

Trabajo Especial
Licenciatura en Física

Imágenes por Resonancia Magnética Nuclear pesadas por Campos Locales

Juan Sebastián Triviño
Director: Germán D. Farrher

Facultad de Matemática Astronomía y Física
Universidad Nacional de Córdoba
Marzo 2010

Resumen

La obtención de imágenes utilizando principios de la Resonancia Magnética Nuclear ha sido ampliamente desarrollada en los últimos años debido principalmente a su utilidad médica. En este trabajo se producirá una imagen 1D o perfil unidimensional, y se estudiará un nuevo parámetro de contraste generado por la destrucción de la magnetización producida por los campos locales presentes en ciertas muestras. En este caso se trabajó con una muestra de liposomas de dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC).

Palabras Clave: Imágenes por Resonancia Magnética Nuclear, Contraste, Campos magnéticos locales.

Clasificación Biblioteca:

87,61-c. Magnetic Resonance Imaging.

Índice

Resumen	1
1. Introducción	2
1.1 Imagen por Resonancia Magnética Nuclear	2
1.1.2 Origen de la IRM.....	2
1.1.3 IRM	4
1.1.4 Relajación	5
1.1.5 Contraste.....	6
1.2 Objetivos	6
2. Marco Teórico	
2.1 Principios de la Resonancia Magnética Nuclear	8
2.1.1 Efectos de campos magnéticos alternos.....	12
2.1.2 Ecuaciones de Bloch.....	13
2.1.3 Detección de la señal.....	14
2.1.4 Pulsos RMN	15
2.1.5 Ecos de Gradiente	17
2.1.6 Relajación en el sistema rotante.....	19
2.2 Adquisición de Imágenes	22
2.2.1 Codificación del espacio	22
2.2.2 Imagen unidimensional.....	23
2.2.3 Contraste.....	25
2.3 Lípidos y liposomas.....	26
2.3.1 Formación de Liposomas	28
2.3.2 Fases	28
3. Experimental	

3.1 Instrumentación	29
3.1.1 Espectrómetro de RMN	29
3.1.2 Unidad de gradiente	31
3.1.3 Portamuestra.....	33
3.2 Preparación de los liposomas	34
3.3 Resultados Obtenidos	
Secuencia de Pulsos	34
Inhomogeneidad del campo B_0	35
Unidad de Shim	37
Curva de Dispersión	39
Corrientes Parásitas	41
Imagen unidimensional pesada por la destrucción de la magnetización	44
Conclusión.....	48
Referencias.....	49

Resumen

La obtención de imágenes utilizando principios de la Resonancia Magnética Nuclear ha sido ampliamente desarrollada en los últimos años debido principalmente a su utilidad médica, ya que es capaz de diferenciar tejidos con una resolución mayor en el caso de la tomografía computada, sin utilizar radiación ionizante, siendo de esta manera menos nociva para la salud del paciente. Pero no sólo se restringe su aplicación al campo de la medicina, también es plausible en un amplio rango de aplicaciones en investigación básica, así como en la industria.

En un experimento de imágenes resulta natural pensar en contrastes. Esto surge de las variaciones de ciertos parámetros físicos que puede existir entre una región y otra dentro del objeto, generando así, variaciones en las intensidades de la señal que permite diferenciar distintas regiones en la imagen. Los parámetros físicos más comunes son: la densidad de espines ρ , el tiempo de relajación longitudinal T_1 y el tiempo de relajación transversal T_2 .

En este trabajo se producirá un perfil unidimensional o imagen 1D, y se estudiará un nuevo parámetro de contraste generado por la destrucción de la magnetización producida por los campos locales presentes en ciertas muestras. En este caso se trabajó con una muestra de liposomas de dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC). Para obtener esta imagen pesada por este nuevo parámetro se aplica previo a la secuencia de imagen, una secuencia de espín-lock, para diferentes intensidades del campo de lock B_1 .

1. Introducción

1.1 Imagen por Resonancia Magnética

La Imagen por Resonancia Magnética (IRM) es una técnica basada en los principios de la Resonancia Magnética Nuclear *RMN*, capaz de producir imágenes de alta calidad y es utilizada principalmente en la medicina. Sin embargo, la aplicación de imágenes por RMN en materiales posee un amplio rango de aplicaciones, tanto en la investigación básica como en la industria [B. Blümich, *NMR Imaging of Materials*, Clarendon Press, Oxford (2000)]. Esta técnica puede ser aplicada a tejidos biológicos, vegetales, alimentos y una vasta variedad de materiales sintéticos. Los aparatos de RMN utilizan potentes campos magnéticos para alinear la magnetización de los núcleos atómicos. Con campos de radio frecuencia (rf) se perturban los espines nucleares rompiendo el alineamiento de la magnetización con el campo magnético, obteniendo así un campo magnético rotante que puede ser detectado con un escáner. Esta señal puede ser manipulada con la ayuda en otro campo magnético externo que tiene la particularidad de variar linealmente en una dada dirección y así construir una imagen de la muestra.

1.1.1 Origen de la IRM

Felix Bloch y Edward Purcell, ganadores del premio Nobel en el año 1952, descubrieron independientemente el fenómeno de la Resonancia Magnética Nuclear en 1946[1,2]. Desde 1950 hasta 1970 fue usada para análisis moleculares

físicos y químicos. En 1971 Raymond Damadian publicó en la revista Science una investigación en la cual demostraba que los tiempos de la relajación magnética nuclear de tejidos sanos y tumores malignos diferían [3], lo cual produjo numerosas investigaciones sobre detección de enfermedades utilizando la RMN. En 1973 Paul Lauterbur produjo una imagen con resonancia magnética en pequeñas muestras, utilizando gradientes de campo magnético para codificar el espacio [4], una técnica similar a la de la tomografía computada presentada en ese mismo año por Hounsfield. Llamó a su método Zeugmatografía (de zeugma = unión), refiriéndose a la unión de un campo magnético con la radiofrecuencia. En 1975 Richard Ernst propuso la elaboración de imágenes utilizando una codificación de fase y frecuencia, utilizando la transformada de Fourier, formando así la base de las técnicas de MRI actuales[5]. Unos años después, en 1977 Peter Mansfield desarrolló la Imagen de Eco Plano (EPI)[6], la cual luego de unos años fue desarrollada y permitió la imagen en video a 30ms/imagen.

En 1980 Edelstein et al. obtuvieron imágenes del cuerpo humano utilizando la técnica de Ernst, la adquisición se realizó en 5 minutos. El rápido desarrollo permitió en 1986 la reducción del tiempo de adquisición a sólo 5 segundos, sin perder resolución en la imagen. En el mismo año se desarrolló el microscopio de RMN, con una resolución de 10 μm en muestras de aproximadamente 1 cm. En 1987 se realizó una película en tiempo real de un ciclo cardíaco utilizando EPI. También este año fue en el que Dumoulin perfeccionó la Angiografía por Resonancia Magnética (ARM), con la que se pudo ver el flujo de sangre sin agentes de contraste. En 1991 se le otorgó el Premio Nobel de Química a Richard Ernst, por su contribución al desarrollo en RMN y IRM. En 1992 se desarrolló la IRM funcional (fIRM) para mapeo de varias regiones del cerebro. En 1994 investigadores de la Universidad Estatal de New York desarrollaron la imagen de gas ^{129}Xe hiperpolarizado para estudios respiratorios. En el año 2003 se le otorgó el Premio Nobel de Medicina a Paul C. Lauterbur por sus descubrimientos en IRM.

1.1.2 IRM

Como se mencionó anteriormente, para la obtención de una imagen por RMN es necesaria la utilización de un campo homogéneo externo B_0 y un campo magnético variable con la posición, esto es, un gradiente de campo magnético.

Así, la ecuación de resonancia que relaciona la frecuencia de Larmor de los espines nucleares $\omega(z)$ con la magnitud del campo magnético $B(z)$:

$$\omega(z) = \gamma B(z)$$

nos dice que si éste campo varia linealmente con la posición, también lo hará la frecuencia de Larmor. De modo que la señal de RMN estará compuesta por varias componentes cuya frecuencia dependerá de la posición en el espacio y así, cada plano de la muestra perpendicular a la dirección del gradiente de campo magnético estará caracterizado por una única frecuencia de precesión de los espines en ese plano.

Si se realiza un experimento con un solo gradiente de campo magnético, por ejemplo en la dirección z , mediante la transformada de Fourier de la señal de MN se logra obtener una imagen de una dimensión de la muestra, o la proyección de la densidad de espines a lo largo de la dirección del gradiente.

Con la aplicación de dos gradientes adicionales perpendiculares entre ellos y con el primero se pueden obtener imágenes de dos o tres dimensiones, luego de aplicar la transformada de Fourier en dos o tres dimensiones.

En particular, la aplicación de una rf con ancho de banda finito centrada en la frecuencia de Larmor del campo estático combinado con el campo de gradiente, lleva a la excitación de una capa, o slice, de espines ortogonales al gradiente con un

ancho TH.

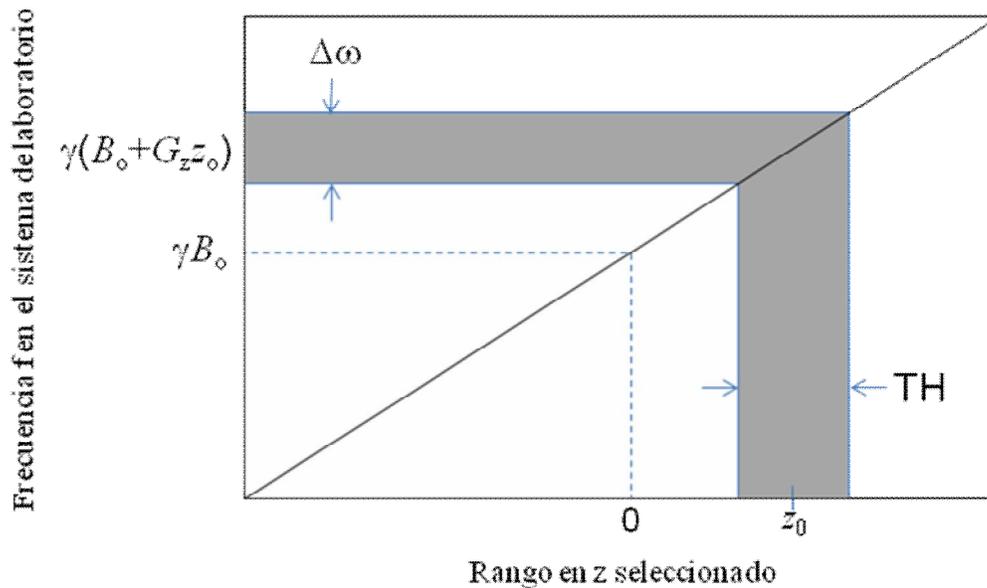


Figura 1: La frecuencia de precesión en el sistema de laboratorio es función de la posición a lo largo del eje seleccionado. La frecuencia central y el ancho de banda del pulso de RF son tales que la capa de ancho $\Delta z = TH$ esté uniformemente excitada (es decir, todos los espines dentro de este intervalo satisfacen la condición de resonancia).

Relajación:

Un factor importante que debe ser considerado es la intensidad de la señal, la cual está afectada por los procesos de relajación.

Luego de haber puesto al sistema de espines a una energía con una frecuencia igual a la diferencia de energía entre los diferentes estados de los espines, la magnetización tenderá a alinearse en la dirección del campo magnético estático B_0 , definido en este caso en la dirección z. Esta razón de restauración puede ser caracterizada por un tiempo constante T_1 llamado *relajación longitudinal* y surge de la interacción entre los espines y su entorno atómico. La evolución temporal de la magnetización está descrita por las ecuaciones de Bloch, explicadas más adelante, las cuales incorporan los efectos de relajación y precesión.

