Physics*, v. 19, n. 4, p. 507–507, 1951. doi: 10.1063/1.1748264.
- 6 BIBLE, R. H. NMR Instrumentation since the Varian A-60. *Applied Spectroscopy*, v. 24, n. 3, p. 326–332, 1970. doi: 10.1366/000370270774371705.
- 7 FREEMAN, R. The Fourier transform revolution in NMR spectroscopy. *Analytical Chemistry*, v. 65, p. 743–753, 1993. doi: 10.1021/ac00065a003.
- 8 COOLEY, J. W.; TUKEY, J. W. An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Mathematics of Computation*, v. 19, p. 297–301, 1965. doi: 10.1090/S0025-5718-1965-0178586-1.
- 9 BUTLER, J. P.; REEDS, J. A.; DAWSON, S. V. Estimating solutions of first kind integral equations with nonnegative constraints and optimal smoothing. *Journal on Numerical Analysis*, v. 18, p. 381–397, 1981. doi: 10.1137/0718025.
- 10 PROVENCHER, S. W. CONTIN: a general purpose constrained regularization program for inverting noisy linear algebraic and integral equations. *Computer Physics Communications*, v. 27, n. 3, p. 229–242, 1982. doi: 10.1016/0010-4655(82)90174-6.

- 11 ERNST, R. R.; ANDERSON, W. A. Application of Fourier transform spectroscopy to magnetic resonance. *Review of Scientific Instruments*, v. 37, n. 1, p. 93–102, 1966. doi: 10.1063/1.1719961.
- 12 FREEMAN, R.; MORRIS, G. A. The Varian story. *Journal of Magnetic Resonance*, v. 250, p. 80 – 84, 2015. doi: 10.1016/j.jmr.2014.12.001.
- 13 ERNST, R. R. Ernst, richard r.: The success story of fourier transformation in NMR. *Encyclopedia of Magnetic Resonance*, 2007. doi: 10.1002/9780470034590.emrhp0051.
- 14 ABRAGAM, A. *The principles of nuclear magnetism*. Clarendon: Oxford University Press, 1961.
- 15 LEVITT, M. H. *Spin dynamics basis of nuclear magnetic resonance*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, 2008.
- 16 JACOBSEN, N. E. *NMR spectroscopy explained*. New Jersey: John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- 17 CALLAGHAN, P. T. *Principles of nuclear magnetic resonance microscopy*. Oxford: Clarendon Press, 1991.
- 18 KEELER, J. *Understanding NMR spectroscopy*. Cambridge: John Wiley & Sons, Ltd, 2002.
- 19 HAHN, E. L. Spin Echoes. *Physical Review*, v. 80, p. 580–594, 1950. doi: 10.1103/PhysRev.80.580.
- 20 CARR, H. Y.; PURCELL, E. M. Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. *Physical Review*, v. 94, 1954. doi: 10.1103/PhysRev.94.630.
- 21 MEIBOOM, S.; GILL, D. Modified spin-echo method for measuring nuclear relaxation times. *Review of Scientific Instruments*, v. 29, 1958. doi: 10.1063/1.1716296.
- 22 KIM, M.; LEE, S. Spin echoes after arbitrary N pulses. *Journal of Magnetic Resonance*, v. 125, n. 1, p. 114 – 119, 1997. doi: 10.1006/jmre.1996.1077.
- 23 HENNIG, J. Echoes – how to generate, recognize, use or avoid them in mr-imaging sequences. part I: fundamental and not so fundamental properties of spin echoes. *Concepts in Magnetic Resonance*, v. 3, n. 3, p. 125–143, 1991. doi: 10.1002/cmr.1820030302.
- 24 HENNIG, J. Echoes – how to generate, recognize, use or avoid them in MR-imaging sequences. part II: echoes in imaging sequences. *Concepts in Magnetic Resonance*, v. 3, n. 4, p. 179–192, 1991. doi: 10.1002/cmr.1820030402.

- 25 BRADFORD, R.; CLAY, C.; STRICK, E. A steady-state transient technique in nuclear induction. *Physical Review*, v. 84, p. 157–158, 1951. doi: 10.1103/PhysRev.84.157.
- 26 CARR, H. Y. Steady-state free precession in nuclear magnetic resonance. *Physical Review*, v. 112, p. 1693–1701, 1958. doi: 10.1103/PhysRev.112.1693.
- 27 FREEMAN, R.; HILL, H. Phase and intensity anomalies in fourier transform NMR. *Journal of Magnetic Resonance*, v. 4, n. 3, p. 366 – 383, 1971. doi: 10.1016/0022-2364(71)90047-3.
- 28 SCHWENK, A. NMR pulse technique with high sensitivity for slowly relaxing systems. *Journal of Magnetic Resonance*, v. 5, n. 3, p. 376 – 389, 1971. doi: 10.1016/0022-2364(71)90088-6.
- 29 SCHWENK, A. Steady-state techniques for low sensitivity and slowly relaxing nuclei. *Encyclopedia of Magnetic Resonance*, v. 8, n. 1, p. 4719–4727, 2007. doi: 10.1002/9780470034590.emrstm0531.
- 30 BECKER, E. D.; FERETTI, J. A.; FARRAR, T. C. Driven equilibrium fourier transform spectroscopy: A new method for nuclear magnetic resonance signal enhancement. *Journal of the American Chemical Society*, v. 91, n. 27, p. 7784–7785, 1969. doi: 10.1021/ja50001a068.
- 31 FREEMAN, R.; MORRIS, G. A. The 'DANTE' experiment. *Journal of Magnetic Resonance*, v. 213, n. 2, p. 244 – 246, 2011. doi: 10.1016/j.jmr.2011.08.020.
- 32 PATZ, S. Some factors that influence the steady state in steady-state free precession. *Magnetic Resonance Imaging*, v. 6, n. 4, p. 405 – 413, 1988. doi: 10.1016/0730-725X(88)90477-8.
- 33 HARGREAVES, B. Rapid gradient-echo imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, v. 36, n. 6, p. 1300–1313, 2012. doi: 10.1002/jmri.23742.
- 34 MONARETTO, T.; ANDRADE, F. D.; MORAES, T. B.; SOUZA, A. A.; DEAZEVEDO, E.; COLNAGO, L. On resonance phase alternated CWFP sequences for rapid and simultaneous measurement of relaxation times. *Journal of Magnetic Resonance*, v. 259, p. 174 – 178, 2015. doi: 10.1016/j.jmr.2015.08.013.
- 35 MITCHELL, J.; HURLIMANN, M.; FORDHAM, E. A rapid measurement of T_1/T_2 : the DECPMG sequence. *Journal of Magnetic Resonance*, v. 200, n. 2, p. 198 – 206, 2009. doi: 10.1016/j.jmr.2009.07.002.
- 36 FREED, D.; SCHEVEN, U.; HURLIMANN, M. Split 180° sequences. *Diffusion-Fundamentals: basic principles of diffusion theory, experiment and application*, v. 10, p. 19.1–19.3, 2009. Disponível em: <<https://www.uni-leipzig.de/diff/pdf/volume10/diffund102820092919.pdf>>. Acesso em 18 mar. 2016.

