

Trenes de Ecos Libres de Oscilaciones en RMN de Sistemas de Espines-1/2 con Acoplamiento Espín-Espín Indirecto.

por

Santiago Bussandri Mattia

A presentar ante la Facultad de Matemática, Astronomía y Física
como parte de los requerimientos para la obtención del grado de
Licenciado en Física

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

Marzo de 2017

FAMAF-UNC

Dirigida por:

Dr. Lisandro Buljubasich Gentiletti

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons ution-NonCommercial-SinDerivar 2.5 Argentina.



*Dedicado a
Mis padres, hermanos, novia y a todos los que hacen más grande y linda mi familia.*

Resumen

Las secuencias multipulsos se utilizan a diario desde los comienzos de la Resonancia Magnética Nuclear. Quizás la más popular de las secuencias, conocida como CPMG por las iniciales de sus creadores, produce un tren de ecos de espín utilizada normalmente para refocalizar las inhomogeneidades del campo magnético externo. Aplicado a muestras con espines desacoplados, la secuencia produce un tren de ecos modulados por un decaimiento exponencial, o multiexponencial, dependiendo del entorno físico del sistema en estudio. Sin embargo, cuando el sistema incluye espines acoplados, en particular en muestras líquidas, los trenes de ecos presentan una oscilación producto de las interacciones espín-espín indirecta entre los núcleos. Éste trabajo se centra en la eliminación de dichas oscilaciones, con el objetivo de obtener trenes de ecos libres de interacciones que puedan ser de utilidad para, por ejemplo, la implementación de secuencias de imágenes ultrarrápidas. Se presentarán resultados experimentales obtenidos en sistemas de espines de distinta complejidad, tanto en número de espines como en intensidad de interacción entre núcleos.

Palabras Clave: Resonancia Magnética Nuclear, Tren de Ecos, Acoplamiento J, Ecos de Espín, CPMG

Clasificación: 74.25.nj Nuclear magnetic resonance. 76.60.Lz Spin echoes 82.56.Jn Pulse sequences in NMR

Índice general

1. Introducción	1
1.1. Motivación y Antecedentes	1
1.2. El Aporte de este Trabajo	2
1.3. Organización	2
Índice de figuras	1
2. Breve Descripción Cuántica de la RMN	5
2.1. Repaso de Mecánica Cuántica: definiciones y notación	5
2.1.1. El Espacio de Hilbert	5
2.1.2. Notación de Dirac	6
2.1.3. Operadores. Acción de un Operador y Ejemplos Útiles	6
2.1.4. Relación con la Física	6
2.1.5. Evolución de la función de onda	7
2.2. Herramientas Matemáticas de la RMN	7
2.2.1. Espines 1/2 desacoplados	7
2.2.2. Espines 1/2 acoplados	9
2.3. Hamiltoniano de Espín Nuclear	10
2.3.1. Hipótesis del Hamiltoniano de Espín	10
2.3.2. Hamiltoniano de Interacciones de Espín Externas e Internas	11
2.3.3. Corrimiento Químico	13
2.3.4. Acoplamiento J	14
2.3.5. El Sistema Rotante	14
2.4. Secuencias de Pulsos más Usadas en RMN	15
2.4.1. El Decaimiento de Inducción Libre (FID)	16
2.4.2. Eco	18
2.4.3. Tren de Ecos	20
3. Evoluciones con el Hamiltoniano-J	23
3.1. Observando las evoluciones. Espectroscopía-J	23
3.2. Anulando las oscilaciones	26
4. Calibraciones	29
4.1. Dispositivo Experimental	29

4.1.1.	El Imán Superconductor	29
4.1.2.	La Bobina de RF. Calibración	30
5.	Trenes de Ecos sin Oscilaciones para Etanol	37
5.1.	Análisis de la FID y del Espectro de Protones del Etanol	38
5.2.	Anulando el Acoplamiento J en la molécula de Etanol	40
5.2.1.	Mediciones Preliminares	41
5.2.2.	Análisis de las Señales Medidas	41
5.3.	Resultados Finales	48
6.	Trenes de Ecos sin Oscilaciones para 1-Hexeno	53
6.1.	El sistema molecular 1-Hexeno	53
6.2.	Anulando el Acoplamiento J en la molécula de 1-Hexeno	54
6.2.1.	Análisis de las Señales Medidas	55
6.3.	Resultados Finales	57
7.	Conclusiones y Perspectivas	63

Capítulo 1

Introducción

1.1. Motivación y Antecedentes

Las Imagen por Resonancia Magnética Nuclear (IRMN) son ciertamente la forma más visible de la RMN al público en general. La IRMN es utilizada particularmente en medicina, donde se convirtió en una herramienta rutinaria de diagnóstico, especialmente para estudios del cerebro, sistema nervioso y tejidos blandos del cuerpo. Esta herramienta trae algún tipo de reticencia, dado el tiempo de duración del estudio. Por ejemplo, un paciente debe ser sometido a varios minutos sin moverse, con el fin de obtener una buena imagen. Por otro lado, aplicaciones en química o ingeniería química también se ven damnificadas por los tiempos experimentales, especialmente cuando ocurren procesos durante la medición [1, 2]. Para paliar esta deficiencia, se buscan constantemente técnicas para agilizar la realización de imágenes.

Sin entrar en detalles de la teoría detrás de las imágenes por resonancia magnética nuclear, se conoce que es posible, mediante un tren de ecos [3, 4] o CPMG, generar imágenes de manera rápida. Para ello, es requisito indispensable conseguir un tren de ecos sin ninguna modulación, a excepción de la relajación transversal. Esto último se debe a que se utiliza cada eco para codificar parte de la información con la que se construirá la imagen.

Generalmente, si a un sistema de espines $1/2$ acoplados en un líquido isotrópico se aplica una secuencia de multipulsos CPMG, la señal presentará oscilaciones en los máximos de los ecos, imposibilitando de ese modo su uso para generar imágenes. Estas oscilaciones son producto de las interacciones entre los espines dentro de una misma molécula.

Hasta el año 2006, solo se conocían dos métodos para anular dichas oscilaciones [5, 6], pero obligaban a fijar parámetros de la CPMG de una manera tal que impedía la aplicación en imágenes rápidas. Una de las maneras consiste en disminuir el tiempo de eco a valores tales que no se permita al sistema evolucionar con el Hamiltoniano que gobierna las interacciones entre espines de la misma molécula. Los tiempos necesarios son tan cortos que no dejan lugar a la codificación con gradientes, necesaria para la secuencia de imágenes. La otra forma incluye un tren de ecos con pulsos selectivos, pero limitan su uso a moléculas con grupos de espines muy separados en frecuencia, y/o campos magnéticos muy intensos.

En el año 2006, Geoffrey Bodenhausen y sus colaboradores [7], fueron los primeros en observar que un tren de ecos, con pulsos no selectivos, no siempre produce estas oscilaciones. En los años siguientes a este descubrimiento, el grupo de trabajo situado en Suiza, demostró de forma experimental, a lo largo de tres artículos más [8, 9, 10], la exactitud de las condiciones necesarias para anular las oscilaciones, pero solo en sistemas de espines con acoplamiento débil, aun cuando los cálculos descriptos en [11] se demostró tanto para sistemas de acoplamiento débiles como fuertes.

1.2. El Aporte de este Trabajo

El presente trabajo se centrará en este último procedimiento presentado por el equipo de Bodenhausen [11]. Nuestro objetivo es extender el método a una mayor cantidad de espines acoplados, incluyendo grupos de espines magnéticamente equivalentes (como en los grupos CH_3 , CH_2 , etc.) y sistemas con acoplamientos no lo suficientemente débiles. Todo esto se realizará con el fin de confirmar las predicciones del grupo de Bodenhausen [11], nunca observadas experimentalmente. El objetivo mayor del trabajo es de largo plazo: obtener trenes de ecos óptimos para la realización de imágenes ultrarrápidas con RMN.

1.3. Organización

Capítulo 2 Presentamos aquí una breve introducción a la técnica de RMN y al formalismo que utilizaremos en el resto del texto. Se describen, además, algunas interacciones de los espines nucleares relevantes para nuestro trabajo. Seguidamente, se da una descripción del funcionamiento de la RMN basado en la mecánica cuántica y se analizan algunas secuencias de pulsos, centrándonos en las más usadas en el resto del trabajo.

Capítulo 3 Este capítulo es central en cuanto a las ideas a desarrollar: en la primera parte se describe la formación y el aprovechamiento de las oscilaciones en sistemas acoplados; en la segunda parte se presenta todo el marco teórico sobre las condiciones necesarias para romper este acoplamiento, con el fin de suprimir las oscilaciones.

Capítulo 4 Aquí se inicia la presentación de los datos experimentales. Se muestran las calibraciones del amplificador de potencia y se estudia una serie de trenes de ecos realizadas con pulsos de distintas potencias.

Capítulo 5 En este capítulo se muestran los resultados de aplicar una secuencia de pulsos CPMG, con las condiciones descriptas en la segunda parte del capítulo 3, a una muestra de etanol. El etanol es un sistema de cinco espines $1/2$ acoplados débilmente, dada la intensidad del campo magnético utilizado en el presente trabajo.

Capítulo 6 Aquí se muestran los resultados de aplicar una CPMG, con las condiciones descriptas en la segunda parte del capítulo 3, a una muestra de 1-hexeno. El 1-hexeno es un sistema de doce espines $1/2$ con acoplamientos varios, principalmente lejos del régimen débil, en el campo magnético de nuestro equipo de RMN.

Capítulo 7 Finalmente, en este capítulo presentamos las conclusiones del trabajo. Si bien al final de cada capítulo de desarrollo original dedicamos unas líneas a destacar los resultados más importantes mostrados en el mismo, en este último capítulo uniremos

los resultados obtenidos a lo largo de todo el trabajo, junto con las perspectivas futuras inmediatas.

Capítulo 2

Breve Descripción Cuántica de la RMN

Este capítulo tiene como objetivo introducir los principios básicos de la RMN. Como primer paso recordaremos algunas nociones de mecánica cuántica necesarias. Se describirán, además, algunas interacciones de los espines nucleares relevantes para nuestro trabajo. Seguidamente, se dará una descripción del funcionamiento de la RMN basado en la mecánica cuántica y se analizarán algunas secuencias de pulsos, centrándonos en las más usadas en el resto del trabajo.

2.1. Repaso de Mecánica Cuántica: definiciones y notación

Antes de introducirnos en la Resonancia Magnética Nuclear se recordarán algunos conceptos básicos de la mecánica cuántica, con el fin de facilitar la lectura.

2.1.1. El Espacio de Hilbert

El espacio de Hilbert es un espacio vectorial con dos propiedades [12, 13]:

1. Posee un producto escalar. Dado cualquier par de vectores \mathbf{u} y \mathbf{v} (no nulos), existe un único número complejo c definido como $\mathbf{u} \cdot \mathbf{v}$. Cuando este producto se cancela se dice que los vectores son *ortogonales*. El producto escalar es distributivo, no conmutativo, y el producto escalar de un vector por sí mismo es un número real.
2. El valor del producto escalar $\mathbf{u} \cdot \mathbf{u}$ para cualquier vector \mathbf{u} es positivo. La raíz positiva se denomina norma del vector \mathbf{u} .

Si el espacio vectorial tiene dimensión finita, es posible encontrar un conjunto de vectores de norma uno y ortogonales entre sí. Éstos constituyen una base ortonormal del espacio de Hilbert.

2.1.2. Notación de Dirac

La notación de Dirac se emplea para describir en forma simple y concisa, operaciones en el espacio de Hilbert. En primer lugar, se denota un estado a partir de un vector llamado *ket*: $|\psi\rangle$. El conjugado de este vector se denomina *bra* y se escribe $\langle\psi|$. El producto escalar de dos vectores $|\varphi\rangle$ y $|\psi\rangle$, en ese orden, es representado por una contracción del bra $\langle\varphi|$ y del ket $|\psi\rangle$ denominada *braket*, [12, 13],

$$\langle\psi|\varphi\rangle. \quad (2.1)$$

2.1.3. Operadores. Acción de un Operador y Ejemplos Útiles

La mecánica cuántica hace extensivo el uso de *operadores*. La acción de un operador A , sobre un ket $|\psi\rangle$, lo transforma en otro ket $|\psi'\rangle$. Es decir,

$$A|\psi\rangle = |\psi'\rangle. \quad (2.2)$$

De la misma manera, la acción de un operador A sobre un bra $\langle\varphi|$ es:

$$\langle\varphi|A = \langle\varphi'|. \quad (2.3)$$

Ejemplos de operadores, a los cuales recurriremos constantemente, son los operadores de momento angular orbital de un objeto rotante. Éstos se definen como [12, 13, 14]:

$$\begin{aligned} \hat{l}_x &= -i\hbar(\hat{y}\hat{D}_z - \hat{z}\hat{D}_y) \\ \hat{l}_y &= -i\hbar(\hat{z}\hat{D}_x - \hat{x}\hat{D}_z) \\ \hat{l}_z &= -i\hbar(\hat{x}\hat{D}_y - \hat{y}\hat{D}_x), \end{aligned} \quad (2.4)$$

donde los operadores \hat{D}_x , \hat{D}_y y \hat{D}_z son las derivadas parciales con respecto a las coordenadas espaciales x , y , z respectivamente. Otros operadores de gran uso, relacionados con estos últimos, son los *operadores rotación*, definidos como [14]

$$R_r(\beta) = \exp\{-i\beta\hat{l}_r\}, \quad (2.5)$$

donde $r = x, y, z$ y β denota el ángulo de rotación. Por ejemplo, el operador $R_x(\pi/2)$ realiza una rotación en $\pi/2$ alrededor del eje x .

2.1.4. Relación con la Física

A cada variable física \mathcal{A} le corresponde, en el formalismo cuántico, un operador hermitiano A . Los posibles valores de la variable \mathcal{A} son los autovalores del operador A . Así también, los posibles estados del sistema, correspondientes a cada valor de \mathcal{A} son representados por el autovector normalizado de A , perteneciente a ese autovalor. En el caso más generalizado el estado de un sistema se representa por un ket $|\psi\rangle$ normalizado que

no es un autoestado de A . Este ket puede ser expandido en la base de autoestados del operador.

$$|\psi\rangle = \sum_i c_i |a_i\rangle, \quad (2.6)$$

donde $|a_i\rangle$ corresponde al autovalor a_i . La probabilidad que de una medición de \mathcal{A} resulte el valor a_i es igual a [12, 13]

$$\mathcal{P}(a_i) = c_i^* c_i = |\langle a_i | \psi \rangle|^2. \quad (2.7)$$

2.1.5. Evolución de la función de onda

El objetivo primario de la mecánica cuántica es encontrar la ley que gobierna la evolución en el tiempo de la caracterización más precisa del sistema microscópico, es decir, de su función de onda (o, en el lenguaje anterior, su ket). La ley de evolución es la ecuación Schrödinger [12, 13]

$$i \frac{d}{dt} |\psi\rangle = \mathcal{H} |\psi\rangle, \quad (2.8)$$

donde \mathcal{H} es un operador hermitiano llamado Hamiltoniano del sistema. Si \mathcal{H} no depende del tiempo, la solución de de la Ec.(2.8) nos dice que un estado inicial $|\psi(0)\rangle$ evoluciona a un estado final $|\psi(t)\rangle$ ($t > 0$), con el operador

$$U(t) = \exp(-i\mathcal{H}t), \quad (2.9)$$

donde $U(t)$ es un operador unitario (dado que \mathcal{H} es hermitiano), denominado evolucionador temporal o propagador temporal.

2.2. Herramientas Matemáticas de la RMN

Se presentarán en esta sección, los autoestados Zeeman y los operadores momento angular y densidad para espines desacoplados y acoplados.

2.2.1. Espines 1/2 desacoplados

Autoestados Zeeman

De acuerdo a la teoría cuántica, el momento angular de un núcleo de espín 1/2 tiene dos autoestados sobre un eje \mathbf{z} arbitrario, que se definen de la siguiente manera [12, 13]

$$\begin{aligned} |+\rangle &= |1/2, +1/2\rangle \\ |-\rangle &= |1/2, -1/2\rangle, \end{aligned} \quad (2.10)$$

donde el primer ket simboliza el espín “up” y el segundo, el espín “down”. La representación matricial de los tres momentos angulares en la base de los estados Zeeman es [12, 13, 14]:

$$I_x = \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix} \quad I_y = \frac{1}{2i} \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -1 & 0 \end{pmatrix} \quad I_z = \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix}. \quad (2.11)$$

El resultado de aplicar el operador momento angular I_z a los estados Zeeman se define como [12, 13]

$$\begin{aligned} I_z |+\rangle &= +\frac{1}{2} |+\rangle \\ I_z |-\rangle &= -\frac{1}{2} |+\rangle. \end{aligned} \quad (2.12)$$

Las Ecs. (2.12) indican que, si por ejemplo, un espín se encuentra en el estado $|+\rangle$, dicho estado es un autoestado del momento angular alrededor del eje \mathbf{z} con autovalor $+1/2$. Un espín que está en el estado $|+\rangle$ se dice que está polarizado sobre el eje \mathbf{z} . Lo mismo ocurre para el estado $|-\rangle$. Finalmente, el operador unidad para el espín $1/2$ tiene la siguiente representación matricial [14]:

$$\frac{1}{2}I_d = \frac{1}{2}\mathbb{I} = \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}. \quad (2.13)$$

El factor $1/2$ se incluye para darle al operador identidad la misma norma que poseen otros tres operadores momento angular, Ec. (2.11). De ese modo se obtiene una base de operadores.

El Operador Densidad

Supongamos que se desea estudiar, mediante técnicas de RMN, agua en un tubo de vidrio. Claramente es imposible tomar cada uno de los 10^{23} espines y analizar su particular comportamiento por separado. Por ejemplo, en determinado momento cada uno de los protones tiene un estado de polarización diferente, distribuido uniformemente en cualquier dirección posible del espacio. Necesitamos proveernos de una herramienta que agrupe cada uno de ellos y nos de información de un comportamiento global. Una colección de espines idénticos y aproximadamente independientes se denomina ensamble de espines $1/2$ aislados. La herramienta con la que contamos para describir dicho ensamble se denomina *operador densidad*. Éste describe el estado cuántico del ensamble en su totalidad, sin referirse a los estados individuales de espín. El operador densidad ρ , se define como: [12, 13, 14, 15]

$$\rho = |\psi\rangle \langle\psi|, \quad (2.14)$$

donde $|\psi\rangle$ es la función de onda del sistema completo. De la misma manera en que la ecuación de Schrödinger describe cómo un estado puro evoluciona en el tiempo, la ecuación de Liouville-von Neumann describe cómo un operador densidad evoluciona en el tiempo. De hecho, estas ecuaciones están relacionadas, ya que una se puede derivar de la otra. La ecuación de Liouville-von Neumann nos dice que [12, 13, 14, 16]

$$i\frac{\partial\rho}{\partial t} = [\mathcal{H}, \rho], \quad (2.15)$$

donde los corchetes denotan un conmutador. De la Ec. (2.15) se puede establecer que, si el Hamiltoniano del sistema \mathcal{H} es independiente del tiempo, esta ecuación diferencial puede resolverse de una manera relativamente simple, obteniendo que:

$$\propto. \quad (2.16)$$

2.2.2. Espines 1/2 acoplados

En todo sistema, los espines nucleares interactúan unos con otros. La mayoría de las muestras consisten en moléculas muy complejas donde existen varios espines. En esta sección se desarrollará el caso más simple: una muestra con una gran cantidad de moléculas idénticas, cada una con solo dos espines 1/2 interactuantes.

Estados Zeeman Producto

Consideremos dos momentos angulares $\mathbf{I}_1 = (I_{1x}, I_{1y}, I_{1z})$ e $\mathbf{I}_2 = (I_{2x}, I_{2y}, I_{2z})$, que actúan sobre diferentes espacios de Hilbert H_1 y H_2 respectivamente. Podemos pensar el espacio resultante como el producto tensorial (\otimes) de los dos espacios por separado [12]

$$H_{12} = H_1 \otimes H_2. \quad (2.17)$$

Una base en el espacio de Hilbert H_{12} se puede construir con el producto tensorial de los autoestados Zeeman, Ec. (2.10):

$$|++\rangle = |+\rangle \otimes |+\rangle \quad , \quad |+-\rangle = |+\rangle \otimes |-\rangle \quad \text{etc.}, \quad (2.18)$$

donde el primer *ket* simboliza el autoestado del espín I_1 y el segundo del espín I_2 . Los estados $|++\rangle$, $|+-\rangle$... son llamados *estados Zeeman producto* de dos espines 1/2 [14]. Con la representación de los operadores de espín para ambos espacios (H_1 y H_2), Ecs.(2.11-2.13), se pueden construir los 16 operadores producto que formen la base para los operadores de dos espines 1/2 acoplados. La manera de construirlos sigue la siguiente receta [14, 16],

$$\text{Operador Producto} = 2 \times \text{Operador de } I_1 \otimes \text{Operador de } I_2. \quad (2.19)$$

Ejemplos de operadores productos válidos de sistemas de dos espines son $2 \times I_{1z} \otimes I_{2y}$ y $2 \times I_{1y} \otimes I_{2x}$. Por simplicidad durante el resto del trabajo, se omitirá el símbolo \otimes al hacer referencia a estos operadores. La representación matricial de los operadores producto puede ser construida tomando el producto directo de la representación matricial de los operadores individuales. Esto se ve con más claridad en el siguiente ejemplo:

$$\begin{aligned} 2I_{1z}I_{2x} &= 2 \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix} \otimes \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix} = \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix} \otimes \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix} = \\ &= \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1 \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix} & 0 \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix} \\ 0 \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix} & -1 \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix} \end{pmatrix} = \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & -1 & 0 \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

Operador Densidad para Espines 1/2 interactuantes

Una colección de pares de espines interactuantes se denomina ensamble de pares de espines. El estado cuántico de este ensamble se construye de la misma manera que para espines no interactuantes. El operador densidad ρ se define, como antes:

$$\rho = |\psi\rangle \langle\psi|, \quad (2.20)$$

donde $|\psi\rangle$ es una combinación lineal de los cuatro estados Zeeman producto para dos espines acoplados [14, 12, 15].

Supongamos que al sistema se le aplica un campo magnético externo B^0 , a una temperatura T . Si el ensamble de pares de espines se mantiene inalterado, este alcanza un estado térmico de equilibrio con respecto al entorno molecular. Las poblaciones del operador densidad en equilibrio térmico pueden ser estimadas por la distribución de Boltzmann a la temperatura del entorno molecular. El operador densidad adquiere la siguiente forma [14, 15]:

$$\hat{\rho}^{eq} \cong \frac{1}{4}\mathbb{I} + \frac{1}{4}\mathbb{B}I_Z, \quad (2.21)$$

donde \mathbb{B} se denomina *Factor de Boltzmann* y se define como:

$$\mathbb{B} = \frac{\hbar\gamma B^0}{k_B T}, \quad (2.22)$$

con k_B como la constante de Boltzmann, γ la razón giromagnética del espín, \hbar como la constante de Planck reducida e $I_Z = I_{1z} + I_{2z}$.

2.3. Hamiltoniano de Espín Nuclear

La RMN es un fenómeno físico basado en las propiedades mecánico-cuánticas de los núcleos atómicos. Como cualquier problema de la cuántica, el objetivo primordial es resolver la ecuación de Schrödinger. Si bien nosotros trabajaremos principalmente con el operador densidad y la ecuación de Liouville-von Neumann [12, 15] Ecs. (2.14-2.15), ambas ecuaciones se relacionan. Particularmente en esta sección se utilizará, por comodidad, la ecuación de Schrödinger, Ec. (2.8).