Otro tipo de relajación presente es la debida al desfasaje entre espines, o

relajación espín-espín, la cual representa al decaimiento de la componente transversal de la magnetización. Igualmente, la inhomogeneidad de campos externos contribuyen al desfasaje de la señal, por lo cual a T_2 en este caso se lo reemplaza por un tiempo de relajación menor, llamado T_2^* .

Contraste:

Un aspecto interesante de la IRM es el hecho de que la resolución no depende de la longitud de onda del campo rf aplicado. Las radiofrecuencias tienen generalmente longitudes de onda del orden de metros, y la resolución en una imagen es del orden de milímetros.

La IRM puede ser utilizada para diferenciar materiales dentro de una muestra, debido a su sensibilidad a la densidad de protones, tiempos de relajación, y heterogeneidad de tejidos por ejemplo. La posibilidad de utilizar una gran cantidad de variables permite generar imágenes con diferentes niveles de contraste según sea requerido, haciendo a esta técnica más versátil que aquellas en las cuales existe sólo un tipo de contraste.

1.2 Objetivos

El propósito de este trabajo es producir un perfil unidimensional, en campos magnéticos de baja intensidad (0.3-0.7T), utilizando como parámetro principal de contraste la destrucción de la magnetización en el sistema rotante producida por los campos locales presentes. Entendemos por *campo local* al valor correspondiente del campo magnético en la posición de un dado espín, debido a las contribuciones no promediadas de los demás espines de la muestra. Para poder medir esta destrucción de la magnetización se aplica previo a la secuencia de imagen, una secuencia de espín-lock. Al variar la intensidad del pulso de lock, los campos locales producen una disminución de la intensidad de la señal [7]. Esta disminución

se contrasta respecto a una muestra de agua, la cual al no poseer campos locales no presenta la destrucción de señal mencionada anteriormente.

2. Marco Teórico

2.1 Principios de la Resonancia Magnética Nuclear

La resonancia magnética es un fenómeno encontrado en sistemas que poseen momento magnético y angular.[8] Un sistema de núcleos atómicos posee un momento magnético μ y un momento angular J , los cuales están relacionados por medio de la constante llamada razón giromagnética γ , siendo esta relación de la forma.

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{J} \quad [1]$$

Al aplicar un campo magnético H_0 en la dirección z se produce una energía de interacción entre este campo y los núcleos de la forma

$$H = -\gamma h H_0 I_z \quad [2]$$

Los autovalores del hamiltoniano de interacción son proporcionales a los autovalores de I_z , de esta manera las energías permitidas son:

$$E = -\gamma h H_0 m \quad m = I, I-1, \dots, -I \quad [3]$$

Para poder detectar estos niveles de energía se aplica un campo magnético alterno perpendicular al campo estático H_0 , el cual produce transiciones entre los niveles permitidos. Escribiendo al termino perturbativo en función de la amplitud H_x^0

$$H_{pert} = -\gamma\hbar H_x^0 I_x \cos\omega t \quad [4]$$

El operador I_x posee elementos matriciales entre los estados m y m' , no nulos sólo cuando $m=m'\pm 1$, es decir las transiciones permitidas son sólo entre niveles adyacentes de energía.

$$\hbar\omega = \Delta E = \gamma\hbar H_0 \rightarrow \omega = \gamma H_0 \quad [5]$$

Si ahora se tiene una muestra macroscópica en la que queremos observar lo detallado anteriormente, la cual por simplicidad vamos a suponer que posee espín $\frac{1}{2}$, teniendo una población N_+ el estado $m=1/2$ y N_- el estado $m=-1/2$. A consecuencia del campo magnético alterno aplicado la población de los niveles variará, pero el número total de espines N permanecerá constante. También se define la diferencia de población entre los dos estados como n . La razón de las poblaciones está dada por

$$\frac{N_-^0}{N_+^0} = \exp\left(\frac{-\Delta E}{kT}\right) = \exp(-\gamma\hbar H_0 / kT) \quad [6]$$

Ahora, si a la probabilidad de transición del nivel $\frac{1}{2}$ al nivel $-\frac{1}{2}$ se la denomina W_{\downarrow} y a la probabilidad de transición inversa W_{\uparrow} , se puede escribir

$$\frac{dN_+}{dt} = +N_- W_{\downarrow} - N_+ W_{\uparrow} \quad [7]$$

en equilibrio se tiene

$$\frac{N_-}{N_+} = \frac{W_{\uparrow}}{W_{\downarrow}} \quad [8]$$

Aquí las probabilidades de transición son diferentes ya que la transición

térmica requiere no sólo un acoplamiento, sino también otro sistema en un estado de energía que permita la transición. Esto se puede observar suponiendo que el reservorio tiene dos niveles cuyo espaciamiento entre ellos es igual al del sistema nuclear, se puede observar en el *figura 2.1.a* que las transiciones simultaneas conservan la energía, pero si ambos están en el nivel superior de energía como muestra la *figura 2.1.b*, la transición no está permitida, ya que violaría el principio de conservación de la energía.

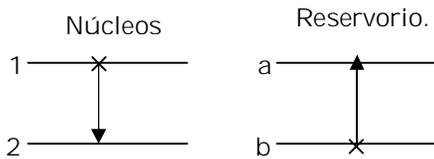


Figura 2.a: Una transición posible.

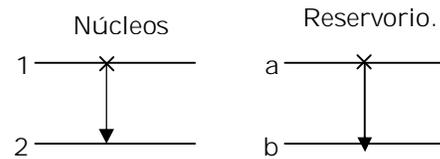


Figura 2.b: Una transición prohibida.

Si se llama a los estados nucleares 1 y 2 con poblaciones N_1 y N_2 , y a los estados de la red a y b con poblaciones N_a y N_b , el número de transiciones por segundo será:

$$\text{número} / s = N_1 N_b W_{1b \rightarrow 2a} \quad [9]$$

donde $W_{1b \rightarrow 2a}$ es la probabilidad de transición del núcleo desde el estado 1 al 2 , y la red desde el estado b al a . El estado estacionario estará dado por la igualdad de velocidades de transición y su transición inversa.

$$N_1 N_b W_{1b \rightarrow 2a} = N_2 N_a W_{2a \rightarrow 1b} \quad [10]$$

La teoría cuántica requiere que $W_{1b \rightarrow 2a} = W_{2a \rightarrow 1b}$. En el equilibrio térmico se tiene

$$\frac{N_1}{N_2} = \frac{N_a}{N_b} \quad [11]$$

Los niveles nucleares tienen la misma población relativa a las de la red, la población nuclear estará en equilibrio térmico con la de la red. A partir de aquí se puede calcular

$$W_{\uparrow} = N_a W_{2a \rightarrow 1b} \quad W_{\downarrow} = N_b W_{1b \rightarrow 2a} = N_b W_{2a \rightarrow 1b} \quad [12]$$

así

$$\frac{dn}{dt} = N(W_{\downarrow} - W_{\uparrow}) - n(W_{\downarrow} + W_{\uparrow}) \quad [13]$$

se puede reescribir de la forma:

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_0 - n}{T_1} \quad [14]$$

con

$$n_0 = N \left(\frac{W_{\downarrow} - W_{\uparrow}}{W_{\downarrow} + W_{\uparrow}} \right) \text{ y } \frac{1}{T_1} = (W_{\downarrow} + W_{\uparrow}) \quad [15]$$

La solución de la ecuación [14] es

$$n = n_0 + A e^{-t/T_1} \quad [16]$$

donde A es la constante de integración, n_0 representa la diferencia de población en equilibrio térmico, y T_1 es un tiempo característico de llegada al equilibrio llamado "Tiempo de relajación espín-red".

2.1.1 Efectos de campos magnéticos alternos

Para analizar los efectos del campo magnético $H_x(t)=H_x \cos(\omega t)$ se lo divide en dos componentes, ambas con una amplitud H_1 , pero una rotando en sentido horario y otra en el sentido contrario. Cerca de la resonancia se puede demostrar que la componente antihoraria no ejerce influencia alguna sobre la muestra, por lo tanto se despreciará. Entonces al campo se lo puede escribir

$$\vec{H}_1 = H_1(\hat{i}\cos(\omega t) + \hat{j}\sin(\omega t)) \quad [17]$$

La ecuación que describe el movimiento de un espín en un campo magnético estático H_0 y un campo magnético rotante H_1 está dada por

$$\frac{d\vec{\mu}}{dt} = \vec{\mu} \times \gamma [\vec{H}_0 + \vec{H}_1(t)] \quad [18]$$

Utilizando un sistema de coordenadas rotante que gire alrededor de la dirección z a una frecuencia ω_z se puede eliminar la dependencia temporal del campo magnético H_1 . El giro sobre el eje z mantiene la independencia temporal del campo H_0 . Si se elige el eje x en el nuevo sistema de coordenadas tal que coincida con la dirección de H_1 , la ecuación puede ser reescrita

$$\frac{\partial \mu}{\partial t} = \mu \quad [19]$$

Donde

$$\vec{H}_{eff} = \hat{k} \left(H_0 - \frac{\omega}{\gamma} \right) + H_1 \hat{i} \quad [20]$$

La magnetización en el sistema rotante se encuentra en presencia de un campo

magnético estático H_{eff} . Entonces la magnetización precesa en un cono con un ángulo fijo alrededor de la dirección H_{eff} a una frecuencia angular γH_{eff} .

2.1.3 Ecuaciones de Bloch

El comportamiento de \mathbf{M} en presencia de un campo magnético $\mathbf{H}_1(t)$ está descrito explícitamente por las ecuaciones de Bloch. La ecuación es la siguiente

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{H} - \frac{M_x \hat{i} + M_y \hat{j}}{T_2} - \frac{(M_z - M_z^0) \hat{k}}{T_1} \quad [29]$$

donde M_z^0 es el valor de equilibrio térmico de M en presencia sólo de \mathbf{H}_0 . T_1 y T_2 son tiempos característicos de los procesos de relajación de un sistema de espines luego de ser perturbada de su estado de equilibrio térmico. Ahora se despreciará el segundo y tercer término, porque nos interesa sólo el comportamiento de \mathbf{M} durante la aplicación del campo de rf, podemos hacer esto ya que la duración del pulso de rf es corta comparada con los tiempos de relajación T_1 y T_2 . Las ecuaciones de Bloch entonces toman la forma

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{H} \quad [30]$$

En el sistema rotante podemos escribir esta ecuación

$$\frac{\partial \vec{M}_{rot}}{\partial t} = \gamma \vec{M}_{rot} \times \vec{H}_{eff} \quad [31]$$

donde

$$H_{eff} = \hat{k} \left(H_0 - \frac{\omega}{\gamma} \right) + H_1 \hat{i}$$

la ecuación de Bloch en el sistema rotante puede escribirse

$$\frac{d\vec{M}_{rot}}{dt} = \gamma \vec{M}_{rot} \times \vec{H}_{eff} - \frac{M_x \hat{i}' + M_y \hat{j}'}{T_2} - \frac{(M_z - M_z^0) \hat{k}'}{T_1} \quad [32]$$

2.1.4 Detección de la Señal

Anteriormente se vio que al colocar una muestra en un campo magnético estático H_0 y aplicando un campo magnético alterno $B_1(t)$, se puede inducir una magnetización en la muestra. Ahora se verá cómo detectar esta magnetización utilizando principios básicos.

La detección de la señal en resonancia magnética está basada en la ley de inducción electromagnética de Faraday y el principio de reciprocidad. La ley de Faraday establece que un flujo magnético dependiente del tiempo a través de una bobina receptora induce en ella una fuerza electromagnética (o voltaje) igual a la razón de cambio del flujo magnético a través de la bobina. Aquí la bobina receptora utilizada es la misma que la bobina de excitación. Si suponemos que $B_r(t)$ es el campo magnético en el sistema de referencia del laboratorio en \mathbf{r} , producido por un flujo de corriente a través de la bobina, el flujo magnético a través de la bobina producido por $\mathbf{M}(\mathbf{r},t)$ está dado por

$$\varphi = \int B_r(r) \dot{M}(r,t) dr \quad [33]$$

Entonces de acuerdo con la ley de inducción de Faraday el voltaje inducido en la bobina será

$$V(t) = -\frac{\partial \varphi(t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial t} \int B_r(r) \dot{M}(r,t) dr \quad [34]$$

Esta es la fórmula básica de la detección de señales en RMN.

