

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE FÍSICA DE SÃO CARLOS**

Felipe Pereira Alves

**Difusão molecular via RMN:
uma abordagem estocástica**

São Carlos

2021

Felipe Pereira Alves

**Difusão molecular via RMN:
uma abordagem estocástica**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Graduação em Física do Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Bacharel em Física.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Fernandes Paiva

Versão original

**São Carlos
2021**

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

Alves, Felipe Pereira
Difusão molecular via RMN: uma abordagem estocástica /
Felipe Pereira Alves; orientador Fernando Fernandes Paiva
-- São Carlos, 2021.
36 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (Física Básica) --
Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São
Paulo, 2021.

1. Ressonância magnética nuclear. 2. Difusão. 3. Equação
de Langevin. I. Paiva, Fernando Fernandes, orient. II.
Título.

RESUMO

ALVES, F.P. **Difusão molecular via RMN: uma abordagem estocástica.** 2021. 36p. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Física) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2021.

No presente trabalho, a partir do modelo fenomenológico de Bloch para a magnetização nuclear e com a introdução de um campo magnético gradiente, tratamos o problema de difusão molecular, no regime de difusão normal, por meio da equação de Langevin sem memória. O cálculo foi estendido, ao considerar possíveis efeitos de memória para a difusão anômala, usando uma generalização da equação de Langevin. Em ambos os casos, utilizou-se apenas as propriedades da função característica de variáveis aleatórias gaussianas e a sequência de pulso empregada foi a de gradiente eco (GRE). A abordagem estocástica produz, de forma transparente, o resultado clássico da literatura para a atenuação do sinal de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) no regime de difusão normal, $\langle e^{i\Phi} \rangle_{GRE} = \exp(-2\gamma^2 DG^2 \tau^3 / 3)$, e é consistente com experimentos de imagens de RMN ponderadas em difusão.

Palavras-chave: Ressonância magnética nuclear. Difusão. Equação de Langevin.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	9
2.1	Modelo fenomenológico de Bloch	9
2.2	Sequência de pulsos	11
2.2.1	Gradiente eco	11
3	DIFUSÃO E O MODELO DE LANGEVIN	17
3.1	Difusão normal e anômala	17
3.2	Modelo de Langevin	18
3.2.1	Equação de Langevin sem memória	19
3.2.2	Equação de Langevin com memória	19
4	RESULTADOS	21
4.1	Gradiente de difusão	22
4.2	Equação de Langevin para a variável fase	23
4.3	Atenuação do sinal na sequência de gradiente eco	24
4.3.1	Atenuação do sinal em regime de difusão normal	26
4.3.2	Atenuação do sinal em regime de difusão anômala	28
5	CONCLUSÃO	33
	REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

A precessão e relaxação da magnetização nuclear é, normalmente, descrita pelas equações fenomenológicas de Bloch (1). Em líquidos, por sua vez, as posições das moléculas portadoras de spins nucleares flutuam devido ao Movimento Browniano (MB), o que causa uma atenuação adicional no sinal de Ressonância Magnética Nuclear (RMN). As equações de Bloch, como originalmente propostas, não levam em conta o MB das moléculas. Consequentemente, inúmeras tentativas de incorporá-lo foram feitas. O modelo de Langevin se apresenta como uma alternativa aos dois clássicos tratamentos da literatura de difusão via RMN, realizados por Carr-Purcell (2) e Torrey (3), ao considerar a variável da posição do núcleo como estocástica.

A difusão é um fenômeno comum na natureza. Devido à grande variedade de processos associados a este fenômeno, este termo é amplamente utilizado na literatura científica com imprecisão e ambiguidade (4).^{*} Neste trabalho, o termo “difusão” será utilizado para descrever o fenômeno de autodifusão de moléculas portadoras de spins nucleares, também chamada de autodifusão translacional. A origem do estudo da difusão via RMN pode ser atribuída ao trabalho de Hahn de 1950 (5). Neste artigo, alguns anos depois da descoberta experimental da RMN por Felix Bloch e Edward Purcell em 1946, Hahn percebeu que as flutuações nos campos magnéticos locais, como consequência da difusão das moléculas portadoras de spins nucleares, reduzem a intensidade do sinal de RMN observado devido à defasagem adicional ao T_2 na magnetização transversal.

Sob condições de equilíbrio com um banho térmico, as moléculas contendo spins nucleares realizam um MB devido à energia térmica (6), o que significa que elas executam trajetórias aleatórias, mudando suas posições, sem necessariamente a presença de um gradiente de concentração. Sendo assim, pode ser pensado como um MB na ausência de uma força externa aplicada, de forma que, em média, nenhum deslocamento é observado; no entanto, moléculas que estavam juntas, na mesma vizinhança inicialmente, serão separadas (i.e, dispersas). Num nível macroscópico, este comportamento coletivo, contrastando com o movimento individual microscópico, apresenta grande regularidade e segue leis dinâmicas bem definidas.

A formulação deste processo pode ser feita de modo semelhante aos demais processos de difusão, desde que seja possível estabelecer algum tipo de *marcação* nas moléculas que realizam a autodifusão. Neste trabalho, veremos que gradientes de campos magnéticos fornecem um tipo de *marcação* para os experimentos de difusão via RMN.[†] Por fim, como

^{*} Isto porque, apesar de relacionados e de possuírem a mesma unidade para o coeficiente de difusão (i.e, m^2s^{-1}), os diferentes tipos de difusão possuem explicações físicas distintas.

[†] A RMN, além de ser não invasiva, não afeta a mobilidade das moléculas e nem a interação

o processo estocástico subjacente é a posição do núcleo, após estabelecer a *marcação*, um tratamento direto para o problema de difusão e, conseqüentemente, atenuação do sinal, pode ser feito usando a equação de Langevin.

Esse trabalho está organizado da seguinte forma: na seção 2, o modelo fenomenológico de Bloch é brevemente descrito, apresentando as principais motivações para as suas equações; em seguida, a sequência de pulso de gradiente eco é analisada qualitativamente e quantitativamente, apresentando o resultado clássico da literatura para a atenuação do sinal de RMN devido à difusão; na seção 3, as características de difusão normal e anômala são discutidas; em seguida, o modelo de Langevin e os dois casos, sem e com memória, são apresentados. Na seção 4, os principais resultados do trabalho são obtidos, em especial, a introdução do gradiente e a atenuação sinal de RMN devido à difusão, em regimes de difusão normal e anômala, através das equações de Langevin.

entre elas. Esta condição é necessária para uma medição precisa do coeficiente de difusão, por exemplo. Outra forma de analisar a dinâmica molecular, através da RMN, é através de dados de relaxação. No entanto, exige-se conhecimentos particulares de cada sistema, o que não acontece com os gradientes (4).

2 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

2.1 Modelo fenomenológico de Bloch

Felix Bloch (1), em 1946, propôs um conjunto de equações simples, derivadas de argumentos fenomenológicos, para a descrição das propriedades magnéticas de um *ensemble* de núcleos portadores de spin nuclear e submetidos a campos magnéticos. Os argumentos utilizados para obter estas equações são descritos a seguir (7).

1. Em um campo magnético externo homogêneo arbitrário, \mathbf{B} , a equação de movimento da magnetização nuclear, \mathbf{M} , de um *ensemble* de spins livres não interagentes isocromatas (em fase) é dada por*

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma \mathbf{M} \times \mathbf{B}. \quad (2.1)$$

Em que $\gamma = \mu/I\hbar$ é a razão giromagnética do núcleo de interesse, que possui momento de dipolo magnético μ e spin nuclear I .[†] A relação acima descreve um movimento de precessão permanente da magnetização \mathbf{M} em torno do campo \mathbf{B} para um sistema isolado, quando visto no referencial do laboratório. A magnitude da frequência de precessão livre, para um campo \mathbf{B} de magnitude B , é dada pela relação de Larmor.

$$\omega_L = \gamma B \quad (2.2)$$

No entanto, na prática, o sistema de interesse não está isolado e ocorre troca de energia dos spins com o meio externo e com os seus vizinhos. Estas duas interações - que ocorrem simultaneamente e, em geral, independentemente (8) - são responsáveis pelo fenômeno de relaxação transversal e longitudinal. Bloch as formulou a partir dos seguintes argumentos.

2. Em um sistema de spins nucleares sujeito à um campo estático polarizado $B_z = B_0$, obtém-se uma magnetização de equilíbrio térmico $M_z = M_0$, dado pela Lei de Curie. Se, por algum mecanismo, o sistema for perturbado, por exemplo, pela aplicação de um pulso oscilatório de radiofrequência (RF), $B_1(t)$, perpendicular ao campo polarizado e com frequência ω na condição de ressonância $\omega = \omega_L$, a magnetização possuirá uma componente perpendicular ao campo aplicado B_0 e ocorrerá um processo de relaxação

* Na abordagem semiclássica, a magnetização é uma quantidade vetorial. Este tipo de descrição é comumente empregada na RMN e será suficiente para o propósito deste trabalho. Ademais, várias características da RMN, em especial para $I > 1/2$, não são explicadas completamente por este modelo, exigindo o formalismo da Mecânica Quântica.