2.3.1. Hipótesis del Hamiltoniano de Espín

En principio, la ecuación de Schrödinger completa involucra el movimiento tanto de los núcleos como de los electrones, y el operador Hamiltoniano involucra las interacciones entre dichas partículas. El estado cuántico de cualquier sistema es totalmente descrito por una función de onda que contenga toda la información de las posiciones, velocidades y estados de espín de todos los electrones y núcleos.

$$\frac{d}{dt} |\psi_{full}(t)\rangle = -i\mathcal{H}_{full} |\psi_{full}(t)\rangle. \quad (2.23)$$

Donde el subíndice *full* implica “completo”. Para el propósito de la RMN, es muy útil trabajar con una ecuación en la que aparezca solo el estado de espín nuclear [14]:

$$\frac{d}{dt} |\psi_{esp}(t)\rangle \cong -i\mathcal{H}_{esp} |\psi_{esp}(t)\rangle, \quad (2.24)$$

donde el subíndice hace referencia a *espín*.

Esta aproximación se basa en que sólo un promedio de la influencia eléctrica y magnética de los electrones, al moverse, se tiene en cuenta. Este promedio de influencia electrónica está incluida en el Hamiltoniano de Espín. Esta simplificación se llama *Hipótesis del Hamiltoniano de Espín* [14], y se basa en la gran diferencia entre las escalas de tiempo en los movimientos de los núcleos y electrones. Los núcleos solo perciben un promedio de los campos que generan los electrones. En el resto de este trabajo, el operador \mathcal{H} implica el Hamiltoniano de espín nuclear y el estado cuántico $|\psi\rangle$ implica el estado de espín nuclear, a menos que se indique explícitamente lo contrario.

2.3.2. Hamiltoniano de Interacciones de Espín Externas e Internas

Los campos eléctricos y magnéticos experimentados por un espín nuclear pueden ser originados desde el aparato externo o del propio sistema de espines. En el primer caso, uno habla de interacciones externas de espín y en el segundo caso, de interacciones internas de espín. Esto nos da un Hamiltoniano de dos términos: uno que incluye las externas \mathcal{H}_{ext} y otro que incluye las internas \mathcal{H}_{int} . Ambas interacciones son puramente magnéticas para espines 1/2. En el caso de espines mayores a 1/2 la interacción cuadrupolar eléctrica está involucrada [14]. Ignoraremos la interacción cuadrupolar por tratar con espines 1/2 a lo largo de todo el trabajo.

Interacciones Externas

El espectrómetro usualmente provee dos tipos de campos externos. Un campo estático muy fuerte y otro oscilante mucho más pequeño y perpendicular al primero. El campo longitudinal estático se denomina \mathbf{B}^0 y el campo transversal de radio-frecuencia se denomina \mathbf{B}_{RF} .

- Campo Estático

Por lo general, al campo estático se lo define en una dirección \mathbf{z} arbitraria en un sistema de referencia estático denominado de *laboratorio*, de manera que $\mathbf{B}^0 = B^0 \mathbf{e}_z$. El Hamiltoniano de espín para la interacción del espín j -ésimo con el campo estático longitudinal \mathbf{B}^0 está dado por [14]:

$$\mathcal{H}_j^{\text{Estático}} = -\gamma_j B^0 I_{jz}. \quad (2.25)$$

La Ec. (2.25) se denomina *interacción nuclear Zeeman*. El término $-\gamma_j B^0$ puede ser identificado como la *frecuencia de Larmor* del espín I_j . Esta es la frecuencia en la cual el espín precesa alrededor del campo. En nuestro caso, esta frecuencia es del orden de los cientos de MHz.

- Campo Transversal:

La bobina de RF genera un campo \mathbf{B}_{RF} , en el plano perpendicular a \mathbf{B}^0 . Durante un pulso de RF, este campo oscila a una frecuencia que puede ser controlada por

el espectrómetro ω_{ref} . Entre pulsos el campo RF es nulo. Cuando esto no sucede el campo magnético de radio frecuencia se define:

$$\mathbf{B}_{\text{RF}}(t) = B_{\text{RF}} \{ \cos(\omega_{\text{ref}}t) \mathbf{e}_x + \sin(\omega_{\text{ref}}t) \mathbf{e}_y \}. \quad (2.26)$$

Manipulando matemáticamente esta expresión, podemos llegar al Hamiltoniano para la interacción de los núcleos con el campo transversal [14]:

$$\mathcal{H}_j^{\text{RF}}(t) \cong -\frac{1}{2} \gamma B_{\text{RF}} \{ \cos(\omega_{\text{ref}}t) I_{jx} + \sin(\omega_{\text{ref}}t) I_{jy} \}. \quad (2.27)$$

La cantidad $|\frac{1}{2}\gamma B_{\text{RF}}|$ es proporcional al pico del campo RF en la bobina, y puede ser una medida de cuán fuertemente este campo influye en la dinámica de los espines. Esta se denomina *frecuencia de nutación* y es denotada por ω_{nut} . Típicamente, la frecuencia de nutación $\omega_{\text{nut}}^j/2\pi$ está en el rango de 1-200kHz. Esto es tres o cuatro órdenes de magnitud menor que la frecuencia de Larmor, incluso bajo los pulsos de RF más fuertes. Es destacable que un campo tan pequeño, en relación al campo externo, genere efectos tan claros en los espines. Esto se debe a que el campo de RF es *resonante* con la precesión del espín. Mientras el espín precesa, el campo rotante de RF (ver Ec. (2.26)) se mantiene con él, por lo que su efecto se va acumulando con el transcurso del tiempo. Normalmente los pulsos que se utilizan son del orden de los microsegundos.

El Hamiltoniano de interacciones externas \mathcal{H}_{ext} es suma de las Ecs. (2.25-2.27).

Interacciones Internas

Los núcleos experimentan campos eléctricos y magnéticos originados por la propia muestra. Estas interacciones están incluidas en el Hamiltoniano de Espín Interno \mathcal{H}_{int} , que se compone de los siguientes términos:

- **Corrimiento Químico:** representa la interacción magnética indirecta del campo magnético externo con los espines nucleares, mediante la participación de los electrones.
- **Acoplamiento Cuadrupolar:** representa las interacciones eléctricas de espines mayores a 1/2 con el campo eléctrico que los rodea. Como ya sabemos, en el presente trabajo se manipularon solo espines 1/2, por lo que este término será nulo.
- **Acoplamiento Dipolo-Dipolo:** representa la interacción magnética directa de los espines nucleares entre sí. Este término en líquidos isotrópicos, como los que se manejan en este trabajo, se promedia a cero. Esto es a causa de un promedio espacial de las interacciones dipolares regidas por el término $(3 \cos^2(\theta) - 1)$ [14].
- **Acoplamiento J:** representa las interacciones magnéticas indirectas de los espines nucleares entre sí, mediante la participación de los electrones.

- Interacciones Espín-Rotación: por último, este término representa las interacciones de los espines nucleares con los campos magnéticos generados por el movimiento rotacional de las moléculas. Al igual que el acoplamiento Dipolo-Dipolo, esta interacción se anula para líquidos isotrópicos.

Resumiendo, debido a la naturaleza de las muestras utilizadas en el trabajo, sólo tendremos en cuenta el término del **corrimiento químico** y el del **acoplamiento J**.

2.3.3. Corrimiento Químico

Los electrones en las moléculas causan un campo magnético local que varía a una distancia submolecular. Los campos magnéticos experimentados por el núcleo en dos sitios distintos en la misma molécula son diferentes si el entorno electrónico es diferente. Este efecto se denomina *corrimiento químico*. El mecanismo del corrimiento químico consta de dos etapas: (1) El campo magnético externo \mathbf{B}^0 induce corrientes en la nube electrónica dentro de la molécula. (2) La corriente molecular circulante genera un campo magnético denominado campo inducido $\mathbf{B}^{\text{inducido}}$. Los espines nucleares perciben la suma del campo externo aplicado y del campo inducido generado por los electrones moleculares [14]:

$$\mathbf{B}_j^{\text{local}} = \mathbf{B}^0 + \mathbf{B}_j^{\text{inducido}}. \quad (2.28)$$

donde el subíndice j indica que nos centramos en el j -ésimo espín del sistema. Típicamente, los campos inducidos son cuatro órdenes de magnitud menores al campo externo [14]. Sin embargo, esta pequeña pero suficiente perturbación genera cambios distinguibles en la frecuencia de precesión del espín. La magnitud de las corrientes inducidas, y por ende la del campo inducido, es directamente proporcional al campo externo B^0 . La forma completa de la interacción por el corrimiento químico del espín es entonces [14]

$$\mathcal{H}_j^{CQ} = -\boldsymbol{\mu}_j \cdot \mathbf{B}_j^{\text{inducido}}, \quad (2.29)$$

donde

$$\mathbf{B}_j^{\text{inducido}} = \boldsymbol{\delta}^j \cdot \mathbf{B}^0. \quad (2.30)$$

El espín nuclear interactúa con el campo inducido de acuerdo a la Ec (2.29). El símbolo $\boldsymbol{\delta}^j$ representa el tensor de corrimiento químico del espín I_j . En un líquido isotrópico, el promedio espacial genera que dicho tensor se convierta en un escalar δ , ya que no depende de la orientación de las moléculas respecto del campo magnético externo. A partir de esto, el Hamiltoniano del corrimiento químico para líquidos isotrópicos se define como [14]:

$$\mathcal{H}_j^{CQ} = -\gamma^j B^0 \delta I_{jz}. \quad (2.31)$$

Es conveniente combinar la interacción externa con el campo magnético, Ec. (2.25), y la interacción con el corrimiento químico Ec. (2.31), ya que ambas son lineales en los operadores de espín. El resultado de esto es:

$$\begin{aligned} \mathcal{H}_j^0 &= \mathcal{H}_j^{\text{Estático}} + \mathcal{H}_j^{CQ} \\ &= \omega_j^0 I_{jz}, \end{aligned} \quad (2.32)$$

donde ω_j^0 se denomina *frecuencia de Larmor variada químicamente* correspondiente al espín I_j . La frecuencia de Larmor ω_j^0 depende del corrimiento químico isotrópico δ^j de acuerdo a [14]:

$$\omega_j^0 = -\gamma_j B^0(1 + \delta^j). \quad (2.33)$$

De ahora en más, cuando se mencione la frecuencia del espín I_j , ω_j^0 , se hará referencia a esta frecuencia variada químicamente que incluye el corrimiento químico.

2.3.4. Acoplamiento J

Los espines nucleares están acoplados entre sí por la influencia de los electrones que los rodean. Este tipo de interacción núcleo-núcleo se denomina indirecta, por la participación de los electrones en el mecanismo de acople. El acoplamiento J representa la segunda gran unión de la RMN con la química. El corrimiento químico indica el entorno electrónico local, y el acoplamiento J provee una manifestación de los enlaces químicos. Dos espines tienen un acoplamiento J medible si están unidos a través de un número pequeño de enlaces químicos, incluyendo puentes hidrógenos. Este efecto es puramente intramolecular. La forma completa de esta interacción entre espines I_j y I_k en la misma molécula es [14]

$$\mathcal{H}_{jk}^J = 2\pi \mathbf{I}_j \cdot \mathbf{J}_{jk} \cdot \mathbf{I}_k, \quad (2.34)$$

donde \mathbf{J}_{jk} es el *Tensor de Acoplamiento J*. El factor 2π aparece porque la interacción \mathbf{J}_{jk} se establece en unidades de Hz. Como el tensor de corrimiento químico δ^j , el tensor de acoplamiento J depende de la orientación molecular. En un líquido isotrópico, este tensor es promediado por el rápido movimiento molecular. El Hamiltoniano finalmente se reduce a [14]

$$\mathcal{H}_{jk}^J = 2\pi J_{jk} \mathbf{I}_j \cdot \mathbf{I}_k. \quad (2.35)$$

Contrariamente al corrimiento químico, el acoplamiento J es totalmente independiente del campo magnético aplicado, ya que los enlaces químicos no varían.

2.3.5. El Sistema Rotante

Siguiendo la línea del presente trabajo, al tener definido el operador densidad y el Hamiltoniano del sistema, solo resta resolver la ecuación de evolución de ρ con \mathcal{H} , Ec. (2.15). La solución de la misma se expresa en la Ec. (2.16) con la única condición de que el Hamiltoniano \mathcal{H} sea independiente del tiempo. Recordando lo que se estudió en las secciones anteriores, el Hamiltoniano de la interacción de los núcleos con el campo transversal de RF *sí depende del tiempo*, Ec. (2.27). Por lo tanto la Ec. (2.15) se vuelve muy difícil de resolver. El “truco” para resolver la dinámica de los espines es equivalente a mirarlos desde un sistema de referencia que se rota alrededor del eje \mathbf{z} . Mirando los espines desde un sistema que rota “con el campo”, es posible hacer que el campo \mathbf{B}_{RF} parezca estático. La ecuación de Schrödinger para este sistema *rotante* es [14]:

$$i \frac{d}{dt} |\tilde{\psi}\rangle = \tilde{\mathcal{H}} |\tilde{\psi}\rangle, \quad (2.36)$$

donde el operador $\tilde{\mathcal{H}}$ está dado por [14]:

$$\tilde{\mathcal{H}} = R_z(-\Phi)\mathcal{H}R_z(\Phi) - \omega_{\text{ref}}I_z. \quad (2.37)$$

Aquí, Φ denota la variable angular que describe al sistema rotante, tal que $\Phi = \omega_{\text{ref}}t$. La Ec. (2.36) es idéntica a la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo, Ec. (2.8). Sin embargo, en la Ec.(2.36) participan el estado del sistema rotante $|\tilde{\psi}\rangle$ y el operador $\tilde{\mathcal{H}}$, a diferencia de la Ec.(2.8) donde participan el estado del sistema fijo $|\psi\rangle$ y el operador \mathcal{H} . Es normal, por ende, denominar al operador $\tilde{\mathcal{H}}$ como el *Hamiltoniano de espín en el sistema rotante*.

Para desarrollar la forma de $\tilde{\mathcal{H}}$, supongamos un pulso de radiofrecuencia de fase ϕ_p aplicado sobre el plano en el sistema de referencia estático o de laboratorio. Como ya sabemos, el campo de RF oscila a la frecuencia de resonancia del espectrómetro ω_{ref} , mientras que los espines precesan a la frecuencia de Larmor ω_j^0 , Ec. (2.33). Entonces de acuerdo a la Ec. (2.37), el $\tilde{\mathcal{H}}$ para un dado espín I_j es:

$$\tilde{\mathcal{H}} = \Omega_j^0 I_{jz} + \omega_{\text{nut}}^j (I_{jx} \cos(\phi_p) + I_{jy} \sin(\phi_p)) + \mathcal{H}_{jk}^J, \quad (2.38)$$

donde Ω_j^0 se denomina frecuencia de offset o frecuencia de resonancia y es la diferencia entre la frecuencia de Larmor ω_j^0 y la frecuencia de referencia del espectrómetro ω_{ref} ,

$$\Omega_j^0 = \omega_j^0 - \omega_{\text{ref}}. \quad (2.39)$$

Lo más interesante dentro de toda esta “elección” de los sistemas a usar es que el operador densidad ρ es igual en ambos sistema. La demostración es muy ilustrativa y puede encontrarse en la referencia [14], página 284. Por lo tanto, como la descripción del pulso de RF es mucho más sencilla desde el sistema rotante, usaremos de ahora en adelante dicho sistema. El símbolo $\tilde{}$ utilizado para identificarlos es descartado desde ahora.

De esta manera, todas las moléculas del mismo tipo tienen el mismo Hamiltoniano de espín dado por:

$$\mathcal{H} = \mathcal{H}^0 + \mathcal{H}_{\text{RF}}, \quad (2.40)$$

donde \mathcal{H}_{RF} representa la interacción con el campo de radio frecuencia, y \mathcal{H}^0 contiene la interacción con el campo estático más las partes intramoleculares del corrimiento químico y del acoplamiento J:

$$\mathcal{H}^0 = \underbrace{\sum_j \Omega_j^0 I_{jz} + \sum_{j < k} 2\pi J_{jk} \mathbf{I}_j \cdot \mathbf{I}_k}_{\text{Todos los espines en una molécula}}, \quad (2.41)$$

2.4. Secuencias de Pulsos más Usadas en RMN

En la presente sección, se discutirán algunos experimentos prácticos y usuales de RMN de sistemas de espines 1/2 acoplados en líquidos isotrópicos. Se toman en conjunto operadores productos, densidad y evolución junto a sus correspondientes Hamiltonianos, para describir la física detrás de las secuencias de pulsos más comunes, relacionadas con el trabajo.

2.4.1. El Decaimiento de Inducción Libre (FID)

Consideremos un ensamble de pares de protones con espín 1/2 en equilibrio térmico ρ_{eq} Ec. (2.21), al cual se le aplica un pulso de radiofrecuencia durante un tiempo τ_p , relativamente corto. La amplitud del campo de RF, $\omega_{nut}/(2\pi)$, expresada en Hz, determina un ángulo $\beta = \omega_{nut}/\tau_p$, el cual rotará ρ_{eq} , Figura 2.1(a), alrededor de alguna dirección en el espacio definida por los ángulos ϕ y θ , Figura 2.1(b).

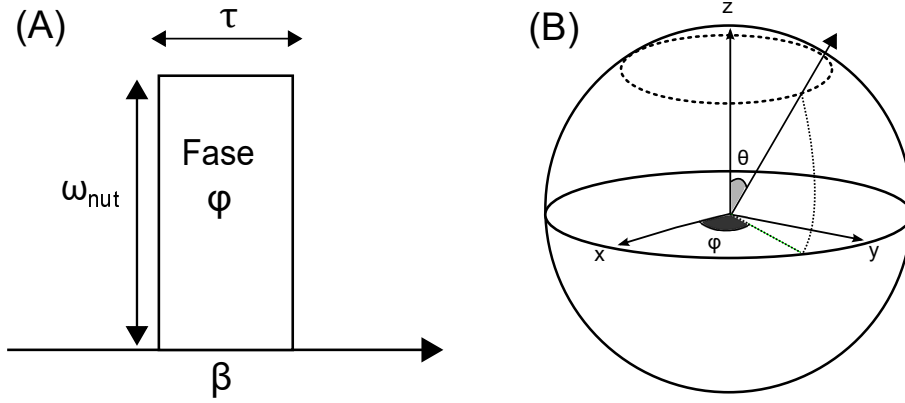


Figura 2.1: (a)Pulso de RF (b)Eje de rotación para un pulso de fase ϕ arbitraria.

Para encontrar el valor del ángulo azimutal θ , supongamos un pulso de ángulo β , de duración τ . Esto implica una potencia, determinada por la frecuencia ω_{nut} , muy grande. Esto trae como consecuencia, en virtud de la Ec. (2.40), que los efectos de acoplamiento J durante la evolución del pulso sean despreciables. Mas aun, supongamos que nos encontramos en resonancia con el espín 1, $\Omega_1 = 0$, y que $\Omega_2 \neq 0$. El Hamiltoniano durante el pulso, \mathcal{H}_p , tiene la forma

$$\mathcal{H}_p = \Omega_2 I_{2z} + \omega_{nut} [I_x \cos(\phi) + I_y \sin(\phi)]. \quad (2.42)$$

El efecto que percibe el espín I_2 es el de un campo efectivo B_{Ef} , que tiene una componente \mathbf{z} además de las componentes \mathbf{x} e \mathbf{y} del campo de radiofrecuencia. El eje de rotación está inclinado del plano \mathbf{xy} , Figura 2.2(B). El Hamiltoniano del pulso para un espín fuera de resonancia puede reescribirse como

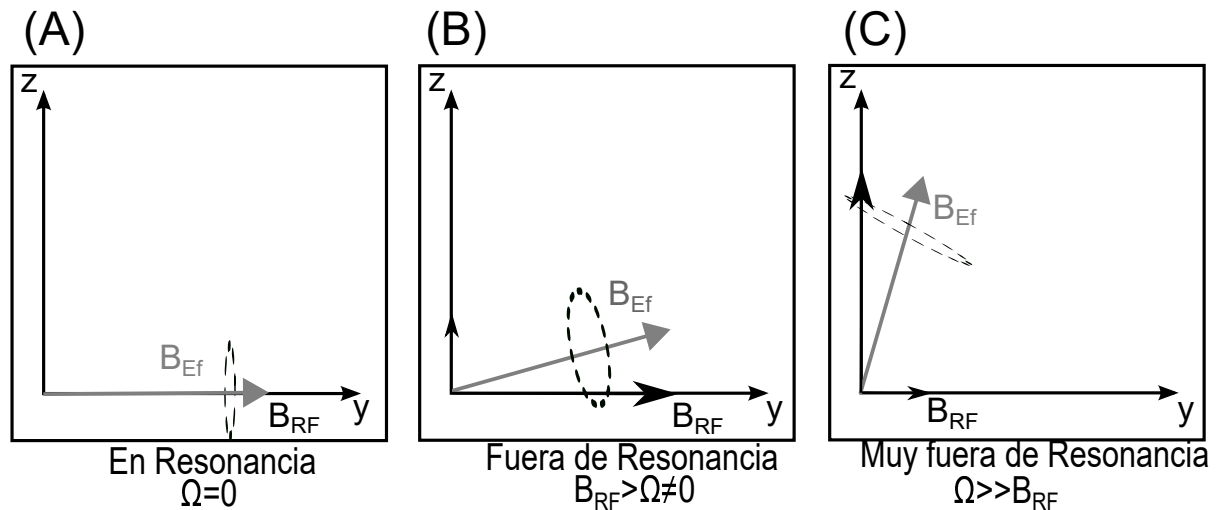
$$\mathcal{H}_p = \omega_{Ef} \cdot \mathbf{I}, \quad (2.43)$$

donde ω_{Ef} es un *eje efectivo de rotación*, dado por [14]

$$\omega_{Ef} = \omega_{Ef} \{ \hat{\mathbf{e}}_x \sin(\theta) \cos(\phi) + \hat{\mathbf{e}}_y \sin(\theta) \sin(\phi) + \hat{\mathbf{e}}_z \cos(\theta) \} \quad (2.44)$$

y $\{ \hat{\mathbf{e}}_x, \hat{\mathbf{e}}_y, \hat{\mathbf{e}}_z \}$ son los ejes del sistema de referencia rotante. Por último, la magnitud de la frecuencia de rotación sobre el eje inclinado es

$$\omega_{Ef} = \{ (\omega_{nut})^2 + (\Omega_2)^2 \}^{1/2}. \quad (2.45)$$

Figura 2.2: Campo magnético efectivo B_{Ef}

La frecuencia de rotación para un pulso aplicado fuera de resonancia es por lo tanto siempre mayor que la frecuencia de nutación ω_{nut} . Sin embargo, la rotación al ocurrir sobre un eje inclinado es menos efectiva, ya que la bobina solo percibe magnetización en el plano xy .

El campo magnético efectivo B_{Ef} es la razón por la que se dice que los pulsos de RF pueden ser *selectivos*. Pulsos fuertes son menos selectivos que los débiles ya que cubren todos los espines dentro de algún rango de frecuencias, en función de los offset Ω_j de los espines del sistema. Un pulso de potencia débil solo afectará a aquellos espines que precesen a la frecuencia cercana a la del resonador ω_{RF} ($\Omega_j \cong 0$). Aquellos espines cuyo offset sea muy grande ($\Omega_j \gg \omega_{nut}$), influirán de manera casi nula, debido a que la magnetización rotará alrededor de un eje cercano a z , Figura 2.2(C).

Para continuar con nuestro análisis de la FID de un sistema de dos espines, asumamos que el pulso es lo suficientemente fuerte como para influir en ambos espines de igual manera. De esta manera $\Omega_j = 0 \forall j$, Figura (2.2A). Por lo tanto, para un par de espines, el Hamiltoniano durante el pulso en el sistema rotante es

$$\mathcal{H}_p \cong \omega_{nut}[I_X \cos(\phi) + I_Y \sin(\phi)], \quad (2.46)$$

donde $I_X = I_{1x} + I_{2x}$ e $I_Y = I_{1y} + I_{2y}$. Evolucionando el operador ρ_{eq} con el Hamiltoniano \mathcal{H}_p , a partir de la solución de la ecuación de von Neumann, Ec (2.16), obtenemos:

$$\rho(\tau) = \frac{1}{4}\mathbb{I} + \frac{1}{4}\mathbb{B} \{I_Z \cos(\beta) - \sin(\beta)[I_Y \cos(\phi) - I_X \sin(\phi)]\}, \quad (2.47)$$

donde $\rho(\tau)$ representa el operador densidad de pares de espines 1/2 a tiempo τ . Con esta ecuación, podemos analizar el estado de los espines luego de, por ejemplo, un pulso de $\beta = \pi/2$, en y ($\phi = \pi/2$):

$$\rho(\tau) = \frac{1}{4}\mathbb{I} + \frac{1}{4}\mathbb{B}I_X, \quad (2.48)$$

cuyo resultado es una magnetización neta en la dirección \mathbf{x} .

