



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

FACULTE DES SCIENCES & TECHNIQUES

U.F.R. Sciences & Techniques de la Matière et des Procédés
Ecole Doctorale Lorraine de Chimie et Physique Moléculaire
Département de Formation Doctorale de Chimie Informatique et Théorique

Thèse

présentée pour l'obtention du titre de

Docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy-I
en Chimie Informatique et Théorique

par Sébastien LECLERC

L'inhomogénéité du champ radiofréquence en résonance magnétique nucléaire : expériences et simulations

Dirigée par J. Brondeau, Professeur à l'Université Henri Poincaré Nancy I
Codirigée par D. Canet, Professeur à l'Université Henri Poincaré Nancy I

Soutenue le 7 juillet 2004 devant la commission d'examen

Membres du jury :

Président :	M. Jacques COURTIEU	Professeur, Université de Paris-Sud, Orsay
Rapporteurs :	M. Marc-André DELSUC	Directeur de recherche CNRS, Montpellier I
	M. Jean-Michel FRANCONI	Professeur, Université Victor Segalen, Bordeaux II
Examineurs :	M. Jean BRONDEAU	Professeur, U.H.P., Nancy I
	M. Daniel CANET	Professeur, U.H.P., Nancy I

S.C.D. - U.H.P. NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE DES SCIENCES
Rue du Jardin Botanique - BP 11
54601 VILLERS-LES-NANCY Cedex

A ma famille

Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier le professeur Daniel Canet pour m'avoir accueilli dans son laboratoire il y a 5 ans de cela et pour m'avoir encouragé à explorer la partie expérimentale de la RMN quand je me cantonnais aux problèmes théoriques et informatiques. Les différents aspects de la RMN qu'il m'a enseigné, que ce soit la relaxation, l'imagerie, la diffusion ou encore l'instrumentation me seront à coup sûr très utiles dans le futur, de même que la rigueur scientifique qu'il a tenté de m'inculquer. Enfin, je souhaite aussi le remercier pour avoir supporté, voir encouragé ma curiosité et mon irrévérence.

Je souhaite ensuite remercier le professeur Brondeau pour avoir co-encadré mes recherches et m'avoir aidé grâce à sa grande compétence pour tous mes problèmes d'ordre informatique, qu'ils aient trait ou non à mon travail de thèse.

Je remercie aussi le professeur Jean-Michel Franconi et le Docteur Marc-André Delsuc pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail, ainsi que le professeur Jacques Courtieu pour avoir présidé mon jury de thèse.

Je tiens enfin à remercier tous les membres du laboratoire passés et présent qui ont, d'une manière ou d'une autre, par leur collaboration, leurs conseils ou simplement leur bonne humeur, collaborés à ce travail. Merci donc à Christie Aroulanda, Eliane Eppiger, Jean Claude Boubel, Bernard Diter, Jean-Marie Escanyé, Denis Grandclaude, Alain Retournard, Piotr Tekely ainsi qu'à Sabine Bouguet-Bonnet, Roxane Colsenet, Carole Gardiennet, Magali Rocher, Jérôme Bedet, Hervé Chaumette, Benoit Cordier, Flavien Guenneau, Redouane Hajjar, Nicolas Hiblot, Cedric Malveau, Gregory Trausch et Olivier Walker.

Table des Matières

Introduction	5
Chapitre 1 : Génération et simulation de séquences RMN comportant des impulsions de champ radiofréquence inhomogène	8
1.1 GENESIS : Un logiciel de génération et de simulation de séquences impulsives	9
1.1.1 Description du logiciel	9
1.1.1.1 Cahier des charges	9
1.1.1.2 Organisation du logiciel	10
1.1.1.3 L'éditeur de séquences	10
1.1.1.4 Le langage intermédiaire	12
1.1.1.5 Le compilateur - décompilateur	12
1.1.2 Programmation du logiciel	14
1.1.2.1 Choix du langage	14
1.1.2.2 Les intervalles	14
1.1.2.3 Synchronisation des canaux	16
1.1.2.4 Création de nouveaux événements	17
1.2 Simulations de séquences d'impulsions tenant compte de l'inhomogénéité du champ radiofréquence	18
1.2.1 Les opérateurs produits	18
1.2.2 Principe des simulations	19
1.2.2.1 Les impulsions de champ radiofréquence parfaites.	20
1.2.2.2 Les impulsions de champ radiofréquence inhomogène.	20
1.2.2.3 Les intervalles d'évolution	21
1.2.2.4 Les gradients de champs	24
1.2.3 Intégration des simulations dans le logiciel	25
1.3 Application : Mesure directe de la vitesse de corrélation croisée CSA - Dipolaire	27
1.3.1 La corrélation croisée CSA-Dipolaire	28
1.3.2 Mesure de la vitesse de corrélation croisée par l'application d'un train d'impulsions	29
1.3.2.1 Aspects théoriques	29
1.3.2.2 Résultats expérimentaux	31
1.3.2.3 Simulation de l'expérience	33
1.3.3 Mesure de la vitesse de corrélation croisée par filtrage de l'ordre longitudinal	36
1.3.3.1 Principe	36
1.3.3.2 Filtrage par des impulsions de champ radiofréquence inhomogènes	37
1.3.3.3 Filtrage par gradients de champ B_0	41
1.4 Conclusion du chapitre I	50
Bibliographie du chapitre I	51
Annexes du chapitre I	53
A1.1 Exemple de fichier en langage intermédiaire	53
A1.2 Syntaxe des fichiers de commande du spectromètre 200 Mhz	55
A1.2.1 Le fichier de séquence (fichier SEQ)	55
A1.2.2 Le fichier de symboles (fichier SYM)	57
Chapitre 2 Sélection de tranche par gradient de champ radiofréquence	58
2.1 Principe de la sélection de tranche	59
2.1.1 Sélection de tranche par gradient de champ statique	59
2.1.2 Sélection de tranche utilisant l'inhomogénéité naturelle du champ radiofréquence	62

2.2	Nouvelles procédures de sélection de tranche pour l'imagerie par gradient B_1	64
2.2.1	Principe de l'imagerie par gradient de champ radiofréquence	64
2.2.2	Simulation des procédures de sélection de tranche	70
2.2.3	Sélection de tranche par une succession d'impulsions d'angle 2π	72
2.2.4	Améliorations des procédures de type DANTE	76
2.2.5	Amélioration matérielle de la sélection de tranche	79
2.3	Imagerie par déplacement de l'échantillon	81
2.3.1	Principe	81
2.3.2	Dispositif de déplacement de l'échantillon	82
2.3.3	Procédure de reconstruction des spectres	83
2.3.4	Application à des systèmes modèles	85
2.3.4.1	Etude du système eau/toluène, avec ménisque	85
2.3.4.2	Etude d'un système sans ménisque	88
2.3.5	Application à la pénétration d'une essence modèle dans un polymère multicouche	89
2.3.5.1	Système étudié	89
2.3.5.2	Résultats après 15 jours de contact	91
2.3.5.3	Résultats après un mois de contact	92
2.3.5.4	Résultats après 6 semaines de contact	93
2.3.6	Application à l'observation de la cinétique de pénétration du benzène gazeux dans une zéolite	95
2.4	Conclusion du chapitre II	96
	Bibliographie du chapitre II	98
	Annexes du chapitre 2	99
A2.1	Exemple de fichier d'entrée du logiciel de simulation	99
A2.2	Profils de pénétration de chaque composant en fonction du temps	99
A2.3	Profils de pénétration des constituants du carburant modèle à un temps donné	102
	Chapitre 3 Mesures de diffusion par sélection de tranche	106
3.1	Détermination des coefficients de diffusion par impulsions de gradients de champ magnétique	107
3.1.1	La séquence d'écho avec gradient de champ statique (PGSE)	107
3.1.2	La séquence d'écho stimulé et son homologue par gradient de champ radiofréquence	112
3.1.3	L'expérience DOSY	114
3.2	Mesure du coefficient de diffusion par sélection de tranche	115
3.2.1	Principe de l'expérience	115
3.2.2	Aspects théoriques	116
3.2.3	Résultats expérimentaux	119
3.2.3.1	Expérience utilisant l'inhomogénéité du champ radiofréquence	119
3.2.3.2	Expérience utilisant des gradients de champ statique	122
3.2.4	Inversion de l'aimantation en dehors de la tranche sélectionnée	124
3.2.4.1	Aspects théoriques	124
3.2.4.2	Résultats expérimentaux	126
3.3	Conclusion du chapitre III	128
	Bibliographie du chapitre III	130
	Conclusion et Perspectives	131
	Publications se rapportant à la thèse	134

Introduction

L'exploitation de l'inhomogénéité du champ magnétique est une pratique courante en résonance magnétique nucléaire (RMN). L'utilisation des gradients de champ statique (B_0 , le champ magnétique qui permet de polariser les spins) a conduit à des avancées importantes comme par exemple les mesures de diffusion translationnelle ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM). L'inhomogénéité du champ radiofréquence (B_1 , utilisé lors de la phase d'émission d'une expérience de RMN) est souvent considérée comme néfaste car elle entraîne une excitation non uniforme dans l'échantillon et peut gravement compromettre le résultat de certaines expériences. On a cherché à compenser l'inhomogénéité du champ radiofréquence au moyen de séquences d'impulsions plus ou moins sophistiquées ou à la réduire en améliorant le dispositif expérimental correspondant (essentiellement la géométrie et la structure des bobines). A contrario, depuis une quinzaine d'années, le laboratoire s'est engagé dans la réalisation d'expériences fondées sur des champs radiofréquence rendus volontairement inhomogènes et présentant si possible une variation linéaire en fonction d'une coordonnée spatiale (on parle alors de gradients B_1). Dans le même ordre d'idée, le fil directeur de cette thèse est de tirer parti de l'inévitable inhomogénéité du champ créée par les bobines « standard » équipant la sonde d'un spectromètre RMN (le cas échéant, on pourra même accroître cette inhomogénéité en modifiant la géométrie de la bobine). Nous verrons qu'il est possible de concevoir certaines expériences simples, ne nécessitant pas de modifications instrumentales, et apportant des résultats intéressants dans le domaine de la microscopie RMN ou des mesures de diffusion translationnelle.

Dans un premier chapitre, nous présenterons un logiciel de génération et de simulations de séquences impulsionnelles en RMN. Celui-ci sert à concevoir de manière graphique les séquences d'impulsions afin de faciliter la tâche de l'expérimentateur. Il permet en outre de simuler cette séquence afin d'en vérifier la validité, en tenant notamment compte de l'inhomogénéité des différents champs mis en jeu dans une expérience. L'utilisation de ces simulations et la prise en compte de l'inhomogénéité du champ radiofréquence s'est avérée déterminante, par exemple, pour la mise au point d'expériences visant à mesurer directement la vitesse de corrélation CSA-dipolaire. Il s'agit d'un paramètre de relaxation qui met en jeu deux mécanismes : d'une part l'anisotropie de tenseur d'écran (encore appelée anisotropie de déplacement chimique ou en anglais chemical shift anisotropy – CSA), d'autre part l'interaction dipolaire entre moments magnétiques associés aux moments de spins. Ce paramètre permet d'appréhender la corrélation qui existe entre les dynamiques de réorientation de ces deux termes et s'avère extrêmement utile dans les études de mobilité

moléculaire. Les méthodes de mesure de ce paramètre ne sont pas immédiates et nos simulations nous ont permis dans un premier temps de comprendre les défaillances d'une procédure proposée précédemment dans la littérature ; nous avons ensuite conçu une autre expérience tirant parti de l'inhomogénéité afin de réaliser cette mesure.

Dans un second chapitre, nous étudierons la manière de sélectionner une tranche fine d'un échantillon à l'aide d'impulsions de champ radiofréquence inhomogène. Nous présenterons plusieurs procédures permettant d'atteindre cet objectif et ayant chacune leurs avantages et leurs inconvénients. Nous décrirons ensuite un dispositif de déplacement précis de l'échantillon qui, couplé à ces procédures de sélection de tranche, permet d'obtenir une image en déplacement chimique le long de l'axe de déplacement de l'échantillon. Afin d'améliorer la qualité de l'image, une procédure de reconstruction est proposée. Nous verrons enfin deux applications de cette technique : la première est l'étude de la pénétration d'une essence modèle à travers un polymère multicouche dans le cadre d'une collaboration avec la société Atofina ; la seconde est l'observation de la diffusion d'un gaz dans une zéolite.

Finalement, nous présenterons dans un troisième chapitre une méthode alternative de mesure des coefficients d'auto-diffusion reposant sur les procédures de sélection de tranche et inspirée de la méthode des traceurs radioactifs. Deux procédures alternatives sont proposées : la première consiste en l'inversion sélective de l'aimantation nucléaire dans une tranche fine suivie de la détection sélective de l'aimantation dans cette même tranche (après un intervalle de diffusion) ; dans la seconde procédure, on inverse l'aimantation de tout l'échantillon sauf celle de la tranche considérée. En vue de déterminer le coefficient d'auto-diffusion à partir de ces expériences, il a fallu développer une théorie permettant d'évaluer le nombre de molécules qui rentrent dans la tranche considérée durant l'intervalle de diffusion et de celles qui en sortent. Bien évidemment, ces modifications de l'aimantation nucléaire qui se font selon les phénomènes de diffusion vont de pair avec les phénomènes de relaxation. Une mise en forme appropriée des diverses équations permet une détermination quasi-immédiate du coefficient de diffusion. Il s'avère que les résultats obtenus par cette nouvelle méthode sont, sur des composés tests, en bon accord avec les valeurs habituelles de la littérature.

Chapitre 1 : Génération et simulation de séquences RMN comportant des impulsions de champ radiofréquence inhomogène

1.1 GENESIS : Un logiciel de génération et de simulation de séquences impulsionnelles

Dans le cadre de la rénovation d'un spectromètre du laboratoire, nous avons entrepris la programmation d'un logiciel de conception graphique de séquences impulsionnelles afin de faciliter la programmation de ces dernières. En effet, les développements récents en résonance magnétique nucléaire, et notamment dans le domaine des protéines, ont augmenté de façon considérable la complexité de ces séquences, rendant nécessaire un tel outil.

1.1.1 Description du logiciel

1.1.1.1 Cahier des charges

L'objectif de ce travail est de développer un logiciel permettant l'écriture de séquences d'impulsions de manière conviviale, sans devoir connaître le langage de programmation spécifique à chaque spectromètre. Nous avons défini plusieurs contraintes :

L'informatique contrôlant les spectromètres étant très variée, le logiciel devra être indépendant de la plate-forme sur lequel il fonctionne (PC sous Windows ou Linux, station de travail sous UNIX...).

- Le logiciel devra être organisé afin de pouvoir fonctionner pour n'importe quel type de spectromètre. Il est par conséquent indispensable de séparer le logiciel, d'une part en une partie interface permettant de saisir la séquence indépendamment du spectromètre utilisé et, d'autre part en une partie compilateur qui traduira la séquence saisie dans le langage de commande de la machine. Cette seconde partie sera spécifique à chaque appareil. Cette organisation nous permettra d'être moins dépendant des évolutions ultérieures du spectromètre, mais aussi d'utiliser ce logiciel avec des spectromètres commerciaux.
- Afin de simplifier l'écriture des séquences, ces dernières devront être construites de manière graphique à l'aide de la souris, et leur aspect à l'écran devra être semblable aux conventions utilisées dans les publications traitant de résonance magnétique nucléaire. Cet aspect permet notamment d'utiliser simplement les séquences de la littérature, et, au besoin, de les modifier. On pourra aussi utiliser des séquences existantes sous la forme de bibliothèques ou en lisant des fichiers écrits dans le langage de commande du spectromètre.
- Afin de vérifier la validité de la séquence d'impulsions, le logiciel devra pouvoir simuler l'effet de celle-ci sur un système de spins, et ce quelque en soit la complexité.

1.1.1.2 Organisation du logiciel

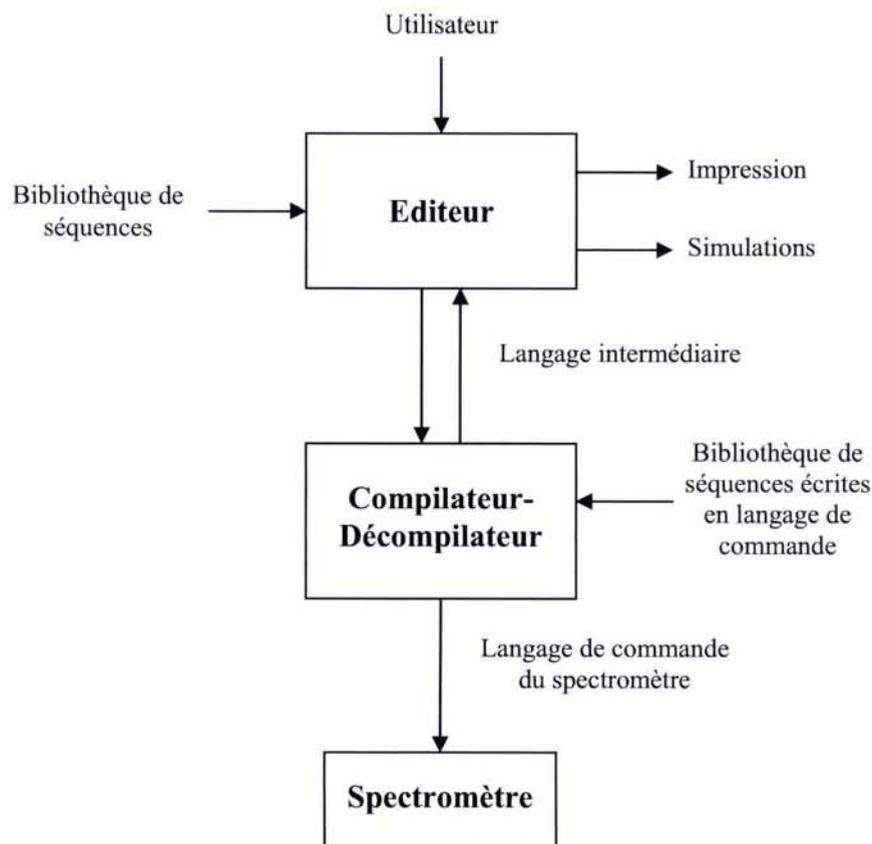


Figure 1.1 : Organisation du logiciel de générations de séquences

On peut séparer le logiciel en deux parties distinctes, l'éditeur et le compilateur-décompilateur, reliés entre eux par un langage intermédiaire.

1.1.1.3 L'éditeur de séquences

C'est la partie centrale du logiciel. Il permet de créer une séquence de manière graphique ou à partir de la bibliothèque. Il permet aussi de simuler les effets d'un cyclage de phase ou le devenir du système de spins. La figure 1.2 représente l'interface de l'éditeur. Ce module est indépendant du spectromètre, et peut éventuellement être utilisé en l'absence d'appareil, en écrivant par exemple sa séquence sur un ordinateur de bureau ou en utilisant le logiciel pour faire des simulations.

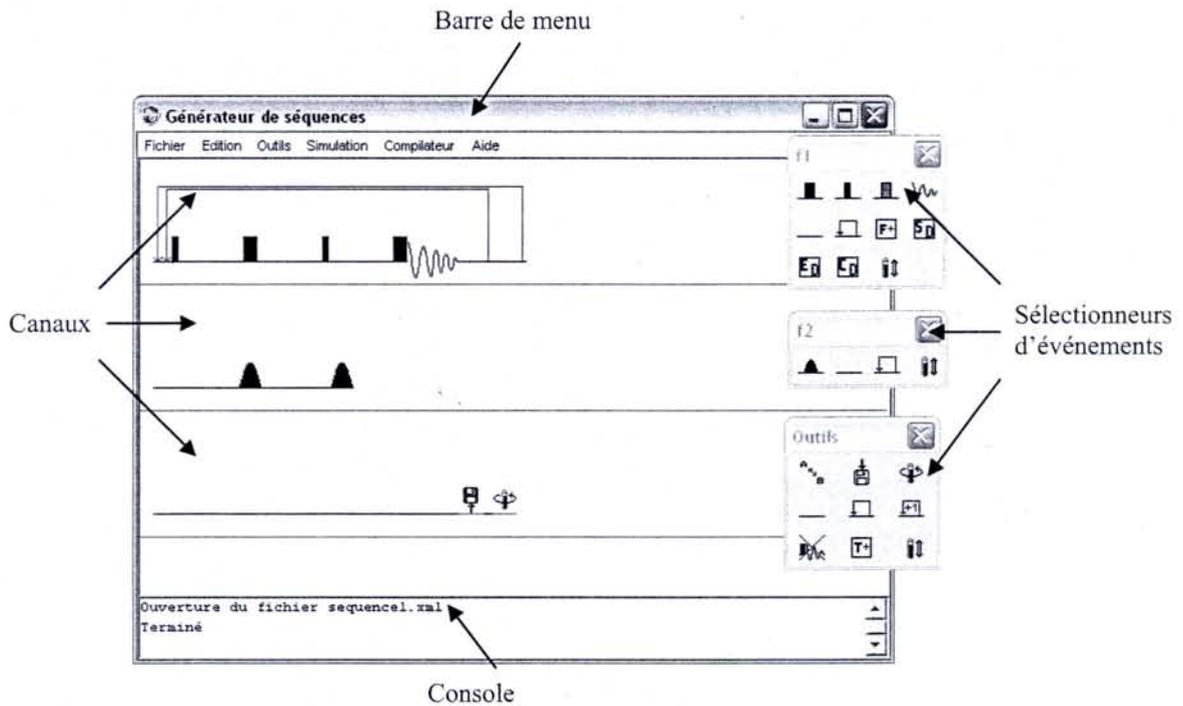


Figure 1.2 : L'éditeur de séquences

L'interface du logiciel, qui se doit d'être la plus conviviale possible, est très similaire à celle d'un logiciel de dessin : l'utilisateur choisit l'évènement désiré à l'aide des fenêtres de sélection (Figure 1.3), et celui-ci apparaît dans l'espace de travail correspondant au canal choisi. On peut noter que le contenu de ces fenêtres de sélection peut être modifié facilement, notamment si l'on souhaite utiliser de nouveaux types d'évènements.

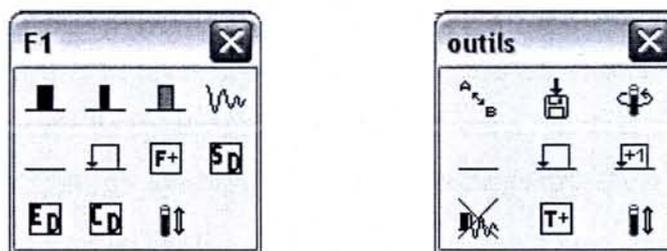


Figure 1.3 : 2 exemples de sélectionneurs d'événements

Après avoir fait apparaître l'évènement considéré dans l'espace de travail, l'utilisateur peut le positionner à l'endroit souhaité en le déplaçant à l'aide de la souris, modifier ses paramètres au moyen d'un menu contextuel ou le supprimer en cas d'erreur.

1.1.1.4 Le langage intermédiaire

La séquence créée à l'aide de l'éditeur graphique est ensuite sauvegardée sous la forme d'un fichier écrit dans un langage intermédiaire basé sur le langage XML. Ce langage de description de données possède en effet plusieurs caractéristiques intéressantes dans le cadre de ce projet :

C'est un langage décrivant les données dans une structure arborescente qui s'avère parfaitement indiquée pour décrire les différents événements composant la séquence d'impulsion.

Un fichier écrit dans ce langage s'avère tout à fait compréhensible pour un utilisateur peu familier avec le langage, ce qui rend aisée la manipulation de ces fichiers. De plus, il existe de nombreux outils informatiques facilitant la lecture et la manipulation de tels fichiers.

Du point de vue de la programmation, il existe un grand nombre de bibliothèques informatiques gérant la lecture et l'écriture de ces fichiers, facilitant ainsi l'intégration de ce langage dans notre logiciel.

La séquence est enregistrée sous la forme de plusieurs fichiers : un fichier principal contenant la description de la séquence, c'est-à-dire l'enchaînement d'événements, un fichier contenant les phases utilisées, un fichier contenant les durées, un fichier contenant les puissances des émetteurs radiofréquences et un fichier contenant les autres paramètres essentiels tels que fréquences, nombre d'expériences, nombre de points d'acquisition, durée entre chaque point d'acquisition...

1.1.1.5 Le compilateur - décompilateur

Cette partie du logiciel lit les fichiers écrits en langage intermédiaire et les retranscrit dans le langage de commande du spectromètre. Contrairement à l'éditeur graphique qui ne change pas quelque soit le type de spectromètre utilisé, cette partie du logiciel est bien sûr est spécifique à chaque type d'appareil.

Actuellement, un seul compilateur-décompilateur a été programmé et est destiné à un spectromètre de développement du laboratoire, un appareil équipé pour les expériences de RMN liquide, solide ainsi que pour la microimagerie et doté d'un aimant permanent de 4.7 Tesla. On peut noter que d'autres appareils du laboratoire utilisent aussi ce langage, notamment un appareil à champ variable (de 0 à 2.1 Tesla) et un spectromètre de Résonance Quadrupolaire Nucléaire actuellement en construction, et peuvent donc aussi bénéficier de l'aide apportée par ce logiciel. Ce compilateur fonctionne en trois étapes :

La première étape est la saisie des différentes valeurs des paramètres : durées des impulsions ou des délais, phases, puissances des impulsions, fréquences, paramètres d'acquisition...

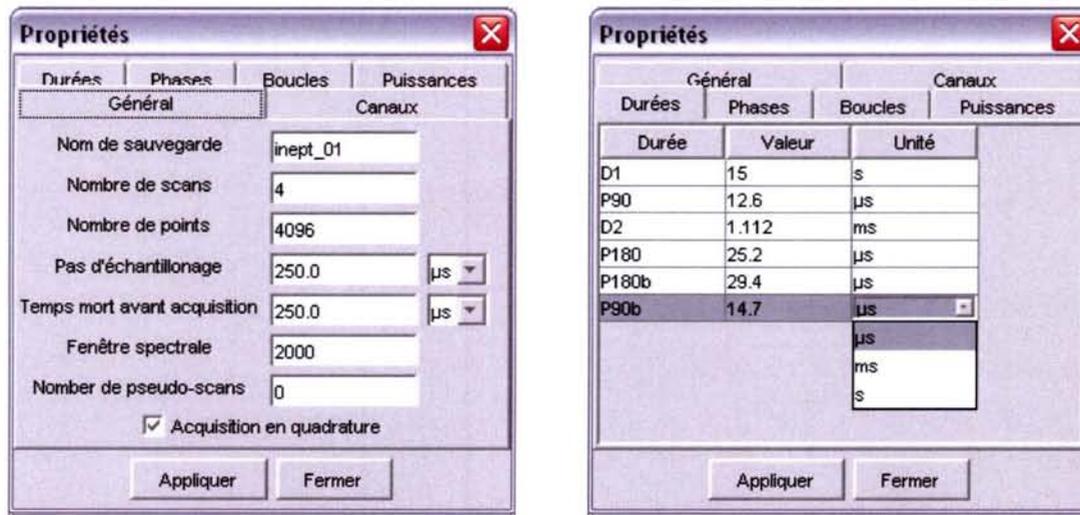


Figure 1.4 : Exemple de fenêtres de saisie des paramètres

Comme la séquence est décrite de manière séquentielle dans le langage de commande du spectromètre utilisé, il est essentiel de saisir ces valeurs dès le départ car elles peuvent influencer sur l'ordre des événements. Par exemple, considérons le fragment de séquence suivant :

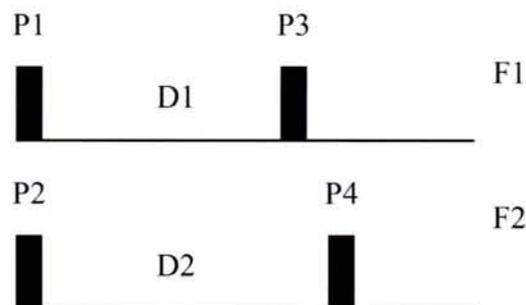


Figure 1.5 : Exemple de fragment de séquence

Si l'utilisateur ne donne pas de conditions supplémentaires sur D1 et D2, il est impossible de savoir si P3 aura lieu avant, pendant ou après P4 tant que l'on ne connaît pas les valeurs des délais. Cette indétermination est donc levée lors de cette étape.

La seconde opération est la transformation de la séquence en une suite d'instructions. En effet, la représentation de la séquence sous la forme de canaux séparés peut poser des problèmes, notamment de simultanéité des événements. Ce problème est étudié plus en détail dans le paragraphe 1.1.2.2

La troisième et dernière étape consiste en l'écriture des deux fichiers qui seront utilisés par le spectromètre. Le premier fichier (fichier SEQ) est composé d'une suite d'instructions destinées au spectromètre. Celles-ci sont récapitulées en annexe. Ce fichier ne comprend pas de valeurs numériques. Le deuxième fichier (fichier SYM) contient quant à lui tous les paramètres qui auront été saisis durant la première étape. Si l'on modifie après coup la séquence, en changeant par exemple les phases, il n'est ainsi pas nécessaire de réécrire les deux fichiers, mais seulement le fichier SYM.

1.1.2 Programmation du logiciel

1.1.2.1 Choix du langage

Le langage utilisé pour développer ce logiciel est le langage Java¹, de Sun. Ce langage a été choisi car il possède un certain nombre de caractéristiques répondant aux nécessités du logiciel :

C'est un langage de programmation objet. Ce type de programmation a pour objectif d'améliorer la qualité des programmes en facilitant la réutilisation des composants existants et en permettant des modifications et une mise à niveau plus facile. Ce point est important dans le cadre de ce logiciel, qui devra pouvoir être étendu quand de nouvelles procédures expérimentales seront développées.

Le programme est totalement indépendant de la plate-forme sur laquelle il a été développé et compilé. En effet, un logiciel écrit sur un PC tournant sous Windows fonctionnera sur une station de travail sous UNIX ou un Macintosh sans qu'il soit nécessaire de le modifier ou même de le recompiler.

Le langage intègre une bibliothèque graphique de haut niveau et simple d'utilisation, tout en gardant la compatibilité évoquée plus haut.

1.1.2.2 Les intervalles

Il est possible de considérer une séquence RMN comme une suite d'événements séparés par des délais. Un **événement** est défini par plusieurs caractéristiques :

un type : l'événement peut être une impulsion, une acquisition, le début ou la fin d'un découplage...

une localisation instrumentale : l'événement a pour origine un canal, c'est à dire un dispositif physique d'émission et de réception. Toutes les expériences de RMN font intervenir au

moins un canal, les plus élaborées nécessitant plusieurs canaux d'émission radiofréquence, et, éventuellement, un canal supplémentaire pour des impulsions de gradients.

une localisation temporelle : l'événement commence à un instant donné. Deux événements peuvent débuter au même instant sur deux canaux différents. Nous traiterons de ce problème au paragraphe 1.1.2.3.

éventuellement une durée, selon le type d'événement.

Ces considérations nous ont amenés à définir la notion d'**intervalle**. Un intervalle peut être soit un événement impliquant un canal donné, soit un délai (une période sans événements, caractérisée uniquement par sa durée). On peut donc voir la séquence comme un diagramme à deux dimensions, avec un axe correspondant aux temps et l'autre aux canaux (Figure 1.6).

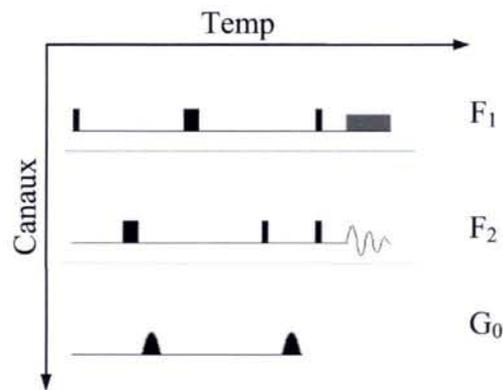


Figure 1.6 : représentation d'une séquence par un diagramme temps/canal

Les principaux types d'intervalles utilisés sont :

Les impulsions : c'est le type d'intervalle le plus courant. Une impulsion radiofréquence opère une rotation de l'aimantation suivant les axes x ou y du repère tournant (selon la phase de l'impulsion) et d'angle dépendant de la durée de l'impulsion. Une impulsion peut être caractérisée par sa phase, son angle de rotation, sa puissance et sa forme (rectangulaire pour les impulsions classiques ou une forme plus élaborée pour des impulsions sélectives).

Les délais : on laisse l'aimantation précesser sans intervention extérieure.

Les acquisitions : c'est une opération revenant à détecter le signal RMN.

Les gradients : les champs \vec{B}_0 et \vec{B}_1 sont généralement supposés homogènes. Cependant, on peut souhaiter introduire des gradients caractérisés par la variation du champ en fonction des coordonnées spatiales. Les gradients sont essentiellement utilisés en imagerie par résonance magnétique (IRM) ou pour mesurer des coefficients d'auto-diffusion.

Les découplages : on irradie une plage de fréquence correspondant au spectre d'un isotope donné, ce qui a pour effet de supprimer ou réduire tout couplage avec cet isotope et conduit, pour les autres noyaux, à des spectres simplifiés.

D'autres intervalles spécifiques à un type de spectromètre peuvent être aussi utilisés : ce peut être par exemple une instruction de sauvegarde des données, l'incrémentement d'une durée, un ordre d'activation d'un dispositif mécanique (voir chapitre 2)...

1.1.2.3 Synchronisation des canaux

Comme nous l'avons vu précédemment, il peut être intéressant, sinon impératif, que plusieurs événements aient lieu au même moment sur des canaux différents. Plutôt que de créer des délais de durée calculée pour obtenir cette simultanéité, il est plus commode pour l'utilisateur de définir une synchronisation entre deux intervalles. Cette méthode permet, par exemple, de conserver la simultanéité des événements même si on modifie la durée d'un délai les précédant.

Pour ce faire, il faut tout d'abord définir des points de synchronisation sur chaque intervalle : ce peut être par exemple le début de chacun d'eux, ou le milieu, ou encore le début de l'un et la fin de l'autre. Les points de synchronisation les plus courants sont donc le début, le milieu et la fin de chaque intervalle.

Une fois que la relation est établie, le programme crée un délai «de synchronisation» dont la durée sera définie par une formule dépendant de cette relation. Par exemple, dans la Figure 1.7, τ_1 est le délai de synchronisation. Les impulsions P1 et P3 sont synchronisées par le début, alors que P2 et P5 le sont par le milieu.

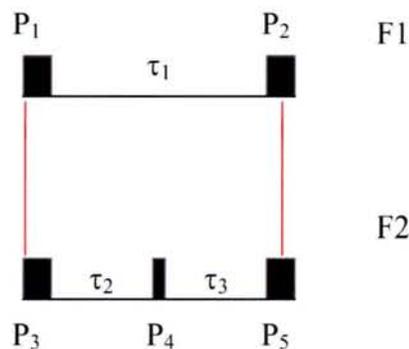


Figure 1.7 : Exemple de synchronisations, représentées par les lignes rouges

Dans cet exemple, on obtient la formule suivante :

$$\tau_1 = P_3 + \tau_2 + P_4 + \tau_3 + P_5/2 - P_1 - P_2/2 \quad (1.1)$$

1.1.2.4 Création de nouveaux évènements

Une des raisons à l'origine de la décision de concevoir un nouveau logiciel de conception de séquences impulsionnelles est le fait que le précédent logiciel² utilisé à cet effet s'est avéré difficile à modifier lorsqu' est apparu le besoin d'ajouter de nouveaux types d'évènements. En effet, de nouvelles procédures expérimentales ont été développées au laboratoire (voir chapitre 2), et celles-ci nécessitent de nouvelles instructions dans les séquences impulsionnelles. Afin de résoudre ce problème, nous avons conçu le programme afin qu'il soit aisé de lui adjoindre de nouvelles procédures expérimentales. Pour ce faire, il suffit de créer un fichier décrivant les caractéristiques de l'évènement, ainsi que les icônes graphiques adéquates, et de placer le tout dans le répertoire idoine.

Afin de rester cohérent avec la structure globale du logiciel, et notamment le langage intermédiaire décrit dans la paragraphe 1.1.2.4, le fichier de description d'évènements sera aussi écrit en langage Xml. Par exemple, le fichier décrivant la commande de déplacement de l'ascenseur (dispositif mécanique permettant le déplacement vertical de l'échantillon, voir chapitre 2) est le suivant :