† De agora em diante, caso não seja feita nenhuma distinção, o termo "spin nuclear" será referenciado como sinônimo de "spin".

transversal após o campo RF ser desligado. As contribuições para esta relaxação advêm de interações com campos intermoleculares locais, que geram uma faixa de diferentes frequências de precessão, resultando em algo conhecido como defasagem. Este processo ocasiona uma redução progressiva das componentes M_x e M_y da magnetização e é descrito pelas seguintes equações.

$$\frac{dM_{x,y}}{dt} = -\frac{M_{x,y}}{T_2} \quad (2.3)$$

Com solução dada por

$$M_{x,y}(t) = M_{x,y}(0) \exp(-t/T_2). \quad (2.4)$$

Em que T_2 é o tempo de relaxação transversal ou spin-spin. Este processo, no referencial do laboratório, é simultâneo à precessão da magnetização em torno do campo estático B_0 . Como consequência, Bloch (1) mostrou que um sinal nuclear induzido, espontâneo e observável deveria ser obtido imediatamente após o pulso RF ser desligado, sendo facilmente detectável por uma bobina colocada no plano transversal. Este sinal medido é denominado decaimento de indução livre (FID, do inglês *free induction decay*), pois decai exponencialmente com o tempo. Este decaimento está vinculado com a perda de fase (defasagem devido à T_2) durante a dinâmica de precessão dos núcleos no *ensemble*.[‡]

3. Simultaneamente ao caso transversal, a componente longitudinal da magnetização tende a recuperar o seu valor de equilíbrio $M_z = M_0$. Fisicamente, este processo ocorre devido às interações do núcleo com o meio (rede), e sua formulação pode ser descrita, em geral, com uma boa acurácia pela equação.

$$\frac{dM_z}{dt} = -\frac{M_z - M_0}{T_1} \quad (2.5)$$

Com solução dada por

$$M_z(t) = M_z(0) \exp(-t/T_1) + M_0 (1 - \exp(-t/T_1)). \quad (2.6)$$

Em que T_1 é chamado de tempo de relaxação longitudinal ou spin-rede. Os parâmetros T_1 e T_2 apresentam valores constantes - e finitos - para um dado spin I e o meio em que este se encontra, variando na faixa de microsegundos-horas.

[‡] Na prática, existe uma defasagem adicional (T_2') ao T_2 , determinada pela inhomogeneidade de B_0 através da amostra. Vale destacar que a perda de fase devido à T_2' é recuperável com a aplicação de um sequência de pulso apropriada. Já a defasagem intrínseca devido a T_2 não é recuperável, estando relacionada com campos locais aleatórios e dependentes do tempo (9). A composição de T_2 e T_2' fornece o T_2^* .

4. Por último, assume-se que os fenômenos de precessão e relaxação ocorrem de forma independentes (7,8), resultando na equação fenomenológica de Bloch (1).

$$\underbrace{\frac{d\mathbf{M}(t)}{dt}}_{\text{evolução temporal da magnetização}} = \underbrace{\gamma\mathbf{M} \times \mathbf{B}}_{\text{precessão livre de spins não-interagentes isocromatas}} - \underbrace{\frac{1}{T_1}(M_z - M_0)\hat{\mathbf{z}}}_{\text{relaxação longitudinal}} - \underbrace{\frac{1}{T_2}(M_x\hat{\mathbf{x}} + M_y\hat{\mathbf{y}})}_{\text{relaxação transversal}} \quad (2.7)$$

Os versores $\hat{\mathbf{x}}$, $\hat{\mathbf{y}}$ e $\hat{\mathbf{z}}$ são os usuais cartesianos no referencial do laboratório.

Este modelo tem fornecido, ao menos para líquidos, resultados qualitativos corretos para o fenômeno. No entanto, alguns critérios devem ser satisfeitos para a sua validade (7,8), entre eles, é que a magnitude do campo externo deve ser grande comparada com os pulsos de RF ($B_0 \gg B_1$). Por fim, dependendo do sistema a ser estudado, novos termos devem ser adicionados ou modificados na equação (2.7).

2.2 Sequência de pulsos

A manipulação dos spins é central para RMN e suas inúmeras aplicações. Por uma ampla variedade de mecanismos é possível excitar as amostras, colocadas no magneto, ao aplicar pulsos de campo magnético e gradientes de campo magnético pré-estabelecidos em um protocolo ou também chamado diagrama de sequência de pulsos (9).

Um diagrama de sequência de pulsos é um esquema do tempo de instruções enviadas para o gerador de pulsos e aos amplificadores de gradientes acerca dos seguintes parâmetros: pulsos de campo magnético e gradientes de campo magnético aplicados. Cada sequência possui uma configuração destes parâmetros e a variação destes permite obter diferentes informações da amostra. O diagrama, em geral, é composto por linhas paralelas que representam os parâmetros utilizados. A inclusão de uma linha para um gradiente de difusão torna a sequência sensível à difusão molecular. O objetivo dos gradientes é *marcar* espacialmente os spins nucleares presentes nas moléculas.

Existem dois tipos fundamentais de sequência de pulsos: spin eco (SE, do inglês *spin echo*) e gradiente eco (GRE, do inglês *gradiente echo*). A depender do objetivo do experimento, opta-se por uma das duas, ou modificações delas. O método conceitual mais simples de verificar a difusão molecular translacional é com o emprego da sequência de gradiente eco, sendo esta a adotada neste trabalho.[§]

2.2.1 Gradiente eco

A atenuação do sinal depende tanto da sequência de pulsos empregada quanto de características da amostra (9). Neste trabalho, utilizaremos uma versão simplificada

[§] Os aspectos experimentais das sequências de pulsos são essenciais para o estudo da difusão dos spins, no entanto, estão além dos objetivos deste trabalho.

da sequência de gradiente eco, em que será apresentada apenas a linha do gradiente de difusão, suficiente para a interpretação dos nossos resultados (figura 1).[¶] Uma descrição qualitativa do fenômeno da figura 1 é feita a seguir.

Na presença de um campo estático $B_0\hat{z}$, presente em todo o experimento, gera-se a magnetização longitudinal de equilíbrio $M_0\hat{z}$. Inicialmente, o sistema é perturbado com a aplicação de um pulso de $\pi/2$ ^{||} - em um eixo perpendicular ao eixo- z , por exemplo no eixo- x - que é responsável pela formação da magnetização transversal no eixo- y (*ensemble* de spins em fase). O tempo $t = 0$ é estabelecido imediatamente depois do pulso $\pi/2$ ser aplicado; após o seu desligamento, o sinal FID é gerado. Posteriormente a formação do FID, para a linha do gradiente de difusão na sequência de gradiente eco, pode-se classificar três intervalos subsequentes de tempos distintos: 1) codificação, 2) intervalo de difusão e 3) decodificação.

1) Em seguida ao pulso $\pi/2$, um campo gradiente de amplitude G constante ao longo da amostra^{**} é aplicado, durante um tempo δ . Assumimos que o centro do gradiente coincide com o centro da amostra ($z = 0$). A aplicação do gradiente produz uma mudança de fase quase instantânea, dependendo da posição de cada núcleo na direção do campo gradiente naquele momento. Assim, o gradiente é responsável pela *marcação* espacial dos spins (codificação).

2) Após a *marcação* imposta pelos gradientes nos spins, estes podem difundir em um intervalo de tempo denotado por Δ (intervalo de difusão), que consiste no intervalo que separa o início dos campos gradientes. Este período é responsável pela evolução da fase dos spins.

3) Seguindo o período de difusão, um segundo gradiente de amplitude G é aplicado com polaridade oposta ao primeiro (gradiente bipolar retangular). Para o caso em que os spins não realizam nenhuma translação ao longo do eixo- z durante o tempo Δ (ou tenham retornado para a sua posição do tempo da aplicação do primeiro gradiente) os efeitos do primeiro gradiente serão completamente compensados pelo segundo gradiente e toda a magnetização transversal retornará para um estado coerente (recuperação da linha azul no primeiro diagrama da figura 1). No entanto, na presença de difusão, esta recuperação de fase é apenas parcial, gerando um decaimento adicional ao T_2 no sinal, denotado por E (linha vermelha no primeiro diagrama da figura 1).

Faremos agora uma descrição qualitativa para a atenuação do sinal. Na ausência

[¶] Na figura 1, representamos os spins em um referencial girante na frequência de ressonância ω_0 , ou seja, o movimento de precessão advém exclusivamente do campo gradiente.