Por lo tanto, luego del pulso, el ensamble evoluciona según el Hamiltoniano \mathcal{H}^0 , Ec (2.41), para dos espines acoplados:

$$\mathcal{H}^0 = 2\pi\nu_1 I_{1z} + 2\pi\nu_2 I_{2z} + 2\pi J_{12} \mathbf{I}_1 \cdot \mathbf{I}_2, \quad (2.49)$$

donde se reescriben las frecuencias de offset Ω_1 y Ω_2 como $2\pi\nu_1$ y $2\pi\nu_2$ respectivamente. De esta manera, ν_1 y ν_2 son las frecuencias del corrimiento químico expresadas en unidades de Hz. Realizando la evolución del operador $\rho(\tau)$ con el H^0 obtenemos:

$$\rho_{(2)}(t) = e^{-i\mathcal{H}^0(t-\tau)} \rho(\tau) e^{i\mathcal{H}^0(t-\tau)}, \quad (2.50)$$

donde $\rho_{(2)}(t)$ es el operador densidad de pares de espines acoplados para un tiempo $t > \tau$. De esta manera, se deriva la señal como:

$$FID(t) = Tr \{ \rho_{(2)}(I_X + iI_Y) \}. \quad (2.51)$$

La traza del operador densidad con los operadores momento angular I_X e I_Y se debe a que se busca el valor medio de la magnetización en el plano. Como ya se mencionó con anterioridad, la bobina percibe las variaciones de campo magnético en el plano \mathbf{xy} . Este procedimiento se puede simular numéricamente, calculando para distintos tiempos el valor de la señal, luego de cualquier pulso con β y ϕ arbitrarios.

La secuencia aquí descrita está caracterizada para un sistema de pares de espines con determinada frecuencia de Larmor. Ante una distribución de campos magnéticos, es decir una inhomogeneidad espacial de campos B^0 (siempre se tiene una distribución de algunas fracciones de parte por millón 0,0001 %), produce un desfase de las señales. Esto resulta en un decaimiento de lo expresado en la ecuación anterior. En muestras líquidas se demuestra que el decaimiento es exponencial, o multiexponencial, con tiempos característicos denominados T_2^* , típicamente del orden de los milisegundos en líquidos.

2.4.2. Eco

En la sección 2.4.1, se mencionó que las inhomogeneidades de campo producen un desfase en la señal durante la evolución libre del sistema. Sin embargo, en los principios de la RMN se demostró [3, 4] que es posible refocalizar estas inhomogeneidades, mediante una reversión de la magnetización dada por un pulso de π , gracias a la linealidad del Hamiltoniano que representa dichas inhomogeneidades con I_Z , Ec. (2.25). Por lo tanto, supongamos nuevamente un ensamble de pares de espines en equilibrio térmico ρ_{eq} , Ec. (2.21), al cual se aplica la secuencia de un eco de espín, Figura 2.3. Inmediatamente después del pulso $(\pi/2)_y$, el sistema evoluciona durante un tiempo $t_E/2$, donde t_E se denomina *tiempo de eco*. Luego de este intervalo, se le aplica al sistema un pulso $(\pi)_x$ de refocalización, a partir del cual la señal evoluciona durante otro intervalo $t_E/2$, donde se produce el eco.

Comenzando una vez más con el sistema en equilibrio térmico ρ_{eq} , retomaremos el cálculo donde lo dejamos en la Sección 2.4.1: el operador densidad $\rho_{(1)}$ luego del pulso de $\pi/2$ en \mathbf{y} es

$$\rho_{(1)} = \frac{1}{4}\mathbb{I} + \frac{1}{4}\mathbb{B}I_X. \quad (2.52)$$

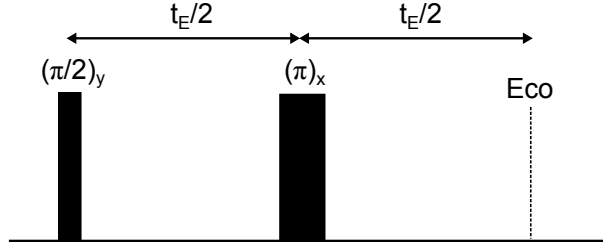


Figura 2.3: Secuencia de pulsos para un eco

A partir de esto, podemos considerar las dos evoluciones libres de tiempo $t_E/2$ y el pulso de π , como un único propagador efectivo:

$$U_{\text{ef}}(t_E) = U(t_E/2)R_x(\pi)U(t_E/2), \quad (2.53)$$

donde $U(t_E/2) = \exp\{-i\mathcal{H}^0 t_E/2\}$ (Ec. (2.9)). Multiplicando por la identidad escrita como $R_{-x}R_x$ en la parte derecha de la Ec (2.53) y reacomodando los términos se obtiene [14, 17]:

$$U_{\text{ef}}(t_E) = U(t_E/2)R_x U(t_E/2)R_{-x}R_x = U(t_E/2)\tilde{U}(t_E/2)R_x. \quad (2.54)$$

El nuevo operador \tilde{U} es básicamente la versión rotada del propagador U , gracias a que $[R_x, \mathcal{H}^0]$:

$$\tilde{U}(t_E/2) = R_x U(t_E/2)R_{-x} = R_x \exp(-i\mathcal{H}^0 t_E/2) R_{-x} = \exp(-iR_x \mathcal{H}^0 R_{-x} t_E/2). \quad (2.55)$$

Equivalentemente, definimos $\tilde{\mathcal{H}}^0$ como la versión rotada de \mathcal{H}^0 [14, 17]:

$$\tilde{\mathcal{H}}^0 = R_x \mathcal{H}^0 R_{-x} = -2\pi\nu_1 I_{1z} - 2\pi\nu_2 I_{2z} + 2\pi J_{12} \mathbf{I}_1 \cdot \mathbf{I}_2. \quad (2.56)$$

El pulso de refocalización genera la inversión del signo en los términos lineales con el espín, mientras que en los términos bilineales el operador se mantiene intacto. Combinando las Ecs (2.54)-(2.56) se obtiene [14, 17]:

$$U_{\text{ef}}(t_E) = \exp(-i\mathcal{H}^0 t_E/2) \exp(-i\tilde{\mathcal{H}}^0 t_E/2) R_x. \quad (2.57)$$

Adicionalmente, si los pares de espines tienen acoplamiento *débil*, esto significa que el par de espines satisface la condición $|\nu_1 - \nu_2| \gg |J_{12}|$, se puede continuar el cálculo de manera analítica. De esta manera, el Hamiltoniano $\mathcal{H}_{\text{Débil}}^0$ toma la forma [14, 17]:

$$\mathcal{H}_{\text{Débil}}^0 = 2\pi\nu_1 I_{1z} + 2\pi\nu_1 I_{2z} + 2\pi J_{12} I_{1z} I_{2z}, \quad (2.58)$$

donde sólo la parte en z del Hamiltoniano de acoplamiento J, $\mathcal{H}_{\text{Débil}}^J$, que conmuta con el Hamiltoniano del corrimiento químico, se mantiene. Por otro lado, el Hamiltoniano rotado, $\tilde{\mathcal{H}}_{\text{Débil}}^0$ se puede escribir como:

$$\tilde{\mathcal{H}}_{\text{Débil}}^0 = -2\pi\nu_1 I_{1z} - 2\pi\nu_1 I_{2z} + 2\pi J_{12} I_{1z} I_{2z}. \quad (2.59)$$

El propagador efectivo en esta condición resulta, entonces:

$$U_{\text{ef}}^{\text{Débil}}(t_E) = \exp(-i\mathcal{H}_{\text{Débil}}^0 t_E/2) \exp(-i\tilde{\mathcal{H}}_{\text{Débil}}^0 t_E/2) R_x \quad (2.60)$$

Los Hamiltonianos débiles antes y después de la rotación conmutan, es por eso que las exponenciales en la Ec (2.60) pueden ser unificadas formando

$$U_{\text{Ef}}^{\text{Débil}}(t_E) = \exp \left\{ -i(\mathcal{H}_{\text{Débil}}^0 + \tilde{\mathcal{H}}_{\text{Débil}}^0)t_E/2 \right\} R_x. \quad (2.61)$$

Dado que $\mathcal{H}_{\text{Débil}}^0 + \tilde{\mathcal{H}}_{\text{Débil}}^0 = 2\mathcal{H}_{\text{Débil}}^J$, obtenemos [14, 17]

$$U_{\text{Ef}}^{\text{Débil}}(t_E) = \exp(-i\mathcal{H}_{\text{Débil}}^J t_E) R_x = U_{\text{Débil}}^J(t_E) R_x \quad (2.62)$$

Como los operadores actúan en orden secuencial de derecha a izquierda, el propagador efectivo tiene el mismo efecto que un pulso de π alrededor del eje x, seguido de un período de evolución libre de tiempo t_E bajo el Hamiltoniano de acoplamiento J débil $\mathcal{H}_{\text{Débil}}^J$. Éste es el resultado más impactante, ya que se desprecia la interacción por el corrimiento químico y sólo está involucrado el acoplamiento J en t_E .

Si no se cumple la condición de acoplamiento débil $|\nu_1 - \nu_2| \approx |J_{12}|$ el sistema de pares de espines evoluciona bajo los Hamiltonianos de acoplamiento J y el de corrimiento químico, representados por la Ec. (2.56). Al no conmutar los Hamiltonianos de acoplamiento y de corrimiento químico, el cálculo no se puede simplificar como en el caso débil, y hay que recurrir a soluciones numéricas.

2.4.3. Tren de Ecos

El ejemplo que analizaremos aquí es la continuación del anterior. Supongamos que tenemos una secuencia de pulsos de n-ecos de espín, Figura 2.4. En la sección 2.4.2, se

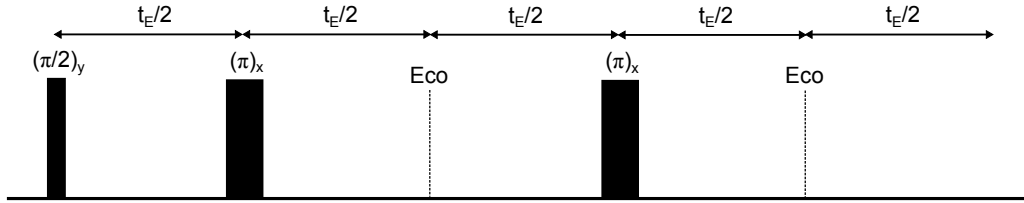


Figura 2.4: Tren de ecos luego de un pulso de $\pi/2$

demostró el resultado de realizar un eco en un sistema de pares de espines en un líquido isotrópico. Supongamos ahora que ampliamos este resultado a una sucesión de ecos, con el sistema en la condición de acoplamiento débil $|\nu_1 - \nu_2| \gg |J_{12}|$

$$\underbrace{U_{\text{Ef}}^{\text{Débil}}(t_E) \dots U_{\text{Ef}}^{\text{Débil}}(t_E)}_{n \text{ veces}} = U_{\text{Ef}}^{\text{Débil}}(nt_E) \underbrace{R_x \dots R_x}_{n \text{ veces}}. \quad (2.63)$$

Las n-rotaciones en el eje x no producen efecto alguno ya que la magnetización, inmediatamente después del pulso de $\pi/2$ en **y**, resulta en el eje **x**. Por lo tanto el propagador efectivo para n-ecos en la condición de acoplamiento débil resulta [14, 17]:

$$\underbrace{U_{\text{Ef}}^{\text{Débil}}(t_E) \dots U_{\text{Ef}}^{\text{Débil}}(t_E)}_{n \text{ veces}} = U_{\text{Ef}}^{\text{Débil}}(nt_E). \quad (2.64)$$

Esto significa que las intensidades de los ecos son moduladas sólo por la evolución del Hamiltoniano del acoplamiento J débil. Pero el caso más usual, es aquel que la condición de acoplamiento débil no se cumple. Por lo tanto, no es posible realizar éste cálculo sin herramientas numéricas. La evolución dependerá a su vez del corrimiento químico y del t_E .

En muestras líquidas, donde la interacción dipolar se promedie a cero, cada eco sucesivo tiene menos intensidad que el anterior, debido a un fenómeno denominado *relajación transversal* [14]. No nos extenderemos aquí sobre el origen de la relajación. El tema es muy extenso y excede los objetivos de éste trabajo. Bastará con decir que la altura de los ecos presenta un decaimiento exponencial con tiempo característico T_2 . En caso de que exista un acoplamiento J débil, los máximos de los ecos (o “tops”) oscilan mientras decaen modulados por una exponencial. Esto último será de gran importancia cuando se intente observar o anular este tipo de evoluciones mediante trenes de pulsos, algo que mostraremos en los capítulos subsiguientes.

Capítulo 3

Evoluciones con el Hamiltoniano-J

En RMN, los acoplamientos bilineales producen normalmente modulaciones de los ecos de espín. Estas tienden a interferir en la determinación precisa de los tiempo característicos de relajación transversal mediante experimentos de refocalización, como la CPMG [3, 4]. Sorprendentemente, estas modulaciones pueden cancelarse debido a ciertas combinaciones de tiempos de ecos t_E y potencias de los pulsos de RF, $\omega_{\text{nut}}/(2\pi)$, y a sus relaciones con la diferencia entre las frecuencias de desplazamiento químico de los espines, $\Delta_{CQ} = |\nu_1 - \nu_2|$. En el presente capítulo se analiza, en primera medida, cómo actúan estas oscilaciones, presentando las bases de la denominada *espectroscopía-J* para un sistema de espines acoplados en líquidos isotrópicos. Luego, se presentarán las condiciones necesarias para romper la interacción que trae como consecuencia las oscilaciones.

3.1. Observando las evoluciones. Espectroscopía-J

Retomando la sección 2.4.3, durante una secuencia de CPMG, las intensidades de los ecos son moduladas solo por la evolución del Hamiltoniano de acoplamiento J débil, $\mathcal{H}_{\text{Débil}}^J$, según la Ec.(2.64). La Figura 3.1 muestra simulaciones numéricas de un sistema de dos espines con diferentes condiciones (la figura fue extraída de la referencia [17]). Cuando los dos espines son magnéticamente equivalentes, es decir con el mismo corrimiento químico (como es el caso de los dos protones en agua), se observa que todos los ecos tienen la misma forma y sus intensidades máximas muestran un decaimiento exponencial debido a la refocalización de las inhomogeneidades de campo en el centro del eco. Si ambos espines tienen distintos corrimientos químicos pero no presentan acoplamiento J, las intensidades medidas en el centro de los sucesivos ecos aún presentan un decaimiento monoexponencial, a pesar de que la forma de los ecos aparezca modulada, ya que están formados por dos FIDs superpuestas. Por último, en el caso de dos espines acoplados débilmente, el tren de pulsos forma ecos con sus máximas intensidades moduladas por la evolución descrita en la Ec. (2.64)[17]. Históricamente, la idea de realizar una transformada de Fourier a los puntos correspondientes al máximo de los ecos en un tren de pulsos, proviene de 1960 [6]. Pero no fue hasta unos años más tarde, en 1970, que se realizó la distinción entre “espectroscopía-J”, limitada a una colección de espectros obtenidos de una CPMG bajo ciertas restricciones, y “espectroscopía de eco de espín”, que abarca todos los otros casos

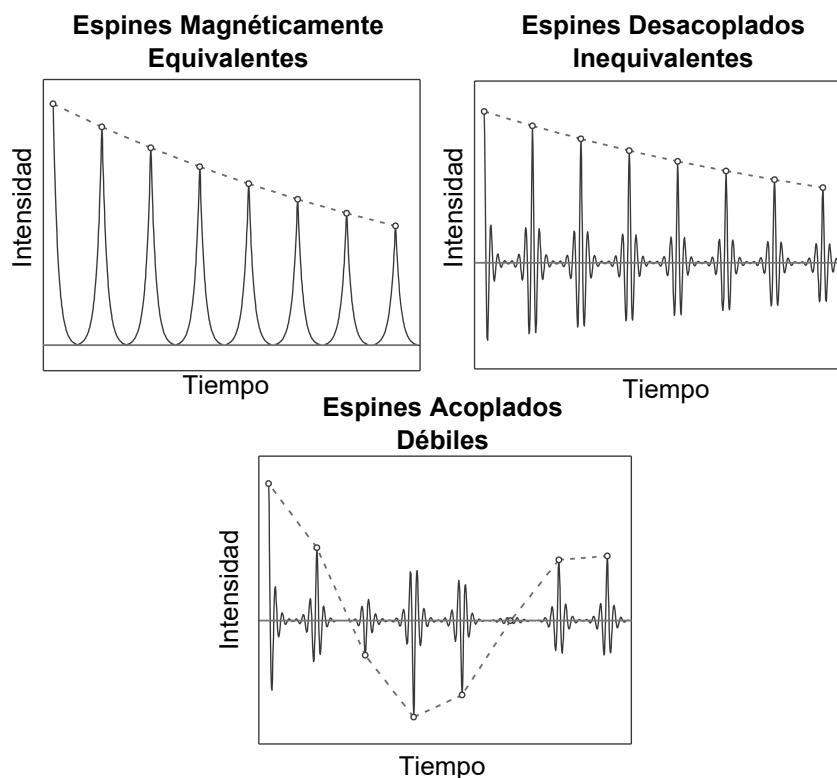


Figura 3.1: Evolución simulada de los tops de los ecos en una secuencia de CPMG para espines magnéticamente equivalentes, espines desacoplados inequivalentes y espines acoplados débilmente.

en que algunas de las restricciones son violadas. Para hablar de espectroscopía-J, el sistema y el espectrómetro deben cumplir las siguientes condiciones:

- El campo magnético externo B^0 debe ser lo suficientemente intenso para asegurar la condición de acople débil para cada par de espines, es decir $|\nu_j - \nu_k| \gg |J_{jk}| \forall_{j,k}$. De otra manera, los tops de los ecos serán afectados por la evolución con el Hamiltoniano del corrimiento químico.
- Los tiempos de eco t_E deben ser lo suficientemente largos comparados con la inversa de la menor diferencia entre corrimientos químicos en la muestra, es decir $t_E \gg (\nu_j - \nu_k)^{-1}, \forall_{j,k}$.
- Los pulsos de π deben ser determinados con alta precisión.
- Ningún otro mecanismo físico que pueda producir modulaciones debe estar presente en la muestra.

Cuando estas cuatro condiciones se cumplen simultáneamente, la refocalización del corrimiento químico en los tops de los ecos, produce un espectro centrado en cero, sólo con la información del acoplamiento J. La Figura 3.2, presenta simulaciones numéricas,

en un sistema de dos espines, que resalta las similitudes y diferencias entre espectroscopía de RMN y la espectroscopía-J [17].

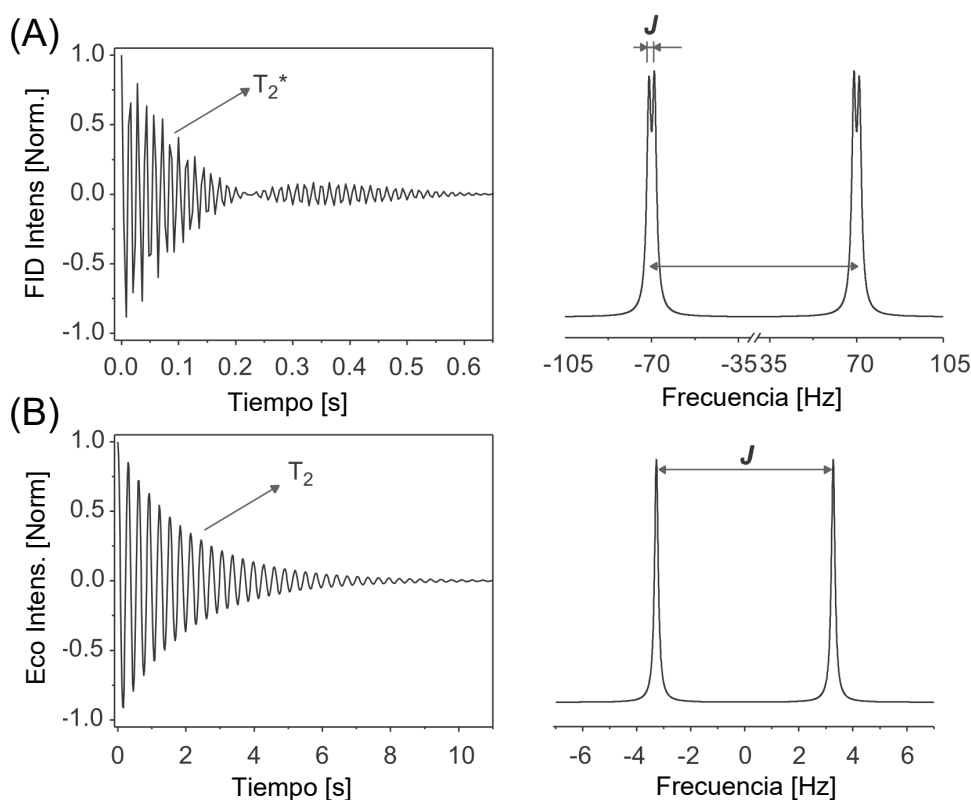


Figura 3.2: (A) Simulación de la evolución temporal para un par de espines acoplados débilmente luego de un pulso con su espectro resultante. Se observan las separaciones de los picos a causa del desplazamiento químico y del acoplamiento J . (B) Evolución de la señal adquirida en los centros de los ecos luego de una secuencia CPMG. El espectro muestra la información del acoplamiento J .

La Figura 3.2(A) (extraída de la ref. [17]) presenta la simulación, en un sistema de dos espines acoplados débilmente, de una FID y su correspondiente espectro. Se puede observar que la FID decae rápidamente con T_2^* , pero lo más importante a analizar es su espectro. Se presentan dos picos en -70Hz y 70Hz correspondientes al desplazamiento químico de cada espín, y más aun, cada pico presenta una muy pequeña separación debida al acoplamiento J pero no es posible distinguir su valor en Hz. Es sabido en la comunidad de la RMN, que el ancho de línea de un pico en un espectro es igual a $1/(2\pi T_2^*)$ [18]. A menor T_2^* , más rápido decae la FID y más ancho es el pico, lo que conlleva a una menor resolución del espectro. La Figura 3.2(B) grafica los “tops” de los ecos en función del tiempo. Como se explicó en la sección 2.4.3, esta señal en este tipo de sistemas es oscilatoria, modulada por una exponencial decreciente de tiempo característico $T_2 \gg T_2^*$ en líquidos. La ausencia de la evolución por el corrimiento químico en los máximos de los ecos, trae como consecuencia el colapso a frecuencia cero de los picos correspondientes

a cada espín. Su espectro presenta dos picos centrados en 0, pero separados tan solo 7 Hz. Este resultado demuestra que un tren de eco refocaliza eficientemente las evoluciones debidas a inhomogeneidades de campo magnético longitudinal y los desplazamientos químicos entre espines. En un sistema de dos espines bajo la condición de acoplamiento débil, permite obtener con esta secuencia de pulsos un espectro de alta resolución a partir del cual se puede observar la magnitud del acoplamiento J entre ellos.

Como se dijo con anterioridad, el caso más general consiste en la espectroscopía de eco de espín. Probablemente, la situación más usual consista en la violación de la primera restricción, cuando al menos un par de núcleos en la molécula no se presentan en el régimen de acoplamiento débil. Las frecuencias observadas en el espectro de eco de espín dejan de estar sólo asociadas a combinaciones lineales de los acoplamientos J . Este tipo de espectros presenta una fuerte dependencia con el tiempo de eco.