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8" standalone="yes"?>
<interval>
  <type name="increment_ascenseur"/>
  <properties>
    <prop name="increment"/>
  </properties>
  <icon small="small_increment.gif" big="big_increment.gif"/>
  <command name="ZINC" param="increment"/>
</interval>
```

Ce fichier contient les informations suivantes :

La première ligne donne des informations sur le langage (xml version 1.0) et sur le type d'encodage des caractères.

La ligne <interval> indique le début des données

Le nom de l'évènement est donné par l'argument de la balise <type>

La balise <properties> indique le début de la liste des propriétés de l'évènement. Ici, il n'y a qu'une propriété qui est l'incrément de déplacement.

La balise <icon> donne les noms des icônes utilisées par le logiciel

Enfin, la balise <command> indique le nom et les paramètres de la commande utilisée dans le langage de commande du spectromètre. Ces informations seront utilisées par le compilateur.

1.2 Simulations de séquences d'impulsions tenant compte de l'inhomogénéité du champ radiofréquence

Afin de vérifier la validité des séquences créées, il est intéressant de pouvoir simuler l'effet de ces dernières sur un système de spins. De nombreux programmes^{3,4,5} ont été développés pour de telles simulations, qui prennent notamment en compte l'effet de gradients du champ B_0 . Cependant, aucun de ces logiciels ne traite explicitement de l'inhomogénéité intrinsèque des deux champs magnétiques (statique B_0 et radiofréquence B_1), aspect qui sera crucial dans les expériences décrites dans la suite de ce travail. Le seul travail à notre connaissance⁶ qui aborde ce problème se rapporte au dispositif NMR MOUSE⁷, mais il ne tient pas compte des gradients B_0 et B_1 qui peuvent intervenir sous forme d'impulsions. Le module de simulation que nous avons adjoint au logiciel présenté dans les paragraphes précédents permet d'évaluer les effets des impulsions rf, des intervalles d'évolution, d'impulsions de gradients B_0 et B_1 mais également de l'inhomogénéité intrinsèque de ces deux champs magnétiques.

1.2.1 Les opérateurs produits

On se limitera ici à des spins $\frac{1}{2}$. La description de l'état du système de spin sous forme vectorielle s'avère satisfaisante lorsqu'il se résume à un seul spin. Il est cependant des cas où cet état ne peut être décrit sous la forme d'un seul vecteur, l'exemple le plus courant étant celui du doublet antiphase (Figure 1.8), passage obligé lors des expériences de transfert de cohérence.

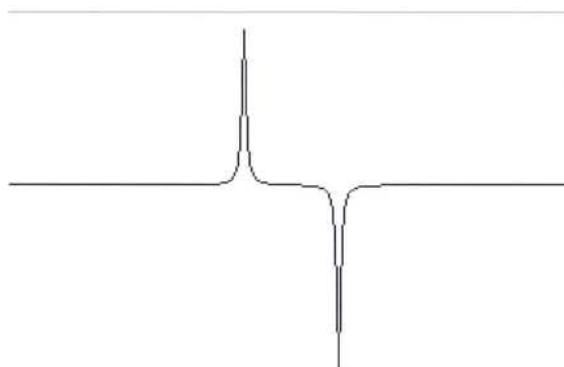


Figure 1.8 : Spectre d'un doublet anti-phase

On peut aussi utiliser une approche quantique^{8, 9}, en traitant le système de spin plutôt que l'aimantation. L'état du système est exprimé soit par la fonction d'onde $\Psi(t)$, soit par l'opérateur-densité $\hat{\sigma}(t)$. L'évolution du système est décrite par l'équation de Liouville-Von Neumann :

$$\frac{\partial \hat{\sigma}(t)}{\partial t} = 2i \pi [\hat{\sigma}(t), \hat{H}(t)] \quad (1.2)$$

où \hat{H} est l'Hamiltonien complet du système, exprimé en Hertz et prenant en compte tous les termes dépendant du temps, ceux provenant de l'application d'un champ radiofréquence et ceux ayant pour origine des interactions modulées par les mouvements moléculaires (phénomènes de relaxation).

Pour un système de n spins couplés, on pourra exprimer l'opérateur densité sur une base de 2^{2N} opérateurs. Ceux ci peuvent être décrits comme un produit d'opérateurs¹⁰ :

$$\hat{G}_r = \frac{1}{2^{q_r + 1 - n/2}} \prod_{k=1}^n \hat{I}_v^k \quad (1.3)$$

avec q_r le nombre d'opérateurs dans le produit dans \hat{G}_r , $v = x, y$ ou z et k un spin donné par exemple, pour un système de 2 spins A et X couplés on a :

$q_r = 0$: l'identité

$q_r = 1$: $I_X^A, I_Y^A, I_Z^A, I_X^X, I_Y^X, I_Z^X$

$q_r = 2$: $2I_X^A I_X^X, 2I_Y^A I_X^X, 2I_Z^A I_X^X, 2I_X^A I_Y^X, 2I_Y^A I_Y^X, 2I_Z^A I_Y^X, 2I_X^A I_Z^X, 2I_Y^A I_Z^X, 2I_Z^A I_Z^X$

1.2.2 Principe des simulations

Le système est modélisé sous la forme d'une somme d'opérateurs produits, comme décrit précédemment. Les séquences peuvent contenir :

Des impulsions de champ radiofréquence supposées parfaites, caractérisées par leur angle de nutation et leur phase ou cyclage de phase. On peut aussi tenir compte de l'effet des impulsions de faible puissance lorsque celles-ci sont appliquées à un système dont certaines fréquences de résonance sont très différentes de celle de la porteuse (dans ce cas, cette dernière est en général proche de la fréquence de résonance d'un seul spin).

Des impulsions de champ radiofréquence inhomogène, caractérisées par l'angle de nutation au centre de la bobine (angle que l'on suppose maximal) et par leur phase ou cyclage de phase.

Des intervalles d'évolution, avec des phénomènes de précession provenant soit du déplacement chimique, soit de l'inhomogénéité du champ B_0 , cette dernière étant caractérisée par l'élargissement des raies. A cette précession s'ajoute l'effet des couplages entre les différents spins du système.

Des impulsions de gradient B_0 caractérisées par l'angle de précession maximal dans l'échantillon et la durée d'application. La précession due au gradient est superposée à celle provenant du déplacement chimique.

La phase de l'acquisition, qui est utile pour réaliser des cyclages de phase.

De plus, on peut tenir compte des phénomènes de relaxation (en se limitant toutefois à un système à deux spins), que ce soit la relaxation transversale, longitudinale ou encore la relaxation croisée et la corrélation croisée CSA-dipolaire, ces phénomènes étant gouvernés par les équations de Solomon étendues.

1.2.2.1 Les impulsions de champ radiofréquence parfaites.

Une impulsion parfaite peut être considérée comme une rotation de chaque composante de l'aimantation. Par exemple, pour un système à un spin, une impulsion d'angle de nutation α autour de l'axe x du repère tournant donne les résultats suivants :

$$\begin{aligned} M_x^+ &= M_x^- \\ M_y^+ &= M_y^- \cos(\alpha) + M_z^- \sin(\alpha) \\ M_z^+ &= -M_y^- \sin(\alpha) + M_z^- \cos(\alpha) \end{aligned} \quad (1.4)$$

Avec M^+ l'aimantation après l'impulsion et M^- celle avant.

Dans le cas d'un système à plusieurs spins, seuls les spins correspondant au canal de l'impulsion sont affectés :

$$2I_y^1 I_z^2 \xrightarrow{\alpha, x, canal\ 1} 2I_y^1 I_z^2 \cos(\alpha) - 2I_z^1 I_z^2 \sin(\alpha) \quad (1.5)$$

1.2.2.2 Les impulsions de champ radiofréquence inhomogène.

On supposera que la principale inhomogénéité du champ radiofréquence est sa variation le long de l'axe de l'échantillon. Cela est généralement le cas, notamment si la bobine délivrant le champ radiofréquence est en forme de selle de cheval. Cette inhomogénéité peut être

spécifiée soit par une série de valeurs mesurées expérimentalement et proportionnelles à la valeur du champ rf en différents points de l'échantillon, soit par une courbe gaussienne censée représenter l'évolution du champ RF le long de cet échantillon.

Dans les deux cas, l'échantillon est décomposé en une série de tranches élémentaires (en pratique, entre 100 et 500 tranches) dans lesquelles l'angle de nutation α associé à une impulsion RF est supposé parfaitement défini :

$$\alpha_{tranche} = \frac{(B_1)_{tranche}}{(B_1)_{max}} \alpha_{max} \quad (1.6)$$

$(B_1)_{tranche}$ est tiré de la liste des valeurs de B_1 , $(B_1)_{max}$ est le maximum de cette liste et α_{max} correspond généralement à l'angle de nutation au centre de la selle de cheval. L'objectif de ces simulations est de déterminer l'évolution de l'ensemble des spins situés dans chaque tranche et ensuite, éventuellement, de calculer la moyenne sur toute les tranches à la fin de la séquence d'impulsions. En fait, chaque tranche est supposée subir ensuite l'effet d'une impulsion parfaite comme décrit précédemment, avec un angle de nutation $\alpha_{tranche}$.

1.2.2.3 Les intervalles d'évolution

Au cours d'un intervalle d'évolution, l'aimantation est soumise à trois effets simultanés et qui se superposent :

Le déplacement chimique. Celui-ci est simulé comme une rotation de chaque composante de l'aimantation autour de l'axe du champ B_0 et d'angle $2\pi\nu t$:

$$I_x^1 \xrightarrow{t} I_x^1 \cos(2\pi\nu t) - I_y^1 \sin(2\pi\nu t) \quad (1.7)$$

Dans le cas où l'on utilise des impulsions inhomogènes, et donc que l'on a séparé l'échantillon en une série de tranches, on effectue cette opération pour chacune des tranches.

L'effet du couplage dans le cas d'un système à plusieurs spins. Dans le cas de deux spins faiblement couplés, le système évolue selon une constante notée J . Par exemple, on a :

$$I_x^1 \xrightarrow{J} I_x^1 \cos(\pi J t) + 2I_y^1 I_z^2 \sin(\pi J t) \quad (1.8)$$

Dans le cas de plus de deux spins, il est possible d'écrire l'Hamiltonien du système sous la forme suivante :

$$H = -\sum_i v_i I_z^i + \sum_{i < j} J_{ij} I_z^i I_z^j \quad (1.9)$$

qui peut se développer sur la base des G_r :

$$H = \sum_r a_r G_r \quad (1.10)$$

On peut déduire de l'équation (1.9) que les opérateurs de l'équation (1.10) commutent. Définissons maintenant l'opérateur densité au début de la période d'évolution :

$$\sigma(0) = \sum_s b_s G_s \quad (1.11)$$

Il nous faut établir la forme de l'opérateur densité à la fin de l'intervalle d'évolution afin d'établir quelle quantités sont présentes et ainsi de déterminer l'état du système de spins avant l'impulsion suivante. On a :

$$\sigma(t) = \exp(-iHt)\sigma(0)\exp(iHt) \quad (1.12)$$

qui, d'après les équations (1.10) et (1.11) et parce que tous les opérateurs de (1.10) commutent, peut s'écrire :

$$\sigma(t) = \sum_s b_s \left[\prod_r \exp(-it a_r G_r) \right] G_s \left[\prod_r \exp(it a_r G_r) \right] \quad (1.13)$$

Deux situations peuvent apparaître :

- G_s commute avec chaque G_r de l' hamiltonien. Par conséquent, il reste constant au cours de l'intervalle et la contribution $b_s G_s$ est inchangée.
- G_s ne commute pas avec un ou plusieurs opérateurs et il est nécessaire de déterminer la façon dont il évolue:

Notons G_{r1} et G_{r2} deux opérateurs qui sont supposés ne pas commuter avec G_s . Selon l'équation (1.13), G_s est transformé suivant l'expression:

$$G_s \longrightarrow \exp(-it a_{r1} G_{r1}) [\exp(-it a_{r2} G_{r2}) G_s \exp(it a_{r2} G_{r2})] \exp(it a_{r1} G_{r1}) \quad (1.14)$$

Il est possible d'écrire l'équation (1.14) de cette façon car G_{r1} et G_{r2} commutent. Résoudre l'équation (1.13) revient alors à calculer une série d'expressions du type

$\exp(-it a_r G_r) G_s \exp(it a_r G_r)$, ce qui, grâce aux relations ci-dessous, ne présente pas de difficultés dans le cas de spins $1/2$:

$$\begin{aligned}
 \cos(2uI_z) &= (\cos u)E \\
 \sin(2uI_z) &= 2(\sin u)I_z \\
 I_x^2 = I_y^2 = I_z^2 &= E/2 \\
 I_x I_y &= -I_y I_x = iI_z/2
 \end{aligned} \tag{1.15}$$

Comme exemple, considérons le cas où $a_r G_r$ correspond à $J_{ij} I_z^i I_z^j$ et recherchons l'évolution de $G_s = I_x^i, I_y^i, 2I_x^i I_z^i$ and $2I_y^i I_z^i$. A l'aide des équations (1.14) et (1.15), on obtient :

$$\begin{aligned}
 I_x^i &\longrightarrow I_x^i \cos(\pi J_{ij} t) + 2I_y^i I_z^j \sin(\pi J_{ij} t) \\
 I_y^i &\longrightarrow I_y^i \cos(\pi J_{ij} t) - 2I_x^i I_z^j \sin(\pi J_{ij} t) \\
 2I_x^i I_z^j &\longrightarrow 2I_x^i I_z^j \cos(\pi J_{ij} t) + I_y^i \sin(\pi J_{ij} t) \\
 2I_y^i I_z^j &\longrightarrow 2I_y^i I_z^j \cos(\pi J_{ij} t) - I_x^i \sin(\pi J_{ij} t)
 \end{aligned} \tag{1.16}$$

Nous avons montré que, dans un système de plus de deux spins, l'effet du couplage entre deux spins est indépendant des autres couplages, et que nous pouvons donc simuler l'effet de chaque couplage de manière séparée. Comme dans les cas précédent, si le système a été séparé en une série de tranche, l'effet du couplage est calculé séparément pour chacune d'elles.

L'effet de la relaxation longitudinale, qui est simulé selon les équations de Solomon étendues. Celles-ci, dans le cas de deux spins A et X, concernent les deux composantes longitudinales, I_Z^A et I_Z^X , ainsi que l'ordre longitudinal $2I_Z^A I_Z^X$. Pour chaque composante de l'aimantation, et éventuellement pour chaque tranche de l'échantillon, on intègre numériquement l'équation correspondante. Par exemple, l'aimantation longitudinale du spin A (I_Z^A) évolue de la façon suivante :

$$\frac{d}{dt} I_Z^A = -R_1^A (I_Z^A - I_{eq}^A) - \sigma_{AX} (I_Z^X - I_{eq}^X) - \sigma_{CSA(A),d} 2I_Z^A I_Z^X \tag{1.17}$$

où R_1^A est la vitesse de relaxation longitudinale, σ_{AX} la vitesse de relaxation croisée entre les spins A et X et $\sigma_{CSA(A),d}$ la vitesse de corrélation croisée CSA – dipolaire du spin A.

Ces quantités sont des paramètres de la simulation et constituent donc des paramètres d'entrée du logiciel.

De même, l'ordre longitudinal, représenté par l'opérateur $2I_Z^A I_Z^X$, évolue selon l'équation:

$$\frac{d}{dt} 2I_Z^A I_Z^X = -R_1^{A,X} 2I_Z^A I_Z^X - \sigma_{CSA(A),d} (I_Z^A - I_{eq}^A) - \sigma_{CSA(X),d} (I_Z^X - I_{eq}^X) \quad (1.18)$$

avec $R_1^{A,X}$ vitesse de relaxation de l'ordre longitudinal.

Dans chaque cas, l'intégration numérique se fait en utilisant la méthode des trapèzes¹¹, avec en général entre 50 et 500 pas d'intégration, ce nombre pouvant être défini par l'utilisateur.

1.2.2.4 Les gradients de champs

Le logiciel peut aussi prendre en compte les impulsions de gradient de champ statique B_0 , les impulsions de gradient de champ radiofréquence B_1 ainsi que l'inhomogénéité intrinsèque du champ B_0 .

Les impulsions de gradients de champ statique sont simulées en séparant l'échantillon en une série de tranches perpendiculaires à l'axe du gradient¹². Si le gradient suit l'axe de l'échantillon, on pourra utiliser les tranches déjà définies pour les impulsions de champ radiofréquence inhomogène.

Dans chacune de ces tranches s'opère alors une rotation de l'aimantation similaire à celle ayant lieu lors de la précession. L'angle de précession est spécifique à chaque tranche, et est supposé nul dans la tranche médiane. Il est proportionnel à l'intensité du gradient et à la position de la tranche par rapport à l'axe d'application du gradient.

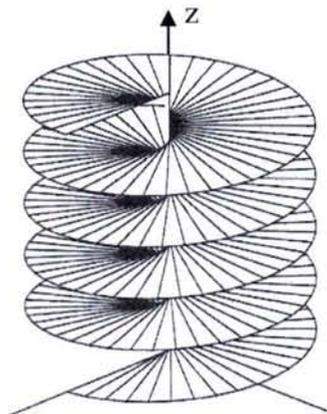


Figure 1.9 : Représentation, en fonction de la position selon l'axe du gradient, de l'effet d'une impulsion de gradient de champ statique B_0 . Chaque trait correspond à la position de l'aimantation dans une tranche donnée.

Cet angle de précession est donné par la formule suivante :

$$\alpha = \gamma G_0 t z \quad (1.19)$$

avec γ le rapport gyromagnétique du spin considéré, G_0 l'amplitude du gradient, t la durée de l'impulsion et z la position de la tranche par rapport au centre de l'échantillon.

Au cours d'un intervalle de précession, on peut simuler l'inhomogénéité intrinsèque du champ statique B_0 en appliquant une impulsion de gradient de durée identique à l'intervalle de précession, et d'amplitude égale à :

$$G_{lw} = \frac{2\pi \times lw}{\gamma a} \quad (1.20)$$

où lw est la largeur des raies du spectre, donnée en Hertz et a la hauteur de l'échantillon.

La méthode décrite précédemment pour simuler des impulsions de champ radiofréquence inhomogène s'applique aussi à des impulsions de gradient de champ radiofréquence, mais dans ce cas, l'échantillon est divisé en une série de tranches selon l'axe de la spire délivrant le gradient, qui n'est généralement pas l'axe de l'échantillon. Les deux méthodes peuvent être combinées, au prix d'une augmentation significative du temps de calcul.

1.2.3 Intégration des simulations dans le logiciel

La séquence d'impulsion construite à l'aide de l'éditeur graphique est transformée en une suite linéaire d'opérations d'une manière similaire à celle utilisée dans le paragraphe 1.1.1.5. Le système de spins défini par l'utilisateur subit alors successivement chacune de ces opérations. Il est possible de ne simuler que l'effet d'une partie de la séquence d'impulsions en déplaçant un curseur, afin par exemple de visualiser l'état du système de spin à chaque étape de la séquence.

Les résultats de la simulation sont visibles de deux manières :

Ils peuvent être écrits dans un fichier, en donnant la valeur de chaque composante. Si l'on a utilisé des gradients dans la simulation, on peut aussi obtenir la valeur de chacune de ces composantes dans chaque tranche de l'échantillon, afin d'observer l'évolution spatiale de l'aimantation.

Dans le cas d'un système de spins simple (un ou deux spins), une interface graphique est disponible, que l'on peut voir Figure 1.10. On utilise dans cette interface une représentation sous forme vectorielle, qui est pratique pour représenter les composantes

déTECTABLES de l'aimantation ($I_X^A, I_Y^A, I_Z^A, I_X^X, I_Y^X, I_Z^X, 2I_Z^A I_X^X, 2I_Z^A I_Y^X, 2I_X^A I_Z^X, 2I_Y^A I_Z^X$ dans le cas d'un système de deux spins couplés A et X). On peut aussi utiliser une représentation dite « globale »¹³ qui a l'avantage de permettre la visualisation des cohérences à un quantum ($2I_X^A I_X^X, 2I_X^A I_Y^X, 2I_Y^A I_X^X, 2I_Y^A I_Y^X$) et de l'ordre longitudinal $2I_Z^A I_Z^X$. Cependant, cette représentation pose problème dans le cas où l'on souhaite afficher un mélange de ces opérateurs (par exemple $\frac{\sqrt{2}}{2} \times 2I_Z^A I_X^X + \frac{\sqrt{2}}{2} \times I_Y^A$).

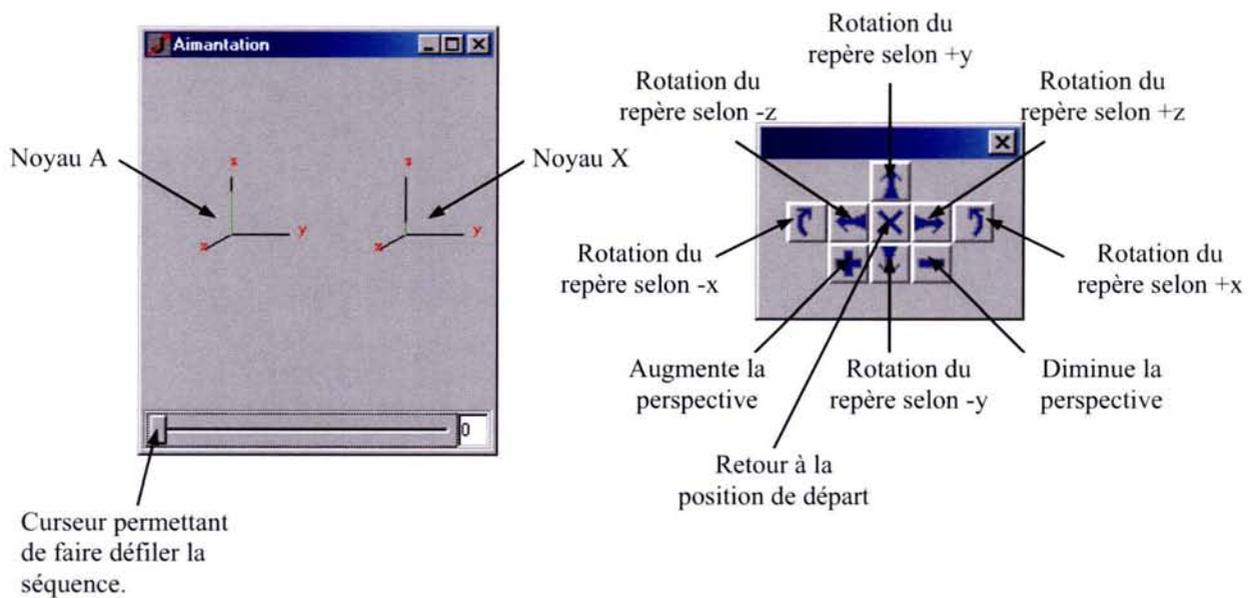


Figure 1.10 : Visualisation graphique des résultats d'une simulation (à gauche) et panneau de commande permettant la rotation des repères (à droite)

A titre d'exemple, on a reproduit les diagrammes correspondant à une séquence INEPT¹⁴ appliquée à un système de deux spins couplés ^1H et ^{13}C .

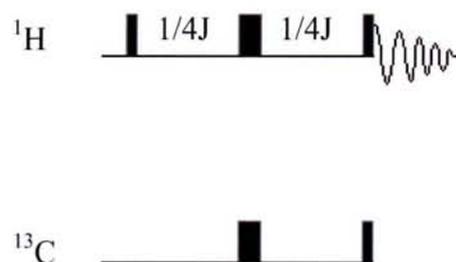


Figure 1.11 : La séquence INEPT

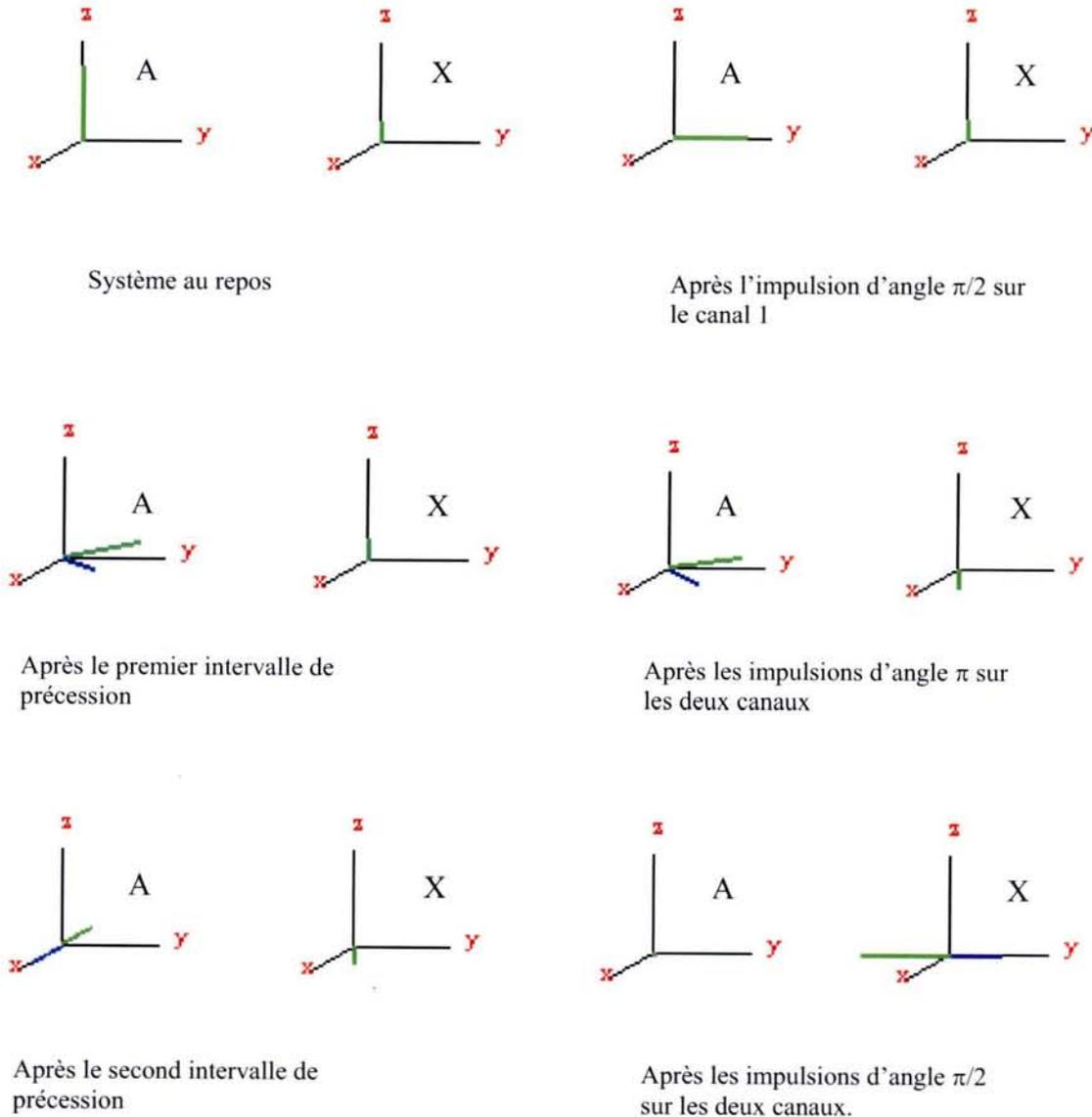


Figure 1.12 : Visualisation de l'évolution des aimantations A et X (proton et carbone 13 respectivement) lors du déroulement d'une séquence INEPT. Les deux composantes du doublet du carbone 13 sont représentées respectivement par des segments de couleur bleue et verte.

1.3 Application : Mesure directe de la vitesse de corrélation croisée CSA - Dipolaire

A l'aide du logiciel de simulation décrit précédemment, nous nous sommes intéressés plus spécifiquement à la mesure de la vitesse de corrélation croisée CSA – Dipolaire longitudinale¹⁵. Nous avons ainsi pu établir qu'une expérience proposée dans la littérature était vouée à l'échec du fait de l'inhomogénéité du champ radiofréquence. Nous avons alors

recherché une procédure expérimentale fondée sur l'utilisation de gradients de champ (B_0 ou B_1) permettant d'accéder directement à cette vitesse de corrélation croisée.

1.3.1 La corrélation croisée CSA-Dipolaire

En plus des vitesses de relaxation nucléaires classiques (relaxation longitudinale R_1 et transversale R_2) et des vitesses de corrélation croisée (notée σ_{AX} , et qui dépend uniquement de l'interaction dipolaire entre deux noyaux A et X), il existe une variété d'autres vitesses de relaxation dites de corrélation croisée, ou termes d'interférence, et qui mettent en jeu deux mécanismes de relaxation. Ces quantités se sont révélées particulièrement intéressantes de par la nature des informations qu'elles contiennent¹⁶.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressé à la corrélation croisée entre l'interaction dipolaire et l'anisotropie de déplacement chimique. Cette dernière grandeur, notée CSA, découle de l'existence d'éléments diagonaux non identiques dans le tenseur d'écran d'un noyau donné. Dans les cas que nous traiterons, nous nous intéresserons à un système ^1H ^{13}C couplés, et nous noterons $\sigma_{\text{CSA}(\text{C}), \text{d}(\text{CH})}$ la vitesse de corrélation croisée faisant intervenir l'anisotropie du tenseur d'écran du carbone-13 (celle du proton pouvant être généralement négligée). La connaissance de ce terme d'interférence nous apporte d'une part des informations dynamiques sur la molécule, et nous permet d'autre part de déterminer les caractéristiques des tenseurs d'écran¹⁷.

L'influence des termes de corrélation croisée CSA-dipolaire en résonance magnétique nucléaire est bien connue¹⁸. En ce qui concerne la relaxation transversale, elle se manifeste notamment par un élargissement différentiel des raies d'un doublet dans le cas d'un système de deux spins couplés. Les mesures des termes de corrélation croisée transversale sont d'ailleurs basées sur ce phénomène, en particulier pour la paire amide ^{15}N - ^1H dans les protéines^{19, 20, 21}, de même que l'expérience TROSY²², qui sélectionne la raie la plus fine d'un doublet ^{15}N - ^1H .

La vitesse de corrélation croisée CSA-dipolaire longitudinale, souvent étudiée^{23, 24, 25}, s'avère moins facile à mesurer ; elle est d'ailleurs moins fréquemment utilisée pour des études de dynamique dans les protéines²⁶.

1.3.2 Mesure de la vitesse de corrélation croisée par l'application d'un train d'impulsions

Une méthode particulièrement attractive pour mesurer la vitesse de corrélation croisée CSA-dipolaire longitudinale de manière directe a été proposée il y a quelques années par Levitt et Di Bari²⁷. Cette méthode est basée sur l'application d'un train d'impulsions radiofréquences d'angle de basculement π , train qui conduit à l'apparition d'un état stationnaire de l'aimantation nucléaire. L'intensité du signal correspondant s'avère être directement liée au terme d'interférence considéré et la méthode semble être adéquate pour ce type de détermination.

1.3.2.1 Aspects théoriques

Considérons un système de spins couplés ^1H et ^{13}C . la relaxation des composantes longitudinales d'un tel système est gouvernée par les équations de Solomon étendues^{10, 28} :

$$\frac{dI_z^H}{dt} = -R_1^H (I_z^H - I_{eq}^H) - \sigma_{CH} (I_z^C - I_{eq}^C) - \sigma_{csa(H),d} 2I_z^H I_z^C \quad (1.21)$$

$$\frac{dI_z^C}{dt} = -R_1^C (I_z^C - I_{eq}^C) - \sigma_{CH} (I_z^H - I_{eq}^H) - \sigma_{csa(C),d} 2I_z^H I_z^C \quad (1.22)$$

$$\frac{d(2I_z^H I_z^C)}{dt} = -R_1^{HC} (2I_z^H I_z^C) - \sigma_{csa(H),d} (I_z^H - I_{eq}^H) - \sigma_{csa(C),d} (I_z^C - I_{eq}^C) \quad (1.23)$$

avec I_z^H et I_z^C les aimantations longitudinales respectives de ^1H et ^{13}C , $2I_z^H I_z^C$ l'ordre longitudinal (son intensité est nulle au début de l'expérience). Comme précédemment, R_1 correspond à la vitesse de relaxation longitudinale, σ_{CH} est la vitesse de relaxation croisée et $\sigma_{CSA,d}$ est la vitesse de corrélation croisée qui nous intéresse. Si l'on considère que $\sigma_{CSA(H),d}$ est négligeable par rapport à $\sigma_{CSA(C),d}$, l'équation (1.23) peut se simplifier en :

$$\frac{d(2I_z^H I_z^C)}{dt} = -R_1^{HC} (2I_z^H I_z^C) - \sigma_{csa(C),d} (I_z^C - I_{eq}^C) \quad (1.24)$$

Supposons maintenant que nous disposions d'une procédure permettant de maintenir I_z^C nul sans affecter l'évolution de l'ordre longitudinal. L'équation (1.24) pourrait alors s'écrire :

$$\frac{d(2I_z^H I_z^C)}{dt} = -R_1^{HC} (2I_z^H I_z^C) + \sigma_{csa(C),d} I_{eq}^C \quad (1.25)$$

Lorsqu'un état stationnaire est atteint, on obtient :

$$(2I_z^H I_z^C)_{ss} = \frac{\sigma_{csa(C),d}}{R_1^{HC}} I_C^{eq} \quad (1.26)$$

Ce résultat est conforme à celui trouvé par Levitt et Di Bari en utilisant l'approche de l'Equation Maître Homogène²⁷ (Homogeneous Master Equation, HME), la procédure proposée dans leurs travaux étant l'application d'un train d'impulsions d'angle de basculement π appliquées simultanément aux noyaux ^1H et ^{13}C .

Sans recourir à l'approche HME, on peut caractériser l'état stationnaire en prenant en compte les trois équations de Solomon étendues (1.21, 1.22, 1.23). Si l'on suppose le temps entre chaque impulsion radiofréquence suffisamment court par rapport aux temps de relaxation afin de pouvoir résoudre ces équations par un développement limité au premier ordre, on obtient :

$$G(\tau) = G(0) + \left(\frac{dG}{dt}\right)_{t=0} \times \tau \quad (1.27)$$

où G peut être remplacé par I_z^H , I_z^C ou $2I_z^H I_z^C$. L'état stationnaire peut s'écrire :

$$G_{ss} = G(0) = \Gamma(G(\tau)) \quad (1.28)$$

dans lequel Γ correspond à l'effet d'une impulsion radiofréquence d'angle de basculement π sur la composante considérée : $\Gamma(I_z^H) = -I_z^H$, $\Gamma(I_z^C) = -I_z^C$, $\Gamma(2I_z^H I_z^C) = 2I_z^H I_z^C$. On peut remarquer que $\Gamma(G(\tau))$ peut s'exprimer en fonction de la valeur de l'état stationnaire de chacune des trois quantités impliquées. Si l'on note Z_1 la valeur de $(I_z^H)_{ss} / I_{eq}^C$, Z_2 celle de $(I_z^C)_{ss} / I_{eq}^C$ et Z_3 celle de $(2I_z^H I_z^C)_{ss} / I_{eq}^C$ et avec $\sigma \equiv \sigma_{CH}$, $\sigma' \equiv \sigma_{csa(C),d}$, on peut écrire :

$$\begin{aligned} Z_1 &= -Z_1 + R_1^H \tau (Z_1 + 4) + \sigma \tau (Z_2 + 1) \\ Z_2 &= -Z_2 + R_1^C \tau (Z_2 + 1) + \sigma \tau (Z_1 + 4) - \sigma' \tau Z_3 \\ Z_3 &= Z_3 - R_1^{HC} \tau Z_3 + \sigma' \tau (Z_2 + 1) \end{aligned} \quad (1.29)$$

La résolution de ce système de trois équations linéaires à trois inconnues nous conduit à :

$$(I_z^H)_{ss} / I_{eq}^C = \left(\frac{4R_1^H + \sigma}{2 - R_1^H \tau}\right) \tau + \left(\frac{\sigma \tau}{2 - R_1^H \tau}\right) (I_z^C)_{ss} / I_{eq}^C$$

$$(I_z^C)_{ss} / I_{eq}^C = \frac{(R_1^C + 4\sigma)\tau - \frac{\sigma'^2}{R_1^{HC}}\tau + \frac{(4R_1^H + \sigma)}{2 - R_1^H\tau}\sigma\tau^2}{2 - R_1^C\tau - \frac{\sigma'^2}{R_1^{HC}}\tau - \frac{\sigma^2}{2 - R_1^H\tau}\tau^2} \quad (1.30)$$

$$(2I_z^H I_z^C)_{ss} / I_{eq}^C = \sigma' / R_1^{HC} + (\sigma' / R_1^{HC})(I_z^C)_{ss} / I_{eq}^C$$

On peut noter que, par rapport à Z_1 et Z_3 , Z_2 est négligeable. Cela peut se comprendre par le fait que l'aimantation du carbone est presque totalement saturée, et est confirmé par le calcul numérique de la deuxième équation de (1.30). Si l'on se rapporte alors à la troisième équation de (1.29), on obtient alors un résultat analogue à (1.26):

$$Z_3 = \frac{\sigma'}{R_1^{HC}}(1 + Z_2) \approx \frac{\sigma'}{R_1^{HC}}$$

Ceci démontre clairement la possibilité de mesurer la vitesse de corrélation croisée CSA(C)-d en mesurant l'intensité de l'ordre longitudinal.

1.3.2.2 Résultats expérimentaux

Afin de vérifier la validité de cette méthode, nous l'avons éprouvée à l'aide d'un échantillon d'acide méthanoïque (ou acide formique), l'objectif étant éventuellement de l'appliquer plus tard sur des molécules de taille plus importante, par exemple des protéines. La séquence utilisée est représentée dans la figure suivante :

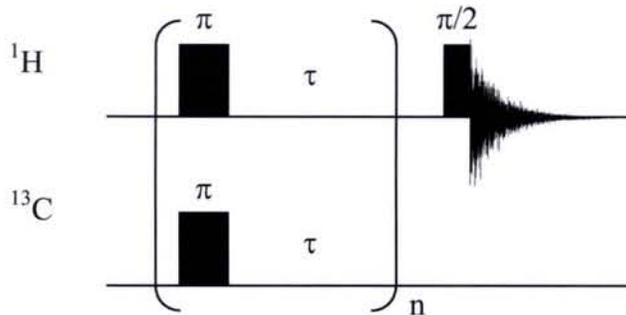


Figure 1.13 Séquence de train d'impulsions

Une première expérience a été réalisée avec un train de $n=50$ impulsions, chacune séparée par un délai de 50 ms. Celle-ci a été effectuée sur un spectromètre Bruker DRX400 (9.4T, fréquence de résonance du proton : 400 MHz). Le résultat est visible sur la figure 1.14.

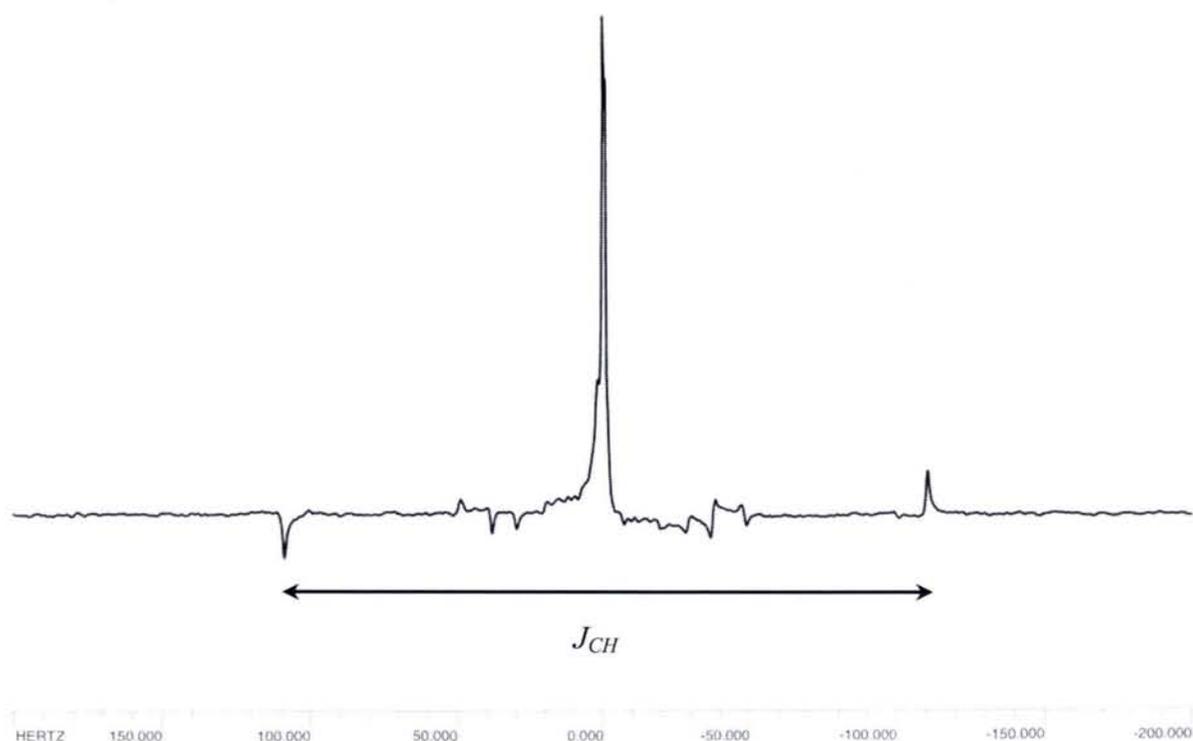


Figure 1.14 : Spectre proton de l'acide méthanoïque après un train de 50 impulsions séparées chacune par un délai de 50ms.

Sur ce spectre, on peut constater l'apparition d'un doublet antiphase (de constante de couplage $J_{CH} = 220$ Hz) reflétant l'amplitude de l'ordre longitudinal créé par le train d'impulsion. On peut noter une élimination relativement satisfaisante du pic central correspondant aux noyaux ^1H liés à des noyaux ^{12}C . Cependant, un problème apparaît lorsque l'on augmente le nombre d'impulsions : même si le doublet antiphase est toujours présent, son amplitude varie et ne tend pas vers un état stationnaire, contrairement à ce que la théorie laisse supposer. Ce résultat, représenté dans la Figure 1.15, montre clairement l'impossibilité d'atteindre un état stationnaire correspondant à un ordre longitudinal d'amplitude significative. De plus la forme de la courbe, croissante puis décroissante, est différente de celle attendue. L'utilisation d'impulsions radiofréquence composites ($\pi/2_x - 2\pi_y - \pi/2_x$) à la place des impulsions radiofréquence classique n'a pas donné de meilleurs résultats.

Ce résultat étant parfaitement reproductible, nous avons alors émis l'hypothèse qu'il était dû à l'inhomogénéité du champ radiofréquence. On sait en effet que les impulsions rf d'angle π sont particulièrement sensibles à ce défaut d'homogénéité qui fait que l'angle de nutation n'est pas exactement 180 degrés dans les différentes régions de l'échantillon. Cette valeur de 180 degrés correspond en fait à une sorte de valeur moyenne sur tout l'échantillon, une conséquence immédiate étant l'apparition d'aimantation transversale pour les régions où

l'angle de nutation est différent de 180 degrés. Cette aimantation ne fait que croître avec le nombre d'impulsions de la séquence et évolue pendant les intervalles de précession libre sous l'effet du déplacement chimique et des constantes de couplage. Au-delà de cette analyse sommaire, on pourrait envisager d'éventuelles refocalisations puisque, après tout, c'est bel est bien le but d'une impulsion d'angle π dans une expérience d'écho de spin. Cependant, s'agissant ici d'un train d'impulsions, ce phénomène est difficilement prévisible par des raisonnements simples. Des simulations permettront donc de mieux le cerner et de comprendre les raisons pour lesquelles l'ordre longitudinal tend à disparaître lorsque le nombre d'impulsions augmente.

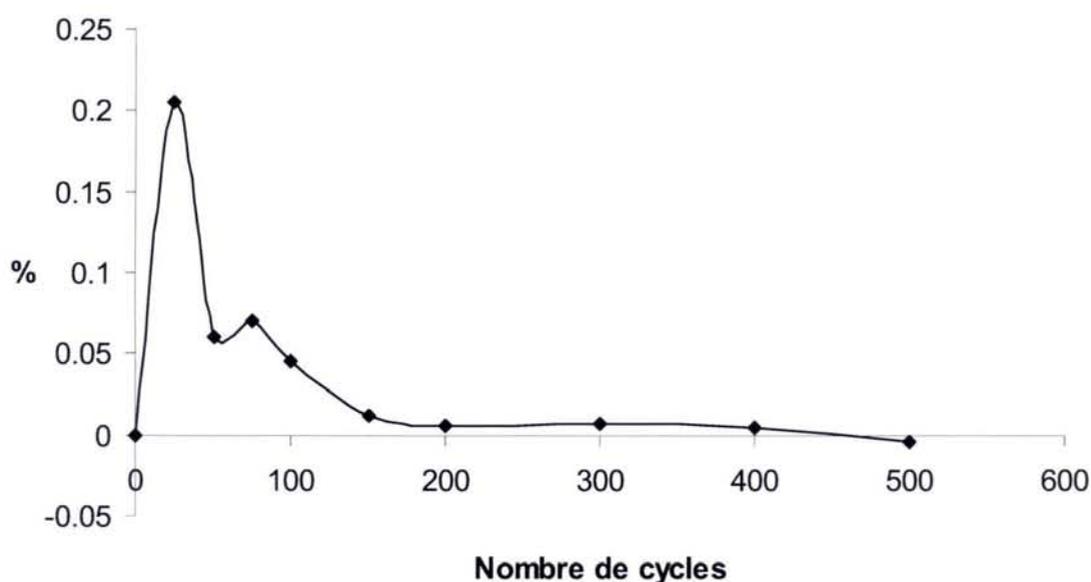


Figure 1.15 : Evolution de l'intensité de l'ordre longitudinal (en pourcentage de l'aimantation d'équilibre) en fonction du nombre d'impulsions. (expérience de la Figure 1.13)

1.3.2.3 Simulation de l'expérience

Les simulations ont été réalisées avec les paramètres suivants :

J_{CH}	R_1^H	R_1^C	σ_{CH}	$\sigma_{CSA(C)-d}$	R_1^{CH}
220Hz	$0.200s^{-1}$	$0.105s^{-1}$	$0.032s^{-1}$	$0.011s^{-1}$	$0.112s^{-1}$

Ces valeurs ont été obtenues par diverses mesures de relaxation : Inversion-récupération pour la vitesse de relaxation longitudinale, Carr-Purcell-Meiboom-Gill^{29, 30} pour la relaxation transversale, HOESY^{31, 32} pour la vitesse de relaxation croisée. La vitesse de corrélation

croisée CSA-dipolaire longitudinale pour cet échantillon d'acide formique provient de travaux antérieurs du laboratoire³³.

La première simulation a été de vérifier que l'on obtient bien un état stationnaire après un train d'impulsions parfaitement homogènes. La fréquence de résonance des noyaux ^1H et ^{13}C est choisie identique à celle de l'émission. On peut noter que l'intensité de cet état stationnaire est de 9.8% de l'aimantation du ^{13}C , ce qui est conforme au résultat donné par l'équation (1.26). Si l'on change la fréquence de l'émission, l'intensité de l'état stationnaire ne change pas. De même cette valeur reste constante si l'on fait varier la durée de l'intervalle entre chaque impulsion. Dans ce dernier cas, il faut bien évidemment changer le nombre de cycles pour atteindre l'état stationnaire

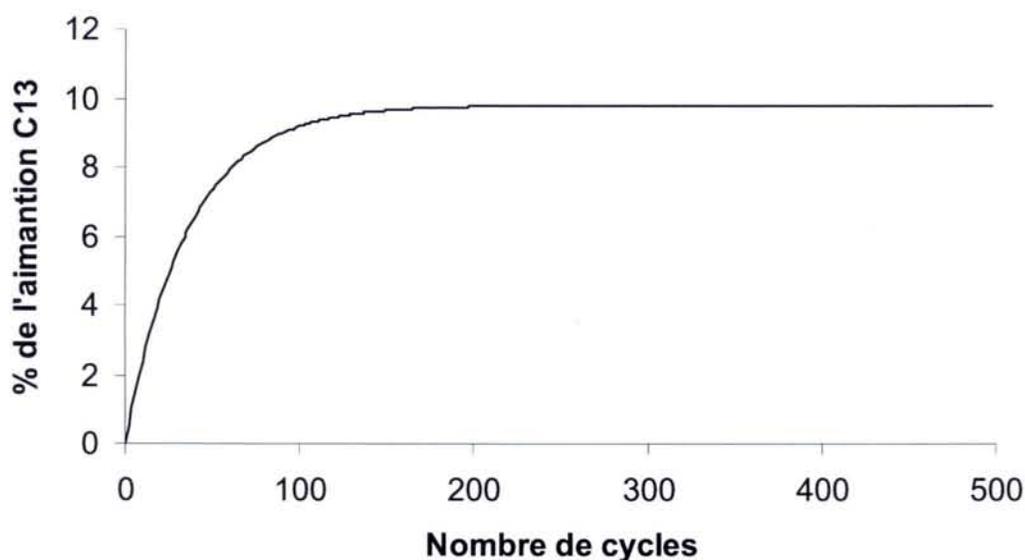


Figure 1.16 : Simulation de l'évolution de l'aimantation de l'ordre longitudinal en fonction du nombre d'impulsions (expérience de la Figure 1.13 en supposant des champs radiofréquence parfaitement homogènes)

Ensuite, nous avons simulé l'effet de l'inhomogénéité du champ radiofréquence sur l'apparition éventuelle d'un état stationnaire, ainsi que sur les caractéristiques de celui-ci. Cette inhomogénéité a été modélisée sous la forme d'une courbe gaussienne. Ces résultats sont visibles sur la figure 1.17. La première courbe, correspondant à une expérience où la fréquence de résonance des noyaux est la même que celle de l'émission, a une apparence similaire à celle de la Figure 1.16. Cependant, on peut noter que l'état stationnaire est obtenu

après un plus grand nombre de cycles. Cependant, dès qu'il existe une différence entre la fréquence de résonance d'un des noyaux et la fréquence d'émission, si petite soit-elle, l'amplitude de l'ordre longitudinal correspondant change de façon considérable. En particulier, on peut voir que la courbe correspondant à une différence de 5 Hertz est tout d'abord croissante puis légèrement décroissante avant d'atteindre un état stationnaire, ce qui est un comportement assez similaire à celui de nos expériences.

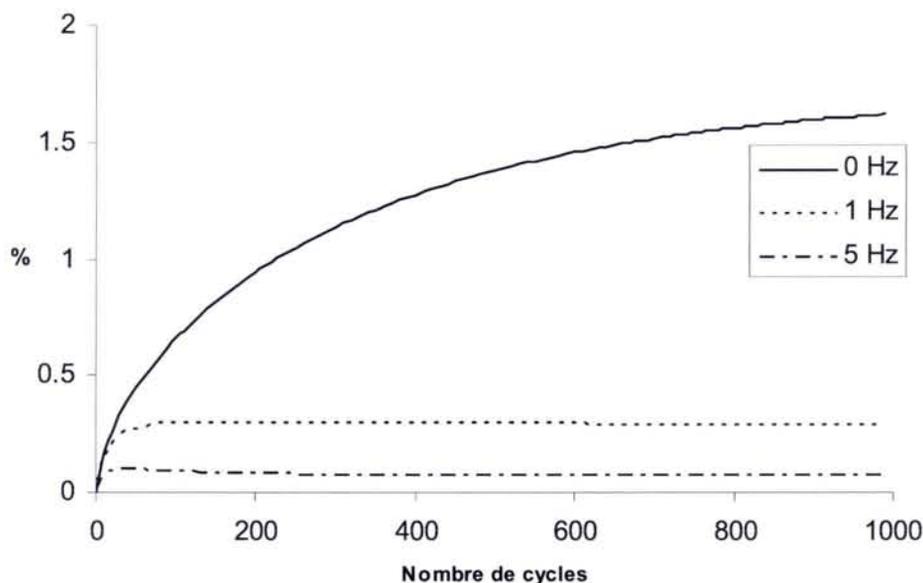


Figure 1.17 : Valeur de l'amplitude de l'ordre longitudinal en fonction du nombre d'impulsions et de la différence entre la fréquence résonance du proton et celle d'émission (expérience de la Figure 1.13). Le champ radiofréquence (appliqué au proton) est supposé inhomogène. Cette inhomogénéité est représentée par une distribution gaussienne d'écart type 2 cm.

Si l'on regarde maintenant l'évolution de l'intensité de l'ordre longitudinal en fonction de la durée de l'intervalle entre chaque impulsion (Figure 1.18), on peut se rendre que celle-ci varie, contrairement au cas où les impulsions sont parfaitement homogènes. Ces résultats peuvent donc nous permettre d'expliquer les résultats expérimentaux : même si lors de l'expérience, la fréquence d'émission est quasi identique aux fréquences de résonance des noyaux ^1H et ^{13}C , une simple variation de 1 Hertz de la fréquence de résonance d'un des deux noyaux peut avoir des résultats catastrophiques (Figure 1.17). De plus, comme la valeur de l'intensité de l'ordre longitudinal à l'état stationnaire est fonction de la durée de l'intervalle entre chaque impulsion radiofréquence (Figure 1.18), on peut conclure au peu de fiabilité de cette méthode pour la détermination de la vitesse de corrélation croisée CSA-dipolaire longitudinale.

Plutôt que d'essayer de réduire l'inhomogénéité du champ radiofréquence, nous avons alors essayé de mettre au point une nouvelle approche plus robuste et moins sensible à l'inhomogénéité du champ radiofréquence.

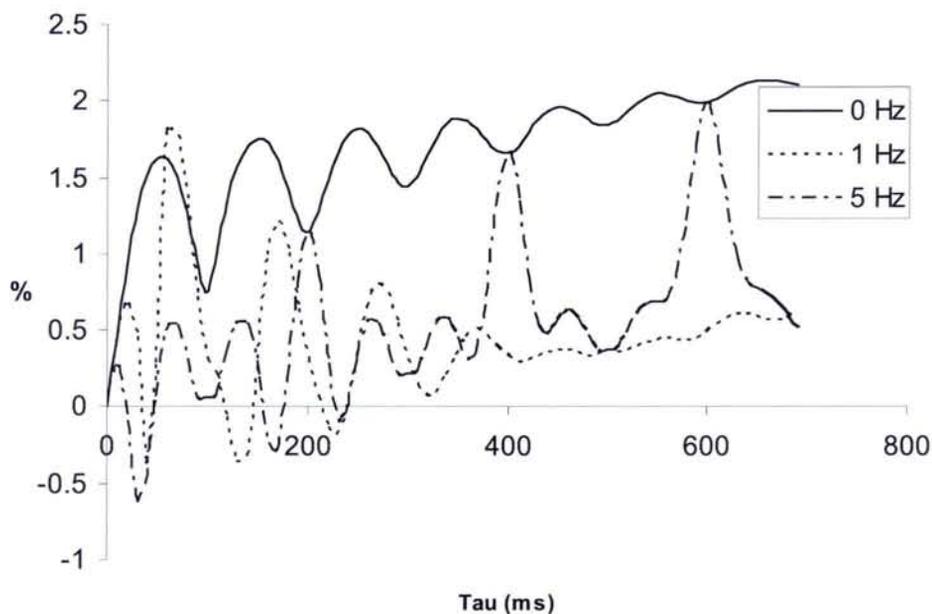


Figure 1.18 : Evolution de l'intensité de l'état stationnaire en fonction de la durée τ de l'intervalle entre chaque impulsions

1.3.3 Mesure de la vitesse de corrélation croisée par filtrage de l'ordre longitudinal

1.3.3.1 Principe

De manière à concevoir une méthode conduisant à la valeur de la vitesse de corrélation croisée CSA-Dipolaire, il est sans doute intéressant de considérer les équations de Solomon et plus particulièrement l'équation (1.23). Cette équation nous indique que, partant de l'aimantation d'équilibre, il est possible de créer l'ordre longitudinal par relaxation, et que ce phénomène est principalement gouverné par le terme d'interférence considéré. Donc, ce terme peut être directement déduit de la mesure de l'intensité de l'ordre longitudinal, du moins à des temps relativement courts pour éviter les contributions provenant de l'aimantation longitudinale du carbone. La détection de l'ordre longitudinal se fait par l'application d'une impulsion radiofréquence d'angle $\pi/2$ sur le canal du proton, de manière à bénéficier d'une sensibilité optimale. Cette méthode implique que toutes les autres contributions à l'aimantation aient été éliminées. Dans cet objectif, nous avons mis au point deux méthodes

de filtrage : l'une repose sur l'inhomogénéité du champ radiofréquence et l'autre est son analogue utilisant des gradients du champ statique B_0 .

1.3.3.2 Filtrage par des impulsions de champ radiofréquence inhomogènes

Principe

La séquence utilisée est la suivante (Figure 1.19) : tout d'abord, on perturbe l'aimantation du noyau ^{13}C soit par une inversion, soit par une dispersion de l'aimantation. Après un temps de mélange τ_m durant lequel se crée l'ordre longitudinal par relaxation, on applique un filtre³⁴ constitué de deux impulsions de gradient de champ radiofréquence agissant simultanément sur le proton et le carbone-13. Après le filtre, une impulsion radiofréquence transforme l'ordre longitudinal en un doublet antiphase observable.

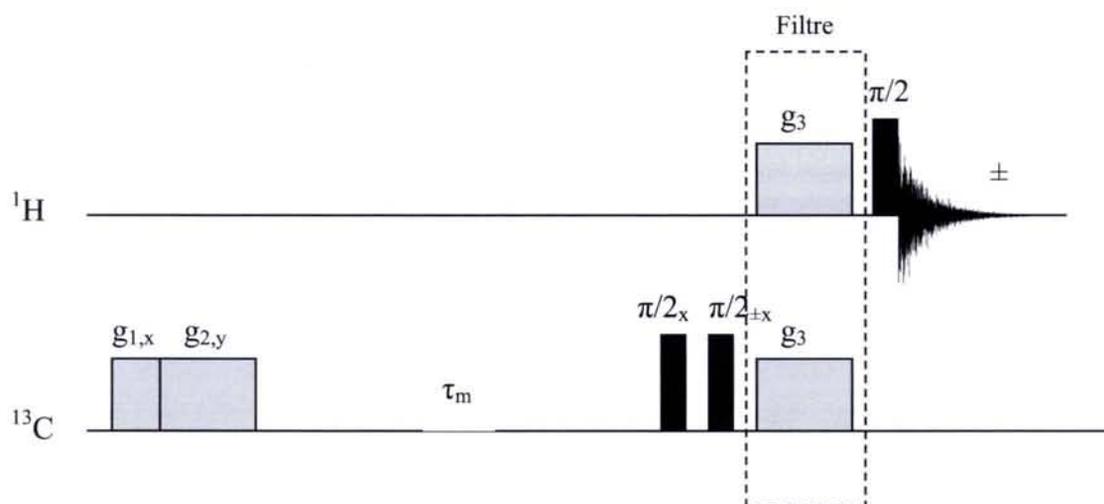


Figure 1.19 : Séquence d'impulsion permettant la mesure de la vitesse de corrélation croisée CSA-Dipolaire avec filtrage de l'ordre longitudinal par impulsions de champs radiofréquences inhomogènes. Les deux impulsions initiales $g_{1,x}$ $g_{2,y}$ servent à disperser l'aimantation du carbone-13 (annuler toutes les composantes de l'aimantation). Les impulsions $(\pi/2)_x$ $(\pi/2)_{+x}$, avec simultanément le changement de signe de l'acquisition, permettent d'améliorer la suppression des signaux indésirables

Le filtre est constitué de deux impulsions délivrées simultanément par une bobine doublement accordée aux fréquences de ^1H et ^{13}C . Ces deux impulsions doivent satisfaire la condition de Hartmann-Hahn $\gamma_H B_{1H} = \gamma_C B_{1C}$. Si cette condition n'est pas parfaitement respectée, l'intensité du signal détecté diminuera, ce qui peut fausser la mesure des termes

d'interférence. Quand les deux impulsions respectent cette condition, l'angle de nutation est identique pour chaque noyau. Cet angle, noté θ , dépend de la position dans l'échantillon pour les spins considérés. Pour une position donnée, et si la phase des impulsions est selon l'axe x du repère tournant, l'ordre longitudinal est transformé de la manière suivante :

$$2I_z^H I_z^C \rightarrow 2I_z^H I_z^C \cos^2(\theta) + 2I_y^H I_y^C \sin^2(\theta) + 2I_z^H I_y^C \sin(\theta)\cos(\theta) + 2I_y^H I_z^C \sin(\theta)\cos(\theta) \quad (1.31)$$

Comme on détecte l'aimantation de tout l'échantillon, il faut au final considérer la moyenne de cette équation, si l'on suppose le temps d'application des impulsions de filtre assez long (de manière à ce que, au sein de l'échantillon, les valeurs de l'angle de nutation θ soient équiprobables). On peut alors écrire :

$$\begin{aligned} \langle \cos^2(\theta) \rangle &= \langle \sin^2(\theta) \rangle = 0.5 \\ \langle \cos(\theta) \rangle &= \langle \sin(\theta) \rangle = \langle \sin(\theta) \times \cos(\theta) \rangle = 0 \end{aligned} \quad (1.32)$$

Si l'on reporte ces résultats dans l'équation (1.31), on obtient alors

$$\frac{1}{2} 2I_z^H I_z^C + \frac{1}{2} 2I_y^H I_y^C \quad (1.33)$$

On applique ensuite une impulsion radiofréquence de lecture d'angle $\pi/2$ et de phase x

$$\frac{1}{2} 2I_z^H I_z^C + \frac{1}{2} 2I_y^H I_y^C \rightarrow \frac{1}{2} 2I_y^H I_z^C + \frac{1}{2} 2I_z^H I_y^C \quad (1.34)$$

Lors d'une acquisition du signal à la fréquence du proton, on ne détecte que le premier terme de cette équation, soit un doublet antiphase affecté d'un facteur 0.5. On voit donc que ce filtre conserve l'ordre longitudinal, en diminuant par contre son intensité par deux. Si l'on applique le calcul précédent aux autres composantes de l'aimantation, on se rend compte que leur moyenne est à chaque fois nulle, et donc que ce filtre est bel et bien spécifique de l'ordre longitudinal.

On peut éventuellement rajouter avant le filtre deux impulsions radiofréquence d'angle $\pi/2$ et de phase respectives x pour la première et x ($1^{\text{ère}}$ expérience, il s'agira alors d'une impulsion d'angle π qui change le signe de l'ordre longitudinal), -x (deuxième expérience, tout se passe alors comme s'il n'y avait pas d'impulsion) pour la seconde, couplée à un cyclage \pm du signe de l'acquisition afin d'améliorer l'élimination d'éventuelles composantes indésirables.

Simulations

Les considérations précédentes supposent un gradient uniforme. Comme dans la pratique, nous avons utilisé une bobine (doublement accordée aux fréquences du proton et du carbone-13) qui délivre des champs radiofréquence inhomogènes mais ne relevant pas d'un gradient uniforme, il est intéressant de simuler l'expérience de la Figure 1.19 de manière à pouvoir apprécier l'efficacité du filtre. Les simulations montrent que pour un champ radiofréquence distribué selon une fonction gaussienne d'écart type 10, les composantes I_X^H , I_Y^H , I_Z^H sont réduites respectivement de 100%, 96,1% et 95,3%, alors que l'ordre longitudinal est détecté dans une proportion de 48.6% (par rapport à la même expérience sans filtre) pour un temps de mélange de 10 secondes. Les paramètres saisis sont les suivants : $R_1^H = 0.14s^{-1}$, $R_1^C = 0.09s^{-1}$, $R_1^{CH} = 0.09s^{-1}$, $\sigma_{CH} = 0.029s^{-1}$ et $\sigma_{CSA(C)-d} = 0.009s$. Ces valeurs correspondent à un échantillon d'acide formique et ont été mesurées à la fréquence de 200 MHz

Résultats expérimentaux

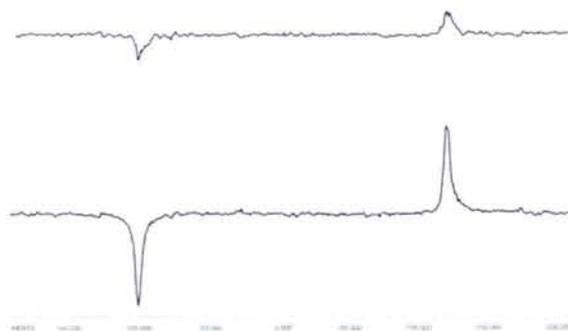


Figure 1.20 : Spectre de l'acide formique après deux temps de mélange τ_m différents (séquence de la Figure 1.19). Haut : 2s, Bas : 12s. 64 expériences ont été accumulées pour chaque spectre.

La séquence précédemment décrite a été appliquée à un échantillon d'acide formique enrichi en carbone 13 (taux d'enrichissement 99%). Les expériences ont été effectuées sur un spectromètre de développement du laboratoire (4.68T, fréquence de résonance du proton : 200 MHz) équipé d'une sonde avec bobine doublement accordée aux fréquences des noyaux 1H et ^{13}C . Nous avons choisi comme perturbation initiale une dispersion de l'aimantation effectuée à l'aide de deux impulsions g_1 et g_2 de 1 ms et 2ms respectivement, et de phase différentes (+x pour l'une, +y pour l'autre). Les valeurs de temps de mélange choisies varient de 0 à 50 secondes. Les deux impulsions composant le filtre sont appliquées de façon consécutives (ce qui est équivalent à une application simultanée) et ont une durée de 1ms chacune, avec une

puissance permettant que la condition de Hartmann-Hahn soit remplie. Dans la Figure 1.20 sont représentés deux spectres obtenus pour deux valeurs du temps de mélange.

De la courbe d'édification complète (Figure 1.21), et à partir des valeurs de R_1^H , R_1^{CH} , R_1^{CH} et σ_{CH} déterminées ailleurs, on peut en déduire par des simulations la valeur de $\sigma_{CSA(C)-d}$ par ajustement des données expérimentales aux équations (1-21) à (1-23). On trouve une valeur de $0.009s^{-1}$, en assez bon accord avec des mesures réalisées précédemment au laboratoire³³.

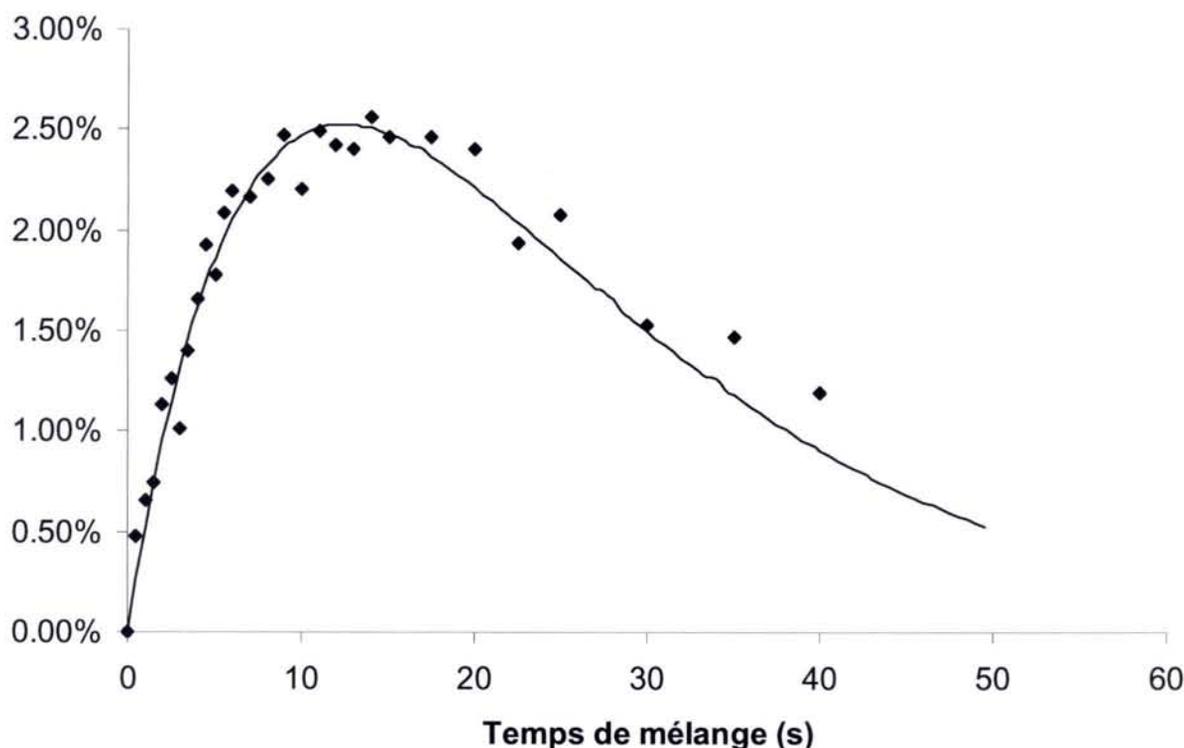


Figure 1.21 : Intensité de l'ordre longitudinal en fonction du temps de mélange. Points : données expérimentales. Trait : simulation, avec $R_1^H = 0.14s^{-1}$, $R_1^C = 0.09s^{-1}$, $R_{1CH} = 0.09s^{-1}$, $\sigma_{CH} = 0.029s^{-1}$ et $\sigma_{CSA(C)-d} = 0.009s^{-1}$

Cependant, on peut noter que, même si la valeur obtenue pour la vitesse de corrélation croisée semble correcte, l'accord entre les points expérimentaux et la courbe simulée est assez médiocre. Ceci est probablement du, d'une part au fait que le filtre n'est pas constitué de vrais gradients mais seulement de l'inhomogénéité intrinsèque du champ radiofréquence (voir les simulations ci-dessus), et d'autre part au fait que, comme nous l'avons signalé précédemment, le respect de la condition de Hartmann-Hahn est critique. Or, il peut arriver que la puissance d'émission varie légèrement au cours du temps du fait de légères instabilités des

amplificateurs, un écart à la condition de Hartmann-Hahn pouvant en résulter avec comme corollaire une diminution de l'intensité de l'ordre longitudinal.

1.3.3.3 Filtrage par gradients de champ B_0

Pour éviter les problèmes rencontrés avec la méthode précédente, et comme il y a une équivalence formelle^{35, 36} (Figure 1.22) entre gradients de champ radiofréquence B_1 et gradients de champ statique B_0 , nous avons mis au point une expérience analogue, mais dont le filtre est constitué d'impulsions de gradients de champ statique.

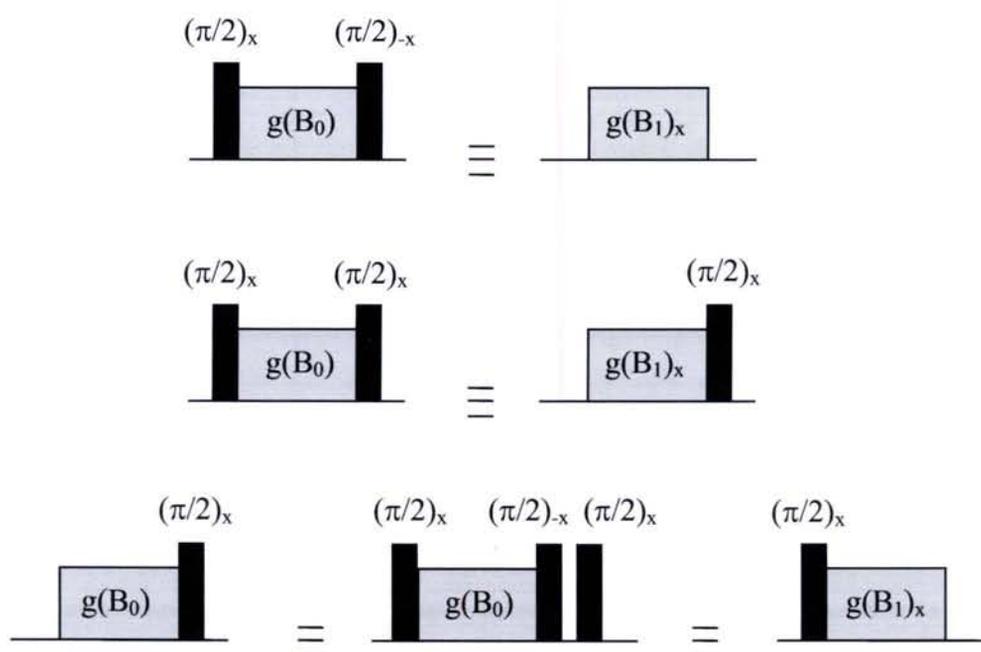


Figure 1.22 : Equivalence entre les gradients de champ statique B_0 et les gradients de champ radiofréquence B_1

Principe

Comme précédemment, la perturbation initiale de l'aimantation du noyau ^{13}C peut être soit une impulsion radiofréquence d'angle de nutation π , soit une dispersion de l'aimantation au moyen d'impulsions longues.

Deux versions du filtre ont été envisagées. La première est constituée d'une impulsion radiofréquence d'angle $\pi/2$ à la fréquence du noyau ^{13}C , qui abaisse dans le plan de mesure les aimantations longitudinales. L'ordre longitudinal est alors transformé en doublet antiphase.

$$2I_Z^H I_Z^C \xrightarrow{\pi/2, x(C)} 2I_Z^H I_Y^C \quad (1.35)$$

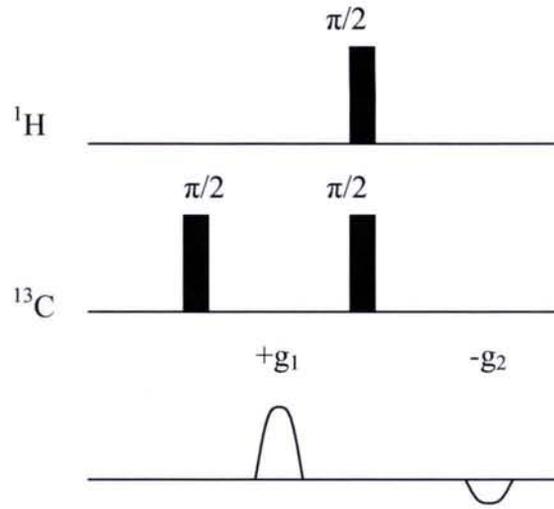


Figure 1.23: Version simple du filtre par impulsion de gradient de champ statique. g_1 et g_2 sont choisis de telle sorte que $g_1/g_2 = \gamma_H/\gamma_C$.

La première impulsion de gradient de champ statique défocalise toutes les composantes non longitudinales de l'aimantation, selon un angle de précession θ dépendant de la position selon Z dans l'échantillon tel que $\theta_1 = \gamma g_1 Z \tau$ (où τ est la durée de l'impulsion de gradient)

$$2I_Z^H I_Y^C \xrightarrow{g_1} 2I_Z^H I_Y^C \cos\left(\frac{\theta_1}{2\pi}\right) + 2I_Z^H I_X^C \sin\left(\frac{\theta_1}{2\pi}\right) \quad (1.36)$$

Deux impulsions simultanées à la fréquence de chacun des noyaux, de phase identique à la première impulsion et d'angle de nutation $\pi/2$ opèrent un transfert d'aimantation du noyau ^{13}C vers le noyau ^1H pour les composantes antiphases perpendiculaires à l'axe d'application de l'impulsion. Les autres aimantations ne sont pas transférées et ne seront donc pas détectées ultérieurement.

$$2I_Z^H I_Y^C \cos\left(\frac{\theta_1}{2\pi}\right) + 2I_Z^H I_X^C \sin\left(\frac{\theta_1}{2\pi}\right) \xrightarrow{\pi/2, x(H,C)} -2I_Y^H I_Z^C \cos\left(\frac{\theta_1}{2\pi}\right) + 2I_Y^H I_X^C \sin\left(\frac{\theta_1}{2\pi}\right) \quad (1.37)$$

Une seconde impulsion de gradient de puissance g_2 telle que $g_1/g_2 = \gamma_H/\gamma_C$ refocalise alors l'aimantation, avec $\theta_2 = \gamma g_2 Z \tau$.

$$-2I_Y^H I_Z^C \cos\left(\frac{\theta_1}{2\pi}\right) \xrightarrow{-g_2} -2I_Y^H I_Z^C \cos\left(\frac{\theta_1}{2\pi}\right) \cos\left(\frac{\theta_2}{2\pi}\right) + 2I_X^H I_Z^C \cos\left(\frac{\theta_1}{2\pi}\right) \sin\left(\frac{\theta_2}{2\pi}\right) \quad (1.38)$$

Si la condition $\theta_1/\theta_2 = \gamma_H/\gamma_C$ est bien respectée, la moyenne sur tout l'échantillon, en appliquant les relations (1.32), est alors $-1/2 \times 2I_Y^H I_Z^C$, soit la moitié de l'intensité de l'ordre longitudinal avant le filtre.

Cependant, ce filtre pose problème dans les systèmes de spin couplés car l'aimantation transversale évolue sous l'effet des couplages J , et en particulier des couplages J_{CH} qui sont relativement important (entre 100 et 200 Hz), pendant le temps d'application des gradients. Pour remédier à ce problème on peut utiliser des gradients bipolaires (Figure 1.24) : chaque impulsion de gradient est alors remplacée par une impulsion de gradient d'intensité moitié moindre, suivie d'une impulsion radiofréquence d'angle π , et d'une autre impulsion de gradient identique à la première mais de polarité inverse. Un gradient bipolaire n'agit que sur les noyaux correspondant à l'impulsion d'angle π ; il produit une défocalisation selon le déplacement chimique mais refocalise les effets de couplage hétéronucléaires.

Si on le souhaite, il est possible de refocaliser l'aimantation à la suite du filtre et de découpler au cours de l'acquisition du signal afin de n'observer qu'un seul pic au lieu d'un doublet antiphase.

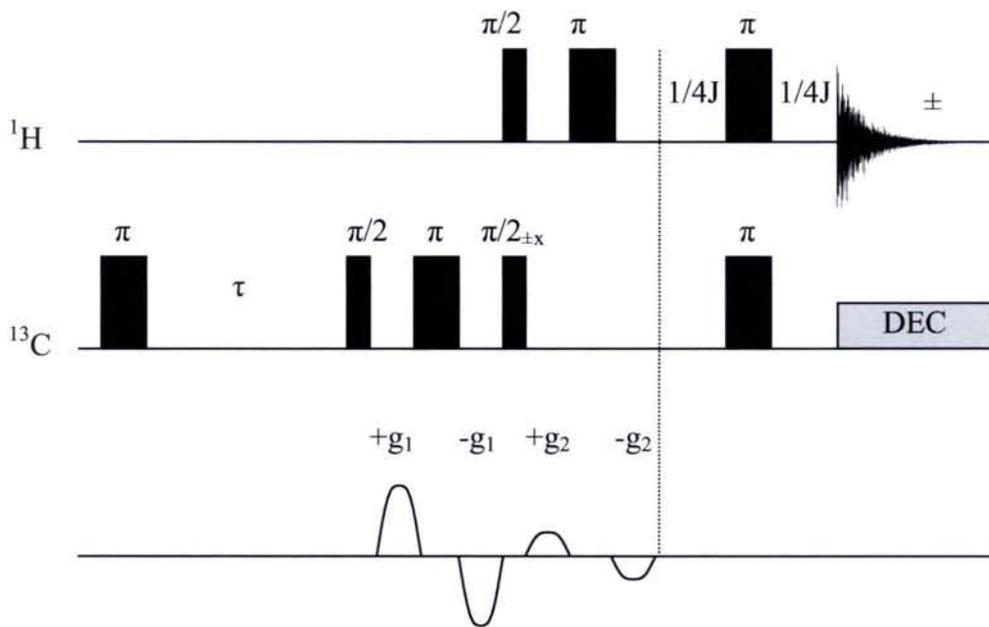


Figure 1.24 : Séquence complète de filtrage de l'ordre longitudinal par l'utilisation d'impulsions de gradients de champ statique. La partie située à droite du pointillé est une procédure optionnelle de refocalisation du doublet, suivie d'un découplage pendant l'acquisition.

Pour améliorer l'élimination des signaux non désirés, on peut ajouter une impulsion de gradient de champ statique lors du temps de mélange, ce qui a pour effet d'éliminer les aimantations transversales. On peut aussi alterner la phase d'une des impulsions radiofréquences en même temps que le signe de l'acquisition (voir Figure 1.24), de la même manière que dans l'expérience utilisant des impulsions de champ radiofréquence inhomogène.

Application à l'acide méthanoïque

Cette méthode a tout d'abord été essayée sur un échantillon d'acide formique enrichi en carbone 13, comme dans le paragraphe 1.3.3.2. Les expériences ont été effectuées sur un spectromètre Bruker DRX400 (9.4T, résonance du proton : 400 Mhz). La séquence utilisée est celle représentée dans la Figure 1.24, avec notamment la partie optionnelle de refocalisation et découplage. Les résultats expérimentaux ont été comparés à une référence correspondant à un transfert de polarisation, mais sans le filtre. Pour cela, nous avons utilisé la séquence INEPT¹⁴.

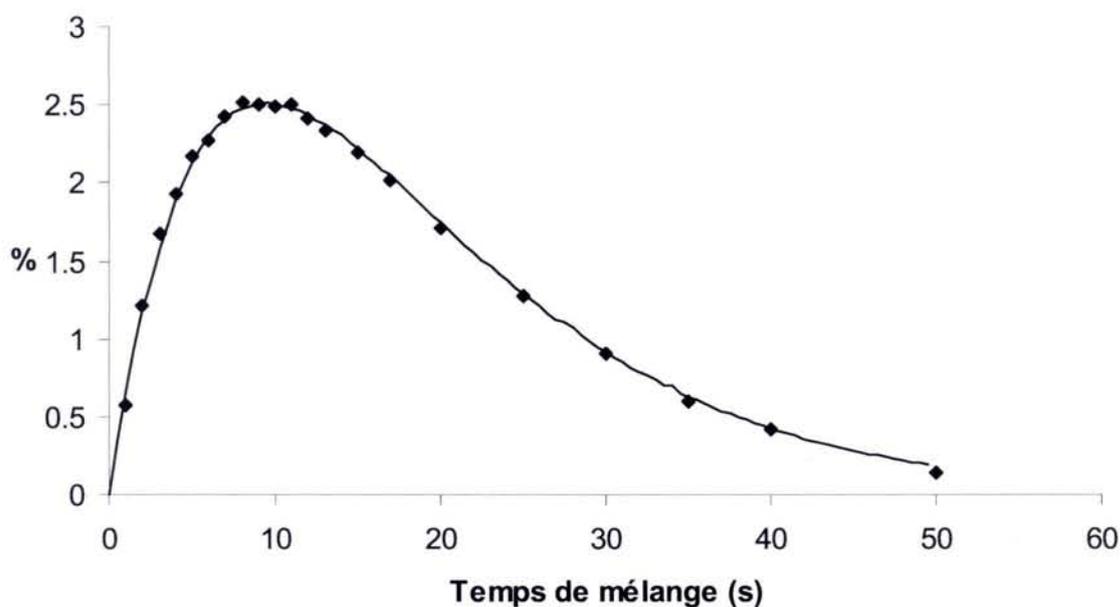


Figure 1.25 : Intensité de l'ordre longitudinal en fonction du temps de mélange pour un échantillon d'acide méthanoïque enrichi en carbone 13. La séquence utilisée est représentée dans la Figure 1.24. Les points correspondent aux données expérimentales ; la courbe représente une simulation avec les paramètres suivants : $R_1^H = 0.2s^{-1}$, $R_1^C = 0.105s^{-1}$, $R_1^{CH} = 0.112s^{-1}$, $\sigma_{CH} = 0.032s^{-1}$, $\sigma_{CSA(C)-d} = 0.011s^{-1}$. Chaque point correspond à 16 accumulations.

Comme le montre la Figure 1.25, l'accord entre les résultats expérimentaux et les simulations est excellent. La corrélation croisée peut être obtenue directement des résultats expérimentaux de deux manières : soit par l'ajustement des paramètres expérimentaux en utilisant toute la matrice de relaxation (équations 1.21, 1.22, 1.23), soit en se basant sur la pente initiale de la courbe et à l'aide d'un développement limité au premier ordre. On obtient dans ce cas une valeur de 0.012s^{-1} pour la vitesse de corrélation croisée, en accord avec les travaux précédents³³.

Application à une molécule cyclique.

Nous avons ensuite appliqué cette méthodologie à une molécule de taille plus importante et possédant plusieurs couplages $^1\text{H}-^{13}\text{C}$, afin d'observer simultanément l'effet de plusieurs termes d'interférence. La molécule choisie est le 2,3-naphto-1,3-dioxole³⁷ (Figure 1.26), que nous noterons nd11 par la suite. La séquence utilisée est donnée dans la Figure 1.27. Cette séquence diffère de la précédente par plusieurs points :

Tout d'abord, l'impulsion radiofréquence d'inversion sur le canal du carbone 13 est transformée en deux impulsions d'angle $\pi/2$ séparées par un délai t_1 . Ensuite, on utilise une impulsion de gradient de champ statique pendant le temps de mélange afin de supprimer d'éventuels composantes transversales. Enfin, après le filtre, une impulsion radiofréquence longue de phase +x permet aussi de supprimer des aimantations résiduelles indésirables. Une modulation States-TPPI³⁸ est utilisée pour l'acquisition.

La partie de refocalisation et découplage présente précédemment ne peut être utilisé pour cette molécule car les couplages étant nombreux et variés, on ne peut refocaliser les doublets antiphase simultanément. Cependant, on peut éventuellement utiliser cette sous séquence pour sélectionner les doublets $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ correspondant à une valeur donnée du couplage J_{CH} ; les doublets correspondant à d'autres valeurs seront atténués voire éliminés.

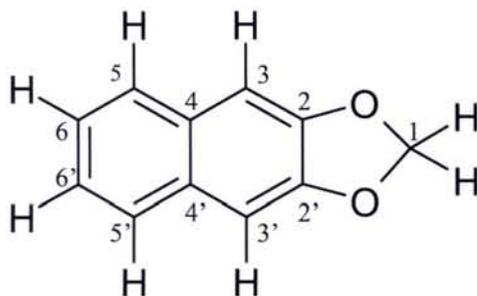


Figure 1.26 : 2,3 naphto 1,3 dioxole (nd11)

L'objectif de cette expérience est la visualisation des interactions existant entre des noyaux chimiquement équivalents mais pas magnétiquement équivalents. Ce phénomène existe pour cette molécule du fait de sa symétrie axiale³⁹ (groupe C_{2v}). Comme nous ne refocalisons pas l'aimantation et qu'il n'y a pas de découplage du noyau ^{13}C pendant la période d'acquisition, les taches de corrélation apparaîtront sur la carte sous la forme de doublets antiphase.

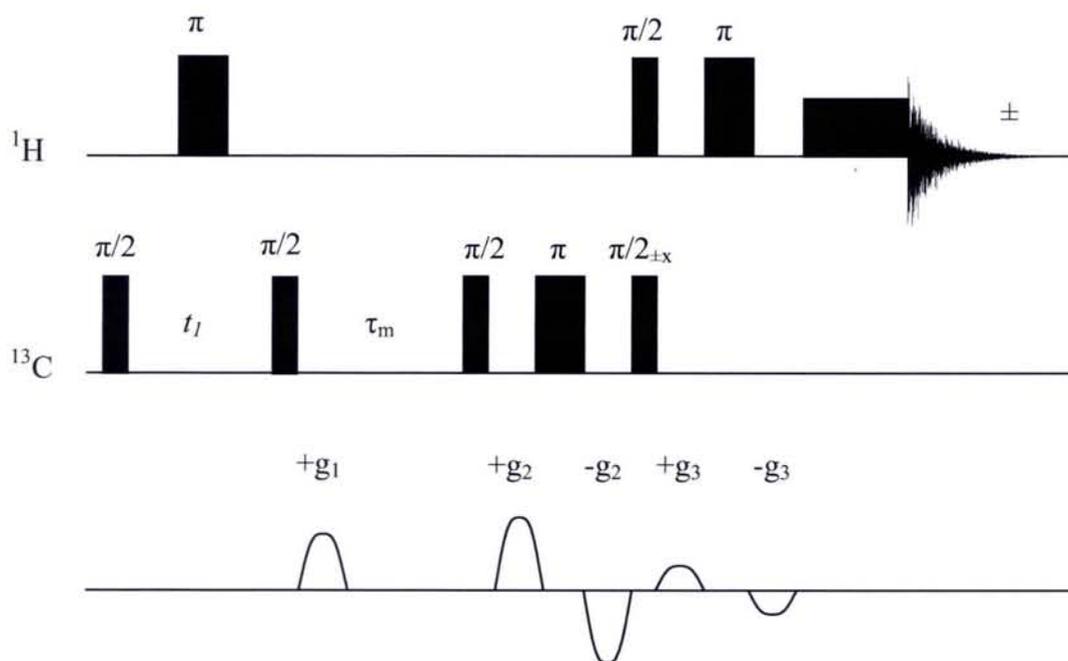


Figure 1.27 : Version à deux dimensions de la séquence impulsionnelle. Les puissances des gradients g_2 et g_3 sont choisies de la même manière que dans l'expérience précédente. L'acquisition du signal est précédée d'une impulsion de longue durée et de faible puissance afin d'éliminer d'éventuelles composantes indésirables.

La Figure 1.28 représente la carte ainsi obtenue pour un temps de mélange de 1 seconde. On peut observer sur cette carte plusieurs corrélations entre noyaux ^1H et ^{13}C séparés par une seule liaison, que nous appellerons corrélations directes. Il s'agit des corrélations entre les noyaux C_1 et H_1 , C_3 et H_3 , C_5 et H_5 , C_6 et H_6 . Ces trois dernières sont superposées aux taches correspondant aux corrélations $C_3'-H_3'$, $C_5'-H_5'$, $C_6'-H_6'$. En plus de ces corrélations directes apparaissent des taches correspondant à des corrélations entre noyaux ^1H et ^{13}C plus éloignés, comme par exemple entre les noyaux C_5 et H_6 ou encore entre C_4 et H_6 .

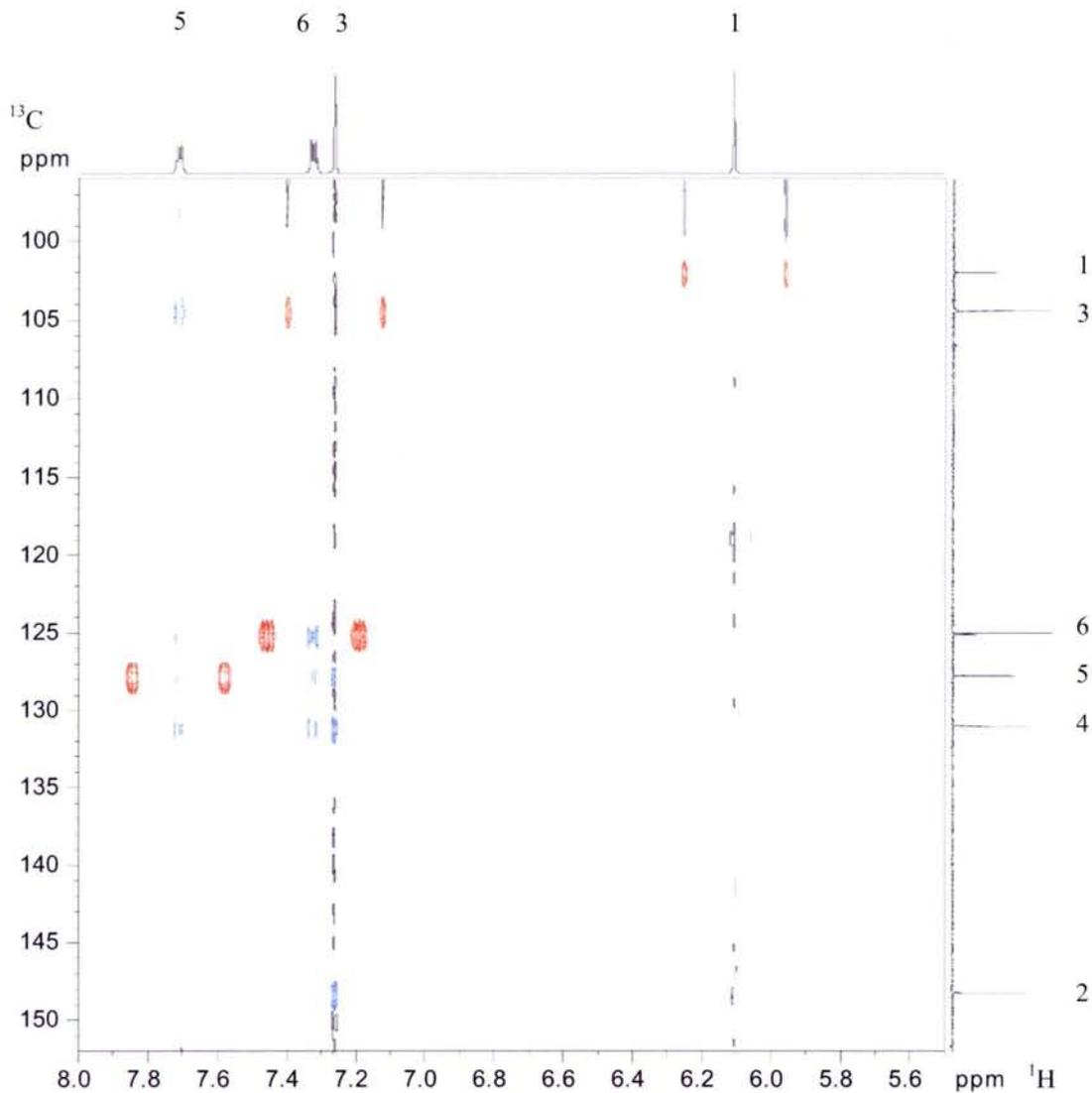


Figure 1.28 : Carte à deux dimensions obtenues par l'application de la séquence représentée dans la Figure 1.27 sur un échantillon de nd11. L'expérience a été réalisée à la température de 300° K sur un spectromètre Bruker DRX600 (champ magnétique de 14.1T ; résonance du proton : 600Mhz) pour un temps de mélange τ_m de 1s. 32 expériences ont été accumulées. Les corrélations croisées CSA (C) – dipolaire directes (une seule liaison entre le proton et le carbone considéré) apparaissent en rouge et les corrélations entre noyaux plus éloignés apparaissent en bleu.

Comme cette molécule a été étudiée en détail dans des travaux précédents^{17, 39, 40}, ses propriétés structurales et dynamiques sont connues (temps de corrélation, géométrie, valeur et orientation de l'anisotropie de déplacement chimique de chaque carbone...). Nous avons donc calculé théoriquement à partir de ces données les valeurs des vitesses de corrélation croisée entre les différents noyaux de la molécule, afin de vérifier quelles taches doivent apparaître sur la carte. Ces résultats sont donnés dans le tableau 1.1.

C	H	$\sigma_{\text{CSA(C)-dipolaire}} (10^{-2} \text{ s}^{-1})$
1	1	5.68
2	1	0.28
2	3	0.40
2	3'	0.20
3	3	13.87
3	3'	0.30
3	5	0.12
3	5'	0.23
4	3	2.11
4	3'	0.30
4	5	1.56
4	5'	0.42
4	6	0.79
4	6'	0.52
5	3'	0.29
5	5	24.98
5	5'	0.55
5	6	0.24
5	6'	0.31
6	5	0.82
6	5'	0.57
6	6	39.37
6	6'	0.89

Tableau 1.1 : Valeurs théoriques des vitesses de corrélation croisée CSA(C)-dipolaire pour la molécule nd11. Ne figurent dans ce tableau que les vitesses de corrélation croisée supérieures à $0.1 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$. Sont représentées en rouge les corrélations directes et en bleu les corrélations lointaines.

Ces calculs nous montrent que la plupart des corrélations significatives (celles dont la vitesse de corrélation croisée est supérieure à $0.1 \cdot 10^{-1} \text{ s}^{-1}$) apparaissent grâce à cette séquence. Ces résultats théoriques montrent d'ailleurs aussi que le terme d'interférence n'est pas seulement fonction de la distance entre les deux noyaux et de la valeur de l'anisotropie de déplacement chimique, mais qu'il dépend aussi de l'orientation relative des deux tenseurs concernés¹⁷.

Ces résultats peuvent être comparés à ceux obtenus par une expérience de type HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation)⁴¹, qui permet de visualiser les différents couplages scalaires entre les noyaux ^1H et ^{13}C (Figure 1.29). On peut voir que les résultats sont similaires à ceux de la figure 1.27, sans la modulation de l'intensité des pics par la corrélation croisée. Certaines couplages supplémentaires apparaissent avec l'expérience HMBC, comme par exemple un couplage $\text{C}_3\text{-H}_1$, et leur absence sur la carte 1.27 est due à des couplages J_{CH} trop faibles.

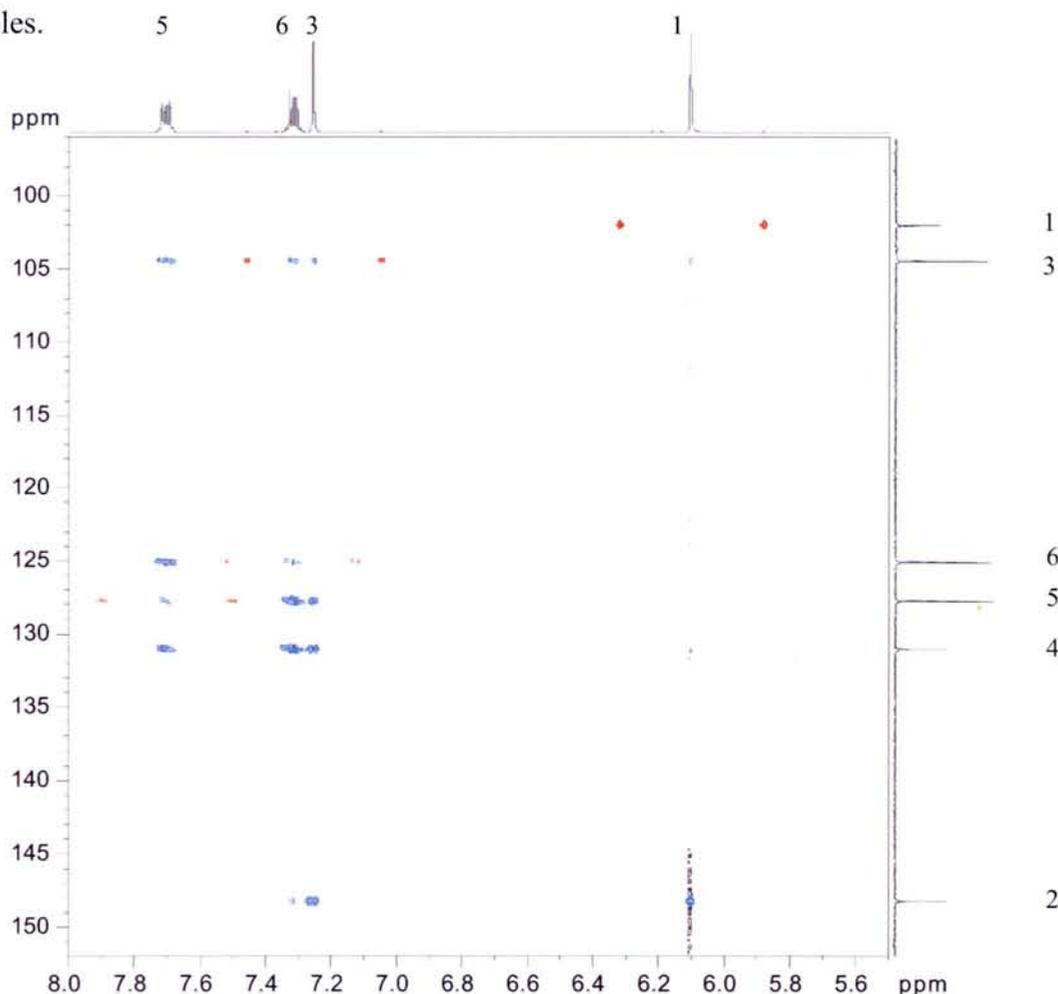


Figure 1.29 : Spectre 2D du nd11 pour une expérience HMBC ^1H - ^{13}C effectuée sur un spectromètre 9.4T (fréquence de résonance de ^1H : 400MHz). 8 expériences ont été accumulées. En rouge sont représentés les couplages directs (1 liaison) et en bleu les couplages à longue distance (plusieurs liaisons).

Au vu des résultats encourageants de cette méthode, il est possible d'envisager une application future aux protéines, par exemple pour mesurer la vitesse de corrélation croisée CSA(^{15}N)-dipolaire (NH). La séquence utilisée serait similaire à celle présentée dans la Figure 1.27, avec l'ajout de transfert d'aimantation du proton vers l'azote 15 en début de séquence pour améliorer la sensibilité, et en rajoutant une procédure de type WATERGATE⁴² afin d'éliminer le signal du solvant.

1.4 Conclusion du chapitre I

Dans ce premier chapitre, nous avons présenté un logiciel convivial de génération et de simulations de séquences impulsionsnelles complexes. Cet outil, qui fait partie d'un projet plus vaste de remise à jour d'un spectromètre de développement du laboratoire, est en cours d'implantation sur celui-ci.

La partie de simulation de ce logiciel, et notamment sa capacité à tenir compte de l'inhomogénéité intrinsèque du champ radiofréquence B_1 , s'est avérée très utile pour comprendre les résultats d'une expérience visant à mesurer directement la vitesse de corrélation croisée longitudinale CSA(C) – dipolaire par l'intermédiaire d'un train d'impulsions de champ radiofréquence. Comme cette méthode s'est avérée inutilisable du fait de l'inhomogénéité de ce champ, nous avons mis au point une nouvelle séquence pour ce type de mesure, séquence basée sur le filtrage de l'ordre longitudinal. Deux méthodes ont été proposées dans ce but : l'une basée sur deux impulsions simultanées et respectant la condition de Hartmann – Hahn, l'autre utilisant des gradients de champ statique B_0 . Les résultats obtenus sur une molécule d'acide formique puis sur une molécule de taille plus importante sont encourageants et il est parfaitement envisageable d'appliquer cette méthode à la mesure de la vitesse de corrélation croisée CSA-dipolaire longitudinale dans les protéines.

Bibliographie du chapitre 1

- ¹ Brondeau J, Introduction à la programmation objet en Java, *Dunod*, Paris (1999)
- ² Mischler E, Thèse de Doctorat, Université Henri Poincaré Nancy I (1996)
- ³ Jerschow A., Muller N., *J. Magn. Reson.*, **134**, 17-29 (1998)
- ⁴ Meresei G.H., Cuperlovic M., Palke W.E., Gerig J.T., *J. Magn. Reson.*, **137**, 186-195 (1999)
- ⁵ Nicholas P., Fushman D., Ruchinsky V., Cowburn D., *J. Magn. Reson.*, **145**, 262-275 (2000)
- ⁶ Balibannu F., Hailu K., Eymael R., Demco D.E., Blümich B., *J. Magn. Reson.*, **145**, 246-258 (2000)
- ⁷ Eidmann G., Salvesberg R., Blümmler P., Blümich B., *J. Magn. Reson. A*, **122**, 104-109 (1996)
- ⁸ Sørensen O.W., Eich G.W., Levitt M.H., Bodenhausen G., Ernst R.R., *Progr. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **16**, 163-192 (1983)
- ⁹ Canet D., Boubel J.C., Canet-Soulas E., *La RMN, Concepts, méthodes et applications*, 2^{ème} édition, *Dunod*, Paris (2002)
- ¹⁰ Canet D., *Progr. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **21**, 237-291 (1989)
- ¹¹ Press W.H., Teukolsky S.A., Flannery B.P., Vetterling W.T., *Numerical Recipes in C*, 2nd Edition, *Cambridge University Press*, Cambridge
- ¹² Meresi G.H., Cuperlovic M., Palke W.E., Gerig J.T., *J. Magn. Reson.*, **137**, 186-195 (1999)
- ¹³ Canet D., Brondeau J., Boubel J.C., Retournard A., *Magn. Reson. Chem* **25**, 798-803 (1987)
- ¹⁴ Morris G.A., Freeman R., *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 760-762 (1979)
- ¹⁵ Leclerc S., Bouguet-Bonnet S., Mutzenhardt P., Brondeau J., Canet D., *Magn. Reson. Chem.*, **41**, 769-775 (2003)
- ¹⁶ Kumar A, Christi Rani Grace R., Mhadu P.K., *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, **37**, 191-319 (2000)
- ¹⁷ Walker O., Mutzenhardt P., Tekely P., Canet D., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 865-873 (2002)
- ¹⁸ Goldman M., *J Magn Reson*, **60**, 437-452 (1984)
- ¹⁹ Tjandra N., Szabo A., Bax A., *J Am. Chem. Soc.*, **118**, 6986-6991 (1998)
- ²⁰ Tessari M., Mulder M.A., Boelens R., Vuister G.W., *J. Magn. Reson.*, **127**, 128-133 (1997)

- ²¹ Hall J.B., Dayie K.T., Fushman D., *J. Biol. NMR*, **26**, 181-186 (2003)
- ²² Pervushin K., Rick R., Wider G., Wütrich K., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **94**, 12366-12371
- ²³ Néry H., Canet D., Toma F., Fermandjian S., *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 1482-1486 (1983)
- ²⁴ Jaccard G., Wimperis S., Bodenhausen G., *Chem. Phys. Lett.*, **138**, 601-606 (1987)
- ²⁵ Müller N., Bodenhausen G., *J. Chem. Phys.*, **98**, 6062-6069, (1993)
- ²⁶ Kroencke C.D., Loria J.P., Lee L.K., Rance M., Palmer III A.G., *J Am. Chem. Soc.*, **120**, 7905-7915
- ²⁷ Levitt M.H., Di Bari L., *Bull. Magn. Reson.*, **16**, 94-114 (1994)
- ²⁸ Solomon I., *Phys. Rev.*, **99**, 559-565 (1955)
- ²⁹ Carr H.Y., Purcell E.M., *Phys Rev.*, **94**, 630-638 (1954)
- ³⁰ Meiboom S., Gill D., *Rev. Sci. Instrum.*, **29**, 688-691 (1958)
- ³¹ Rinaldi P.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5167-5168 (1983)
- ³² Yu C., Levy G.C, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 6994-6996 (1983)
- ³³ Guenneau F., Thèse de Doctorat, Université Henri Poincaré Nancy I (1999)
- ³⁴ Brondeau J., Raulet R., Retournard A., Canet D., *Chem. Phys. Lett.*, **276**, 233-236 (1997)
- ³⁵ Counsell C.J.R., Levitt M.H., Ernst R.R., *J. Magn. Reson.*, **64**, 470-478 (1985)
- ³⁶ Canet D., *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc*, **30**, 101-135 (1997)
- ³⁷ Joly J.-P., Walker O., Mutzenhardt P., *Magn. Reson. Chem*, **39**, 212-214 (2001)
- ³⁸ Marion D., Ikura K., Tschudin R., Bax A., *J. Magn. Reson.* **85**, 393-399 (1989)
- ³⁹ Walker O., Mutzenhardt P., Canet D., *Magn. Reson. Chem.*, **41**, 776-781 (2003)
- ⁴⁰ Walker O., Thèse de Doctorat, Université Henri Poincaré Nancy I (2001)
- ⁴¹ Bax A., Summers M.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2093-2094 (1986)
- ⁴² Piotto M, Saudek V, Sklenář V, *J. Biol. NMR*, **2**, 661-666 (1992)

Annexes du chapitre I

A1.1 Exemple de fichier en langage intermédiaire

Ce fichier décrit la séquence INEPT, comme représentée ci-dessous. Les paramètres spécifiques à une expérience donnée (fréquence, durée et puissance des impulsions radiofréquence, plage d'acquisition...) sont enregistrées dans des fichiers supplémentaires.

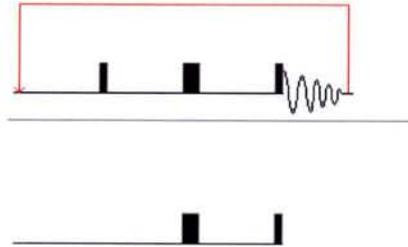


Figure 1.30 : La séquence INEPT

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8" standalone="yes"?>
<sequence>
  <channels>
    <channel name="F1" type="standard_channel">
      <loop end="E10" name="L0" start="S10">
        <delay fixed="true" name="D0">
          <properties>
            <prop name="D0"/>
            <prop duration="D1"/>
            <prop width="50"/>
          </properties>
        </delay>
        <pulse name="P0">
          <properties>
            <prop name="P0"/>
            <prop angle="90.0"/>
            <prop duration="P90"/>
            <prop shape="squared"/>
          </properties>
        </pulse>
        <delay fixed="true" name="D1">
          <properties>
            <prop name="D1"/>
            <prop duration="D2"/>
            <prop width="50"/>
          </properties>
        </delay>
        <pulse name="P1">
          <properties>
```

```

    <prop name="P1"/>
    <prop angle="180.0"/>
    <prop duration="P180"/>
    <prop shape="squared"/>
  </properties>
</pulse>
<delay fixed="true" name="D2">
  <properties>
    <prop name="D2"/>
    <prop duration="D2"/>
    <prop width="50"/>
  </properties>
</delay>
<pulse name="P2">
  <properties>
    <prop name="P2"/>
    <prop angle="90.0"/>
    <prop duration="P90"/>
    <prop shape="squared"/>
  </properties>
</pulse>
<acquisition name="A0">
  <properties>
    <prop name="A0"/>
    <prop memoryBlock="1"/>
  </properties>
</acquisition>
</loop>
</channel>
<channel name="F2" type="standard_channel">
  <delay fixed="false" name="D3">
    <properties>
      <prop name="D3"/>
      <prop duration="P180*0.5-P180b*0.5+S10+D1+P90+D2"/>
      <prop width="113"/>
    </properties>
  </delay>
  <pulse name="P3">
    <properties>
      <prop name="P3"/>
      <prop angle="180.0"/>
      <prop duration="P180b"/>
      <prop shape="squared"/>
    </properties>
  </pulse>
  <delay fixed="false" name="D4">
    <properties>
      <prop name="D4"/>
      <prop duration="P90*0.5-P90b*0.5+S10+D1+P90+D2+P180+D2-(P180*0.5-
P180b*0.5+S10+D1+P90+D2)-P180b"/>