^{||} Campo magnético, aplicado na forma de pulsos, pode ter o seu tempo de duração negligenciado no nosso tratamento.

^{**} Um gradiente constante (homogêneo espacialmente) implica em campo magnético inhomogêneo, que possui variação linear ao longo da direção em que se deseja medir a difusão. Neste trabalho, escolhemos o eixo- z como direção.

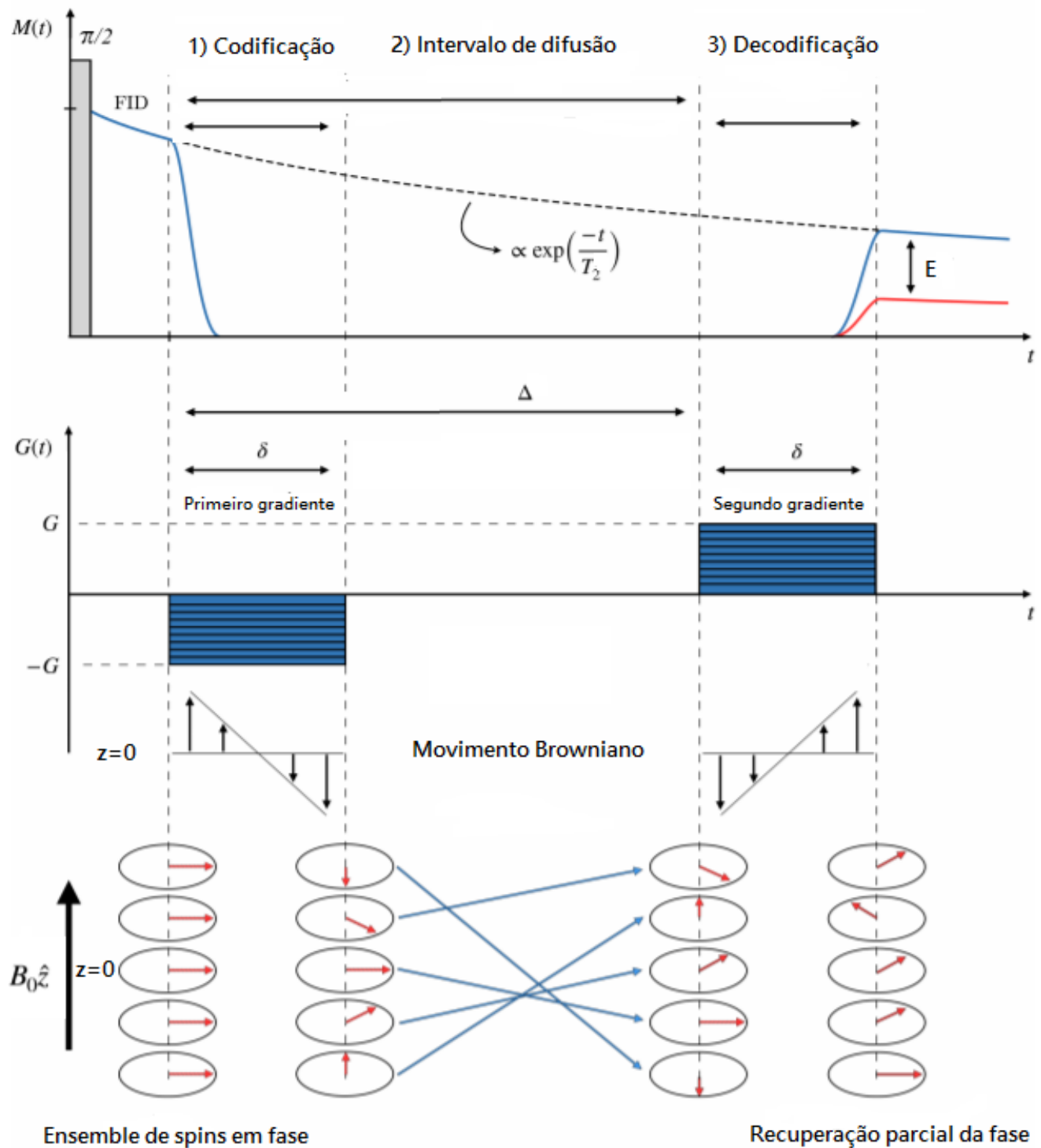


Figura 1 – Sequência de gradiente eco simplificada para o estudo da difusão. O primeiro diagrama ilustra o sinal FID após a aplicação do pulso $\pi/2$ sem (linha azul) e com (linha vermelha) a presença de um par de gradientes de polaridade oposta ($-G$ e $+G$) aplicados durante o período de codificação e decodificação, representados no segundo diagrama. O terceiro diagrama ilustra: o efeito da defasagem da magnetização transversal (representada por 5 spins, mas, na verdade, temos um *ensemble*) gerado pelo primeiro gradiente; a evolução da fase dos spins devido ao MB durante o período Δ ; e, por fim, após a aplicação do segundo gradiente, ocorre a recuperação parcial da fase dos spins, responsável pela perda adicional ao T_2 de sinal, denotada por E .

Fonte: Adaptada de CHENCAREK (10).

de difusão e/ou na ausência de gradientes de difusão, o sinal medido em um tempo $t = 2\tau$ (figura 2) possui contribuição apenas da relaxação (Eq. 2.4) e é expressa por^{††}

$$S(2\tau)_{G=0} = S(0) \exp\left(-\frac{2\tau}{T_2}\right). \quad (2.8)$$

Em que τ representa o tempo transcorrido da metade da sequência e $S(0)$ é o sinal sem atenuação devido à relaxação - i.e, o sinal que seria observado imediatamente após o pulso $\pi/2$.^{‡‡} Na presença de difusão e gradientes de difusão, o sinal medido possui contribuições devido à relaxação e à difusão, sendo dada por

$$S(2\tau) = S(0) \underbrace{\exp\left(-\frac{2\tau}{T_2}\right)}_{\text{atenuação devido à relaxação transversal } T_2} \underbrace{f(\delta, G, \Delta)}_{\text{atenuação devido à difusão}}. \quad (2.9)$$

Sendo $f(\delta, G, \Delta)$ uma função que representa a atenuação devido à difusão para um dada sequência de pulsos e configurações de gradiente, obtida variando-se os argumentos de f (δ , G e Δ). Dividindo a eq. (2.8) pela eq. (2.9), normaliza-se a contribuição da relaxação para a atenuação E , restando apenas a contribuição devido à difusão.

$$E = \frac{S(2\tau)}{S(2\tau)_{G=0}} = f(\delta, G, \Delta) \quad (2.10)$$

O objetivo do trabalho é calcular esta atenuação E , em regimes de difusão, para a sequência de gradiente eco, e com a aplicação do gradiente bipolar retangular, através do modelo de Langevin. O resultado da literatura, no regime de difusão normal e com $\delta = \Delta = \tau$, é dado por (5).

$$E = \exp\left(-2\gamma^2 DG^2\tau^3/3\right), \quad t = 2\tau \quad (2.11)$$

^{††} Assumimos aqui que o sinal observado é originado apenas de uma única espécie, i.e, o sinal observado resulta de apenas uma população de spins com um tempo de relaxação único.

^{‡‡} O valor de $S(0)$ depende da quantidade de magnetização longitudinal, ao longo do eixo do campo estático B_0 , disponível no início do experimento.

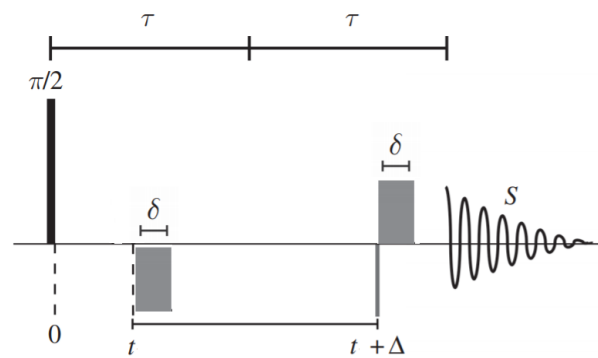


Figura 2 – Sequência de gradiente eco simplificada para o estudo da difusão. Aqui, verificamos a formação do sinal em $t = 2\tau$, sendo este o tempo necessário para que ocorra a formação do “eco”, i.e, a refocalização dos spins e, conseqüentemente, formação sinal. Na sequência de gradiente eco, este processo é alcançado através de um gradiente de leitura, aplicado durante a aquisição do sinal (não mostrado na figura).

Fonte: PRICE (4).