3.2. Anulando las oscilaciones

En la comunidad de la RMN, es un hecho establecido que un pulso de π sobre el plano, refocaliza los desplazamientos químicos y las inhomogeneidades de campo, pero falla al momento de refocalizar acoplamientos directos o indirectos entre espines (descritos por Hamiltonianos bilineales en los operadores de espín). Como se explicó en la sección 3.1, estos acoplamientos son los que generan que un experimento de múltiples refocalizaciones, como es la CPMG [3, 4], resulte en una señal en la que los máximos de los ecos oscilen modulados por una exponencial. Este tipo de señales pueden ser explotadas con el fin de determinar constantes de acoplamiento, pero no se puede determinar un tiempo característico de relajación transversal preciso T_2 .

Hasta el año 2006, solo se conocían dos métodos para anular las oscilaciones pero incluían pulsos selectivos o tiempo de ecos muy cortos que no permitían que el sistema evolucionara con el Hamiltoniano \mathcal{H}^J .

- Gutowski y Allerhand [6], demostraron que las oscilaciones podían ser suprimidas cuando la tasa de repetición del pulso, que se supone aplicado on-resonance con el espín I_1 ($\nu_1 = \Omega_1/(2\pi) \neq 0$), definida como $\nu_{\text{rep}} = 1/t_E$ es mucho más grande que el offset del espín I_2 , definido como $\nu_2 = \Omega_2/(2\pi)$:

$$\nu_{\text{rep}} \gg \nu_2. \quad (3.1)$$

Esta forma de evitar las oscilaciones ocurre incluso cuando los pulsos de radio frecuencia RF son ideales, es decir cuando son perfectamente homogéneos, adecuadamente calibrados a inducir rotaciones de ángulo π , y de amplitud $\omega_{\text{nut}}/(2\pi)$ mucho más fuerte que el del espín I_2 . El fundamento de este procedimiento se debe al corto tiempo de eco t_E , en el cual el sistema no logra evolucionar con el Hamiltoniano J , \mathcal{H}^J , aun cuando el pulso afecta a los dos espines del sistema.

- La segunda manera de eliminar las oscilaciones, consiste en aplicar pulsos de RF muy débiles, tal que $\omega_{\text{nut}}/(2\pi) \ll \nu_2$. En la sección 2.4.1, se detalló los efectos de aplicar pulsos de RF débiles y cómo estos se convierten en “selectivos”, pues solo influyen

en aquellos espines con frecuencia cercana a la de resonancia. Particularmente para el caso en que $\nu_1 = \Omega_1/(2\pi) = 0$, la magnetización del espín acoplado I_2 apenas es afectada, por lo que luego de varios pulsos, esta pierde todo tipo de coherencia debido a la relajación transversal y solo se observa el decaimiento del espín I_1 [5].

En el año 2006, Geoffrey Bodenhausen y sus colaboradores [7], fueron los primeros en observar que un tren de pulsos no selectivos, no siempre produce estas oscilaciones debidas a la evolución del sistema con el Hamiltoniano \mathcal{H}^J . En un artículo netamente de índole experimental, demostraron que dado un sistema de pares de espines acoplados, al aplicarle al espín I_2 un pulso de refocalización, desviado ligeramente de una rotación ideal de π , el efecto del campo efectivo inclinado produce una cancelación de las modulaciones de los ecos. Los parámetros utilizados en los experimentos reportados se resumen a continuación:

- Offset del espín I_1 , $\nu_1=15\text{Hz}$
- Offset del espín I_2 , $\nu_2=1.5\text{kHz}$
- Amplitud de RF, $\omega_{\text{nut}}=10.4\text{kHz}$
- Duración de los pulsos, $\tau_p=48\mu\text{s}$
- Tiempo de eco, $t_E=0.9\text{ms}$

La amplitud de RF, varias veces mayor que la diferencia ($\nu_2 - \nu_1$) indica que el pulso de RF afecta al espín I_2 . Sin embargo, se observa un decaimiento monoexponencial de la señal. Esto se debe a que el segundo espín gira en un eje a 8° del plano transversal, y después de varias rotaciones sucesivas alrededor de ese eje inclinado produce una cancelación efectiva de las oscilaciones. Para ello, sin embargo, deben cumplirse otras condiciones, que se detallan a continuación, en sucesivas publicaciones.

En 2007, el mismo equipo de trabajo liderado por Bodenhausen [11] se encargó de explicar este fenómeno, basándose en la teoría de Hamiltonianos promedios [19]. Explicó de manera teórica este fenómeno para Hamiltonianos del tipo

$$\mathcal{H}^0 = 2\pi\nu_1 I_{1z} + 2\pi\nu_2 I_{2z} + 2\pi J_{12} \mathbf{I}_1 \cdot \mathbf{I}_2 \quad (3.2)$$

(los cálculos exceden el enfoque de este trabajo, por lo que no serán reproducidos aquí). Eligiendo una vez más la frecuencia de resonancia para que el espín I_1 esté on-resonance, y aplicando una secuencia de pulsos como en la Fig. 2.4, demostró teóricamente la anulación de las evoluciones para sistemas de pares de espines acoplados en regímenes tanto débiles como fuertes. Los pulsos de RF de potencia moderada, en resonancia con el espín I_1 y afectando al espín I_2 de diferente modo debido a la rotación con el eje inclinado, demostró que la cancelación de las modulaciones ocurre para tasas de repetición de pulsos mucho menores que el corrimiento químico del segundo espín I_2 , $\nu_{\text{rep}} \ll \nu_2$. Sin embargo, las modulaciones reaparecen cuando el offset se aproxima a múltiplos de la tasa de repetición, $\nu_2 \cong k\nu_{\text{rep}}$, con k entero. Asegurándose que estas finas condiciones de reacoplamiento son evitadas, los ecos del espín I_1 no son modulados por el acoplamiento J_{12} y la señal decae

a una buena aproximación como una monoexponencial, tal que se pueda determinar el tiempo característico de relajación transversal T_2 .

El presente trabajo se centrará en este último método presentado por el equipo de Bodenhausen [11]. En los años sucesivos a este descubrimiento, el grupo de trabajo demostró de forma experimental a lo largo de tres artículos más, [8, 9, 10] la exactitud de las condiciones para k enteros, pero solo en sistemas de espines con acoplamiento débil, aun cuando los cálculos descritos en el artículo [11] se demostraron tanto para sistemas de acoplamiento débiles como fuertes. La motivación de este trabajo es extender el método a una mayor cantidad de espines acoplados, incluyendo grupos de espines magnéticamente equivalentes (como en los grupos CH_3 , CH_2 , etc.) y para sistemas con acoplamientos no demasiado débiles, con el fin de confirmar las predicciones del grupo de Bodenhausen, nunca observadas experimentalmente [11]. El objetivo mayor del trabajo es de largo plazo: obtener trenes de ecos óptimos para la realización de imágenes ultrarápidas con RMN.

Capítulo 4

Calibraciones

En el presente capítulo se detallará la curva de calibración del atenuador. Configuración una atenuación de los pulsos, y midiendo los tiempos de pulsos de π y $\pi/2$, se logra obtener información sobre la potencia ν_{nut} de los mismos.

4.1. Dispositivo Experimental

En la presente sección, se describen los equipos de RMN utilizados en el trabajo: el imán superconductor y la bobina de pulsos radiofrecuencia o RF. Se procede a la calibración de los pulsos de dicha bobina para obtener información de su propio funcionamiento.

4.1.1. El Imán Superconductor

Algunos experimentos en RMN requieren de un campo homogéneo de gran intensidad generado por un imán superconductor. Las ventajas de utilizar este tipo de imanes es que al lograr una mayor intensidad de campo magnético se obtienen señales de mayor magnitud y sensibilidad. El campo magnético B^0 es generado con una bobina hecha de material superconductor que debe mantenerse a una temperatura muy baja, para lo cual es sumergida en helio líquido. A presión atmosférica, la temperatura de ebullición del He es aproximadamente 4,22 K y, para minimizar las pérdidas por evaporación de He líquido, la cámara isotérmica que lo contiene debe aislarse térmicamente del exterior. Para lograr una mayor eficiencia, los imanes se construyen con una serie de cámaras concéntricas. La cámara central contiene el imán a 4,2 K y se encuentra rodeada por una cámara de vacío. Cubriendo todo esto, se coloca una cámara fría que contiene nitrógeno líquido, cuya temperatura de ebullición es de 77,3 K, y luego una segunda cámara de vacío a temperatura ambiente, 300 K. Los experimentos realizados en este trabajo fueron llevados a cabo utilizando un imán superconductor de la compañía “Bruker” con un campo de 7,05 T (que corresponde a una frecuencia de ^1H de 300 MHz) operado con una consola Bruker Avance II, Figura 4.1a.

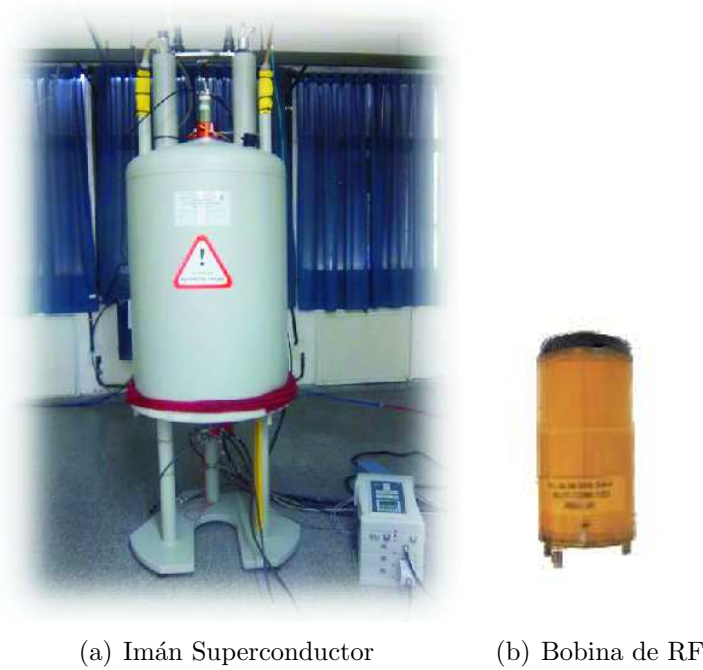


Figura 4.1: Dispositivos Experimentales

4.1.2. La Bobina de RF. Calibración

Para generar los campos de RF, se utilizó una bobina tipo *birdcage* de diámetro interno 10 mm, ver Figura 4.1b.

Como se mencionó en la sección 2.4.1, el ángulo de rotación β del pulso de RF depende del tiempo τ_p , durante el cual está “encendido” el pulso, y de su intensidad ν_{nut} , es decir, $\beta = 2\pi\tau_p\nu_{\text{nut}}$. En el equipo utilizado se pueden establecer directamente los valores de τ_p pero no los de ν_{nut} . Para precisar la potencia del pulso, se debe fijar la atenuación del campo B_{RF} medida en decibeles (dB). Para establecer qué potencia (medidas en Hz) le correspondía cada atenuación, se realizaron dos experimentos:

- Nutación con FIDs
- Nutación con Ecos

En el experimento de nutación con FIDs, se mide la magnetización transversal, relacionada con la proyección del operador densidad ρ en $(I_x + iI_y)$, luego de la aplicación del campo de RF durante un tiempo τ_p variable. Inicialmente, la magnetización se encuentra en la dirección \mathbf{z} , al aplicar un pulso en la dirección \mathbf{y} en el sistema rotante, se voltea la misma al plano \mathbf{xz} . La magnetización transversal será máxima para el pulso de $\pi/2$ (y mínima para el de π). Mientras que el experimento de ecos, el cual se adelantó en la sección 2.4.2, consiste de un pulso de $\pi/2$ en \mathbf{y} , seguido de pulsos en la misma dirección de tiempo τ_p variable. Se puede demostrar que la relación entre los pulsos de π y $\pi/2$ con la potencia de los mismos es:

$$\nu_{\text{nut}} = \omega_{\text{nut}}/2\pi = \frac{1}{(4\tau_{\pi/2})} = \frac{1}{(2\tau_{\pi})}. \quad (4.1)$$

Por lo tanto, el objetivo de esta sección del trabajo será, dada una atenuación del campo B_{RF} , encontrar los tiempos pulso τ_p que roten la magnetización un ángulo π o $\pi/2$, con el fin de encontrar la potencia de dicho pulso.

Calibración con Nutaciones de FIDs

La secuencia de la nutación consiste en los siguientes pasos:

1. Se aplica un pulso inicial en el eje y , de duración $1\mu\text{s}$ y de potencia desconocida pero en función de alguna atenuación fijada.
2. Se adquiere una FID como se explicó en la sección 2.4.1.
3. Se espera que la magnetización retorne a su estado inicial durante un tiempo D_1
4. Se retorna al ítem 1., pero la duración del pulso se incrementó en Δt . De manera que el pulso número m tiene una duración según la Ec. 4.2.

Esta secuencia se repite n veces, siendo este valor la cantidad de FIDs adquiridas, Fig. 4.2.

$$\tau_p^m = 1\mu\text{s} + m\Delta t. \quad (4.2)$$

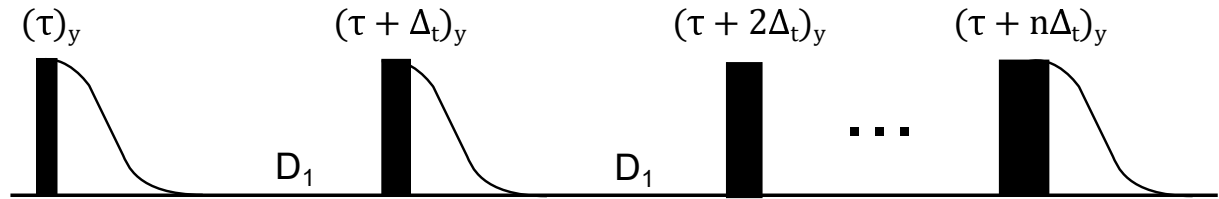


Figura 4.2: Secuencia de pulsos de FIDs

El proceso se continúa de la siguiente manera:

1. Se midieron, por lo tanto, n FIDs.
2. Se integró la parte real e imaginaria del espectro de cada FID.
3. Se graficó este valor en función del tiempo de pulso τ_p de cada FID. Esto resulta en una nutación para una determinada atenuación de los pulsos.
4. De este gráfico se extrajeron los tiempos de pulsos de π y $\pi/2$, a partir del mínimo y del máximo de la curva descrita respectivamente, como se manifiesta en la Figura 4.3A.

Este procedimiento completo se repite para atenuaciones entre 8 dB y 40 dB correspondientes a frecuencias de 17 kHz hasta los 185 Hz.

Forzar el atenuador a generar pulsos de potencias tan bajas producía un desfase en las señales. Cada una de las FIDs adquiría una fase distinta, por lo que resultaba

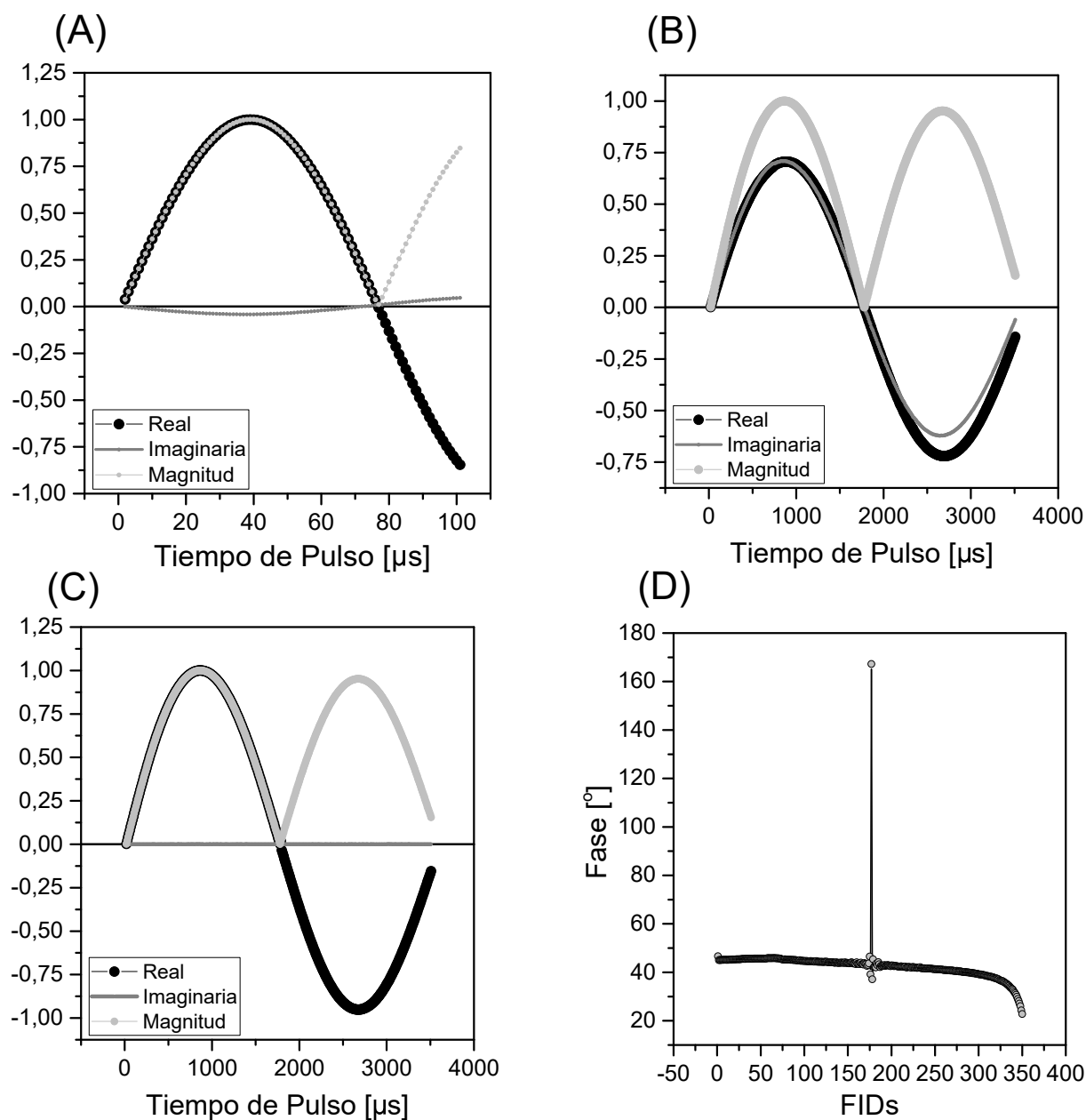


Figura 4.3: A) Nutación con pulsos de 8dB de atenuación. B) Nutación con pulsos de 38dB fuera de fase. C) Nutación con pulsos de 38dB en fase. D) Fase aplicada a cada FID generada con pulsos de 38dB.

imposible modificar la nutación con una fase global. La Figura 4.3(B) ejemplifica esta situación, graficando la nutación con FIDs generadas con pulsos de 38 dB. Se debió ajustar numéricamente la fase de cada una de las señales. El procedimiento que se llevó a cabo fue multiplicar el espectro de la señal por un ángulo que variaba uniformemente entre 0° y 360° cada $0,1^\circ$ y buscábamos aquel que maximizara la parte real del espectro o minimizara la imaginaria del mismo. Luego se multiplicaba dicho ángulo a la señal y se procedía como en la primera parte. Así se logra una nutación completamente en fase, Figura 4.3C. En la Figura 4.3D, se observa que la fase de cada una de las FIDs, generada con pulsos de tiempo variable y 38dB de atenuación, se mantiene entre 22° y 45° excepto para la FID del pulso de π . Esto es a consecuencia de la baja intensidad de la misma que no nos permite una buena definición de la fase.

Calibración con Nutaciones de Ecos

En la comunidad de RMN es conocido que aplicar un pulso de 180° a una magnetización inicialmente en \mathbf{x} o en \mathbf{z} suele producir diferentes resultados [20]. Por ello, se decidió medir si en nuestro set up ocurre esto. La secuencia de pulsos consistía en lo siguiente:

1. Se aplica un pulso de $\pi/2$ en \mathbf{x} con una atenuación de 8dB (ya conocido por la nutación con FIDs)
2. Luego se espera un tiempo $t_E/2$.
3. Se aplica un pulso en \mathbf{y} cuya duración es τ_p .
4. Se espera un tiempo D_1 donde la magnetización retorna a su estado de equilibrio.
5. Se repite la secuencia desde el ítem 1., pero la duración del pulso en \mathbf{y} se incrementa en Δt .

Este procedimiento se repite n veces, tal que se generan n ecos con pulsos de distinta duración, Figura 4.4.

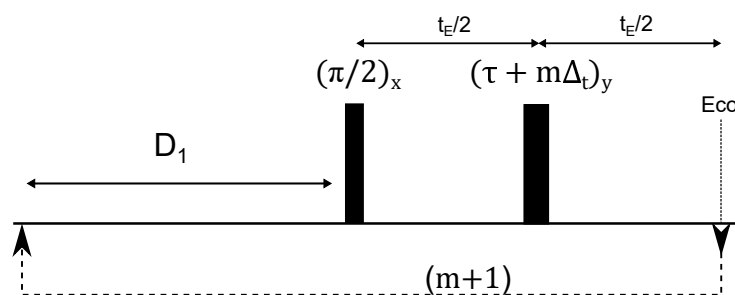


Figura 4.4: Secuencia de pulsos de Ecos

En esta configuración se buscó el top de cada eco en función del tiempo de pulso, de manera que el de máxima intensidad se corresponde al pulso de π . En la Figura 4.5(A) se presenta la nutación con ecos realizados con pulsos en \mathbf{y} de atenuación 8 dB. Nuevamente

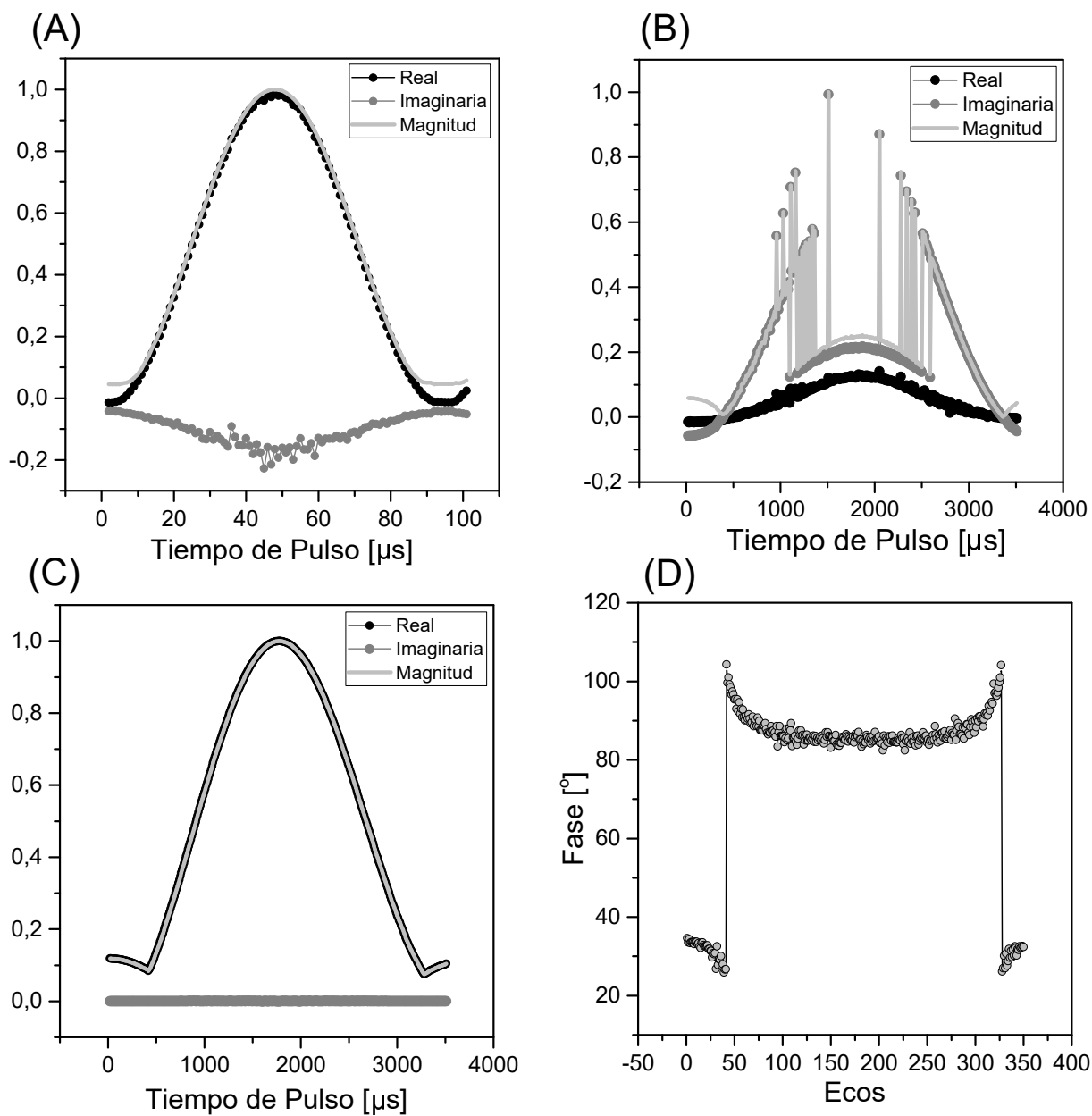


Figura 4.5: A)Tops de ecos vs τ_p con pulsos de 8 dB. B)Tops de ecos vs τ_p con pulsos de 38dB fuera de fase. C)Tops de ecos vs τ_p con pulsos de 38dB en fase. D)Fase aplicada a cada eco generado con pulsos de 38dB

todo este proceso se realizó para las mismas atenuaciones que las FIDs. Sin embargo, los ecos generados por pulsos de potencia baja, se desfasaban generando una indeterminación en el top del eco, como se aprecia en la Figura 4.5B. Esto se solucionó, nuevamente, poniendo en fase numéricamente cada una de las mediciones. Para el caso de los ecos, el procedimiento fue similar al anterior, se multiplicaba el ángulo a la señal, es decir al eco, y se buscaba aquel que maximizara el top de cada uno, Figura 4.5C. Finalmente, en la Figura 4.5D se observa la fase aplicada a cada eco, y nuevamente presenciamos saltos donde la intensidad de los mismos es casi nula.