```

```

    <prop width="50"/>
  </properties>
</delay>
<pulse name="P4">
  <properties>
    <prop name="P4"/>
    <prop angle="90.0"/>
    <prop duration="P90b"/>
    <prop shape="squared"/>
  </properties>
</pulse>
</channel>
</channels>
<synchronizations>
  <sync>
    <interval first="P3" second="P1"/>
    <type first="0.5" second="0.5"/>
    <synchronization_delay name="D3"/>
  </sync>
  <sync>
    <interval first="P4" second="P2"/>
    <type first="0.5" second="0.5"/>
    <synchronization_delay name="D4"/>
  </sync>
</synchronizations>
<sequenceProperties>
  <compiler type="200 Mhz"/>
</sequenceProperties>
</sequence>

```

A1.2 Syntaxe des fichiers de commande du spectromètre 200 Mhz

Le logiciel **Rmn200** utilise deux fichiers pour décrire une séquence impulsionnelle: Un fichier de séquences (.seq) ou est décrit le déroulement de la séquence et un fichier de symboles (.sym) ou sont stockées les valeurs numériques , les phases...

A1.2.1 Le fichier de séquence (fichier SEQ)

Ce fichier est composé d'une suite de commandes écrites dans un ordre chronologique. La syntaxe d'une de ces lignes est la suivante :

```

Commande (4 lettres)
  espace
Numéro de la ligne ou l'on retourne+espace+* (si c'est un saut)
  espace
{Valeur ou paramètre}
  espace
(No dans la table de phase pour les impulsions et les acquisitions)
  espace

```

:No dans la table des puissances (seulement impulsions):

espace

[Numéro de la ligne]

Les différentes commandes possibles sont :

PLS1 : Impulsion hard sur le premier canal - paramètre : la durée

PLS2 : Impulsion hard sur le second canal - paramètre : la durée

PL12 : Impulsion hard sur les deux canaux - paramètre : la durée

SFT1 : Impulsion soft sur le premier canal - paramètre : la durée

SFT2 : Impulsion soft sur le second canal - paramètre : la durée

DELA : Délai - paramètre : la durée

ACQ1 : Acquisition dans le premier bloc mémoire - paramètre :

ACQ2 : Acquisition dans le second bloc mémoire - paramètre :

ACQN : Acquisition dans le bloc mémoire suivant - paramètre :

AQC1 : Acquisition d'un point dans le premier bloc mémoire - paramètre :

AQC2 : Acquisition d'un point dans le second bloc mémoire - paramètre :

INCR : Incrémentation d'une durée - paramètre : nom de la durée à incrémenter+nom de l'incrément

INCF : Incrémentation d'une fréquence - paramètre : nom de la fréquence à incrémenter+nom de l'incrément

INCL : Incrémentation d'une boucle - paramètre : nom de la boucle à incrémenter+nom de l'incrément

CHGT : Passage à la valeur suivante ou précédente dans une liste de durées - paramètre : nom de la durée> si durée suivante, < si durée précédente

CHGF : Passage à la valeur suivante ou précédente dans une liste de fréquences - paramètre : nom de la fréquence> si fréquence suivante, < si fréquence précédente

DECP : Changement de l'état du découpleur - paramètre : ON,OFF,BB (broad band),CW (continuous wave),LV1,LV2

JUMP : Boucle - paramètres : le numéro de la ligne ou l'on retourne, et le nombre de boucles (minimum 1)

MOTR : Une rotation du moteur pas à pas - paramètre : aucun

DUMD : Dummy scan

DUML : Dummy scan

SWAB : Inversions des amplificateurs sur le premier canal - paramètre : AB pour a->b, BA pour l'inverse

PHLK : Blocage des phases (non utilisé)

ZINC : Déplacement de l'ascenseur d'un incrément.

A1.2.2 Le fichier de symboles (fichier SYM)

Le fichier est séparé en plusieurs "tables"

Première ligne (optionnelle) : nom du fichier de sauvegarde

* save data {nom du fichier}

Table des durées

* timer table

Exemple de ligne : Nom-espace-d si délai, p si impulsion-espace-{durée en us (réel)}

Table des paramètres

* parameter table

nb_scans 1 {nombre de scans}

nb_points 1 {nombre de points(multiple de deux) }

dwel_time 1 {durée en us}

spectral_width 1 {largeur de spectre}

dead_time 1 {temps mort avant acquisition en us}

dummy_scans 1 {nombre de dummy scans}

quadrature 1 {1 si oui, 0 si non}

Table des sauts

* jump table

Exemple de ligne : Nom-espace-1-espace-{nombre de sauts}

Table des phases

* phase table

by_default 1 {phase par défaut (0=x,1=y,2=-x,3=-y) }

Exemple de ligne : 1st_Nom-espace-1-espace-{phases (séparées par des virgules)}

Pour des impulsions simultanées, on séparera la phase sur chaque canal par _1 et _2 à la fin du nom.

Au début du nom, on rajoute 1st, 2nd, 3rd, Xth selon le numéro de l'occurrence de l'impulsion.

table des amplitudes

* amplitude table

Exemple de ligne : 1st_Nom-espace-1-espace-{amplitude}

On utilise le même préfixe que pour les phases (1st...).

table des fréquences

* frequency table

Exemple de ligne : Nom-espace-f-espace-{fréquence en MégaHertz (réel)}

Chapitre 2 Sélection de tranche par gradient de champ radiofréquence

Les images obtenues à l'aide des techniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont généralement bidimensionnelles, et correspondent donc à l'examen de seulement deux directions de l'espace (et non pas trois), ce qui concourt évidemment à une réduction du temps de mesure. En pratique, on a recours à des procédures dites de sélection de tranche afin de réaliser l'image (bidimensionnelle) d'une coupe et non pas l'image (tridimensionnelle) de tout l'objet. Ces procédures font généralement appel à des gradients de champ statique B_0 , mais nous montrerons dans ce chapitre qu'un résultat similaire peut être obtenu avec des gradients de champ radiofréquence (rf) ou, plus simplement, en utilisant l'inhomogénéité naturelle du champ radiofréquence utilisé dans une expérience de RMN traditionnelle. Nous présenterons ensuite un dispositif de déplacement vertical de l'échantillon qui, éventuellement couplé à ces procédures de sélection de tranche, permet d'obtenir le spectre RMN de tranches successives, l'épaisseur de celles-ci correspondant au pas du déplacement. Une application intéressante, détaillée à la fin de ce chapitre, concerne la pénétration de solvants dans un milieu hétérogène.

2.1 Principe de la sélection de tranche

2.1.1 Sélection de tranche par gradient de champ statique

La sélection de tranche^{1,2} telle qu'elle est pratiquée dans les expériences classiques d'imagerie par résonance magnétique (IRM) est basée sur l'application d'une impulsion radiofréquence sélective en fréquence en même temps qu'une impulsion de gradient de champ statique (gradient B_0). L'impulsion de gradient a pour effet de faire varier la fréquence de résonance des spins présents dans l'échantillon en fonction de leur localisation (celle-ci étant repérée par rapport à la direction du gradient). L'impulsion radiofréquence sélective n'affectera alors que les spins d'une zone donnée de l'échantillon, c'est-à-dire ceux dont la fréquence de résonance sous application du gradient est égale à la fréquence de l'impulsion radiofréquence.

L'excitation sélective est donc le point crucial de cette procédure. Contrairement aux expériences courantes de spectroscopie classique où l'on utilise des impulsions de forte puissance et de courte durée, de manière à observer la totalité du spectre, les impulsions sélectives seront de longue durée mais de faible amplitude. La sélection en fréquence est en effet basée sur le fait que la gamme de fréquence affectée par une impulsion radiofréquence est, pour un angle de basculement donné, inversement proportionnelle à la durée de cette impulsion : plus l'impulsion est longue, plus la gamme de fréquence est petite. Ainsi, une

impulsion radiofréquence d'angle $\pi/2$ et d'une durée de 1ms affectera les spins dans une gamme d'environ 1000 Hz autour de la fréquence d'émission. La sélection de tranche correspondante sera alors fonction à la fois de la durée de l'impulsion sélective et de l'amplitude du gradient : plus le gradient est fort et plus l'impulsion est longue, plus la tranche sélectionnée sera fine.

Cependant, utiliser une impulsion simple de longue durée ne suffit pas car le profil de la zone fréquentielle ne sera pas rectangulaire. En effet, en première approximation, la forme de la zone sélectionnée par une impulsion radiofréquence est, dans le domaine des fréquences, la transformée de Fourier de l'enveloppe de l'impulsion. Par exemple, une impulsion classique dont l'enveloppe est un créneau conduit à un profil d'excitation correspondant à un sinus cardinal (Figure 2.1).

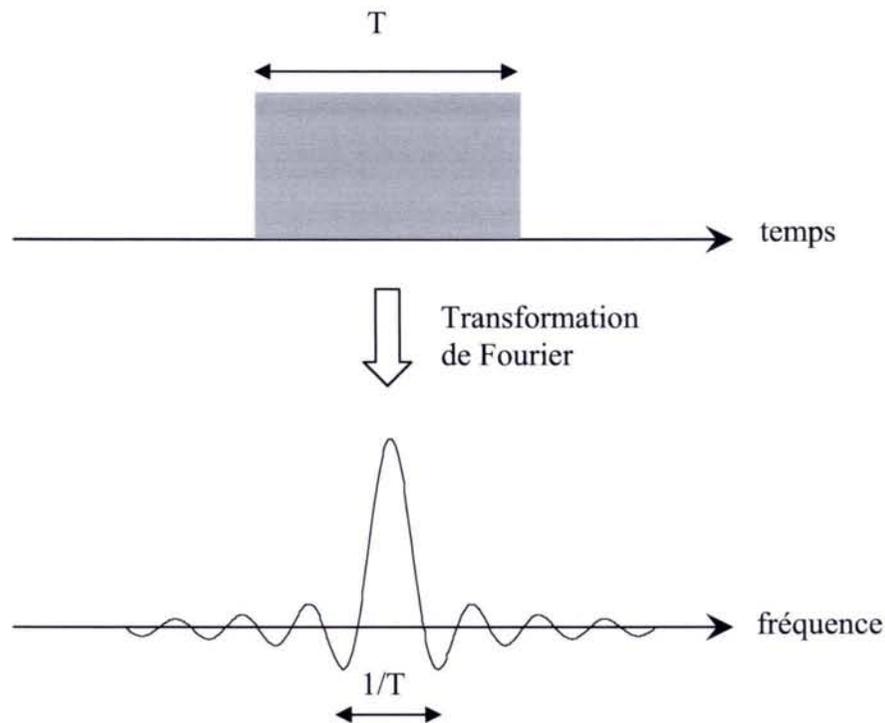


Figure 2.1 : Enveloppe d'une impulsion radiofréquence et sa transformée de Fourier, un sinus cardinal.

On a alors été amené à utiliser des formes d'impulsion plus complexes : il est préférable de donner à cette simple impulsion de longue durée une forme appropriée qui conduira à un profil rectangulaire dans le domaine des fréquences. Alternativement, cette impulsion de longue durée peut être remplacée par un train d'impulsions d'amplitude variable (mode DANTE³...). Dans les expériences d'imagerie, on remplace couramment une impulsion

rectangulaire d'angle de basculement égal à $\pi/2$ par une impulsion sélective en forme de sinus cardinal, qui donne une sélection de tranche de forme nettement plus rectangulaire (Figure 2.2). Ceci est dû au fait que la transformée de Fourier d'un sinus cardinal est un créneau. Cependant, comme le phénomène de résonance magnétique nucléaire n'est pas linéaire et afin d'obtenir une tranche dont le profil est le plus rectangulaire possible, on peut recourir à des formes d'impulsion plus complexes. Finalement, si l'on souhaite inverser sélectivement l'aimantation, la forme en sinus cardinal n'est plus valable et l'on utilisera par exemple une fonction sécante hyperbolique⁴.

On peut noter que, comme les impulsions radiofréquences utilisées au cours de ces procédures sont de longue durée, une partie de l'aimantation amenée dans le plan de mesure sera défocalisée sous l'effet de l'impulsion du gradient de champ B_0 . Pour refocaliser cette aimantation (et minimiser la perte de signal par défocalisation), on utilise alors un écho de gradient : à la suite de la première impulsion de gradient, on applique une deuxième impulsion de gradient de polarité inverse et de durée ajustée en fonction de la nature de l'impulsion radiofréquence sélective. Cette dernière impulsion de gradient est donc censée refocaliser la seule aimantation de la tranche sélectionnée.

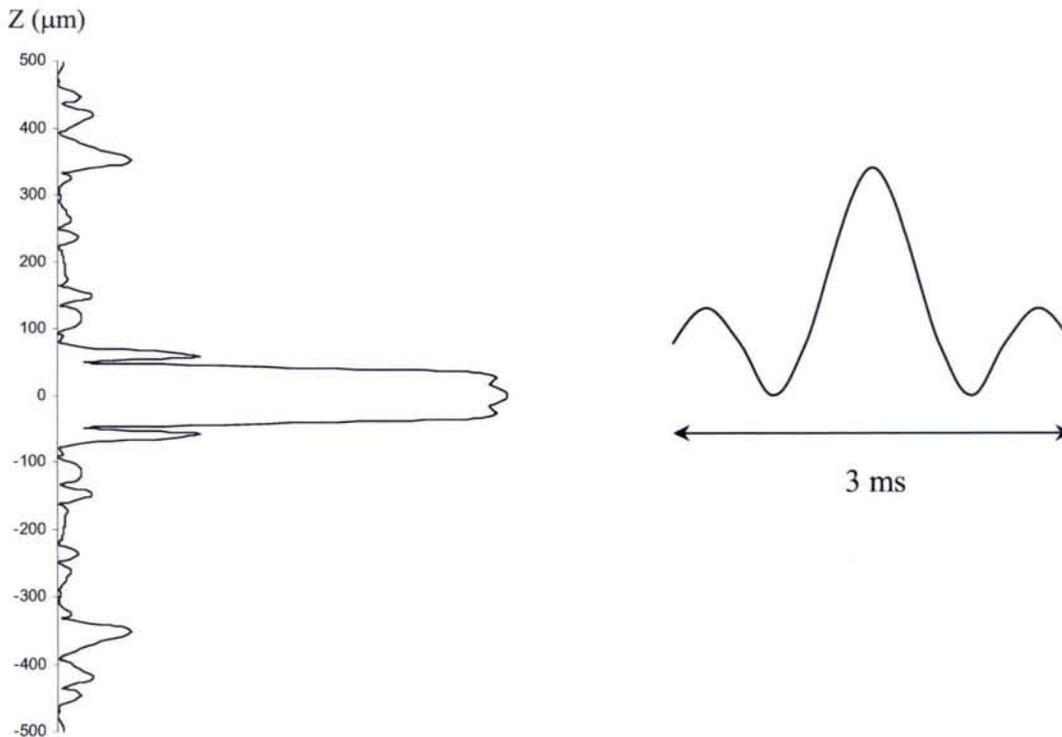


Figure 2.2 : Simulation de la sélection de tranche (à gauche) obtenue en utilisant une impulsion sélective de forme sinus cardinal de durée 3ms limitée à deux lobes (à droite) en même temps qu'un gradient de 0.05 T/m. La simulation a été effectuée avec le logiciel présenté dans le chapitre 1.

2.1.2 Sélection de tranche utilisant l'inhomogénéité naturelle du champ radiofréquence

Au lieu d'utiliser des impulsions sélectives couplés à de gradients de champ statique, il est possible de tirer profit de l'inhomogénéité naturelle du champ radiofréquence⁵. Cela est utile notamment lorsque l'appareil ne comporte pas de système de gradient de champ statique, mais aussi quand la nature de l'échantillon rend ces derniers inutilisables. Les mesures effectuées à l'aide de gradients de champ B_0 sont notamment sensibles aux variations de susceptibilité magnétique à l'intérieur d'un échantillon, variations pouvant être causées par des hétérogénéités ou simplement par les bords de l'échantillon ou de l'objet⁶. Des gradients de champ localisés aux interfaces (gradients internes) sont ainsi créés et se superposent aux effets des impulsions de gradients de champ B_0 (externes, mis en œuvre pour la mesure considérée), et par conséquent conduisent à des images déformées aux endroits où existent ces gradients internes. L'utilisation de gradient de champ radiofréquence (gradients B_1) permet de s'affranchir de ces effets⁷. Cette propriété des gradients B_1 provient simplement de l'amplitude du champ radiofréquence qui est des ordres de grandeur plus faible que celle du champ statique. Il en résulte que les gradients internes B_1 sont parfaitement négligeables. Plutôt que d'utiliser de véritables gradients générés par une spire dédiée (voir paragraphe 2.2.1), nous montrerons ici la manière de sélectionner une tranche d'un échantillon en utilisant uniquement l'inhomogénéité du champ radiofréquence.

Ces procédures sont basées sur le fait que le champ radiofréquence émis par une bobine en selle de cheval, dont la géométrie n'est pas optimisée pour produire un profil rectangulaire⁸, peut être approximée par une gaussienne (le long de l'axe Z, axe de symétrie de la bobine, c.f. Figure 2.5). Si l'on applique une impulsion radiofréquence telle que l'angle de basculement de l'aimantation soit de 2π au centre de cette bobine (correspondant au maximum d'intensité du champ radiofréquence), les spins situés à cet endroit reviendront à la position précédant cette impulsion, mais les aimantations des autres régions, qui subiront l'équivalent d'une impulsion d'angle plus faible, auront tendance à se disperser (à se défocaliser). Si l'on répète cette opération plusieurs fois, on peut espérer que l'on aura alors sélectionné l'aimantation située au centre de la selle de cheval. Malheureusement, des phénomènes de refocalisation interviennent pour les aimantations des autres régions et font que ce raisonnement simple est erroné, comme le montre la simulation de la Figure 2.3.

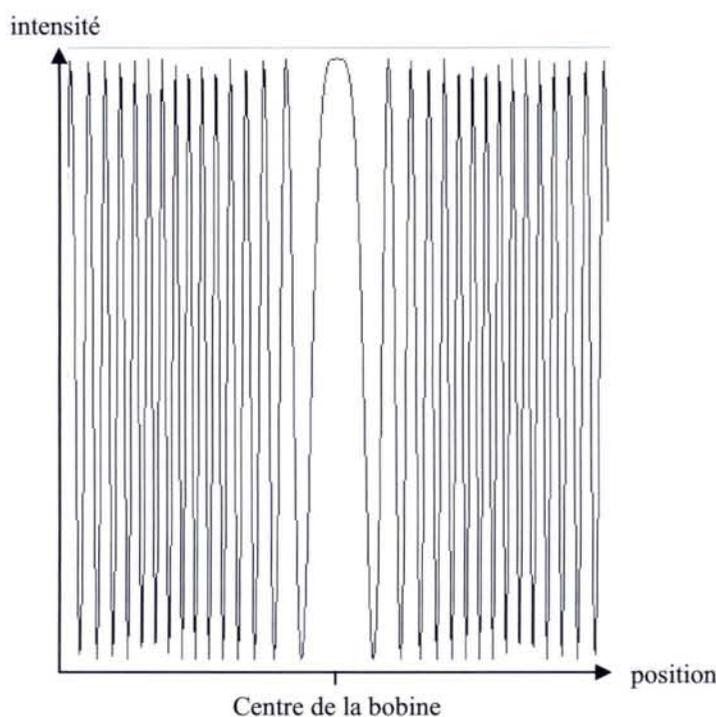


Figure 2.3 : Intensité de la composante longitudinale de l'aimantation après l'application de 50 impulsions consécutives, l'angle de basculement étant de 2π au centre de la bobine en selle de cheval.

La procédure couramment utilisée au laboratoire⁹ pour la sélection de tranche est basée sur un train d'impulsions de type DANTE¹⁰:

$$[(\alpha)_x(2\pi)_y]_n \quad (2.1)$$

avec $n \times \alpha = \pi/2$. α et 2π correspondent aux angles de nutation au centre de la bobine en selle de cheval. A d'autres positions de l'échantillon, ces angles sont bien évidemment plus faibles du fait du profil gaussien du champ radiofréquence. x et y se réfèrent à la phase de l'émission rf et donc aux axes du référentiel tournant (par rapport auxquels s'effectuent la nutation).

Cette séquence amène dans le plan de mesure l'aimantation située au centre de la selle de cheval, tout en dispersant les autres aimantations. En effet, les impulsions d'angle α ne sont cumulatives que pour l'aimantation du centre de la selle de cheval qui est la seule à subir exactement une nutation de 2π (donc qui revient à la position précédente). Un cyclage de phase adéquat permet de supprimer partiellement les composantes indésirables de l'aimantation nucléaire. Cette méthode permet d'obtenir un profil de sélection de tranche aux flancs très abrupts (Figure 2.4), mais pose plusieurs problèmes : d'une part, la forme du profil de sélection de tranche est très sensible à la précision de la durée de l'impulsion notée $(2\pi)_y$. Si cette valeur n'est pas parfaitement bien réglée, la tranche sélectionnée sera plus large, et il

y a un risque de sélectionner deux tranches à deux cotes différentes. D'autre part, il n'est pas possible d'éliminer complètement les composantes indésirables de l'aimantation.

On peut noter que cette procédure permet d'obtenir l'équivalent d'une impulsion d'angle $\pi/2$ sélective, mais qu'elle ne fonctionne pas pour une inversion sélective. Nous étudierons dans le paragraphe 2.2 de nouvelles procédures de sélection de tranche qui permettent de résoudre ce problème.

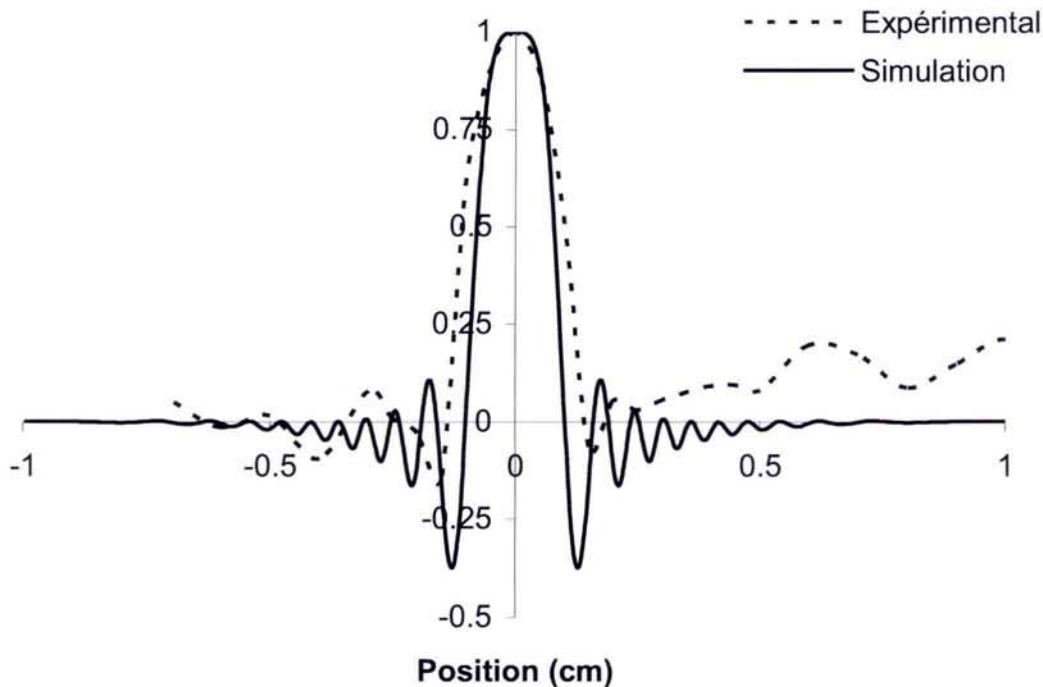


Figure 2.4 : Profils de sélection de tranche pour la procédure basée sur le train DANTE. En trait plein, le profil simulé avec le logiciel décrit précédemment. En pointillé, le profil expérimental obtenu pour un échantillon d'eau, avec $n=12$. La gaussienne modélisant le profil du champ radiofréquence a un écart-type de 0.8cm

2.2 Nouvelles procédures de sélection de tranche pour l'imagerie par gradient B_1

2.2.1 Principe de l'imagerie par gradient de champ radiofréquence

L'idée de recourir à des gradients de champ radiofréquence pour les expériences d'imagerie a été proposée dès 1978 par Hoult¹¹. Différents dispositifs expérimentaux ont depuis été envisagés^{12, 13, 14}. La technique présentée ici a été mise au point dans notre laboratoire en 1990¹⁵, et a été constamment améliorée depuis^{16, 17, 18}.

Les sondes d'imagerie par gradient de champ radiofréquence utilisées au laboratoire comportent deux circuits séparés : le premier est un système d'émission-réception classique basé sur une bobine en selle de cheval. Le deuxième sert à la génération de gradients : un gradient de champ radiofréquence uniforme sur toute la largeur de l'échantillon ne peut être généré que par un solénoïde ou une spire¹⁹. On utilisera d'ailleurs préférentiellement une spire pour des raisons de simplicité de mise en œuvre. Les deux bobines doivent être disposées de telle sorte que les champs produits soient orthogonaux, afin de minimiser leur couplage mutuel (Figure 2.5)

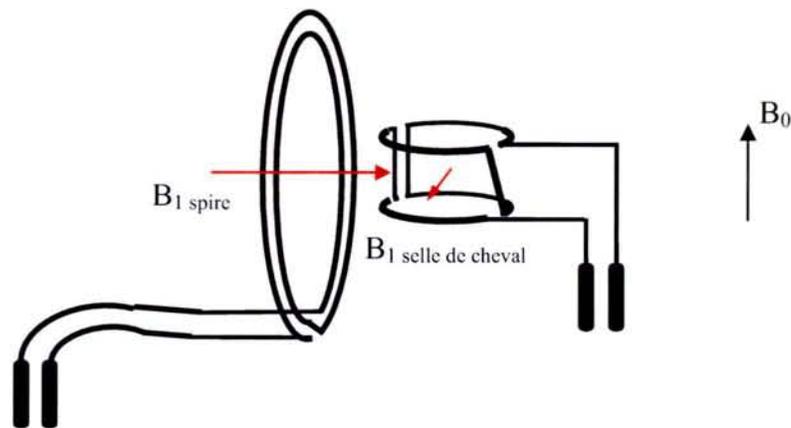


Figure 2.5 : Dispositif permettant la création d'un gradient de champ radiofréquence au moyen d'une double spire. Les champs magnétiques générés par la spire et la bobine en selle de cheval ainsi que le champ magnétique statique sont orthogonaux entre eux. La réception du signal ainsi que la mise en œuvre des procédures de sélection de tranche sont assurées par la bobine en selle de cheval.

Les caractéristiques du gradient créé par ce dispositif est fonction de la géométrie de la spire utilisée : Plus le diamètre de la spire est importante, plus la zone où le gradient est uniforme est large. Des calculs basés sur la loi de Biot-Savart montrent que le champ radiofréquence est relativement linéaire dans une zone située entre 0.3 et 0.7 fois le rayon de la spire le long de l'axe de cette dernière. Cependant, élargir la spire entraîne une diminution de l'intensité du champ radiofréquence, et par conséquent de l'amplitude du gradient. Si l'on utilise une double spire, on augmente cette intensité, mais parfois au détriment de l'uniformité du gradient.

Une expérience d'imagerie par gradient B_1 commence typiquement par une procédure de sélection de tranche. On peut utiliser la procédure basée sur le train DANTE étudiée dans le paragraphe 2.1.2 ou l'une de celles que nous présenterons ultérieurement.

Comme dans une expérience d'imagerie par résonance magnétique classique, l'acquisition du signal a lieu en présence d'un gradient, ce dernier effectuant le marquage spatial. Cependant, comme le dispositif présenté ici présente un couplage résiduel malgré l'arrangement orthogonal des deux bobines, l'impulsion de gradient sature le récepteur, empêchant ainsi l'acquisition du signal. Pour éviter ce problème, le gradient est appliqué sous la forme d'un train d'impulsions, le récepteur n'étant ouvert qu'entre deux impulsions le temps d'acquérir un point du signal¹⁵ (Figure 2.6). On obtient alors un pseudo-fid (avec fid pour Free Induction Decay, signal de précession libre), dont la transformée de Fourier est le profil en densité de spin selon l'axe d'application du gradient.