3 DIFUSÃO E O MODELO DE LANGEVIN

3.1 Difusão normal e anômala

A dependência linear no crescimento temporal da variância ou, de forma equivalente, do deslocamento quadrático médio (MSD, do inglês *Mean Squared Displacement*),

$$\langle x^2(t) \rangle \propto t, \quad (3.1)$$

é uma característica do movimento browniano e descreve processos de difusão normal. Como tal, é uma consequência direta do teorema do limite central (CLT, do inglês *Central Limit Theorem*) e da natureza markoviana do processo estocástico (11). A lei de escala, $\langle x^2(t) \rangle \propto t$, para o MSD é característico da equação de difusão normal, porém é obtido também assintoticamente em muitos outros casos, como consequência direta do CLT.

Satisfeitas as condições do CLT, então o MSD será da forma $\langle x^2(t) \rangle \propto t$ no limite $t \rightarrow \infty$,* assim como na equação de difusão normal, independente do padrão do movimento. Por este motivo, a equação de difusão é um modelo tão recorrente em várias áreas. Não obstante, as condições de validade do CLT encontram dificuldades em aplicações para sistemas reais, como em meios confinados (*in vivo*, meios porosos, entre outros) (12), em que as exigências do CLT são difíceis de serem válidas. Sendo assim, embora seja razoável esperar que qualquer processo de difusão comporte-se eventualmente como um processo de difusão normal no limite de $t \rightarrow \infty$, pode ser que o regime transiente para essa situação seja enorme, muito maior que a escala de tempo de interesse do problema em específico. Quando essa situação ocorre, alternativas para a difusão normal são necessárias.

Em diversos meios complexos, as partículas frequentemente exibem comportamentos com uma dinâmica “anômala”, que difere significativamente da teoria de difusão normal (12). Uma possível explicação para o surgimento deste comportamento é a inclusão de efeitos de memória no MB normal, que destrói seu caráter markoviano, e será a adotada neste trabalho. Pelas características da RMN, entre elas, o fato de ser não-invasiva, esta técnica tem sido largamente usada para o estudo destes meios. Especificamente, um processo de difusão exhibe um comportamento anômalo se o MSD correspondente apresenta, pelos menos durante uma escala de tempo significativa do processo, uma lei de potência

* Na prática, o limite é tomado para tempos muito maiores que o tempo característico do problema.

com o seguinte comportamento[†]

$$\langle x^2(t) \rangle \propto t^\eta. \quad (3.2)$$

Sob essa classificação, quando $\eta > 1$, temos um processo superdifusivo; $\eta < 1$, um processo subdifusivo; $\eta = 1$, uma difusão normal. O comportamento de difusão anômala está presente em muitos processos físicos, físico-químicos, biológicos e industriais (12).

3.2 Modelo de Langevin

Para a descrição da evolução temporal de um marcador de massa m em contato com um banho térmico de temperatura T , nós consideraremos um modelo fenomenológico baseado numa generalização linear da equação de Langevin (GLE) que se lê como a lei de Newton:

$$m\ddot{X}(t) = F_E(t) + F_S(t) + F(t). \quad (3.3)$$

Aqui, $X = X(t)$ é o deslocamento da partícula ao longo de uma coordenada e $\dot{X}(t) = v(t)$ se refere a velocidade. O lado direito da eq. (3.3) expressa o balanço de forças que age no marcador:

(i) $F_E(t)$ é a força externa, que pode representar, por exemplo, campos magnéticos, elétricos, força Hookean, etc. Neste trabalho, o sistema é considerado isolado, tal que $F_E(t) = 0$.

(ii) $F_S(t)$ é a força generalizada de Stokes, com uma fricção dada por um kernel de memória $\gamma_\alpha(t)$, e representa as propriedades viscoelásticas do meio XX:

$$F_S(t) = - \int_{-\infty}^t \gamma_\alpha(t-t') \dot{X}(t') dt'. \quad (3.4)$$

Para a interpretação de trajetórias experimentais, fixa-se o tempo inicial como $t = 0$, de forma que o princípio de causalidade permite *cortar* as integrais abaixo de 0 na eq. (3.4) XX. Como consequência, e devido a linearidade da GLE, as técnicas de transformadas de Laplace padrão podem ser empregadas para um solução formal do problema.

(iii) $F(t)$ é a força termal que flutua rapidamente (ruído), sendo resultado das colisões moleculares. Esta é a força residual exercida pelas moléculas vizinhas - ou banho térmico - quando a força friccional $F_S(t)$ é subtraída.

[†] No caso ideal, em que a lei de potência estende-se para tempos arbitrariamente grandes, o processo de movimento é classificado como *puramente anômalo*. Se a escala, no entanto, encerra-se para um tempo experimental mensurável, classifica-se o processo como “*enhanced diffusion*”. Embora a palavra *anômala* seja também frequentemente utilizada, de forma inadequada, nesses casos (13).

No caso de ruído interno XX, o kernel da memória, $\gamma(t)$, está relacionado à função de correlação do ruído, $F(t)$, via segundo teorema de flutuação-dissipação

$$\langle F(t)F(t') \rangle = K_B T \gamma_\alpha(t), \quad (3.5)$$

onde T é a temperatura absoluta e k_B é o Boltzmann constante. Neste caso, o ruído e a dissipação possuem a mesma origem e o sistema alcançará o estado de equilíbrio, o que não ocorre para o caso de ruído externo XX.

Outras forças podem ser adicionadas na eq. (3.3) XX, a depender do sistema a ser analisado. No entanto, a eq. (3.3) descreve a dinâmica de uma grande classe de problemas, a depender da modelagem matemática da força $F_S(t)$. No que se segue, consideraremos um kernel de memória que decai lentamente com uma lei de potência,

$$\gamma(t) = \frac{\gamma_\alpha}{\Gamma(1-\alpha)} t^{-\alpha}. \quad (3.6)$$

com um coeficiente de arrasto fracionário γ_α e um expoente de escala α ; e $\Gamma(z)$ a função complexa gamma.

3.2.1 Equação de Langevin sem memória

O caso mais simples consiste na equação de Langevin sem memória. Esta condição é obtida quando o kernel da memória, $\gamma_\alpha(t)$, decai mais rapidamente do que outra escala dinâmica de tempo relevante no sistema, de modo que o kernel na eq. (3.4) pode ser aproximado por uma função delta

$$F_S(t) = 2\gamma\delta(t-t') \quad (3.7)$$

O caso mais simples consiste na equação de Langevin sem memória, que se baseia em modelar as flutuações térmicas $F(t)$ por um ruído gaussiano com correlação do tipo δ .[‡] Quando a força térmica é gaussiana, sua distribuição é totalmente caracterizada por sua média e sua covariância, esta relacionada com a parte de fricção através do teorema de flutuação-dissipação (16):

$$m\ddot{X}(t) = -\zeta\dot{X}(t) + F(t), \quad t \geq 0. \quad (3.8)$$

3.2.2 Equação de Langevin com memória

$$\begin{aligned} \langle F(t) \rangle &= 0 \\ \langle F(t)F(t') \rangle &= KTK_\alpha(t-t') \end{aligned} \quad (3.9)$$

[‡] Aqui, δ não representa o tempo de duração do campo gradiente.

Assim, a equação de Langevin para o caso com memória é dada por

$$m\ddot{X}(t) = -m \int_0^t K_\alpha(t-t')dt' + F(t), \quad t \geq 0. \quad (3.10)$$

Em que $F(t)$ obedece a eq. (3.9). O caso de difusão normal é recuperado para $\alpha = 1$.

4 RESULTADOS

O nosso ponto de partida é a equação de Bloch (2.7), que oferece uma descrição clássica para a evolução da magnetização nuclear $\mathbf{M}(t)$, escrita no referencial do laboratório.

$$\frac{d\mathbf{M}(t)}{dt} = \gamma\mathbf{M} \times \mathbf{B} - \frac{1}{T_1}(M_z - M_0)\hat{\mathbf{z}} - \frac{1}{T_2}(M_x\hat{\mathbf{x}} + M_y\hat{\mathbf{y}}) \quad (4.1)$$

Sobre a influência de um campo externo, composto inicialmente pelo campo estático B_0 , soma-se um pulso B_1 aplicado ao longo do eixo- x , por exemplo, para a geração da magnetização transversal. O campo externo é, então, da forma

$$\mathbf{B}(t) = B_0\hat{\mathbf{z}} + B_1(t)\hat{\mathbf{i}}. \quad (4.2)$$

O processo de relaxação ocorre quando o campo $\mathbf{B}_1(t)$ é anulado, $\mathbf{B}_1(t) = 0$. A equação (4.1) se torna, então,

$$\frac{d\mathbf{M}(t)}{dt} = \gamma B_0(M_y\hat{\mathbf{x}} - M_x\hat{\mathbf{y}}) + \frac{1}{T_1}(M_0 - M_z)\hat{\mathbf{z}} - \frac{1}{T_2}(M_x\hat{\mathbf{x}} + M_y\hat{\mathbf{y}}). \quad (4.3)$$