- 37 AZEREDO, R.; COLNAGO, L.; ENGELSBURG, M. Quantitative analysis using steady-state free precession nuclear magnetic resonance. *Analytical Chemistry*, v. 72, n. 11, p. 2401–2405, 2000. doi: 10.1021/ac991258e.
- 38 AZEREDO, R.; COLNAGO, L.; SOUZA, A.; ENGELSBURG, M. Continuous wave free precession: practical analytical tool for low-resolution nuclear magnetic resonance measurements. *Analytica Chimica Acta*, v. 478, n. 2, p. 313 – 320, 2003. doi: 10.1016/S0003-2670(02)01514-3.
- 39 VENÂNCIO, T.; ENGELSBURG, M.; AZEREDO, R. B.; ALEM, N. E.; COLNAGO, L. A. Fast and simultaneous measurement of longitudinal and transverse NMR relaxation times in a single continuous wave free precession experiment. *Journal of Magnetic Resonance*, v. 173, n. 1, p. 34 – 39, 2005. doi: 10.1016/j.jmr.2004.11.016.
- 40 KRONENBITTER, J.; SCHWENK, A. A new technique for measuring the relaxation times T_1 and T_2 and the equilibrium magnetization M_0 of slowly relaxing systems with weak NMR signals. *Journal of Magnetic Resonance*, v. 25, n. 1, p. 147 – 165, 1977. doi: 10.1016/0022-2364(77)90127-5.
- 41 VENÂNCIO, T.; ENGELSBURG, M.; AZEREDO, R. B.; COLNAGO, L. A. Thermal diffusivity and nuclear spin relaxation: a continuous wave free precession NMR study. *Journal of Magnetic Resonance*, v. 181, n. 1, p. 29 – 34, 2006. doi: 10.1016/j.jmr.2006.03.011.
- 42 CAROSIO, M. G.; BERNARDES, D. F.; ANDRADE, F. D.; MORAES, T. B.; TOSIN, G.; COLNAGO, L. A. Measuring thermal properties of oilseeds using time domain nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Journal of Food Engineering*, v. 173, p. 143 – 149, 2016. doi: 10.1016/j.jfoodeng.2015.11.004.
- 43 CORRÊA, C. C.; FORATO, L. A.; COLNAGO, L. A. High-throughput non-destructive nuclear magnetic resonance method to measure intramuscular fat content in beef. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, v. 393, n. 4, p. 1357–1360, 2008. doi: 10.1007/s00216-008-2526-6.
- 44 DE ANDRADE, F. D.; NETTO, A. M.; COLNAGO, L. A. Qualitative analysis by online nuclear magnetic resonance using Carr–Purcell–Meiboom–Gill sequence with low refocusing flip angles. *Talanta*, v. 84, n. 1, p. 84 – 88, 2011. doi: 10.1016/j.talanta.2010.12.033.
- 45 COLNAGO, L. A.; ANDRADE, F. D.; SOUZA, A. A.; AZEREDO, R. B. V.; LIMA, A. A.; CERIONI, L. M.; OSAN, T. M.; PUSIOL, D. J. Why is inline NMR rarely used as industrial sensor? challenges and opportunities. *Chemical Engineering and Technology*, v. 37, n. 2, p. 191–203, 2014. doi: 10.1002/ceat.201300380.
- 46 COLNAGO, L. A.; AZEREDO, R. B. V.; NETTO, A.; ANDRADE, F. D.; VENÂNCIO, T. Rapid analyses of oil and fat content in agri-food products using continuous wave free precession time domain NMR. *Magnetic Resonance in Chemistry*, v. 49, p. S113–S120, 2011. doi: 10.1002/mrc.2841.

- 47 DE ANDRADE, F. D.; NETTO, A. M.; COLNAGO, L. A. Use of Carr–Purcell pulse sequence with low refocusing flip angle to measure T_1 and T_2 in a single experiment. *Journal of Magnetic Resonance*, v. 214, p. 184 – 188, 2012. doi: 10.1016/j.jmr.2011.11.004.
- 48 SANTOS, P. M. D.; SOUZA, A. A. D.; COLNAGO, L. A. Supressão das anomalias de fase e batimentos laterais em espectros de RMN ^{13}C obtidos com a sequências de precessão livre no estado estacionário. *Química Nova*, v. 33, p. 954 – 956, 2010. doi: 10.1590/S0100-40422010000400034.
- 49 SANTOS, P. M.; SOUZA, A. A.; COLNAGO, L. A. Fast acquisition of ^{13}C NMR spectra using the steady-state free precession sequence. *Applied Magnetic Resonance*, v. 40, n. 3, p. 331–338, 2011. doi: 10.1007/s00723-011-0209-5.
- 50 NUNES, L. M.; MORAES, T. B.; BARBOSA, L. L.; MAZO, L. H.; COLNAGO, L. A. Monitoring electrochemical reactions in situ using steady-state free precession ^{13}C NMR spectroscopy. *Analytica Chimica Acta*, v. 850, p. 1 – 5, 2014. doi: 10.1016/j.aca.2014.05.022.
- 51 MORAES, T. B.; SANTOS, P. M.; MAGON, C. J.; COLNAGO, L. A. Suppression of spectral anomalies in SSFP-NMR signal by the Krylov Basis Diagonalization Method. *Journal of Magnetic Resonance*, v. 243, p. 74 – 80, 2014. doi: 10.1016/j.jmr.2014.03.009.
- 52 DUARTE, C. J.; COLNAGO, L. A.; AZEREDO, R. B. V.; VENÂNCIO, T. Solvent suppression in high-resolution ^1H NMR spectroscopy using conventional and phase alternated continuous wave free precession. *Applied Magnetic Resonance*, v. 44, n. 11, p. 1265–1280, 2013. doi: 10.1007/s00723-013-0482-6.
- 53 DUARTE, C. *Precessão livre em onda contínua (CWFP) como ferramenta para supressão do sinal de solvente em RMN de alta resolução*. 2011. 84 p. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) – Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2011.
- 54 RUDAKOV, T. N.; MIKHALTSEVICH, V. T.; SELCHIKHIN, O. P. The use of multi pulse nuclear quadrupole resonance techniques for the detection of explosives containing RDX. *Journal of Physics D Applied Physics*, v. 30, n. 9, p. 1377, 1997. doi: 10.1088/0022-3727/30/9/013.
- 55 BANGERTER, N. K.; HARGREAVES, B. A.; VASANAWALA, S. S.; PAULY, J. M.; GOLD, G. E.; NISHIMURA, D. G. Analysis of multiple-acquisition SSFP. *Magnetic Resonance in Medicine*, v. 51, n. 5, p. 1038–1047, 2004. doi: 10.1002/mrm.20052.
- 56 NAYAK, K. S.; LEE, H.-L.; HARGREAVES, B. A.; HU, B. S. Wideband SSFP: alternating repetition time balanced steady state free precession with increased band spacing. *Magnetic Resonance in Medicine*, v. 58, n. 5, p. 931–938, 2007. doi: 10.1002/mrm.21296.
- 57 WEBB, A. Increasing the sensitivity of magnetic resonance spectroscopy and imaging. *Analytical Chemistry*, v. 84, n. 1, p. 9–16, 2012. doi: 10.1021/ac201500v.