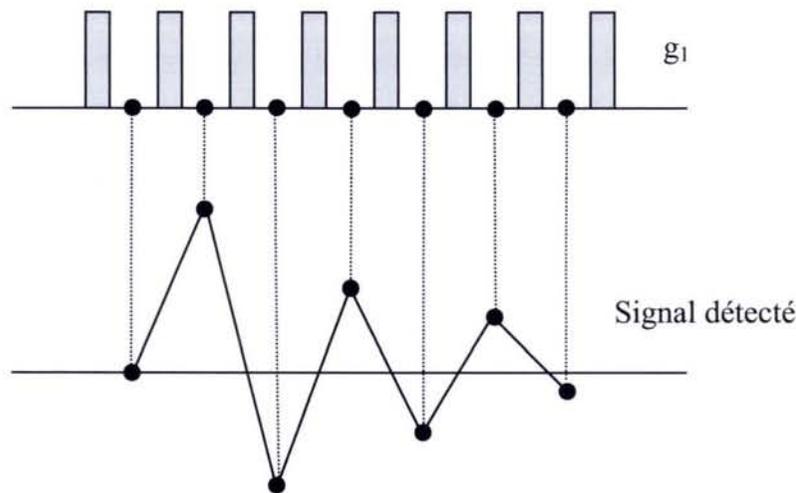


Figure 2.6 : Acquisition du signal RMN lors d'un train d'impulsions de gradient radiofréquence (haut) et pseudo-fid correspondant.

Il est difficile d'utiliser une deuxième spire afin d'examiner la deuxième dimension de l'espace, les phénomènes de couplage faisant que les gradients seraient alors fortement altérés. Pour obtenir une image bidimensionnelle, on préférera faire tourner l'échantillon pas à pas et acquérir un profil en densité de spin pour chaque orientation. Un algorithme de projection - reconstruction adapté aux particularités de cette expérience permet alors d'obtenir l'image souhaitée. Le nombre de pas de rotation est choisi en fonction de la résolution spatiale désirée et du temps d'expérimentation autorisé (par exemple par l'évolution du système ou par la concentration des espèces permettant de produire l'image). Typiquement, on effectue une centaine de pas de rotation (correspondant donc à un angle de rotation de 3.6°) pour obtenir une qualité d'image satisfaisante.

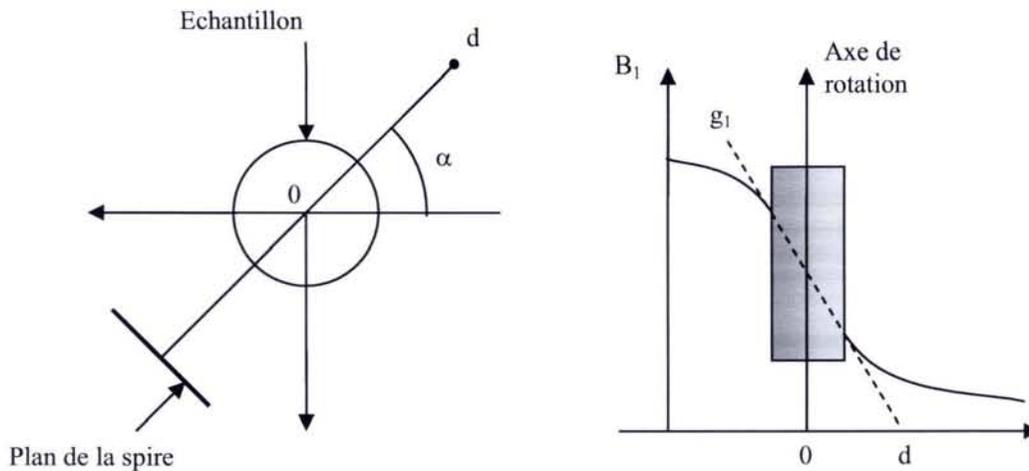


Figure 2.7 : Principe de l'imagerie bidimensionnelle par gradient de champ radiofréquence. Définition de l'angle de rotation α et de d , point virtuel où le champ B_1 créé par la spire serait nul.

Traitement des données

Nous allons présenter maintenant la procédure de traitement du signal pour une expérience d'imagerie par gradient de champ radiofréquence. A titre d'illustration, nous observerons le résultat de chaque étape du traitement sur un échantillon test constitué de 6 capillaires remplis d'eau plongés dans un tube d'eau de 5mm de diamètre.

Tout d'abord, pour une valeur donnée de l'angle de rotation de l'échantillon α , le signal est de la forme :

$$S(k, \alpha) = \iint \rho(X, Y) \cos[2\pi k(X \cos(\alpha) + Y \sin(\alpha) + d)] dX dY \quad (2.2)$$

avec $k = \frac{\gamma g_1 t}{2\pi}$, t correspondant à la durée totale d'application du gradient, sans tenir

compte des intervalles entre chaque impulsions, $\rho(X, Y)$ étant la densité de spin dans le plan (X, Y) et d la distance entre l'axe de rotation de l'échantillon et le point virtuel où le champ créé est nul (voir Figure 2.7).

Le signal obtenu (Figure 2.8) n'est pas égal au résultat de l'équation (2.2) du fait du mode d'acquisition : supposons en effet que le gradient soit appliqué selon l'axe x du repère mobile. Le signal que nous devons obtenir correspond par conséquent à la composante de l'aimantation située selon l'axe y . Dans le cas d'une détection en quadrature (la méthode la plus fréquemment utilisée), celle ci est réalisée selon les axes x' et y' d'un référentiel tournant qui diffère du référentiel habituel par un déphasage φ d'origine instrumentale.

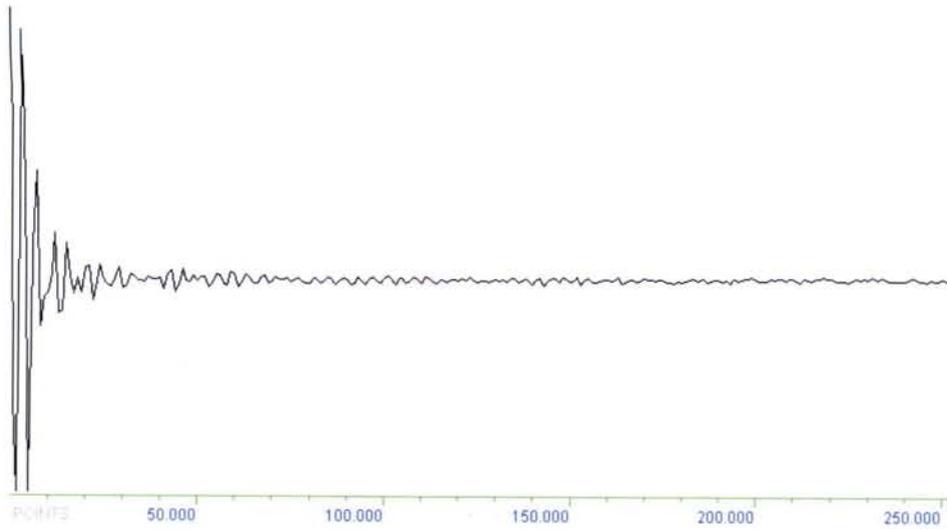


Figure 2.8 : Pseudo-fid obtenu avec l'échantillon test

Il faut donc recombinaison les aimantations M_x et M_y détectés pour obtenir $M_y = M_y \cdot \cos \varphi + M_x \cdot \sin \varphi$, ce qui revient à effectuer une correction de phase à l'ordre zéro sur le pseudo-fid. Une transformée de Fourier conduit ensuite au profil de densité de spin selon l'axe d'application du gradient (Figure 2.9).

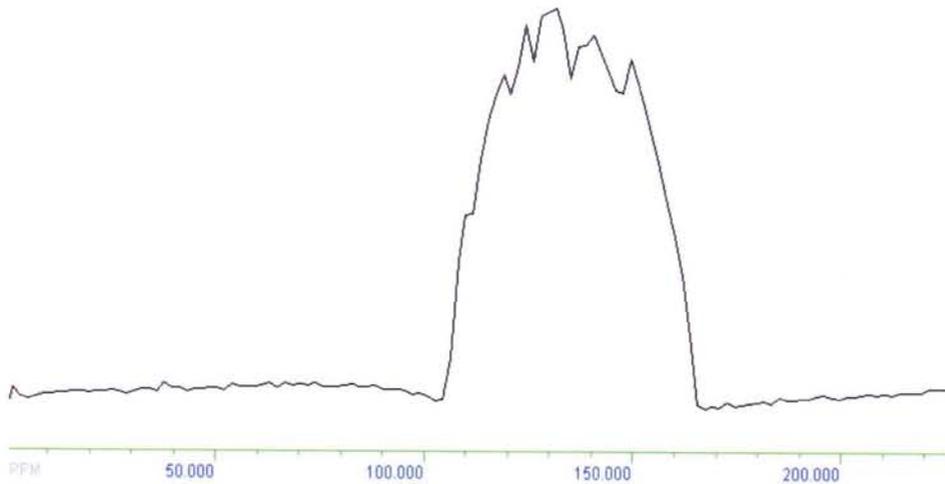


Figure 2.9 : Profil des 6 capillaires le long de l'axe d'application du gradient

Une deuxième transformée de Fourier conduit à l'expression :

$$S(k, \alpha) = \iint \rho(X, Y) \exp[2i\pi k(X \cos(\alpha) + Y \sin(\alpha))] \exp(2i\pi d) dX dY \quad (2.3)$$

L'étape suivante est la détermination de la valeur de d . Pour cela, on se base sur le fait que les profils obtenus pour deux orientations séparées par un angle π doivent être symétriques. On définit alors une fonction $G(\alpha, d)$

$$G(\alpha, d) = \exp(-2i\pi kd)S(k, \alpha) - \exp(2i\pi kd)S^*(k, \alpha + \pi) \quad (2.4)$$

S^* représentant le conjugué complexe de S .

Cette fonction étant en principe nulle, on peut donc optimiser d en minimisant la quantité $\sum_{\alpha} |G(\alpha, d)|$. L'algorithme de projection - reconstruction FBP (Filtered Back Projection)

s'applique à un signal complexe S' :

$$S'(k, \alpha) = S(k, \alpha) \exp(-2i\pi d) = \iint \rho(X, Y) \exp[2i\pi k(X \cos(\alpha) + Y \sin(\alpha))] dX dY \quad (2.5)$$

ce qui représente la double transformée de Fourier de la densité de spin $\rho(X, Y)$:

$$\rho(X, Y) = \iint S'(k, \alpha) \exp(2i\pi Xk_x) \exp(2i\pi Yk_y) dk_x dk_y \quad (2.6)$$

avec $k_x = k \cos \alpha$ et $k_y = k \sin \alpha$.

Si l'on exprime cette dernière équation en coordonnées polaires :

$$\rho(X, Y) = \int_0^{2\pi} \int_0^{\infty} S'(k, \alpha) k \exp[2i\pi k(X \cos \alpha + Y \sin \alpha)] dk d\alpha \quad (2.7)$$

on constate que S' est multiplié par k , ce qui revient à l'application d'un filtre linéaire aux pseudo-fids S' . Ensuite, on applique un filtre en sinus cardinal ($\sin(k)/k$) afin de s'affranchir des problèmes de troncature apportés par le filtre linéaire. Le résultat de ces opérations est visible sur la Figure 2.10.

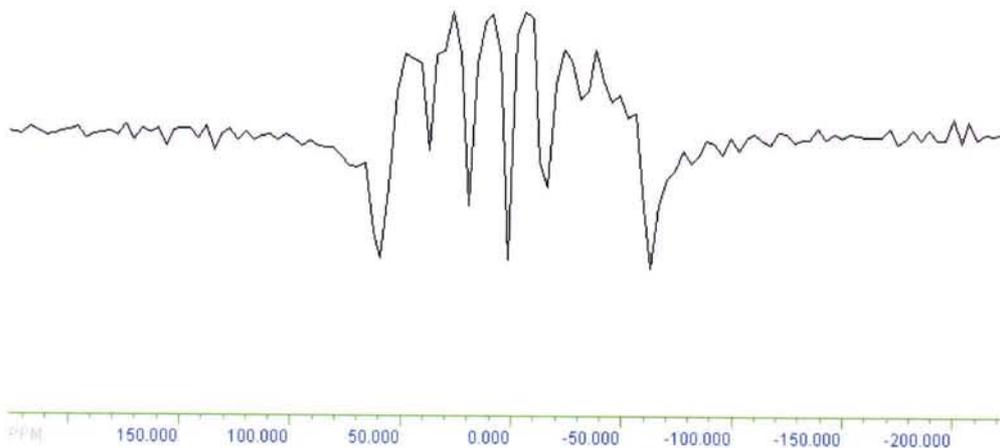


Figure 2.10 : Profil obtenu avant la reconstruction finale en deux dimensions

L'image en deux dimensions (Figure 2.11) est obtenue par le calcul de la transformée de Fourier de l'équation (2.5)

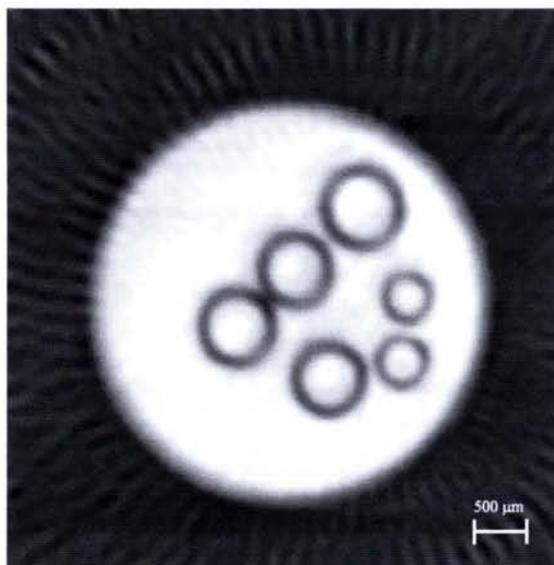


Figure 2.11 : Image finale de 6 capillaires remplis d'eau plongés dans un tube d'eau de 5mm de diamètre

2.2.2 Simulation des procédures de sélection de tranche

Afin de mettre au point de nouvelles procédures de sélection de tranche basées sur l'inhomogénéité du champ radiofréquence, il est infiniment plus simple de s'appuyer sur des simulations plutôt que d'utiliser une méthode expérimentale d'essais-erreurs. Pour cela, nous avons utilisé une version spécifique du logiciel de simulation présenté dans le chapitre 1. Cette version diffère notamment par la représentation des résultats : au lieu de les afficher sous la forme de composantes dans le référentiel tournant, on affiche dans une fenêtre l'évolution d'une composante de l'aimantation le long de l'axe du gradient (Figure 2.12). D'autre part, les simulations sont ici limitées à un système à un spin car nous nous intéresserons ici à l'utilisation de la sélection de tranche en imagerie, le système étudié étant généralement dépourvu de couplage J. Les caractéristiques de ce système de spin sont définies dans un fichier séparé. La troisième différence est le format d'entrée des données : au lieu d'utiliser l'interface graphique pour concevoir la séquence d'impulsion, cette dernière est décrite dans un fichier (un exemple de fichier est donné en annexe).

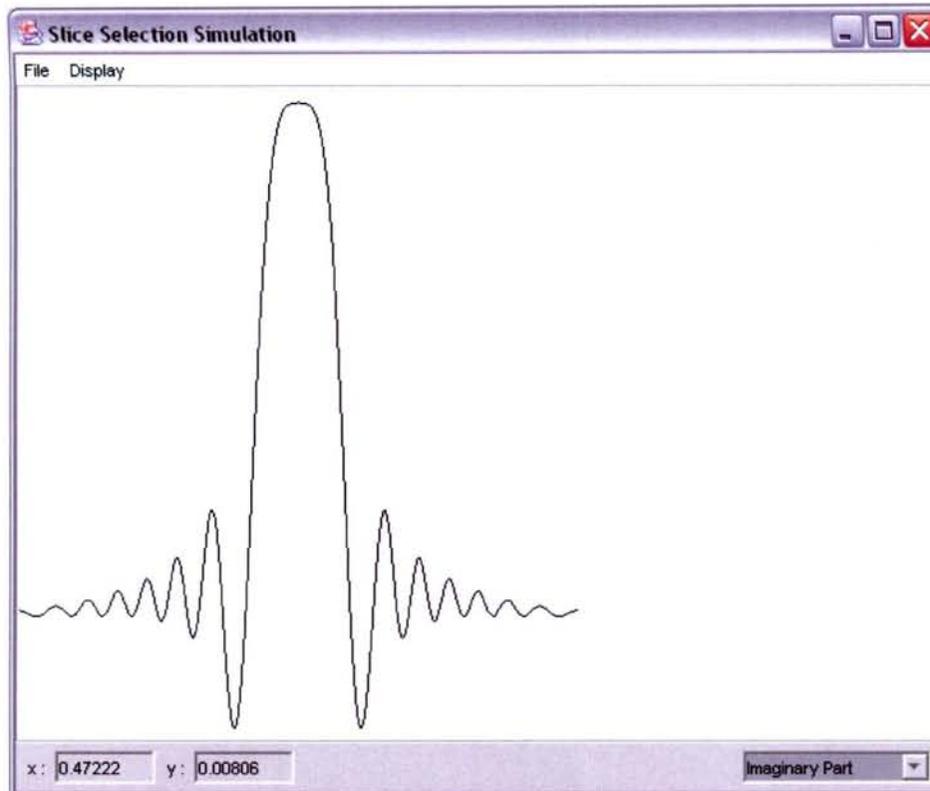


Figure 2.12 : Interface graphique du logiciel de simulation de procédures de sélection de tranche. Le profil représenté ici correspond à la procédure basée sur le train DANTE présentée dans le paragraphe précédent, avec $n=12$.

Cependant, ces simulations sont basées sur l'inhomogénéité du champ radiofréquence et nécessitent donc de connaître le profil expérimental de ce champ. Pour cela, on déplace le long de l'axe Z un tube contenant une fine tranche d'eau. A cette fin, on utilise un tube avec piston de marque Shigemi dont la susceptibilité magnétique est proche de l'eau. Si l'on applique pour chaque position de la tranche une impulsion de durée et puissance constantes, l'intensité du signal peut se calculer de la manière suivante:

$$S = S_0 \sin(\alpha) \times kB_z \quad (2.8)$$

où S_0 est un facteur de cadrage indépendant de Z, α l'angle de basculement et B_z l'intensité du champ radiofréquence à la position considérée. Le facteur kB_z correspond à la réceptivité de la bobine, qui selon le principe de réciprocité est proportionnelle au champ radiofréquence émis. L'angle α est lui aussi proportionnel à l'intensité du champ rf à l'endroit considéré:

$$\alpha = \gamma B_z t \quad (2.9)$$

avec γ le rapport gyromagnétique du noyau considéré et t la durée d'impulsion. L'équation (2.8) peut alors se réécrire

$$S = S_0 \sin(\gamma B_z t) \times k B_z = K \sin(B_z) \times B_z \quad (2.10)$$

On peut donc par calcul numérique déduire de l'intensité du signal le profil du champ radiofréquence. On peut se rendre compte que celui-ci est essentiellement de forme gaussienne le long de l'axe Z pour les bobines en selle de cheval que nous avons utilisés et qui sont volontairement moins hautes que les bobines visant à minimiser l'inhomogénéité de B_z .

Cette procédure de déplacement d'une fine tranche de liquide le long de l'axe de la bobine peut aussi être utilisé pour déterminer expérimentalement le profil de sélection de tranche. On remplace alors l'impulsion par la procédure de sélection de tranche que l'on veut étudier, par exemple celle basée sur le train DANTE présentée précédemment. La courbe expérimentale de la Figure 2.4 présentée précédemment a été obtenue de cette manière.

On peut noter que cette méthode est entachée d'un artéfact quasi systématique : du liquide peut s'infiltrer entre le piston et les parois du tube, faussant ainsi la mesure pour la partie supérieure de l'échantillon(Figure 2.13)

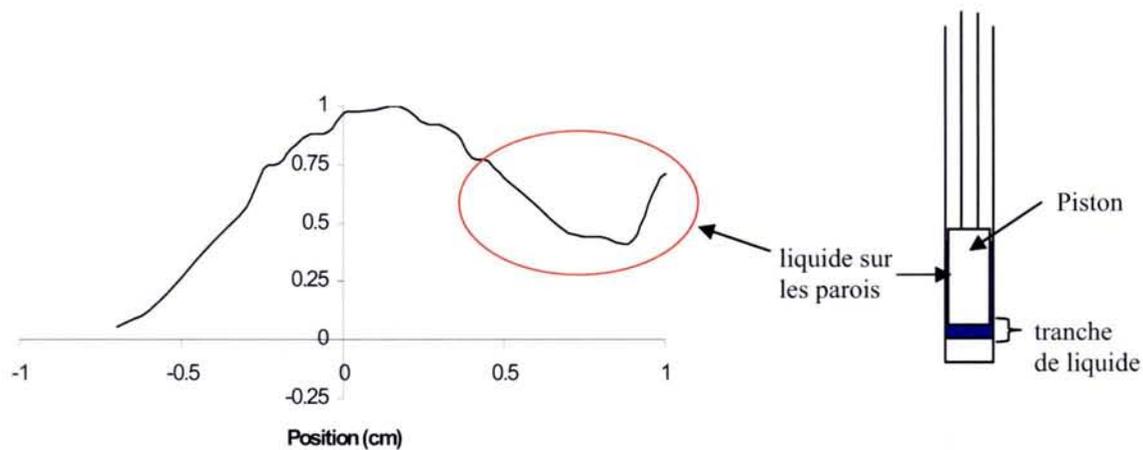


Figure 2.13 : Profil expérimental (à gauche) du champ radiofréquence émis par une bobine en selle de cheval de 8 mm de hauteur, pour une tranche de 1mm d'eau. La partie droite du profil est faussée par le liquide situé entre le piston et les parois du tube (schéma de droite)

2.2.3 Sélection de tranche par une succession d'impulsions d'angle 2π

Comme nous l'avons vu précédemment, les procédures de sélection de tranche utilisant l'inhomogénéité du champ radiofréquence sont basées sur l'utilisation d'impulsions d'angle 2π . Par conséquent, la procédure de sélection de tranche la plus simple que l'on puisse

envisager est une succession d'impulsions à 2π séparées par des intervalles ou l'aimantation peut relaxer librement, ce qui peut se schématiser sous la forme suivante⁵ :

$$[(2\pi)_x - \tau]_n \quad (2.11)$$

Comme précédemment, (2π) se réfère à l'angle de nutation au centre de la selle de cheval, ce qui signifie que l'aimantation aux autres positions sera soumise à des angles de nutation plus petits que 2π . Cela se traduit par des composantes transversales susceptibles d'être détruites par l'effet de la relaxation transversale et/ou par l'inhomogénéité du champ statique B_0 . Le fait de répéter n fois cette opération devrait donc conduire à l'élimination de ces composantes. L'aimantation située au centre de la selle de cheval sera quant à elle totalement ramenée le long de l'axe Z et ne subira donc pas de pertes dues aux effets précédemment cités. La valeur de τ ne doit pas être trop longue afin d'éviter une reconstruction significative de l'aimantation sous l'effet de la relaxation longitudinale. Enfin, le fait d'augmenter le nombre de cycles doit conduire à une meilleure sélection de tranche.

On peut noter que cette séquence, contrairement à celle basée sur le train DANTE, n'amène pas l'aimantation dans le plan de mesure, mais permet de sélectionner l'aimantation longitudinale d'une tranche située au centre de la bobine en selle de cheval.

Afin de vérifier ces hypothèses, nous avons simulé le profil de sélection de tranche à l'aide du logiciel présenté précédemment et nous l'avons comparé au profil expérimental, mesuré grâce à la procédure présentée dans le paragraphe 2.2.2. Ces résultats sont présentés dans la Figure 2.14 et l'on peut observer un bon accord entre les deux courbes, exception faite d'un épaulement sur la partie droite de la courbe expérimentale et qui est probablement un artefact expérimental (voir Figure 2.13).

Différentes simulations supplémentaires ont montré que l'effet de l'inhomogénéité du champ statique (inhomogénéité entraînant un temps de relaxation transversale effectif T_2^*) est équivalent à celui d'un temps de relaxation transversale $T_2 = T_2^*$, ce qui signifie qu'il y a peu (ou pas) de refocalisations, comme ce serait le cas avec un train d'impulsions d'angle π . D'autres simulations ont montré que, comme nous l'avons dit précédemment, la valeur de τ doit être ajustée en fonction du temps de relaxation transversale (en règle général, une valeur de τ proche de T_2^* convient).

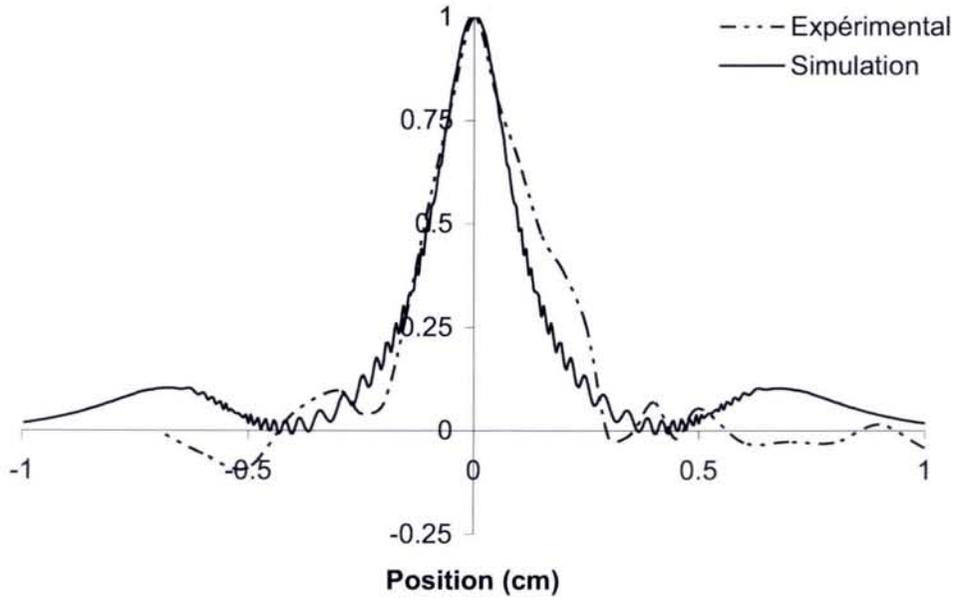
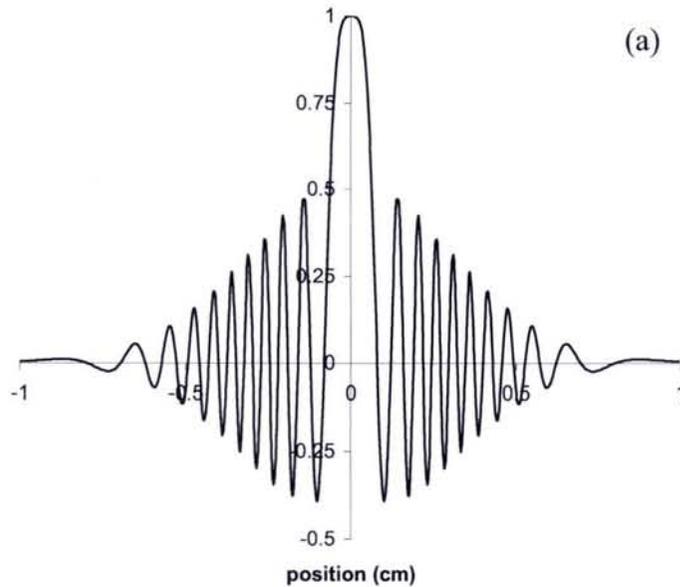


Figure 2.14 : Comparaison des profils expérimentaux (en pointillé) et simulés (en trait plein) pour la procédure $[2\pi-\tau]$ pour un échantillon d'eau. Les paramètres utilisés sont les suivants: $\tau = 0.1$ s, $n = 100$. Les simulations ont été effectuées avec les valeurs suivantes : $T_1 = T_2 = 3$ s, $T_2^* = 0.05$ s. L'épaule présente sur la partie droite de la courbe expérimentale est probablement due à l'eau située entre les parois du tube et le piston du dispositif expérimental.



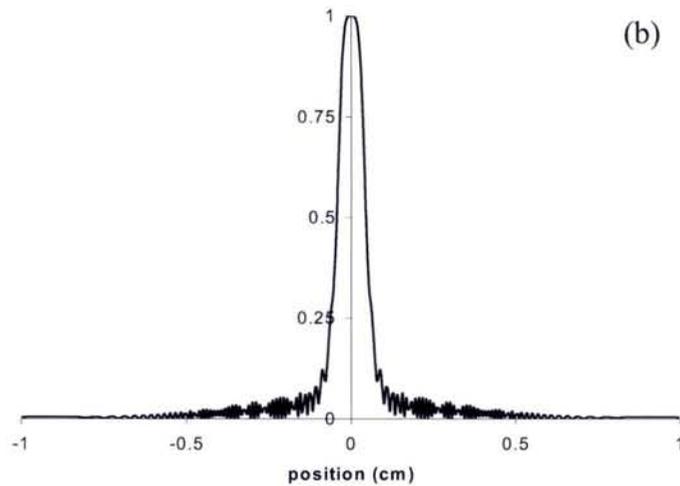


Figure 2.15 : Profils simulés pour un échantillon d'eau $n = 10$ (a) et $n=50$ (b). $\tau = 0.2s$, les autres paramètres sont ceux de la Figure 2.14.

On peut aussi noter que, comme dans le cas de la procédure basée sur le train DANTE, il existe des ondulations latérales. Cependant, leur intensité diminue considérablement si l'on augmente le nombre de cycles (Figure 2.15). Il semble d'ailleurs que, au delà d'une certaine valeur, ce paramètre n'ait quasiment plus d'effet sur la valeur de sélection de tranche.

Enfin, les simulations ont montré que des composantes transversales de l'aimantation demeurent, celles-ci pouvant être éliminées par cyclage de phase ou, mieux, par une impulsion de gradient de champ statique appliquée à l'issue de la procédure de sélection. Celle-ci agira comme une « purge » pour les composantes transversales sans évidemment affecter la composante longitudinale.

A titre d'exemple, on peut voir Figure 2.16 l'effet de cette procédure sur un tube d'eau avec 6 capillaires, avec notamment une amélioration appréciable du contraste malgré la perte de signal engendrée par la sélection de tranche. Cette amélioration a pour origine une meilleure uniformité du gradient de lecture dans la région examinée.

Par rapport à la séquence basée sur le train DANTE, cette méthode a l'avantage d'être moins sensible à la précision de la durée de l'impulsion d'angle 2π . Ceci rend cette procédure plus facile à mettre en œuvre pour des résultats de qualité équivalente. De plus, cette propriété rend plus facile l'utilisation d'un grand nombre de cycles, et permet par conséquent de sélectionner des tranches plus fines, même si cette amélioration tend à s'estomper lorsque le nombre de cycles devient très grand.

Par contre cette méthode présente quelques inconvénients : d'une part, la forme de sélection de tranche est triangulaire plutôt que rectangulaire, ce qui dégrade légèrement la qualité des images. D'autre part, le fait de baser cette procédure sur les phénomènes de relaxation rend délicat son utilisation dans le cas d'un échantillon comportant des constituants avec des temps de relaxation longitudinale différents. Dans ce cas, on obtiendra en effet des largeurs de tranche différenciées par les temps de relaxation, ce qui peut fausser l'interprétation des images.

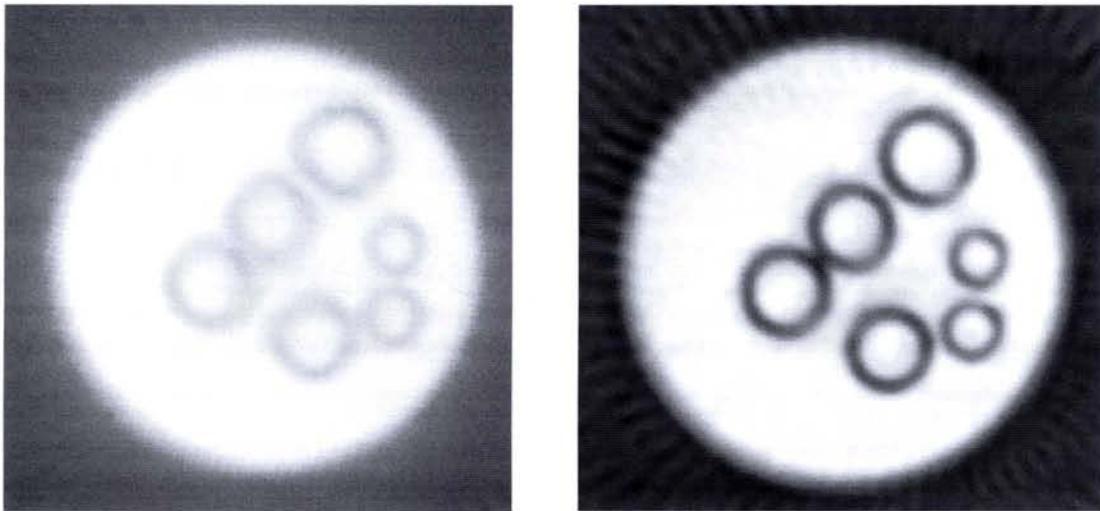


Figure 2.16 : Images sans sélection de tranche (gauche) et avec (droite) d'un tube d'eau de 5mm avec 6 capillaires remplis d'eau eux aussi. 100 profils ont été acquis pour chacune des images, rotation de l'échantillon par un angle de 3.6 degrés entre l'acquisition de deux profils consécutifs. On notera l'amélioration du contraste apportée par la sélection de tranche.

2.2.4 Améliorations des procédures de type DANTE

Comme nous l'avons vu précédemment, la procédure basée sur le train DANTE présente deux inconvénients : d'une part, elle ne permet pas d'inverser l'aimantation dans la tranche souhaitée, seulement de l'abaisser dans le plan de mesure, et d'autre part elle n'élimine pas complètement les aimantations indésirables, même avec un cyclage de phase. Nous avons recherché une modification de cette séquence afin de surmonter ces problèmes. La façon la plus simple et la plus fiable d'y parvenir est de séparer le train d'impulsions en deux trains différents, chaque train correspondant à une nutation globale de $\pi/4$. Ces deux trains diffèrent par la phase des impulsions d'angle 2π :

$$[(\alpha)_x(2\pi)_y]_{n/2} [(\alpha)_x(2\pi)_{-y}]_{n/2} \quad (2.12)$$

avec toujours $n \times \alpha = \pi/2$.

Il résulte de cette procédure que l'aimantation indésirable est refocalisée le long de l'axe Z au lieu d'être dispersée dans le plan XZ (ce qui se conçoit intuitivement et qui a été vérifié par les simulations dont il sera question plus loin), ce qui rend son élimination par cyclage de phase beaucoup plus facile. On peut voir Figure 2.17 l'amélioration de la qualité des images apportée par cette procédure. Cet effet est surtout sensible au niveau de l'élimination de ce qui pouvait ressembler à du bruit de fond, mais qui, en fait, était dû à des composantes indésirables de l'aimantation nucléaire.

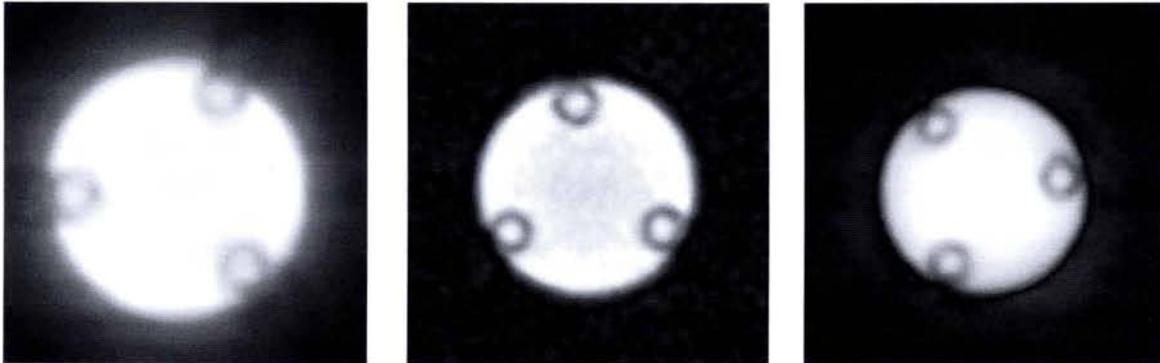


Figure 2.17 : Images d'un tube d'eau de 4mm avec 3 capillaires eux aussi remplis d'eau collés aux parois. A gauche, image sans sélection de tranche. Au centre, image avec la procédure classique de type DANTE. A droite, image avec la variante à deux trains d'impulsions.

Les simulations de la Figure 2.18 montrent bien l'effet des améliorations apportées par cette variante de la procédure de type DANTE, avec notamment une excellente refocalisation pour la composante longitudinale (Figure du haut). Pour la composante selon l'axe du référentiel tournant correspondant aux impulsions α (Figure du milieu), même si l'élimination n'est pas parfaite, elle est quand même nettement meilleure que pour la procédure classique. On peut voir par contre que la tranche sélectionnée est un peu plus large (de l'ordre de 30%, Figure du bas).

Globalement, cette variante de la procédure de type DANTE s'avère plus efficace que la procédure originale du fait de la meilleure élimination des composantes indésirables. L'augmentation de la largeur sélectionnée ne s'avère pas gênante car il est possible de la contrebalancer en augmentant le nombre de cycles (cette procédure permet d'ailleurs d'utiliser un plus grand nombre de cycles sans dégrader la qualité des images). De plus, sa capacité à inverser complètement l'aimantation s'avèrera essentielle pour les expériences décrites dans le chapitre 3.

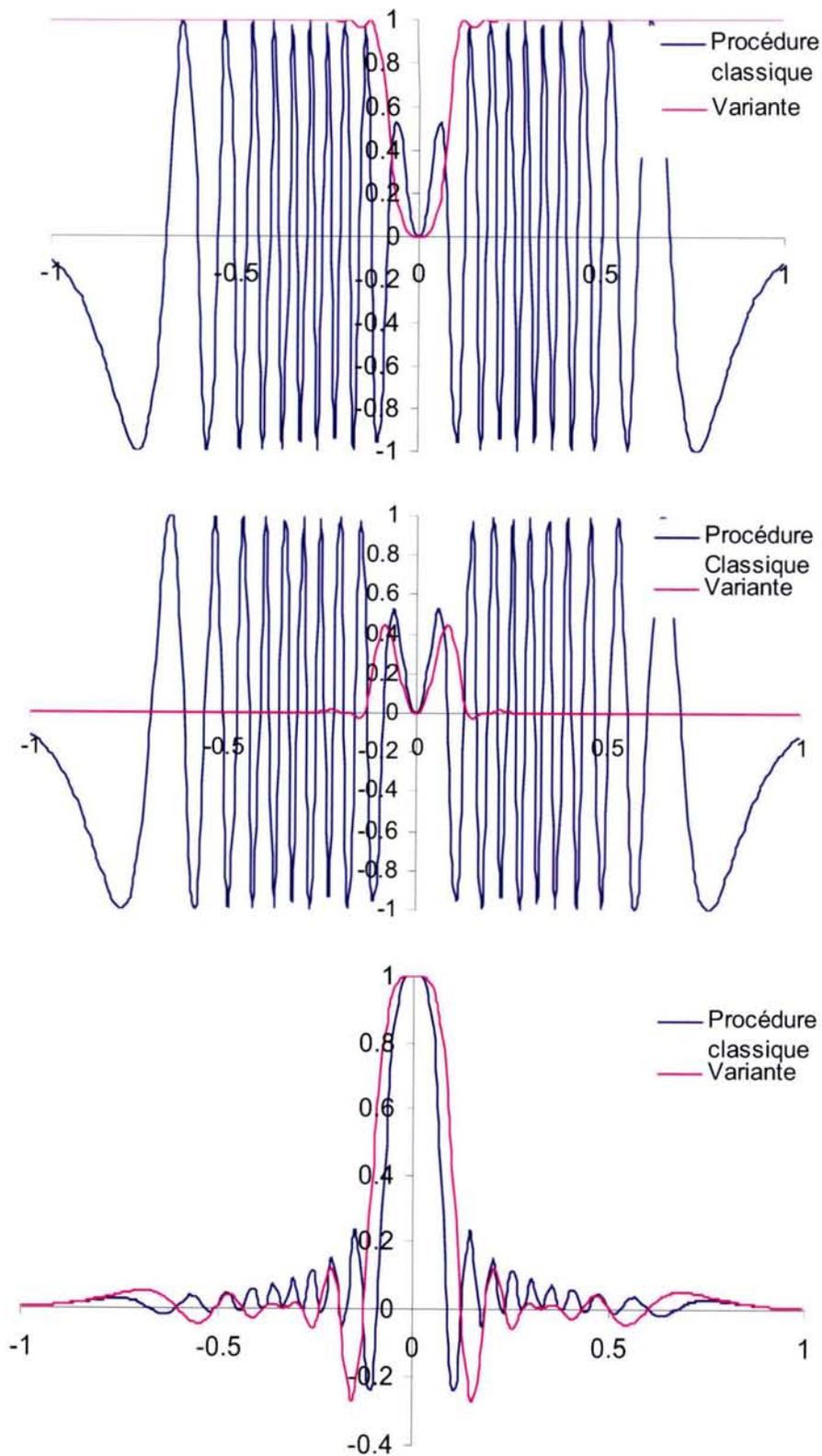


Figure 2.18 : Comparaison des procédures de sélection de tranche basées sur le train DANTE pour chaque composante de l'aimantation (haut : composante longitudinale, milieu : composante selon l'axe d'application des impulsions d'angle α , bas : composante perpendiculaire à cette dernière, qui est en fait la composante utile). En abscisse, la position dans l'échantillon en cm, en ordonnée l'intensité du signal. En bleu, la procédure classique, en rouge la variante avec deux trains d'impulsions (voir Figure 2.12).

2.2.5 Amélioration matérielle de la sélection de tranche

Dans les différentes procédures de sélection de tranche présentées précédemment, la largeur de la tranche sélectionnée est fonction d'une part du nombre de cycles, c'est-à-dire de la répétition d'impulsions d'angle 2π , et d'autre part du profil du champ radiofréquence utilisé.

On considèrera en règle générale que le profil du champ radiofréquence émis par une bobine en selle de cheval peut être approximé par une fonction gaussienne. Si l'on veut réduire la largeur de la tranche sélectionnée, on peut donc tenter d'abaisser l'écart type de cette gaussienne en diminuant la hauteur de la bobine ; des simulations basées sur la loi de Biot-Savart ont montré que la largeur à mi-hauteur du profil est approximativement égale à cette hauteur. Il n'est malheureusement pas possible de diminuer indéfiniment cette hauteur : d'une part les simulations ont montré qu'une hauteur inférieure à 2mm n'apporte plus d'amélioration, et d'autre part des problèmes électriques surviennent si les fils constituant la bobine sont trop proches.

Nous avons donc conçu une sonde dédiée aux expériences de sélection de tranche, avec une bobine en selle de cheval la plus petite possible, c'est-à-dire environ 2mm de hauteur, pour un diamètre de 8mm. Cette bobine est présentée Figure 2.19.

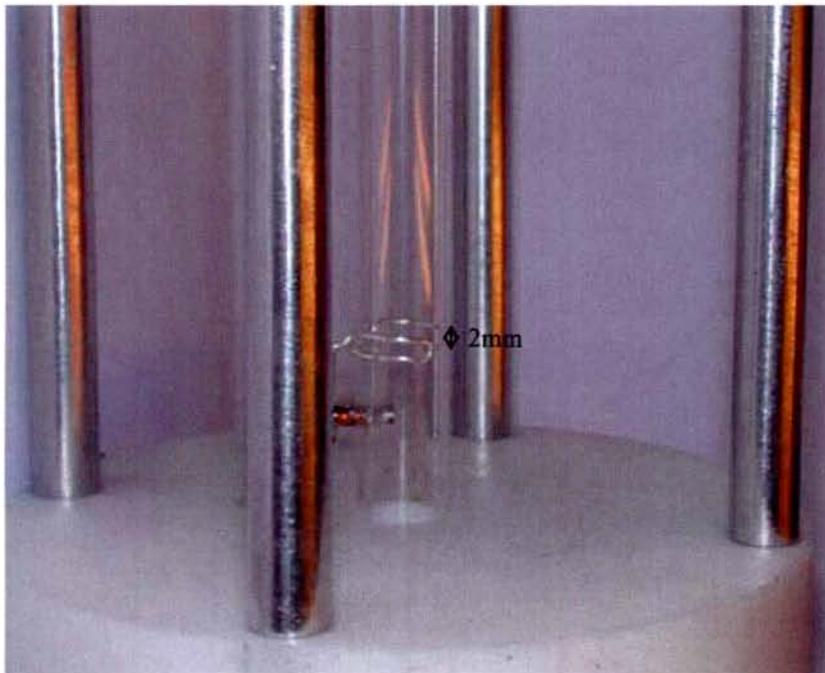


Figure 2.19 : Photographie de la bobine en selle de cheval d'une sonde dédiée aux procédures de sélection de tranche. La bobine fait environ 2mm de hauteur. La sonde a été conçue pour un aimant vertical à large ouverture (89mm de diamètre) délivrant un champ de 4.7T

Nous avons ensuite déterminé le profil du champ radiofréquence émis par cette bobine au moyen de la méthodologie présentée paragraphe 2.2.2. Il faut se souvenir que cette procédure expérimentale est entachée de deux artéfacts systématiques : le premier est qu'un coté du profil est déformé par l'eau présente entre les parois du tube et le piston ; l'autre est du au fait que la tranche d'eau que l'on déplace à une largeur non nulle (environ 0.5mm), qui fausse bien entendu la largeur du profil expérimental. Il faudra donc soustraire à celui-ci l'épaisseur de la tranche d'eau. Les deux profils expérimentaux de la Figure 2.20 démontrent bien l'intérêt de réduire la hauteur de la bobine en selle de cheval.

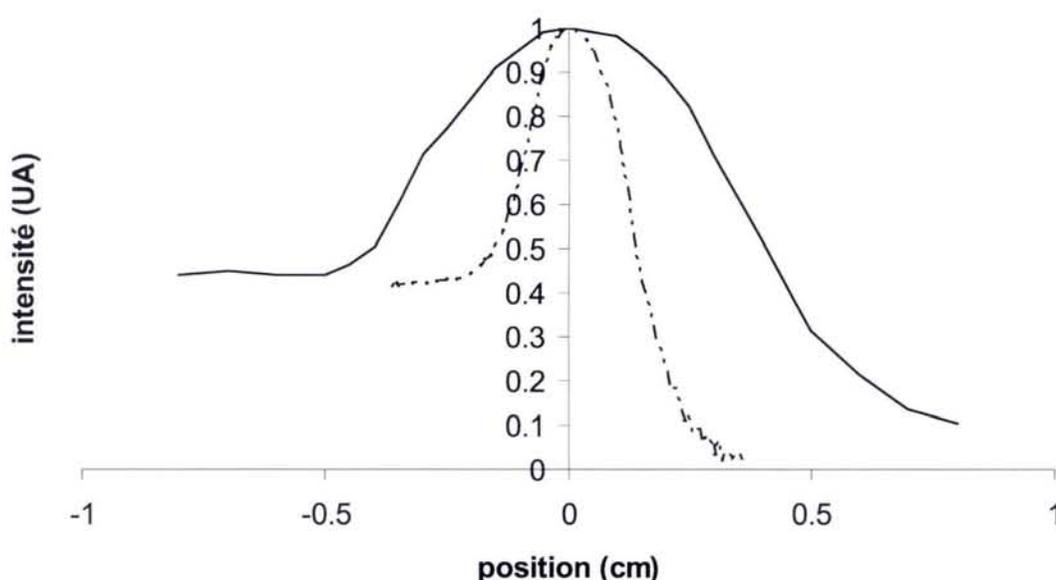


Figure 2.20 : Comparaison des profils mesurés pour une bobine en selle de cheval de 8mm de haut (trait plein) et pour une bobine de 2mm de haut (trait pointillé). Les largeurs à mi hauteur des courbes sont respectivement de 8mm et 2.6mm.

La largeur à mi hauteur du profil est de 2.6mm, ce qui laisse espérer la possibilité d'atteindre une sélection de tranche d'environ 500 μ m avec les procédures présentées précédemment (pour $n=30$ dans le cas de la variante de la séquence de type DANTE).

On peut noter que la sonde équipée de cette bobine ne dispose pas de spire afin de générer un gradient de champ radiofréquence linéaire, car nous n'avons pas pris le temps de résoudre les problèmes de couplages entre une spire et une si petite bobine. Nous n'avons donc pas pu utiliser cette sonde pour des expériences d'imagerie par gradient de champ radiofréquence ; elle s'est cependant révélée très utile pour d'autres applications (liées à la sélection de tranche) présentées dans la suite de ce chapitre et dans le chapitre 3.

2.3 Imagerie par déplacement de l'échantillon

Précédemment, nous avons montré l'utilisation des procédures de sélection de tranche pour améliorer la qualité des expériences d'imagerie. Cependant, d'autres utilisations de ces procédures sont possibles : on peut notamment citer l'avancée spectaculaire introduite récemment par Frydman et al²⁰ pour obtenir un spectre 2D en une seule expérience, dans laquelle on sélectionne successivement différentes tranches à l'aide d'impulsions sélectives afin d'effectuer un marquage spatial concomitamment à l'incrémentation de la période d'évolution (la variable notée traditionnellement t_1 dans les expériences bidimensionnelles).

Sans envisager des applications aussi élaborées, nous allons présenter ici une méthode d'imagerie le long de l'axe de l'échantillon (axe vertical Z) faisant appel à un dispositif mécanique et pouvant éventuellement être combinée aux procédures présentées précédemment. Notre objectif est assez modeste puisqu'il s'agira de déterminer l'évolution du spectre RMN d'un échantillon hétérogène dans la direction Z.

2.3.1 Principe

L'idée est de sélectionner successivement plusieurs tranches à différentes positions de l'échantillon le long de l'axe Z. On obtient ainsi pour chaque position un spectre correspondant à la composition de l'échantillon en ce point, ce qui s'avèrera extrêmement intéressant dans le cas d'échantillons hétérogènes. Afin de réaliser ces expériences, un dispositif a été conçu pour déplacer l'échantillon au minimum par incréments de l'ordre du micromètre (Figure 2.21).

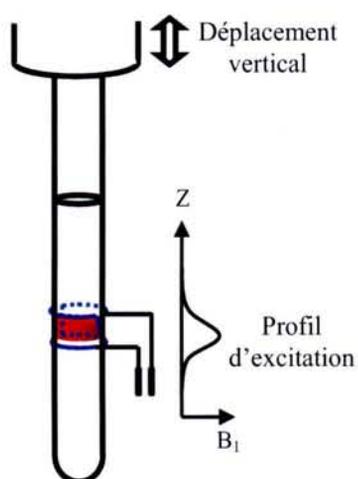


Figure 2.21 : Principe de l'expérience

Comme la largeur de la tranche sélectionnée est généralement supérieure au pas du déplacement de l'échantillon, le spectre obtenu pour une position donnée correspond au chevauchement de plusieurs tranches. Nous avons été amené à mettre au point un algorithme qui permet de reconstruire le spectre correspondant à une cote donnée pour une tranche dont l'épaisseur est égale au pas de déplacement. Après avoir éprouvé cette méthode à l'aide de différents échantillons-test, nous l'avons appliqué à l'étude de la pénétration de solvants dans des matériaux polymériques multicouches, ainsi qu'à l'observation de la cinétique d'adsorption du benzène gazeux dans une zéolite.

2.3.2 Dispositif de déplacement de l'échantillon

L'expérience proposée étant basée sur un déplacement précis de l'échantillon le long de l'axe de la bobine en selle de cheval, il a fallu concevoir un dispositif adéquat. Ce dispositif est basé sur un moteur pas à pas relié à une vis sans fin, elle même couplée à un réducteur vis-écrou, ce qui permet d'avoir un mouvement vertical très précis. Une règle de mesure optique d'une précision micrométrique contrôle le déplacement effectué. L'ensemble est géré par une carte électronique reliée à l'ordinateur qui contrôle le spectromètre.



Figure 2.22 : Dispositif de déplacement vertical de l'échantillon installé sur la partie supérieure d'un aimant vertical à large ouverture (« wide bore », 89mm de diamètre) délivrant un champ de 4.7T. Au premier plan, le moteur pas-à-pas relié à la vis sans fin

Le logiciel de gestion du spectromètre a de plus été modifié par l'ajout d'instructions supplémentaires : réglage du pas de déplacement (en micromètre), déplacement d'un pas, remise à zéro, positionnement à une hauteur donnée. Ces nouvelles instructions sont directement utilisables lors des séquences d'impulsions, et leur mise en œuvre est facilitée par le logiciel présenté dans le chapitre I qui a été conçu notamment pour permettre l'intégration de nouvelles instructions (cf paragraphe 1.1.2.4).

2.3.3 Procédure de reconstruction des spectres

Le dispositif nous permet d'obtenir des déplacements de l'échantillon au minimum de l'ordre du micromètre. Lors d'une expérience classique, on utilisera plus raisonnablement un pas de déplacement de 50 ou 100 μm , c'est-à-dire une valeur nettement inférieure à la largeur de la tranche sélectionnée, qui est généralement comprise entre 0.5 et 2mm. Le spectre obtenu correspondra donc au chevauchement de 10 à 20 tranches élémentaires (on entend par tranche élémentaire une tranche dont l'épaisseur est égale au pas de déplacement). Pour traiter ce problème, nous avons mis au point un algorithme qui est censé reconstruire le spectre correspondant à chaque tranche élémentaire à partir des spectres mesurés pour toutes les positions de l'échantillon.

L'algorithme utilisé, de type itératif, est le suivant :

Soit n le nombre de déplacements de l'échantillon. Soit m le nombre de tranches élémentaires recouvertes par une tranche sélectionnée (par exemple, si le déplacement est de 100 μm et si la tranche sélectionnée est de 1mm, $m=10$). Soit E_1 à E_n les n spectres mesurés correspondants. Soit S_1 à S_n les spectres que l'on souhaite obtenir à l'issue de la phase de reconstruction.

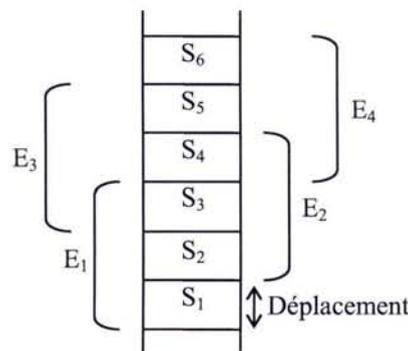


Figure 2.23 : Définition des E_i et S_i , avec $m = 3$

On séparera le profil de la tranche sélectionnée en m tranches élémentaires P_1 à P_m (Figure 2.24).

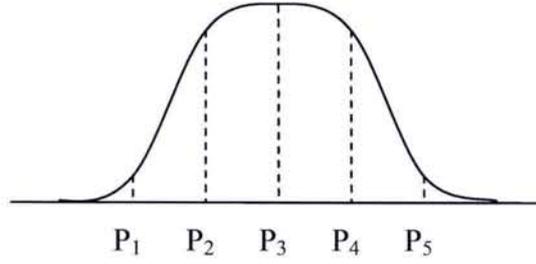


Figure 2.24 : Séparation d'un profil en m tranches élémentaires, avec ici $m = 5$

On notera $S_i(j)$ le spectre reconstruit pour la $i^{\text{ème}}$ tranche élémentaire à la $j^{\text{ème}}$ itération.

On définira des spectres initiaux $S_i(0)$ comme suit :

$$S_i(0) = \frac{E_i}{\sum_{k=1}^m P_k} \quad (2.13)$$

Le spectre mesuré E_i peut être défini de la manière suivante :

$$E_i = \sum_{k=1}^m S_{k+i-1} \times P_k \quad (2.14)$$

Par exemple pour $m=3$, on a :

$$\begin{aligned} E_1 &= S_1 \times P_1 + S_2 \times P_2 + S_3 \times P_3 \\ E_2 &= S_2 \times P_1 + S_3 \times P_2 + S_4 \times P_3 \\ &\dots \end{aligned} \quad (2.15)$$

Si l'on applique l'équation (2.14), on obtient alors pour la première itération :

$$S_i(1) = \frac{1}{P_1} \left[E_i - \sum_{k=2}^m S_{k+i-1}(0) \times P_k \right] \quad (2.16)$$

Ce qui donne pour l'exemple de l'équation (2.15) le résultat suivant :

$$\begin{aligned} S_1(1) &= \frac{1}{P_1} [E_1 - S_2(0) \times P_2 - S_3(0) \times P_3] \\ S_2(1) &= \frac{1}{P_1} [E_2 - S_3(0) \times P_2 - S_4(0) \times P_3] \\ &\dots \end{aligned} \quad (2.17)$$

Ces résultats peuvent être généralisés à la $j^{\text{ème}}$ itération :

$$S_i(j) = \frac{1}{P_1} \left[E_i - \sum_{k=2}^m S_{k+i-1}(j-1) \times P_k \right] \quad (2.18)$$

Comme il s'agit d'un processus itératif, on arrêtera le calcul lorsque deux séries de spectres correspondants à deux itérations successives $S(j)$ et $S(j+1)$ seront très proches :

$$\sum_{i=1}^n S_i(j+1) - \sum_{i=1}^n S_i(j) < \varepsilon \quad (2.19)$$

où ε est la précision souhaitée.

En pratique, on effectuera ce calcul pour chaque point des spectres ($S_i(j)$ correspond alors à un seul point du spectre), et l'on arrêtera le calcul lorsque la différence des sommes des points est inférieure à la précision souhaitée :

$$\sum_{l=1}^p \sum_{i=1}^n S_i^l(j+1) - \sum_{l=1}^p \sum_{i=1}^n S_i^l(j) < \varepsilon \quad (2.20)$$

où l est l'indice correspondant aux différents points et p le nombre de points définissant un spectre.