Claramente as componentes transversais e longitudinal (M_x, M_y) e M_z , respectivamente, se desacoplam na ausência de $\mathbf{B}_1(t)$. Como estamos interessados em analisar o sinal de RMN, podemos representar as componentes transversais na seguinte forma complexa $M_\perp(t) = M_x(t) + iM_y(t)$. Obtemos, assim

$$\frac{dM_\perp}{dt} = \dot{M}_\perp = (-i\gamma B_0 - 1/T_2)M_\perp. \quad (4.4)$$

Cuja solução é dada por

$$M_\perp(t) = M_\perp(0) \exp(-i\omega_0 t) \exp(-t/T_2). \quad (4.5)$$

Na eq. (4.5), o termo $M_\perp(0)$ representa a magnetização transversal inicial; o $\omega_0 = \gamma B_0$, o módulo da frequência de precessão livre de Larmor na presença de B_0 ; enquanto $1/T_2$ representa a taxa de decaimento do FID (fig. 1). A solução dada pela eq. (4.5) para M_\perp possui apenas dependência temporal e fornece a relação para o sinal da eq. (2.8), quando vista de um referencial girante com frequência ω_0 . No entanto, na presença de difusão, ocorrerá flutuações nos campos magnéticos locais e, como consequência, os spins terão uma atenuação adicional ao T_2 . Fica evidente, assim, que o modelo originalmente proposto por Bloch (eq. 2.7) não considera efeitos de difusão. Portanto, para o estudo da difusão, é necessário inicialmente estabelecer alguma distinção para os spins.

4.1 Gradiente de difusão

Por conseguinte, neste trabalho, para estabelecer uma distinção, introduziremos um gradiente de difusão $\mathbf{G}(t) = \vec{\nabla} B_G(\mathbf{r}, t)$, responsável por uma *marcação* espacial dos spins. Na prática (7, 8), tem-se geralmente a condição $|\mathbf{G}(t)| \ll |B_0|\hat{\mathbf{z}}$, de forma que as componentes do campo magnético gradiente perpendiculares à direção definida pelo campo externo podem ser desconsideradas na descrição.* O vetor $\mathbf{G}(t)$ resultante, após esta consideração, é dado por

$$\begin{aligned} \mathbf{G}(t) &= \vec{\nabla} B_G^z(\mathbf{r}, t) \\ &= \hat{\mathbf{x}} \frac{\partial}{\partial x} B_G^z + \hat{\mathbf{y}} \frac{\partial}{\partial y} B_G^z + \hat{\mathbf{z}} \frac{\partial}{\partial z} B_G^z \\ &\equiv G_x(t)\hat{\mathbf{x}} + G_y(t)\hat{\mathbf{y}} + G_z(t)\hat{\mathbf{z}}. \end{aligned} \quad (4.6)$$

Em que $B_G^z(\mathbf{r}, t)$ é a componente do campo magnético gradiente paralela ao eixo $\hat{\mathbf{z}}$, definido por B_0 . De forma que, a partir da eq. (4.6), durante a aplicação do gradiente, o campo externo assume a forma

$$\begin{aligned} B_z(\mathbf{r}, t) &= B_0 + B_G^z(\mathbf{r}, t) \\ &= B_0 + \mathbf{G}(t) \cdot \mathbf{r}. \end{aligned} \quad (4.7)$$

A eq. (4.7) possui duas contribuições: a primeira, B_0 , um campo magnético estático forte, responsável por induzir a magnetização de equilíbrio; a segunda, $\mathbf{G}(t) \cdot \mathbf{r}$, um campo magnético fraco inhomogêneo espacialmente, responsável pela codificação dos spins. A primeira afeta todos os núcleos da mesma maneira - frequência de precessão $\omega_0 = \gamma B_0$; a segunda é necessária para distinguir a precessão do núcleo a partir da sua posição, com frequência de precessão dada por $\omega_G(\mathbf{r}, t) = \gamma B_G^z(\mathbf{r}, t)$. Como consequência, na presença de um campo magnético inhomogêneo, os spins adquirem uma fase, $\Phi(\mathbf{r}, t)$, em um referencial girante com frequência de Larmor ω_0 , expressa por

$$\begin{aligned} \Phi(\mathbf{r}, t) &= \int_0^t \omega_G(\mathbf{r}, t') dt' \\ &= \gamma \int_0^t \mathbf{G}(t') \cdot \mathbf{r} dt'. \end{aligned} \quad (4.8)$$

Com fase inicial $\Phi(\mathbf{r}, 0) = 0$, que expressa a condição de spins isocromatas (em fase) logo após o pulso de $\pi/2$. A equação (4.8), no entanto, apesar de fornecer a distinção espacial necessária para o estudo da difusão, não considera o MB das moléculas, que

* Na teoria, para que as equações de Maxwell sejam satisfeitas, $\vec{\nabla} \cdot \mathbf{B} = 0$ e $\vec{\nabla} \times \mathbf{B} = 0$, estas componentes devem existir. No entanto, na prática, G é da ordem de dezenas de mT/m , enquanto B_0 , da ordem de T . Assim, elas podem ser ignoradas.

provoca flutuações na posição \mathbf{r} do núcleo. Precisamos, assim, definir uma abordagem para a posição do núcleo que difunde.

4.2 Equação de Langevin para a variável fase

O modelo de Langevin surge, então, quando a posição do núcleo é tratada como um processo estocástico $\mathbf{r}(t)$. Assim, na eq. (4.8), cada núcleo agora adquire uma fase aleatória adicional $\Phi(\mathbf{r}, t)$, que é obtida integrando a frequência de precessão, dependente da posição (imposta pelo gradiente), ao longo da trajetória aleatória $\mathbf{r}(t)$ realizada pelo núcleo.

$$\begin{aligned}\Phi(\mathbf{r}(t), t) &= \int_0^t \omega_G(\mathbf{r}(t'), t') dt' \\ &= \gamma \int_0^t \mathbf{G}(t') \cdot \mathbf{r}(t') dt'\end{aligned}\tag{4.9}$$

Em que a variável aleatória $\Phi(\mathbf{r}(t), t)$ é um funcional do processo estocástico $\mathbf{r}(t)$, que será, por sua vez, modelada pelas eqs. (3.8) e (3.10) de Langevin. A eq. (4.9) pode ser resolvida utilizando integração por partes.

$$\Phi(\mathbf{r}(t), t) = \gamma \mathbf{r}(t) \int_0^t \mathbf{G}(t') dt' - \gamma \int_0^t \dot{\mathbf{r}}(t_1) \left[\int_0^{t_1} \mathbf{G}(t') dt' \right] dt_1\tag{4.10}$$

O primeiro termo da eq. (4.10) é nulo, uma vez que $\int_0^t \mathbf{G}(t') dt' = 0$, quando integrada no experimento completo. Isto representa a condição de refasagem do gradiente na sequência de pulso (fig. 1).[†] A variável t_1 é muda e representa o período de integração do gradiente. Logo, ficamos com

$$\Phi(\mathbf{r}(t), t) = -\gamma \int_0^t \dot{\mathbf{r}}(t_1) \left[\int_0^{t_1} \mathbf{G}(t') dt' \right] dt_1.\tag{4.11}$$

Sendo assim, cada núcleo contribui para a atenuação da magnetização transversal pelo fator $\exp(i\Phi)$, convenientemente escrita no plano complexo. A maioria dos experimentos de RMN são realizados com uma grande quantidade de spins nucleares (da ordem do número de Avogadro, $\sim 10^{23}$), cuja superposição coerente forma o sinal medido. A abordagem teórica para este problema é baseada inteiramente no tratamento médio desta superposição (12). Sendo assim, a contribuição da difusão para o sinal macroscópico pode ser obtida pela média do funcional $\exp(i\Phi)$, sob todos os núcleos do *ensemble*. Uma vez que o número de núcleos é muito grande, pode-se substituir pela média sob todas as realizações da variável aleatória $\mathbf{r}(t)$: $\langle e^{i\Phi} \rangle$.

[†] Este fato só acontece quando desconsideramos qualquer gradiente de fundo adicional. Caso contrário, haverá uma componente não nula. Neste trabalho, não consideraremos gradiente de fundo.