- 58 ZALESSKIY, S. S.; DANIELI, E.; BLUEMICH, B.; ANANIKOV, V. P. Miniaturization of NMR systems: desktop spectrometers, microcoil spectroscopy, and “NMR on a chip” for chemistry, biochemistry, and industry. *Chemical Reviews*, v. 114, n. 11, p. 5641–5694, 2014. doi: 10.1021/cr400063g.
- 59 RUDAKOV, T. Modification of SSFP technique for the effective detection of NQR signals. *Physics Letters A*, v. 358, n. 4, p. 322 – 326, 2006. doi: 10.1016/j.physleta.2006.05.024.
- 60 FREED, D.; HURLIMANN, M.; SCHEVEN, U. The equivalence between off-resonance and on-resonance pulse sequences and its application to steady-state free precession with diffusion in inhomogeneous fields. *Journal of Magnetic Resonance*, v. 162, n. 2, p. 328 – 335, 2003. doi: 10.1016/S1090-7807(03)00041-7.
- 61 CASANOVA, F.; PERLO, J.; BLUEMICH, B. *Single sided NMR*. Berlin: Springer, 2010.
- 62 PERLO, J. F. *Single-sided NMR tomography*. 2006. 155 p. Thesis (Doktors der Naturwissenschaften) – Institut für Technische und Makromolekulare Chemie - RWTH Aachen University, Aachen, Germany, 2006.
- 63 HURLIMANN, M.; GRIFFIN, D. Spin dynamics of carr–purcell–meiboom–gill-like sequences in grossly inhomogeneous B_0 and B_1 fields and application to NMR well logging. *Journal of Magnetic Resonance*, v. 143, n. 1, p. 120 – 135, 2000. doi: 10.1006/jmre.1999.1967.
- 64 HURLIMANN, M. D. Diffusion and relaxation effects in general stray field NMR experiments. *Journal of Magnetic Resonance*, v. 148, n. 2, p. 367–378, 2001. doi: 10.1006/jmre.2000.2263.
- 65 KOROLEVA, V. D.; MANDAL, S.; SONG, Y. Q.; HURLIMANN, M. D. Broadband CPMG sequence with short composite refocusing pulses. *Journal of Magnetic Resonance*, v. 230, p. 64 – 75, 2013. doi: 10.1016/j.jmr.2013.01.006.
- 66 MORAES, T. B.; COLNAGO, L. A. Simulação de sinais de RMN através das equações de bloch. *Química Nova*, v. 37, p. 1410 – 1416, 2014. doi: 10.5935/0100-4042.20140210.
- 67 RUDAKOV, T. Some aspects of spin-locking effect in nitrogen-14 quadrupolar spin-system. *Chemical Physics Letters*, v. 443, n. 4–6, p. 269 – 273, 2007. doi: 10.1016/j.cplett.2007.06.094.
- 68 RUDAKOV, T.; HAYES, P.; FLEXMAN, J. Optimised NQR pulse technique for the effective detection of heroin base. *Solid State Nuclear Magnetic Resonance*, v. 33, n. 3, p. 31 – 35, 2008. doi: 10.1016/j.ssnmr.2008.02.001.
- 69 RUDAKOV, T. N. Some aspects of the effective detection of ammonium nitrate-based explosives by pulsed nqr method. *Applied Magnetic Resonance*, v. 43, n. 4, p. 557–566, 2012. doi: 10.1007/s00723-012-0330-0.