Nous verrons un exemple d'application de cet algorithme de reconstruction dans le paragraphe 2.3.4.2.

D'autres techniques de reconstruction basées sur la résolution de systèmes d'équations linéaires ont été essayées, mais les résultats obtenus se sont avérés décevants.

2.3.4 Application à des systèmes modèles

2.3.4.1 Etude du système eau/toluène, avec ménisque

Afin de vérifier la validité de cette méthode d'imagerie, nous l'avons appliquée à l'étude d'un mélange biphasique eau-toluène. Comme ces deux produits présentent des tensions superficielles très différentes, un ménisque se forme à l'interface entre les deux liquides.

Dans une première expérience, nous avons effectué une série de 100 mesures unitaires (une impulsion d'angle $\pi/2$ suivie de l'acquisition du signal) avec un pas de déplacement de 100 μm entre chaque expérience. Nous n'avons pas utilisé de procédure de sélection de tranche, mais la sonde utilisée est équipée de la bobine en selle de cheval de 2mm de hauteur décrite plus haut, ce qui entraîne une sélection de tranche naturelle déjà appréciable (environ 2.5 à 3 mm). Le résultat est présenté Figure 2.25

Sur cette carte, on peut voir que l'eau et le toluène sont présents simultanément dans une zone de 4mm de hauteur, alors que le ménisque fait environ 1.5 mm de hauteur. Ceci est évidemment dû à la largeur de la tranche naturellement sélectionnée, et pourrait être amélioré par l'algorithme de reconstruction. On peut cependant observer plusieurs phénomènes intéressants : tout d'abord, on peut remarquer que la fréquence de résonance des pics du toluène (et dans une moindre mesure, celui de l'eau) augmente (déplacement vers la gauche) lorsque l'on se déplace vers le bas de l'échantillon. Ce phénomène est dû à un champ magnétique (statique) interne provenant de la différence de susceptibilité magnétique entre le verre du fond du tube et le toluène. Ce champ interne est de direction opposée au champ B_0 de l'aimantation et est d'autant plus important que l'on s'approche du fond du tube. On peut aussi observer sur cette carte la variation de fréquence de résonance à l'interface entre les deux liquides : cela se traduit sur le pic de l'eau par un élargissement des raies, mais on peut voir apparaître des pics supplémentaires pour le toluène (ceci est essentiellement visible pour le pic de droite, correspondant aux protons du groupement méthyle).

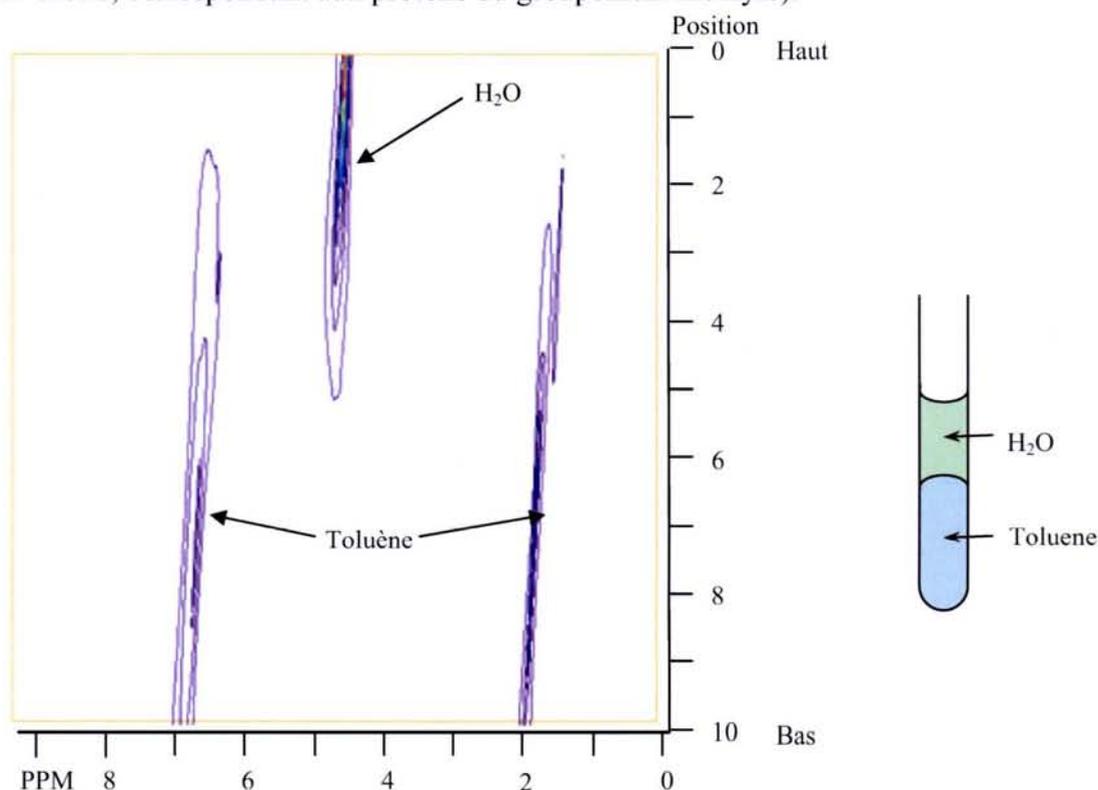


Figure 2.25 : Carte de déplacement chimique d'un mélange Eau-Toluène avec ménisque obtenu par la succession de 100 expériences avec un déplacement vertical de 100 μm entre deux expériences consécutives. La hauteur du ménisque est d'environ 1.5 mm. Chaque spectre correspond à une simple impulsion d'angle $\pi/2$ suivie d'une acquisition. L'expérience a été réalisée sur un spectromètre de développement (champ magnétique 4.7T) équipé d'une sonde avec bobine en selle de cheval de 2mm de haut.

On peut comparer ces résultats à ceux obtenus en utilisant une procédure de sélection de tranche à la place d'une simple impulsion d'angle $\pi/2$ (Figure 2.26). Nous avons utilisé pour cela la variante de l'expérience de type DANTE présentée dans le paragraphe 2.2.4 avec la même sonde que dans l'expérience précédente, afin de sélectionner une tranche dont l'épaisseur est environ de 700 μm . Par rapport aux résultats précédents, on peut noter diminution importante de la zone de chevauchement, qui se réduit à environ 2 mm (à rapprocher des 1.5mm de hauteur de ménisque). Comme précédemment on peut noter la présence d'un deuxième pic pour le groupement méthyle du toluène, correspondant aux molécules à l'interface avec l'eau. De même, on peut se rendre compte d'un élargissement notable du pic de l'eau à cet endroit. Enfin, on observe de nouveau la variation de déplacement chimique due à la proximité du fond du tube.

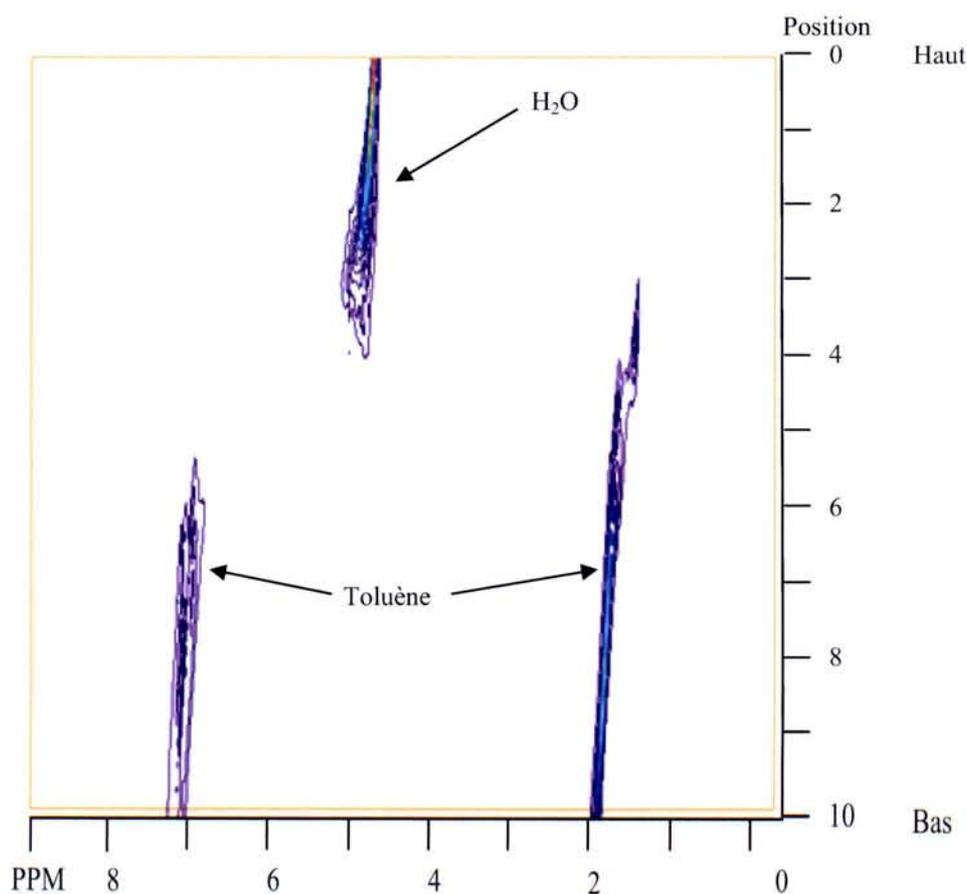


Figure 2.26 : Carte de déplacement chimique d'un mélange Eau-Toluène avec ménisque obtenu par la succession de 100 expériences avec un déplacement vertical de 100 μm entre deux expériences consécutives. Chaque spectre a été obtenu à l'aide d'une procédure de sélection de tranche de type $[\alpha_x 2\pi_y]_{n/2} [\alpha_x 2\pi_y]_{n/2}$, avec $n=20$. Le pic de gauche du toluène n'est pas visible partout car la méthode de représentation ne fait pas apparaître les pics d'une hauteur trop faible.

Au vu des résultats très satisfaisants de l'expérience avec sélection de tranche, et compte tenu du fait que l'on ne connaît pas exactement la hauteur du ménisque (et donc de la zone de chevauchement des deux solvants), il apparaît peu judicieux de tester la procédure de reconstruction sur cet échantillon, car il sera difficile de visualiser les améliorations apportés par cette procédure. Nous avons donc choisi de tester cette dernière sur un échantillon ne présentant pas de ménisque.

2.3.4.2 Etude d'un système sans ménisque

Comme nous n'avons pas réussi à trouver de système bi-phasique ne présentant pas de ménisque, nous avons décidé d'imbiber un morceau de caoutchouc naturel avec du toluène, de placer ce morceau au fond d'un tube de diamètre 5mm puis de placer dans ce tube une autre tube à fond plat contenant de l'eau. L'expérience a été effectuée à l'aide d'une sonde dotée d'une bobine en selle de cheval de 4mm de hauteur, ce qui entraînera donc une tranche sélectionnée plus large que dans l'expérience précédente. Aucune procédure de sélection de tranche n'a été utilisée, nous nous sommes contentés de répéter une simple impulsion d'angle $\pi/2$ suivie de l'acquisition du signal. La reconstruction a été effectuée en se basant sur le profil mesuré expérimentalement et a nécessité 28 pas d'itération. Les résultats sont présentés Figure 2.28.

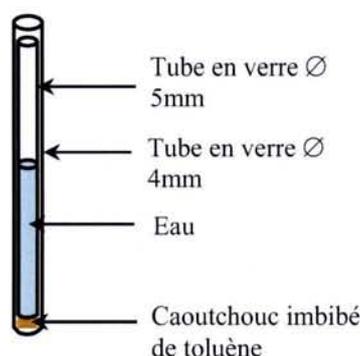


Figure 2.27 : Dispositif expérimental

L'effet de la reconstruction est particulièrement visible : même si il persiste une zone de chevauchement des deux solvants (qui n'existe pas dans la réalité), l'intensité des pics dans cette zone a nettement diminuée (d'un facteur 2 à 3) sans que soit affectée l'intensité des pics aux endroits où il ne doit pas y avoir de chevauchement (par exemple à l'intérieur du caoutchouc). Ce résultat confirme donc que, bien qu'imparfaite (en égard à l'épaisseur de la tranche sélectionnée et au pas des déplacements), la procédure de reconstruction apporte tout de même une amélioration notable à la qualité des cartes obtenues.

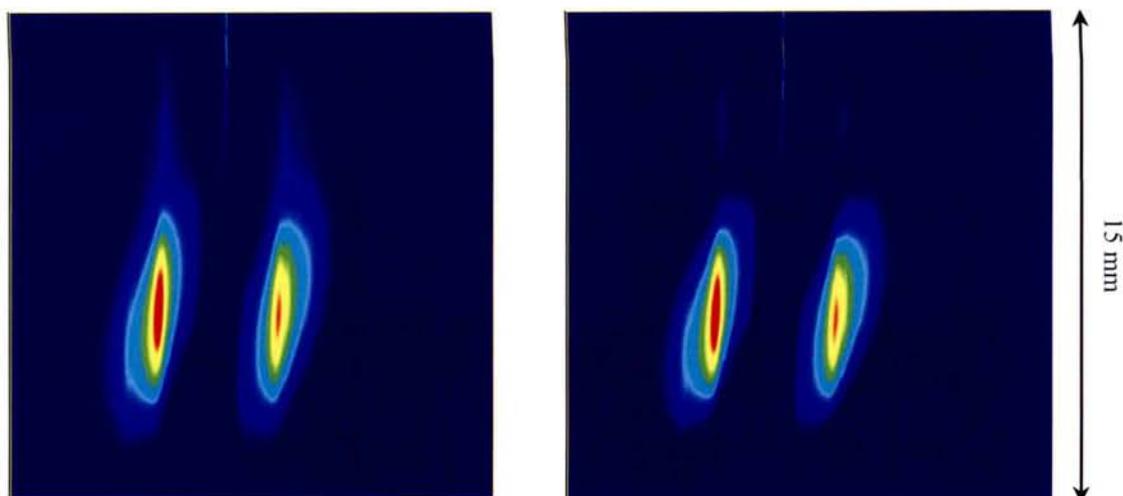


Figure 2.28 : Carte en densité de spin correspondante (à gauche) et carte reconstruite à l'aide de l'algorithme présenté précédemment (à droite). Les expériences ont été réalisées sur un spectromètre de développement (4.7T) avec d'une sonde équipée d'une bobine en selle de cheval de 4mm de haut. Chaque carte correspond à 150 expériences, avec déplacement par pas de $100\mu\text{m}$ entre deux expériences consécutives.

2.3.5 Application à la pénétration d'une essence modèle dans un polymère multicouche

2.3.5.1 Système étudié

Dans le cadre d'une collaboration avec la société ATOFINA, nous avons appliqué cette méthode à l'étude de la pénétration d'une essence modèle à travers un polymère multicouche. Il s'agit d'un milieu où les expériences d'imagerie classique s'avèrent difficiles à mettre en oeuvre²¹.

La société ATOFINA conçoit entre autre des réservoirs d'essence en matière plastique dont les parois, constituées de différentes couches de polymères, doivent à la fois présenter des propriétés mécaniques adéquates et arrêter le mieux possible les différents produits chimiques constituant le carburant. L'objectif de ce travail a été d'observer la pénétration d'une essence modèle à travers ces différentes couches après différents temps de contact (15 jours, 1 mois, 45 jours), afin de visualiser l'effet de chacune de ces couches. Pour simuler le réservoir, nous utiliserons des éprouvettes fabriquées dans ces polymères et fournies par la société ATOFINA. Deux zones de ces éprouvettes nous ont intéressé (Figure 2.29): une zone plane correspondant aux parois du réservoir, et une zone de soudure située au fond de l'éprouvette et dont la structure est un peu différente.

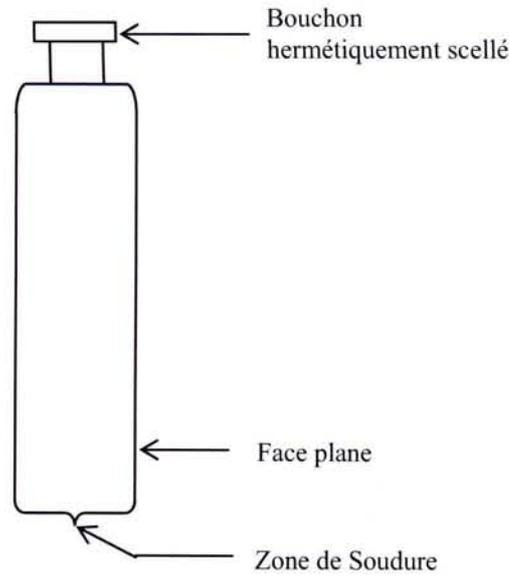


Figure 2.29 : Schéma d'une éprouvette avec les deux zones considérées ayant fait l'objet des investigations reportées ici

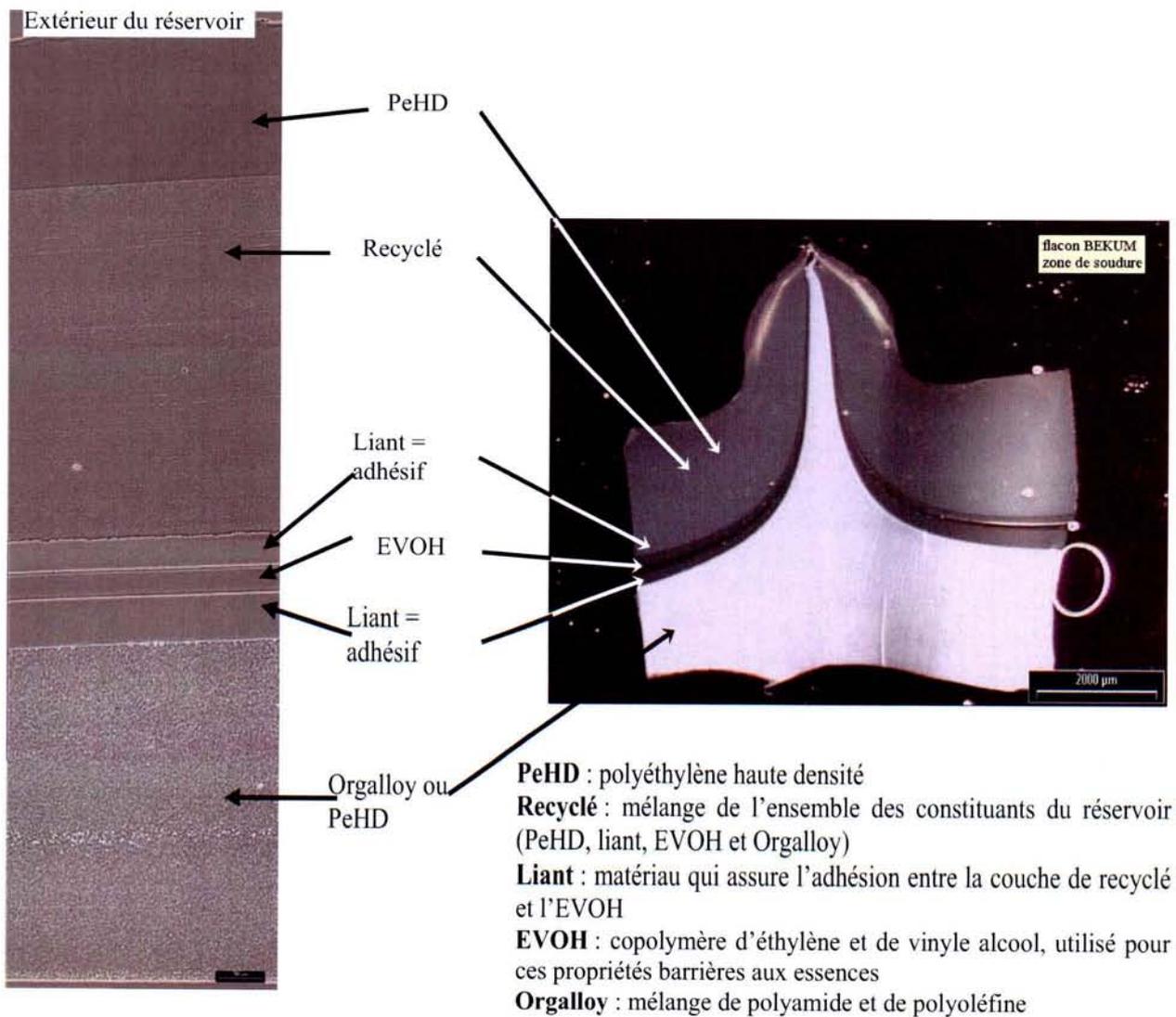


Figure 2.30 : Structure des parois du réservoir (gauche) et de la zone de soudure (droite). Dans le cas des éprouvettes, le recyclé est remplacé par du PeHD.

La structure des parois d'un réservoir est donnée Figure 2.30 (dans les éprouvettes utilisées, le recyclé est remplacé par de PeHD). On peut la schématiser comme suit (de l'intérieur vers l'extérieur) : PeHD ou Orgalloy/EVOH/PeHD, les couches étant séparées par un liant assurant l'adhésion. On notera que, dans la zone de soudure, un seul polymère est présent (Orgalloy ou PeHD). Comme on peut le voir, il existe deux types de réservoirs différenciés par leur couche interne, mais à la demande de la société ATOFINA, nous ne présenterons ici que les résultats correspondant aux parois de type PeHD/EVOH/PeHD.

Nous avons utilisé pour cette étude un modèle d'essence constitué de 45% de toluène, 45% d'isooctane et 10% d'éthanol en volume. Les éprouvettes remplies de ce mélange ont été hermétiquement scellées puis placées dans une étuve à 40°C et ventilée (afin qu'il ne s'établisse pas d'équilibre entre l'éprouvette et les vapeurs d'essence à l'extérieur).

Les différentes cartes d'imagerie de déplacement chimique obtenues sont orientées de manière à ce que l'intérieur des flacons (la partie en contact avec l'essence) soit situé en haut. La hauteur de déplacement varie en fonction de l'échantillon : pour les zones planes des flacons nous avons déplacé verticalement l'échantillon d'une hauteur totale de 5 mm par pas de 100 μm (la paroi a une largeur de 3mm) alors que pour la zone de soudure le déplacement est de 9,6 mm par incrément de 200 μm . Une procédure de sélection de tranche de type DANTE (avec $n=10$) a été utilisée. Dans tous les cas, lors de la première expérience, le haut de l'échantillon est placé à 1,5 mm du centre de la bobine en selle de cheval.

2.3.5.2 Résultats après 15 jours de contact

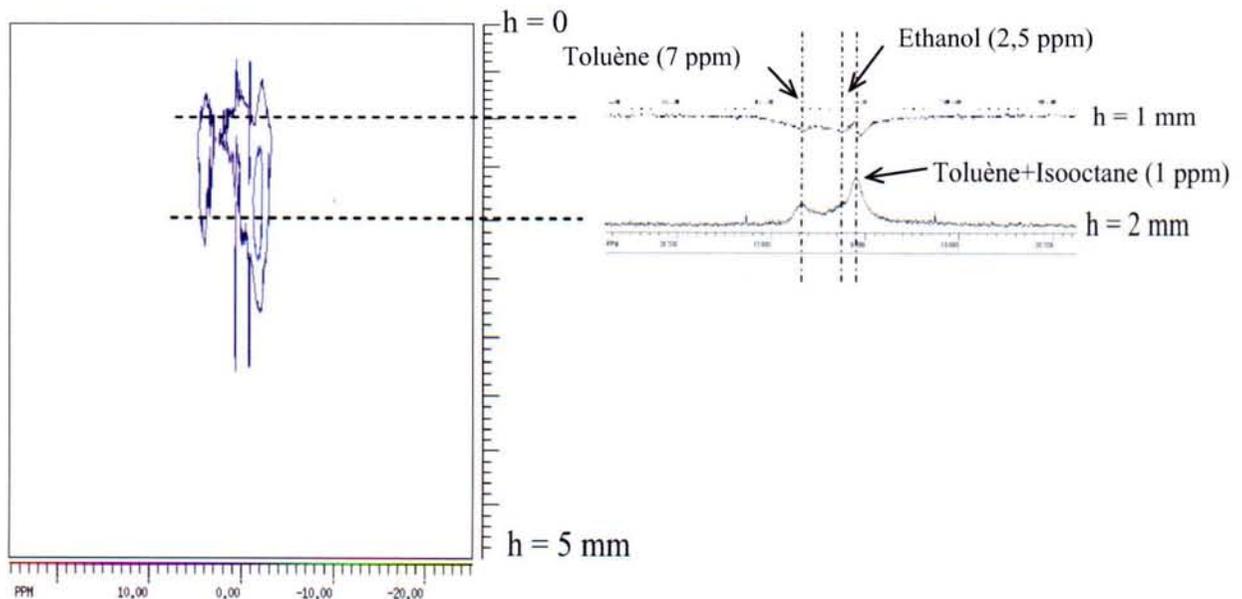


Figure 2.31 : Carte de déplacement chimique obtenue avec un échantillon prélevé dans la paroi d'un flacon de PeHD en contact avec le carburant modèle pendant 15 jours à 40°C. A droite, les spectres correspondant aux zones les plus représentatives

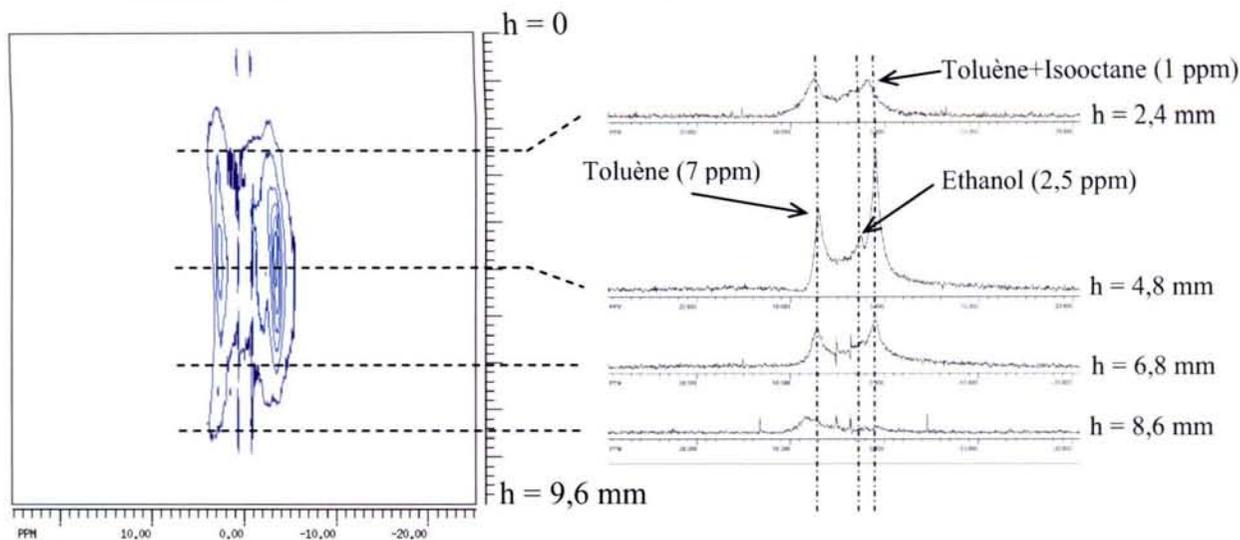


Figure 2.32 : Carte de déplacement chimique obtenue avec un échantillon prélevé dans la zone de soudure d'un flacon de PeHD en contact avec le carburant modèle pendant 15 jours à 40°C. A droite, les spectres correspondant aux zones les plus représentatives

Les cartes obtenues après 15 jours de contact et présentées ici apportent deux informations : tout d'abord, l'essence pénètre mieux dans la zone de soudure que dans la partie plane. Comme cette zone de soudure est constituée exclusivement de PeHD, on peut supposer que l'effet de barrière est attribuable à l'EVOH. D'autre part, on peut se rendre compte que, dans la partie plane, le toluène et l'éthanol pénètrent moins que l'isooctane. On peut supposer que cela est de nouveau dû à l'EVOH, ce copolymère comportant des motifs polaires susceptibles d'interagir avec ces molécules. Des courbes montrant la pénétration des différents composants en fonction de la position sont données en annexe.

2.3.5.3 Résultats après un mois de contact

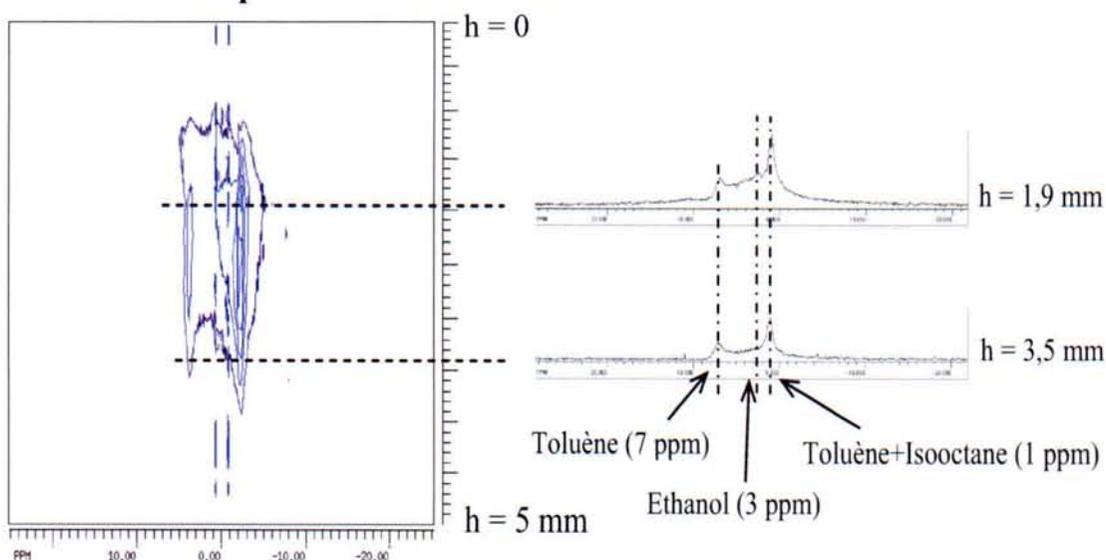


Figure 2.33 : Carte de déplacement chimique obtenue avec un échantillon prélevé dans la paroi d'un flacon de PeHD en contact avec le carburant modèle pendant 1 mois à 40°C. A droite, les spectres correspondant aux zones les plus représentatives

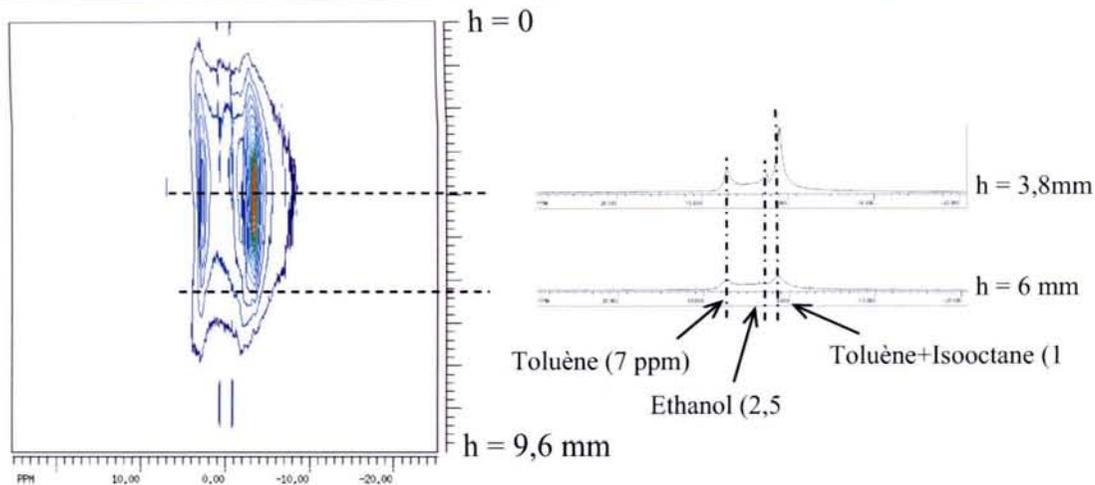


Figure 2.34 : Carte de déplacement chimique obtenue avec un échantillon prélevé dans la zone de soudure d'un flacon de PeHD en contact avec le carburant modèle pendant 1 mois à 40°C. A droite, les spectres correspondant aux zones les plus représentatives

Sur les cartes d'imagerie obtenues après un mois de contact, on constate une faible pénétration de l'éthanol dans les parois des flacons, que ce soit au niveau des faces planes ou au niveau de la zone de soudure. On peut cependant noter qu'il est présent en quantité comparable dans les zones intérieures et extérieures de PeHD, ce qui montre que la couche d'EvOH n'a plus d'effet de barrière. En outre, on peut noter que le toluène est présent dans la totalité de la paroi alors que l'isooctane semble rester au milieu. Cela laisse supposer que le polyéthylène haute densité n'absorbe pas l'isooctane. L'absence de ce solvant sur la face interne du réservoir est peut-être due à un phénomène de désorption. Contrairement aux observations faites après 15 jours de contact, le toluène est présent dans la couche externe de PeHD, en quantité cependant moins importante que dans la couche interne, ce qui laisserait supposer que la couche d'EvOH ne joue plus complètement son rôle de barrière.

2.3.5.4 Résultats après 6 semaines de contact

Les résultats après 6 semaines n'apportent pas de nouvelles informations par rapport aux précédentes : Le toluène est toujours présent dans les deux zones de PeHD, mais en quantité plus faible pour la zone extérieure ; l'éthanol et l'isooctane sont, quant à eux, répartis de manière assez uniforme dans les deux zones.

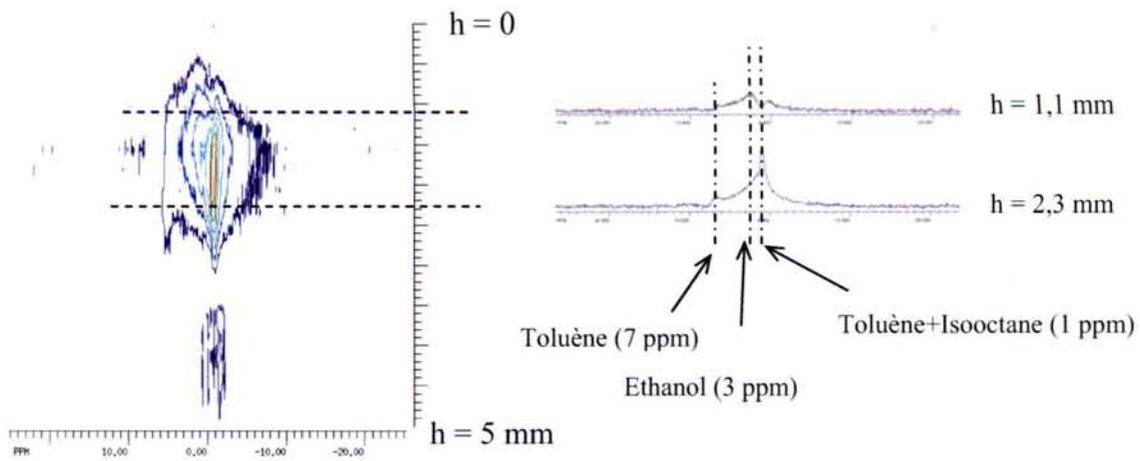


Figure 2.35 : Carte de déplacement chimique obtenue avec un échantillon prélevé dans la paroi d'un flacon de PeHD en contact avec le carburant modèle pendant 6 semaines à 40°C. A droite, les spectres correspondant aux zones les plus représentatives

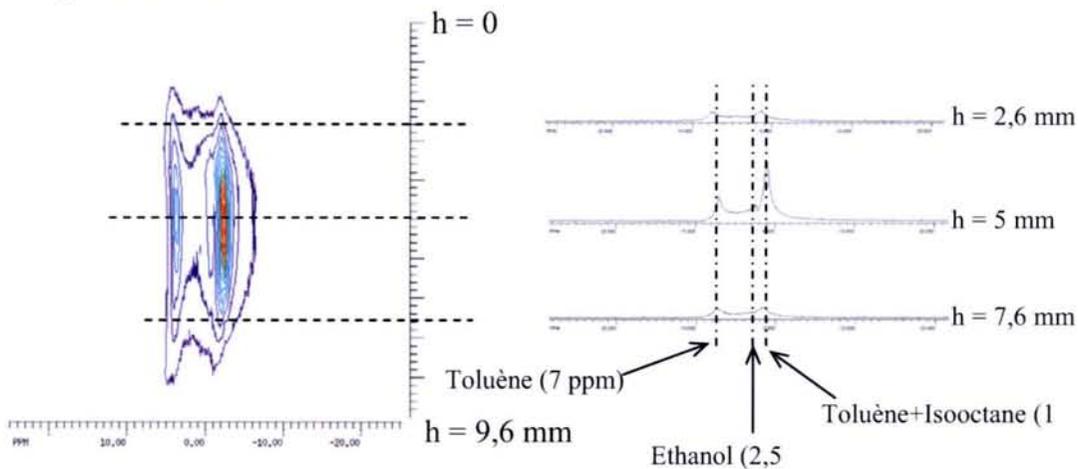


Figure 2.36 : Carte de déplacement chimique obtenue avec un échantillon prélevé dans la zone de soudure d'un flacon de PeHD en contact avec le carburant modèle pendant 6 semaines à 40°C. A droite, les spectres correspondant aux zones les plus représentatives

En conclusion, on peut déduire de ces observations plusieurs enseignements : tout d'abord, la zone de soudure, constituée uniquement de PeHD, est clairement un point faible du réservoir en tant que barrière devant s'opposer au passage de l'essence. Ensuite, la composition de la paroi n'est pas efficace pour tout les constituants de l'essence : si le toluène est en partie arrêté (notamment par la couche d'EvOH), cela n'est pas le cas pour l'isooctane (ou en tout cas pas suffisamment). Quant à l'éthanol, cette même couche d'EvOH fait office de barrière dans un premier temps, mais laisse ensuite passer ce solvant, vraisemblablement du fait de phénomènes de gonflement (swelling) qui contribuent à la création de canaux.

2.3.6 Application à l'observation de la cinétique de pénétration du benzène gazeux dans une zéolite

Dans le cadre d'une collaboration avec le Professeur Fraissard (Université de Paris VI), nous avons utilisé la méthode d'imagerie de déplacement chimique afin d'observer la cinétique de pénétration du benzène gazeux dans une zéolite. A la place d'un tube en verre classique, un dispositif spécial a été utilisé afin que la diffusion du gaz ne commence qu'à l'instant souhaité. Ce dispositif (Figure 2.37) est constitué de deux zones distinctes séparées par une paroi de verre comportant une pointe (cette dernière étant destinée à être cassée). La partie inférieure contient uniquement le zéolite sous forme de poudre. La partie supérieure contient une petite quantité du solvant à étudier (dans notre cas le benzène) ainsi qu'une petite masse en verre. On fait le vide dans chacune des deux zones (la pression de la partie inférieure est plus faible que celle de la partie supérieure). Lorsque l'on souhaite commencer l'expérience, un mouvement sec du dispositif entraîne un déplacement de la masse en verre et permet de briser la pointe de verre dans la paroi. Le fait de relier les deux zones de vide entraîne une dépression dans la partie supérieure, ce qui vaporise une partie du benzène qui va alors diffuser dans la partie inférieure et donc dans la zéolite.

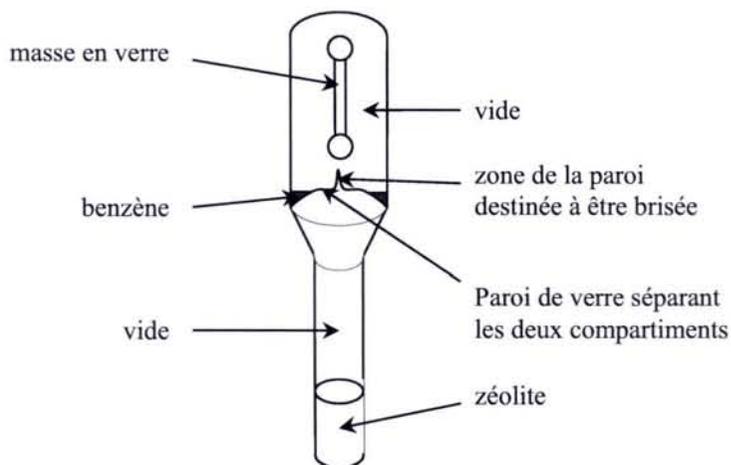


Figure 2.37 : schéma du dispositif

Des mesures ont été effectuées à intervalles réguliers (toutes les 30 minutes à compter de la mise en communication des deux compartiments). Chaque mesure correspond à un déplacement total de 1mm par incrément de 50 μm . Les résultats de cette expérience après reconstruction sont donnés Figure 2.38.

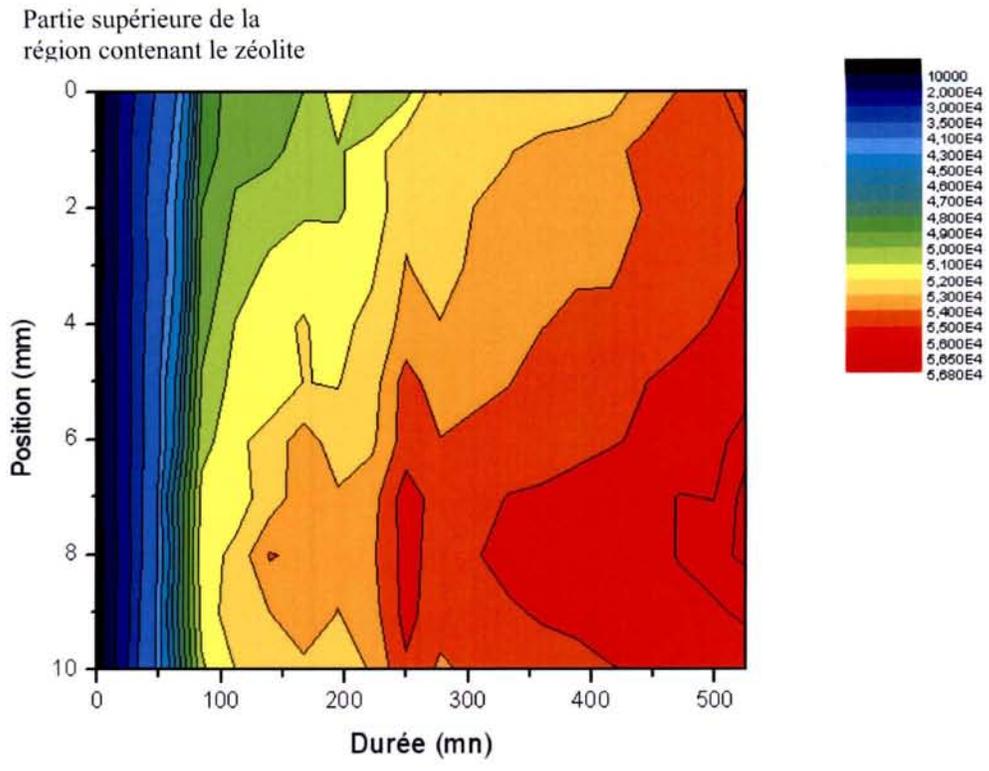


Figure 2.38 : Carte représentant la densité à chaque position de l'échantillon en fonction du temps écoulé depuis le début de la mise en communication des deux compartiments du dispositif de la Figure 2.37. L'échelle de couleur est représentée à droite (unités arbitraires)

Cet ensemble de mesures nous conduit aux résultats escomptés, c'est-à-dire une vitesse de diffusion plus importante dans la partie supérieure de la poudre (et donc en contact avec le benzène gazeux). On notera aussi le phénomène d'accumulation du gaz au fond du tube. Nous n'avons pas essayé de déduire les valeurs des vitesses de diffusion de ces résultats car l'objectif de cette expérience était de tester la méthode avec un seul solvant dans le but de l'appliquer ultérieurement à l'étude de la diffusion compétitive de plusieurs gaz dans une zéolite.

2.4 Conclusion du chapitre II

Dans ce second chapitre, nous avons montré qu'il est possible de mettre en œuvre des procédures de sélection de tranche fondées sur l'inhomogénéité naturelle du champ radiofréquence. Nous avons présenté différentes méthodes avec lesquelles il est possible d'atteindre une largeur de tranche d'environ 500 μm si on utilise une sonde RMN équipée d'une bobine en selle de cheval de hauteur réduite. Ces procédures peuvent se révéler très utiles lorsque le spectromètre utilisé ne dispose pas de système de gradient B_0 ou quand

l'expérience ne permet l'utilisation de tels gradients. Ces procédures sont utilisées de manière routinière lors des expériences d'imagerie par gradient de champ radiofréquence par exemple.

Nous avons ensuite présenté une nouvelle méthode d'imagerie basée sur l'utilisation de ces procédures de sélection de tranche en conjonction avec un déplacement vertical de l'échantillon réalisé au moyen d'un dispositif très précis (le pas de déplacement pouvant être aussi petit que $1\mu\text{m}$). Ces expériences nous permettent d'obtenir une carte représentant la variation des déplacements chimiques le long de l'axe de l'échantillon. Ces résultats peuvent être affinés en utilisant une procédure de reconstruction du signal. Nous avons montré deux exemples d'application de cette méthode : l'observation de la pénétration d'une essence modèle dans un polymère multicouche et l'étude de la diffusion de gaz dans une zéolite (ce travail n'étant qu'à un stade préliminaire). Cette méthode s'est avérée efficace dans les deux cas et a fourni des informations qu'il serait difficile d'obtenir par d'autres approches expérimentales. De nombreuses autres applications sont envisageables. Ces nouvelles applications devraient aller de pair avec un certain nombre d'améliorations, aussi bien dans le domaine instrumental que dans celui des procédures de reconstruction des spectres.

Bibliographie du chapitre II

- ¹ Callaghan P.T., Principles of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, *Clarendon Press*, Oxford (1991)
- ² Canet D., Boubel J.C., Canet-Soulas E., La RMN, Concepts, méthodes et applications, 2^{ème} édition, *Dunod*, Paris (2002)
- ³ Geen H., Freeman R., *J. Magn. Reson.*, **93**, 93-151 (1991)
- ⁴ Silver M.S., Joseph R.I., Hoult D.I., *J. Magn. Reson.*, **59**, 347-351 (1984)
- ⁵ Canet D., Leclerc S., Rocher M., Guenneau F., Grandclaude D., *Appl. Magn. Reson.*, **22**, 307-318 (2002)
- ⁶ Blümich B., NMR Imaging of Materials, *Clarendon Press*, Oxford (2000)
- ⁷ R.Raulet, J.M.Escanyé, F.Humbert, D.Canet, *J. Magn. Reson A*, **119**, 111-114 (1996)
- ⁸ Roméo F., Hoult D.I., *Magn. Reson. Med.*, **1**, 44-65 (1984)
- ⁹ Maffei P., Mutzenhardt P., Retournard A., Diter B., Raulet R., Brondeau J., Canet D., *J. Magn. Reson. A*, **107**, 40-49 (1994)
- ¹⁰ Morris G.A., Freeman R., *J. Magn. Reson.*, **29**, 433-462 (1978)
- ¹¹ Hoult D.I., *J. Magn. Reson.*, **33**, 183-197 (1979)
- ¹² Boehmer J.P., Metz K.R., Mao J., Briggs R.W., *Magn Reson. Med.*, **16**, 335-341 (1990)
- ¹³ Baril N., Thaudière E., Quesson B., Delalande C., Canioni, Franconi J.M., *J. Magn. Reson.* **146**, 223-227 (2000)
- ¹⁴ Casanova F., Robert H., Perlo J., Pusiol D., *J. Magn Reson.*, **162**, 396-401 (2003)
- ¹⁵ Boudot D., Canet D., Brondeau J., *J. Magn. Reson.*, **87**, 385-394 (1990)
- ¹⁶ Maffei P., Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré Nancy I (1993)
- ¹⁷ Raulet R., Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré Nancy I (1996)
- ¹⁸ Valtier M., Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré Nancy I (1998)
- ¹⁹ Haase A., Mallay C., Radda G.K., *J. Magn. Reson.*, **55**, 164-169 (1983)
- ²⁰ Frydman L., Scherf T., Lupulescu A.; *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **99**, 15858-15862 (2002)
- ²¹ S.Blackband and P.Mansfield, *J.Phys.C : Solid State Phys* **19**, L49-L52 (1986)

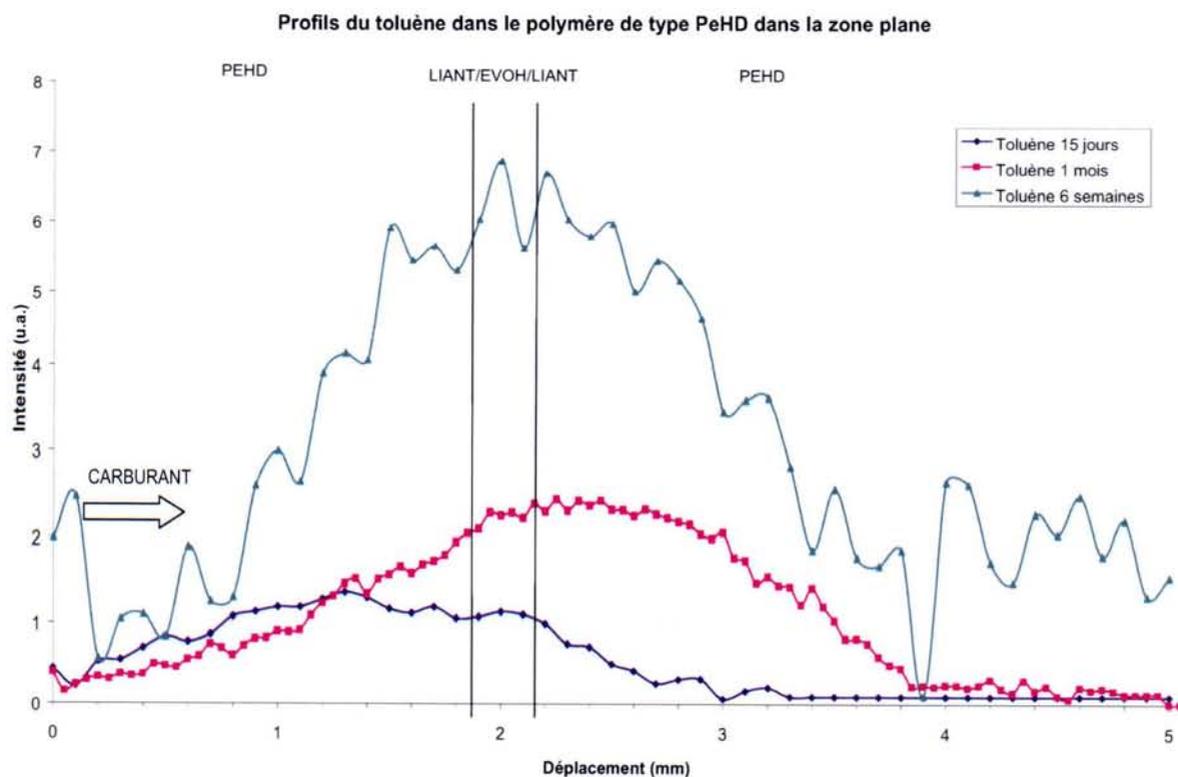
Annexes du chapitre 2

A2.1 : Exemple de fichier d'entrée du logiciel de simulation

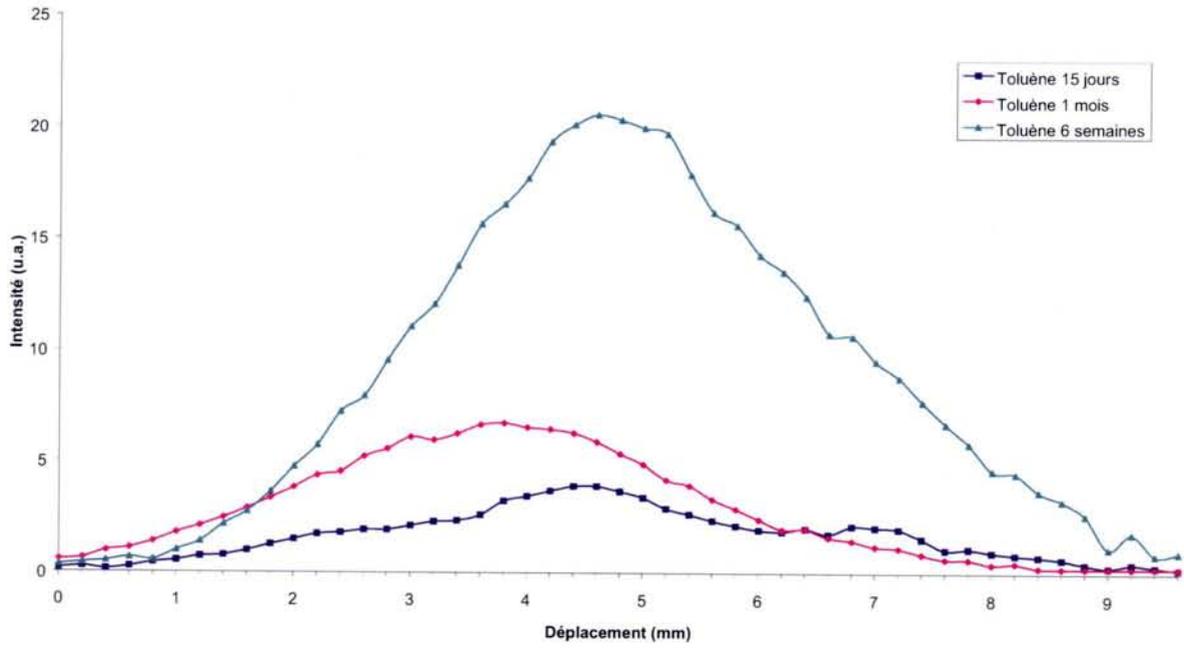
Ce fichier correspond à la procédure basée sur le train d'impulsions DANTE (voir paragraphe 2.1.2)

Debut_Boucle	{NS,4}	début de l'expérience, 4 accumulations
Debut_Boucle	{ND,10}	début de la boucle, n=10
Gradient_B1_SDC	{0.025,(+x,-x,+y,-y),1}	impulsion inhomogène d'angle α
Gradient_B1_SDC	{1,(y,y,-x,-x),1}	impulsion inhomogène d'angle 2π
Fin_Boucle	{ND}	
Acquisition	{x,-x,y,-y}	cyclage de phase pour l'acquisition du signal
Fin_Boucle	{NS}	

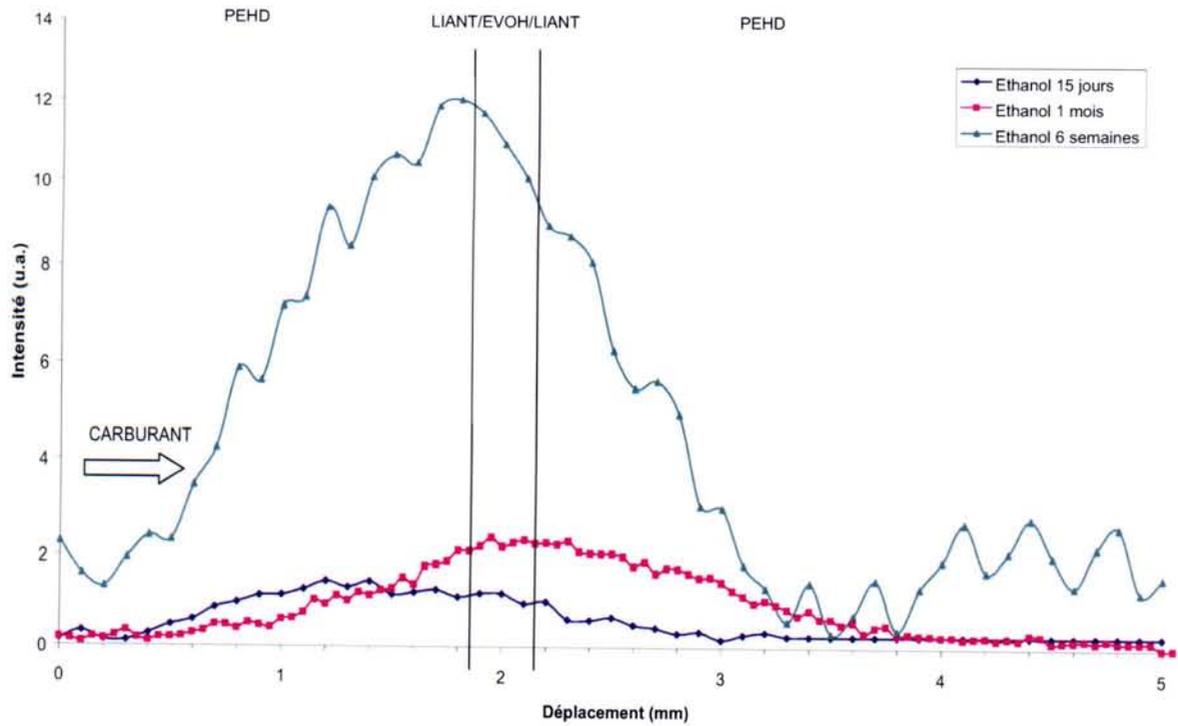
A2.2 : Profils de pénétration de chaque composant en fonction du temps