Em outras palavras, a atenuação do sinal devido à difusão possui a forma da função característica da variável aleatória Φ . Na solução da eq. (4.5) para a magnetização transversal, adiciona-se um termo novo, responsável pela atenuação adicional ao T_2 , caso haja difusão. A partir da eq. (2.9), vista de um referencial girante na frequência livre de Larmor ω_0 , obtemos

$$\begin{aligned} M_{\perp}(\mathbf{r}(t), t) &= M_{\perp}(0) \exp(-t/T_2) \left\langle \exp \left[-i\gamma \int_0^t \dot{\mathbf{r}}(t_1) \int_0^{t_1} \mathbf{G}(t') dt' dt_1 \right] \right\rangle \\ &= M_{\perp}(0) \exp(-t/T_2) \langle \exp(i\Phi) \rangle. \end{aligned} \quad (4.12)$$

Agora, a magnetização transversal, além de ser uma função do tempo, é uma função da posição estocástica do núcleo. Portanto, da eq. (2.10), temos

$$E = \langle e^{i\Phi} \rangle. \quad (4.13)$$

Do ponto de vista probabilístico, a fase acumulada é uma variável aleatória cuja distribuição é determinada pelas propriedades do movimento difusivo, pelo campo magnético aplicado e pela geometria do meio confinante (12). Para os casos em que o MB de um núcleo em difusão pode ser pensado como uma soma de deslocamentos espaciais infinitesimais independentes, o TCL garante uma distribuição para a fase na forma gaussiana de média nula, $\langle \Phi \rangle = 0$, e variância $\langle \Phi^2 \rangle$. Nestes casos, tem-se a chamada aproximação de fase gaussiana ou expansão de cumulante truncada (4), em que a contribuição da difusão para a atenuação do sinal é determinada apenas pela variância da fase.[‡] Utilizando a função característica de variáveis aleatórias gaussianas, o cálculo da eq. (4.13) é simplificado para

$$E = e^{-\langle \Phi^2 \rangle / 2}. \quad (4.14)$$

Com Φ dado pela eq. (4.11). Vamos calcular a expressão (4.14) para o caso geral e depois simplificar para a sequência de gradiente eco.

4.3 Atenuação do sinal na sequência de gradiente eco

A possibilidade de controlar a forma espacial e temporal do campo gradiente, bem como a direção de medição da difusão, permite a obtenção de diferentes informações do sistema. A forma espacial mais simples, e de relevância na prática, consiste em um

[‡] No nosso problema, esta condição é satisfeita pois a variável fase está relacionada com a variável da posição a partir de transformações lineares (eq. 4.11). O mesmo acontece com a posição e o ruído nas eqs. (3.8) e (3.10). Como estamos lidando com ruídos gaussianos, a posição e, conseqüentemente a fase, possuem esta distribuição também.

gradiente constante ao longo da amostra.[§] A dependência temporal, por sua vez, explicita que, durante a sequência de pulso, este pode adquirir diferentes perfis. O perfil temporal é tipicamente trapezoidal (9) em um experimento de RMN; mas, para análise teórica, assume-se a forma retangular por simplicidade (12). Por último, deve-se fixar a direção em que se deseja medir a difusão, denotada pelo versor $\hat{\mathbf{e}}$. Na nossa análise, o campo gradiente é constante temporalmente, e a direção de análise da difusão é o eixo- z , $\hat{\mathbf{e}} = \hat{\mathbf{z}}$ (fig. 1). Vamos impor estas condições nas equações do problema.

Inicialmente, fixado a direção $\hat{\mathbf{e}} = \hat{\mathbf{z}}$ na eq. (4.8), obtemos

$$\Phi = -\gamma \int_0^t \dot{X}(t_1) \int_0^{t_1} G(t') dt' dt_1. \quad (4.15)$$

Em que $\hat{\mathbf{z}} \cdot \mathbf{r} = X$, sendo X o deslocamento do núcleo ao longo da direção do eixo- z .[¶]

Queremos encontrar a forma para a eq. (4.14). Precisamos, então, calcular o quadrado da fase e depois tomar a média. Notando a relação

$$\Phi^2 = 2 \int_0^t \Phi(t') \dot{\Phi}(t') dt', \quad (4.16)$$

e, da eq. (4.15),

$$\dot{\Phi} = -\gamma \dot{X}(t_1) \int_0^{t_1} G(t') dt' dt_1 \quad (4.17)$$

a média do quadrado da fase é dada por

$$\langle \Phi^2 \rangle = 2\gamma^2 \int_0^t \int_0^{t_1} \langle \dot{X}(t_1) \dot{X}(t_2) \rangle F(t_1) F(t_2) dt_2 dt_1. \quad (4.18)$$

Com $\mathbf{F}(t) = \int \mathbf{G}(t') dt'$. Portanto, para o cálculo eq. (4.14), isto é, para encontrar a atenuação do sinal de RMN em processos gaussianos, basta saber a forma dos gradientes e a função de autocorrelação para as velocidades (VACF, do inglês *velocity autocorrelation function*).

A forma dos gradientes foi definida acima. Neste caso, para o primeiro gradiente retangular G_1 , temos

$$\Phi_{G_1} = \gamma G \int t' \dot{X}(t') dt', \quad \dot{\Phi}_{G_1}(t) = \gamma G t \dot{X}(t), \quad 0 < t \leq \tau \quad (4.19)$$

[§] Ou seja, para a região que temos interesse, $G(t)$ é constante. Assim, cada gradiente ($G_x(t)$, $G_y(t)$ e $G_z(t)$) na eq. (4.6) corresponde a um gradiente cuja componente B_G^z varia linearmente ao longo dos eixos $\hat{\mathbf{x}}$, $\hat{\mathbf{y}}$ e $\hat{\mathbf{z}}$, respectivamente.

[¶] Aqui, utilizaremos, por simplicidade, a notação X para o deslocamento do núcleo. No entanto, estamos interessados no deslocamento ao longo da direção dada pelo eixo z .

e,

$$\langle \Phi^2 \rangle_{G_1} = 2\gamma^2 G^2 \int_0^t \int_0^{t_1} t_1 t_2 \langle \dot{X}(t_1) \dot{X}(t_2) \rangle dt_2 dt_1, \quad 0 < t \leq \tau \quad (4.20)$$

De forma análoga para o segundo gradiente retangular G_2 , temos

$$\Phi_{G_2} = -\gamma G \int t' \dot{X}(t') dt', \quad \dot{\Phi}_{G_2}(t) = -\gamma G t \dot{X}(t), \quad \tau < t \leq 2\tau \quad (4.21)$$

e,

$$\langle \Phi^2 \rangle_{G_2} = 2\gamma^2 G^2 \int_0^t \int_0^{t_1} t_1 t_2 \langle \dot{X}(t_1) \dot{X}(t_2) \rangle dt_2 dt_1, \quad \tau < t \leq 2\tau \quad (4.22)$$

De forma que a fase total acumulada, durante a aplicação de $G = G_1 + G_2$, é dada por $\langle \Phi^2 \rangle_{G_1} + \langle \Phi^2 \rangle_{G_2}$.

Por fim, a VACF é definida pelas eqs. de Langevin sem e com memória, (3.8) e (3.10), respectivamente. Vamos analisar estes dois casos agora.

4.3.1 Atenuação do sinal em regime de difusão normal

Para o movimento de uma partícula browniana sujeita à equação de Langevin sem memória, eq.(3.8),

$$m\ddot{X}(t) = -\zeta\dot{X}(t) + F(t), \quad t \geq 0, \quad (4.23)$$

uma fórmula explícita para o deslocamento $X(t)$ é obtida pela teoria de Ornstein-Uhlenbeck (16). Assumindo que a partícula possui as condições iniciais definidas por (x_0, v_0) no espaço de fase, obtém-se:

$$v(t) = \dot{X}(t) = v_0 e^{-\beta t} + \frac{1}{m} \int_0^t (1 - e^{-\beta(t-t')}) \lambda(t') dt', \quad (4.24)$$

e,

$$X(t) = X_0 + \frac{v_0}{\beta} (1 - e^{-\beta t}) + \frac{1}{m\beta} \int_0^t (1 - e^{-\beta(t-t')}) \lambda(t') dt'. \quad (4.25)$$

Sendo $\beta = \zeta/m$. O parâmetro β^{-1} possui dimensões de tempo e está relacionado com uma escala característica do sistema considerando a sua inércia, por esse motivo, chamado de tempo inercial.