- 70 DEONI, S. C.; WARD, H. A.; PETERS, T. M.; RUTT, B. K. Rapid T_2 estimation with phase-cycled variable nutation steady-state free precession. *Magnetic Resonance in Medicine*, v. 52, n. 2, p. 435–439, 2004. doi: 10.1002/mrm.20159.
- 71 BALTISBERGER, J. H.; WALDER, B. J.; KEELER, E. G.; KASEMAN, D. C.; SANDERS, K. J.; GRANDINETTI, P. J. Communication: phase incremented echo train acquisition in NMR spectroscopy. *Journal of Chemical Physics*, v. 136, n. 21, 2012. doi: 10.1063/1.4728105.
- 72 WALDER, B. J.; DEY, K. K.; KASEMAN, D. C.; BALTISBERGER, J. H.; GRANDINETTI, P. J. Sideband separation experiments in NMR with phase incremented echo train acquisition. *Journal of Chemical Physics*, v. 138, n. 17, 2013. doi: 10.1063/1.4803142.
- 73 SHKARIN, P.; SPENCER, R. G. S. Direct simulation of spin echoes by summation of isochromats. *Concepts in Magnetic Resonance*, v. 8, n. 4, p. 253–268, 1996. doi: 10.1002/(SICI)1099-0534(1996)8:4<253::AID-CMR2>3.0.CO;2-Y.
- 74 ZHANG, S.; GORENSTEIN, D. Theory of frequency shifted excitation by phase incremented pulses in nuclear magnetic resonance. *Journal of Chemical Physics*, v. 105, n. 14, p. 5659–5664, 1996. doi: 10.1063/1.472411.
- 75 ZHANG, S. Phase incremented pulses in NMR with applications. *Annual Reports on NMR Spectroscopy*, v. 53, p. 1 – 66, 2004. doi: 10.1016/S0066-4103(04)53001-6.
- 76 FREED, D. E.; SCHEVEN, U. M.; ZIELINSKI, L. J.; SEN, P. N.; HURLIMANN, M. D. Steady-state free precession experiments and exact treatment of diffusion in a uniform gradient. *Journal of Chemical Physics*, v. 115, n. 9, p. 4249–4258, 2001. doi: 10.1063/1.1389859.
- 77 HURLIMANN, M. D. Carr–purcell sequences with composite pulses. *Journal of Magnetic Resonance*, v. 152, p. 109–123, 2001. doi: 10.1006/jmre.2001.2370.
- 78 SCHLUMBERGER-TECHNOLOGY-CORPORATION. Denise Freed; Martin D. Hürli-mann; Ulrich Scheven. Nuclear magnetic resonance logging based on steady state free precession. US6580272 B2, 6 Nov. 2001, 17 June 2003.
- 79 SCHWENK, A. Steady-state techniques for low sensitivity and slowly relaxing nuclei. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, v. 17, p. 69 – 140, 1985. doi: 10.1002/9780470034590.emrstm0531.
- 80 FREED, D. E. *The universality of physics: From magnetic flux and incommensurability to NMR and oil wells*. Princeton: Plenum Publishers, 2001.
- 81 HURLIMANN, M. Efficient measurement of T_1/T_2 ratio in porous media. *Talk presented at 18th ISMAR Meeting, Rio de Janeiro, 2013*.

- 82 VENKATARAMANAN, L.; SONG, Y. Q.; HURLIMANN, M. D. Solving fredholm integrals of the first kind with tensor product structure in 2 and 2.5 dimensions. *Signal Processing, IEEE Transactions on*, v. 50, n. 5, p. 1017–1026, 2002. doi: 10.1109/78.995059.
- 83 SONG, Y.; VENKATARAMANAN, L.; HURLIMANN, M.; FLAUM, M.; FRULLA, P.; STRALEY, C. T_1 - T_2 correlation spectra obtained using a fast two-dimensional laplace inversion. *Journal of Magnetic Resonance*, v. 154, n. 2, p. 261 – 268, 2002. doi: 10.1006/jmre.2001.2474.
- 84 SONG, Y. Magnetic resonance of porous media (MRPM): a perspective. *Journal of Magnetic Resonance*, v. 229, p. 12 – 24, 2013. doi: 10.1016/j.jmr.2012.11.010. Frontiers of In Vivo and Materials MRI Research.
- 85 FREED, D.; HURLIMANN, M.; SCHEVEN, U.; TERNEAUD, O.; VENKATARAMANAN, L. Nuclear magnetic resonance methods for extracting information about a fluid in a rock. WO2002008789 A3, 20 July 2001, 18 Apr. 2002.
- 86 DENG, F.; XIAO, L.; LIAO, G.; ZONG, F.; CHEN, W. A new approach of two-dimensional the NMR relaxation measurement in flowing fluid. *Applied Magnetic Resonance*, v. 45, n. 2, p. 179–192, 2014. doi: 10.1007/s00723-014-0513-y.
- 87 DENG, F.; XIAO, L.; CHEN, W.; LIU, H.; LIAO, G.; WANG, M.; XIE, Q. Rapid determination of fluid viscosity using low-field two-dimensional NMR. *Journal of Magnetic Resonance*, v. 247, p. 1 – 8, 2014. doi: 10.1016/j.jmr.2014.08.003.
- 88 MONTRAZI, E. T. *Estudo de cerâmicas porosas de alumina através da medida de tempos de relaxação via ressonância magnética nuclear*. 2012. 164 p. Dissertação (Mestrado em Física) – Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2012.
- 89 BORGIA, G.; BROWN, R.; FANTAZZINI, P. Uniform-penalty inversion of multiexponential decay data. *Journal of Magnetic Resonance*, v. 132, n. 1, p. 65 – 77, 1998. doi: 10.1006/jmre.1998.1387.
- 90 MORAES, T. B. *O método da diagonalização filtrada e suas aplicações para a ressonância magnética*. 2011. 100 p. Dissertação (Mestrado em Física) – Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2011.
- 91 TIKHONOV, A. N. On the regularization of ill-posed problems (russian). *Soviet Math Dokl CCCP, Doklady Akademii Nauk SSSR*, v. 4, n. 1, p. 49–52, 1963. doi: MR0162378(285577).
- 92 MORAES, T. B.; MONARETTO, T.; COLNAGO, L. A. Rapid and simple determination of T_1 relaxation times in time-domain NMR by continuous wave free precession sequence. *Journal of Magnetic Resonance*, v. 270, p. 1 – 6, 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmr.2016.06.019>.