2.1.5 Pulsos RMN

Luego de la publicación del paper "Eco de Espín" de L. Hahn en el año 1950 siguieron una serie de investigaciones para determinar los tiempos de relajación T_1 y T_2 principalmente utilizando un método de Pulsos, dejando atrás el método de Onda Continua utilizado en los comienzos de la resonancia magnética nuclear. Mientras tanto Irving Lowe y Richard Norberg probaron la relación entre el espectro de frecuencias y la FID, y J.W. Cooley y John Tukey desarrollaron un eficiente algoritmo para la transformada de Fourier. A fines de la década del 60 Richard Ernst y Weston Anderson realizaron significativos avances en RMN de alta resolución.

Se considera un grupo de espines inicialmente en equilibrio térmico con un campo magnético estático H_0 en la dirección z . Se analizará primero la situación despreciando los tiempos de relajación T_1 y T_2 .

Se aplica un campo magnético rotante H_1 en $t=0$ con frecuencia ω , en resonancia con el campo H_0 , es decir $\omega = \gamma \cdot H_0$. Ahora se observa al sistema desde un sistema que rota a una frecuencia $\gamma \cdot H_0$ y en el que H_1 define la dirección x . El pulso $\pi/2$ se logra ajustando apropiadamente la duración del pulso t_p , tal que la magnetización gire desde su posición inicial en z hasta la dirección orientada según el eje y . Si no hubieran inhomogeneidades en el campo H_0 , todos los espines en la muestra precesarían a $\gamma \cdot H_0$, es decir, en el sistema rotante la magnetización en toda la muestra estaría orientada en la dirección y . Pero la presencia de inhomogeneidades del campo H_0 en la muestra lleva a que exista un desfase de frecuencias de precesión en los espines de la misma. Ahora se considera una pequeña parte de la muestra, en un intervalo de tiempo τ , la magnetización permanecerá en plano x - y ya que despreciamos el tiempo de relajación longitudinal T_1 , pero habrá cambiado la dirección de δM con respecto al eje y un ángulo θ dado

por:

$$\theta = \gamma \delta H \tau \quad [35]$$

donde $\delta H = H - H_0$ representando la inhomogeneidad en el campo H.

Ahora se puede volver a obtener la magnetización inicial utilizando un segundo pulso para alinear la magnetización sobre el *eje* y nuevamente, a este "reenfoque" de la magnetización se lo llama *eco de espín* o *Eco de Hahn*. Esta secuencia de pulsos la escribimos

$$\pi/2 - \tau - \pi$$

Es decir, se aplica un pulso de $\pi/2$ sobre el eje x , luego de un tiempo τ aplicamos un pulso de π , cabe destacar que la duración de estos pulsos es despreciable. En la figura 3 se puede observar que luego del segundo pulso, la magnetización δM avanzará en la misma dirección y volverá al eje y , independientemente de θ , en un tiempo 2τ . Luego la señal decaerá nuevamente debido a las inhomogeneidades del campo.

Ahora si se consideran los efectos de T_1 y T_2 , luego del primer pulso la componente z crece con un tiempo característico T_1 , el pulso π invertirá la componente z que se ha desarrollado, por lo tanto no contribuirá a la componente δM ubicada en el plano xy . Durante el intervalo τ la magnetización en el plano xy decaerá con un tiempo de relajación T_2 , el tamaño de la magnetización que produce el eco entonces es

$$M(t) = M_0 e^{-2\tau/T_2} \quad [36]$$

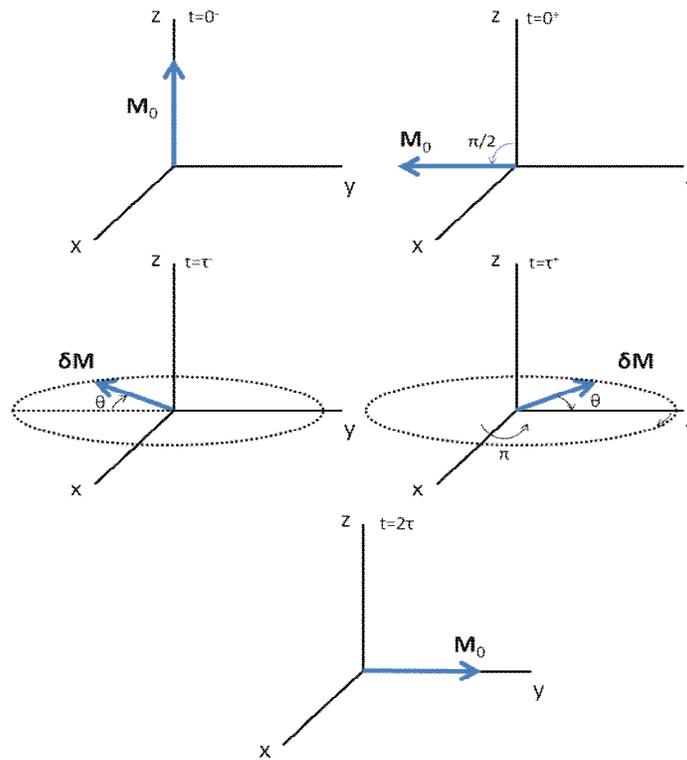


Figura 3: Formación del eco de espín.

2.1.6 Ecos de gradiente

Otra forma de señal de eco usada frecuentemente en IRM es una formada por campos de gradiente magnético dependientes del tiempo[9]. Primero se comenzará definiendo formalmente al campo de gradiente.

Un campo de gradiente \mathbf{B}_G es un campo inhomogeneo cuya componente z varía a lo largo de una dirección llamada *dirección de gradiente*, aquí se utilizará una variación lineal del campo, es decir

$$B_{G,z} = G_x x + G_y y + G_z z \quad [37]$$

En consecuencia

$$\vec{B} = (B_0 + G_x x + G_y y + G_z z) \hat{k} \quad [38]$$

La secuencia de pulsos es la siguiente. Si luego de la aplicación de un pulso α , se enciende un gradiente negativo, los espines en diferentes posiciones de x adquirirán diferentes fases, las cuales pueden ser escritas en el sistema rotante como

$$\varphi(x,t) = \gamma \int -G_x x dt = -\gamma G_x x t \quad [39]$$

A medida que transcurre el tiempo, la pérdida de coherencia de fase de espín aumenta. La señal decae con un tiempo T_2^* . Si ahora aplicamos un gradiente igual en magnitud pero positivo, las componentes transversales comenzarán a realinearse, el ángulo de fase en el sistema rotante

$$\varphi(x,t) = -\gamma G_x x t + \gamma \int G_x x dt = -\gamma G_x x t + \gamma G_x x (t - \tau) \quad [40]$$

Luego de un tiempo τ los espines se han enfocado nuevamente formando una señal de eco.

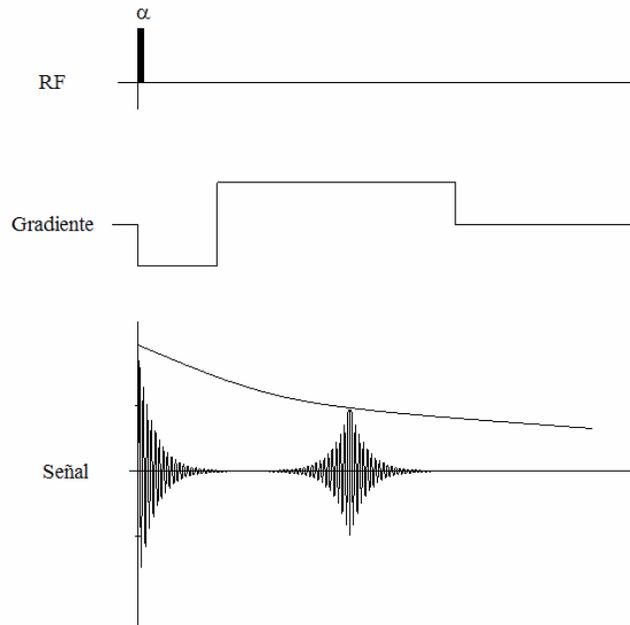


Figura 4: Secuencia de Eco de Gradiente.

2.1.7 Relajación en el sistema rotante

La técnica de relajación en el sistema rotante permite obtener información sobre la magnitud de los campos locales residuales en materiales con algún grado de organización molecular [7], como son los sólidos y los sistemas mesomórficos en general. Entendemos por campo local residual al valor correspondiente del campo en la posición de un espín nuclear dado, debido a las contribuciones no promediadas (debido a la presencia de la dinámica molecular) de todos los demás espines de la muestra. Para tales muestras podemos distinguir dos casos.

2.1.7.1 Caso I: Campos locales despreciables frente a B_1

La técnica consiste básicamente en el *espín-lock* (o anclaje de espín). La muestra se coloca en un campo magnético externo B_0 . Luego de un tiempo del orden o superior a $3T_1$, tenemos una magnetización macroscópica M_0 paralela a B_0 (Fig. 5-a). Luego se aplica un pulso de $\pi/2$ en la dirección x en el sistema rotante, el cual rota la magnetización al plano x - y (Fig. 5-b). Inmediatamente después del pulso, en el sistema de laboratorio la magnetización precesa en este plano, mientras que en el sistema rotante está fija a lo largo de la dirección y (Fig. 5-c). Si la fase de la rf se cambia en 90° , el campo B_1 rotará y permanecerá a lo largo de la magnetización en el sistema rotante (Fig. 5-d).

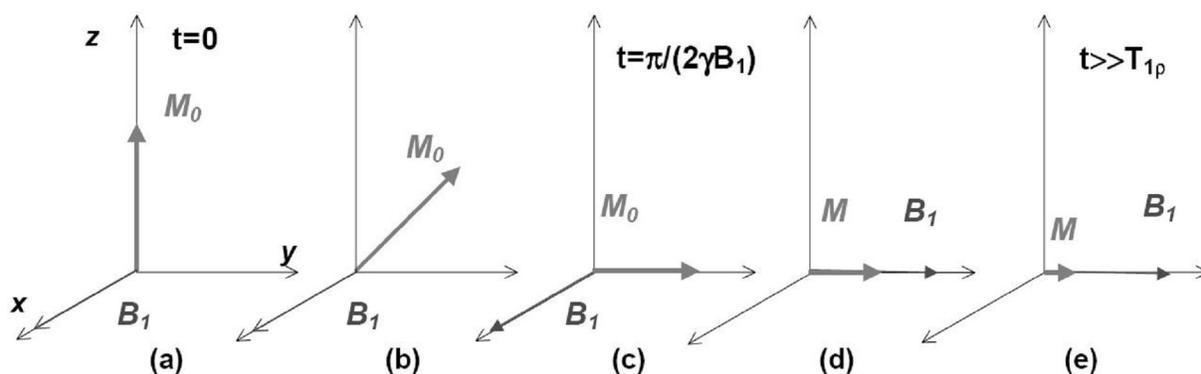


Figura 5: Comportamiento de la magnetización en el sistema rotante durante un experimento de *spin lock* en resonancia. Este es el caso en que el campo de rf se aplica en resonancia, y los campos locales son despreciables frente a la intensidad de B_1 .

Cuando la rf es aplicada exactamente en resonancia, la magnetización en el sistema rotante sólo experimenta al campo B_1 . Por lo tanto, el campo B_1 en el sistema rotante ahora sería el análogo al campo B_0 en el sistema de laboratorio, y la magnetización se dice que está anclada al campo B_1 . Luego, relaja a un valor de equilibrio con una constante $T_{1\rho}$ (Fig. 5-e). La medición se realiza cuando se corta el pulso de *lock* y se monitorea la FID resultante como en la figura 6.