Analisando, até o momento, a eq. (4.25) é composta por dois termos: o primeiro consiste numa expressão determinística; e o segundo, em um termo aleatório. Vamos

considerar, sem perda de generalidade que $X_0 = X(0) = 0$ e $t_0 = t(0) = 0$, de forma que elevando ao quadrado a expressão (4.25), obtemos

$$X^2(t) = \frac{v_0^2}{\beta^2}(1 - e^{-\beta t})^2 + \frac{1}{(m\beta)^2} \int_0^t \int_0^t (1 - e^{-\beta(t-t'')})(1 - e^{-\beta(t-t')})\lambda(t')\lambda(t'')dt'dt''. \quad (4.26)$$

Vamos calcular agora o valor médio da eq. (4.26) sob todas as suas realizações. Para tanto, em um sistema em equilíbrio térmico, v_0 - isto é, a velocidade inicial - possui uma distribuição de Maxwell, dada por uma gaussiana com variância $\sigma^2 = KT/m$. Com isso, encontramos

$$\langle X^2(t) \rangle = \frac{KT}{m\beta^2}(1 - e^{-\beta t})^2 + \frac{1}{(m\beta)^2} \int_0^t \int_0^t (1 - e^{-\beta(t-t'')})(1 - e^{-\beta(t-t')})\langle \lambda(t')\lambda(t'') \rangle dt'dt''. \quad (4.27)$$

Utilizando a condição de ruído sem memória, dado pela relação de correlação (3.7), temos

$$\begin{aligned} \langle X^2(t) \rangle &= \frac{KT}{m\beta^2}(1 - e^{-\beta t})^2 \\ &+ \frac{2\zeta KT}{(m\beta)^2} \int_0^t \int_0^t \delta(t' - t'')(1 - e^{-\beta(t-t'')})(1 - e^{-\beta(t-t')})dt'dt'' \\ &= \frac{KT}{m\beta^2}(1 - e^{-\beta t})^2 + \frac{2KT}{(m\beta)} \int_0^t (1 - e^{-\beta(t-t')})^2 dt'. \end{aligned} \quad (4.28)$$

Examinando o segundo termo da expressão (4.28)

$$\begin{aligned} \frac{2KT}{(m\beta)} \int_0^t (1 - e^{-\beta(t-t')})^2 dt' &= \frac{2KT}{(m\beta)} \int_0^t (1 - e^{-\beta t} e^{\beta t'} + e^{-2\beta t} e^{2\beta t'}) dt' \\ &= \frac{2KT}{(m\beta)} \left(\left(t - \frac{2}{\beta} + \frac{1}{2\beta} \right) - \left(-\frac{2}{\beta} e^{-\beta t} + \frac{1}{2\beta} \right) e^{-2\beta t} \right), \end{aligned} \quad (4.29)$$

e retornando para a expressão (4.28), encontramos

$$\langle X^2(t) \rangle = \frac{2KT}{m\beta^2}(\beta t - 1 + e^{-\beta t}) \quad (4.30)$$

Assim, temos o resultado exato obtido para o MSD de um MB obtido por Ornstein-Uhlenbeck (16).

A expressão (4.30) se reduz, no limite de difusão (tempos longos em relação a escala temporal do problema β), isto é, $t\beta \gg 1$,

$$\langle X^2(t) \rangle = \frac{2KT}{m\beta} t = 2Dt. \quad (4.31)$$

Evidenciando a característica de difusão normal (eq. 3.1). Onde definimos o coeficiente de difusão como $D = KT/m\beta$.

Além disso, como sabemos da eq. (4.24), a expressão para a velocidade, tem-se a seguinte relação para VACF para a equação de Langevin sem memória

$$\langle \dot{X}(t_1)\dot{X}(t_2) \rangle = \frac{KT}{m} e^{-\beta|t_1-t_2|}. \quad (4.32)$$

A equação (4.32) pode ser, assim, utilizada para o cálculo do valor médio do quadrado da fase em uma sequência de gradiente eco. Para o primeiro gradiente, a partir da eq. (4.20), obtemos

$$\begin{aligned} \langle \Phi^2 \rangle_{G_1} &= 2\gamma^2 G^2 \int_0^t \int_0^{t_1} t_1 t_2 \langle \dot{X}(t_1)\dot{X}(t_2) \rangle dt_2 dt_1, \quad 0 < t \leq \tau \\ &= \frac{2\gamma^2 G^2 KT}{m} \int_0^t \int_0^{t_1} t_1 t_2 e^{-\beta|t_1-t_2|} dt_2 dt_1, \quad 0 < t \leq \tau \\ &= \frac{\gamma^2 G^2 KT}{3\beta^4 m} [6 + t^2 \beta^2 (2t\beta - 3) - 6e^{-\beta t} (1 + t\beta)], \quad 0 < t \leq \tau \end{aligned} \quad (4.33)$$

No regime de difusão, $t\beta \gg 1$, a expressão (4.33) se reduz à

$$\langle \Phi^2 \rangle_{G_1} = \frac{2}{3} \gamma^2 G^2 D t^3, \quad 0 < t \leq \tau \quad (4.34)$$

O cálculo pode ser feito de modo semelhante para o segundo gradiente. Portanto, a partir da eq. (4.14), no $t = 2\tau$, obtemos a seguinte expressão para a atenuação do sinal na sequência de gradiente eco.

$$E = e^{-\langle \Phi^2 \rangle / 2} = \exp\left(-2\gamma^2 D G^2 \tau^3 / 3\right), \quad t = 2\tau \quad (4.35)$$

Que concorda com o resultado clássico da literatura, dado pela equação (2.11).

4.3.2 Atenuação do sinal em regime de difusão anômala

Para o movimento de uma partícula browniana sujeita à equação de Langevin com memória, eq.(3.10),

$$m\ddot{X}(t) = -m \int_0^t \frac{\beta_\alpha}{\Gamma(1-\alpha)} t'^{-\alpha} dt' + F(t), \quad t \geq 0, \quad (4.36)$$

uma fórmula explícita para o deslocamento $X(t)$ é obtida pela transformada de Laplace (15, 16), na variável s .

$$\tilde{v}(s) = \frac{v(0)}{s + s^{\alpha-1}\beta_\alpha} + \frac{1}{m} \frac{\tilde{\lambda}(s)}{s + s^{\alpha-1}\beta_\alpha}, \quad 0 < \alpha \leq 1. \quad (4.37)$$

Com solução a partir da seguinte transformada de Laplace (15,16),

$$f(t) = L^{-1} \left[\frac{1}{s + s^{\alpha-1} \beta_\alpha} \right] = E_{2-\alpha,1} \left(-\beta_\alpha t^{2-\alpha} \right) \quad (4.38)$$

Sendo $E_{\alpha,\beta}(z)$ a função de Mittag-Leffler de dois parâmetros (15,16), definida por

$$E_{\alpha,\beta}(z) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{\Gamma(\beta + k\alpha)}, \quad \Re(\alpha) > 0, \Re(\beta) > 0, z \in C. \quad (4.39)$$

Em que $E_\alpha(z)$ representa $E_{\alpha,1}(z)$.

Assim, obtemos para a solução da eq. (3.10),

$$v(t) = \dot{X}(t) = \dot{X}(0) E_{2-\alpha,1} \left(-\beta_\alpha t^{2-\alpha} \right) + \frac{1}{m} \int_0^t E_{2-\alpha,1} \left(-\beta_\alpha (t-t')^{2-\alpha} \right) \lambda(t') dt' \quad (4.40)$$

e,

$$\begin{aligned} X(t) &= X(0) + \int_0^t \dot{X}(t') dt' \\ &= X(0) + \dot{X}(0) t E_{2-\alpha,2} \left(-\beta_\alpha t^{2-\alpha} \right) + \frac{1}{m} \int_0^t \int_0^{t'} E_{2-\alpha,1} \left(-\beta_\alpha (t-t')^{2-\alpha} \right) \lambda(t') dt' dt'' \end{aligned} \quad (4.41)$$

Pelas propriedades da função Mittag-Leffler, podemos realizar a integral das eqs. (4.40) e (4.41), notando que

$$\int_0^t E_{2-\alpha,1} \left(-\beta_\alpha t'^{2-\alpha} \right) dt' = t E_{2-\alpha,2} \left(-\beta_\alpha t^{2-\alpha} \right). \quad (4.42)$$

Da expressão da velocidade, eq. (4.40), tem-se a seguinte relação para VACF na equação de Langevin com memória,

$$\langle \dot{X}(t_1) \dot{X}(t_2) \rangle = \left(\frac{kT}{m} \right) E_{2-\alpha} \left(-\beta_\alpha (t_1 - t_2)^{2-\alpha} \right). \quad (4.43)$$

Na eq. (4.43), a função E_α apresenta um comportamento que, inicialmente, tem a forma de uma exponencial alongada ($t = t_1 - t_2$) (15,16)

$$E_{2-\alpha} \left(-\beta_\alpha t^{2-\alpha} \right) \simeq \exp \left(-\frac{\beta_\alpha t^{2-\alpha}}{\Gamma(3-\alpha)} \right), \quad t \rightarrow 0. \quad (4.44)$$

E, para tempos longos, apresenta um decaimento na forma de lei de potência ($t = t_1 - t_2$) (15,16), em primeira ordem,

$$E_{2-\alpha} \left(-\beta_\alpha t^{2-\alpha} \right) \simeq \frac{1}{\beta_\alpha t^{2-\alpha} \Gamma(\alpha-1)}, \quad t \rightarrow \infty. \quad (4.45)$$

Assim, comparado com a eq. (4.32) para VACF sem memória, a VACF com memória apresenta um comportamento inicialmente na forma de exponencial alongada e, posteriormente, um decaimento na forma de lei de potência. Este fato representa a memória das condições iniciais.