- 93 MONARETTO, T. *Desenvolvimento e aplicações de sequências de pulsos CWFPP com alternância de fase em rmn no domínio do tempo*. 2015. 77 p. Dissertação (Mestrado em Físico-Química) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2015.
- 94 SOUZA, A. *Estudos de propriedades petrofísicas de rochas sedimentares por ressonância magnética nuclear*. 2012. 236 p. Tese (Doutorado em Ciências e Engenharia de Materiais) – Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2012.
- 95 LOOK, D. C.; LOCKER, D. R. Time saving in measurement of NMR and EPR relaxation times. *Review of Scientific Instruments*, v. 41, n. 2, p. 250–251, 1970. doi: 10.1063/1.1684482.
- 96 KAPTEIN, R.; DIJKSTRA, K.; TARR, C. A single-scan fourier transform method for measuring spin-lattice relaxation times. *Journal of Magnetic Resonance*, v. 24, n. 2, p. 295 – 300, 1976. doi: 10.1016/0022-2364(76)90039-1.
- 97 KINGSLEY, P. B. Methods of measuring spin-lattice (T_1) relaxation times: an annotated bibliography. *Concepts in Magnetic Resonance*, v. 11, n. 4, p. 243–276, 1999. doi: 10.1002/(SICI)1099-0534(1999)11:4<243::AID-CMR5>3.0.CO;2-C.
- 98 MOREIRA, L.; FERRARI, A.; REIS, R.; MORAES, T.; COLNAGO, L.A. PEREIRA, F. Prediction of beef color using time-domain nuclear magnetic resonance relaxometry data and multivariate analyses. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2016. Submitted.
- 99 DANIELI, E.; PERLO, J.; BLUEMICH, B.; CASANOVA, F. Small magnets for portable NMR spectrometers. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 49, n. 24, p. 4133–4135, 2010. doi: 10.1002/anie.201000221.
- 100 DANIELI, E.; PERLO, J.; BLUEMICH, B.; CASANOVA, F. Highly stable and finely tuned magnetic fields generated by permanent magnet assemblies. *Physical Review Letters*, v. 110, p. 180801, 2013. doi: 10.1103/PhysRevLett.110.180801.
- 101 DANIELI, E.; PERLO, J.; DUCHATEAU, A. L. L.; VERZIJL, G. K. M.; LITVINOV, V. M.; BLUEMICH, B.; CASANOVA, F. On-line monitoring of chemical reactions by using bench-top nuclear magnetic resonance spectroscopy. *ChemPhysChem*, v. 15, n. 14, p. 3060–3066, 2014. doi: 10.1002/cphc.201402049.
- 102 PERLO, J.; CASANOVA, F.; BLUEMICH, B. Profiles with microscopic resolution by single-sided NMR. *Journal of Magnetic Resonance*, v. 176, n. 1, p. 64 – 70, 2005. doi: 10.1016/j.jmr.2005.05.017.
- 103 PERLO, J.; CASANOVA, F.; BLUEMICH, B. Single-sided sensor for high-resolution NMR spectroscopy. *Journal of Magnetic Resonance*, v. 180, n. 2, p. 274 – 279, 2006. doi: 10.1016/j.jmr.2006.03.004.

- 104 CHEN, J. *Nonlinear methods for high resolution spectral analysis and their applications in nuclear magnetic resonance experiments*. 2002. 241 p. Thesis (Doctor of Philosophy in Chemistry) – University of California, Irvine, 2002.
- 105 JIRU, F. Introduction to post-processing techniques. *European Journal of Radiology*, v. 67, n. 2, p. 202 – 217, 2008. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.03.005. Clinical 1H MR Spectroscopy.
- 106 ISTRATOV, A. A.; VYVENKO, O. F. Exponential analysis in physical phenomena. *Review of Scientific Instruments*, v. 70, n. 2, p. 1233–1257, 1999. doi: 10.1063/1.1149581.
- 107 SONG, Y. Q. Resolution and uncertainty of laplace inversion spectrum. *Magnetic Resonance Imaging*, v. 25, n. 4, p. 445 – 448, 2007. doi: 10.1016/j.mri.2006.11.023.
- 108 WALL, M. R.; NEUHAUSER, D. Extraction, through filterdiagonalization, of general quantum eigenvalues or classical normal mode frequencies from a small number of residues or a short-time segment of a signal. I. theory and application to a quantum-dynamics model. *Journal of Chemical Physics*, v. 102, n. 20, p. 8011–8022, 1995. doi: 10.1063/1.468999.
- 109 MANDELSHTAM, V. A. Harmonic inversion of time cross-correlation functions: The optimal way to perform quantum or semiclassical dynamics calculations. *Journal of Chemical Physics*, v. 108, n. 24, p. 9999–10007, 1998. doi: 10.1063/1.476498.
- 110 MANDELSHTAM, V. A. FDM: the filter diagonalization method for data processing in NMR experiments. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, v. 38, n. 2, p. 159–196, 2001. doi: 10.1016/s0079-6565(00)00032-7.

Apêndices

Apêndice A: SSFP para determinação dos tempos de relaxação

Testes iniciais foram realizados para a ideia de obter os tempos de relaxação em espectros de alta resolução utilizando uma sequência análoga a CWFP empregada em baixa resolução, aqui denominada CWFP-HR (*high resolution*).

Vimos na seção 2.3 que T^* é o tempo característico da estabilização do estado estacionário, descrito pela equação 2.3.17. A técnica em alta resolução seria baseada na determinação dos parâmetros T^* , $|M_{ss}|$ e M_0 de cada pico espectral, e logo obter os tempos de relaxação T_1 e T_2 através das equações

$$T_1 = \frac{T^*/2}{|M_{ss}|/M_0} \quad ; \quad T_2 = \frac{T^*/2}{1 - |M_{ss}|/M_0} \quad (\text{A.0.1})$$

Para executar tal proposta, implementamos uma sequência de pulsos no Espectrômetro Bruker AVANCE III, com aquisição contínua após a aplicação de cada pulso, emparelhando os FID um a frente do outro, semelhante ao apresentando na Fig. A.1. Realizando a Transformada de Fourier de cada um desses sinais, podemos acompanhar a evolução de cada pico espectral ao estado estacionário.

A Fig. A.1 apresenta um esquema para um espectro com dois picos, onde vemos o decaimentos dos picos até estabilização do estado estacionário. Em Fig. A.1 B) apresentamos a Transforma de Fourier de cada período de aquisição, através do qual podemos obter os parâmetros $T_{\{1,2\}}^*$, $|M_{ss\{1,2\}}|$ e $M_{0\{1,2\}}$ de cada pico do espectro.