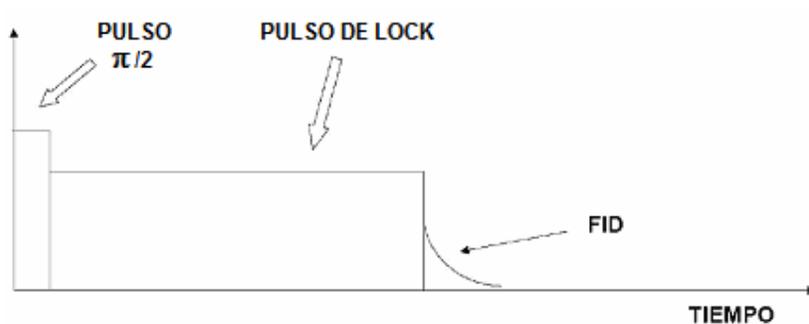


Figura 6: Secuencia de pulsos para un experimento de *Spin-Lock*.

2.1.7.2 Caso II: Campos locales del mismo orden de magnitud que B_1

En el caso de que exista una componente z de los campos locales comparable en intensidad a B_1 , la situación es diferente. Los primeros pasos del experimento hasta que se apaga el campo de rf son exactamente los mismos al caso anterior (Fig. 5-a,b,c,d). Sin embargo, a diferencia del caso 1, luego de apagar el campo de rf, la magnetización precesará alrededor del campo efectivo B_{ef} , el cual es la suma de B_1 y B_{Lz} (componente del campo local en la dirección z), en el caso de que estemos en resonancia (Fig. 7). Por lo tanto, luego de un tiempo T_{2Q} tendremos una magnetización paralela a B_{ef} y ésta relajará con una constante de tiempo T_{1Q} . A fines de obtener información de la dispersión de la magnetización debido a los campos locales, se mide la intensidad de la señal de RMN en función de la amplitud del campo B_1 a un tiempo fijo de *lock*.

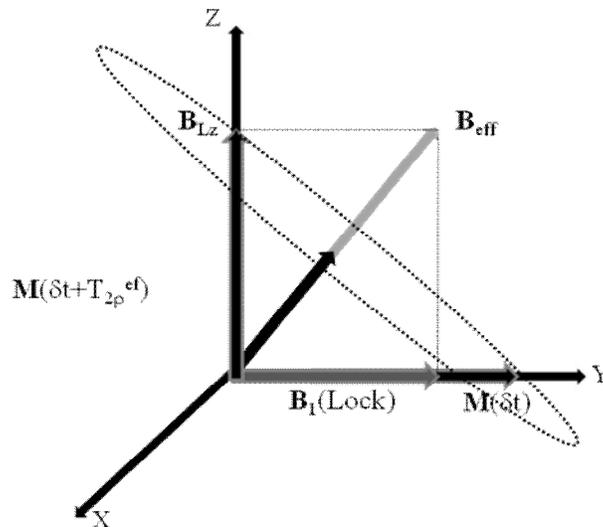


Figura 7: Representación del comportamiento de la magnetización durante el pulso de lock de duración fija. Después de apagar el campo de rf la magnetización precesa en torno al campo efectivo y luego de un tiempo T_{2Q} sólo queda una magnetización proyectada a lo largo del campo efectivo.

2.2 Adquisición de Imágenes

2.2.1 Codificación del Espacio

Si se aplica un gradiente de campo magnético como se describió anteriormente, es decir, un campo magnético cuya magnitud varíe linealmente con la posición, entonces la frecuencia de Larmor también será una función lineal. Si el campo cambia linealmente a lo largo de la dirección z , entonces se tiene que:

$$\omega(z) = \omega_z + \gamma G_z z \quad [1.41]$$

Esto nos dice que la frecuencia esta codificada espacialmente y que cada parte de la muestra posee espines precesando a una frecuencia diferente dependiendo de la posición z .

La FID generada en un intervalo infinitesimal dz en el punto z , omitiendo la relajación transversal es

$$dS(z,t) \propto \rho(z) dz e^{-i\gamma(B_0 + G_z z)t} \quad [1.42]$$

la constante de proporcionalidad depende del ángulo de inclinación de la magnetización con respecto al plano xy , y la intensidad de \mathbf{B}_0 entre otras cosas. Sólo por conveniencia en la notación se omitirá la constante de proporcionalidad. La señal en la ecuación anterior se dice que está codificada en frecuencia, ya que la frecuencia está relacionada linealmente con la locación espacial. Por la misma razón a G_z se lo llama gradiente de codificación de frecuencia. En la figura 6 se puede observar esta relación. La señal obtenida del objeto entonces es

$$S(t) = \int dS(x,t) = \int \rho(z) e^{-i\gamma(B_0 + G_z z)t} dz \quad [1.43]$$

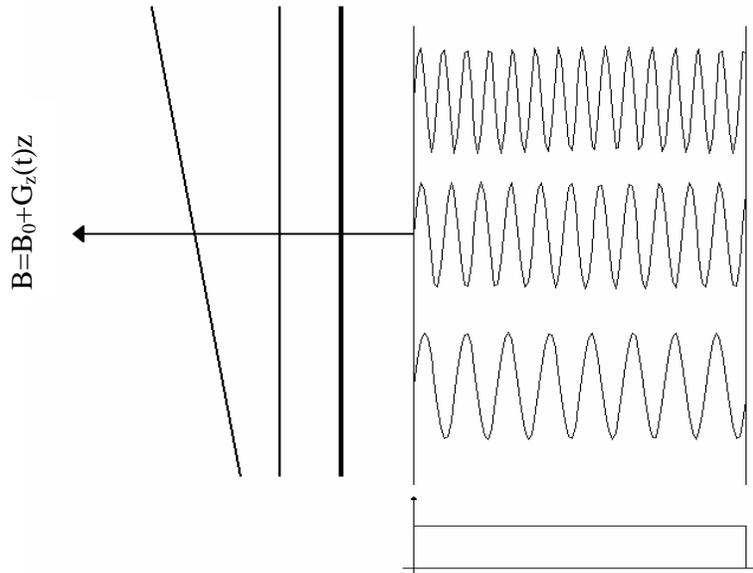


Figura 8: Diferentes señales obtenidas a partir de un objeto unidimensional en presencia de un gradiente.

2.2.2 Imagen unidimensional

Una imagen unidimensional puede referirse a dos tipos: obtener una proyección unidimensional del objeto en su totalidad sobre una dirección particular, u obtener una línea de imagen. Sólo nos interesará el primero, que es el que se utilizará en la experiencia. Tomamos la proyección sobre el eje z. La función Imagen que deseamos obtener $I(z)$ puede ser expresada como

$$I(z) = \iint \rho(x, y, z) dx dy \quad [1.44]$$

t

En la figura 9 se muestra una secuencia de imagen con eco de espín. Luego del segundo pulso se adquiere la señal en presencia de un gradiente de codificación en frecuencia G_z . La señal puede ser expresada de la forma

$$S(t) = \iiint \rho(x, y, z) e^{-i\gamma G_z (t-T_E)} dx dy dz \quad [1.45]$$

$$= \int I(x) e^{-i\gamma G_z (t-T_E)} dz$$

para $|t-T_E| < T_{adq}/2$. Si definimos $k_z = \gamma G_z (t-T_E)/2\pi$ se puede escribir

$$S(t) = \int I(z) e^{-i2\pi k_z z} dz \quad [1.46]$$

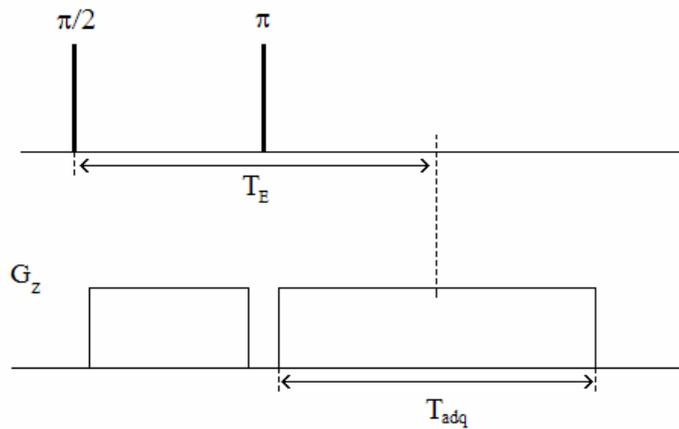


Figura 9: Secuencia de imagen con eco de espín.

Esta es considerada la ecuación de imagen unidimensional. Se puede ver a partir de esta ecuación que cuando se utilizan gradientes lineales, la señal $s(k)$ es la transformada de Fourier de la densidad de espines de la muestra.

El hecho de que la señal y la densidad de espines estén relacionadas por una transformada de Fourier es una gran ventaja para la IRM. Una de las propiedades más importantes de la transformada es su inversa bien definida. Dada $s(k)$ para toda k , la densidad de espines de la muestra puede ser encontrada tomando la transformada de Fourier inversa de la señal.

$$I(z) = \mathfrak{F}(S(k_z))$$

Es importante notar que se pudo haber elegido cualquier dirección para este caso unidimensional.

2.2.3 Contraste

Un objetivo importante para las imágenes es poder distinguir diferentes tipos de regiones de una muestra. Si el método de imágenes no tuviera un mecanismo de manipulación de señal que produzca diferentes señales para las diferentes regiones, distinguir entre dos regiones sería imposible. Afortunadamente la IRM posee varios mecanismos de manipulación en la que la señal depende de diferentes parámetros, produciendo variados mecanismos de contraste. Los mecanismos de contraste más básicos están basados en la densidad de espines, y diferencias de T_1 y T_2 entre diferentes regiones. El tiempo de relajación espín red T_1 , es indicativo de los movimientos moleculares en el rango de la frecuencia de resonancia ω_0 . Por otro lado, el tiempo de relajación espín-espín T_2 , refleja las fluctuaciones moleculares a frecuencias menores a las correspondientes de los campos locales producidos por las interacciones entre espines [10].

Estudios anteriores han demostrado que parámetros representando movimientos lentos son más apropiados para imágenes de propiedades de los tejidos porque el estado de proteínas y membranas es crucial en los procesos celulares. En este caso, resulta más apropiado utilizar como contraste a la relajación transversal. El problema aquí se debe a que está relacionado con decaimientos multiexponenciales, por lo tanto, se deben definir muy precisamente las condiciones de la imagen para poder obtener resultados significativos.

Otra forma de aumentar el contraste entre tejidos es utilizando agentes

paramagnéticos. Las concentraciones aplicadas deben ser las menores posibles, para evitar cualquier tipo de efectos secundarios. Se sabe que los agentes paramagnéticos actúan mejor a campos magnéticos bajos.

Recientemente se ha sugerido utilizar la tercera especie de relajación en RMN, la relajación espín-red en el sistema rotante, $T_{1\rho}$ representa la constante de tiempo de decaimiento de la magnetización transversal que ocurre durante la aplicación de un pulso de lock, de amplitud B_{sl} , alineado con el vector de magnetización efectivo. Se han hecho numerosos estudios sobre tejidos biológicos y se ha comprobado la sensibilidad a los procesos fisico-químicos que ocurren a bajas frecuencias de interacción (alrededor de 0,1-100kHz)[11]. Sepponen et al. realizaron imágenes pesadas por $T_{1\rho}$ a campos magnéticos muy bajos. Varias investigaciones se han hecho para poder observar las ventajas y desventajas de la utilización de este parámetro de contraste con respecto a T_2 en diferentes tejidos como tumores [12], pechos [13], cerebro[14] y cartílagos articulares [15].