Curvas de Calibración

En conclusión, se obtuvieron los tiempos de pulsos de $\pi/2$ y de π con las FIDs y solo el de π a partir de ecos. Se presenta a continuación las curvas obtenidas de los tres métodos (nutación con pulsos de $\pi/2$ y π y ecos) superpuestas, Figura 4.6. La igualdad entre las curvas demuestra que los tres procedimientos son equivalentes. Se puede observar

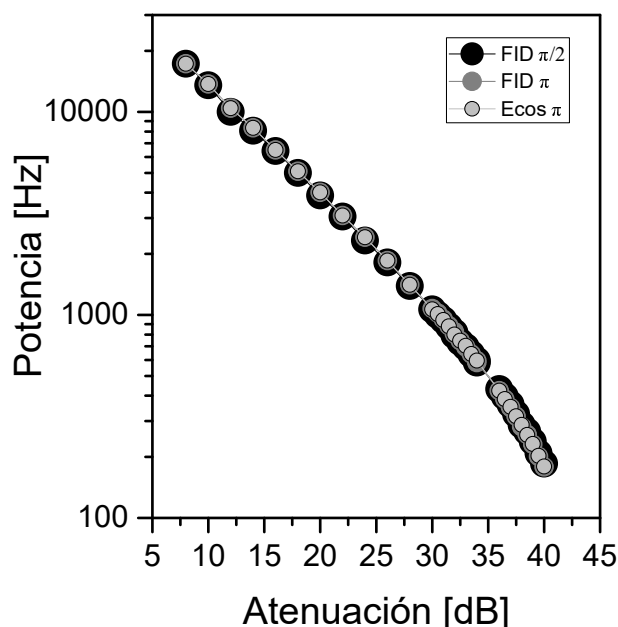


Figura 4.6: Calibraciones con Nutaciones y Ecos

el comportamiento logarítmico del atenuador excepto para potencias por debajo de los 700Hz. De esta manera, las curvas de calibración permiten configurar la atenuación de un pulso según la potencia que se quiera asignar con una muy alta precisión

Atenuación [dB]	Pulso de π [μ s]	Potencia [Hz]
8	29	17241
10	36.5	13698
12	48	10416
14	60	8333
16	77	6493
18	98	5102
20	124.5	4016
22	162	3086
24	207	2409
26	270	1851
28	355	1408
30	465	1075
30.5	490	1020
31	525	952
31.5	570	877
32	630	793
32.5	680	735
33	720	694
33.5	780	641
34	840	595
36	1180	423
36.5	1300	384
37	1430	349
37.5	1580	316
38	1780	280
38.5	1940	257
39	2170	230
39.5	2490	200
40	2805	178

Cuadro 4.1: Tabla de Potencias y Pulsos de $(\pi)_y$

Capítulo 5

Trenes de Ecos sin Oscilaciones para Etanol

El compuesto químico etanol, también conocido como alcohol etílico ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$), presenta la estructura molecular mostrada en la Figura 5.1(A). En lo concerniente a la RMN, existen tres grupos de protones con distintos corrimientos químicos, expresados a continuación en ppm ¹:

- 1.266 para el CH_3
- 2.61 para el OH
- 3.687 para el CH_2 .

El grupo CH_3 posee tres protones magnéticamente equivalentes debido a que el acoplamiento de ellos con el resto de los protones en la molécula es el mismo. Esto genera que la interacción entre protones del mismo grupo sea efectivamente cero [14]. Lo mismo sucede con el grupo CH_2 , por lo tanto tenemos un grupo de tres protones y otro de dos, acoplados entre ellos, con $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_3} = 7$ Hz, Figura 5.1(B).

Para un campo de 300 MHz, como el utilizado en el presente trabajo, la diferencia de corrimientos químicos entre los grupos CH_3 y CH_2 es

$$\nu_{\text{CH}_2} - \nu_{\text{CH}_3} \cong 730 \text{ Hz} \quad (5.1)$$

(el grupo OH es ignorado por ahora, por causas que se detallarán más adelante). Frente a los 7 Hz de acoplamiento J, se puede asumir que estamos en un régimen de acoplamiento débil ya que se cumple la condición vista en la sección 2.4.2,

$$|\nu_{\text{CH}_2} - \nu_{\text{CH}_3}| \gg J_{\text{CH}_2\text{-CH}_3} \quad (5.2)$$

Por lo tanto, estamos en presencia de un sistema de 5 espines, divididos en dos grupos de espines magnéticamente equivalentes, uno de dos protones con frecuencia de resonancia, Ω_{CH_2} y el otro de tres con Ω_{CH_3} , acoplados débilmente entre sí. En base a esto, se le

¹Los valores aquí presentados fueron extraídos de la siguiente base de datos: http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi

aplicará al sistema una serie de trenes de eco, con el fin de suprimir la evolución con el Hamiltoniano $\mathcal{H}_{\text{Débil}}^J$. De esta manera, se espera poder obtener una señal de tipo monoexponencial decreciente óptima para la realización de imágenes.

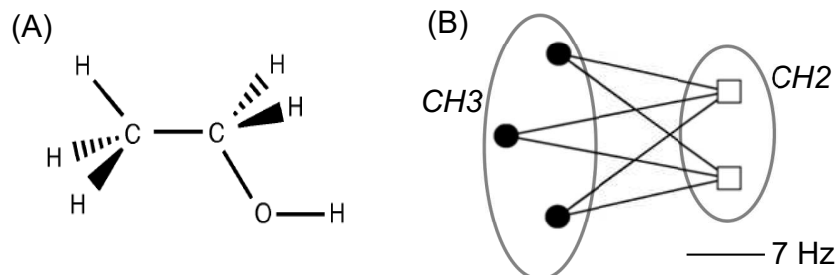


Figura 5.1: (A) Molécula de Etanol. (B) Diagrama de los acoplamientos para el CH₃-CH₂-OH

5.1. Análisis de la FID y del Espectro de Protones del Etanol

Con nuestro objetivo en claro, procedamos a un breve análisis del espectro de protones del etanol. En la Figura 5.2(A), se presenta la simulación del espectro del etanol en presencia de un campo externo B^0 de 300MHz, con una homogeneidad tal que el ancho de línea es de 1 Hz, y la frecuencia del sistema rotante está sincronizada con el grupo CH₃, es decir $\omega_{\text{ref}} = \Omega_{\text{CH}_3}$. En la misma se observan tres picos principales. El primero, que se encuentra en resonancia, es el pico correspondiente al grupo CH₃. El mismo se encuentra dividido en 3 por la interacción por acoplamiento J de cada uno de los protones con los dos protones del grupo CH₂. La separación de los picos externos con el central es de 7 Hz, correspondiente al acoplamiento J entre espines. El siguiente conjunto de picos, corresponde al grupo CH₂ y se encuentra subdividido en 4 debido a la interacción de cada uno con los otros 3 protones del grupo CH₃. Finalmente, el último pico corresponde al protón del grupo OH.

Experimentalmente, uno no puede observar el espectro con tal resolución, debido a las inhomogeneidades de campo B^0 . La Figura 5.2(B), muestra el espectro de etanol obtenido con nuestro espectrómetro. Se puede apreciar con claridad que los tres picos medidos no presentan ningún tipo de información sobre el acoplamiento como los simulados, presentados en la Figura 5.2(A). Esto se debe al decaimiento por T_2^* , que va en contra de la resolución del espectro. Por ejemplo, para este espectro se homogeneizó el campo mediante bobinas de *shimming*, y se llegó a obtener 16 Hz de ancho de línea, que no es suficiente para divisar cada acoplamiento.

Sin embargo, en la sección 3.1, se ejemplificó el caso de un sistema de dos espines débilmente acoplados, al que se le aplicaba un tren de ecos. Gracias a la refocalización de las inhomogeneidades de campo y del corrimiento químico en el máximo de los ecos, los picos de ambos espines colapsaban a frecuencia 0, y se encontraban separados solo

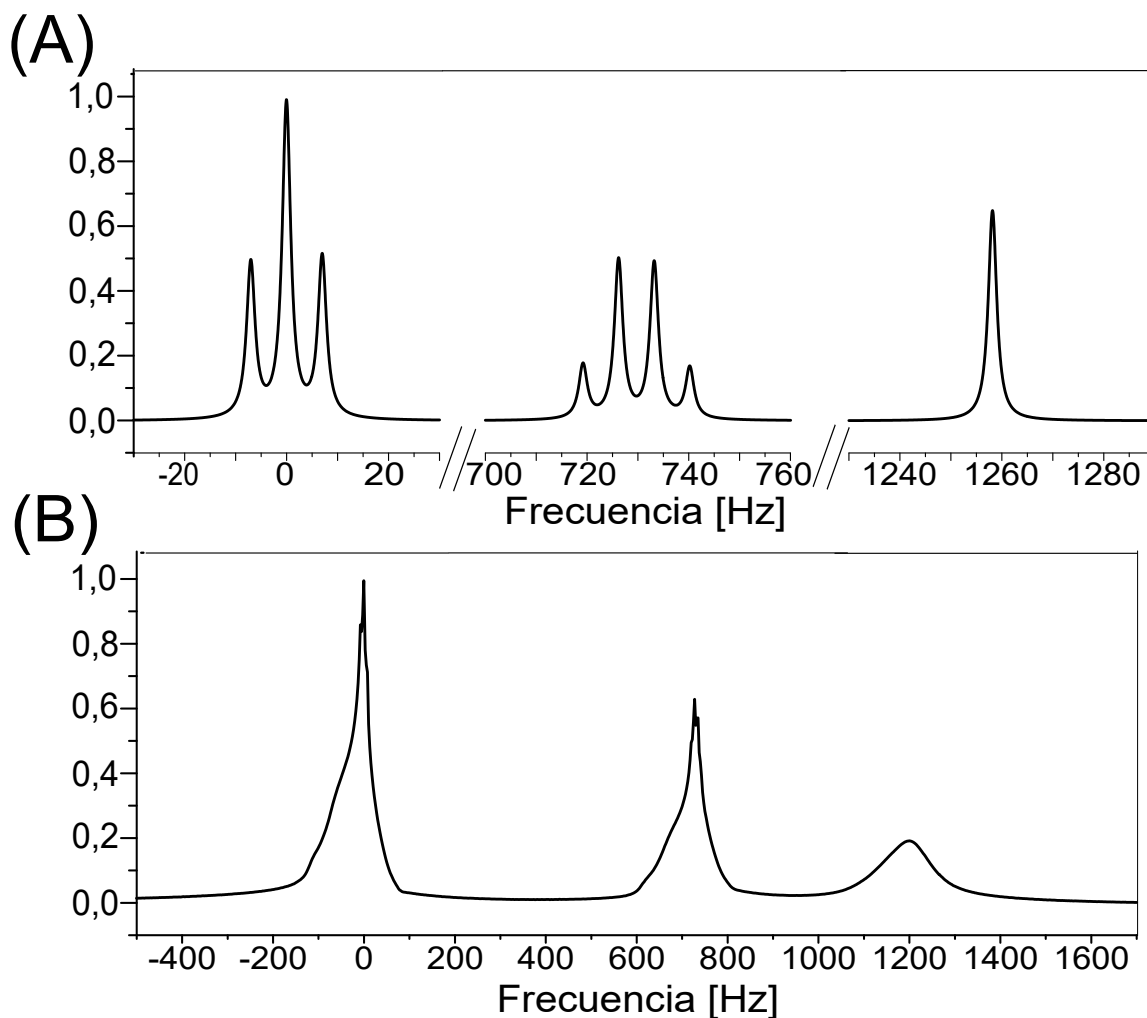


Figura 5.2: (A) Espectro simulado del Etanol para un campo B^0 de 300MHz, ancho de línea=1 Hz y $\omega_{\text{ref}} = \Omega_{\text{CH}_3}$. (B) Espectro obtenido experimentalmente.

por el valor del acoplamiento J . Es ilustrativo mostrar que en un sistema con más espines acoplados, no se observan dos picos separados por J , sino que se ve una estructura mucho más compleja de muchos picos, que no son otra cosa que el colapso de los multipletes en frecuencia cero. Para mostrar esto en etanol, se realizó un tren de ecos con los siguientes valores:

- $\omega_{\text{ref}} = \Omega_{\text{CH}_2}$
- $t_E = 8$ ms
- $\nu_{\text{nut}}^{\pi/2} = 17$ kHz y $\tau_{\pi/2} = 14.5$ μs
- $\nu_{\text{nut}}^{\pi} = 17$ kHz y $\tau_{\pi} = 28.5$ μs

Conviene aclarar que la secuencia utilizada es una modificación de la CPMG, usualmente llamada CPMG-4, en la cual la fase de los pulsos sucesivos cambia con el fin de

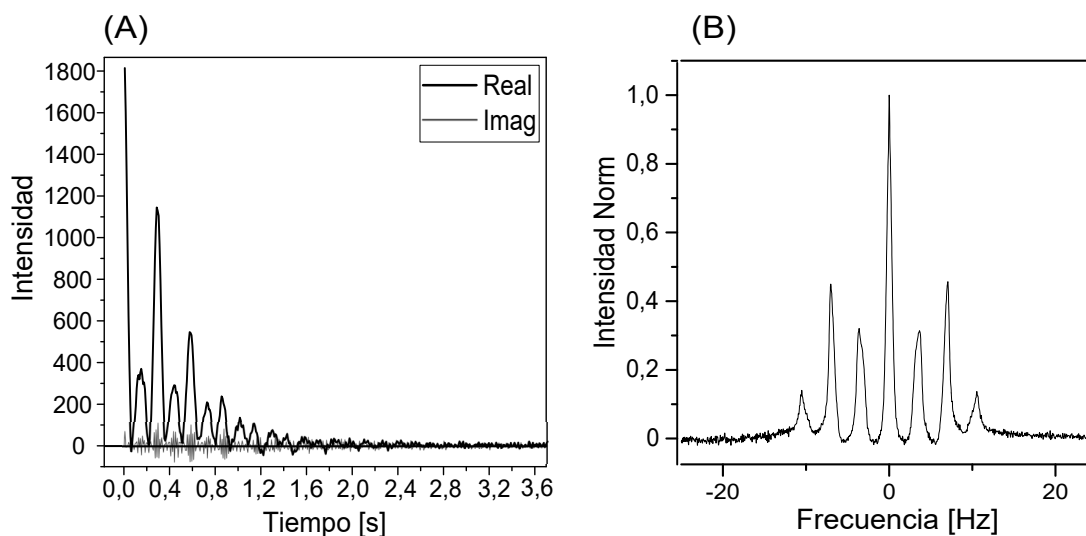


Figura 5.3: (A)CPMG (B)Espectro

disminuir los efectos de off resonance entre ecos consecutivos. Un análisis detallado de la CPMG-4 excede el objetivo de este trabajo.

El resultado de aplicarle al sistema esta secuencia se muestra en la Figura 5.3(A), donde la señal oscilante confirma la evolución debido al acoplamiento J entre los espines. La Figura 5.3(B) presenta la transformada de Fourier de la señal. En ella se observan siete picos, correspondientes a los grupos CH_2 y CH_3 , aglomerados alrededor de la frecuencia cero, por la refocalización de los corrimientos químicos. Es destacable la mejora en la resolución, comparado con el espectro obtenido de la FID, Figura 5.2(B) en donde no se apreciaba ningun tipo de información sobre acoplamiento de los protones. El pico correspondiente al grupo OH no aparece en este espectro, debido a la rápida dinámica de los núcleos de espines. El protón oxidrilo “salta” de una molécula a otra llevándose información, en el tiempo en que transcurre la secuencia de pulsos. Este efecto se denomina *intercambio químico rápido* [14].

5.2. Anulando el Acoplamiento J en la molécula de Etanol

Considerando nuestro objetivo de evitar las oscilaciones en un tren de ecos, debido a la evolución con el Hamiltoniano J , se procedió a medir una serie de CPMGs con distintos parámetros. En este punto, es recomendable recordar la “receta” provista por Bodenhausen en 2007, mencionada anteriormente en la sección 3.2, para suprimir las oscilaciones:

1. Colocar la frecuencia de RF en resonancia con uno de los espines. En el caso del etanol decidimos poner en resonancia al grupo de espines CH_3 , es decir $\omega_{\text{ref}} \cong \Omega_{\text{CH}_3}$. De esta manera la frecuencia de resonancia del grupo CH_2 resulta, $\nu_{\text{CH}_2} = 730 \text{ Hz}$.

2. Establecer la potencia de los pulsos de π en un valor cercano a la separación entre grupos de espines. En nuestro caso al grupo de espines CH_2 , $\nu_{\text{nut}}^\pi \cong \nu_{\text{CH}_2}$.
3. La frecuencia de repetición de pulsos, $\nu_{\text{rep}} = 1/t_E$, debe ser mucho menor que el corrimiento químico del segundo espín, $\nu_{\text{rep}} \ll \nu_{\text{CH}_2}$.
4. Si se cumplen estas tres condiciones las oscilaciones se anulan, excepto para aquellos valores de tiempo de eco que cumplan:

$$t_E \times \nu_{\text{CH}_2} = k \text{ con } k \in \mathbb{N}. \quad (5.3)$$

Como se puede observar, la presencia de oscilaciones en la señal depende fundamentalmente de tres frecuencias: ω_{ref} , ν_{nut} y ν_{rep} . Si dejamos fijo ω_{ref} en la frecuencia de Larmor de los espines 1/2 magnéticamente equivalentes del grupo CH_3 , los resultados dependen de las dos frecuencias restantes. Dicho de otro modo, la supresión de las oscilaciones solo depende de una combinación de potencias de pulsos ν_{nut} y tiempos de eco $t_E = 1/\nu_{\text{CH}_2}$.

5.2.1. Mediciones Preliminares

En base a lo dicho anteriormente, se realizó un conjunto de experimentos con valores de tiempo de eco y potencia cercanos y lejanos a las condiciones de oscilaciones de Bodenhausen.

La Figura 5.4(A) presenta una secuencia de pulsos de tipo CPMG con pulsos de potencia varias veces más grande que el corrimiento químico entre los espines, lo que genera que el pulso de RF influya fuertemente a todos los espines, y no se cumpla la condición 2) de Bodenhausen. Esto origina que el sistema evolucione con el Hamiltoniano J, produciendo oscilaciones en los ecos. Por otro lado, la Figura 5.4(B), describe una CPMG generada con pulsos de potencia $\nu_{\text{nut}} = 694\text{Hz}$, cercana a ν_{CH_2} , y tiempo de eco t_E del orden de los milisegundos, lo que confirma la condición 3). Como demostró el grupo de Bodenhausen [11], las oscilaciones son en gran medida suprimidas (solo se observan algunas fluctuaciones al principio de la señal), pero la señal decae a un valor de offset, por debajo de cero. La presencia de este offset nos llevó a seguir buscando mejores combinaciones de tiempos de eco t_E y potencias ν_{nut} , ya que al suprimir las evoluciones con J se espera un tren de ecos que decaiga monoexponencialmente a cero.

5.2.2. Análisis de las Señales Medidas

En función de lo dicho arriba, se midieron un conjunto de trenes de eco, con pulsos $(\pi)_y$ de diferentes potencias, resumidas en la tabla. 5.1 (los valores se obtuvieron de las calibraciones efectuadas en el capítulo anterior).

Para cada una de las anteriores potencias, los tiempos de eco t_E se variaron entre 7.5 ms y 10 ms, cada 0.1 ms. De esta manera se obtuvieron 26 CPMGs por cada potencia. La elección de este intervalo de tiempos de eco se relaciona directamente con nuestro objetivo

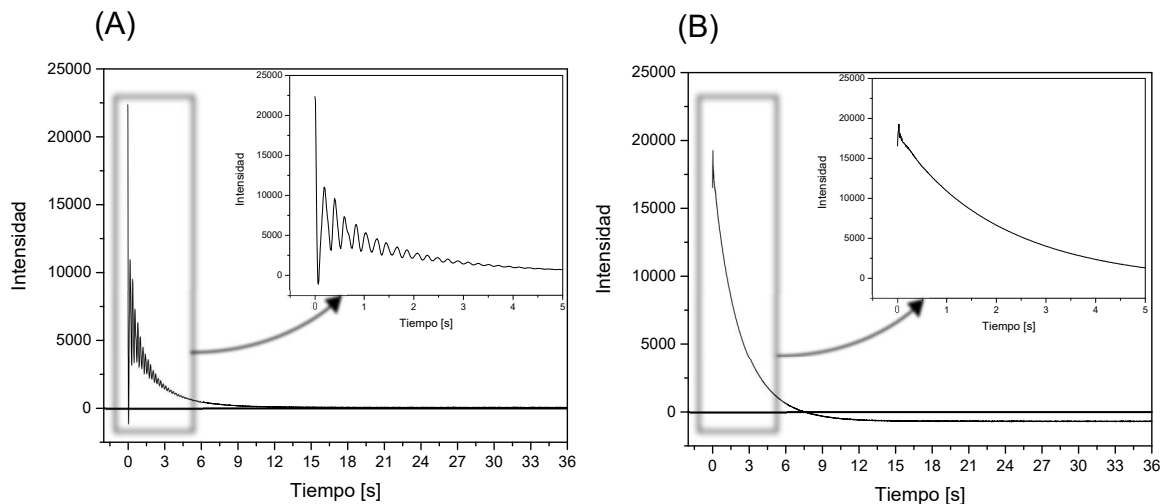


Figura 5.4: (A) CPMG con pulsos de $\nu_{\text{nut}}^{\pi}=17\text{kHz}$, $\tau_{\pi}=28.5\mu\text{s}$, $t_E=9.6\text{ms}$ (B) CPMG con pulsos de $\nu_{\text{nut}}^{\pi}=694\text{Hz}$, $\tau_{\pi}=720\mu\text{s}$, $t_E=9.6\text{ms}$

Atenuación [dB]	Potencia [Hz]
33	694
32.5	735
32	793
31.5	877

Cuadro 5.1: Tabla de Potencias de pulsos de $(\pi)_y$

a largo de plazo de realizar imágenes ultrarrápidas de RMN. Los tiempos de eco deben dejar lugar a la codificación con gradientes, necesaria para la secuencia de imágenes.