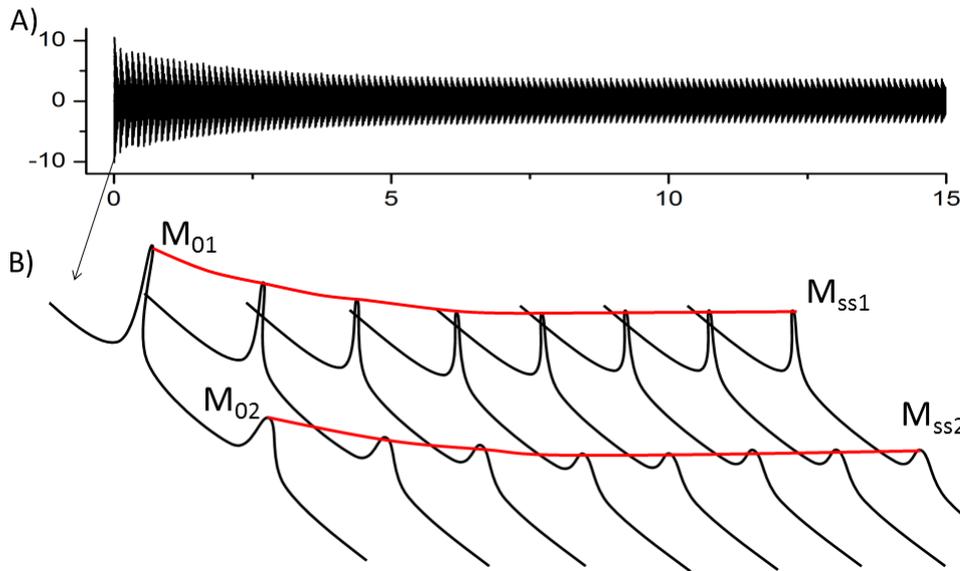


Figura A.1- Esquema da SSFP em alta resolução para determinação rápida dos tempos de relaxação T_1 e T_2 . Em A) temos a aquisição de todo o comportamento da magnetização até a estabilização do estado estacionário. B) apresenta as Trans. de Fourier de cada período da aquisição, onde através dos tempos de decaimento dos picos e das amplitudes M_0 e M_{ss} é possível se determinar os tempos de relaxação.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Vale resaltar que apenas os picos em posição de frequência $\Omega T_p = (2n + 1)\pi$ irão decair ao estado estacionário de acordo com a equação 2.3.17 na CWFP. Isso se resolve utilizando a CWFP com alternância de fase π e centralizando o pico em estudo na frequência de *offset*.

Assim, como primeiro estudo, realizamos experimentos de 1H utilizando a CWFP com alternância de fase para uma solução de 20 μl de H_2O e 20 μl de acetona em 500 μl de D_2O . Iniciamos realizando a determinação dos tempos de relaxação do sistema T_1 e T_2 através das técnicas padrões CPMG (cpmg) e Inversão Recuperação (t1ir). Fig. A.2 apresenta os decaimentos obtidos com a sequência Inversão recuperação a CPMG.

A aquisição CWFP-HR é apresentada na Fig. A.3, mostrando os decaimentos dos picos da H_2O e da acetona até a estabilização no estado estacionário, com $T_p = 100$ ms, 256 pulsos e 1 média. Na parte inicial dos decaimentos se observa o período de oscilação observados na CWFP, e logo o estado *quasi*-estacionário, que decai ao estado estacionário, mantendo as amplitudes $M_{0\{1,2\}}$ enquanto a sequência de pulsos continuar sendo aplicada.

A Tabela A.1 apresenta os valores dos tempos de relaxação obtidos com as técnicas CPMG, Inversão Recuperação e pela CWFP-HR com alternância de fase.

Apesar dos valores de T_2 obtido estar abaixo do medido pela técnica CPMG, eles estão na

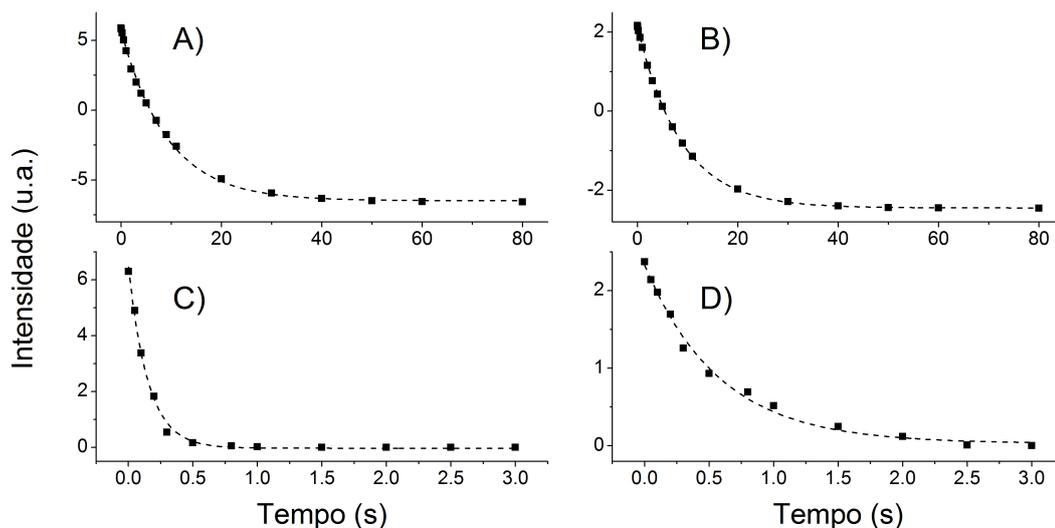


Figura A.2- A) apresenta o sinal adquirido com a sequência Inversão Recuperação para o pico da água e B) para o pico da acetona. C) e D) apresentam respectivamente os sinais adquiridos com a sequência CPMG para o pico da água e da acetona no espectrômetro Bruker 600 MHz.

Fonte: Elaborada pelo autor.

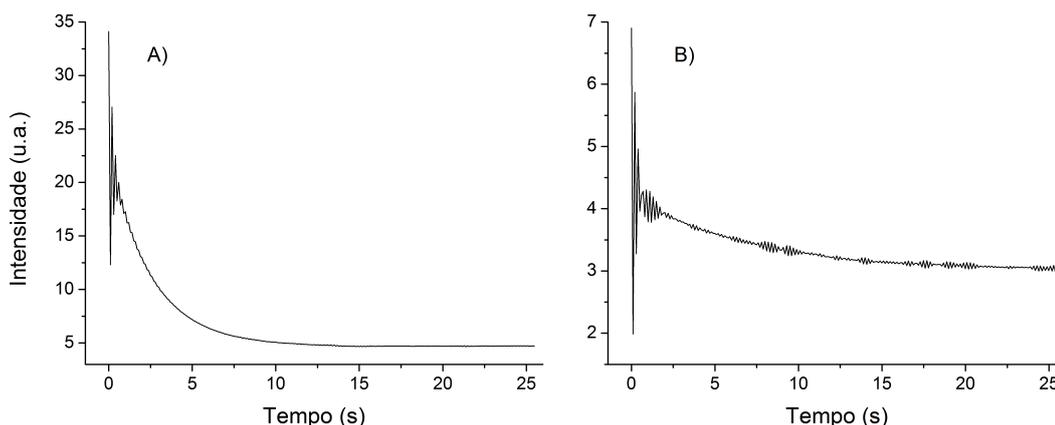


Figura A.3- Decaimento do sinal CWFPx-x em alta resolução (600 MHz) para amostra de H_2O e acetona até estabilização no estado estacionário do pico da A) água e em B) acetona.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela A.1- Comparação tempos de relaxação obtidas com sequências CPMG, Inv. Rec. e CWFP-HR.