2.3 Lípidos y liposomas

Los lípidos, junto con proteínas y ácidos nucleicos, son biomoléculas esenciales en la estructura y el funcionamiento de la materia viviente. Los lípidos que se han usado en este trabajo son *lípidos anfifílicos*. Este tipo de lípido es el componente básico predominante de las membranas biológicas, como también de liposomas. Los liposomas son estructuras esféricas auto contenidas, compuestas de bicapas curvadas de lípidos, las cuales encierran parte del solvente de sus alrededores en su interior (Fig. 10). El tamaño de un liposoma puede variar desde unos 20 nm hasta varios micrómetros, y puede estar compuesto de una (unilamelar) o varias membranas concéntricas (multilamelar), cada una de las cuales puede tener

2.3.1 Formación de liposomas

Para grandes excesos de agua las bicapas de fosfolípidos se cierran espontáneamente formando liposomas. Sus propiedades están relacionadas

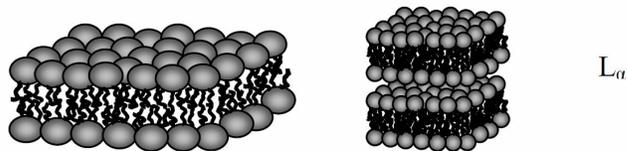


Figura 12: Estructura de la fase lamelar L_{α}

directamente con las de la fase L_{α} . La fase lamelar L_{α} es la más común en sistemas lípido-agua (Figura 12). La estructura consiste en bicapas lipídicas planas, todas paralelas y equidistantes, separadas por capas de agua (interfases). Tales sistemas no están en equilibrio termodinámico aunque pueden ser estables durante varios días.

2.3.2 Fases

El comportamiento de las fases de la mezcla agua-DMPC cuando la hidratación es máxima (>25% de agua) sufre dos transiciones como función de la temperatura. La transición principal que es entre el estado líquido cristalino (L_{α}) y la fase intermedia (P_{β}) y la llamada pretransición entre el estado intermedio y la fase gel (L_{β}). En el siguiente esquema se representa la temperatura de transición entre esas fases.

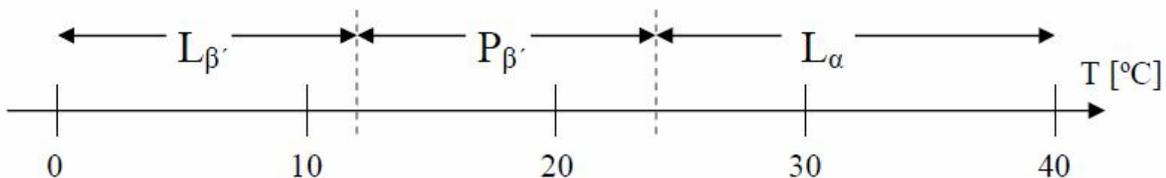


Figura 13: Transiciones de fase de la mezcla agua-DMPC.

3. Experimental

3.1 Instrumentación

3.1.1 Espectrómetro de RMN

El espectrómetro utilizado en este trabajo consta de una consola Stelar Spinmaster, y un electroimán Bruker modelo B-E10, cuyo campo magnético puede variar dependiendo de la corriente eléctrica entregada por la fuente y la separación de las caras polares que puede ser cambiada manualmente. Dicha separación fue fijada en 26 mm, de modo de poder introducir el probe y las bobinas de gradiente de campo magnético. En la figura 14 se muestra una representación esquemática del espectrómetro utilizado en este trabajo.

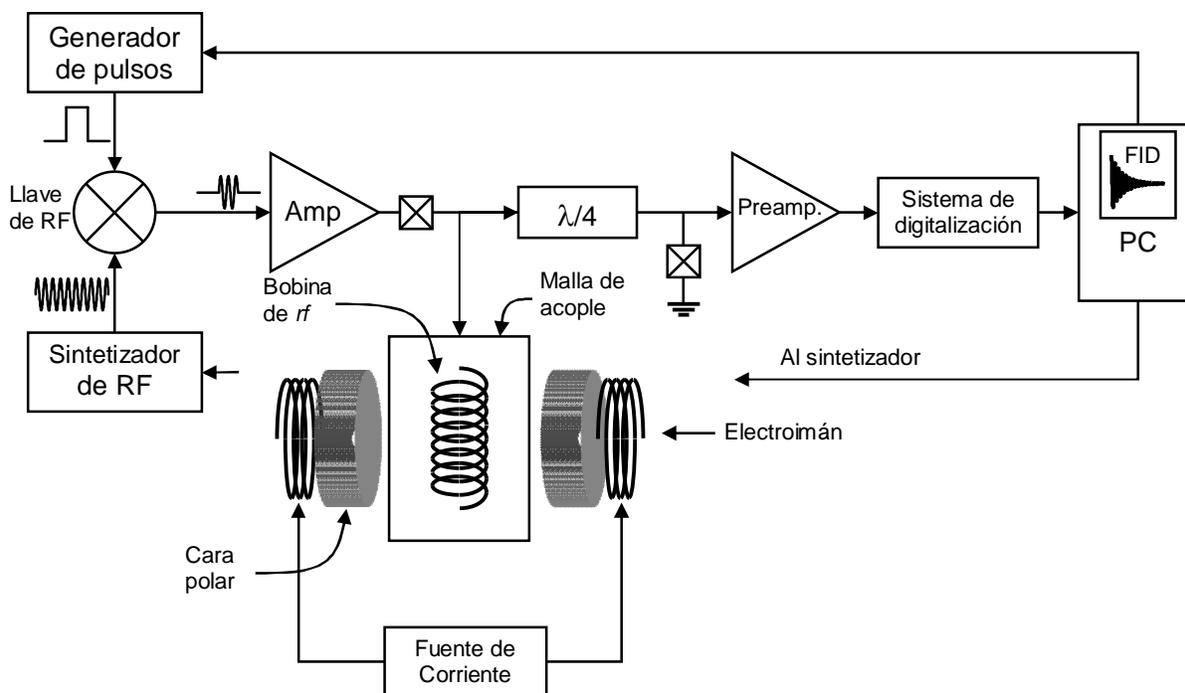


Figura 14: Representación esquemática del espectrómetro utilizado.

El sintetizador y el generador de pulsos se mezclan para generar los pulsos de rf que luego son amplificados. Ambos, el sintetizador y el generador de pulsos, son comandados a través de un software. Estos pulsos de rf amplificados llegan a la bobina de rf y excitan los espines de la muestra. Se intercala una $\lambda/4$ y un par de diodos cruzados a tierra entre el amplificador de potencia y el preamplificador para evitar que el pulso de rf amplificado vaya hacia el preamplificador. Luego, la señal de RMN generada en la bobina de rf por la magnetización debida a los espines es amplificada por el preamplificador y luego digitalizada para ser observada en la pantalla de la PC.

En la figura 15 se muestra una representación ilustrativa del equipo utilizado en la experiencia y que incluye el electroimán, bobinas de gradiente, bobinas de shim y la bobina de rf.

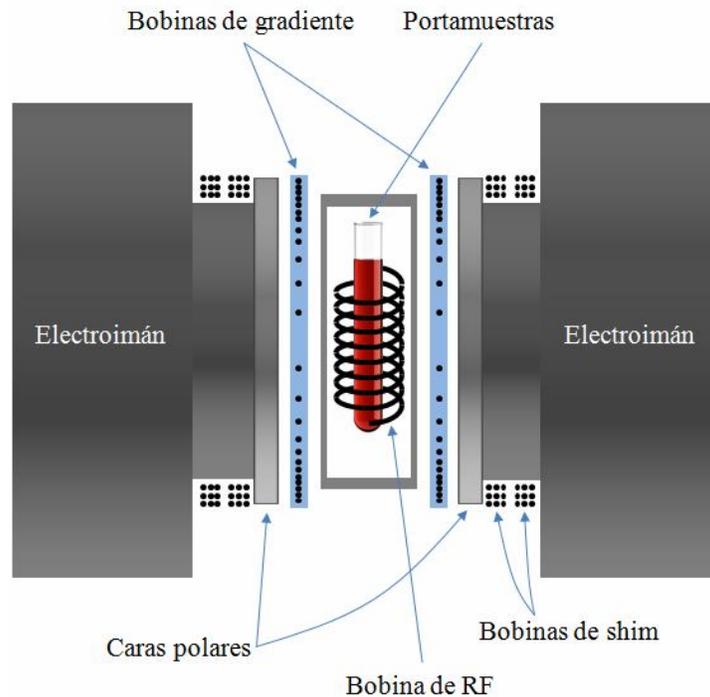


Figura 15: Representación ilustrativa del electroimán, bobinas de gradiente, y bobina de rf

La frecuencia de Larmor con esta separación y una corriente aplicada de 7 Amp. fue de 20 MHz.

Para la generación de los pulsos de rf, el espectrómetro consta con un transmisor de rf Kalmus modelo Lp1000 y una consola Stelar Spinmaster.

3.1.2 Unidad de Gradiente

Se utilizó una unidad de gradiente de campo magnético, construida en este laboratorio para llevar a cabo esta experiencia. La cual consta de un par de bobinas necesarias para generar un gradiente de campo magnético en la dirección z y un amplificador de corriente. Para esto último se usó un amplificador de audio NB Electronic Industries modelo 1200.

Las bobinas deben ser capaces de generar gradientes de campo magnético de gran intensidad y lo más uniforme posible, con un margen de error del 5%, dentro de una región espacial en la cual se encuentre ubicada la muestra a estudiar. La forma de construir este par de bobinas está basada en el llamado par de bobinas en configuración anti-Helmholtz que consiste de dos espiras circulares del mismo diámetro y separadas por una distancia igual al radio de las espiras y con corrientes circulando en sentidos opuestos. De este modo, el gradiente queda orientado en la dirección del eje z , definido por el campo B_0 generado por el electroimán.

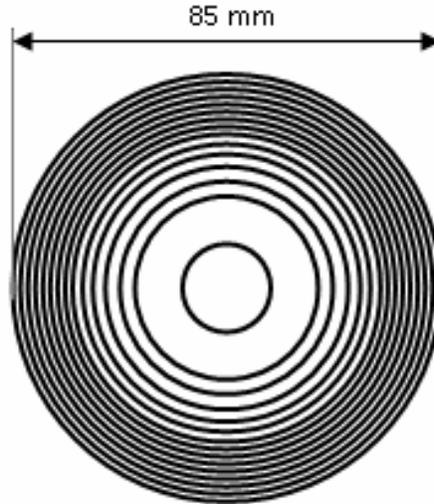


Figura 16: Diseño de la bobina de gradiente longitudinal

Como se puede ver en la Fig.16, cada bobina es plana y consiste de un conjunto de espiras circulares colocadas concéntricamente. El radio de cada espira es tal que el gradiente generado se mantenga homogéneo dentro del volumen en donde se va a colocar la muestra. La figura 17 muestra el comportamiento del gradiente a lo largo de la dirección z (línea continua) y la dirección x o y (línea discontinua). A lo largo de la dirección z la región de gradiente constante dentro del 5% es de 16 mm de ancho, mientras que en las direcciones x e y el rango es de 25 mm.

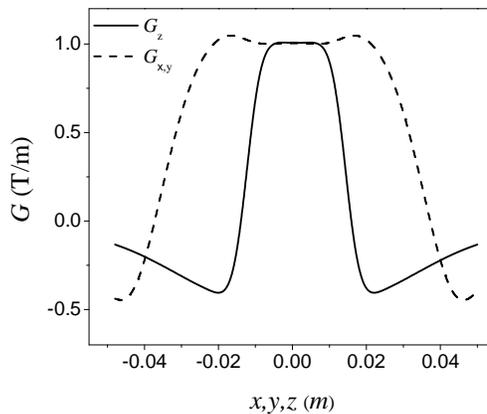


Figura 17: Perfil del gradiente a lo largo de la dirección z en $y=0$.