A expressão para o MSD pode ser obtida através de

$$X^2(t) = X^2(0) + 2 \int_0^t X(t') \dot{X}(t') dt'. \quad (4.46)$$

Assim, a partir da eqs. (4.40), (4.41) e sendo $X(0) = 0$, obtemos

$$\begin{aligned} \langle X^2(t) \rangle &= \frac{2kT}{m} \int_0^t \int_0^{t'} E_{2-\alpha}(-\beta_\alpha(t' - t'')^{2-\alpha}) dt'' dt' \\ &= \frac{2kT}{m} t^2 E_{2-\alpha,3}(-\beta_\alpha t^{2-\alpha}) \\ &\simeq \frac{2kT}{m\beta_\alpha} \frac{t^\alpha}{\Gamma(1+\alpha)}, \quad t\beta_\alpha \gg 1 \\ &\simeq 2D \frac{t^\alpha}{\Gamma(1+\alpha)}, \quad t\beta_\alpha \gg 1 \end{aligned} \quad (4.47)$$

Onde utilizamos a eq. (4.42) e o limite assintótico da eq. (4.45). Evidencia-se, assim, a característica de difusão anômala (eq. 3.2), definindo o coeficiente de difusão como $D = kT/m\beta_\alpha$. Para $0 < \alpha < 1$, é possível descrever processos subdifusivos.

Vamos agora utilizar a equação (4.43) para o cálculo do valor médio do quadrado da fase em uma sequência de gradiente eco. Para o primeiro gradiente, a partir da eq. (4.20), obtemos

$$\begin{aligned} \langle \Phi^2 \rangle_{G_1} &= 2\gamma^2 G^2 \int_0^t \int_0^{t_1} t_1 t_2 \langle \dot{X}(t_1) \dot{X}(t_2) \rangle dt_2 dt_1, \quad 0 < t \leq \tau \\ &= 2\gamma^2 G^2 \frac{kT}{m} \int_0^t \int_0^{t_1} t_1 t_2 E_{2-\alpha}[-\beta_\alpha(t_1 - t_2)^{2-\alpha}] dt_2 dt_1, \quad 0 < t \leq \tau \end{aligned} \quad (4.48)$$

Vamos efetuar este integral no regime de difusão, $t\beta_\alpha \gg 1$, notando novamente o comportamento assintótico da função de Mittag-Leffler, eq. (4.45). Assim, neste limite, obtemos

$$\begin{aligned} \langle \Phi^2 \rangle_{G_1} &\simeq 2\gamma^2 G^2 \frac{kT}{m} \int_0^t \int_0^{t_1} t_1 t_2 \frac{1}{\beta_\alpha (t_1 - t_2)^{2-\alpha} \Gamma(\alpha - 1)} dt_2 dt_1, \quad 0 < t \leq \tau \\ &\simeq 2\gamma^2 G^2 D \frac{1}{\Gamma(\alpha - 1)} \int_0^t \int_0^{t_1} \frac{t_1 t_2}{(t_1 - t_2)^{2-\alpha}} dt_2 dt_1, \quad 0 < t \leq \tau \end{aligned} \quad (4.49)$$

Em que as integrais são dadas por

$$\int_0^{t_1} \frac{t_2}{(t_1 - t_2)^{2-\alpha}} dt_2 = \frac{t_1^\alpha}{\alpha(\alpha - 1)}, \quad \int_0^t \frac{t_1^\alpha}{\alpha(\alpha - 1)} t_1 dt_1 = \frac{1}{\alpha(\alpha - 1)} \frac{t^{\alpha+2}}{(\alpha + 2)}. \quad (4.50)$$

Retornando para a expressão da fase, obtemos

$$\langle \Phi^2 \rangle_{G_1} \simeq 2\gamma^2 G^2 D \frac{1}{\Gamma(\alpha - 1)} \frac{1}{\alpha(\alpha - 1)} \frac{t^{\alpha+2}}{(\alpha + 2)}, \quad 0 < t \leq \tau. \quad (4.51)$$

A expressão acima pode ser simplificada utilizando a propriedade da função gama, $\Gamma(z + 1) = z\Gamma(z)$,

$$\langle \Phi^2 \rangle_{G_1} \simeq \gamma^2 G^2 D \frac{2(\alpha + 1)}{\Gamma(\alpha + 3)} t^{\alpha+2}, \quad 0 < t \leq \tau \quad (4.52)$$

O cálculo pode ser feito de modo semelhante para o segundo gradiente. Portanto, a partir da eq. (4.14), no $t = 2\tau$, obtemos a seguinte expressão para a atenuação do sinal na sequência de gradiente eco.

$$E = e^{-\langle \Phi^2 \rangle / 2} \simeq \exp \left(-2\gamma^2 G^2 D \frac{(\alpha + 1)}{\Gamma(\alpha + 3)} \tau^{\alpha+2} \right), \quad t = 2\tau \quad (4.53)$$

No limite de difusão normal, $\alpha \rightarrow 1$,

$$E = e^{-\langle \Phi^2 \rangle / 2} = \exp \left(-2\gamma^2 D G^2 \tau^3 / 3 \right), \quad t = 2\tau \quad (4.54)$$

Que, novamente, concorda com o resultado clássico da literatura, dado pela equação (2.11).

5 CONCLUSÃO

O método de RMN pertence às ferramentas mais desenvolvidas e frequentemente utilizadas para estudar o movimento aleatório de moléculas portadoras de spins em diferentes sistemas. No presente trabalho, a função de atenuação do sinal de RMN devido à difusão foi obtida utilizando uma abordagem estocástica em dois casos dinâmicos distintos, a saber, equação de Langevin sem e com memória. Em ambos os casos, consideramos aquisições feitas com a sequência gradiente eco. Em regimes de difusão, a descrição matemática permite a interpretação adequada das medidas de difusão normal e anômala nos experimentos de RMN, obtendo-se o resultado clássico da literatura, $E = \langle e^{i\Phi} \rangle_{GRE} = \exp(-2\gamma^2 DG^2 \tau^3 / 3)$ (5), para o regime de difusão normal. Este modelo permite uma descrição microscópica para os fenômenos de difusão e, conseqüentemente, para a atenuação do sinal de RMN. Por fim, a introdução de um parâmetro de escala α , na descrição da difusão anômala, permite o estudo de processos subdifusivos, presente em diversos meios, por exemplo, *in vivo*, cujo comportamento é evidenciado através de experimentos de imagens de RMN ponderadas em difusão (15).

REFERÊNCIAS

- 1 BLOCH, F. Nuclear induction. **Physical Review**, APS, v. 70, n. 7-8, p. 460, 1946.
- 2 CARR, H. Y.; PURCELL, E. M. Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. **Physical Review**, APS, v. 94, n. 3, p. 630, 1954.
- 3 TORREY, H. C. Bloch equations with diffusion terms. **Physical Review**, APS, v. 104, n. 3, p. 563, 1956.
- 4 PRICE, W. S. **NMR studies of translational motion: principles and applications**. Cambridge: Cambridge University Press, 2009.
- 5 HAHN, E. L. Spin echoes. **Physical Review**, APS, v. 80, n. 4, p. 580, 1950.
- 6 REIF, F. **Fundamentals of statistical and thermal physics**. Long Grove: Waveland Press, 2009.
- 7 CALLAGHAN, P. T. **Principles of nuclear magnetic resonance microscopy**. Oxford: Oxford University Press, 1993.
- 8 ABRAGAM, A. **The principles of nuclear magnetism**. [Oxford: Oxford University Press, 1961.
- 9 BROWN, R. W. et al. **Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design**. New York: John Wiley Sons, 2014.
- 10 CHENCAREK, B. **High-field relaxation and diffusion NMR studies applied to the characterization of confined fluids**. 2021. 168 p. Tese (Doutorado em Física) - Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas, Rio de Janeiro, 2021.
- 11 KAMPEN, N. G. V. **Stochastic processes in physics and chemistry**. Berlin: Elsevier, 1992. v. 1.
- 12 GREBENKOV, D. S. NMR survey of reflected Brownian motion. **Reviews of Modern Physics**, APS, v. 79, n. 3, p. 1077, 2007.
- 13 MÉNDEZ, V.; CAMPOS, D.; BARTUMEUS, F. **Stochastic foundations in movement ecology**. Berlin: Springer, 2016.
- 14 COFFEY, W.; KALMYKOV, Y. P. **The Langevin equation: with applications to stochastic problems in physics, chemistry and electrical engineering**. 2nd ed. Singapura: World Scientific, 2004.

15 COOKE, J. M. et al. Langevin equation approach to diffusion magnetic resonance imaging. **Physical Review E**, APS, v. 80, n. 6, p. 061102, 2009.

16 KUBO, R.; TODA, M.; HASHITSUME, N. **Statistical physics II**: nonequilibrium statistical mechanics. Berlin: Springer Science & Business Media, 2012. (Solid states sciences, v. 31).