A partir de estas mediciones, se observó el comportamiento de los trenes de eco, en función de los parámetros t_E y ν_{nut} , y se encontró aquel que describe la mejor monoexponencial decreciente.

El análisis de las mediciones comenzó realizando una comparación visual de todas las señales. Se observaron las características de cada una de ellas, similitudes y diferencias entre sí, con el fin de buscar ciertos parámetros característicos que nos permitieran dirimir luego entre las “mejores” (dígase a aquellas monoexponenciales decrecientes) y las “peores”. A modo de ejemplo, tomemos la señal presentada en la Figura 5.5. En ella se detallan los dos parámetros que se utilizarán para caracterizar las señales: el **Offset** y las **Oscilaciones** al comienzo del tren de ecos.

- **Offset:** Si uno anula el acoplamiento, la señal debe decaer a cero según T_2 . El hecho de que el pulso de π no sea perfecto para el grupo CH_2 genera una acumulación de errores que se traducen en un offset al final de la señal.
- **Oscilaciones:** Se encontraron dos tipos de oscilaciones en las señales: una oscilación de alta frecuencia montada sobre una de baja frecuencia. Todo ello, combinación con el decaimiento exponencial.

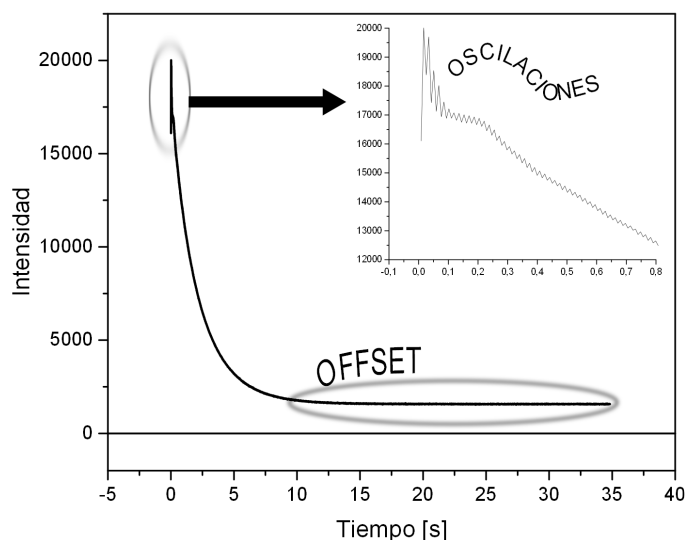


Figura 5.5: CPMG con pulsos de $\nu_{\text{nut}}^{\pi}=793\text{Hz}$, $\tau_{\pi}=620\mu\text{s}$, $t_E=8.5\text{ms}$

A continuación se detallarán cada una de estas variables, cómo se cuantificaron y cómo se comporta cada CPMG según cada parámetro por separado.

Offset

A partir de los 10 segundos, la derivada de la señal es muy chica, para todos los experimentos. De esta manera, para estimar el offset, se promediaron las intensidades del último tercio de ecos (1360 ecos). Se generó así, una matriz conteniendo los valores de offset para las 4 potencias y los 26 tiempos de eco. Como ya se mencionó, en ausencia de acoplamiento, una CPMG tiene que ser representada por una exponencial que tiende a cero. Es por esto que buscamos la combinación de potencia y tiempo de eco que minimice el valor absoluto del offset.

La Figura 5.6(A) y (B), muestra que el offset de las CPMG presenta un carácter periódico con respecto al tiempo de eco o k , Ec. 4. Los trenes de eco con mayor offset se dan para valores de k entre 6.3-6.4. Por otro lado, las señales con offset más cercano a cero se dan para valores entre 5.7-5.85 y 6.8-7.0. En función de la potencia de los pulsos no se observa esta periodicidad, sino que el valor de offset se mantiene aproximadamente constante para cada k . Se puede ver en el gráfico 2D que el color de las líneas no varían horizontalmente y en la 3D que las lomas y valles son iguales, al movernos en la dimensión correspondiente a la potencia. La Figura 5.6(C), presenta las CPMGs que mayor y menor offset tienen. Sus parámetros son:

- CPMG con mejor Offset: $t_E=9.3\text{ ms}$ $k=6.79$ $\nu_{\text{nut}}=793\text{ Hz}$
- CPMG con peor Offset: $t_E=8.7\text{ ms}$ $k=6.35$ $\nu_{\text{nut}}=735\text{ Hz}$

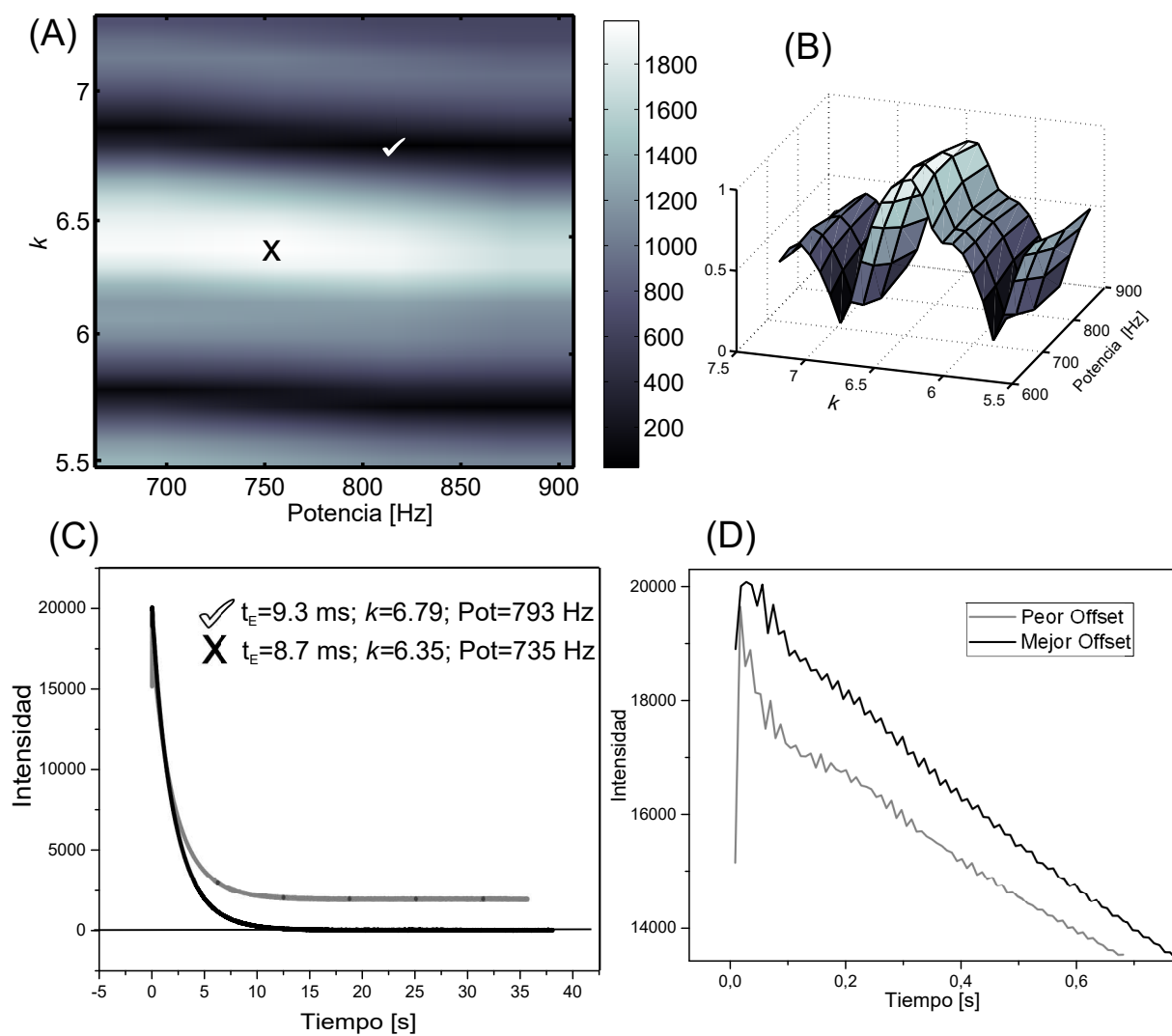


Figura 5.6: (A) Offset en función de la potencia y de $k = t_E \times \nu_{\text{CH}_2}$. (B) Offset en función de la potencia y de k en 3D. (C) CPMG con mayor y menor offset. (D) Oscilaciones de estas curvas en el primer segundo.

El tren de pulsos de potencia 793 Hz y tiempo de eco 9.3 ms es aquel cuyo offset más se acerca a cero. Sin embargo, no estamos en condiciones de afirmar que es el que menos oscilaciones presente. En la Figura 5.6(D) se presenta los primeros ecos y se observa una oscilación en la curva de menor offset.

Oscilaciones

Se encontraron dos tipos de oscilaciones en los trenes de ecos medidos:

- Oscilación por acoplamiento J.
- Oscilación por errores del pulso de π en el grupo CH_2 .

Solo la primera es de interés para nuestro trabajo. La otra se evita simplemente adquiriendo solo los ecos pares, o los impares. De hecho, en su explicación, mediante la teoría de Hamiltoniano promedio, el grupo de Bodenhausen remarca esto último: la evolución con J desaparece si se toman sólo 1 eco de por medio [11].

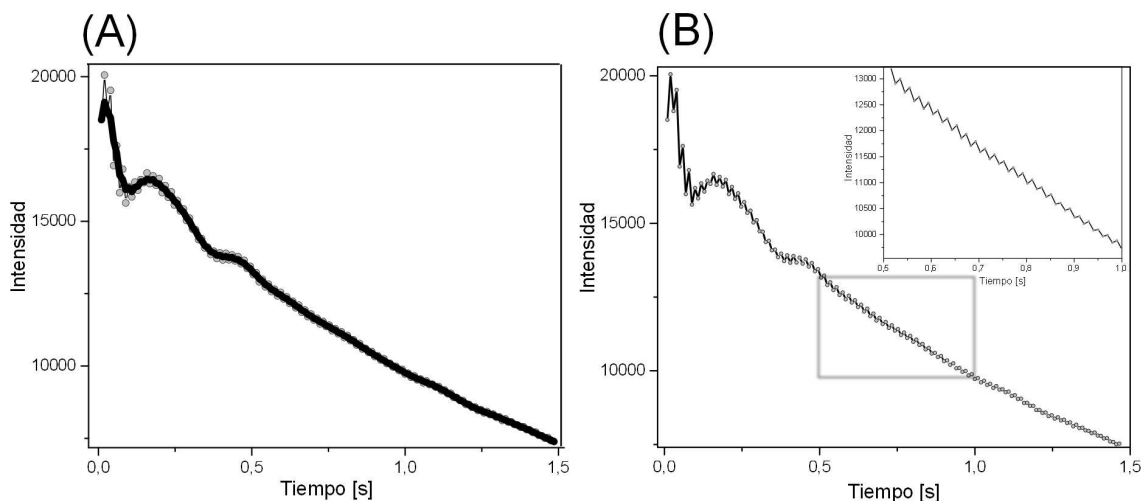


Figura 5.7: (A) Oscilaciones debido al acoplamiento J. (B) Oscilaciones de mayor frecuencia por el error de pulso en el grupo CH_2 .

La oscilación por acoplamiento J, se encuentra en los primeros segundos ($t \lesssim 1.5\text{s}$) de la CPMG. Luego, la misma secuencia de pulsos genera que, a tiempos largos ($t \gtrsim 1.5\text{s}$), la oscilación desaparezca. La observación de la misma se dio gracias a un *suavizado a primeros vecinos* de los datos, Figura 5.7(A). El suavizado para la intensidad del eco número m , consistió en promediar las intensidades de los ecos $m - 1$, m y $m + 1$.

Por otro lado, moduladas por esta oscilación J, se encuentra una fluctuación de los datos de mayor frecuencia, correspondientes al error en el pulso de π del grupo CH_2 . Esto genera que los ecos fluctúen por debajo y por encima de la curva generada por el “*smooth*”, Figura 5.7(B), como se explicó más arriba.

Con el fin de cuantificar y clasificar los trenes de eco solo por las oscilaciones J, se planteó la siguiente estructura:

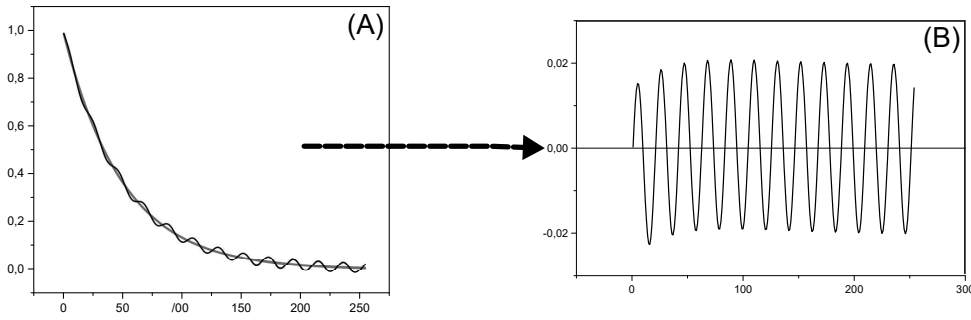


Figura 5.8: (A) $f(x) = \exp(-x/50) + \sin(x)/50$. (B) $f(x)$ -Curva Ajustada

1. Utilizar la curva suavizada a primeros vecinos para obtener las oscilaciones J. Esta curva promedia las fluctuaciones por errores de pulso y describe fielmente las oscilaciones de la señal por la interacción indirecta de espín.
2. Ajustar una exponencial decreciente a los datos, de manera de obtener una curva que no oscilara y que solo describiera el decaimiento de los puntos.
3. Restar la curva ajustada a la curva suavizada, obteniendo como resultado solo las oscilaciones J alrededor de cero.
4. Sumar el módulo de estas oscilaciones hasta $t=1.5$ s. De esta manera, cuanto más oscile la señal, mayor será esta suma.

En la Figura 5.8(A) se ilustró lo expresado en el ítem 3) anterior, graficando una función de tipo

$$f(x) = \exp(-x/50) + \sin(x)/50, \quad (5.4)$$

es decir una exponencial decreciente a cero a la que se le adiciona una función seno. El factor 50 en la función, se acomodó para obtener una exponencial que decaiga lo suficientemente lento, junto a oscilaciones que sean observables, en la escala temporal elegida. La función describe una exponencial con modulaciones y se le ajusta una exponencial decreciente, al igual que a los datos medidos. La Figura 5.8(B) muestra efectivamente una función seno, como el resultado de la resta entre $f(x)$ y la curva ajustada. Es decir, aprovechamos el resultado de suprimir el decaimiento para quedarnos solo con la parte oscilatoria.

La función que contiene las oscilaciones es:

$$f_{\text{Osc}} = \text{CPMG Smooth} - \text{Ajuste}, \quad (5.5)$$

y el modelo utilizado para cuantificar las oscilaciones, a partir de la función f_{Osc} , fue:

$$\text{Oscilaciones} = \sum_{i=1}^{n_f} |f_{\text{Osc}}(i)|, \quad (5.6)$$

donde n_f representa la cantidad de ecos medidos hasta 1.5s.

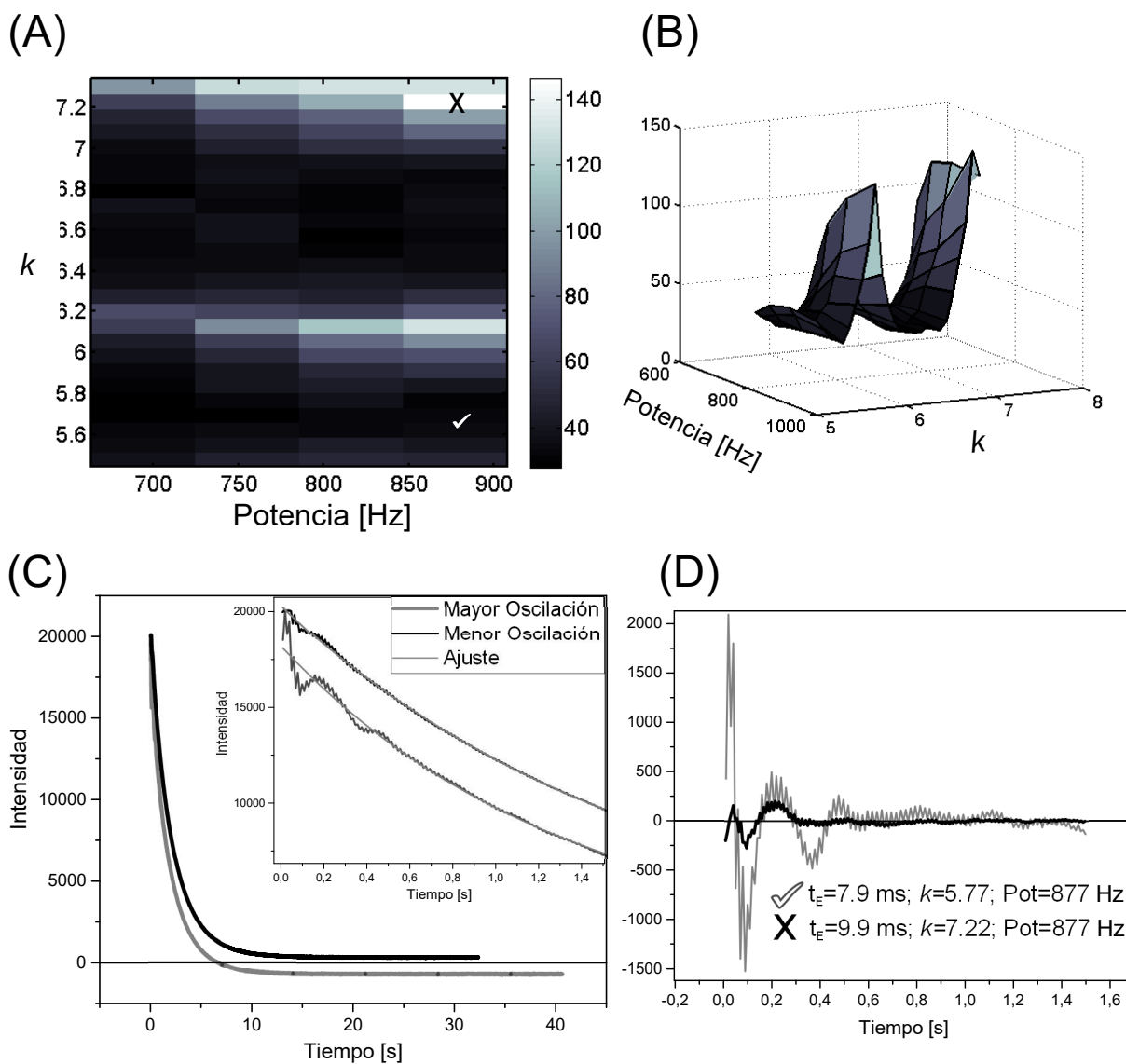


Figura 5.9: (A) Oscilaciones J vs Potencia vs k (B) Oscilaciones J vs Potencia vs k , 3D. (C) CPMG de mayor y menor oscilación J . (D) Oscilaciones vs t para las CPMG de mayor y menor oscilación.

De esta manera se obtuvo, al igual que para el Offset, una matriz 4x26 con la cuantificación de las oscilaciones J para cada tren de eco. De esta matriz se encontró aquellas CPMGs que minimicen y maximicen las oscilaciones.

La Figura 5.9 (A) y (B) presenta los resultados del procedimiento. Se pueden observar franjas de máximas oscilaciones para valores aproximados a 6.2 y 7.2 de k , mientras que para el resto de los tiempos de eco se mantiene constante. En este caso se observa alguna dependencia con la potencia, ya que a potencias altas, mayores oscilaciones se generan. La Figura 5.9(C) presenta las CPMGs de mayor y menor oscilación, junto a sus correspondientes curvas de ajuste. Por último, en la Figura 5.9(D) observamos finalmente las oscilaciones puras de las señales. Este gráfico es resultado de la resta de la señal medida con la curva de ajuste. Los parámetros de estas CPMG fueron:

- CPMG con menor oscilación: $t_E=7.9$ ms $k=5.77$ $\nu_{\text{nut}}=877$ Hz
- CPMG con mayor oscilación: $t_E=9.9$ ms $k=7.22$ $\nu_{\text{nut}}=877$ Hz

Al igual que con el offset, el tren de ecos generados con pulsos de potencia 877 Hz y tiempo de eco 7.9 ms simplemente es aquel que menos oscilaciones presentaba dentro de las señales medidas. Esta señal no es la de menor offset encontrada anteriormente, ver Figura 5.9(C), por lo tanto debemos realizar un análisis combinando ambos parámetros.

5.3. Resultados Finales

Llegados a este punto, contamos con dos matrices 4x26 que nos resumen de manera cuantitativa el offset y las oscilaciones de cada CPMG. A partir de ambas pudimos encontrar las mejores y peores señales medidas en función de cada parámetro. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, se determinó que aquel tren de pulsos que presentaba el offset más cercano a cero, oscilaba demasiado. Por otro lado, aquel que determinamos como el de menor oscilación no presentaba un buen offset. Es por esto que se decidió combinar ambas cualidades de las señales, con el fin de encontrar aquel tren de ecos que presente en conjunto, las menores oscilaciones combinadas con el menor offset.

El procedimiento escogido fue normalizar según el máximo a cada una de las matrices, de esta manera se trabaja exclusivamente con valores de entre 0 y 1. Se sumó ambos arreglos, asignándoles un peso de 0.5 a cada uno, para manejar valores entre 0 y 1 siempre.

El resultado se presenta en la Figura 5.10(A) y (B). La figura 2D permite observar que en función de k , los trenes de ecos óptimos se dan para valores aproximados a 5.7 y 6.8 ($t_E \cong 7.8$ ms y $t_E \cong 9.3$ ms respectivamente). Mientras que las peores CPMG se presentan en valores de k cercanos a 6.1 y 7.2 ($t_E \cong 8.3$ ms y $t_E \cong 9.9$ ms respectivamente).