3.1.3 Portamuestra

Para la realización del experimento se construyeron cuatro portamuestras de diferentes geometrías como se muestra en la siguiente figura:

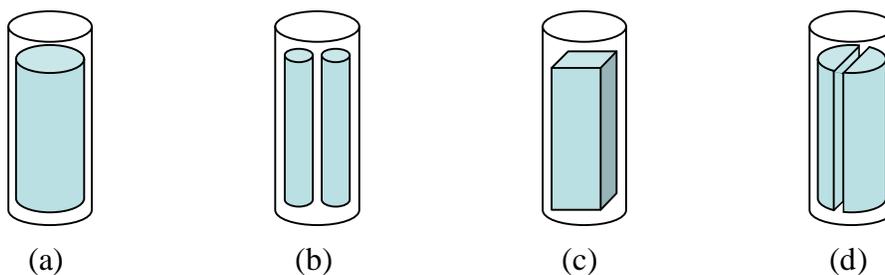


Figura 18: Portamuestras diseñados para la serie de experimentos.

- Un cilindro circular de 15 mm de diámetro (Fig. 18(a)).
- Dos cilindros paralelos de 4 mm de diámetro separados por 1mm (Fig. 18(b)).
- Una muestra con un corte transversal de geometría cuadrada de 9 mm de lado (Fig. 18(c)).
- Un cilindro circular hueco con una división en el centro de 2mm de espesor (Fig. 18(d)).

Estos portamuestras, llamados muestras patrones, fueron llenados con agua dopada con el objeto de comprobar el correcto funcionamiento de las técnicas de imágenes por RMN, y del aparato de medición mismo. Los materiales usados fueron acrílico y teflón.

3.2 Preparación de los liposomas

La preparación de la muestra se llevo a cabo en el departamento de química biológica de la Facultad de Ciencias Químicas de la UNC. Los pasos seguidos para la preparación del sistema de liposomas de 1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DMPC) suspendidos en agua deuterada (D_2O) son: En primer lugar, se disolvió 70,6mg. de DMPC en 2 mL de cloroformo ($CHCl_3$). Luego, se removió el solvente primero con un flujo lento de nitrógeno (N_2) y luego se colocó la muestra en una campana de vacío durante 4 horas para asegurar la deshidratación completa de la muestra. Las vesículas fueron preparadas hidratando la mezcla obtenida en 1,5 mL de D_2O . La suspensión fue calentada durante 24 horas en un baño térmico a $-35\text{ }^\circ\text{C}$ seguida de seis ciclos de congelamiento (con nitrógeno líquido) y calentamiento (baño a $40\text{ }^\circ\text{C}$ aproximadamente), para lograr una rehidratación completa de la muestra. Por último, para obtener vesículas de un determinado diámetro se procede a filtrar la muestra con un sistema de membranas de policarbonato con poros de 100 nm de diámetro.

3.3 Resultados Obtenidos

Secuencia de pulsos

Como primer paso se procedió a la obtención de una imagen de una muestra patrón de agua dopada. Para ello se utilizaron los portamuestras de las figuras 17 a), b) y c), y así obtener la configuración adecuada de los parámetros del programa de control del aparato de RMN para el momento en el que se utilice una muestra diferente.

La secuencia utilizada es la secuencia de espín-lock mencionada anteriormente, combinada con una secuencia de gradiente, como se muestra en la figura 19. La primera parte de la secuencia es necesaria para "preparar" el sistema

de espines en un estado en el que, después de apagar el pulso de Lock, cada parte de la muestra estará o no afectada por la presencia de campos locales a lo largo de la muestra. Finalmente, se aplica una secuencia de imágenes para representar en una imagen, la información acerca de la distribución de campos locales, la cual se encuentra contenida en la señal de RMN.

La duración del pulso de $\pi/2$ fue fijada en $t = 2,9 \mu\text{s}$. Esta elección se hizo buscando la máxima intensidad de la señal de RMN luego de la aplicación de un pulso de rf al cual se le ira variando su duración, manteniendo fija la intensidad. El tiempo entre cada adquisición fue de 2s. Un tiempo suficientemente largo para que el sistema alcance el equilibrio nuevamente.

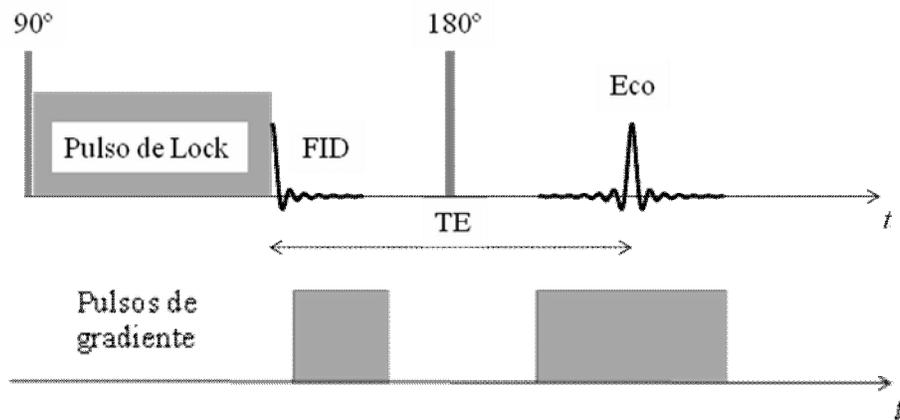


Figura 19: Secuencia de Imagen combinando espín-lock con eco de espín.

Inhomogeneidad del campo B_0

En las siguientes figuras se muestran las primeras imágenes 1D o perfiles obtenidos usando los portamuestras de las figuras 18 b) y c). En la imagen 1D de la figura 20, los dos lóbulos correspondientes a las dos cavidades llenas con igual cantidad de agua dopada, tienen amplitudes diferentes, cuando en realidad deberían ser de igual amplitud. En la figura 21, que muestra el perfil (línea continua) del portamuestras de la figura 18 c), también se observa una distorsión ya

que aquí se debería obtener un perfil aproximadamente cuadrado como lo indica la línea discontinua.

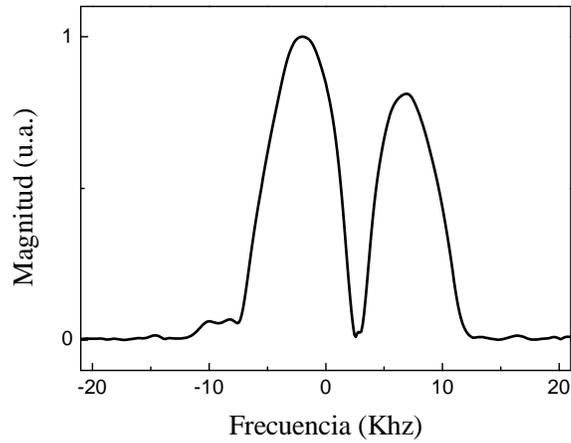


Figura 20: Perfil obtenido con el portamuestras b) con la misma cantidad de agua en ambos orificios.

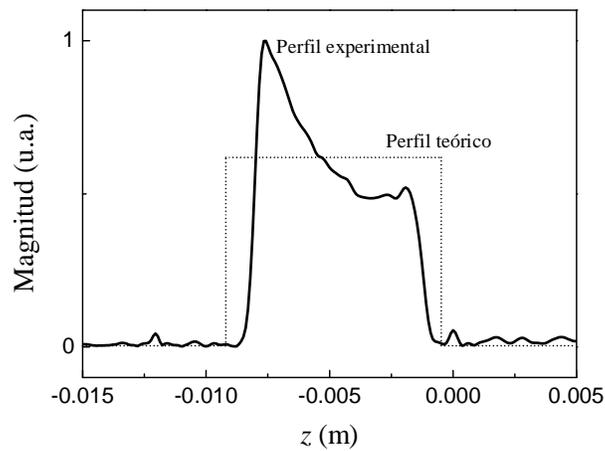


Figura 21: Perfil obtenido con el portamuestras (c).

Como primer paso, se decidió comprobar si esta distorsión es debida inhomogeneidades del campo B_0 . Una inhomogeneidad en el campo B_0 implica una presencia de gradientes de campo magnético adicionales desconocidos, que no se tienen en cuenta al procesar la señal para obtener de la imagen, y más aún, dichos

gradientes no necesariamente son constantes. Los espectrómetros y tomógrafos comerciales poseen un conjunto de bobinas adicionales, llamadas *bobinas de shim*, necesarias para la cancelación de los gradientes de campo magnético no deseados, que existen debido a las inhomogeneidades propias de B_0 o bien a inhomogeneidades generadas por la misma presencia de las muestras.

Unidad de Shim

La construcción de las bobinas de shim no es un trabajo menor y requiere un estudio de las inhomogeneidades de nuestro electroimán en particular. Para esto se debería mapear el campo magnético y así saber que componentes del campo magnético se desean cancelar. Con esto se podría construir un sistema de bobinas particular para uniformizar el campo B_0 de nuestro electroimán en particular.

Otra posibilidad es construir un sistema de bobinas de shim en donde no se tenga en cuenta ninguna componente en particular del campo, es decir, un sistema de bobinas capaz de cancelar cualquier tipo de inhomogeneidad de B_0 . Este sistema debe poseer un número mayor de bobinas que en el caso anterior. Por lo que sería necesario tener un número mayor de fuentes de corriente para alimentar cada una de las bobinas. En cualquier caso, la construcción de dicha unidad no puede ser llevada a cabo en este trabajo por cuestiones de tiempo y complejidad.

Por el momento se fabricó una versión simplificada de bobinas de shim para eliminar, al menos, parcialmente las inhomogeneidades de B_0 . Esto consiste de un conjunto de cuatro bobinas Helmholtz con sus ejes de simetría paralelos al campo B_0 . A cada una se le puede variar la corriente independientemente de -3 A a 3 A.

Un detalle a tener en cuenta es que al introducir las bobinas de gradiente y de shim al electroimán es necesario incrementar el gap donde se aloja el probe con la muestra, es decir separar las caras polares del electroimán. La desventaja en este proceso es que las inhomogeneidades pueden llegar a aumentar, y esto no es lo que se desea.

En forma manual, se busco la configuración de corrientes más apropiada para mejorar la homogeneidad del campo magnético. Esto se hizo obteniendo imágenes para los dos portamuestras que se usaron anteriormente, como se puede ver en las figuras 22 y 23.

En el caso del portamuestras b), se puede ver que ambos lóbulos ahora tienen la misma amplitud.

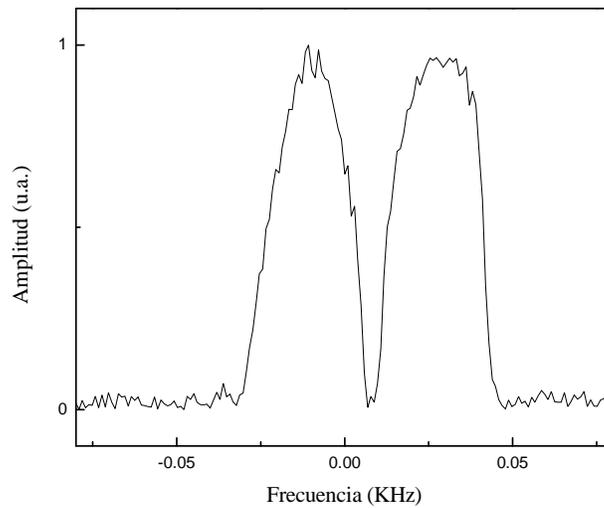


Figura 22: Perfil obtenido con el portamuestras (b) luego de añadir bobinas de shim.

En el caso del portamuestras de la figura 1 c) se puede observar que existe una pequeña distorsión o redondeo en el extremo superior derecho de la imagen que no puede ser eliminada utilizando el sistema de bobinas de shim construidos. Sin embargo, esta distorsión no es relevante, al menos para mostrar el concepto que se busca en este trabajo.