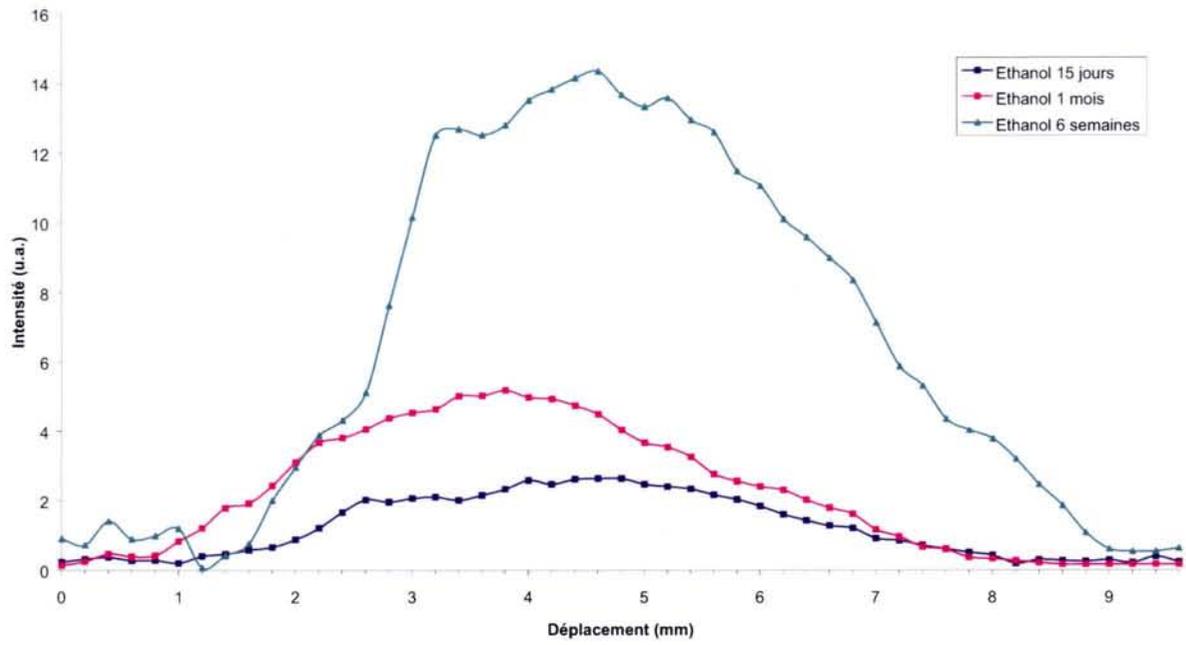
Profils du toluène dans le polymère de type PeHD dans la zone de soudure



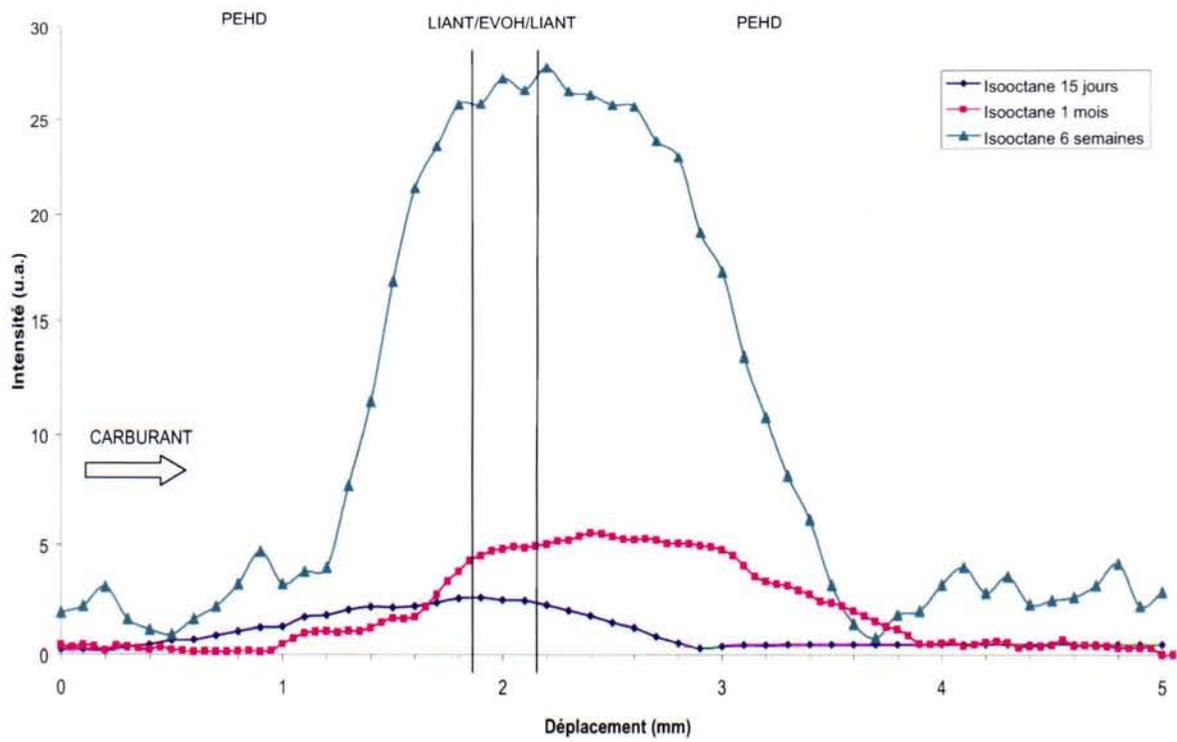
Profils de l'éthanol dans le polymère de type PeHD dans la zone plane



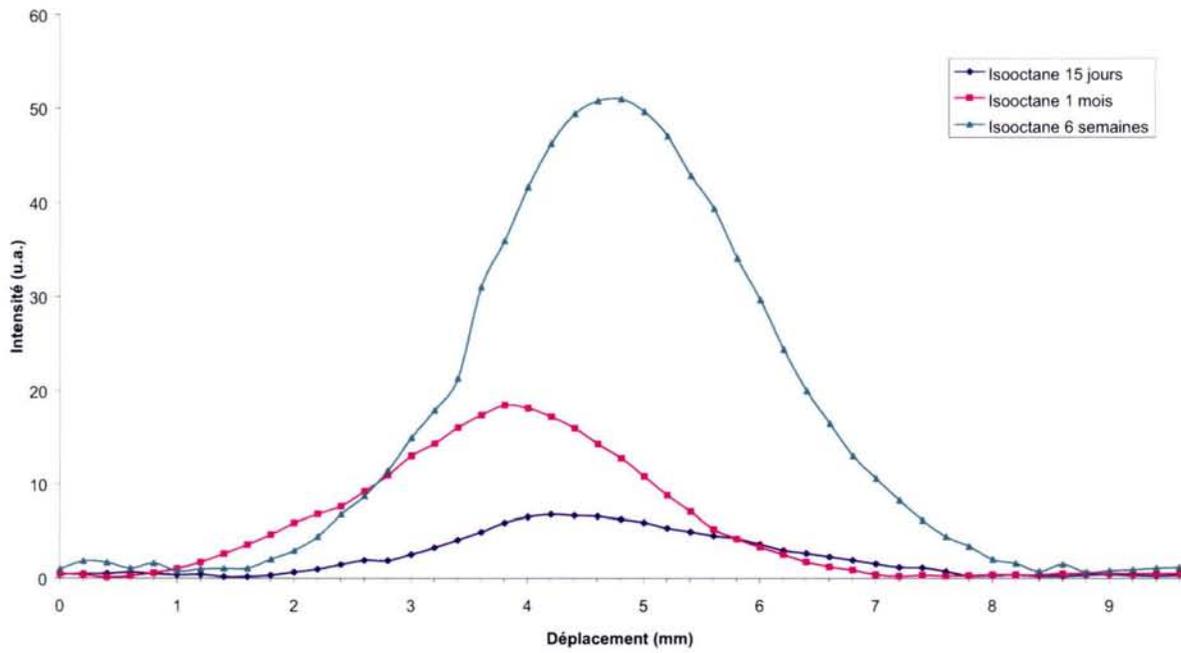
Profils de l'éthanol dans le polymère de type PeHD dans la zone de soudure



Profils de l'isooctane dans le polymère de type PeHD dans la zone plane

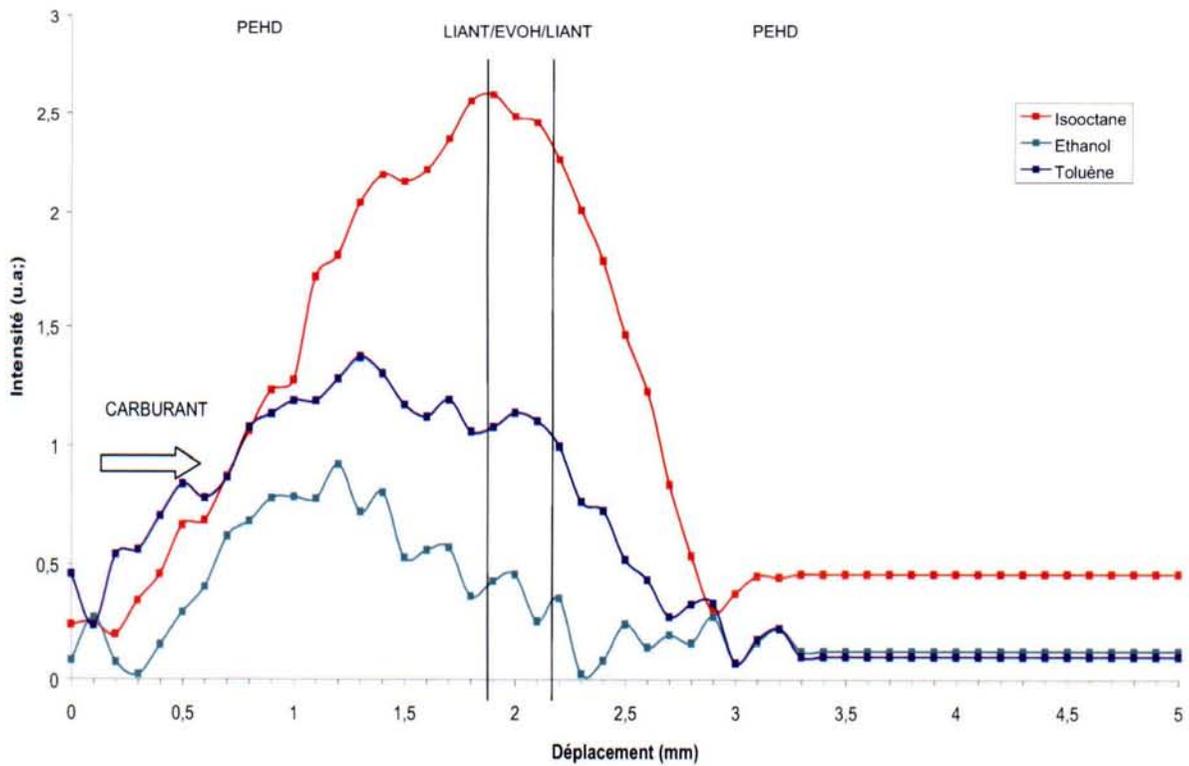


Profils de l'isooctane dans le polymère de type PeHD dans la zone de soudure

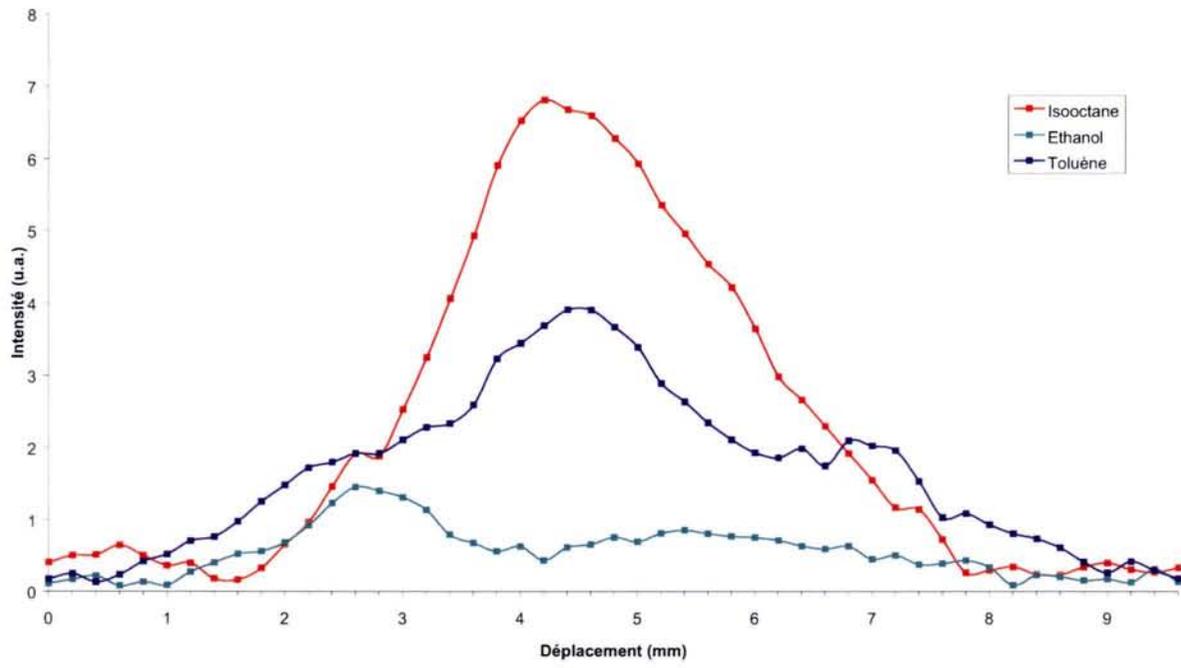


A2.3 : Profils de pénétration des constituants du carburant modèle à un temps donné

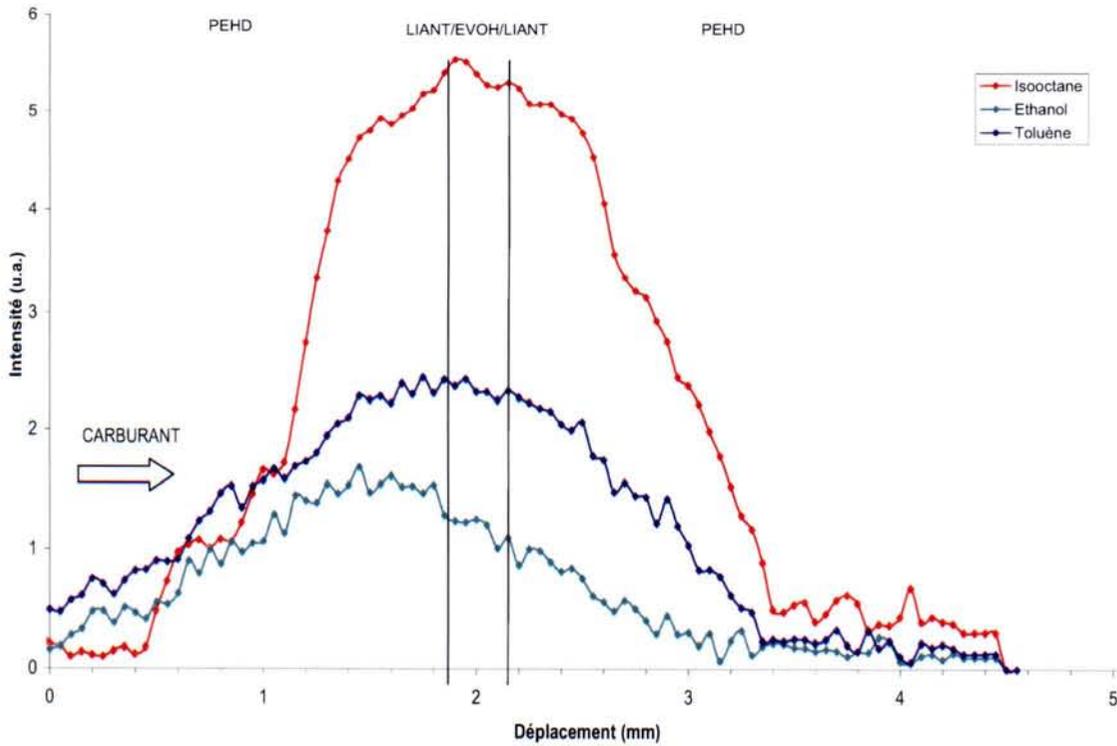
Distribution des composants du carburant dans le polymère de type PeHD dans la zone plane, 15 jours



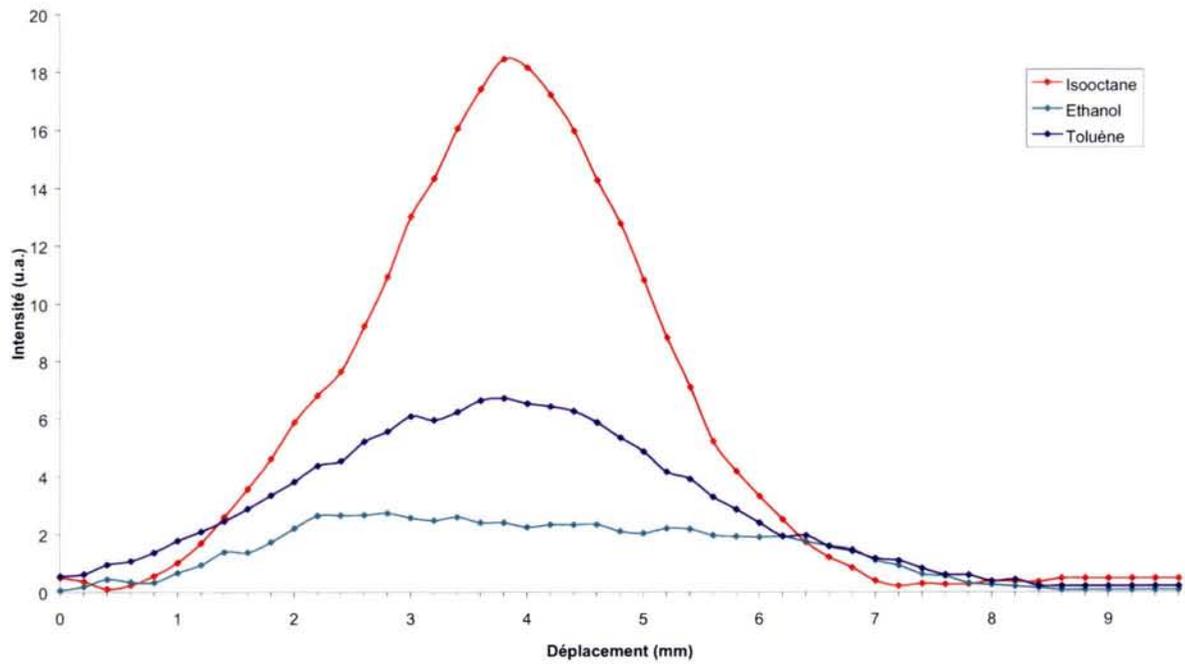
Distribution des composants du carburant dans le polymère de type PeHD dans la zone de soudure, 15 jours



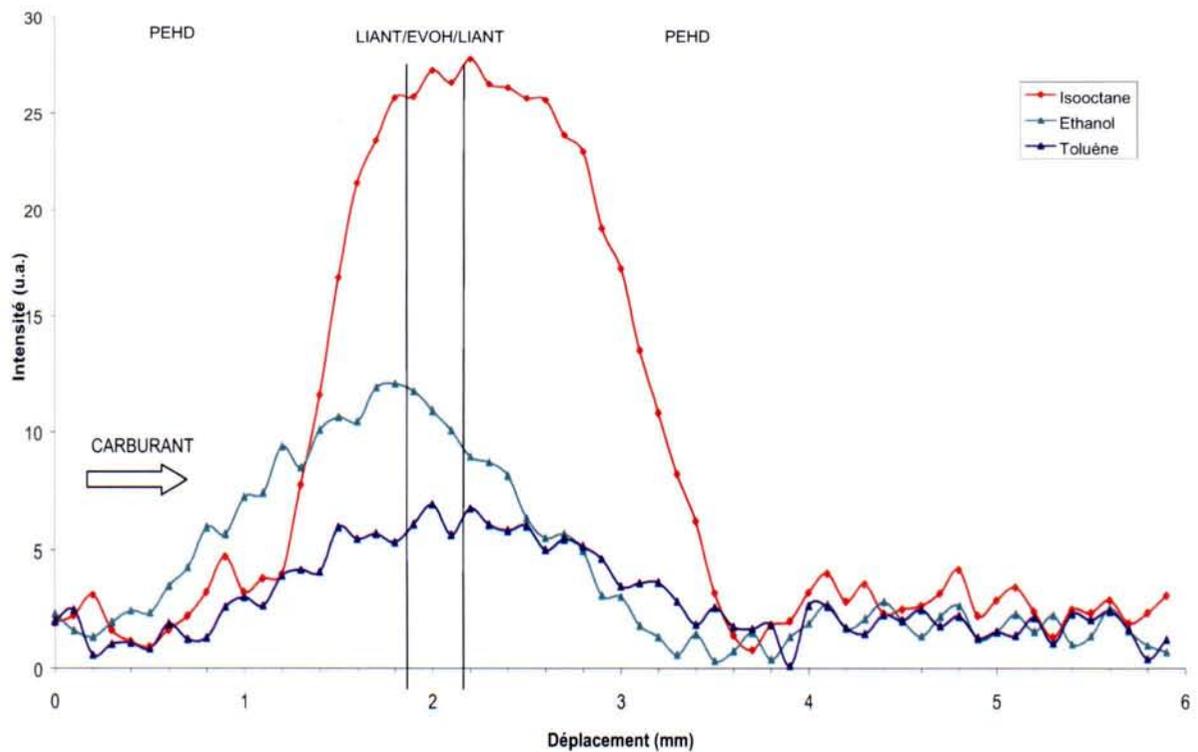
Distribution des composants du carburant dans le polymère de type PeHD dans la zone plane, 1 mois



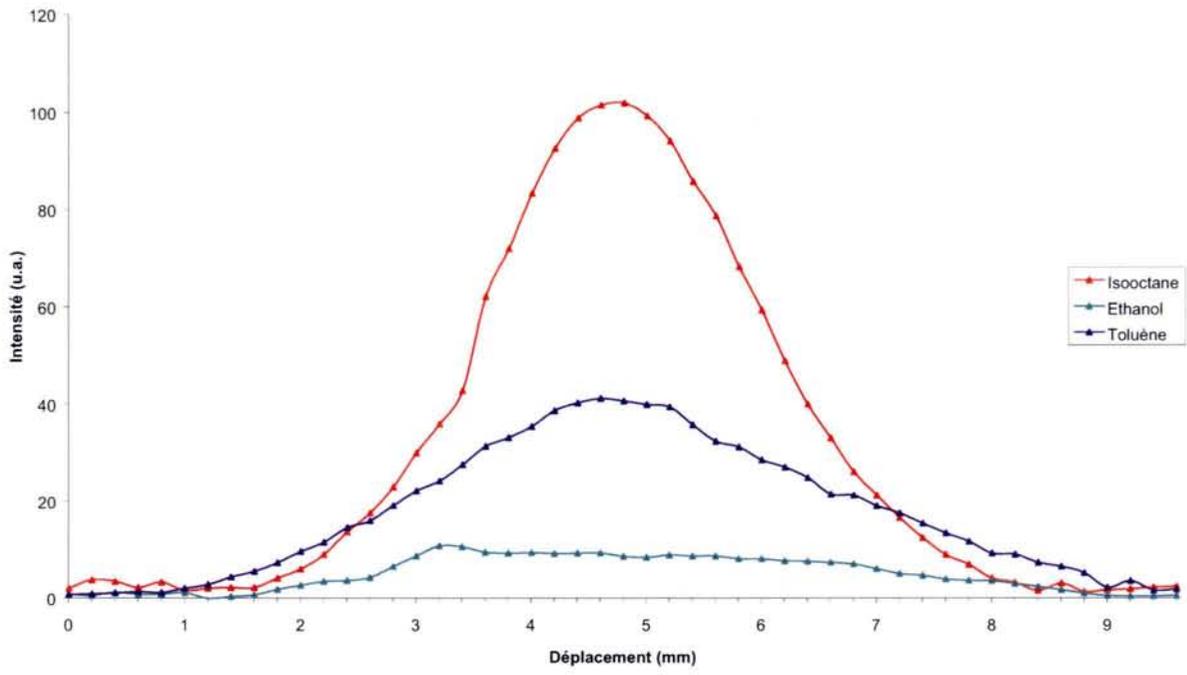
Distribution des composants du carburant dans le polymère de type PeHD dans la zone de soudure, 1 mois



Distribution des composants du carburant dans le polymère de type PeHD dans la zone plane, 6 semaines



Distribution des composants du carburant dans le polymère de type PeHD dans la zone de soudure, 6 semaines



Chapitre 3 Mesures de diffusion par sélection de tranche

La diffusion translationnelle est probablement le phénomène de transport le plus courant dans les systèmes chimiques ou biologiques¹. La RMN est depuis longtemps une technique de choix pour appréhender ces phénomènes, notamment grâce à la méthode proposée par Stejskal et Tanner², qui est basée sur l'utilisation d'impulsions de gradient de champ statique B_0 . Nous présenterons ici une méthode alternative inspirée de la méthode des traceurs radioactifs et utilisant les procédures de sélection de tranche. Ces dernières peuvent être mise en œuvre soit à l'aide de gradients de champ B_0 , soit en faisant appel à l'inhomogénéité du champ radiofréquence.

3.1 Détermination des coefficients de diffusion par impulsions de gradients de champ magnétique³

3.1.1 La séquence d'écho avec gradient de champ statique (PGSE)

La méthode la plus couramment utilisée pour visualiser l'effet de la diffusion est basée sur la séquence d'écho de spin de Hahn⁴, traditionnellement utilisée pour mesurer le temps de relaxation transversale T_2 . Cette expérience, présentée dans la Figure 3.1, permet de refocaliser la précession due aux effets du déplacement chimique et de l'inhomogénéité du champ statique B_0 : il y a alors formation d'un écho de spin.

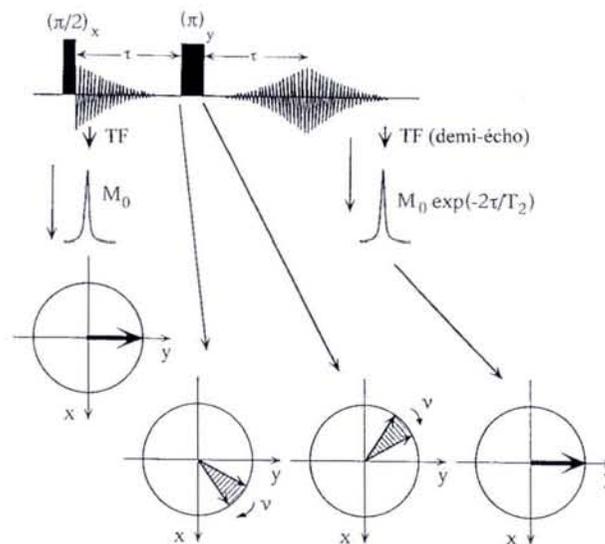


Figure 3.1 : La séquence d'écho de Hahn, qui permet la refocalisation de toute précession due soit à l'effet du déplacement chimique, soit à l'inhomogénéité du champ statique B_0 . Les zones hachurées représentent l'étalement des fréquences de précession due à l'inhomogénéité de B_0 ; elles ont été réduites pour favoriser la visualisation du phénomène d'écho.

L'amplitude du signal après refocalisation est alors le suivant :

$$M_{x,y}(2\tau) = M_0 \exp\left(-\frac{2\tau}{T_2}\right) \quad (3.1)$$

où τ est la durée d'un demi écho, M_0 la valeur de l'aimantation d'équilibre et T_2 le temps de relaxation transversale.

Supposons maintenant que le champ magnétique B_0 soit affecté d'un gradient uniforme g_0 (créé volontairement ou résultant de l'inhomogénéité naturelle du champ) le long de la direction X. Cela peut s'écrire :

$$B_0(X) = B_{00} + g_0 X \quad (3.2)$$

où B_{00} est la valeur du champ en $X=0$

Au cours d'une expérience d'écho de spin, le phénomène de diffusion fait que les molécules sont animées d'un mouvement de translation qui les font passer, à l'issue de l'intervalle 2τ , de la position X à X' pour laquelle le champ magnétique, et par conséquent la fréquence de résonance, sera différent. Il en résulte que l'aimantation ne sera pas complètement refocalisée, ce qui se traduira par une atténuation supplémentaire de l'amplitude de l'écho :

$$M_{x,y}(2\tau) = M_0 \exp\left(-\frac{2\tau}{T_2}\right) \exp\left[-\left(\frac{D\gamma^2 g_0^2}{3}\right)(2\tau^3)\right] \quad (3.3)$$

où γ est le rapport gyromagnétique du noyau considéré et D une constante appelée coefficient d'auto-diffusion. On peut remarquer que les effets de précession sont toujours compensés malgré l'effet de la diffusion.

L'analyse des résultats de cette expérience devrait donc permettre de déterminer à la fois le temps de relaxation transversale et le coefficient de diffusion. Le fait d'appliquer un gradient intense durant toute l'expérience pose cependant un problème majeur : cela conduit à des signaux de précession libre très courts qui s'opposent à l'obtention d'un spectre haute résolution. Par conséquent, la méthode est limitée à des spectres ne comportant qu'une seule raie.

Pour remédier à ce problème, Stejskal et Tanner² ont proposé une variante faisant appel à des impulsions de gradient (Pulsed Gradient Spin Echo, PGSE) plutôt qu'à l'application d'un gradient constant. Dans cette séquence (Figure 3.2), on applique au cours de chaque intervalle

τ de la séquence classique d'écho de spin une impulsion de gradient de durée δ (δ se doit d'être très faible par rapport à τ). La diffusion translationnelle jouera alors un rôle pendant l'intervalle Δ qui sépare les deux impulsions.

L'effet de cette séquence est le suivant :

Si l'on note M_0 l'aimantation à équilibre, on a après la première impulsion :

$$M_x = 0 ; M_y = M_0 ; M_z = 0 \quad (3.4)$$

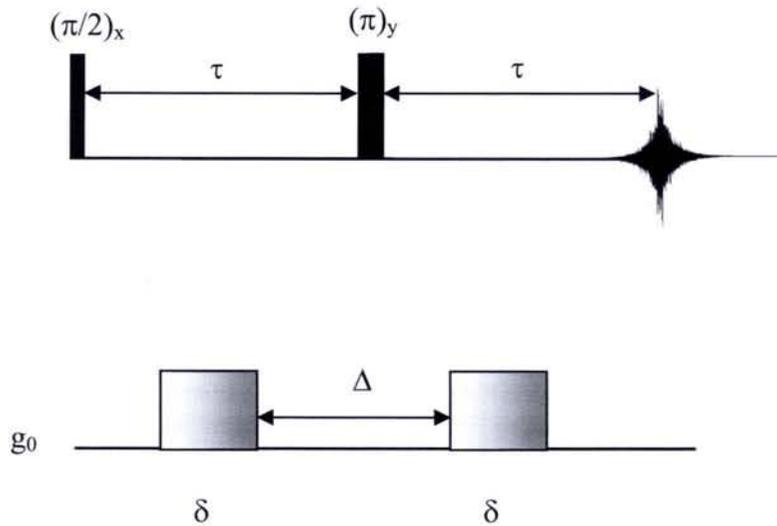


Figure 3.2 : Séquence d'écho avec impulsions de gradient de champ statique (où PGSE). Les impulsions ont une durée δ et sont placées de part et d'autre de l'impulsion d'angle π . On procède généralement par incrément de l'amplitude du gradient.

On supposera que la première impulsion de gradient a lieu au début du premier intervalle τ (sa position dans cet intervalle importe peu). On a alors :

$$\begin{aligned} M_x &= M_0 \sin \theta \\ M_y &= M_0 \cos \theta \end{aligned} \quad (3.5)$$

où θ est l'angle de précession résultant de l'impulsion de gradient.

Dans ce qui suit, on ne tiendra pas compte des effets du déplacement chimique ou de l'inhomogénéité naturelle du champ statique, car ceux-ci sont annihilés par la séquence d'écho de spin. On négligera aussi les effets de relaxation et de diffusion pendant la durée d'application du gradient. Après un temps d'attente Δ suivi d'une impulsion de champ

radiofréquence d'angle π et si, dans un premier temps, on ne tient pas compte de la diffusion, on obtient :

$$\begin{aligned} M_x &= -M_0 \exp(-\tau/T_2) \sin \theta \\ M_y &= M_0 \exp(-\tau/T_2) \cos \theta \end{aligned} \quad (3.6)$$

Si l'on applique maintenant une deuxième impulsion de gradient, entraînant une précession d'angle θ' (que nous égalons plus loin à θ), on peut expliciter l'expression des deux composantes de l'aimantation transversale. Au moment de la formation de l'écho, il vient :

$$\begin{aligned} M_x &= -M_0 \exp(-2\tau/T_2) \sin \theta \cos \theta' + M_0 \exp(-2\tau/T_2) \cos \theta \sin \theta' \\ M_y &= M_0 \exp(-2\tau/T_2) \cos \theta \cos \theta' + M_0 \exp(-2\tau/T_2) \sin \theta \sin \theta' \end{aligned} \quad (3.7)$$

L'amplitude du signal peut facilement se calculer en effectuant une moyenne sur la totalité de l'échantillon et en supposant que les angles de précession θ sont équiprobables (ce qui implique que l'amplitude du gradient soit suffisante). Cela revient à utiliser les relations $\langle \cos^2 \theta \rangle = \langle \sin^2 \theta \rangle = 1/2$, $\langle \cos \theta \sin \theta \rangle = 0$ et on aboutit à :

$$\begin{aligned} \langle M_x \rangle &= 0 \\ \langle M_y \rangle &= M_0 \exp\left(\frac{-2\tau}{T_2}\right) \end{aligned} \quad (3.8)$$

Il faut maintenant tenir compte des phénomènes de diffusion translationnelle. Il est raisonnable de les négliger durant les impulsions de gradient, et on peut considérer qu'ils modifient l'angle de nutation θ' en $\theta' + \varphi$, φ étant un angle de précession supplémentaire provenant des mouvements de diffusion⁵.

$$\begin{aligned} M_x &= -M_0 \exp(-2\tau/T_2) \sin \theta \cos(\theta' + \varphi) + M_0 \exp(-2\tau/T_2) \cos \theta \sin(\theta' + \varphi) \\ M_y &= M_0 \exp(-2\tau/T_2) \cos \theta \cos(\theta' + \varphi) + M_0 \exp(-2\tau/T_2) \sin \theta \sin(\theta' + \varphi) \end{aligned} \quad (3.9)$$

Si l'on note $\overline{\cos \varphi}$ et $\overline{\sin \varphi}$ les moyennes de $\cos \varphi$ et $\sin \varphi$, on obtient alors :

$$\begin{aligned} \langle M_x \rangle &= M_0 \exp(-2\tau/T_2) \overline{\sin \varphi} \\ \langle M_y \rangle &= M_0 \exp(-2\tau/T_2) \overline{\cos \varphi} \end{aligned} \quad (3.10)$$

Ces relations ont été obtenues en faisant l'hypothèse que les moyennes spatiales (affectant l'angle θ) et temporelles (affectant l'angle φ) peuvent être séparées. L'angle φ peut s'écrire $2\pi qr\delta$, où r représente le déplacement durant Δ et où le nombre d'onde q est défini par :

$$q = \frac{\gamma g_0 \delta}{2\pi} \quad (3.11)$$

On peut considérer que la probabilité de déplacement dans une direction est égale à celle dans la direction opposée. On a donc $\overline{\sin \varphi} = 0$, et par conséquent $\langle M_x \rangle = 0$. Il reste donc à évaluer la grandeur $\overline{\cos \varphi}$; l'évolution de cette quantité repose sur la fonction de distribution de r résultant de l'équation de la diffusion (loi de Fick) :

$$\frac{d\psi}{dt} = D \frac{d^2\psi}{dX^2} \quad (3.12)$$

dans laquelle ψ est une grandeur affectée par la diffusion translationnelle et X la direction de diffusion. A partir de cette équation, on obtient une distribution gaussienne de la forme :

$$\frac{1}{\sqrt{4\pi D\Delta}} \exp\left(\frac{-r^2}{4D\Delta}\right) \quad (3.13)$$

Il vient alors :

$$\overline{\cos \varphi} = \frac{1}{\sqrt{4\pi D\Delta}} \int_{-\infty}^{+\infty} \cos(2\pi qr) \exp\left(\frac{-r^2}{4D\Delta}\right) dr = \exp(-4\pi^2 Dq^2 \Delta) \quad (3.14)$$

et il en résulte pour le signal détecté :

$$M_y(2\tau) = M_0 \exp\left(\frac{-2\tau}{T_2}\right) \exp(-4\pi^2 Dq^2 \Delta) \quad (3.15)$$

Ce résultat est égal au signal obtenu à la fin d'un simple écho de spin multiplié par un facteur $\exp(-4\pi^2 Dq^2 \Delta)$ provenant de la diffusion. D'après la relation (3.16), on peut voir que pour déduire de ces expériences le coefficient de diffusion D , il suffit de faire varier q , c'est-à-dire faire soit la durée des impulsions de gradient δ , soit l'amplitude du gradient. En pratique, on préférera faire varier l'amplitude du gradient afin que les phénomènes de relaxation agissent de la même manière d'une expérience à l'autre. Une autre façon de procéder consisterait à faire varier l'intervalle de diffusion Δ en maintenant q constant. Une telle

méthode a été envisagée⁶ pour mettre en évidence et déterminer les variations du coefficient de diffusion apparent en fonction de Δ (ces variations ayant lieu lorsqu'il y a diffusion restreinte).

3.1.2 La séquence d'écho stimulé et son homologue par gradient de champ radiofréquence.

Le principal inconvénient de la séquence PGSE décrite précédemment est le fait que l'intensité du signal est fonction du temps de relaxation transversale T_2 , qui est, dans nombre de systèmes subissant à la fois des mouvements lents et rapides, beaucoup plus court que le temps de relaxation longitudinale. Cela entraîne une décroissance rapide du signal qui peut être pénalisante lorsque Δ est long. Pour éviter ce problème on peut alors avoir recours à une expérience d'écho stimulé⁷ (Figure 3.3), dont le but est de marquer spatialement l'aimantation longitudinale plutôt que l'aimantation transversale.

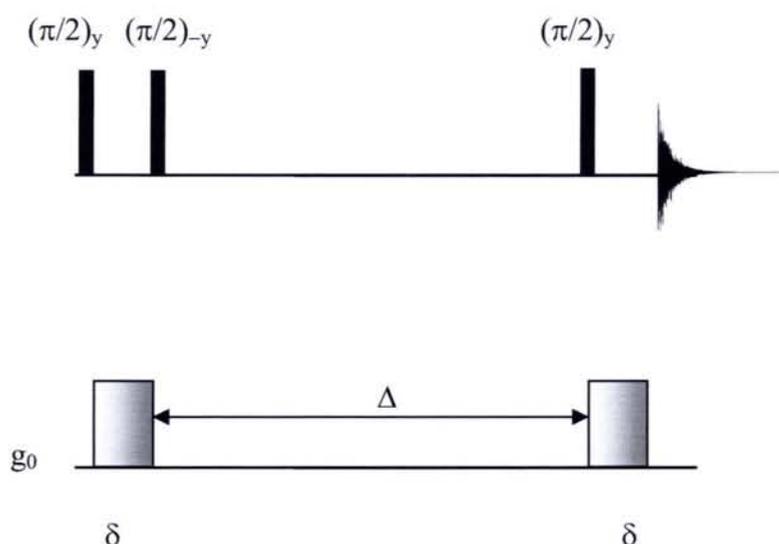


Figure 3.3 : Séquence d'écho stimulé. De même que pour la séquence PGSE classique, on procèdera généralement par incrément de l'amplitude des impulsions de gradient.

Dans cette séquence, une première impulsion d'angle $\pi/2$ amène l'aimantation dans le plan de mesure, puis une impulsion de gradient marque spatialement l'échantillon, et une seconde impulsion d'angle $\pi/2$ ramène l'aimantation selon l'axe z. La relaxation est alors gouvernée

par T_1 . Après un intervalle de diffusion Δ , l'aimantation est de nouveau ramenée dans le plan de mesure puis refocalisée par la deuxième impulsion de gradient.

Au final, la forme du signal mesuré sera similaire à (3.16), si ce n'est que le facteur d'atténuation, relatif à la relaxation, dépend de T_1 en non plus de T_2 :

$$M(\Delta) = M_0 \exp\left(\frac{-\Delta}{T_1}\right) \exp(-4\pi^2 Dq^2 \Delta) \quad (3.16)$$

Comme nous l'avons vu dans le chapitre I (Figure 1.22), il y a une équivalence formelle entre les gradients de champ statique (B_0) et les gradients de champ radiofréquence (B_1). Il est donc possible d'utiliser ces derniers dans ce type d'expérience, ce qui peut être avantageux si l'on souhaite étudier la diffusion dans des milieux très hétérogènes par exemple (les gradients B_1 sont en effet insensibles aux interfaces entre milieux de susceptibilité magnétique différente).

La séquence utilisée⁸ consiste en deux impulsions de gradient de durée δ séparées par un intervalle de diffusion Δ , et suivies d'une impulsion de lecture d'angle $\pi/2$. On alterne généralement la phase de la seconde impulsion de gradient afin d'éliminer l'aimantation transversale résiduelle (qui n'aurait pas disparu par l'effet de la relaxation transversale)

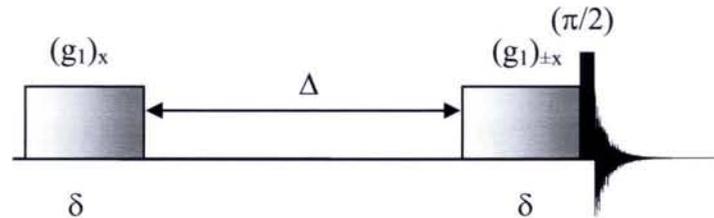


Figure 3.4: L'équivalent de la séquence d'écho stimulé faisant appel à des gradients de champ radiofréquence. Le cyclage de phase de la deuxième impulsion de gradient permet de s'affranchir de toute aimantation transversale résiduelle.

Malgré l'amélioration évidente vis à vis de la séquence PGSE, ces deux dernières expériences (écho stimulé et gradient B_1) peuvent être mise en défaut si T_2 est trop court, comme cela peut être le cas pour certaines protéines de taille importante. Il existe cependant au moins un palliatif : une méthode récemment proposée⁹ consiste à effectuer la mesure à partir de l'azote 15 (dont les temps de relaxation sont nettement plus long que ceux des protons) en procédant par transfert de polarisation de ^1H vers ^{15}N avant Δ , puis par rétro-transfert à l'issue de l'expérience (comme dans une expérience de type HSQC)

3.1.3 L'expérience DOSY

Une extension intéressante des expériences présentées précédemment est la possibilité de séparer les signaux correspondant aux divers composés d'un mélange complexe en fonction de leur coefficient de diffusion. On utilise pour cela des expériences de RMN à deux dimensions de type DOSY (Diffusion Ordered SpectroscopY)^{10, 11}. On obtient de cette manière une carte avec dans une dimension le déplacement chimique et dans l'autre le coefficient de diffusion.

Si l'on effectue sur un mélange de produits une série d'expériences de diffusion, avec un nombre d'onde q variable, on obtient une série de spectres sur lesquels on peut visualiser l'effet de l'auto-diffusion (Figure 3.5).

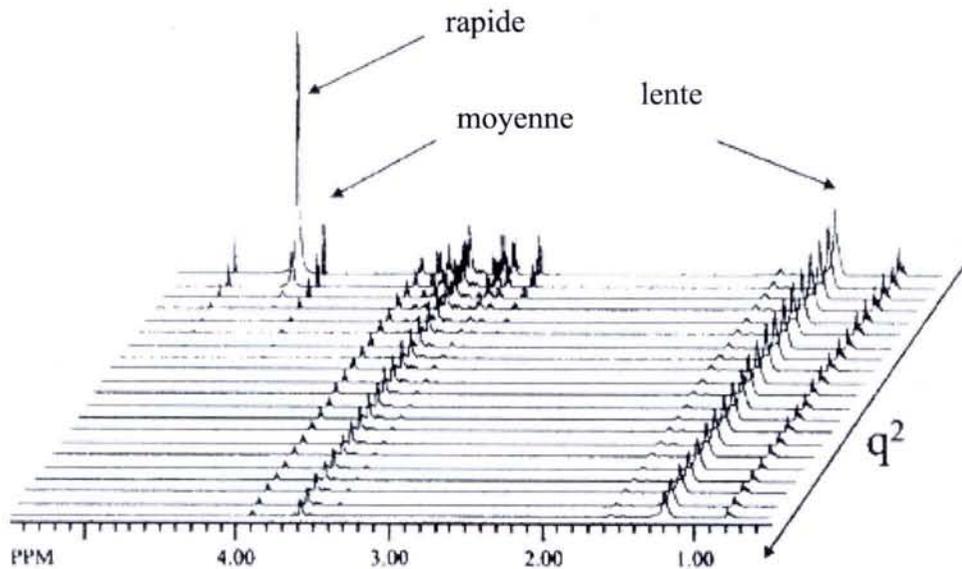


Figure 3.5 : Série de spectres¹² obtenus à l'aide d'une expérience de mesure de diffusion par gradient de champ radiofréquence en incrémentant la durée des impulsions de gradient. L'expérience porte sur un mélange de sucrose, sulfate de sodium dodecyle et hexaéthylène glycol dodecyle ether (0.1M chaque) dans D₂O. On discerne bien trois type de diffusion : rapide, moyenne et lente.

Cependant, cette représentation ne permet pas de correctement différencier chaque produit, surtout lorsqu'il y a recouvrement des pics. Comme dans les expériences précédentes, il est théoriquement possible de calculer le coefficient de diffusion de chaque produit en se basant sur la décroissance des pics, et d'obtenir ainsi une carte à deux dimensions.

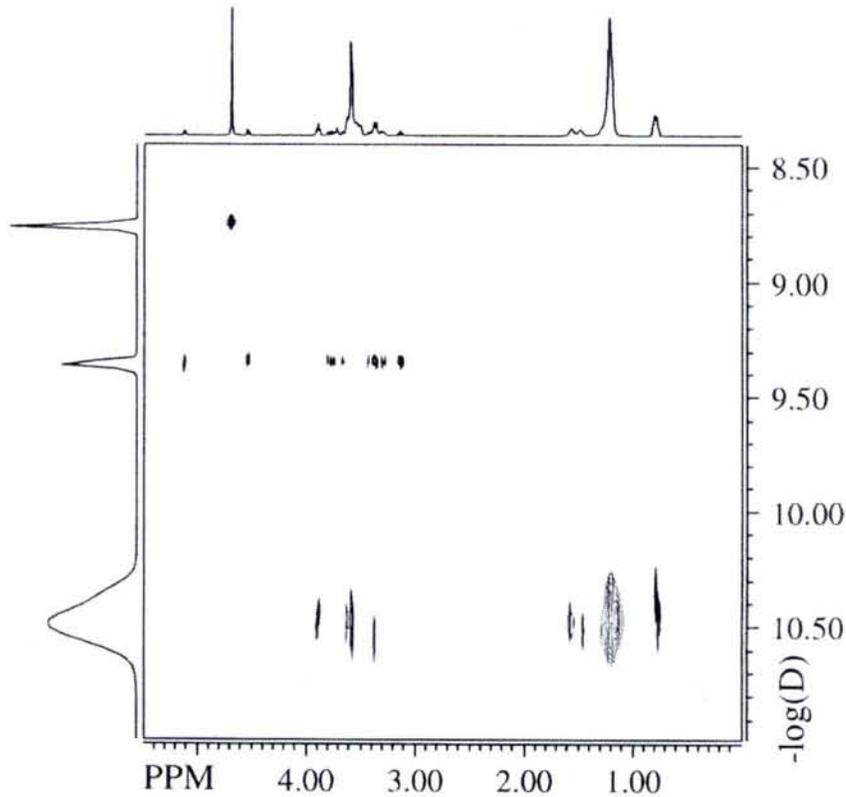


Figure 3.6 : Carte DOSY correspondant aux spectres de la Figure 3.6.

Malheureusement, le signal obtenu est souvent une somme de plusieurs décroissances exponentielles, rendant l'extraction des coefficients de diffusion difficile. En effet, contrairement au cas d'une simple décroissance où il est possible d'obtenir le coefficient de diffusion par ajustement des moindres carrés, dans le cas de plusieurs exponentielles, il est préférable d'effectuer une transformation de Laplace inverse¹³ des données. Plusieurs procédures permettant de réaliser cette transformation ont été proposées : CONTIN^{14, 15}, SPLMOD¹⁶, l'analyse par maximisation d'entropie¹⁷ ou encore la prédiction linéaire par diagonalisation de Hankel¹².

3.2 Mesure du coefficient de diffusion par sélection de tranche

3.2.1 Principe de l'expérience¹⁸

Le principe de cette expérience est similaire à la méthode des traceurs, où l'on suit l'évolution de marqueurs radioactifs au cours du temps. Ici, l'idée est d'inverser l'aimantation dans une tranche donnée et d'observer son retour à l'équilibre. En l'absence de diffusion, ceci est identique à une expérience d'inversion-récupération classique. Cependant, si la tranche est suffisamment fine, on peut supposer que l'on verra apparaître des effets résultant de l'entrée

dans la tranche de spins « non inversés » corrélativement aux « spins inversés » qui sortent de la tranche. Globalement, cela doit se traduire par un retour plus rapide à l'équilibre.

Comme dans les expériences d'écho stimulé présentées précédemment, cette méthode est très peu sensible à l'effet d'un temps de relaxation transversale T_2 court, le retour à l'équilibre étant gouverné par le temps de relaxation longitudinale. En pratique T_2 n'interviendra que lors de l'application des procédures de sélection de tranche (dont la durée est généralement de l'ordre de la milliseconde).

3.2.2 Aspects théoriques

Comme nous l'avons vu précédemment (équation 3.14), dans le cas d'une diffusion libre, la densité de probabilité $P(x/\Delta)$ pour qu'une molécule effectue se déplace d'une quantité x durant un intervalle de temps Δ est donnée par :

$$P(x, \Delta / 0, 0) = \frac{1}{\sqrt{4\pi D\Delta}} \exp\left(-\frac{x^2}{4D\Delta}\right) \quad (3.17)$$

avec

$$\int_{-\infty}^{+\infty} P(x, \Delta / 0, 0) dx = 1 \quad (3.18)$$

et

$$\lim_{\Delta \rightarrow 0} P(x / 0) = \delta(x) \quad (3.19)$$

où $\delta(x)$ est une distribution de Dirac.

Considérons maintenant une tranche de largeur $2a$ et centrée en $x=0$. On notera $I(2a, D, \Delta)$ la proportion de spins (inversés) qui sont restés dans la tranche considérée après un intervalle de diffusion Δ . Cette intégrale s'exprime facilement à partir de (3.17)

$$I(2a, D, \Delta) = \frac{1}{2a\sqrt{4\pi D\Delta}} \int_{-a}^{+a} \int_{-a}^{+a} \exp\left[-\frac{(x'-x)^2}{4D\Delta}\right] dx dx' \quad (3.20)$$

Il nous faut maintenant introduire les effets de la relaxation longitudinale, ainsi que l'effet des spins non inversés qui rentrent dans la tranche pendant l'intervalle d'évolution. Comme la densité de spin ne change pas, leur proportion est simplement $1 - I(2a, D, \Delta)$. Au final, si on

note $S(\Delta)$ et $S(0)$ les signaux mesurés, ainsi que k le facteur d'inversion ($-1 \leq k \leq 1$, avec $k=1$ pour une inversion complète), on obtient :

$$\frac{S(\Delta)}{S(0)} = \frac{(1+k)\exp(-\Delta/T_1)I(2a, D, \Delta) - 1}{k} \quad (3.21)$$

On pourra remarquer que lorsque a tend vers l'infini (ce qui correspondrait à effectuer l'expérience sur tout l'échantillon), on retrouve l'expression correspondant à une expérience d'inversion-récupération classique. Au vu de ce résultat, on peut supposer que plus la tranche sélectionnée sera fine, plus l'effet de la diffusion sera important. Ceci est confirmé par l'évaluation numérique de l'équation (3.20) de même que par une approximation de cette intégrale telle que celle présentée ci-dessous (ces deux résultats étant identiques).

Soit A la quantité définie comme suit :

$$A = \frac{a}{\sqrt{2D\Delta}} \quad (3.22)$$

Si l'on note $y = \frac{x}{\sqrt{2D\Delta}}$ et $y' = \frac{x'}{\sqrt{2D\Delta}}$; on obtient alors, avec $v = y - y'$

$$I(2a, D, \Delta) = \frac{1}{2A} \int_{-A}^A \left(\frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{A-y'}^{A-y} e^{-\frac{v^2}{2}} dv \right) dy' \quad (3.23)$$

Comme la quantité entre parenthèse est une distribution gaussienne classique, elle tend vers 1 lorsque les limites de l'intégrale tendent vers l'infini (c'est-à-dire quand a tend vers l'infini). De plus, si l'on se réfère à l'équation (3.22), on constate que la quantité A est suffisamment grande (eu égard aux valeurs courantes de a , D et Δ) pour que l'intégrale (3.23) puisse se mettre sous la forme approchée ci-dessous :

$$I(2a, D, \Delta) \approx 1 - \frac{1}{A} \int_{-A}^A \left(\frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{A-y'}^{\infty} e^{-\frac{v^2}{2}} dv \right) dy' \approx 1 - \frac{1}{A} \int_{A-2.5}^A \left(\frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{A-y'}^{\infty} e^{-\frac{v^2}{2}} dv \right) dy' \quad (3.24)$$

La valeur 2.5 (en réalité 2.56) a été choisie en référence à la loi normale centrée réduite, dont l'intégrale est égale à 0.99 pour l'intervalle $[-2.56, 2.56]$. L'approximation de droite dans l'équation (3.24) provient, d'une part, du fait que A est dans la plupart des cas supérieur à 2.5, et d'autre part que l'intégrale à l'intérieur des parenthèses a une valeur non négligeable

seulement lorsque y' est compris dans l'intervalle $[A-2.5, A]$. En se référant aux valeurs de l'intégrale d'une courbe gaussienne, on obtient :

$$I(2a, D, \Delta) \approx 1 - 0.598 \frac{\sqrt{D}}{a} \sqrt{\Delta} \quad (3.25)$$

Cette équation montre que le résultat de l'expérience est fonction de $\frac{\sqrt{D}}{a}$, qui est généralement inférieur à 1.

En utilisant le résultat obtenu en (3.25), l'équation (3.21) peut être rendu linéaire en fonction de \sqrt{D} . Pour cela, on définira $S(0)$ comme étant égal à $-kS_0$ ($k=1$ dans le cas d'une inversion parfaite), où S_0 est le signal à l'équilibre obtenu pour Δ suffisamment grand (par rapport au temps de relaxation longitudinale T_1). On obtient alors :

$$\frac{1 - S(\Delta)/S_0}{e^{-\Delta/T_1}} = (1+k) - (1+k) \frac{0.598\sqrt{\Delta}}{a} \sqrt{D} \quad (3.26)$$

Afin de faciliter l'exploitation des données expérimentales, on peut écrire :

$$Y = \alpha X + \beta$$

avec $Y = \frac{1 - S(\Delta)/S_0}{e^{-\Delta/T_1}}$, $X = \sqrt{\Delta}$, $\alpha = -\frac{0.598(1+k)\sqrt{D}}{a}$, $\beta = (1+k)$ (3.27)

La pente α et l'ordonnée à l'origine β peuvent alors être obtenues par une simple régression linéaire, T_1 étant mesuré par une expérience indépendante. Le coefficient de diffusion D peut alors être déduit de l'expression suivante :

$$D = \frac{a^2 \alpha^2}{(0.598\beta)^2} \quad (3.28)$$

La largeur de la tranche sélectionnée peut être évaluée à l'aide des simulations présentées dans les chapitres précédents ou être déduite de la même expérience effectuée sur un système de coefficient de diffusion connu. On peut aussi noter que si la tranche sélectionnée est trop faible les approximations effectuées ne seront plus valides et une autre méthode de traitement des données devra être utilisée. Cette méthode peut par exemple consister en un ajustement des données couplé à une évaluation numérique de l'intégrale (3.23).

3.2.3 Résultats expérimentaux

3.2.3.1 Expérience utilisant l'inhomogénéité du champ radiofréquence

Nous avons mis au point cette expérience en utilisant tout d'abord des procédures de sélection de tranche basées sur l'inhomogénéité du champ radiofréquence telles que celles présentées dans le chapitre II. La séquence utilisée est représentée Figure 3.7.

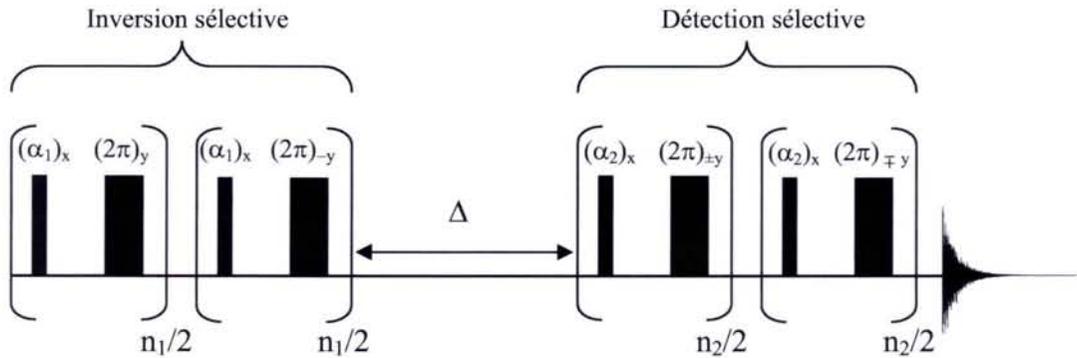


Figure 3.7 : Séquence de mesure de diffusion par sélection de tranche utilisant l'inhomogénéité naturelle du champ radiofréquence. On a $n_1 \times \alpha_1 = \pi$ et $n_2 \times \alpha_2 = \pi/2$. On notera que pour obtenir une sélection de tranche équivalente pour l'inversion et la détection, n_2 doit être supérieur à n_1 .

Afin d'obtenir une inversion sélective de l'aimantation, nous avons utilisé la procédure basée sur le train DANTE présentée dans le paragraphe 2.2.4, mais avec $n_1 \times \alpha_1 = \pi$. Un profil d'inversion typique est représenté Figure 3.8. Contrairement à la version dans laquelle l'aimantation de la tranche sélectionnée est amenée dans le plan de mesure, il n'y a plus ici de composantes indésirables, l'aimantation transversale étant nulle. De plus, on pourra noter que les ondulations latérales sont peu nombreuses et de très faible intensité.