La Figura 5.10 (C) y (D) presenta en primer lugar la mejor CPMG encontrada, aquella que posee la combinación de oscilaciones y offset óptima. Se compara esta señal con la peor medida con esta combinación de tiempos de eco y potencias. Los parámetros de estos trenes de eco son:

- Mejor: $t_E=9.3$ ms $k=6.79$ $\nu_{\text{nut}}=793$ Hz
- Peor: $t_E=8.4$ ms $k=6.13$ $\nu_{\text{nut}}=877$ Hz

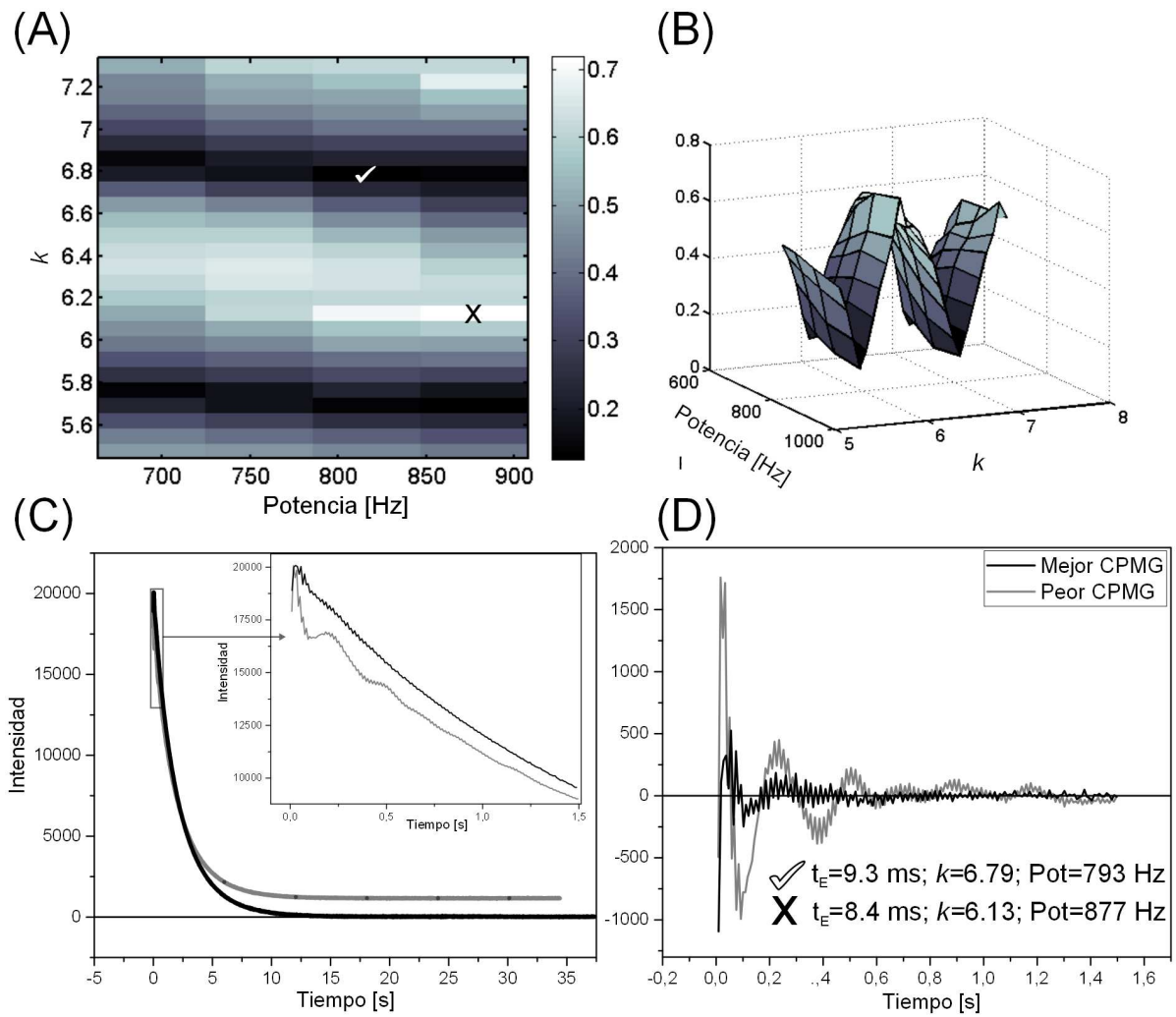


Figura 5.10: (A) CPMGs vs Potencia vs k . (B) CPMGs vs Potencia vs k en 3D. (C) Mejor y peor CPMG medida. (D) Oscilaciones vs t para ambas CPMG.

Este resultado nos permite remarcar el beneficio de encontrar aquella CPMG con las mejores condiciones posible. Esto, en contraposición de realizar un tren con pulsos de duración del orden los microsegundos (kHz en potencia), situación que ocurre comúnmente en el ámbito de la RMN.

Por último, presentamos una comparación directa de resultados obtenidos con un tren de eco generado con pulsos a muy alta potencia (Pot=17 kHz) medido al comienzo de este trabajo, Figura 5.4(A). La Figura 5.11(A) muestra las señales en cuestión. Se observa que ambas decaen perfectamente a cero, pero la diferencia reside en las oscilaciones presentes en cada una. El inset de esta Figura muestra en escala logarítmica que la mejor CPMG describe una recta debido a la ausencia de offset en ella. En la Figura 5.11(B), donde se grafica la señal que resulta luego de restarle el decaimiento a la señal suavizada, esto se pone aún más de manifiesto. Finalmente las Figuras 5.11 (C) y (D) presentan el espectro de la señal de mayor y menor oscilación respectivamente. Es remarcable el espectro de la parte (D) que presenta un único pico, como si fuera el espectro de una muestra de espines desacoplados (como en agua, por ejemplo). Todas estas pruebas son suficientes para demostrar que se logró anular la evolución del sistema con el acoplamiento J, y logramos tener una CPMG monoexponencial decreciente.

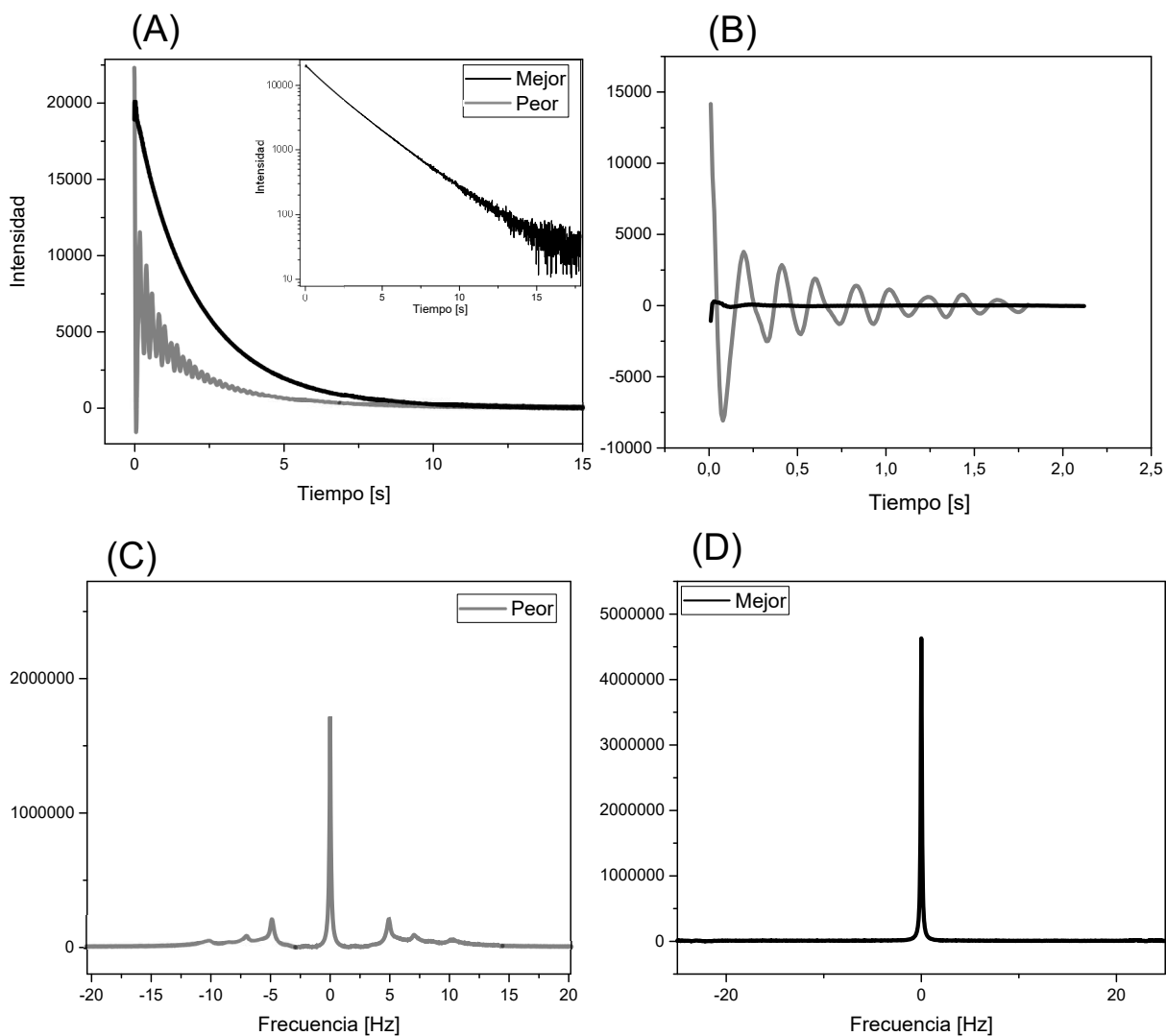


Figura 5.11: (A)CPMGs; Inset: Mejor CPMG en escala logarítmica (B)Oscilaciones (C)Espectro de la CPMG de mayor oscilación. (D)Espectro de la CPMG de menor oscilación.

Capítulo 6

Trenes de Ecos sin Oscilaciones para 1-Hexeno

6.1. El sistema molecular 1-Hexeno

El compuesto químico 1-Hexeno, cuya estructura se muestra en la Figura 6.1, compone, en términos de ^1H , un sistema de 12 espines acoplados.

Los corrimientos químicos de los protones, expresados en ppm son ¹:

- $H_1=5.80$
- $H_2=4.96$
- $H_3=4.92$
- H_4 y $H_5=2.06$
- H_6, H_7, H_8 y $H_9=$ Entre 1.50 y 1.07
- H_{10}, H_{11} y $H_{12}=0.9$

Es decir, contamos con seis grupos distintos de protones. Los acoplamientos más relevantes entre el H_1 , en el que nos centraremos, son los que se muestran:

- $J_{12}=10.2$ Hz
- $J_{13}=17$ Hz
- $J_{14}=J_{15}=6.7$ Hz

La Figura 6.2 muestra el espectro de 1-Hexeno obtenido experimentalmente, extraído de [21], donde se observan 5 picos principales. La resolución del espectro no permite determinar ninguna información sobre los acoplamientos presentes en el sistema. Aun así

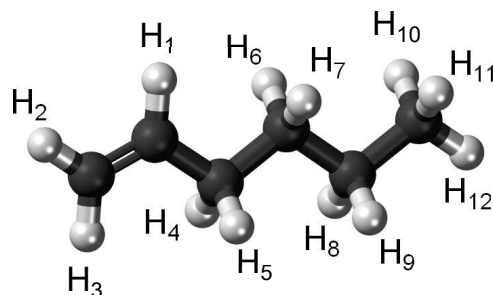


Figura 6.1: Esquema de la molécula de 1-Hexeno, C_6H_{12}

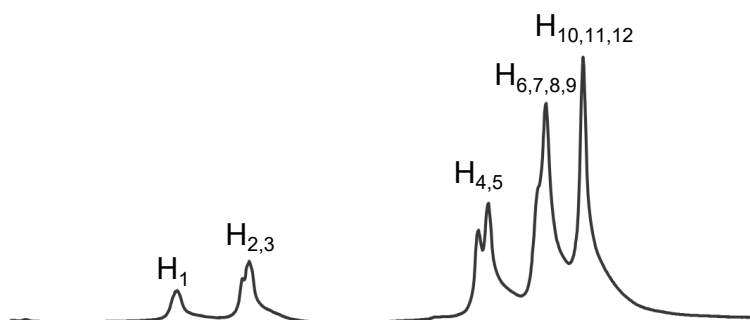


Figura 6.2: Espectro de 1-Hexeno

será de gran utilidad al momento de explicar qué frecuencia de RF usaremos y cómo será el acople del sistema al espín H_1 .

6.2. Anulando el Acoplamiento J en la molécula de 1-Hexeno

Siguiendo nuevamente la receta provista por el grupo de Bodenhausen [11], seteamos la frecuencia de RF en el espín H_1 , $\omega_{\text{ref}} = \Omega_{H_1}$. Dada esa frecuencia de RF, y un campo magnético aplicado de 300 MHz, las frecuencias de resonancia de los espines relevantes restantes son:

- $\nu_{H_2} \cong 252$ Hz
- $\nu_{H_3} \cong 264$ Hz
- $\nu_{H_{4,5}} \cong 1122$ Hz

¹Los valores aquí presentados fueron extraídos de la base de datos: http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi

Los acoples del espín 1 con los protones 2 y 3 no son tan chicos como para considerarlos débiles, como en el caso del alcohol etílico. Los 10.2 Hz y 17 Hz de acoplamiento J no son tan pequeños comparados a los 252 Hz y 264 Hz de diferencia de desplazamientos químicos respectivos.

Siguiendo el proceso determinado por Bodenhausen, se decidió aplicar pulsos de potencia variable en 180 Hz y 350 Hz cada 10 Hz, y para cada potencia se varió el tiempo de eco t_E entre 7.0 ms y 10.0 ms. Con el objeto de definir un valor de k , se multiplica el tiempo de eco t_E por 258 Hz, como promedio entre las dos diferencias de corrimientos químicos $\nu_{H_2} \cong 252$ Hz y $\nu_{H_3} \cong 264$ Hz.

6.2.1. Análisis de las Señales Medidas

En base a lo estudiado en el capítulo anterior, se utilizaron los mismos parámetros que definimos para encontrar un tren de ecos, cuya intensidad describiera una monoexponencial decreciente. Estos eran el offset y las oscilaciones presentes en la señal. Sin embargo, no se realizó una observación preliminar de los datos, sino que directamente se le aplicaron a las señales los algoritmos descriptos para el caso del offset y las oscilaciones.

Offset

A partir de los 13.5 segundos, las señales alcanzaban un estado aproximadamente estacionario, el cual habíamos definido como “offset”. Se promediaron las intensidades de los ecos desde ese tiempo hasta el final de las CPMG, con el fin de obtener un valor estimativo del offset de la señal. Se generó una matriz conteniendo los valores estimados de offset para las 18 potencias y los 31 tiempos de eco. Como ya se mencionó, en ausencia de acoplamiento, una CPMG tiene que ser una exponencial que tiende a cero. Es por esto que buscamos la combinación de potencia y tiempo de eco que minimice el valor absoluto del offset.

Las Figuras 6.3(A) y (B) presentan la dependencia del offset de las señales con respecto al tiempo de eco o k y a la potencia de los pulsos. Se observa que el offset, contrariamente a lo que sucedía en el etanol, depende de ambos parámetros periódicamente. Es decir, que para un mismo k se pueden encontrar señales con offset lejanos y cercanos a cero para distintas potencias y viceversa. Particularmente, existen algunos valores de k donde el offset es muy chico para toda potencia. Estos valores son 1.85 hasta 1.95, 2.15 y 2.3, correspondientes a tiempos de eco de: 7.2 ms hasta 7.5 ms, 8.3 ms y 8.9 ms. La Figura 6.3(C) muestra las señales de mayor y menor offset. Los parámetros de estos trenes de pulsos son:

- CPMG con menor Offset: $t_E=9.1$ ms $k=2.33$ $\nu_{\text{nut}}=190$ Hz
- CPMG con mayor Offset: $t_E=7.7$ ms $k=1.99$ $\nu_{\text{nut}}=240$ Hz

El tren de pulsos de potencia 190 Hz y tiempo de eco 9.1 ms es aquel cuyo offset más se acerca a cero. Sin embargo, no estamos en condiciones de afirmar que es el que menos oscilaciones presente. En la Figura 5.6(D) se presenta los primeros ecos y se observa una

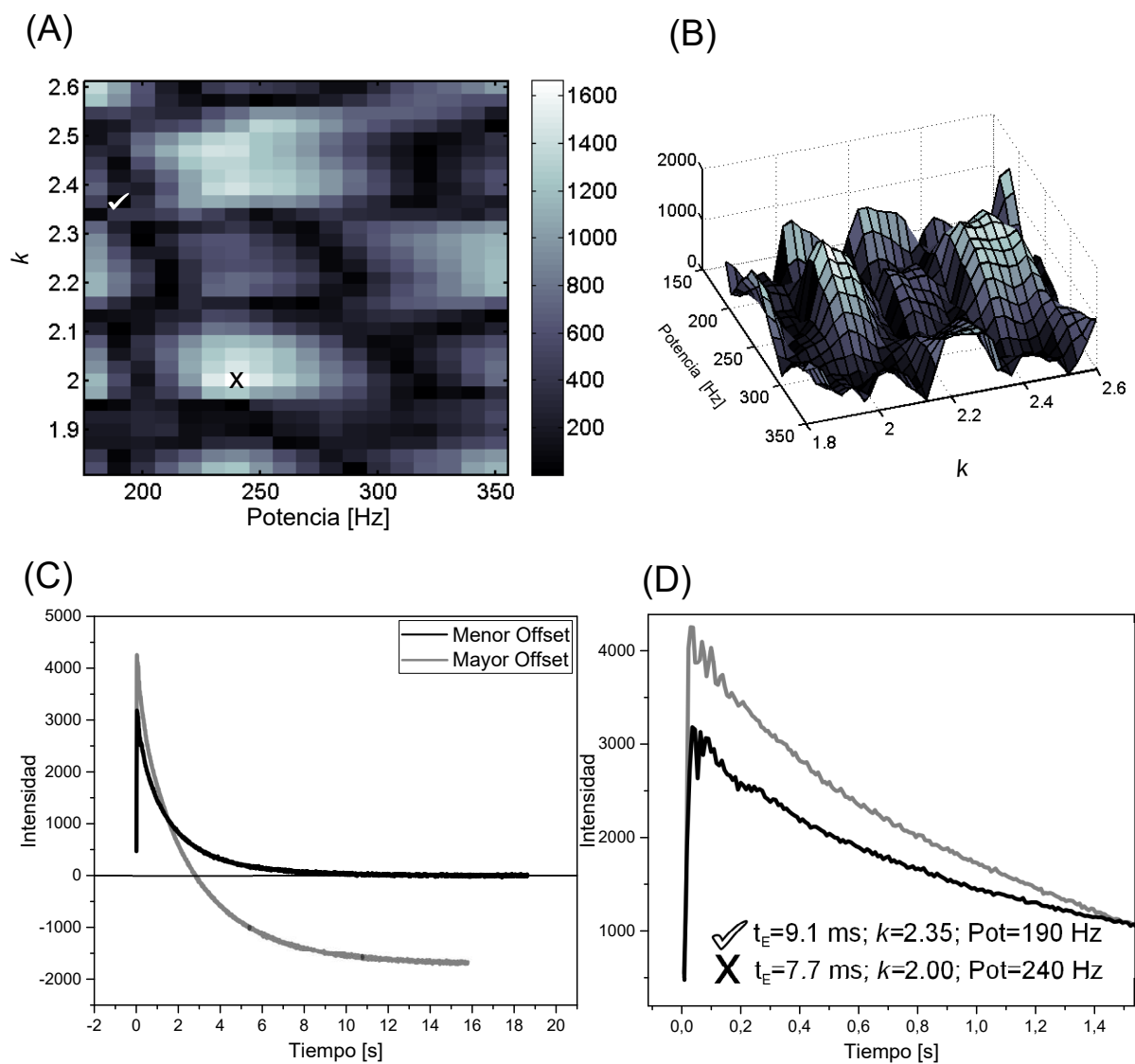


Figura 6.3: (A) Offset en función de la potencia y de k . (B) Offset en función de la potencia y de k en 3D. (C) CPMG con mayor y menor offset. (D) Oscilaciones de estas curvas en el primer segundo.

grandísima fluctuación en la curva de menor offset. Es por esto que procedemos a analizar estas grandes variaciones al principio de la señal.

Oscilaciones

Para cuantificar las oscilaciones, se aplicó a las mediciones el mismo algoritmo descrito en la sección de oscilaciones del alcohol etílico, 5.2.2. La Figura 6.4(A) y (B) muestra cómo oscilan las CPMG en función de los tiempos de eco y potencias de los pulsos. Se observa que a partir de 260 Hz las oscilaciones son prácticamente nulas. Las modulaciones están presentes en potencias menores o iguales a 250 Hz, y son máximas para valores de k cercanos a 1.85-1.9, 2.0-2.05, 2.2-2.25 y 2.4-2.45. La Figura 6.4(C) muestra los trenes de eco de menor y mayor oscilación. Los parámetros de estas señales fueron:

- CPMG con menor oscilación: $t_E=10.0$ ms $k=2.58$ $\nu_{\text{nut}}=260$ Hz
- CPMG con mayor oscilación: $t_E=7.2$ ms $k=1.85$ $\nu_{\text{nut}}=250$ Hz

Para el caso de la CPMG de mayor oscilación, se observa una gran fluctuación de las intensidades de los primeros diez ecos. Es decir, no se presenta una suave oscilación como en el caso del etanol. Tampoco se ven los saltos de gran frecuencia debido a los errores de pulso de π , ver Figura 5.7. Entonces se pretende confirmar que todas las oscilaciones son producto de estos primeros diez ecos y que se producen para potencias menores a 260 Hz.

Para ello se buscó la señal de menor oscilación con pulsos de potencias menores a 260 Hz. Se la comparó con aquel tren de pulsos de potencia mayores o iguales a 260 Hz, que presentaba más oscilaciones, Figura 6.5(A) y (B). La Figura 6.5(D) muestra que la curva de menor oscilación entre las CPMG de pulsos de potencias menores a 260 Hz contiene estas fluctuaciones en los primeros ecos. Por otro lado, aquella que, a partir del algoritmo utilizado, resulta como la de mayor oscilación entre las señales de potencias mayores a 260 Hz no posee fluctuaciones claras.

En conclusión, se definieron oscilaciones en el 1-Hexeno como las grandes fluctuaciones productos de los cambios de intensidad de los primeros ecos. Estas oscilaciones solo se presentan para trenes de pulsos de potencias menores a 260 Hz. Para potencias mayores, y para todo tiempo de eco, las CPMG no presentan oscilación alguna, los errores de pulso se acumulan en el offset. Por lo tanto, para estas potencias es el offset el que define cuál tren de ecos será óptimo.

6.3. Resultados Finales

Resumiendo los resultados parciales antes presentados, se encontró una señal cuyo offset se acercaba más a cero que cualquier otra que se haya medido, pero esta presentaba grandes fluctuaciones. Por otro lado, se demostró que todo tren de pulsos de potencias mayores a 260 Hz no posee estas fluctuaciones, pero sí puede tener offset. Con el fin de encontrar aquel tren de ecos que presente en conjunto, las menores oscilaciones y el menor offset simultáneamente, se decidió combinar ambas cualidades de las señales.