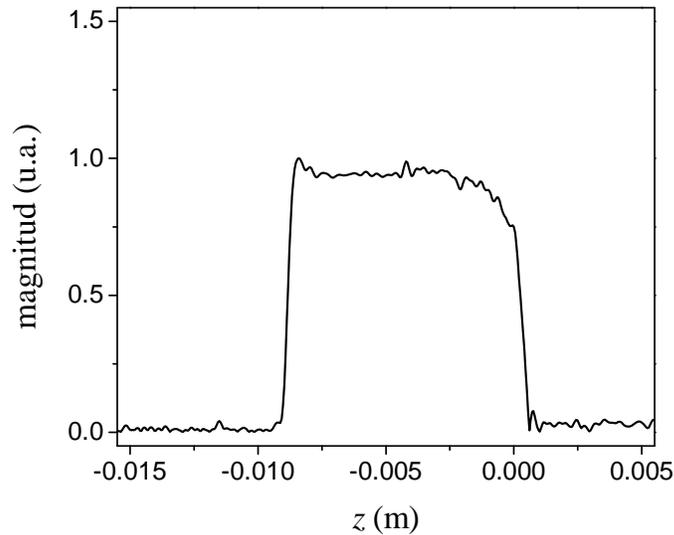


Figura 23: Perfil realizado con el portamuestras (c) luego de añadir la unidad de shim.

Curva de dispersión

Luego de haber calibrado los parámetros, se probaron diferentes tipos de muestras utilizando la secuencia de Spin-Lock mencionada en el capítulo anterior, con la intención de observar una atenuación en la señal que genere un contraste visible en la imagen. Inicialmente se pensó utilizar el cristal líquido 5CB, que ha sido estudiado anteriormente observando el efecto que producen los campos locales en la magnetización después de aplicar la secuencia de Spin-Lock para diferentes amplitudes del pulso de Lock. Pero el problema con este tipo de muestra estuvo relacionado con el tiempo de relajación transversal. Este tiempo está por debajo del milisegundo por lo cual, para poder observar un eco de espín, el tiempo de eco debe estar del orden del milisegundo. Pero como se verá más abajo, este tiempo no puede ser reducido demasiado, por lo cual el experimento no pudo ser llevado a cabo con esta muestra.

Otra muestra que fue estudiada fue la Gelatina de piel porcina. Comercialmente esta gelatina se obtiene en polvo y su preparación consiste en agregar la cantidad de agua deseada y luego mezclar. En esta muestra se encontró que el tiempo de

decaimiento transversal puede llegar a las decenas de milisegundos, dependiendo de la concentración de agua. Sin embargo, la curva de dispersión no presentó un decaimiento pronunciado como en el caso del cristal líquido. De modo que esta muestra fue descartada.

En un trabajo reciente realizado por el Lic. Ezequiel Farrher en su trabajo especial, se ha estudiado un sistema de vesículas de lípidos compuestos por dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), disueltas en agua deuterada (D_2O) a $37\text{ }^\circ\text{C}$. Se observó que este fosfolípido sintético posee un tiempo de relajación transversal lo suficientemente largo para observar un eco de espín en tiempos de hasta 10ms. También se ha medido una curva de dispersión con un decaimiento del 95% aproximadamente en un intervalo de 95 KHz. Esto lo convirtió en un sistema óptimo para llevar a cabo este trabajo.

Debido a que este sistema es estable sólo por unos días, como se mencionó anteriormente (aproximadamente una semana), se debió llevar a cabo una nueva preparación. Cabe destacar que lo óptimo es realizar las mediciones los primeros dos o tres días, ya que durante este tiempo la inestabilidad del sistema afecta en gran medida la curva de dispersión, reduciendo así el decaimiento de la misma.

Para poder mantener la muestra a 37°C durante el proceso de medición se utilizó un flujo de aire caliente.

Sin bien ya se ha hecho con anterioridad, se ha medido nuevamente la curva de dispersión, ya que de una muestra a otra se pueden presentar cambios en la medición de ésta si no se prepara exactamente con la misma concentración. En la figura 24 se muestra la curva de dispersión medida con un espectrómetro Minispec mq20 de Bruker.

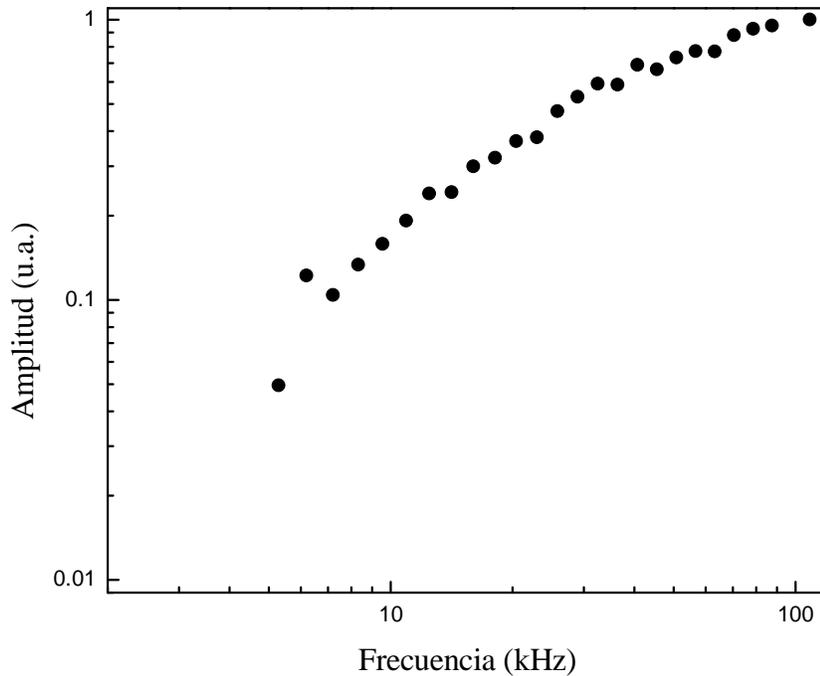


Figura 24: Curva de dispersión de la muestra de DMPC.

Corrientes parasitas

Si se aplica un pulso cuadrado para generar un pulso de gradiente, es probable que se generen las llamadas corrientes parasitas o Corrientes de Foucault. Estas son generadas en las partes metálicas cercanas a la bobina, debido al rápido encendido y apagado de los pulsos de gradiente, y pueden durar varios milisegundos. Entonces, lo que en realidad resulta es la suma del gradiente original mas el gradiente de campo magnético generado por éstas corrientes parasitas, resultando un pulso de gradiente deformado (Fig. 25).

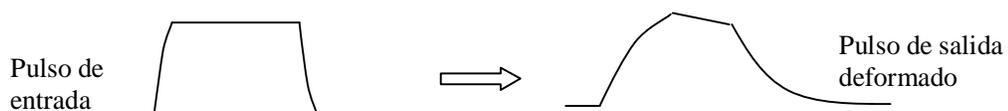


Figura 25: Deformación que sufre el pulso de gradiente debido a las corrientes parasitas.

Esta deformación del pulso puede afectar la señal de RMN al realizar un experimento usando la secuencia de eco de espín de la figura 18, ya que la "cola" que se encuentra al final del primer pulso deformado, puede superponerse con el pulso de rf de 180° de la secuencia de eco de espín y con el segundo pulso de gradiente. Además, si el pulso de gradiente no es constante en el intervalo de tiempo desde que es encendido hasta que se apaga, las imágenes pueden resultar distorsionadas.

Sin embargo, si se modifica el pulso de entrada de una forma adecuada, se puede reducir el efecto que tienen estas corrientes parasitas, y así acortar el largo de la cola.

En la figura 26 se puede ver una forma posible que puede tener el pulso de entrada para que el de salida resulte lo mas cuadrado posible.

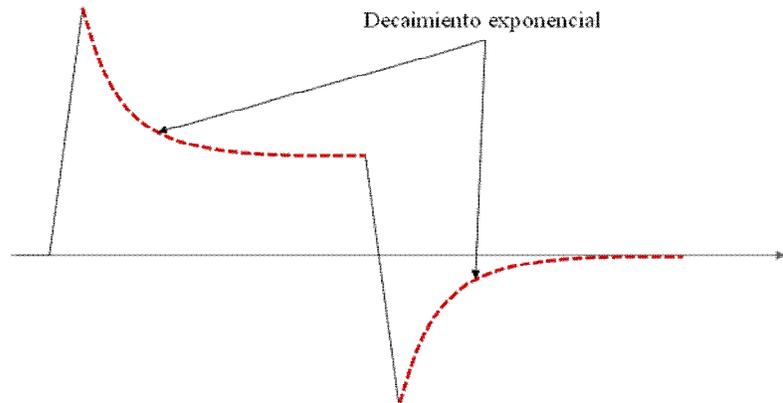


Figura 26: Forma pulso de gradiente de entrada modificado para la cancelacion de corrientes parasitas.

Las dos exponenciales (líneas discontinuas), pueden ser cuidadosamente modificadas en amplitud y en tiempo de decaimiento y así lograr obtener un pulso de salida lo menos deformado posible (Fig. 27).

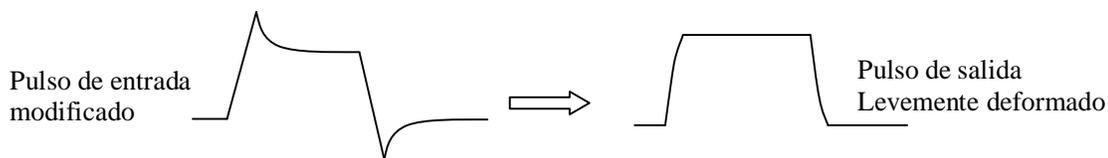


Figura 27: Pulso de gradiente sin ser afectado por las corrientes parasitas.

Para ello se utiliza una secuencia de pulsos como se muestra en la figura 28. El procedimiento consiste en observar una FID después de aplicar un pulso de rf de 90° y compararla con otra FID obtenida a partir de un pulso de 90° antecedido por el pulso de gradiente mencionado anteriormente al cual se le va modificando los parámetros de los dos decaimientos exponenciales. Si el pulso de gradiente se encuentra muy cerca del pulso de rf, la cola que aparece debido a la presencia de las corrientes parasitas afectará en forma visible a la FID. Si se modifican adecuadamente los parámetros de las exponenciales, esa cola se irá acortando y así, el efecto sobre la FID será menos notable.

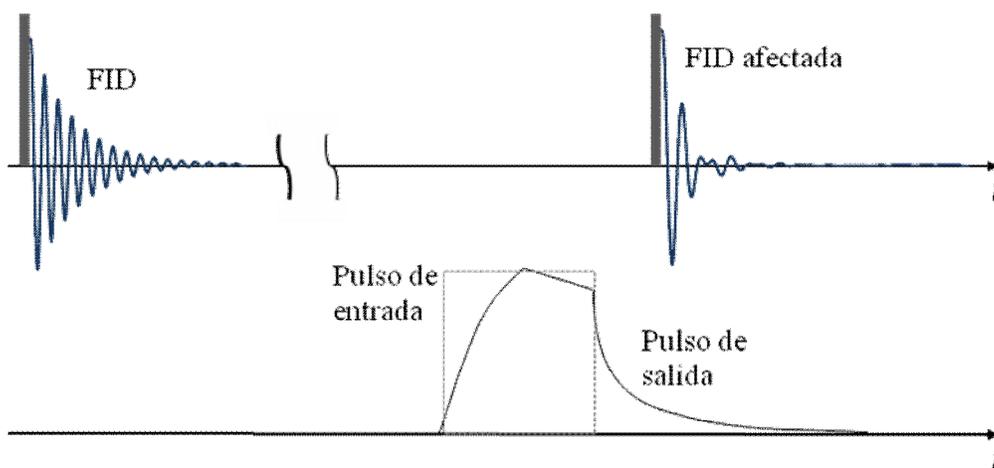


Figura 28: Secuencia de pulsos para ajustar las exponenciales del pulso de gradiente para la cancelación de las corrientes parasitas.

Para lograr esto, se utilizó un generador de ondas Agilent 33220A, capaz de generar ondas o pulsos de forma arbitraria. Mediante una PC conectada a este

generador y con la ayuda de un software se diseñó la forma deseada del pulso de la figura 26.

La forma resultante de los dos pulsos de gradiente luego de haber ajustado las dos exponenciales se muestra en la siguientes figura. Notese que el segundo pulso no tiene el decaimiento exponencial al final, debido a que no es realmente necesario ya a que la señal de eco de espín se encuentra centrado en el pulso de gradiente y lo que pase luego de haber adquirido la señal no afecta a ésta última.