Après un intervalle de diffusion Δ , l'aimantation est amenée sélectivement dans le plan de mesure par le même type de procédure de sélection de tranche, avec $n_2 \times \alpha_2 = \pi/2$. Il est nécessaire d'ajuster les valeurs de n_1 et n_2 afin que les largeurs des tranches sélectionnées pour l'inversion et la détection soient identiques. Par exemple, afin d'obtenir une sélection de tranche de $700\mu\text{m}$ et en utilisant une sonde équipée d'une bobine en selle de cheval de 2mm de haut, on prendra $n_1 = 30$ et $n_2 = 40$ (ces valeurs ayant été obtenues à l'aide de simulations).

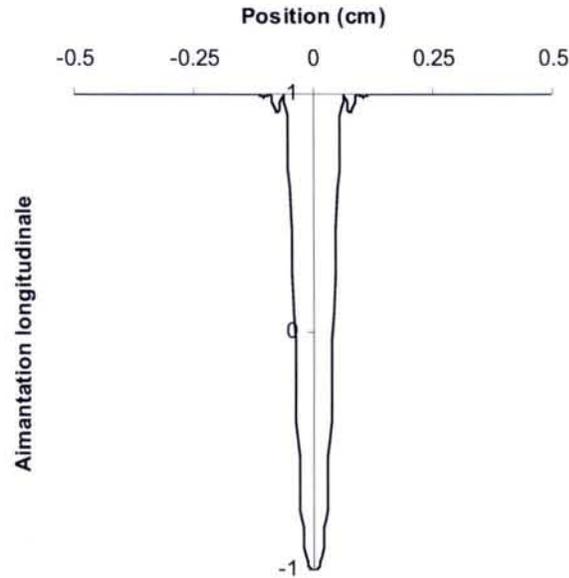


Figure 3.8 : Simulation du profil d'inversion, avec $n_I=64$. Le profil du champ B_1 a été assimilé à une fonction gaussienne ajustée sur le profil expérimental du champ délivré par une bobine de 2mm de hauteur. L'aimantation transversale est nulle.

En dépit de ce qu'indiquent les simulations, des composantes transversales de l'aimantation peuvent subsister après l'inversion sélective (notamment quand l'inversion n'est pas complète du fait de la relaxation ou de certaines imperfections expérimentales). Cette aimantation pouvant causer des problèmes (altération du signal mesuré) à de courtes valeurs de Δ , il est préférable de la supprimer, par exemple par une impulsion de gradient de champ statique (purge) durant l'intervalle de diffusion.

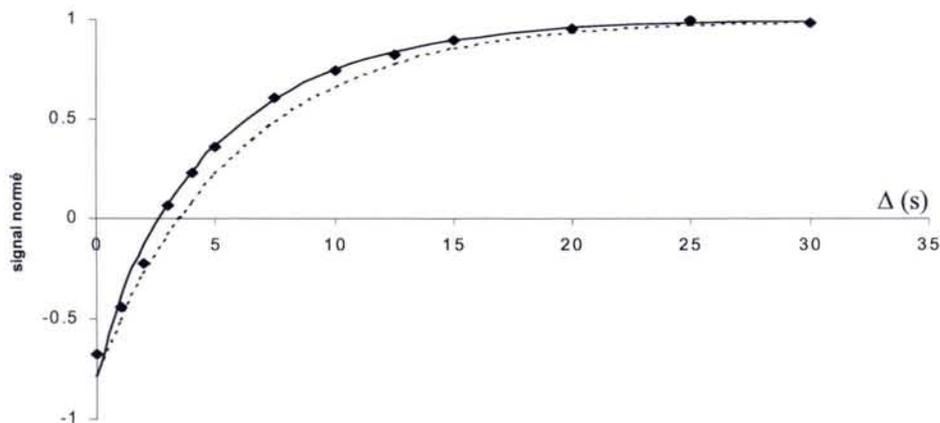


Figure 3.9 : Courbes d'inversion - récupération pour un échantillon 50% H_2O , 50% D_2O à 25°C. En pointillé une courbe de relaxation avec détection sélective, mais sans inversion sélective. En trait plein, la courbe correspondant à la séquence représentée dans la Figure 3.7. Dans cette expérience, $n_1 = 30$ et $n_2 = 40$, ce qui correspond, pour la sonde utilisée, à une tranche sélectionnée de 700 μm .

On peut voir Figure 3.9 la courbe d'inversion – récupération correspondant à cette séquence pour un échantillon 50% H_2O , 50%D $_2O$, que l'on peut comparée la même expérience sans inversion sélective. On peut noter que le retour à l'équilibre est beaucoup plus rapide, avec un temps de relaxation longitudinale apparent de 5.2 s au lieu de 6.0 s. Cependant il nous est impossible de corrélér ce temps de relaxation apparent avec le coefficient de diffusion (la dépendance du signal mesuré vis-à-vis de Δ étant donné par l'expression (2.2.7)).

Comme nous l'avons vu précédemment, il est possible de déduire le coefficient de diffusion de ces expériences en portant $(1 - S(\Delta)/S_0)/e^{-\Delta/T_1}$ en fonction de $\sqrt{\Delta}$ (équation 3.28). Nous avons appliqué cette méthode à plusieurs molécules et trouvé les coefficients de diffusion suivants :

Molécule	Coefficient de diffusion mesuré ($\times 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$)
Eau	2.3
Acétone	5.1
Ethanol	1.2

Tableau 3.1 : coefficients de diffusion mesurés pour plusieurs molécules à 25°C

Les droites correspondantes obtenues par régression linéaire sont données Figure 3.10.

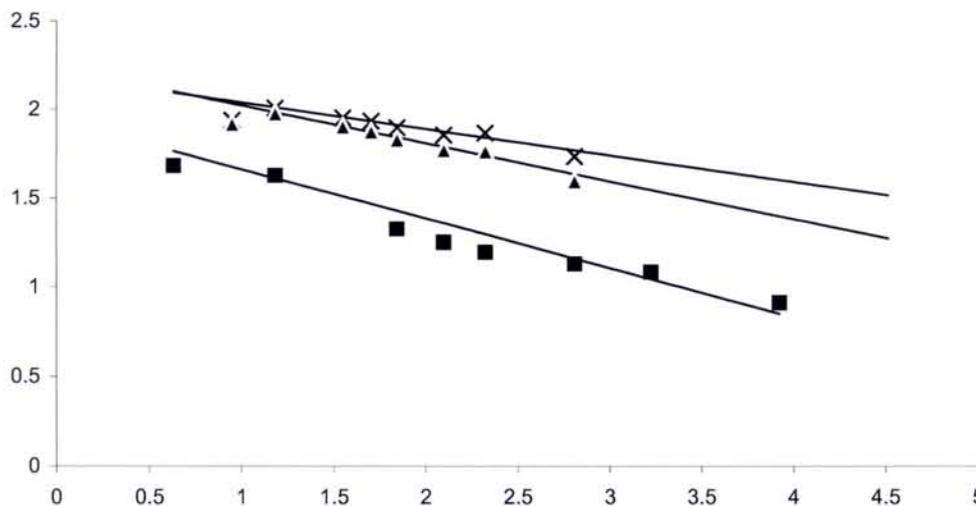


Figure 3.10 : Données expérimentales (avec $\sqrt{\Delta}$ en abscisse et $(1 - S(\Delta)/S_0)/e^{-\Delta/T_1}$ en ordonnée) et droites de régression linéaire correspondantes. Croix : éthanol ; triangles : eau ; carrés : acétone. Les paramètres expérimentaux sont les mêmes que pour la Figure 3.9.

Ces résultats sont en bon accord avec ceux donnés dans la littérature et montrent donc la viabilité de cette méthode, qui n'en est qu'à ses premiers balbutiements.

3.2.3.2 Expérience utilisant des gradients de champ statique

Comme nous l'avons vu précédemment, il est possible d'obtenir une meilleure précision en diminuant la largeur de la tranche sélectionnée. La méthodologie présentée précédemment ne nous permet pas d'obtenir une sélection de tranche inférieure à 600 μm ; pour y parvenir, on peut tenter d'utiliser des gradients de champ statique B_0 .

La séquence utilisée est représentée Figure 3.11.

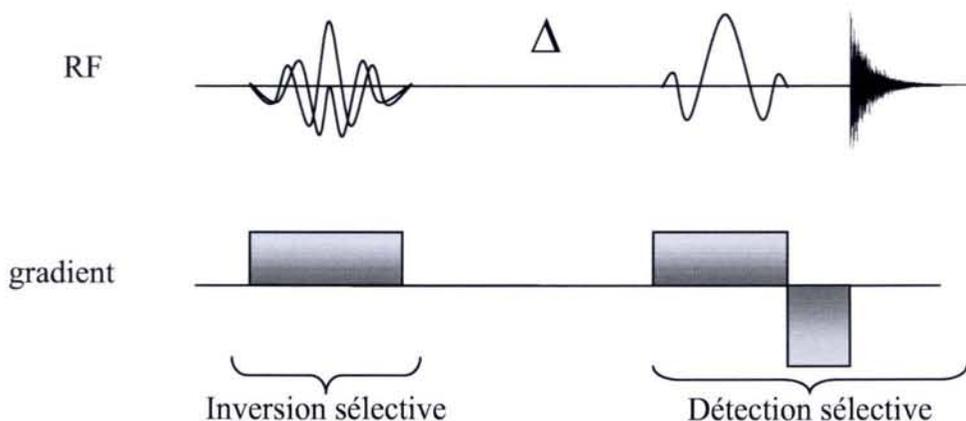


Figure 3.11 : Séquence de mesure de coefficient de diffusion par sélection de tranche utilisant des gradients de champ statique. L'impulsion sélective d'inversion est en forme de sécante hyperbolique (correspondant à deux formes d'impulsions appliquées simultanément le long des axes x et y). L'impulsion sélective de détection est en forme de sinus cardinal.

L'inversion sélective est obtenue à l'aide d'une impulsion en forme de sécante hyperbolique¹⁹ (SECH), la détection sélective étant, quant à elle, assurée par une impulsion en forme de sinus cardinal (ces deux impulsions étant choisies de telle sorte que les tranches sélectionnées soient les mêmes). Cette séquence d'impulsion a été testée sur un échantillon d'eau, avec trois largeurs de sélection de tranche différentes : 800, 450 et 300 μm . Les courbes d'inversion récupération correspondantes sont données Figure 3.12

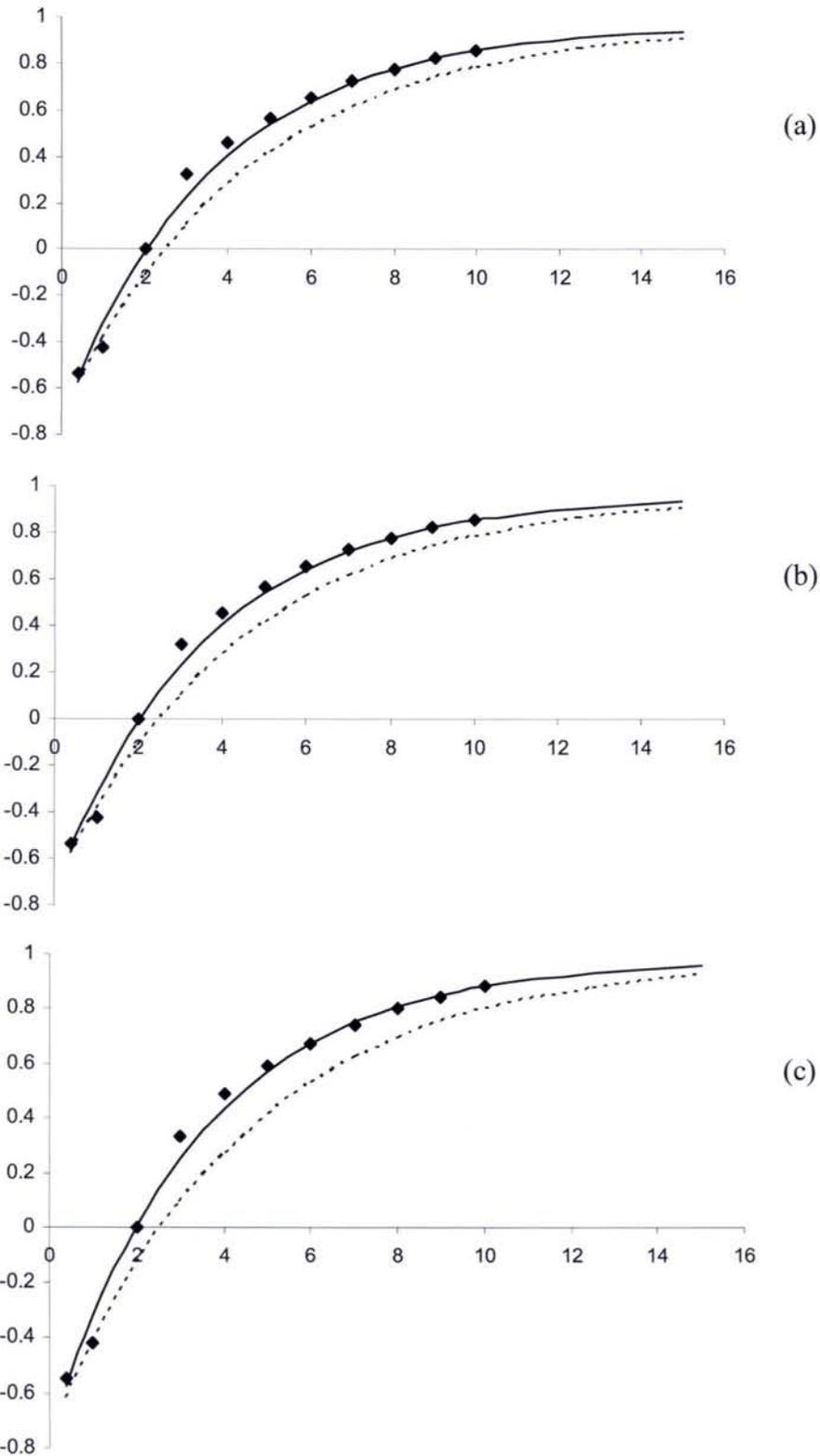


Figure 3.12 : Courbes d'inversion récupération pour un échantillon d'eau avec 3 largeurs de sélection de tranche différentes : 800 μm , 450 μm , 300 μm (température de l'échantillon : 25°C). En pointillé: courbe de relaxation avec détection sélective, mais sans inversion sélective. En trait plein, la courbe de relaxation ajustée sur les point expérimentaux. Ces expériences ont été réalisées par le docteur J.M. Escanyé.

Comme précédemment, nous pouvons déduire de ces résultats un temps de relaxation apparent (que l'on ne peut pas directement corrélérer au coefficient de diffusion). Ce temps est de 3s, 3.4s, 3.6s pour respectivement 300, 450 et 800 μm de largeur de tranche, au lieu de 4.5s sans inversion sélective. Bien entendu, ces données peuvent être traitées selon la méthode présentée précédemment (linéarisation des données et régression linéaire appliquée à ces données linéarisées, cf équation 3.27). Les coefficients de diffusion ainsi obtenus sont de $2.19 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$, $2.31 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ et $2.32 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ respectivement, pour des tranches de 300, 450 et 800 μm .

Bien que l'on puisse noter que les points correspondant à de courtes valeurs de Δ sont entachés d'erreurs (ce qui est probablement dû à une mauvaise élimination des composantes transversales de l'aimantation), ces résultats sont particulièrement encourageants puisque la valeur « officielle » est de $2.30 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$. L'avenir de cette méthode pourrait résider dans la mesure de coefficients de diffusion à partir de noyaux de faible rapport gyromagnétique qui nécessitent des gradients intenses. Avec les procédures actuelles de sélection de tranche par gradient B_0 , il est sans doute plus facile de sélectionner une tranche très fine plutôt que de mettre en œuvre des gradients très intenses.

3.2.4 Inversion de l'aimantation en dehors de la tranche sélectionnée

Au lieu d'inverser sélectivement une tranche de l'échantillon, il peut être intéressant d'inverser l'aimantation dans tout l'échantillon sauf dans la tranche considérée. Dans ce cas, l'effet de la diffusion sera visible d'une manière différente de celle des expériences précédentes : au lieu d'accélérer un retour à l'équilibre comme précédemment, la diffusion doit entraîner une atténuation du signal du fait des spins « inversés » qui, dans la tranche sélectionnée, remplacent des spins « à l'équilibre ». Bien sur, la relaxation longitudinale viendra s'y opposer et, en fonction de Δ , on doit observer le passage par un minimum. Cette expérience peut être facilement mise en œuvre si l'on fait précéder la séquence présentée dans la Figure 3.11 par une simple impulsion d'angle π non sélective.

3.2.4.1 Aspects théoriques

D'une manière analogue à l'équation (3.20), on notera $I(2a, D, \Delta)$ la quantité de spins non inversés restant dans la tranche sélectionnée de largeur $2a$ après un temps Δ .

$$I(2a, D, \Delta) = \frac{1}{2a\sqrt{4\pi D\Delta}} \int_{-a}^{+a} \int_{-a}^{+a} \exp\left[-\frac{(x'-x)^2}{4D\Delta}\right] dx dx' \quad (3.29)$$

avec

$$I(2a, D, 0) = 1 \quad (3.30)$$

On appellera zone 1 la zone située en dessous de la tranche sélectionnée et zone 2 celle située au dessus. La proportion de spins (inversés) provenant de la zone 1 et se trouvant dans la tranche après un intervalle Δ est la suivante :

$$\frac{1}{u\sqrt{4\pi D\Delta}} \int_{-u}^a \int_{-a}^a \exp\left[-\frac{(x'-x)^2}{4D\Delta}\right] dx dx' \quad (3.31)$$

où u tend vers l'infini.

De même, la proportion de spins initialement présents dans la zone 2 et provenant de la tranche après un intervalle Δ est :

$$\frac{1}{u\sqrt{4\pi D\Delta}} \int_a^u \int_{-a}^a \exp\left[-\frac{(x'-x)^2}{4D\Delta}\right] dx dx' \quad (3.32)$$

Si l'on somme ces deux contributions, on obtient alors :

$$\begin{aligned} & \frac{1}{2u\sqrt{4\pi D\Delta}} \int_{-u}^u \int_{-a}^a \exp\left[-\frac{(x'-x)^2}{4D\Delta}\right] dx dx' - \frac{1}{2a\sqrt{4\pi D\Delta}} \int_{-a}^a \int_{-a}^a \exp\left[-\frac{(x'-x)^2}{4D\Delta}\right] dx dx' \\ & = 1 - I(2a, D, \Delta) \end{aligned} \quad (3.33)$$

Ce qui, en terme de signal, correspond à :

$$S(t) = S_0(1 - I(2a, D, \Delta)) - S_0(1 + k)(1 - I(2a, D, \Delta))e^{-\Delta/T_1} \quad (3.34)$$

avec S_0 le signal à l'équilibre et k le facteur d'inversion de l'impulsion d'angle π non sélective, avec $-1 \leq k \leq 1$. Si l'on ajoute à l'équation (3.34) la contribution des spins déjà présents dans la tranche (équation (3.29)), et si l'on note k' le facteur correspondant aux deux inversions successives (avec $-1 \leq k' \leq 1$, $k'=1$ pour une double inversion parfaite), on obtient :

$$\begin{aligned} S(t) &= S_0(1 - I(2a, D, \Delta)) - kS_0(1 - I(2a, D, \Delta))e^{-\Delta/T_1} + S_0 I(2a, D, \Delta) \\ &+ S_0 I(k' - 1)(2a, D, \Delta)e^{-\Delta/T_1} \end{aligned} \quad (3.35)$$

On peut noter que $S(t)$ dans l'équation (3.35) est, comme attendu, égal à $S_0(2 - k')$ quand $\Delta=0$ et à S_0 quand Δ tend vers l'infini.

Cette équation peut s'écrire aussi :

$$\frac{1 - \frac{S(t)}{S_0}}{e^{-\Delta/T_1}} = (k+1) - (k+k')I(2a, D, \Delta) \quad (3.36)$$

Si l'on se réfère à l'équation (3.25), on a alors :

$$I(2a, D, \Delta) = 1 - 0.598 \frac{\sqrt{D}}{a} \sqrt{\Delta} \quad (3.37)$$

En reportant ce résultat dans l'équation (3.36), on obtient :

$$\frac{1 - \frac{S(t)}{S_0}}{e^{-\Delta/T_1}} = 1 - k' + (k+k') \times 0.598 \frac{\sqrt{D}}{a} \sqrt{\Delta} \quad (3.38)$$

Comme précédemment, on peut écrire cette équation sous la forme

$$Y = \alpha X + \beta$$

avec $Y = \frac{1 - S(\Delta)/S_0}{e^{-\Delta/T_1}}$, $X = \sqrt{\Delta}$, $\alpha = \frac{0.598(k+k')\sqrt{D}}{a}$, $\beta = (1 - k')$ (3.39)

La pente α et l'ordonnée à l'origine β peuvent être obtenues par régression linéaire. On peut ensuite déduire k' de l'ordonnée à l'origine, et k d'une expérience de référence. Enfin, le coefficient de diffusion D peut être calculé de la manière suivante :

$$D = \left(\frac{\alpha \times a}{0.598(k+k')} \right)^2 \quad (3.40)$$

3.2.4.2 Résultats expérimentaux

La séquence utilisée est représentée Figure 3.13. Elle est similaire à celle utilisée auparavant (Figure 3.7), précédée d'une impulsion radiofréquence d'angle π (non sélective). Comme précédemment, n_1 et n_2 sont choisis de telle sorte que la tranche sélectionnée lors de l'inversion soit la même que celle sélectionnée lors de la détection.

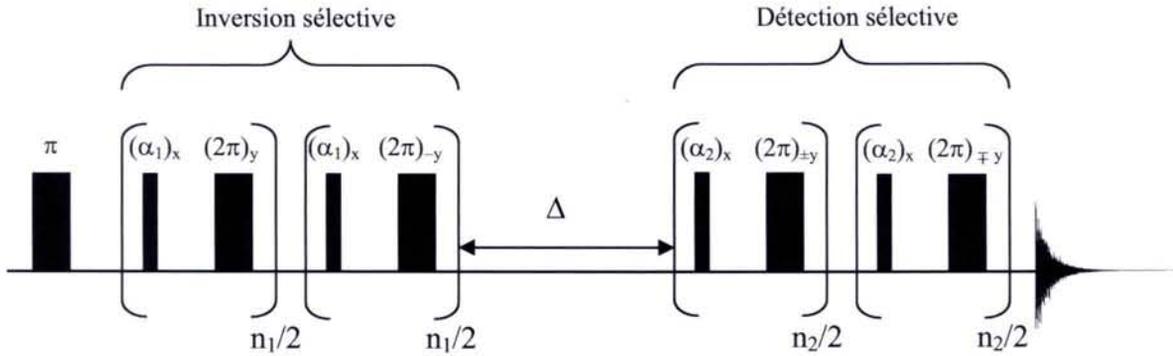


Figure 3.13 : Séquence de mesure du coefficient d'auto-diffusion par inversion de l'aimantation sauf dans tranche fine. n_1 et n_2 sont choisis de sorte que les tranches sélectionnées pour l'inversion et la détection soient de même largeur.

La Figure 3.14 montre le résultat de cette expérience pour une molécule d'acétone. On peut voir que, par rapport à la méthode présentée précédemment, cette méthode permet une meilleure visualisation du phénomène, car la diffusion ralentit le retour à l'équilibre. Cependant, les coefficients de diffusion obtenus par cette méthode (en prenant comme mesure de référence l'expérience sur l'acétone) ont des valeurs assez éloignées de celles données dans la littérature (voir Tableau 3.2).

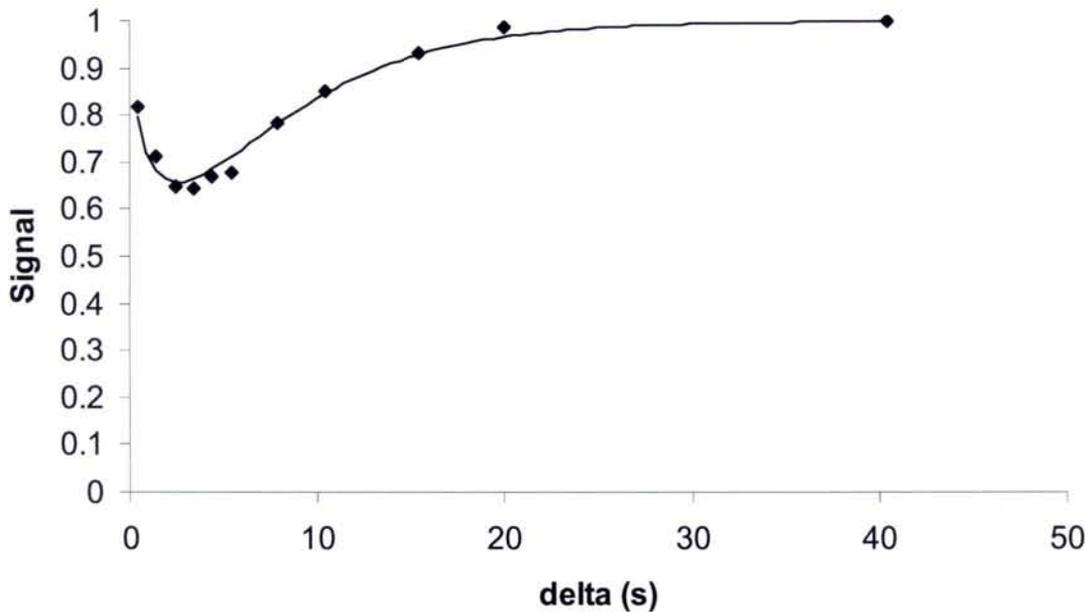


Figure 3.14 : Courbe représentant le signal en fonction de la durée de l'intervalle de diffusion Δ pour un échantillon d'acétone à 25°C. Les points représentent les valeurs expérimentales. En trait plein : courbe théorique (voir l'équation (3.38)) obtenue en calculant les différentes grandeurs par régression linéaire (équation (3.39) et (3.40))

Molécule	Coefficient de diffusion mesuré ($\times 10^{-9} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$)	Coefficient de diffusion théorique ($\times 10^{-9} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$)
Acétone	4.57 (référence)	4.57
Eau	3.75	2.30
Benzène	3.02	2.21

Tableau 3.2 : Comparaison entre les coefficients de diffusion mesurés par la méthode présentée et ceux donnés dans la littérature (à 25°C). L'acétone a été choisi comme référence pour déterminer une largeur de sélection de tranche effective et le facteur d'inversion k .

Ces résultats assez décevants peuvent s'expliquer notamment par le fait que cette méthode nécessite une expérience de référence pour déterminer le facteur d'inversion k (et éventuellement une largeur de sélection de tranche effective). Or, il est possible que ce facteur varie d'une expérience à l'autre, et de ce fait fausse la mesure du coefficient d'auto-diffusion. Un approfondissement, ainsi que de nombreux tests complémentaires, seront nécessaires pour atteindre une parfaite maîtrise de cette nouvelle méthode.

3.3 Conclusion du chapitre III

Dans ce chapitre, nous avons présenté une nouvelle méthode de mesure de coefficients d'auto-diffusion basée sur les procédures de sélection de tranche. Cette méthode peut être mise en œuvre de deux manières : soit en utilisant l'inhomogénéité naturelle du champ radiofréquence, soit en utilisant des gradients de champ statique.

Le premier type d'expériences permet notamment d'effectuer ces mesures sur des spectromètres dépourvus d'équipement de gradient, et possède en plus les avantages inhérents à l'utilisation de gradients de champ radiofréquence²⁰, notamment dans le cas d'un échantillon hétérogène. Cependant, à l'aide de l'inhomogénéité, il est difficile de sélectionner une tranche inférieure à 500 μm de cette manière, ce qui limite les possibilités de la méthode. L'utilisation de gradients de champ statique pour la sélection de tranche permet de sélectionner des tranches plus fines²¹, d'obtenir ainsi une meilleure précision et de mesurer des coefficients de diffusion plus petits.

Deux manières d'effectuer ce type d'expériences ont été envisagées. La première, qui consiste en l'inversion sélective d'une tranche suivie de la détection sélective de la même tranche, conduit à un retour à l'équilibre plus rapide que lors d'une expérience d'inversion

récupération classique, et conduit à des coefficients de diffusion proches de ceux données dans la littérature. La deuxième méthode, qui revient à inverser l'aimantation dans tout l'échantillon sauf la tranche considérée, permet une meilleure visualisation du phénomène mais donne des valeurs de coefficients de diffusion sujets, pour l'instant, à caution.

En conclusion, les résultats préliminaires obtenus sont encourageants et montrent la viabilité de cette méthode, qui pourrait s'avérer utile lorsque de forts gradients sont nécessaires pour mesurer le coefficients de diffusion de manière classique (dans les expériences de type PGSE), ce qui est par exemple le cas si l'on observe la diffusion à partir de noyaux à faible rapport gyromagnétique, ou à partir de résonances larges.

Bibliographie du chapitre III

- ¹ Kimmich R., NMR : Tomography, Diffusometry, Relaxometry, *Springer*, Berlin (1997)
- ² Stesjskal E.O., Tanner J.E., *J. Chem. Phys.* **42**, 288-292 (1965).
- ³ Price W.S., *Concepts Magn. Res.*, **9**, 299-336 (1997)
- ⁴ Hahn E.L., *Phys. Rev.*, **80**, 580-594 (1950)
- ⁵ Karczmar, G.S., Twieg, D.B., Lawry, T.J., Matson, G.B., Weiner M.W, *Magn. Reson. Med*, **7**, 111-116 (1988)
- ⁶ Loureiro de Sousa P., Abergel D., Lallemand J.Y., *Chem. Phys. Letters*, **342**, 45-50 (2001)
- ⁷ Tanner J.E., *J. Chem. Phys.*, **52** ; 2523-2526 (1970)
- ⁸ Humbert F., Valtier M., Retournard A., Canet D., *J. Magn. Reson.*, **134**, 245-254 (1998)
- ⁹ Ferrage F., Zoonens M., Warschawski D.E., Popot J.L., Bodenhausen G., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 2541-2545 (2003)
- ¹⁰ Morris K.F., Johnson C.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 3139-3141 (1992)
- ¹¹ Johnson C.S., *Prog. Nucl. Magn. Reson.*, **34**, 203-256 (1999)
- ¹² Mouro C., Mutzenhardt P., Diter B., Canet D., *Magn. Reson. Chem.*, **40**, S133-S138 (2002)
- ¹³ Martin A., Casielles A.G., Munoz M.G., Ortega F., Rubio R.G., *Phys. Rev. E.*, **58**, 2151-2160 (1998)
- ¹⁴ Provencher, S.W. *Comput. Phys. Commun.*, **27**, 213-227 (1982)
- ¹⁵ Provencher, S.W. *Comput. Phys. Commun.*, **27**, 229-242 (1982)
- ¹⁶ Provencher S.W., Vogel R.H., *Numerical Treatment of Inverse Problems in Differential and Integral Equations*, *Birkhauser*, Boston (1983)
- ¹⁷ Delsuc M.A., Malliavin T.E., *Anal. Chem*, **70**, 2146-2148 (1998)
- ¹⁸ Leclerc S., Trausch G., Escanye J.M., Canet D., *J. Chem. Phys.*, **121**, 405-408 (2004)
- ¹⁹ Silver M.S., Joseph R.I., Hoult D.I., *J. Magn. Reson.*, **59**, 347-351 (1984)
- ²⁰ R.Raulet, J.M.Escanyé, F.Humbert, D.Canet, *J. Magn. Reson A*, **119**, 111-114 (1996)
- ²¹ Nestle N., Walaszek B., Nolte M., *J. Magn. Reson.*, **168**, 46-52 (2004)

Conclusion et Perspectives

Le travail présenté dans ce mémoire s'inscrit dans la lignée des recherches engagées depuis 15 ans au laboratoire sur le thème des gradients de champs B_1 . Nous avons montré ici que l'inhomogénéité naturelle du champ radiofréquence, qui est une forme particulière de gradient B_1 et qui est généralement considérée comme une nuisance, peut tout au contraire être exploitée positivement lors d'expériences de spectroscopie ou d'imagerie.

Nous avons tout d'abord vu qu'il est important de tenir compte de cette inhomogénéité dans certaines expériences, notamment lorsqu'un grand nombre d'impulsions radiofréquence est mis en jeu. La conception d'un logiciel de génération et de simulation de séquences impulsionnelles prenant en compte ce phénomène a permis de comprendre le résultat d'une expérience visant à mesurer directement la vitesse de corrélation croisée entre anisotropie de déplacement chimique et interaction dipolaire, résultat différent de celui attendu, précisément du fait de cette inhomogénéité. Nous avons alors tiré parti de cette dernière pour mettre au point une expérience alternative qui s'est avéré donner d'excellents résultats.

En continuant à nous baser sur des simulations du même type, nous avons conçus plusieurs procédures de sélection de tranche basées sur l'inhomogénéité du champ radiofréquence et pouvant être utilisées dans le cadre de la microscopie par gradient de champ radiofréquence. Par ailleurs, ces procédures, couplées à un déplacement précis de l'échantillon, ont été utilisées afin de visualiser l'évolution du spectre RMN d'un échantillon hétérogène le long de l'axe de l'échantillon. Cette méthode a été appliquée dans une expérience visant à caractériser la pénétration d'un mélange de solvants dans un polymère multicouche. L'étape suivante consistera à combiner déplacement vertical et rotation de l'échantillon, cette dernière procédure étant utilisée en routine en imagerie (microscopie) par gradient B_1 . On doit ainsi aboutir à une méthode simple d'imagerie à trois dimensions qui ne nécessiterait qu'un seul gradient (le gradient B_1 produit par une spire) et un dispositif mécanique (déjà existant) permettant rotation et déplacement longitudinal.

Ces procédures de sélection de tranche ont aussi été utilisées afin de mettre au point une nouvelle méthode de mesure de coefficients d'auto-diffusion. Celle-ci consiste en l'inversion sélective d'une tranche de l'échantillon, suivie de l'observation du retour à l'équilibre des spins de cette tranche. On peut ensuite déduire le coefficient de diffusion de ces expériences à l'aide d'expressions simples résultant d'approximations parfaitement justifiées. Il y a généralement une réaction de défiance vis-à-vis de toute nouvelle méthode de mesure. Ainsi, dans une publication récente (Nestle N., *J. Magn. Reson.*, **168**, 46-52, 2004) consécutive à la présentation de ce travail dans une « NMR school », il a été écrit que cette méthode ne devrait

pas être de grande utilité pour la mesure de coefficients de diffusion. Nous récusons une telle assertion en remarquant que ces auteurs utilisaient une tranche de forme gaussienne et non rectangulaire. Notre objectif sera de montrer que, grâce à des tranches plus fines (en faisant appel à une méthodologie basée sur les gradients B_0), il deviendra possible de mesurer de petits coefficients de diffusion et peut être, dans de meilleures conditions, à l'aide de la deuxième approche qui consiste à inverser la totalité de l'aimantation à l'exception de celle appartenant à la tranche sélectionnée. Cette deuxième approche mérite évidemment quelques approfondissements et nécessitera une période complémentaire de mise au point.

Les différentes applications présentées dans ce mémoire montrent bien l'utilité que peut avoir l'inhomogénéité du champ radiofréquence en RMN si elle est maîtrisée par l'utilisateur, notamment au moyen de simulations. On notera notamment qu'elle peut parfois être une intéressante et simple alternative à l'utilisation de gradients de champ statique ou radiofréquence.

UNIVERSITÉ DE NANCY
BIBLIOTHÈQUE DES SCIENCES
Rue du Jardin Botanique - BP 11
54601 VILLERS-LES-NANCY Cédex

Publications se rapportant à la thèse

Simulations of NMR Experiments Employing Static and/or Radio-Frequency Field Gradients. Application to Slice Selection by the Inhomogeneous Radio-Frequency Field of a Standard Coil

D. Canet, S. Leclerc, M. Rocher, F. Guenneau, and D. Grandclaude

Laboratoire de Méthodologie en Résonance Magnétique Nucleaire, Université H. Poincaré, Nancy I, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Received October 26, 2001

Abstract. A general computer program has been developed in order to simulate any nuclear magnetic resonance (NMR) experiment. It includes, in addition to the action of radio-frequency (rf) pulses and of gradients of both magnetic fields (static and rf), the effects of inhomogeneity of the latter. It has been used here for devising a slice selection procedure on the basis of the inhomogeneity of the rf field delivered by a standard coil (e.g., a saddle-shaped coil). Two sequences have been investigated, a DANTE-like pulse train and a very simple one (named S²P for slice selection with 2π pulses), $(2\pi-\tau)_n$, where 2π corresponds to the flip angle of the region to be selected whereas τ has to be chosen according to the relaxation time values; n , the number of cycles, must be sufficiently large, its actual value being uncritical. Simulations show that performances (in terms of selectivity) of both sequences are comparable while experimental verifications favor S²P for its robustness and for the absence of any signal loss.

1 Introduction

Whenever one needs to select part of a sample, as this is for instance the case in conventional nuclear magnetic resonance (NMR) two-dimensional (2-D) imaging (the 2-D image being that of a given slice), one generally resorts to a combination of static field (B_0) gradient (directed perpendicularly to the relevant slice) and of a frequency-selective radio-frequency (rf) pulse [1]. However, B_0 gradients are known to suffer from magnetic susceptibility variations within the object under investigation (because of intrinsic heterogeneities or, more simply, because there is generally an abrupt change of magnetic susceptibility at the edges of the sample) [2]. These effects originate from gradients appearing at interfaces; they are thus proportional to the applied magnetic field and to the difference in magnetic susceptibilities. These gradients are of course superimposed to those used for imaging purposes and can therefore entail distortions or other unwanted

effects (intensity losses, alteration of spatial resolution, etc.). This superimposition of internal gradients with the imaging gradient is of course undesirable during phase- and/or frequency-encoding.

The alternative type of gradients used in NMR, namely, gradients of the rf field (called B_1 gradients), have strengths comparable to those of B_0 gradients. However, because the B_1 field is much weaker (by several orders of magnitude) than the B_0 field, internal B_1 gradients are much weaker than those applied externally. This is one of the advantages of the B_1 gradients in addition to others which include short rise and fall times, the absence of eddy currents, etc. [3]. Inconveniences of these gradients are of course the difficulty to create very large gradients and to achieve encoding in the three spatial directions.

The goal of this paper is to present a general simulation method so as to be able to discuss various procedures on the basis of B_1 gradients (or rather B_1 inhomogeneity of the standard coil used in the NMR probe for detection and for generating pulses of an rf field supposedly homogeneous). In fact, the rf field is never perfectly homogeneous and can be made purposely inhomogeneous in such a way that it should become feasible to select a zone corresponding to a given value of the rf field. The idea is not new and essentially two types of approach have been proposed: DANTE-like [4] pulse trains [5–7] or composite pulses [8–11]. In this work, we shall focus on a DANTE-like sequence which has been used in this laboratory for some time and on a third approach which makes use of the repetition of a simple figure including an rf pulse and an evolution interval. To the best of our knowledge, such an approach has been attempted only once [12]. Finally, it should be mentioned that, although the methods which are described below have been developed for B_1 -gradient imaging [13] (where the single turn coil which delivers the main gradient is perpendicular to the standard coil), they should be of general applicability in any situation requiring the selection of a slice perpendicular to the coil axis as, for instance, in solid-state NMR [12, 14].

2 Simulations

Several computer programs have been developed for simulating the evolution of spin systems under the application of B_0 gradients [15–17]. However, they do not take into account the intrinsic inhomogeneity of magnetic fields, which is needed in the present study. The only work [18] which treats this problem is directed toward specific applications related to the NMR-MOUSE [19] and does not involve B_0 or B_1 gradients which are essential here.

In the present situation where we try to devise a proper method without proceeding experimentally by trial and error, it is indeed advantageous to simulate the effects arising from the inhomogeneity of an rf field (having in mind that those effects should eventually lead to a slice-selection procedure). To this end, we have written a computer program which calculates the NMR response from the characteristics of the pulse sequence and from the profile of the rf field

along the axis of the corresponding coil. Actually, this software is very general, its description is purposely limited here to the behavior of a one-spin system (e.g., the water protons).

The pulse sequence can include:

1. Pulses of perfectly homogeneous rf field (hardly relevant in this study), characterized by their flip angle and phase (or phase cycle).
2. Pulses of the inhomogeneous rf field above mentioned (which will be essentially used here), characterized by the flip angle at the coil center (assumed to be maximum) and its phase (or phase cycle).
3. Evolution intervals with precession due either to chemical shift (in fact, at a frequency corresponding to the difference between those of the signal and of the carrier; it will be denoted ν' in the following) or to B_0 inhomogeneity, the latter being characterized by an extra line broadening.
4. Pulses of B_0 gradients characterized by the maximum precession angle (within the sample). Precession due to chemical shift is superimposed to the precession arising from the gradient and the calculation of its effects requires obviously the pulse duration.
5. The phase of the acquisition, which will be useful in the case of phase cycling.

Moreover, the computer program can account for relaxation phenomena which proceed here only from the two relaxation times T_1 and T_2 whose values must therefore be entered.

B_1 inhomogeneity can be specified in two ways: by a series of number corresponding to B_1 values from the bottom to the top of the sample (measured experimentally), or by a Gaussian curve supposed to represent the B_1 evolution along the coil axis.

Homogeneous rf pulses amount to simple rotations of magnetization components around the appropriate axis of the rotating frame. For instance, in the case of a pulse of a flip angle α around the x -axis of the rotating frame (phase: 0), magnetization components (M^+ denotes magnetization after the pulse and M^- before the pulse) transform as:

$$\begin{aligned} M_x^+ &= M_x^-, \\ M_y^+ &= M_y^- \cos(\alpha) + M_z^- \sin(\alpha), \\ M_z^+ &= -M_y^- \sin(\alpha) + M_z^- \cos(\alpha). \end{aligned} \quad (1)$$

In the case of inhomogeneous rf pulses, the sample is decomposed into elementary slices, the flip angle being supposed perfectly determined for each of them and obtained from the B_1 profile (in practice, between 100 and 500 slices are defined). In fact, equations similar to Eq. (1) are used with a specific angle α (denoted by α_{slice}) which is calculated for each elementary slice:

$$\alpha_{\text{slice}} = \frac{(B_1)_{\text{slice}}}{(B_1)_{\text{max}}} \alpha_{\text{max}}. \quad (2)$$

$(B_1)_{\text{slice}}$ is extracted from the list of B_1 values and $(B_1)_{\text{max}}$ is the maximum value in this list. α_{max} is one of the inputs and corresponds generally to the flip angle at the coil center. The result for each slice is stored in an array so that it can be used as an initial state for the next event.

Of course, precession (due to chemical shift or to B_0 inhomogeneity) is again equivalent to a rotation but, this time, around the z -axis. Magnetization components at the end of the precession interval M^+ can be expressed as a function of magnetization components at the beginning of the interval M^- . This is actually performed elementary slice by elementary slice to account for B_0 inhomogeneity. For speeding up calculations, these elementary slices can be made identical to those defined above for calculating B_1 inhomogeneity effects. However, for avoiding any spurious refocusing [20], it may be advisable to define two series of elementary slices. Let m_i^+ and m_i^- be the corresponding magnetizations for the i -th elementary slice. One has:

$$\begin{aligned} m_{xi}^+ &= \left[\cos 2\pi \left(\nu' + \frac{wi}{n} - \frac{w}{2} \right) t \right] m_{xi}^- + \left[\sin 2\pi \left(\nu' + \frac{wi}{n} - \frac{w}{2} \right) t \right] m_{yi}^-, \\ m_{yi}^+ &= - \left[\sin 2\pi \left(\nu' + \frac{wi}{n} - \frac{w}{2} \right) t \right] m_{xi}^- + \left[\cos 2\pi \left(\nu' + \frac{wi}{n} - \frac{w}{2} \right) t \right] m_{yi}^-, \\ m_{zi}^+ &= m_{zi}^-, \end{aligned} \quad (3)$$

where ν' is the precession frequency in the rotating frame, n is the number of elementary slices, w is the extra line width (at half height) due to B_0 inhomogeneity and is used for evaluating the relevant effects (the corresponding frequency range has been assumed to be twice this extra line width and therefore to be represented by the interval $[-w, +w]$).

The effect of B_0 gradient pulses is calculated in a similar way with generally a shorter value for the precession interval (in fact, the pulse duration is used only for evaluating the precession due to chemical shift). With m_i^+ and m_i^- the magnetization for each slice as defined above, one has:

$$\begin{aligned} m_{xi}^+ &= \left[\cos 2\pi \left(\nu' \tau + \frac{\beta i}{n} - \frac{\beta}{2} \right) \right] m_{xi}^- + \left[\sin 2\pi \left(\nu' \tau + \frac{\beta i}{n} - \frac{\beta}{2} \right) \right] m_{yi}^-, \\ m_{yi}^+ &= - \left[\sin 2\pi \left(\nu' \tau + \frac{\beta i}{n} - \frac{\beta}{2} \right) \right] m_{xi}^- + \left[\cos 2\pi \left(\nu' \tau + \frac{\beta i}{n} - \frac{\beta}{2} \right) \right] m_{yi}^-, \\ m_{zi}^+ &= m_{zi}^-, \end{aligned} \quad (4)$$

where τ is the pulse duration and $[-\beta/2, +\beta/2]$ the angular range for the precession due to the gradient pulse.

Relaxation effects are still to be inserted; they are classically accounted for according to the Bloch equations, as we are supposedly dealing with systems which do not involve any cross-relaxation.

At the outcome, we have at hand the three magnetization components for each of the elementary slices in each of the series above defined. Possibly, a summation over one series can be performed yielding exclusively the effect of a given type of inhomogeneity (or of gradient). For instance, in order to assess slice selection by B_1 inhomogeneity, the effects of B_0 inhomogeneity must be averaged over the whole sample. These data are stored in appropriate files for further use with other software (Excel, for instance) or displayed within this software. In particular, it will be useful here to visualize magnetization profiles along one spatial direction (which, in the present context, will be the direction along which B_1 is inhomogeneous). As, in most situations, the receiver coil is the coil which is used for slice selection (and which thus possesses a strong inhomogeneity), one must also account for receptivity which, by virtue of the reciprocity principle, follows B_1 variations. Finally, if necessary, the total magnetization can be obtained by summing the contribution of all slices, taking possibly into account the coil receptivity.

This simulation software has been used for confirming the performances of a procedure which has been used for a long time in this laboratory (DANTE-like sequence), and for evaluating an even simpler procedure and also for optimizing its parameters. This is detailed in the next two subsections along with basic experimental results.

2.1 A DANTE-Like Sequence for Slice Selection

The idea is to take the magnetization of the considered slice (located at the coil center) from the z -axis to the y -axis of the rotating frame by using a train of

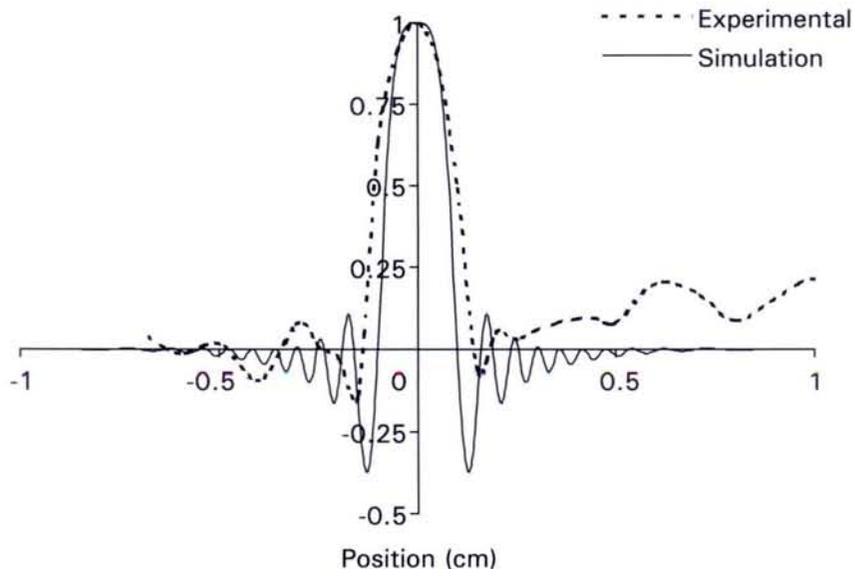


Fig. 1. Comparison of experimental and simulated profiles corresponding to a slice selection obtained with the DANTE-like sequence for $n = 10$. The horizontal scale corresponds to the axis of the rf coil, the origin coinciding with the coil center. The right part of the experimental trace involves an unwanted signal due to imperfections of the experimental device.

pulses of small flip angle. This method is widely used for spectral selectivity and is known under the acronym of DANTE [4]. For spatial (slice) selection, it can be adapted in the following way:

$$[(\alpha)_x(2\pi)_y]_n \quad \text{with } n\alpha = \pi/2. \quad (5)$$

$(\alpha)_x$ and $(2\pi)_y$ refers to flip angles undergone by magnetization at the coil center. Of course for other regions, the flip angles are smaller in a such way that the $(\alpha)_x$ pulses have a cumulative effect only for magnetization at the coil center and take gradually this magnetization toward the y -axis. Magnetizations for other regions lie somewhere in the xz -plane and can be eliminated by phase cycling. Simulations have been performed with the B_1 profile existing for most experimental situations considered here (see experimental section). The result is shown in Fig. 1. The agreement of the simulation profile with the experimental one is seen to be very satisfactory except for the smaller side-lobes which could not be detected due to the fact that they tend to cancel each other (because the distance between two consecutive lobes is probably of the order of the spatial resolution).

2.2 The Simplest Slice Selection Procedure (S^2P for Slice Selection with 2π Pulses)

We can now consider the following sequence which is probably the simplest we can think of in order to select a slice around the coil center:

$$[(2\pi)_x - \tau]_n. \quad (6)$$

As before, $(2\pi)_x$ refers, in fact, to the flip angle at the coil center, meaning that magnetization at other locations are subjected to a flip angle smaller than 2π , thus yielding transverse components during the time τ which may be destroyed by transverse relaxation and/or B_0 inhomogeneity. Repeating n times the building block $2\pi - \tau$ should lead to the suppression of this latter magnetization. By contrast, magnetization at the coil center is totally brought back to the z -axis and therefore is not affected by any loss (relaxation or B_0 inhomogeneity). τ should not be too long in order to prevent too much reconstruction by longitudinal relaxation. In any case, slice selection should improve in a certain extent with the numbers of cycle n . As usual, we have compared in Fig. 2 experimental and simulated profiles for the following parameters: $T_1 = T_2 = 3$ s, $T_2^* = 0.05$ s, which are typical for a sample filled with water. Globally, the two traces are quite consistent except, again, for the side-lobes. Various simulations have been performed showing first that the effects of a short natural T_2 are almost identical to those obtained with B_0 inhomogeneity (T_2^*), meaning that no (or negligible) re-focusing occurs as it would be the case with a train of π pulses. In order to attain a good selection, τ must be set to a small value adapted to the relaxation

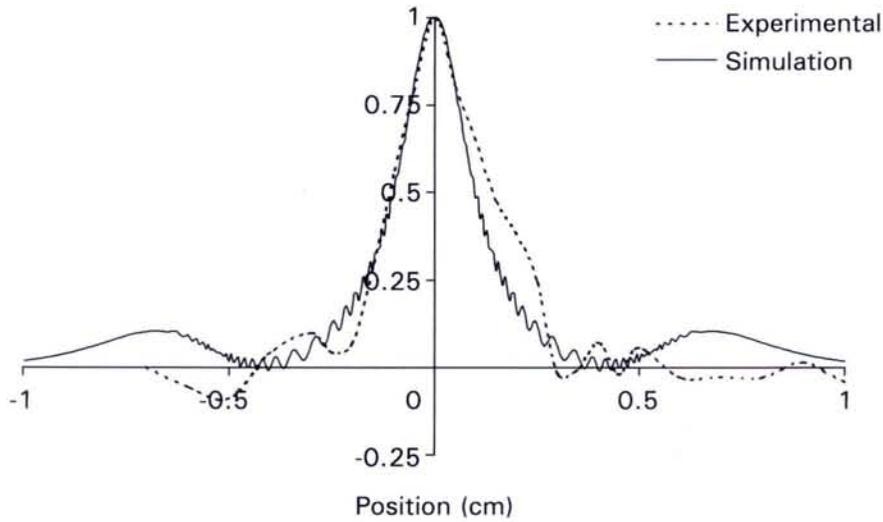


Fig. 2. Comparison of experimental and simulated profiles corresponding to a slice selection obtained with the S²P sequence for $\tau = 0.1$ s, $n = 100$ ($T_1 = T_2 = 3$ s, $T_2^* = 0.05$ s). The shoulder at the right part of the experimental trace is again due to the same type of imperfections as those mentioned in Fig. 1 (results of Figs. 1 and 2 have been obtained with different test samples).

times, as shown by numerous simulations performed with various sets of relaxation times. It turns out that side lobes exist (as in the DANTE-like sequence); however, they drop considerably and even almost disappear when the number of cycles n is increased (see the simulations in Fig. 3). Moreover, this parameter beyond a sufficient value is by no way critical. Now, one may wonder why S²P works and whether transverse relaxation (natural or effective) plays the dominant role as believed intuitively. In fact, it suffices to consider regions where the flip angle is π (2π for the slice of interest) to be perfectly convinced that T_1 is as well important. Recovery of longitudinal magnetization is governed by

$$m_z(t) = m_0 + [m_z(0) - m_0] \exp(-t/T_1), \quad (7)$$

where m_0 is the equilibrium magnetization of the considered region and $m_z(0)$ the longitudinal magnetization at the beginning of the evolution period. T_1 will be active proportionally to the difference $m_z(0) - m_0$. This means that the effect of T_1 is smaller when longitudinal magnetization is positive. Since for a π flip angle, longitudinal magnetization alternates between positive and negative values, it will finally tend to zero because, when it is negative, the second term in Eq. (7) pushes it toward zero more effectively than it pushes it toward its equilibrium value whenever longitudinal magnetization is positive. This brief discussion shows that a subtle interplay occurs between T_1 and T_2 effects and that, in practice, simulations will be necessary for determining the optimal values of τ and n in the S²P sequence. Simulations have also shown that transverse magnetization is still present by the end of the pulse train. Elimination of these transverse components is easily achieved by phase cycling or, better, by a B_0 gradient pulse.

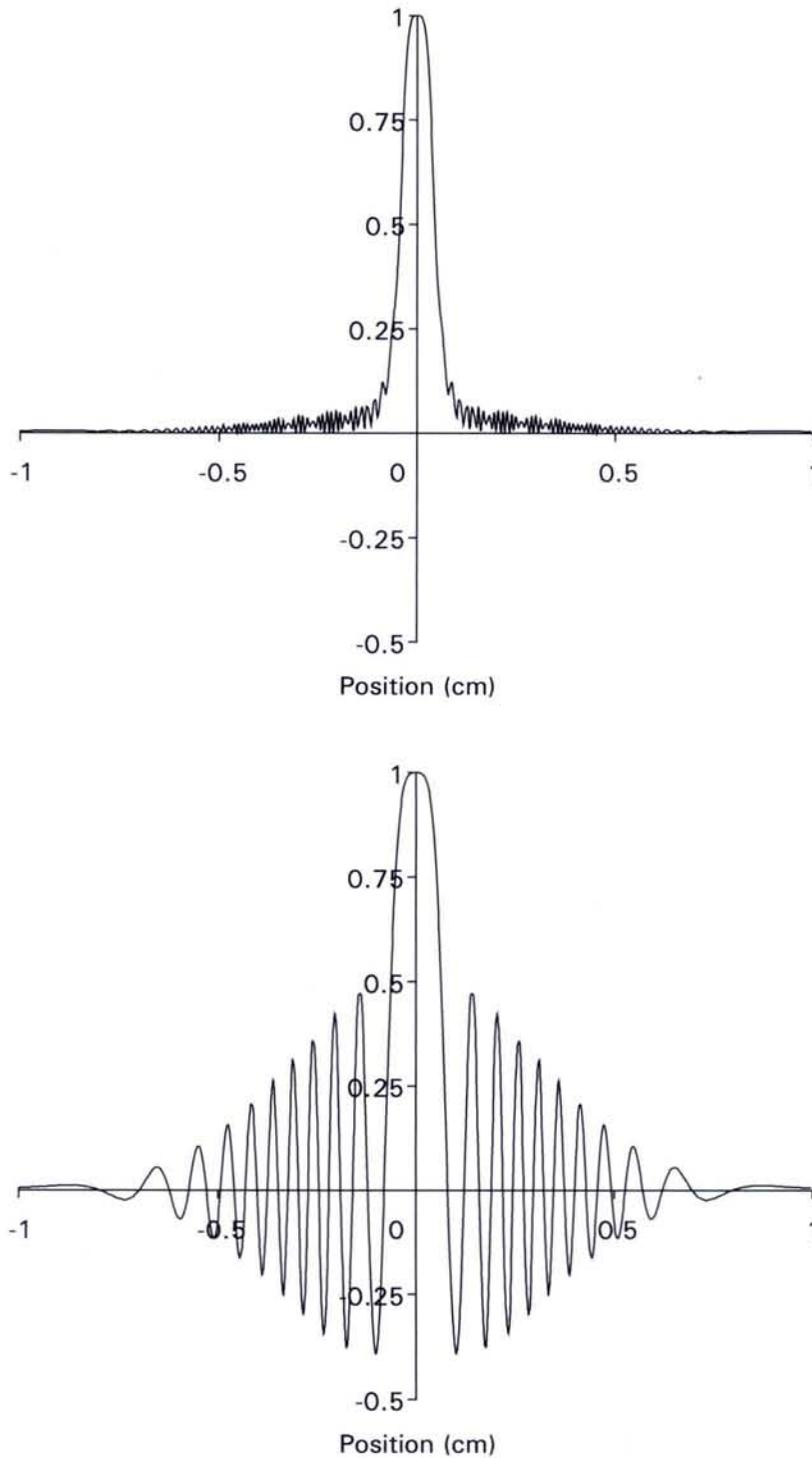


Fig. 3. Simulated profiles corresponding to the S²P sequence ($T_1 = T_2 = 3$ s, $T_2^* = 0.5$ s, $\tau = 0.2$ s) for $n = 10$ (top) and $n = 50$ (bottom).