Seq. Pulso	Inv. Rec. (T_1)	CPMG (T_2)	CWFP-HR (T_1)	CWFP-HR (T_2)
H_2O	7,7 s	2,2 s	7,9 s	1,4 s
Acetona	7.4 s	7,1 s	7,5 s	4,5 s

Fonte: Elaborada pelo autor.

mesma ordem de magnitude. No momento estão sendo realizados experimentos para melhorar o calculo de T_2 . Além disso, estamos implementando a SSFP com incremento de fase que possibilitará a determinação de todos os tempos de relaxação num único experimento, sem necessidade de deslocar o *offset* para cada sinal.

Apêndice B: Pacote *Matlab*: Transformada Inversa de Laplace

Neste apêndice apresentamos o código em *Matlab* que desenvolvi para calcular a Transformada Inversa de Laplace de sinais de RMN em baixa resolução. Foi desenvolvido focando na solução de sinais CPMG e CWFP, porém pode ser generalizado para resolução da uma inversão de Laplace genérica.

O algoritmo foi desenvolvido seguindo de perto a descrição da referência⁸⁹ com algumas adaptações. Este código é livre para utilização, porém se for utiliza-lo para fins acadêmicos ou profissionais, por favor cite esta referência. Dúvidas, sugestões ou versões atualizadas dos códigos podem ser obtidas diretamente com o autor pelo contato – tiagobuemoraes@gmail.com.

```

1- clear; clc;
2- %-----%
3- % ToolBox Laplace - (outubro/2013)
4- % Tiago Bueno de Moraes
5- % tiagobuemoraes@gmail.com
6- %-----%

7- alpha = 0.1;      dmin = 0.001;
8- pontos = 400;    interacoes = 15;

9- % Leitura dados
10- Sig = dlmread('Dados-CPMG.dat','\t');
11- t = Sig(1:end,1);
12- Mx = Sig(1:end,2);

13- %%%%% Inicio código %%%%%
14- n = length(Mx);
15- Ti = 0.001;
16- Tf = 10;

17- T = logspace(log10(Ti),log10(Tf),pontos);
18- for i = 1:n
19- for j = 1:pontos
20- K(i,j) = exp(-t(i)/T(j));
21- end
22- end

23- % matriz Omega
24- O = (K')*K;
25- VV = zeros(length(O),length(O));

26- for k=2:length(O)-1
27- % matriz VV
28- VVa = zeros(length(O),length(O));
29- VVa(k ,k ) = 4;
30- VVa(k-1,k-1) = 1;
31- VVa(k+1,k+1) = 1;
32- VVa(k+1,k-1) = 1;
33- VVa(k-1,k+1) = 1;
34- VVa(k ,k+1) = -2;
35- VVa(k ,k-1) = -2;
36- VVa(k-1, k ) = -2;
37- VVa(k+1, k ) = -2;
38- VV=VV+VVa;
39- End

40- VV(1,1) = 10000000;
41- VV(length(O),length(O)) = 10000000;

42- % matriz Lambda
43- L = alpha*(VV);
44- g = zeros(1,pontos);

45- for inte=1:interacoes
46- Soma = O + L;
47- [U,S,V] = svd(Soma);

48- %'val. sing.'
49- vd=diag(S);
50- a = length(vd);
51- vd(vd<=dmin) = [];
52- S=diag(vd);

53- for j=a:-1:length(vd)+1
54- U(:,j)=[];
55- V(:,j)=[];
56- end

57- invSoma = U*(inv(S))* (V');
58- g = (Mx')*K*invSoma;

59- indf = zeros;
60- indf = find(g < 0);
61- for i=1:length(indf)
62- L(indf(i),indf(i))=L(indf(i),indf(i))+10000;
63- end
64- end
65- % Normalização
66- g = g/sum(g);

67- subplot(2,2,1)
68- plot(t,Mx % ,t,My)
69- legend('Real','Imag'); title('CPMG')

70- subplot(2,2,2)
71- stem(1:length(S),vd); title('Valores Sing.')
72- set(gca,'yscale','log');

73- subplot(2,2,3:4)
74- plot(T,g); title('Distribuição T2')
75- xlim([Ti Tf]); set(gca,'xscale','log');

```

Figura B.4- Código implementado na plataforma do *Matlab* para execução da Transformada Inversa de Laplace.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Apêndice C: Sequências de pulsos SSFP

Neste apêndice apresentamos as sequências de pulsos SSFP com incremento linear de fase e incremento não-linear de fase: SSFPdx-n4 e SSFPdxdt com $A = \pi/64$. Os códigos estão na linguagem do software TopSpin 3.2 do espectrômetro Bruker AVANCE III, 600 MHz. Estes códigos são livre para utilização, porém se for utiliza-los para fins acadêmicos ou profissionais, por favor cite esta referência.

A Fig. C.5 apresenta a sequência SSFPdx com incremento linear de fase, com quatro blocos de aquisição do sinal. Os blocos de fase da SSFPdx-n4 utilizam incremento 0, $\pi/2$, π e $3\pi/2$, correspondendo a soma dos perfis A), C), E) e H) da Fig. 5.8. L_0 é o número de *dummy scans* antes de cada bloco e L_1 o número de *scans*.