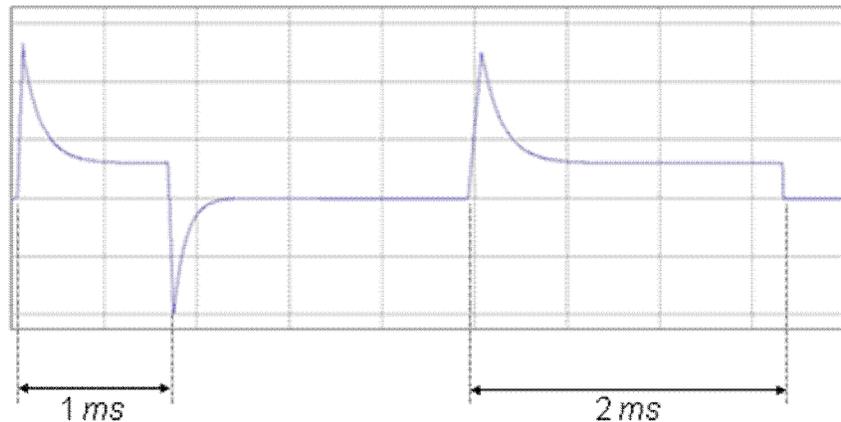


Figura 29: Pulso aplicado por el generador, con sus exponenciales ya ajustadas para la cancelación de las corrientes parásitas generadas en las caras polares del imán.

Imagen 1D pesada por la destrucción de la magnetización

Luego de haber medido la curva de dispersión de la muestra de liposomas, se procedió a obtener la imagen 1D usando el portamuestras d) y aplicando la secuencia de pulsos de la figura 19. La duración del pulso de lock fue de 4 ms, el tiempo de eco TE , de 4 ms y los pulsos de gradientes fueron de 1 ms y 2 ms. En una de las cavidades del portamuestras se introdujo agua dopada mientras que en la otra se introdujo la muestra de liposomas. En la imagen 1D obtenida (Fig. 30), el lóbulo de la derecha corresponde a la muestra de agua y el de la izquierda a la

muestra de liposomas. Como se explicó anteriormente, la amplitud de la señal del agua no cambia mientras se varia la amplitud del pulso de lock (línea continua), ya que en el agua no existen campos locales, mientras que en la muestra de Liposomas (línea discontinua) se puede ver una disminución de la amplitud de ~40% de la señal cuando la magnitud del campo H_1 se reduce de 37.8 kHz a 6.65 kHz.

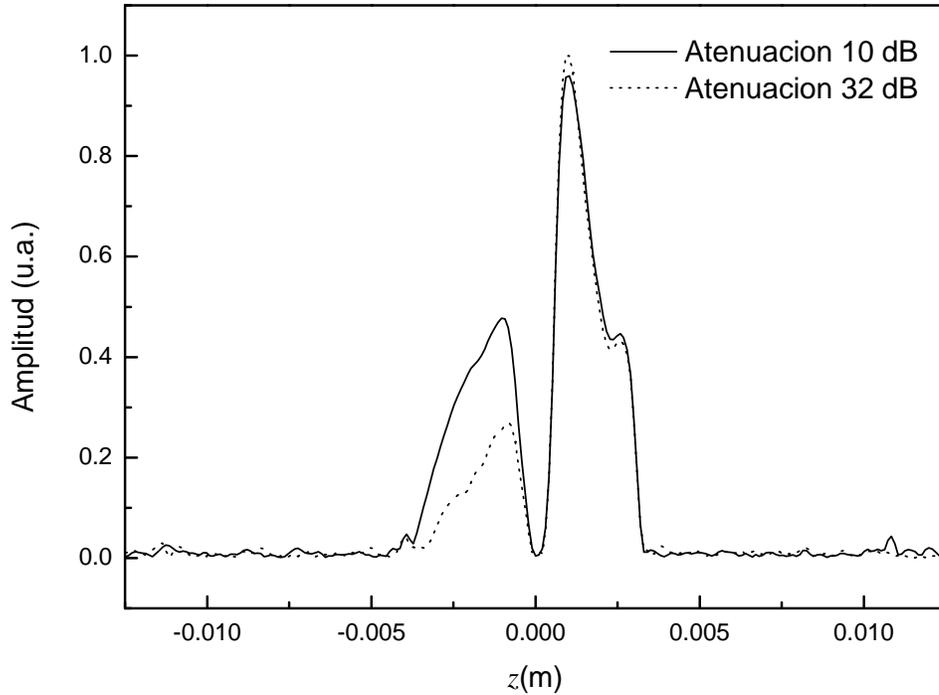


Figura 30: Perfil o imagen 1D obtenida usando la secuencia de pulsos de la Fig. 19. Se usó el portamuestras de la Fig18 (d) y se colocó agua dopada y DMPC. El lóbulo de la izquierda corresponde a la señal de RMN de la muestra de DMPC y el de la derecha a la de la muestra de agua.

En la siguiente figura se compara el perfil teórico de una muestra como la que se uso en este experimento, suponiendo la misma cantidad de muestra en ambas mitades.

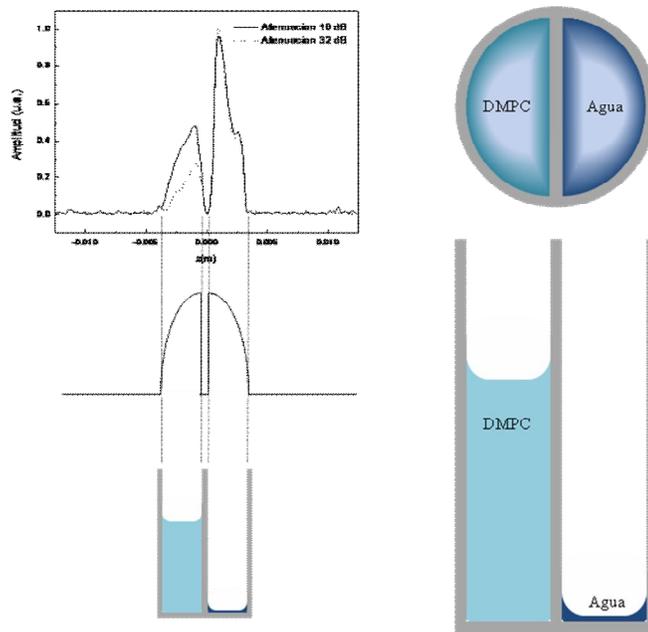


Figura 31: A la izquierda se muestra la comparación del perfil teórico con el experimental. A la derecha se muestra la relación entre las cantidades de agua y DMPC, que fue de aproximadamente 1 de agua en 15 de DMPC y también se muestra como se distribuye el líquido dentro del portamuestras debido a la tensión superficial.

Si lo comparamos con el resultado experimental podemos observar discrepancias. La primera es la diferencia que existe en amplitud entre las dos mitades. Esto se debe a la diferencia en la población de espines entre las dos mitades, ya que en la mitad izquierda se encuentra la muestra de Lípidos y del lado derecho se encuentra el agua dopada. Debido a esta diferencia en la población de espines que existe entre el agua y la muestra de liposomas, se usaron diferentes cantidades de muestra de un lado y el otro de modo de compensar las poblaciones y obtener intensidades similares de señales. Sin embargo, esto no se logró ya que se necesitaba una cantidad mayor de muestra de Lípidos, que no fue posible adquirir debido a los tiempos y costos.

Por otro lado se redujo la cantidad de agua, pero esto también resultó complicado ya que se necesitaba una cantidad demasiado pequeña para su manipulación y para colocarla en forma correcta dentro del portamuestras. La

proporción aproximada entre ambos líquidos en las cavidades del portamuestras se puede ver en la figura 28. Si bien no se logró que las amplitudes de ambos lóbulos sean similares, ésta diferencia en amplitud no afecta el resultado, ya que el objetivo es comparar la amplitud de la señal de cada mitad por separado para dos amplitudes diferentes del pulso de lock.

Finalmente, en el perfil del lóbulo derecho que corresponde a la muestra de agua, se puede observar un "hombro" del lado derecho del lóbulo, esto se atribuye a la forma que toma la pequeña cantidad de agua dentro del portamuestras (ver figura 30) debido a la tensión superficial del líquido. Es decir, la parte de agua en contacto con las paredes del portamuestras se eleva resultando en una forma que se aparta de una mitad de cilindro. En la parte que se encuentran los Lípidos también se produce este efecto sobre las paredes del portamuestras, pero debido a que la cantidad de líquido es mucho mayor, este efecto resulta despreciable.

Conclusión

En el experimento realizado fue posible desarrollar un nuevo método de contraste, aprovechando la existencia de campos locales debido al orden molecular. Se utilizaron portamuestras creados especialmente para esta experiencia, que contenían dos orificios en donde se colocaron agua y una muestra de DMPC. Se intentó igualar la intensidad de señal de ambos para una frecuencia inicial, pero fue imposible debido a la baja densidad de espines de la muestra de DMPC, y la imposibilidad de agregar una mayor cantidad de ella al portamuestras; asimismo se pudo observar un decaimiento de la intensidad de la señal de ~40% cuando la magnitud del campo H_1 se reduce de 37.8 kHz a 6.65 kHz.

No se pudo llevar a cabo la experiencia pensada originalmente, utilizando el cristal líquido 5CB, debido a que el tiempo de relajación transversal es demasiado corto para utilizar la secuencia de pulsos de la figura 19. Sin embargo aun esta dentro de los objetivos poder obtener imágenes con este tipo de material. Dicho objetivo será poder estudiar a través de la IRM el efecto producido por un campo acústico en el orden molecular en sistemas parcialmente desordenados.

Hasta ahora fue posible obtener una imagen en una dimensión, el próximo paso es poder obtener una imagen en dos dimensiones, para lo cual están en proceso de construcción una unidad de gradientes de campo magnético con bobinas que generen gradiente en las tres direcciones espaciales y así obtener imágenes en dos z tres dimensiones.

Referencias

- [1] F. Bloch, W.W. Hansen, M. Packard: Phys. Rev. 69, 127 (1946).
- [2] E.M. Purcell, H.C. Torrey, R.V. Pound: Phys. Rev. 69, 37 (1946).
- [3] Damadian R. Science 1971; 171(976): 1151-1153.
- [4] Lauterbur P. Nature 1973; 242(5394): 190-191.
- [5] Ernst RR Kumar A, Welti D. Journal of Magnetic Resonance 1975; 18: 69.
- [6] Mansfield P. Journal of Physics C: Solid State Phys. 1977; 10: L55-L58.
- [7] J. Perlo, E. Ansaldo, Journal of Magnetic Resonance 2006; 262:270
- [8] Slichter. Principles of Magnetic Resonance. 1978. Springer Verlag Berlin.
- [9] Zhi Pei Liang. Paul C. Lauterbur. Principles of Magnetic Resonance Imaging. 2000. Institute of Electrical and Electronics Engineers, Inc.
- [10] Abragam A. Principles of Nuclear Magnetism. 1961. Oxford University Press.
- [11] Borthakur et al. Three Dimensional $T_{1\rho}$ Weighted MRI at 1.5 Tesla. JMRI 2003;17:730-736.
- [12] Markkola AT, et al. Spin lock and magnetization transfer imaging with application to human breast. Magn. Reson. Med. 1989; 12:25-37.
- [13] Santyr, Henkelman, Bronskill. Spin locking for magnetic resonance imaging with application to human breast. Magn Reson Med 1989; 12:25-37.
- [14] Rizi, Charangundla, Song, et al. Proton $T_{1\rho}$ dispersion imaging of rodent brain at 1.9T J Magn Reson Imaging 1998; 9:1090-1096.
- [15] Lattanzio, Marsahall, Damyanovich. Macromolecule and water magnetization Exchange modeling in articular cartilage. Magn Reson Med 2000; 44:840-851.