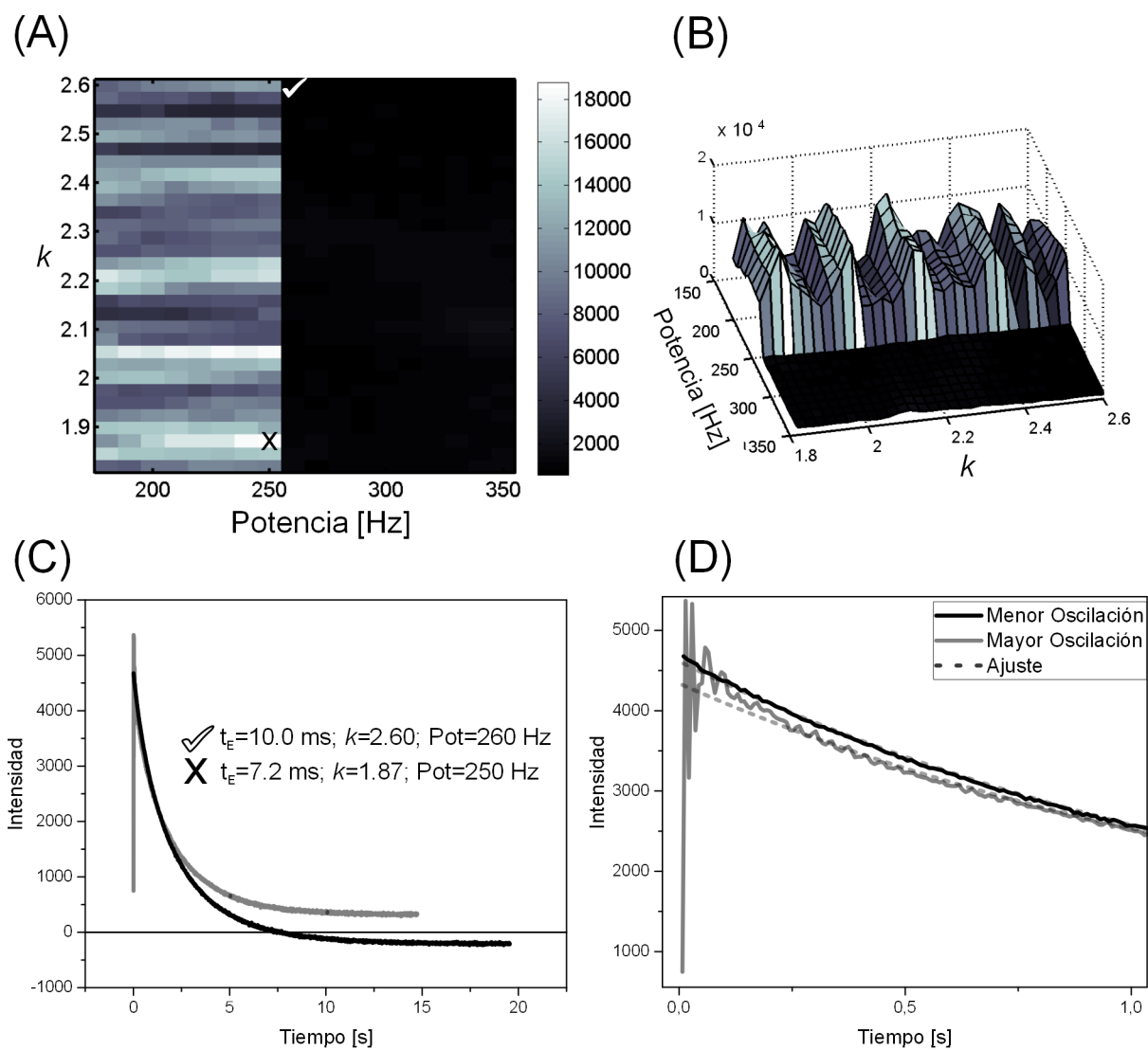


Figura 6.4: (A)Oscilaciones en función de la potencia y de k . (B)Oscilaciones en función de la potencia y de k en 3D. (C)CPMG de mayor y menor oscilaciones. (D)Oscilaciones de estas curvas en el primer segundo.

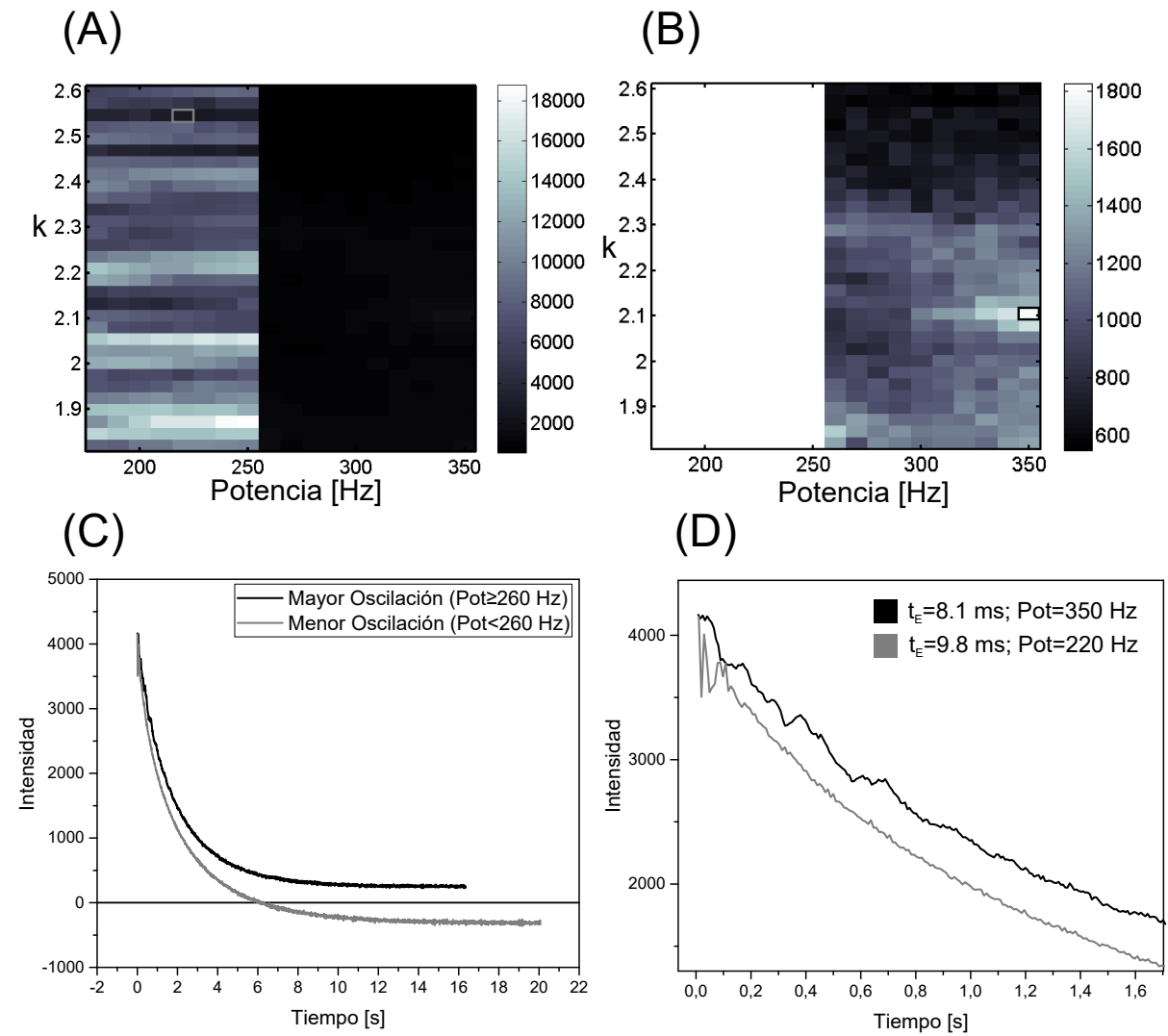


Figura 6.5: (A)CPMG de mayor oscilación (Potencia \geq 260 Hz) y menor oscilación (Potencia $<$ 260 Hz). (B)Primer segundo de estas curvas para observar oscilaciones.

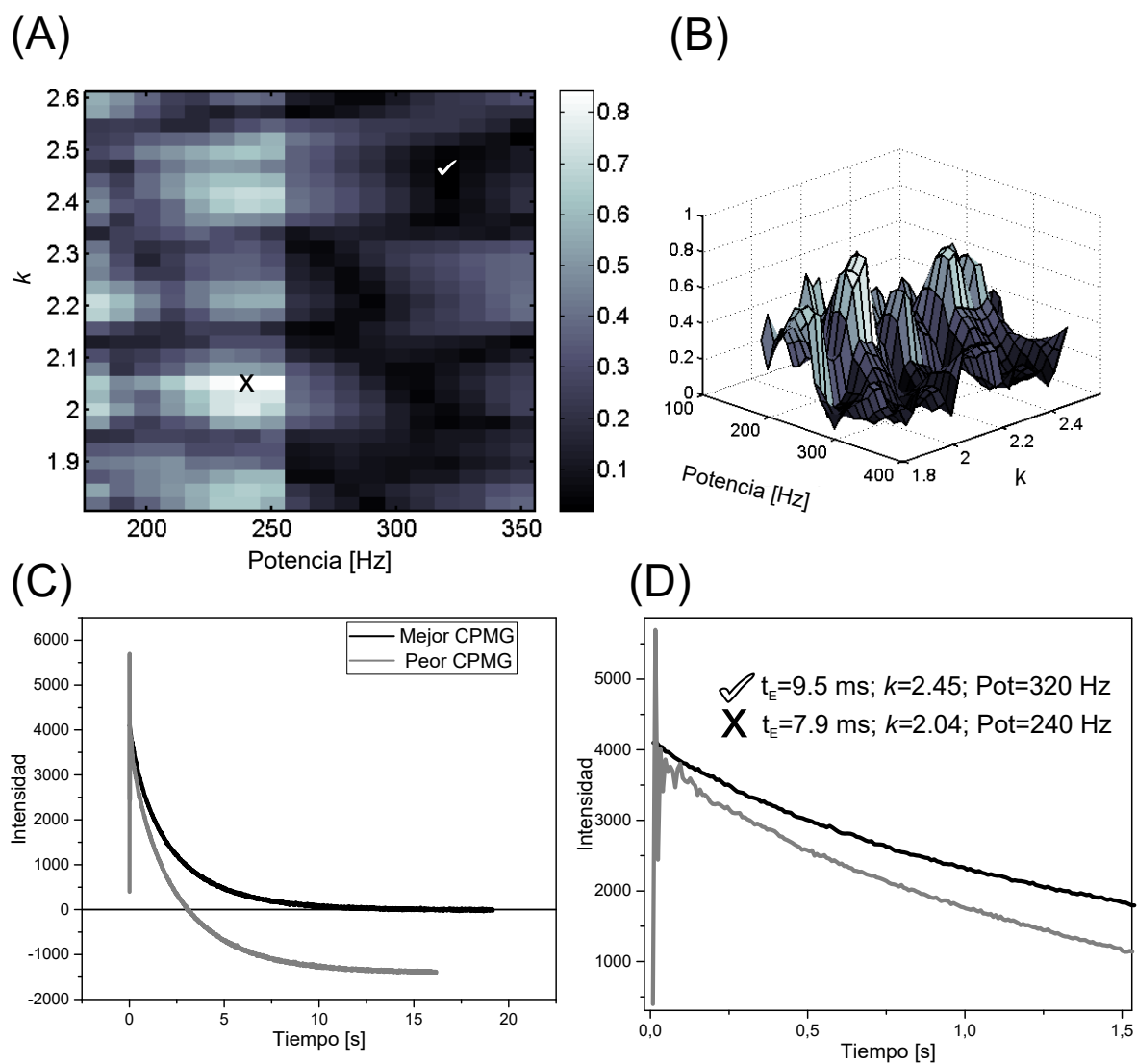


Figura 6.6: (A) CPMGs vs Potencia vs k . (B) CPMGs vs Potencia vs k en 3D. (C) Mejor y peor CPMG medida. (D) Oscilaciones de ambas CPMG.

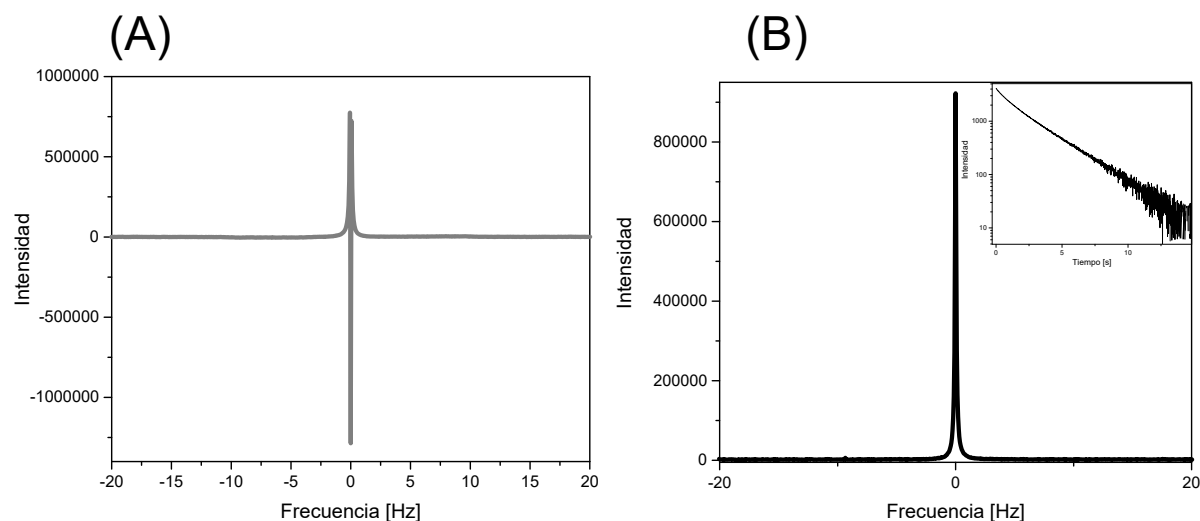


Figura 6.7: (A) Espectro de la peor CPMG. (B) Espectro de la mejor CPMG.

Nuevamente, se normalizó según el máximo a cada una de las matrices y se sumó ambos arreglos, asignándoles un peso de 0.5 a cada uno, para manejar valores entre 0 y 1 siempre.

El resultado se presenta en la Figura 6.6(A) y (B). Las figuras 2D y 3D nos remiten a la dependencia con el offset de las señales, Figura 6.3(A) y (B) respectivamente, pero con la condición de que a potencias mayores a 260 Hz se anulan las oscilaciones. La Figura 6.6 (C) y (D) presentan, en primer lugar, la mejor CPMG encontrada, aquella que posee la combinación de oscilaciones y offset óptima. Se compara esta señal con la peor medida con esta combinación de tiempos de eco y potencias. Los parámetros de estos trenes de eco son:

- Mejor: $t_E=9.5$ ms $k=2.45$ $\nu_{\text{nut}}=320$ Hz
- Peor: $t_E=7.9$ ms $k=2.04$ $\nu_{\text{nut}}=240$ Hz

Nuevamente se cumplen las condiciones del k descritas por Bodenhausen. La peor CPMG se da para un valor levemente superior a un entero y la mejor se aproximadamente un semientero. Sin embargo esta condición no se cumple para toda potencia, por el comportamiento ya analizado en la sección del offset de las señales. Es necesario aclarar que el k definido por nosotros es una aproximación considerando los espines vecinos más cercanos. El grupo de Bodenhausen para describir las propiedades del k utiliza un sistema de dos espines, mientras nosotros trabajamos con un sistema de doce espines.

Finalmente las Figuras 6.7(A) y (B) presentan el espectro de estas señales. Al igual que en el caso del etanol, se logró que el espectro de la mejor CPMG presente un único pico, como si fuera el espectro de una muestra de espines desacoplados. En el inset de la Figura 6.7(B) se observa la CPMG en escala logarítmica que describe una recta. Todas estas pruebas demuestran que se logró anular la evolución del sistema con el acoplamiento J, y logramos tener una CPMG monoexponencial decreciente.

Capítulo 7

Conclusiones y Perspectivas

El trabajo presentado aquí pretende ser un aporte relevante para el área de las Imágenes por Resonancia Magnética Nuclear (IRMN). Particularmente, se abordó el estudio de las oscilaciones de un tren de pulsos no selectivos en dos sistemas de espines con diferente esquema de acoplamientos mediados por electrones, conocido como acoplamiento espín-espín indirecto, o simplemente acoplamiento J. Considerando la obtención futura de trenes de ecos óptimos para la realización de imágenes ultrarápidas, se aplicó por primera vez la idea de anular las evoluciones con \mathcal{H}_J propuesta por Bodenhausen [11], a sistemas de espines más numerosos, y con acoplamientos que no se pueden considerar como débiles (en el contexto de la RMN). Se demostraron las condiciones necesarias para suprimir oscilaciones en trenes de pulsos aplicados a un sistema de 6 espines acoplados débilmente (etanol) y a otro de 12 espines donde se estudió particularmente un conjunto de acoplamientos más intensos que en el caso de etanol (1-hexeno). Las condiciones para la demodulación de los ecos dependen principalmente de la potencia de los pulsos ν_{nut} y de los tiempos de eco t_E .

El etanol o alcohol etílico ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$) es un sistema de seis espines, distribuidos en tres grupos de protones con distintos corrimientos químicos. Debido a la relación entre la diferencia de corrimientos químicos, $\Delta_{\text{CQ}} = |\nu_{\text{CH}_3} - \nu_{\text{CH}_2}|$, y el acoplamiento $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_3}$ se considera este sistema como de acople débil. Según la teoría del grupo de Bodenhausen, al configurar la potencia del pulso de RF en base a la condición $\nu_{\text{nut}} \cong \Delta_{\text{CQ}}$, las oscilaciones desaparecen si se cumple que

$$k = t_E \times \Delta_{\text{CQ}} \notin \mathbb{Z}. \quad (7.1)$$

En base a esto se generaron trenes de pulso de potencias entre 694 Hz-877 Hz y tiempos de eco entre 7.5 ms-10 ms. Se encontró, en forma experimental, que además de oscilaciones, aparece un offset en las señales, Figura 5.5. En base a estos dos parámetros se caracterizó cada tren de pulsos y se encontró aquel que presentara la combinación óptima de offset y oscilaciones. Los tiempos de eco, k y potencias de la peor y mejor CPMG medida en etanol fueron, Figura 5.10:

- Mejor: $t_E=9.3$ ms $k=6.79$ $\nu_{\text{nut}}=793$ Hz
- Peor: $t_E=8.4$ ms $k=6.13$ $\nu_{\text{nut}}=877$ Hz

Hay que destacar que teóricamente, el grupo de Bodenhausen encontró la relación de la Ec. (7.1), pero en todos sus experimentos se verificó que las oscilaciones son máximas para valores de k levemente superiores a los enteros. El valor de $k=6.13$ que surge de nuestros experimentos, es entonces, consistente con lo reportado en los artículos referenciados. Por lo tanto, se confirma que para dos grupos de espines se cumplen las condiciones de Bodenhausen, predichas solo para dos espines acoplados. La aparición de un offset, que juega un papel relevante en el comportamiento de las señales, es por otro lado, lo novedoso de nuestro trabajo.

Finalmente, al comparar el tren de pulsos de condiciones óptimas con una CPMG de pulsos de duración del orden los microsegundos (kHz en potencia), situación que ocurre comúnmente en el ámbito de la RMN, Figura 5.11, demuestra de manera fehaciente lo ventajoso de encontrar las mejores condiciones.

Por otro lado, el compuesto químico 1-Hexeno compone, en términos de ^1H , un sistema de 12 espines acoplados. Nos centramos en el protón denominado H_1 que principalmente se acopla a dos espines de una manera no tan débil como en el caso del etanol. Dadas las diferencias de corrimientos químicos entre el espín H_1 y estos dos espines, se midieron trenes de pulsos de potencias entre 180 Hz-350 Hz y tiempos de eco 7.0 ms-10 ms. En base a los anteriores parámetros definidos (offset y oscilaciones), se encontró la CPMG de condiciones óptimas y aquella que presentaba las peores oscilaciones y offset, Figura 6.6.

- Mejor: $t_E=9.5$ ms $k=2.45$ $\nu_{\text{nut}}=320$ Hz
- Peor: $t_E=7.9$ ms $k=2.04$ $\nu_{\text{nut}}=240$ Hz

Nuevamente se confirma la condición para el k , donde el peor tren de pulsos se da para un valor levemente superior a un entero. Sin embargo, es necesario aclarar que el k definido en el 1-Hexeno es una aproximación, debido a que el sistema cuenta con más de dos grupos de espines. Es decir, las condiciones para un k definido por nosotros, teniendo en cuenta los espines cercanos en frecuencia exclusivamente, sigue la teoría planteada por Bodenhausen.

Finalmente, y abarcando todos los resultados, queda abierto el tópico de por qué se pueden tomar todos los ecos, en el caso de 1-hexeno, en vez de uno de por medio. La diferencia entre ecos pares e impares, muy visible en el caso del etanol, es casi imperceptible en el caso del 1-hexeno. Una posible explicación incluye la existencia de oscilaciones causadas por las frecuencias de resonancia de los espines más alejados, que puedan interferir destructivamente. Sin embargo, cualquier intento de justificación pertenece al terreno de la especulación. Para el futuro se prevé simular los sistemas con el formalismo de operador densidad, y explorar las oscilaciones debidas a la paridad de los ecos. Asimismo, se estudiará mediante las simulaciones el efecto de las inhomogeneidades en los pulsos de radiofrecuencia. Como último paso, en el futuro cercano, se espera adaptar la secuencia mediante la inclusión de gradientes de *phase* y *read* con el objetivo de obtener imágenes denominadas “ultrarrápidas”.

Bibliografía

- [1] Lynn F. Gladden and Andrew J. Sederman. Recent advances in flow mri. Journal of Magnetic Resonance, 229:2 – 11, 2013. *Frontiers of In Vivo and Materials MRI Research*.
- [2] Alexander B. Tayler, Andrew J. Sederman, Benedict Newling, Mick D. Mantle, and Lynn F. Gladden. Snap-shot velocity vector mapping using echo-planar imaging. Journal of Magnetic Resonance, 204:266 – 272, 2010.
- [3] S. Meiboom and D. Gill. Modified spin-echo method for measuring nuclear relaxation times. Review of Scientific Instruments, 29(8):688–691, aug 1958.
- [4] H. Y. Carr and E. M. Purcell. Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. Phys. Rev., 94:630–638, May 1954.
- [5] Ray Freeman and H. D. W. Hill. High-Resolution Study of NMR Spin Echoes: "J Spectra". The Journal of Chemical Physics, 54(1):301–313, January 1971.
- [6] H. S. Gutowsky, R. L. Vold, and E. J. Wells. Theory of chemical exchange effects in magnetic resonance. The Journal of Chemical Physics, 43(11):4107–4125, dec 1965.
- [7] Jens Dittmer and Geoffrey Bodenhausen. Quenching echo modulations in NMR spectroscopy. ChemPhysChem, 7(4):831–836, apr 2006.
- [8] Takuya F. Segawa, Nicolas Aeby, and Geoffrey Bodenhausen. Apparent transverse relaxation rates in systems with coupled carbon-13 spins. Physical Chemistry Chemical Physics, 12(33):9772, 2010.
- [9] Juan A. Aguilar, Mathias Nilsson, Geoffrey Bodenhausen, and Gareth A. Morris. Spin echo NMR spectra without j modulation. Chem. Commun., 48(6):811–813, 2012.
- [10] Bikash Baishya, Takuya F. Segawa, and Geoffrey Bodenhausen. Quenching homonuclear couplings in magnetic resonance by trains of non-refocusing pulses. Journal of Magnetic Resonance, 211(2):240 – 242, 2011.
- [11] Karthik Gopalakrishnan, Nicolas Aeby, and Geoffrey Bodenhausen. Quenching and Recoupling of Echo Modulations in NMR Spectroscopy. ChemPhysChem, 8(12):1791–1802, August 2007.

- [12] Nouredine Zettili. Quantum Mechanics Concepts and Applications - 2nd ed. Jacksonville State University, Jacksonville, EEUU, 2009.
- [13] David J. Griffiths. Introduction to Quantum Mechanics - 2nd Ed. Upper Saddle River, NJ, EEUU, 1995.
- [14] Malcolm H Levitt. Spin dynamics : basics of nuclear magnetic resonance. John Wiley & Sons, Chichester, England; Hoboken, NJ, 2008.
- [15] M Goldman. Quantum description of high resolution NMR in liquids. Clarendon Press ; Oxford University Press, Oxford; New York, 1988.
- [16] Richard R Ernst, Geoffrey Bodenhausen, and Alexander Wokaun. Principles of nuclear magnetic resonance in one and two dimensions. Clarendon Press ; Oxford University Press, Oxford [Oxfordshire]; New York, 1987.
- [17] Karol Jackowski and Michal Jaszunski, editors. Gas Phase NMR. New Developments in NMR. The Royal Society of Chemistry, 2016.
- [18] Malcolm H Levitt. Spin dynamics : basics of nuclear magnetic resonance. John Wiley & Sons, Chichester, England; Hoboken, NJ, 2001.
- [19] J. S. Waugh, L. M. Huber, and U. Haeberlen. Approach to high-resolution nmr in solids. Phys. Rev. Lett., 20:180–182, Jan 1968.
- [20] Paul T. Callaghan. Principles of nuclear magnetic resonance microscopy. Oxford, New York.
- [21] Lisandro Buljubasich, Ignacio Prina, M. Belén Franzoni, and Rodolfo H. Acosta. Discrimination of parahydrogen induced polarization signals with j-spectra acquisition in poorly hyperpolarized samples. Microporous and Mesoporous Materials, 205:21 – 23, 2015. Proceedings of the 12th International Bologna Conference on Magnetic Resonance in Porous Media.