A desvantagem de inserir muitos blocos de fases nas SSFPdx é a necessidade de esperar a estabilização de cada estado estacionário para realizar o próximo bloco de aquisição. No caso das sequências SSFPdxdt com incremento não-linear de fase, temos apenas um blocos de *dummy scans* inicial e as múltiplas aquisições são desnecessárias, simplificando e acelerando os experimentos.

```

;zgpg - Tiago 13C desacoplado SSFP_dx_n4
;avance-version (12/01/11)
;1D sequence with power-gated decoupling
;
;#####
; SSFP_dx_n4 - Tiago B. Moraes      Julho 2016
;#####
; Criar exp. com sequencia C13CPD,
; comando pulprog, escolher sequencia
; l0 - dummy scan
; l1 - scan em cada bloco
; Parametros: DS = 1 ; NS = 1;
; d1 = 0.011 ms (0.3 ms) ; d2 = 0.3 ms ; d3 = Tp ;
; l0 e l1 multiplos de 2, 4 e 8. (fases)

6 (p1 p11 ph2^):f1
  gosc ph12
  d1 ipp12
  lo to 6 times l1
7 (p1 p11 ph3^):f1
  d3
  lo to 7 times l0
8 (p1 p11 ph3^):f1
  gosc ph13
  d1 ipp13
  lo to 8 times l1
9 (p1 p11 ph4^):f1
  d3
  lo to 9 times l0
10 (p1 p11 ph4^):f1
  gosc ph14
  d1 ipp14
  lo to 10 times l1

30m do:f2 p113:f2 mc #0 to 2 F0(zd)
exit

ph1= 0
ph11= 0

ph2= 0 1 2 3
ph12= 0 1 2 3

ph3= 0 2
ph13= 0 2

ph4= 0 3 2 1
ph14= 0 3 2 1

;p11: f1 channel - power level for pulse (default)
;p112: f2 channel - power level for CPD/BB decoupling
;p113: f2 channel - power level for second CPD/BB decoupling
;p1 : f1 channel - 90 degree high power pulse
;d1 : relaxation delay; 1-5 * T1
;d11: delay for disk I/O [30 msec]
;ns: 1 * n, total number of scans: NS * TD0
;cpd2: decoupling according to sequence defined by cpdprg2
;pcpd2: f2 channel - 90 degree pulse for decoupling sequence
;sid: zgpg30,v 1.12.6.1 2012/01/31 17:56:42 ber Exp 3

#include <Avance.incl>
#include <Delay.incl>

"d11=30m"
"DELTA=d1-10m"
"acqt0=-p1*0.66/3.1416"

1 ze
d11 p112:f2
2 30m do:f2
10u p113:f2
d11 cpd2:f2
DELTA
4u do:f2
10u p112:f2
100m cpd2:f2

3 (p1 p11 ph1^):f1
d3
lo to 3 times l0
4 (p1 p11 ph1^):f1
gosc ph11
d1 ipp11
lo to 4 times l1
5 (p1 p11 ph2^):f1
d3
lo to 5 times l0

```

Figura C.5- Sequência de pulsos SSFPdx-n4 com incremento linear de fase, com quatro blocos de aquisição. Fonte: Elaborada pelo autor.

A Fig. C.6 apresenta a sequência SSFPdxdt com incremento não-linear de fase, utilizando $A = \pi/64$. Na sequência de pulsos SSFPdxdt o parâmetro L_0 é o número de *dummy scans* no transiente inicial da magnetização, que após esse período estabelece o estado estacionário com perfil de excitação modulado no tempo. O número de *scans* realizados na sequência é definido por L_1 , onde ambos devem ser um múltiplo do divisor do fator A, $L_{0,1} = n.div(A)$. Garantindo essas condições para L_0 e L_1 um perfil de excitação uniforme será obtido. A diferença nas sequências SSFPdxdt com outros valores de A está apenas na tabela de fases.

```
;zpgg - 13C desacopl. SSFPdxdt incr. não linear fase 3 (p1 p11 ph1^):f1
;avance-version (12/01/11) d3
;1D sequence with power-gated decoupling lo to 3 times lo
;
;
; #####
; SSFPdxdt - Tiago B. Moraes Julho 2016 4 (p1 p11 ph1^):f1
; ##### gosc ph31
; Criar exp. com sequencia C13CPD, d1 ipp31
; comando pulprog, escolher sequencia lo to 4 times l1
; 30m do:f2 p113:f2 mc #0 to 2 F0(zd)
; lo - dummy scan exit
; l1 - scan em cada bloco
; Parametros: DS = 1 ; NS = 1;
; d1 = 0.011 ms (0.3 ms) ; d2 = 0.3 ms ; d3 = Tp ; ;a = (pi/64)
; lo e l1 multiplos de 2, 4 e 8. (fases) ph1 = (256) 0 1 4 9 16 25 36 49 64 81 100 121 16 41
; Angulo Flip pulso controlado por 68 97 0 33 68 105 16 57 100 17 64 113 36 89 16 73
; p1 = 90 graus // p1*0.33 = 30 graus 4 65 0 65 4 73 16 89 36 113 64 17 100 57 16 105 68
; 33 0 97 68 41 16 121 100 81 64 49 36 25 16 9 4 1

#include <Avance.incl> ; receptor
#include <Delay.incl> ph31 = (256) 0 1 4 9 16 25 36 49 64 81 100 121 16 41
" d11=30m" 68 97 0 33 68 105 16 57 100 17 64 113 36 89 16 73
" DELTA=d1-10m" 4 65 0 65 4 73 16 89 36 113 64 17 100 57 16 105 68
" acqt0=-p1*0.66/3.1416" 33 0 97 68 41 16 121 100 81 64 49 36 25 16 9 4 1

1 ze ;p11 : f1 channel - power level for pulse (default)
d11 p112:f2 ;p112: f2 channel - power level for CPD/BB decoupling
; p113: f2 channel - power level for second CPD/BB decoupling
2 30m do:f2 ;p1 : f1 channel - 90 degree high power pulse
10u p113:f2 ;d1 : relaxation delay; 1-5 * T1
d11 cpd2:f2 ;d11: delay for disk I/O [30 msec]
DELTA ;ns: 1 * n, total number of scans: NS * TD0
4u do:f2 ;cpd2: decoupling according to sequence defined by cpdprg2
10u p112:f2 ;pcpd2: f2 channel - 90 degree pulse for decoupling sequence
100m cpd2:f2 ;$Id: zpgg30,v 1.12.6.1 2012/01/31 17:56:42 ber Exp $
```

Figura C.6- Sequência de pulsos SSFPdxdt com incremento não linear de fase, utilizando $A = \pi/64$.

Fonte: Elaborada pelo autor.

As demais sequências SSFPdx-n2, SSFPdx-n8, SSFPdxdt são similares as apresentadas acima e podem ser obtidas diretamente com o autor. Dúvidas, sugestões ou versões atualizadas dos códigos podem ser obtidas pelo contato – tiagobuemoraes@gmail.com.