3 Additional Experimental Results

All experiments have been performed with a home-made 200 MHz spectrometer equipped with a wide-bore Oxford magnet. A probe designed for B_1 gradient

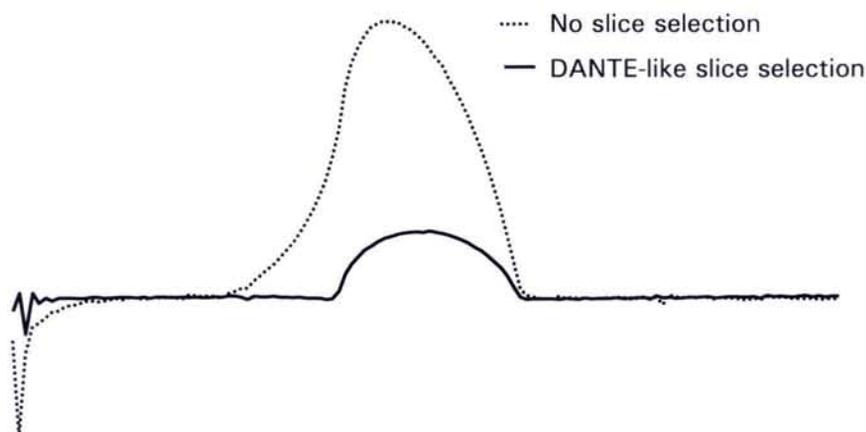


Fig. 4. One-dimensional images of an NMR tube with and without slice selection.

imaging has been used [13]. It consists of a two-turn coil which generates the imaging gradient (around 15 G/cm) and of a saddle shaped coil (orthogonal to the latter, devoted to signal detection and to slice selection) with a diameter and height of 8 mm. The proton NMR signal of water in sample tubes of 3 mm outer diameter have been measured throughout. Rapid imaging (acquisition between short pulses of B_1 gradient) [21] yields 1-D (and in-plane) images which corresponds to a projection perpendicular to the gradient direction. Because other gradient directions are not available, the sample is rotated step by step leading to a new projection at each step. From a whole set of projections, a 2-D image can be reconstructed by an algorithm related to the filtered-back-projection method.

The 1-D image of a tube filled with water is shown in Fig. 4 without and with slice selection; in that case, it can be seen that the expected semicircular aspect is obtained only when applying slice-selection procedures. The actual experimental device for obtaining the selection profile along the z -direction (see, for instance, Figs. 1 and 2) is a Shigemitsu tube (Symmetrical microtube matched

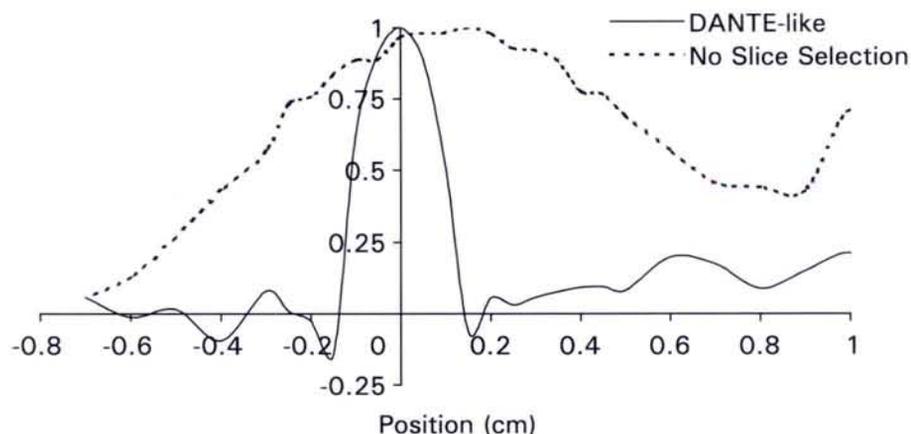


Fig. 5. Comparison of profiles with and without slice selection. The latter actually provides the B_1 profile along the z -direction (saddle coil axis).

with D₂O, SHIGEMI Co. Ltd, Tokyo) involving a piston whose magnetic susceptibility is identical to the one of water and which is used to limit a water layer at a desired thickness (here less than 1 mm); the water layer is moved along the *z*-axis prior to each new experiment. Unfortunately, unavoidable residual water between the piston and the tube wall produces some artifacts (imperfections mentioned in the legends of the figures). The usefulness of slice selection is further illustrated by the two *z*-profiles (with and without slice selection) shown in Fig. 5.

4 Conclusion

We have shown that slice selection can be achieved by resorting to the inhomogeneity of the rf field delivered by a standard NMR coil. Among the various possibilities, it turns out that the novel (and very simple) methodology presented here (the S²P sequence) is especially appealing. It is quite robust since it just requires the length of the 2π pulse at the coil center, parameter which appears, for this sequence, much less critical than in the case of the DANTE-like sequence. Concerning selectivity itself, performances are quite comparable although the profile shapes are a little different: triangular for S²P, more rectangular for the DANTE-like sequence (Fig. 6). However a decisive advantage of S²P lies in its very favorable sensitivity, as compared with the DANTE-like sequence (contrary to what is seen in Fig. 6, where the two profiles were normalized with respect to each other). The latter undergoes a considerable signal loss (by at least a factor 3) probably by relaxation and/or by experimental artifacts. Finally, we present in Fig. 7 an illustrative, though preliminary, example of the efficiency of slice selection as achieved by the S²P method. It must be mentioned that such results

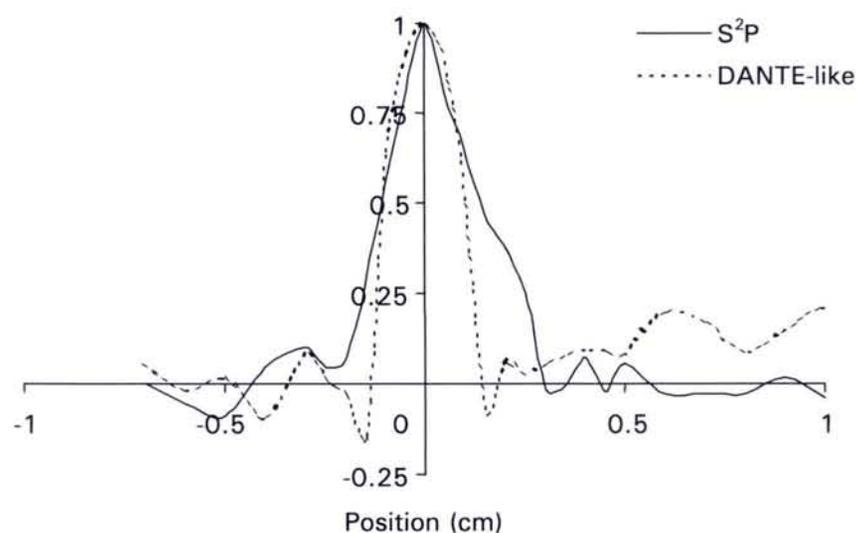


Fig. 6. Comparison of experimental profiles obtained with S²P and DANTE-like sequences (extracted from Fig. 1 and 2). Only the left part is meaningful, imperfections of the experimental device affecting the right part.

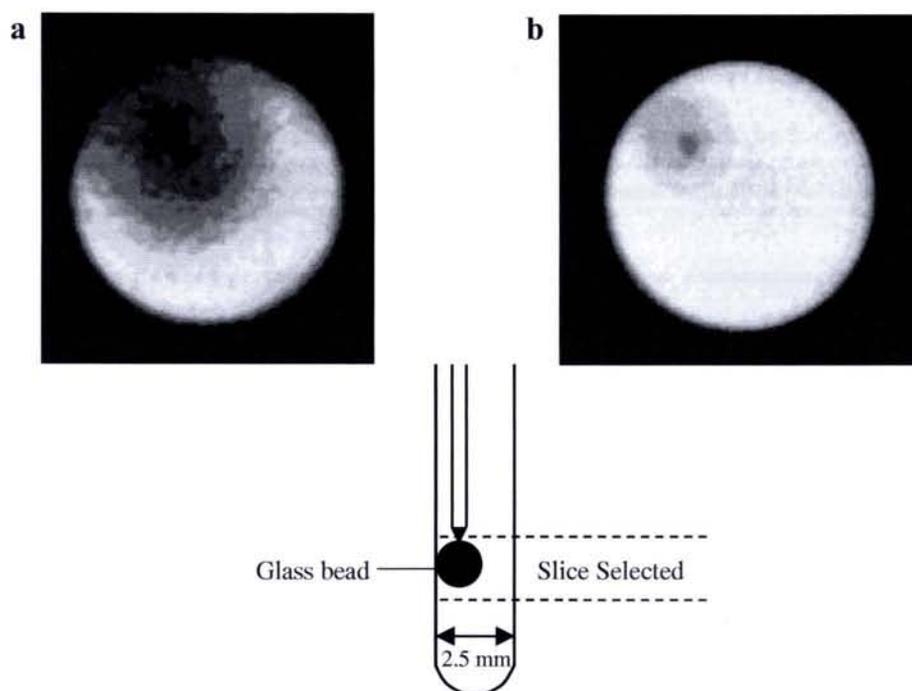


Fig. 7. Two-dimensional images of the object (filled with water) shown at the middle of the figure (3 mm o.d. sample tube). **a** With slice selection, where the glass bead appears. The shape of this dark zone as well as its non-uniformity is due to the fact that a slight amount of water is selected above and under the bead. **b** Without slice selection, where water above and under the glass bead contributes to suppress the dark zone corresponding to the glass bead. The small residual dark zone corresponds to the junction between the capillary and the bead.

do not require particular efforts and should be obtained in the future on a routine basis. Of course, the performances of the slice selection procedures presented in this paper do not compare, at the present time, with those on the basis of B_0 gradient methodology. However their merit arises from two features: they do not require any special equipment, and they are free from the inherent disadvantages of B_0 gradients, in terms of magnetic susceptibility differences within the object under investigation. Moreover, slice selection using the S²P method should be improvable. Two approaches could be considered: a decrease of the coil height to further reduce the slice thickness, and some modulation of the pulse train to obtain a more rectangular shape. For both, the simulation software described in this paper should be especially useful and avoid repetitive and tedious experiments on the basis of trial and error.

References

1. Callaghan P.T.: Principles of Magnetic Resonance. Oxford: Clarendon Press 1991.
2. Blümich B.: NMR Imaging of Materials. Oxford: Clarendon Press 2000.
3. Canet D.: Prog. NMR Spectrosc. **30**, 101 (1997)
4. Morris G., Freeman R.: J. Magn. Reson. **29**, 422 (1978)
5. Karczmar G.S., Lawry T.J., Weiner M.W., Matson G.B.: J. Magn. Reson. **76**, 41 (1988)
6. Maffei P., Elbayed K., Brondeau J., Canet D.: J. Magn. Reson. **95**, 392 (1992)

7. Kaczynski J., Dodd N.J.F., Wood B.: *J. Magn. Reson.* **100**, 453 (1992)
8. Shaka A.J., Freeman R.: *J. Magn. Reson.* **59**, 169 (1984)
9. Tycko R., Pines A.: *J. Magn. Reson.* **60**, 156 (1984)
10. Scheffler K.: *J. Magn. Reson. B* **109**, 175 (1995)
11. Kemp-Harper R., Styles P., Wimperis S.: *J. Magn. Reson. A* **123**, 230 (1996)
12. Charmont P.: Ph. D. Thesis, Ecole Normale Supérieure de Lyon, Lyon, France, 2000.
13. Boudot D., Montigny F., Elbayed K., Mutzenhardt P., Diter B., Brondeau J., Canet D.: *J. Magn. Reson.* **92**, 605 (1991)
14. Charmont P., Lesage A., Steuernagel S., Engelke F., Emsley L.: *J. Magn. Reson.* **145**, 334 (2000)
15. Jerschow A., Muller N.: *J. Magn. Reson.* **134**, 17 (1998)
16. Meresi G.H., Cuperlovic M., Palke W.E., Gerig J.T.: *J. Magn. Reson.* **137**, 186 (1999)
17. Nicholas P., Fushman D., Ruchinsky V., Cowburn D.: *J. Magn. Reson.* **145**, 262 (2000)
18. Balibanu F., Hailu K., Eymael R., Demco D.E., Blümich B.: *J. Magn. Reson.* **145**, 246 (2000)
19. Eidmann G., Salvesberg R., Blümer P., Blümich B.: *J. Magn. Reson.* **122**, 104 (1996)
20. Ardelean I., Scharfenecker A., Kimmich R.: *J. Magn. Reson.* **144**, 45 (2000)
21. Boudot D., Canet D., Brondeau J.: *J. Magn. Reson.* **87**, 385 (1990)

Authors' address: Daniel Canet, Laboratoire de Méthodologie RMN, Université H. Poincaré, Nancy I, B.P. 239, 54506 Vandoeuvre-lès-Nancy (Cedex), France

Simulation of radio-frequency field inhomogeneity effects: application to pulse trains aimed at the determination of CSA–dipolar interference terms

Sébastien Leclerc, Sabine Bouguet-Bonnet, Pierre Mutzenhardt, Jean Brondeau and Daniel Canet*

Laboratoire de Méthodologie RMN, Université Henri Poincaré, Nancy 1, Faculté des Sciences, BP 239, 54506 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Received 9 April 2003; Revised 16 June 2003; Accepted 17 June 2003

The cross-correlation relaxation rate constant between dipolar interaction and chemical shift anisotropy (interference term) is of considerable interest for structural and dynamical determinations. The present study focuses on methods related to its impact on longitudinal nuclear relaxation, and especially to a procedure based on the applications of a train of π pulses applied to both nuclei involved in such a process (Levitt MH, Di Bari L. *Bull. Magn. Reson.* 1994; 16: 94–114). The resulting steady state leads, in principle, to a straightforward determination of the relevant interference term. Simulations taking into account inhomogeneity of the radio-frequency (RF) field show that artifacts are responsible for instabilities which in practice preclude such a determination. An alternative method making use of a very limited number of RF pulses, combined with an appropriate filter, proves to be rather robust in view of achieving a proper measurement of the required interference term. Copyright © 2003 John Wiley & Sons, Ltd.

KEYWORDS: NMR; ^1H NMR; ^{13}C NMR; relaxation; cross-correlation; simulation; radio-frequency inhomogeneity

INTRODUCTION

Besides the classical nuclear relaxation rate constants (longitudinal, R_1 , and transverse, R_2), cross-relaxation rate constants (depending solely on the dipolar interaction between two nuclei denoted for instance by H and C in such a way that we can use the notation σ_{CH} for the corresponding cross-relaxation rate constant), there exists a variety of other relaxation rate constants called cross-correlation rates (or, alternatively, interference terms) that involve two different relaxation mechanisms (hence the alternative terminology). These quantities have proved to be of considerable interest due to the nature of the information they hold.¹ For instance, we shall be interested in this paper in cross-correlation between the dipolar interaction CH and the so-called chemical shift anisotropy (CSA) that arises from a shielding tensor (say at nucleus C) having non-identical diagonal elements. The corresponding cross-correlation rate, denoted in the following by $\sigma_{\text{CSA(C),d(CH)}}$, thus involves, in addition to a dynamic part, information about the dipolar interaction (in $1/r_{\text{CH}}^3$, r being the internuclear distance) and also about the shielding tensor (usually expressed as $\Delta\sigma_{\text{C}}$, which is the difference between parallel and perpendicular components of the shielding tensor supposed to be of axial symmetry), which ultimately depends on the relative orientation of the CSA and dipolar tensors. From such interference terms, it

is indeed possible to determine the characteristics of shielding tensors in the liquid state.² The influence of CSA–dipolar interference terms on NMR experiments is well understood.³ In particular, as far as transverse relaxation⁴ is concerned, and provided that the two nuclei involved are J coupled, this phenomenon manifests itself by a differential broadening of the two lines in the corresponding doublet. This is the basis of transverse interference term measurements, especially for the amide ^{15}N – ^1H pair in proteins,^{5–8} and also of the TROSY experiment,⁹ which selects the sharpest line of the ^{15}N – ^1H doublet (its width being governed by the difference of two relaxation contributions), thus making feasible the NMR investigation of larger proteins. The longitudinal counterpart, although often considered^{10–14} in the past, is not so easily accessible and is less frequently used for dynamical studies in proteins.⁷ The subject of this paper is precisely the determination of heteronuclear longitudinal CSA–dipolar cross-correlation rates, in particular with regard to an appealing method published some time ago by Levitt and Di Bari.¹⁵ This method rests on the application of π pulse trains that lead to a steady state depending on the interference term considered. After some theoretical developments confirming the validity of the method, it will be shown by appropriate simulations that, unfortunately, pulse imperfections have a deleterious effect on experimental results. It is then concluded that transient experiments, because they require a limited number of radio-frequency (RF) pulses, are to be preferred and, we shall propose such an experiment that is based on a gradient filter and yields directly the CSA–dipolar cross-correlation rate.

*Correspondence to: Daniel Canet, Laboratoire de Méthodologie RMN, Université Henri Poincaré, Nancy 1, Faculté des Sciences, BP 239, 54506 Vandoeuvre-lès-Nancy, France.
E-mail: Daniel.Canet@rmn.uhp-nancy.fr

THEORY

Consider a $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ two spin $\frac{1}{2}$ system; its longitudinal magnetization modes are governed by the extended Solomon equations:¹⁶

$$\frac{dI_z^{\text{H}}}{dt} = -R_1^{\text{H}}(I_z^{\text{H}} - I_{\text{eq}}^{\text{H}}) - \sigma_{\text{CH}}(I_z^{\text{C}} - I_{\text{eq}}^{\text{C}}) - \sigma_{\text{CSA}(\text{H}),\text{d}}(2I_z^{\text{H}}I_z^{\text{C}}) \quad (1)$$

$$\frac{dI_z^{\text{C}}}{dt} = -R_1^{\text{C}}(I_z^{\text{C}} - I_{\text{eq}}^{\text{C}}) - \sigma_{\text{CH}}(I_z^{\text{H}} - I_{\text{eq}}^{\text{H}}) - \sigma_{\text{CSA}(\text{C}),\text{d}}(2I_z^{\text{H}}I_z^{\text{C}}) \quad (2)$$

$$\frac{d(2I_z^{\text{H}}I_z^{\text{C}})}{dt} = -R_1^{\text{HC}}(2I_z^{\text{H}}I_z^{\text{C}}) - \sigma_{\text{CSA}(\text{H}),\text{d}}(I_z^{\text{H}} - I_{\text{eq}}^{\text{H}}) - \sigma_{\text{CSA}(\text{C}),\text{d}}(I_z^{\text{C}} - I_{\text{eq}}^{\text{C}}) \quad (3)$$

where I_z^{H} and I_z^{C} are respectively the proton and carbon longitudinal magnetization and $2I_z^{\text{H}}I_z^{\text{C}}$ is the so-called longitudinal order, zero at equilibrium, and which can be created by relaxation or by manipulation of antiphase transverse magnetization. As indicated above, R_1 refers to specific relaxation rate constants, σ_{CH} is the cross-relaxation rate constant and $\sigma_{\text{CSA},\text{d}}$ is the cross-correlation rate we are interested in. Because $\sigma_{\text{CSA}(\text{H}),\text{d}}$ is generally negligibly small, it can be dropped from Eqn (1), whereas Eqn (3) simplifies as:

$$\frac{d(2I_z^{\text{H}}I_z^{\text{C}})}{dt} = -R_1^{\text{HC}}(2I_z^{\text{H}}I_z^{\text{C}}) - \sigma_{\text{CSA}(\text{C}),\text{d}}(I_z^{\text{C}} - I_{\text{eq}}^{\text{C}}) \quad (4)$$

Suppose that we have at hand a procedure capable of maintaining I_z^{C} at zero without affecting the evolution of the longitudinal order $2I_z^{\text{H}}I_z^{\text{C}}$. Eqn (4) becomes

$$\frac{d(2I_z^{\text{H}}I_z^{\text{C}})}{dt} = -R_1^{\text{HC}}(2I_z^{\text{H}}I_z^{\text{C}}) + \sigma_{\text{CSA}(\text{C}),\text{d}}I_{\text{eq}}^{\text{C}} \quad (5)$$

At long times, a steady state is reached:

$$(2I_z^{\text{H}}I_z^{\text{C}})_{\text{ss}} = \frac{\sigma_{\text{CSA}(\text{C}),\text{d}}}{R_1^{\text{HC}}}I_{\text{eq}}^{\text{C}} \quad (6)$$

This result is consistent with the findings of Levitt and Di Bari¹⁵ within the Homogeneous Master Equation (HME) approach; the experimental procedure that they proposed for achieving this goal consists of a train of π pulses applied simultaneously to proton and ^{13}C . The steady state can be characterized by taking into account the three (extended) Solomon equations. It will be assumed that the inter-pulse intervals τ are short enough (with respect to relaxation times) so that the relevant differential equations can be solved by means of a first-order expansion, i.e. (G standing for I_z^{H} , I_z^{C} or $2I_z^{\text{H}}I_z^{\text{C}}$)

$$G(\tau) = G(0) + \left(\frac{dG}{dt}\right)_{t=0} \tau \quad (7)$$

The steady-state condition can be written as

$$G_{\text{ss}} = G(0) = \Gamma(G(\tau)) \quad (8)$$

where Γ denotes the action of the π pulses on the quantity considered, i.e. $\Gamma(I_z^{\text{H}}) = -I_z^{\text{H}}$, $\Gamma(I_z^{\text{C}}) = -I_z^{\text{C}}$, $\Gamma(2I_z^{\text{H}}I_z^{\text{C}}) = 2I_z^{\text{H}}I_z^{\text{C}}$. It can be noticed that $\Gamma(G(\tau))$ can be expressed according to

the steady-state value of the three quantities involved in this problem. It is then possible to establish an equation, such as Eqn (8), for these three quantities and to arrive at a set of three equations yielding their steady-state values. We can write (with $\sigma \equiv \sigma_{\text{CH}}$, $\sigma' \equiv \sigma_{\text{CSA}(\text{C}),\text{d}}$ and with the simplified notations $Z_1 = (I_z^{\text{H}})_{\text{ss}}/I_{\text{eq}}^{\text{C}}$, $Z_2 = (I_z^{\text{C}})_{\text{ss}}/I_{\text{eq}}^{\text{C}}$, $Z_3 = (2I_z^{\text{H}}I_z^{\text{C}})_{\text{ss}}/I_{\text{eq}}^{\text{C}}$):

$$\begin{aligned} Z_1 &= -Z_1 + R_1^{\text{H}}\tau(Z_1 + 4) + \sigma\tau(Z_2 + 1) \\ Z_2 &= -Z_2 + R_1^{\text{C}}\tau(Z_2 + 1) + \sigma\tau(Z_1 + 4) - \sigma'\tau Z_3 \\ Z_3 &= Z_3 - R_1^{\text{HC}}\tau Z_3 + \sigma'\tau(Z_2 + 1) \end{aligned} \quad (9)$$

Solving this system of three linear equations leads to

$$\begin{aligned} \frac{(I_z^{\text{H}})_{\text{ss}}}{I_{\text{eq}}^{\text{C}}} &= \left(\frac{4R_1^{\text{H}} + \sigma}{2 - R_1^{\text{H}}\tau}\right)\tau + \left(\frac{\sigma\tau}{2 - R_1^{\text{H}}\tau}\right)\frac{(I_z^{\text{C}})_{\text{ss}}}{I_{\text{eq}}^{\text{C}}} \\ \frac{(I_z^{\text{C}})_{\text{ss}}}{I_{\text{eq}}^{\text{C}}} &= \frac{(R_1^{\text{C}} + 4\sigma)\tau - \frac{\sigma^2}{R_1^{\text{HC}}}\tau + \frac{4R_1^{\text{H}} + \sigma}{2 - R_1^{\text{H}}\tau}\sigma\tau^2}{2 - R_1^{\text{C}}\tau - \frac{\sigma^2}{R_1^{\text{HC}}}\tau - \frac{\sigma^2}{2 - R_1^{\text{H}}\tau}\tau^2} \quad (10) \\ \frac{(2I_z^{\text{H}}I_z^{\text{C}})_{\text{ss}}}{I_{\text{eq}}^{\text{C}}} &= \sigma'R_1^{\text{HC}} + \frac{\sigma'}{R_1^{\text{HC}}}\frac{(I_z^{\text{C}})_{\text{ss}}}{I_{\text{eq}}^{\text{C}}} \end{aligned}$$

It is interesting to go back to the third equation in Eqn (9) and to notice that Z_2 is negligible (this can be understood from the fact that carbon magnetization is almost entirely saturated, and could be confirmed by a numerical evaluation of the second equation in Eqn (10)). We thus obtain

$$Z_3 = \frac{\sigma'}{R_1^{\text{HC}}}(1 + Z_2) \approx \frac{\sigma'}{R_1^{\text{HC}}} \quad (11)$$

This result is entirely analogous to Eqn (6) and indicates the possibility of determining $\sigma_{\text{CSA}(\text{C}),\text{d}}$ from the measurement of the longitudinal spin order, which is better achieved with proton detection so as to take advantage of the highest possible sensitivity. In principle, due to the zeroing of proton longitudinal magnetization (through the π pulse train), the main signals arising from protons bonded to ^{12}C should be absent. This should allow for the easy observation of an antiphase doublet (occurring at the position of ^{13}C satellites in the proton spectrum) that would result from the application of a $\pi/2$ proton read pulse (this pulse converts the longitudinal spin order $2I_z^{\text{H}}I_z^{\text{C}}$ into $2I_y^{\text{H}}I_z^{\text{C}}$). Moreover, π pulse imperfections should not be cumulative as far as the detection of Z_3 is concerned. They just result in a slight modification in Z_3 values in the right-hand side of the third equation in Eqn. (9) and tend to slightly lower the result given by Eqn (11). It turns out that this intuitive view is incomplete and that *refocusing of transverse magnetization* will severely alter the final result. This can be assessed by simulations, the principle of which is detailed in the next section.

SIMULATIONS OF PULSE SEQUENCES TAKING INTO ACCOUNT RF FIELD INHOMOGENEITY

The principle of such simulations has been published previously¹⁷ for the case of a single spin. The RF field

B_1 variation along the sample tube axis is assumed to be the main cause of inhomogeneity. This corresponds to an experimental arrangement where the RF coil is of the saddle-shaped design, the static magnetic field being produced by a vertical cryomagnet. B_1 inhomogeneity can be specified either by a series of numbers related to B_1 values from top to bottom of the sample (measured experimentally) or by a Gaussian curve supposed to represent the B_1 evolution along the tube axis. The sample is decomposed into elementary slices (in practice, between 100 and 500 slices are defined), the flip angle α associated with a given RF pulse being supposed to be perfectly defined for each of them:

$$\alpha_{\text{slice}} = \frac{(B_1)_{\text{slice}}}{(B_1)_{\text{max}}} \alpha_{\text{max}} \quad (12)$$

$(B_1)_{\text{slice}}$ is extracted from the list of B_1 values, $(B_1)_{\text{max}}$ is the maximum value in this list and α_{max} is the corresponding flip angle (π in our case). The objective is to determine the evolution of spin quantities in each slice and eventually calculate an average over all slices. This is easily performed for a single spin system because, in that case, this amounts to rotations of the magnetization components in the rotating frame (around x or y for RF pulses; around z for evolution periods, according to the resonance frequency in the rotating frame).

In the case of J -coupled spin systems, it is well known that a proper description of the various spin states requires other quantities than the three magnetization components. For example, if I_x^i is appropriate for describing an in-phase doublet (i assumed to be J coupled with j), we must resort to the quantity $2I_x^i I_z^j$ for describing the corresponding antiphase doublet (obtained after an evolution period of duration equal to $1/2J_{ij}$). In fact, any spin state can be described by an expansion over a proper basis of Cartesian operator products of the form¹⁶

$$G_r = N_r \prod_{j=1}^n S_j^{(r)} \quad (13)$$

where $S_j^{(r)}$ is E^j (identity), I_x^j , I_y^j or I_z^j (spin operators of spin j), n being the number of spins in the system considered and N_r a normalization factor such as the set of G_r operators is normalized and orthogonal (δ_{rs} being the Kronecker symbol)

$$\text{Tr}(G_r G_s) = \delta_{rs} \quad (14)$$

For a given slice, as the RF pulses are not pure π pulses, a variety of spin states are created and one has to deal with the evolution of G_r under the application of RF pulses and of evolution periods. Concerning RF pulses, the situation is quite simple as spin operators are simply rotated according to the actual flip angle pertaining to the considered slice (see Eqn (12)). For example, under an $(\alpha)_x$ pulse, I_z transforms into $I_z \cos \alpha + I_y \sin \alpha$.

Evolution periods, i.e. transformation between RF pulses due to chemical shifts and J coupling constants, are more difficult to handle. For the sake of simplicity, we have dealt here with a first-order Hamiltonian:

$$H = - \sum_i v_i I_z^i + \sum_{i < j} J_{ij} I_z^i I_z^j \quad (15)$$

which can be written as an expansion over the U_r basis

$$H = \sum_r a_r G_r \quad (16)$$

It can be noticed from Eqn (15) that all operators in the expansion in Eqn (16) commute. Now, let us define the density operator at the beginning of the evolution period considered as

$$\sigma(0) = \sum_s b_s G_s \quad (17)$$

We have to establish the form of the density operator $\sigma(t)$ at the end of this period in order to find out which quantities are present and, therefore, the state of the spin system prior to the next pulse(s). One has

$$\sigma(t) = \exp(-iHt)\sigma(0) \exp(iHt) \quad (18)$$

which can be rewritten as (according to the expansions in Eqns (16) and (17) and owing to the fact that all operators in Eqn (16) commute)

$$\sigma(t) = \sum_s b_s \left[\prod_r \exp(-ita_r G_r) \right] G_s \left[\prod_r \exp(ita_r G_r) \right] \quad (19)$$

Two situations can be encountered:

- G_s commutes with each G_r of the Hamiltonian; therefore, it remains as it was at the beginning of the evolution period and the contribution $b_s G_s$ is unchanged.
- G_s does not commute with one (or more) of the operator products in Eqn (16) and some calculations are necessary.

In order to illustrate this latter point, let us denote by G_{r1} and G_{r2} two operators that, supposedly, do not commute with G_s . In Eqn (19) G_s is transformed according to the following expression:

$$G_s \longrightarrow \exp(-ita_{r1} G_{r1}) [\exp(-ita_{r2} G_{r2}) G_s \exp(ita_{r2} G_{r2})] \times \exp(ita_{r1} G_{r1})$$

Again, the way in which this latter expression is written is made possible by the fact that G_{r1} and G_{r2} commute; Eqn (19) amounts thus to calculations of the type $\exp(-ita_r G_r) G_s \exp(ita_r G_r)$, which are easily performed¹⁸ with the help of the two following relations:

$$\begin{aligned} \cos(2uI_z) &= (\cos u)E \\ \sin(2uI_z) &= 2(\sin u)I_z \end{aligned} \quad (20)$$

in addition to the ones below, which are valid only for spins 1/2:

$$\begin{aligned} I_x^2 &= I_y^2 = I_z^2 = E/2 \\ I_x I_y &= -I_y I_x = iI_z/2 \end{aligned} \quad (21)$$

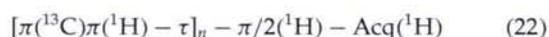
As an example, let us consider that $a_r G_r$ corresponds to $J_{ij} I_z^i I_z^j$ and let us look at the evolution of $G_s = I_x^i, I_y^i, 2I_x^i I_z^j$ and $2I_y^i I_z^j$. With the help of Eqns (19) to (21), we obtain

$$\begin{aligned} I_x^i &\longrightarrow I_x^i \cos(\pi J_{ij} t) + 2I_y^i I_z^j \sin(\pi J_{ij} t) \\ I_y^i &\longrightarrow I_y^i \cos(\pi J_{ij} t) - 2I_x^i I_z^j \sin(\pi J_{ij} t) \\ 2I_x^i I_z^j &\longrightarrow 2I_x^i I_z^j \cos(\pi J_{ij} t) + I_y^i \sin(\pi J_{ij} t) \\ 2I_y^i I_z^j &\longrightarrow 2I_y^i I_z^j \cos(\pi J_{ij} t) - I_x^i \sin(\pi J_{ij} t) \end{aligned}$$

Thus, it becomes possible to run simulations for any complicated experiment. Calculations are performed *independently* for each slice starting from the equilibrium density operator $\sigma_{\text{eq}} = \sum_i \gamma_i I_z^i$ (γ is the gyromagnetic ratio). Each pulse in the sequence possibly rotates the operators involved in the expression of the density operator which prevails just before the pulse (denoted σ_- , identical to σ_{eq} at the beginning of the simulation). This results in a new density operator denoted σ_+ that serves as $\sigma(0)$ in Eqn (18) for the subsequent evolution interval. The procedures outlined above lead to the density operator σ_- pertaining to the next pulse. The process is repeated step by step until the end of the sequence.

RESULTS AND DISCUSSION (THE LEVITT AND DI BARI SEQUENCE)

This sequence can be schematized as follows



As explained in the Theory section, this is rather appealing, in the sense that a steady state is normally reached (as far as the number n of cycles is sufficient) and should lead to the CSA–dipolar term without ambiguity (see Eqns (6) and (11)) through the amplitude of the longitudinal two-spin order which is transformed into an antiphase doublet by the $\pi/2(^1\text{H})$ read-pulse. However, this statement implies ideal π pulses, and this is far from being warranted due to the (more or less) inevitable inhomogeneity of the B_1 field generated by the RF coil of any NMR probe. Actually, this inhomogeneity is responsible for the creation of transverse magnetization just because the flip angle is not 180° in all the regions of the sample; in turn, this transverse magnetization evolves under chemical shifts and coupling constants with the possibility of refocusing by subsequent RF pulses. This process is unpredictable on the basis of simple arguments and, to be fully understood, requires simulations such as those described in the previous section.

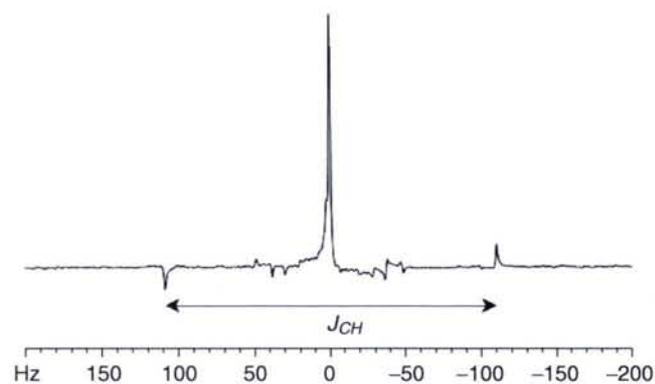


Figure 1. Proton spectrum (400 MHz) of pure formic acid (non-labeled) obtained by a simple read-pulse following the application of a double train of π pulses (acting on both proton and ^{13}C , see Eqn (22)): 50 cycles separated by 50 ms. Note the antiphase doublet (of splitting J_{CH}) reflecting the amplitude of the longitudinal two-spin order (created by the pulse train) and the relatively satisfactory elimination of the signal corresponding to protons bonded to a ^{12}C .

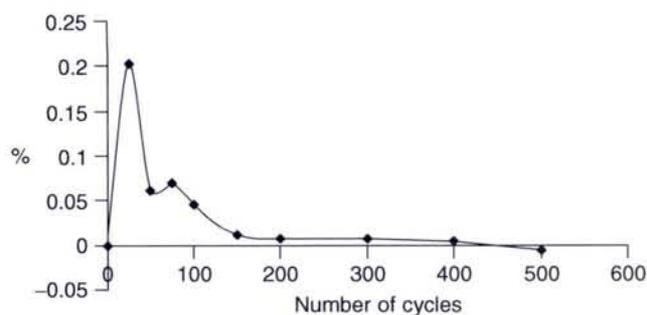


Figure 2. Experimental intensity of the longitudinal two-spin order (in percent, relative to equilibrium magnetization) created by the double train of π pulses, as a function of the number of cycles (50 ms between consecutive pulses).

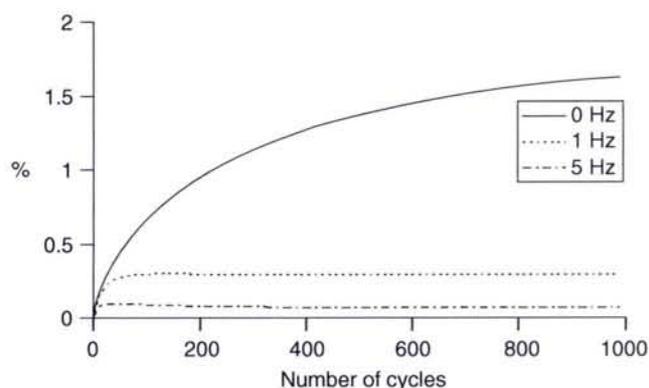


Figure 3. Simulations corresponding to experimental results such as those of Fig. 2. The three curves correspond (from top to bottom) to proton offset of 0 Hz, 1 Hz and 5 Hz respectively. In addition to $J_{\text{CH}} = 220$ Hz, the following relaxation parameters have been used (ambient temperature; measurements at 400 MHz): $R_1^{\text{H}} = 0.17$ s $^{-1}$, $R_1^{\text{C}} = 0.09$ s $^{-1}$, $\sigma_{\text{CH}} = 0.035$ s $^{-1}$, $\sigma_{\text{CSA(C),d}} = 0.018$ s $^{-1}$.

As a matter of fact, although the antiphase doublet originating from the longitudinal two-spin order is generally observable in satisfactory conditions (Fig. 1), various experimental observations reveal serious difficulties for reaching the expected steady state (the relevant signal amplitude can indeed be evaluated by means of the values of relaxation parameters, known from conventional experiments). An especially disturbing result is shown in Fig. 2, where the amplitude of the antiphase doublet (thus of the longitudinal two-spin order created by the sequence) is plotted as a function of the cycles in the pulse train. The experimental result is seen to be quite different of the expected regular build-up, such as the one shown at the top of Fig. 3. The use of composite pulses in place of standard π pulses does not seem to improve this result. The experiment has been repeated and shown that reproducibility is not in question, at least for the asymptote, which is reached after a large number of cycles. This seemingly anomalous behavior arises, therefore, from the experimental conditions and, as explained above, the only way to discover the sensitive parameter(s) is to perform extensive simulations. In the case of perfect B_1 homogeneity, normal results (see the top curve of Fig. 3) are obtained as expected. This is also true when B_1 inhomogeneity is taken

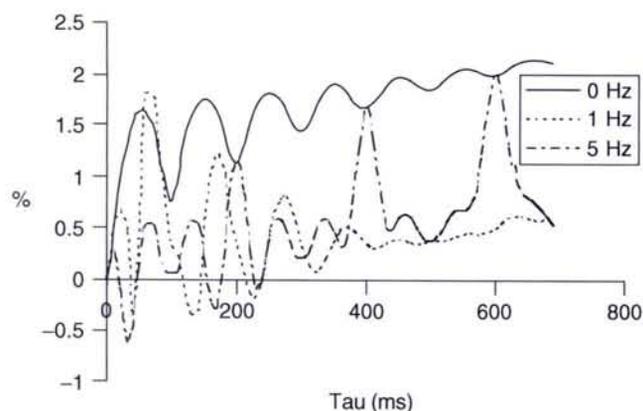


Figure 4. Evolution of the asymptotic values (such as those in Fig. 3) as a function of the interval τ between consecutive pulses in the double train of π pulses, considered in Figs 1–3. The curves have been obtained for the same offset values as in Fig. 3.

into account provided that the on-resonance condition is respected (i.e. identical resonance and transmitter frequencies). However, an offset between these two frequencies, even as low as 1 Hz, produces dramatic changes. This is shown in Fig. 3, and it can be noticed that the lower trace exhibits the same trend as the experimental results of Fig. 2. In fact, this is not the only manifestation of instability as revealed by simulations performed for different τ values (see Eqn (22)). Although one observes an asymptotic behavior in every case, it is the asymptotic value itself that exhibits a sort of chaotic evolution. This is illustrated by the plots of Fig. 4, which definitely preclude the use of the method as far as quantitative results are concern. Rather than striving to reduce RF field inhomogeneity to a hypothetical low level, we propose in the next section another approach, hopefully one that is more robust and much less sensitive to such an inhomogeneity.

A NOVEL APPROACH FOR MEASURING THE LONGITUDINAL CSA–DIPOLAR INTERFERENCE TERM (PRELIMINARY)

A simple way for accessing to the CSA–dipolar interference term rests on the consideration of extended Solomon equations and more especially on Eqn (3), which tells us that, starting from equilibrium, the longitudinal two-spin order can be created via relaxation phenomena, based primarily on this interference term. Thus, the latter can be directly deduced from the measurement of the longitudinal two-spin order, at least at short times, so as to avoid contributions from carbon longitudinal magnetization, itself coupled to the longitudinal two-spin order by this interference term and also coupled to proton magnetization by cross-relaxation. For obvious sensitivity reasons, it is better to measure the longitudinal two-spin order from the antiphase doublet which results from the application of a $\pi/2(^1\text{H})$ pulse. This implies, however, that all other contributions have been filtered out. An easy way to achieve this objective is shown in Figs 5 and 6; first, perturb the longitudinal ^{13}C magnetization (for instance by saturation), then let the longitudinal two-spin order

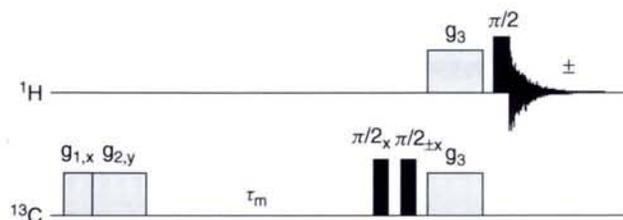


Figure 5. A pulse sequence for measuring the CSA–dipolar interference (cross-correlation) term with RF gradient filters. Gradients arise from the natural inhomogeneity of a standard RF coil, which has the peculiarity to be doubly tuned for both nuclei (^1H and ^{13}C). g_1 (1 ms duration) and g_2 (2 ms duration) are just used for saturating carbon magnetization with a sufficient irradiation strength to avoid any off-resonance effect. The mixing interval τ_m allows for the construction of longitudinal two-spin order through cross-correlation. The two $\pi/2$ pulses (along with the phase cycle indicated) are such that the sign of the longitudinal two-spin order is changed every second scan in synchronism with the acquisition sign (so as to eliminate spurious components). The filter includes the two RF gradient pulses g_3 (1 ms duration), which must satisfy the Hartmann–Hahn condition (see text). The last $\pi/2$ pulse converts the longitudinal two-spin order into an observable antiphase doublet.

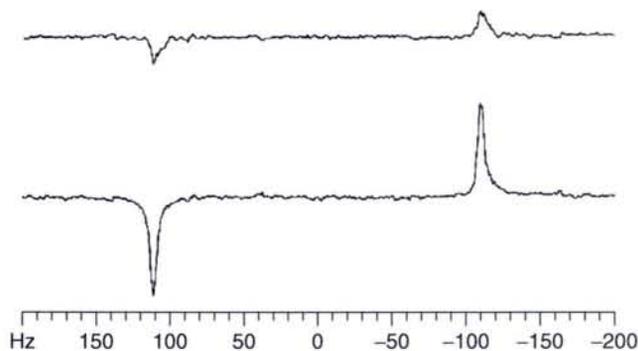


Figure 6. Experimental results obtained on pure ^{13}C -labeled formic acid (degree of labeling: 99%) with the sequence of Fig. 5 for two different mixing times: 2 s (top) and 12 s (bottom). Experiments performed at ambient temperature with a home-made spectrometer (^1H : 200 MHz); 64 scans were accumulated. The temperature of the sample was kept constant by an air flow.

develop under the relevant interference term (mixing interval τ_m), eliminate all contributions but the longitudinal two-spin order by an appropriate filter and finally apply a $\pi/2(^1\text{H})$ read-pulse in order to measure the antiphase doublet. The filter can be made with RF field gradient pulses according to a methodology previously published¹⁹ (Fig. 5). Basically, it consists in applying, to both nuclei, RF field gradient (B_1 gradient) pulses originating from the same coil and satisfying the Hartmann–Hahn condition $\gamma_{\text{H}}B_{1\text{H}} = \gamma_{\text{C}}B_{1\text{C}}$ so that these two nuclei undergo identical nutation angles. Of course, a mismatch of this condition would have deleterious effects, since it corresponds to the vital part of the experiment. Because one is dealing with gradient pulses, longitudinal

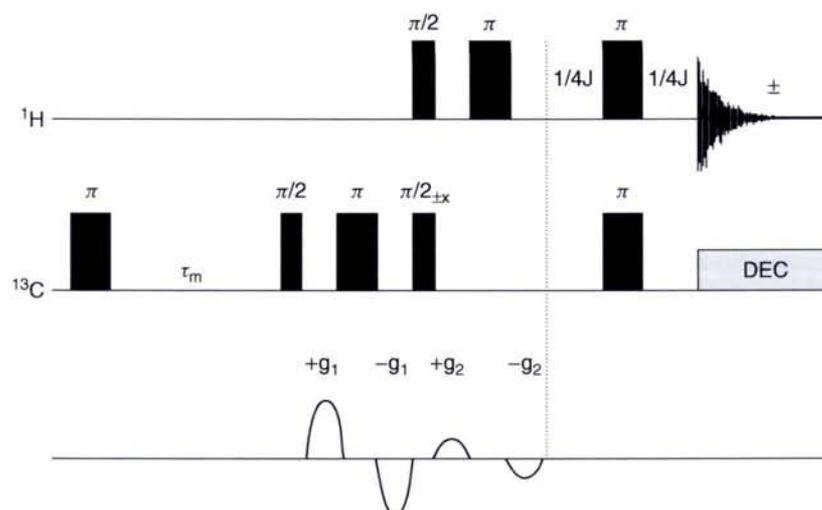


Figure 7. The homologous sequence of the one in Fig. 5 with static field gradient pulses. Bipolar gradients are used (for improving the experiment quality) with $g_1/g_2 = \gamma_H/\gamma_C$. The phase cycling has the same purpose as that indicated in Fig. 5. At the level of the dotted vertical line, only the antiphase doublet exists. It can be (optionally) refocused by the sub-sequence displayed on the right of the dotted vertical line.

magnetization is destroyed whereas half the longitudinal two-spin order is preserved (by virtue of the identical nutation angles). The efficiency of this filter is assessed by the experimental results shown in Fig. 6 for two different mixing times. However, the RF field inhomogeneity does not correspond to a true RF field gradient. Thus, it is worthwhile reconsidering this experiment with uniform gradients.

Thanks to the formal equivalence²⁰ between B_1 and B_0 gradients (static field gradients), it is possible to devise a sequence homologous to that of Fig. 5 and which can be run with spectrometers equipped with B_0 gradients, which are more widespread than those possessing B_1 gradient capabilities. Such a sequence involving a B_0 gradient filter is shown in Fig. 7 with (optional) refocusing of the antiphase doublet, which can then be decoupled from ^{13}C (for improving the signal-to-noise ratio and simplifying the spectrum). Before the first $\pi/2(^1\text{H})$ pulse there is no proton transverse magnetization; consequently, the gradient acts first on ^{13}C , which is subsequently taken back to the z axis (second $\pi/2(^{13}\text{C})$ pulse). Thereafter, the proton is flipped to the x, y plane and is subjected to a gradient four times less intense than the first one. We can thus notice a perfect analogy with the B_1 gradient filter, recognizing that we end up with the desired antiphase doublet, which can be possibly refocused. Experimental results obtained with this sequence are reported in Fig. 8, along with a recalculated build-up curve. The excellent agreement between theory and experiment illustrates the efficiency and the robustness of the present method.

CONCLUSION

In NMR experiments involving pulse trains, inhomogeneity of the RF field has always been a plague. It can sometimes be compensated for by judicious phase combinations. Concerning the Levitt–Di Bari sequence, aimed at determining the CSA-dipolar term and which seems at first sight of real

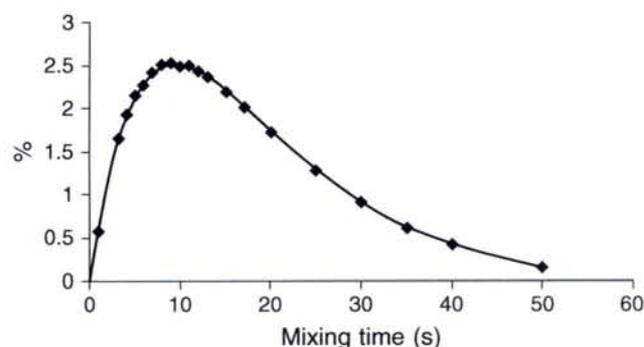


Figure 8. Experimental data (dots) obtained on ^{13}C -labeled formic acid (degree of labeling: 99%) at ambient temperature with the sequence of Fig. 7 (Bruker DRX spectrometer operating at 9.4 T; proton resonance frequency: 400 MHz). These data represent the intensity of the longitudinal two-spin order as a function of the mixing time. The theoretical curve has been calculated with the parameters given in the legend to Fig. 3.

interest because it is based on a steady-state situation, auto-compensated pulses appear to be of little help. This is due to spurious transverse components, which evolve in a complicated manner and are difficult to rationalize. The only tractable approach is to simulate the fate of the different spin states that build up in the course of the sequence. These simulations have revealed a rather chaotic behavior, which makes this experimental method difficult to use on a routine basis. Therefore, we tried to devise procedures employing a limited number of RF pulses, leaving to a proper filter the task of selecting the relevant information. We have shown that a simple gradient filter (employing B_1 or B_0 gradients) constitutes a reliable alternative. The preliminary results presented here are encouraging and should be easily extended to two-dimensional experiments, opening the way to the production of diagrams yielding site by site the value of longitudinal CSA–dipolar interference terms.

REFERENCES

1. Kumar A, Christi Rani Grace R, Mhadu PK. *Prog. NMR Spectrosc.* 2000; **37**: 191.
2. Walker O, Mutzenhardt P, Tekely P, Canet D. *J. Am. Chem. Soc.* 2002; **124**: 865.
3. Goldman M. *J. Magn. Reson.* 1984; **60**: 437.
4. Emsley L, Kowalewski J, Bodenhausen G. *Appl. Magn. Reson.* 1990; **1**: 139.
5. Tjandra N, Szabo A, Bax A. *J. Am. Chem. Soc.* 1996; **118**: 6986.
6. Tessari M, Mulder FA, Boelens R, Vuister GW. *J. Magn. Reson.* 1997; **127**: 128.
7. Kroencke CD, Loria JP, Lee LK, Rance M, Palmer III AG. *J. Am. Chem. Soc.* 1998; **120**: 7905.
8. Hall JB, Dayie KT, Fushman D. *J. Biomol. NMR* 2003; **26**: 181.
9. Pervushin K, Rick R, Wider G, Wüthrich K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1997; **94**: 12366.
10. Néry H, Canet D, Toma F, Femandjian S. *J. Am. Chem. Soc.* 1983; **105**: 1482.
11. Jaccard G, Wimperis S, Bodenhausen G. *Chem. Phys. Lett.* 1987; **138**: 601.
12. Elbayed K, Canet D. *Mol. Phys.* 1989; **68**: 1033.
13. Burghardt I, Konrat R, Bodenhausen G. *Mol. Phys.* 1992; **75**: 467.
14. Müller N, Bodenhausen G. *J. Chem. Phys.* 1993; **98**: 6062.
15. Levitt MH, Di Bari L. *Bull. Magn. Reson.* 1994; **16**: 94.
16. Canet D. *Prog. NMR Spectrosc.* 1989; **21**: 237.
17. Canet D, Leclerc S, Rocher M, Guenneau F, Grandclaude D. *Appl. Magn. Reson.* 2002; **22**: 307.
18. Canet D. *Nuclear Magnetic Resonance: Concepts and Methods*. Wiley: Chichester, 1996.
19. Brondeau J, Raulet R, Retournard A, Canet D. *Chem. Phys. Lett.* 1997; **276**: 233.
20. Counsell CJR, Levitt MH, Ernst RR. *J. Magn. Reson.* 1985; **64**: 470.

C.D. - U.H.P. NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE DES SCIENCES
Rue du Jardin Botanique - BP 11
54601 VILLERS-LES-NANCY Cédex

NMR measurement of self-diffusion coefficients by slice selection

S. Leclerc, G. Trausch, J.-M. Escanyé, and D. Canet^{a)}

Méthodologie RMN, Université Henri Poincaré, Nancy I, B.P. 239 54506-Vandoeuvre-les-Nancy (cedex), France

(Received 2 April 2004; accepted 6 April 2004)

Most of the time, so-called inversion–recovery experiments concern longitudinal nuclear magnetization of the whole sample, the region of interest being limited by the transmitting–receiving coil. Here we address the question of what occurs if the region of interest is purposely limited to a thin slice selected by means of procedures employing magnetic field gradients. Gradients of both magnetic fields (B_0 , the static magnetic field, and B_1 , the radio-frequency magnetic field) can be used. In this study we resorted essentially to B_1 gradients and novel procedures, based on the natural inhomogeneity of the B_1 field delivered by a saddle coil, are described. It is obvious that molecules leaving and entering the slice during the evolution (recovery) period should influence the magnetization recovery. Molecular self-diffusion is responsible for such effects, experimentally visible and accounted for by an appropriate theory which has been approximated for by permitting an easy physical assessment. This approach should lead to alternative methods for measuring self-diffusion coefficients. © 2004 American Institute of Physics. [DOI: 10.1063/1.1756572]

I. INTRODUCTION

Slice selection is usually related to two-dimensional NMR images which are generally preferred to three-dimensional images in order to save measurement time. Only one or several slices perpendicular to the third dimension are examined. Slice selection^{1,2} is usually achieved by radio-frequency (rf) selective pulses under the application of a static field gradient (B_0 gradient). Alternatively, one can resort to radio-frequency field gradients³ (B_1 gradients) or even to the natural inhomogeneity of a saddle-shaped coil.⁴ We address here the possibility of taking advantage of these experimental procedures in view of applications in other domains than imaging.

The idea underlying the present work concerns self-diffusion coefficients, which, as far as NMR is concerned, are usually measured by the Stejskal–Tanner method⁵ (also called PGSE for pulsed gradient spin echo) or, alternatively, by a sequence involving simply two B_1 gradient pulses⁶ which proved to be formally equivalent to the stimulated echo method.⁷ All these experiments employ two gradient pulses separated by a time interval Δ : spatial labeling (and eventually magnetization defocusing) is achieved by the first pulse whereas the second one produces reverse spatial labeling and therefore refocusing, which is only partial due to translational motions of molecules which bear the considered nuclear spins. In the case of unrestricted self-diffusion, the signal attenuation is given by the well-known formula

$$S(\Delta) = S(0)K \exp(-\gamma^2 G^2 \delta^2 D \Delta), \quad (1)$$

where γ is the gyromagnetic ratio of the relevant nucleus, G the gradient amplitude, δ the duration of the gradient pulse

(supposed to be much smaller than Δ), and D the self-diffusion coefficient. K is a factor (smaller than 1) representing signal attenuation by relaxation phenomena.

The idea of using slice selection is reminiscent of the tracer method. Rather than inserting radioactive labels into a given slice and thereafter following their departure (from this slice), we propose a space encoding based on selective inversion of the nuclear magnetization within the relevant slice followed by selective observation of its recovery towards thermal equilibrium. In the absence of self-diffusion, this is the classical inversion–recovery experiment. If, however, the slice is sufficiently thin, we can expect effects arising from translational motions which result in noninverted spins entering the considered slice and, at the same time, inverted spins leaving it. Altogether, this should increase recovery towards thermal equilibrium. It can be noticed that the proposed method is quasi-independent of the transverse relaxation time T_2 . As for the stimulated echo method, this can be advantageous whenever $T_1 \gg T_2$ (as this is the case for numerous systems). As a matter of fact, T_2 plays a role only during the slice selection procedure. This must be related to the stimulated echo experiment⁷ for which T_2 plays a role only during the application of the gradient.

II. THEORY

The theory underlying the effects described above can be relatively simply worked out in the case of unrestricted diffusion for which the probability density $P(x/\Delta)$ that the molecule bearing the considered spins has undergone a displacement of length x during the interval Δ can be written as

$$P(x/\Delta) = \frac{1}{\sqrt{4\pi D \Delta}} \exp\left(-\frac{x^2}{4D \Delta}\right), \quad (2)$$

with

^{a)}Author to whom correspondence should be addressed. Electronic mail: Daniel.Canet@rmn.uhp-nancy.fr

$$\int_{-\infty}^{+\infty} P(x, \Delta) dx = 1 \quad (3)$$

and

$$P(x/0) = \delta(x), \quad (4)$$

where $\delta(x)$ is a Dirac distribution.

Let us now consider a slice of thickness $2a$ centered on $x=0$, and let us define the following integral which represents the relative number (proportion) of spins which remain in the considered slice during the time interval Δ :

$$I(2a, D, \Delta) = \frac{1}{2a\sqrt{4\pi D\Delta}} \times \int_{-a}^{+a} \int_{-a}^{+a} \exp\left[-\frac{(x'-x)^2}{4D\Delta}\right] dx dx'. \quad (5)$$

Equation (5) represents indeed a proportion due to the factor $2a$ in the denominator, the latter corresponding to the number of spins in the considered slice at time zero:

$$\begin{aligned} & \int_{-a}^{+a} \int_{-a}^{+a} P((x'-x)/0) dx dx' \\ &= \int_{-a}^{+a} \int_{-a}^{+a} \delta(x'-x) dx dx' = 2a. \end{aligned}$$

We have now to introduce the effect of longitudinal relaxation. k will denote the inversion rate ($-1 \leq k \leq 1$, with $k=1$ for a complete inversion) and T_1 the longitudinal relaxation time. We have also to account for the spins which entered the slice during the evolution interval. As the density does not change, their relative number is simply $1 - I(2a, D, \Delta)$. Altogether, denoting by $S(\Delta)$ and $S(0)$ the measured signals, we obtain

$$\frac{S(\Delta)}{S(0)} = \frac{(1+k)\exp(-\Delta/T_1)I(2a, D, \Delta) - 1}{k}. \quad (6)$$

It can be noticed that when a tends toward infinity (experiment performed on the whole sample), $I(2a, D, \Delta)$ becomes equal to 1 so that one retrieves the well-known expression corresponding to a standard inversion recovery experiment. Of course, it can be expected that the thinner the slice, the more important will be diffusion effects. This is confirmed by numerical evaluations of Eq. (5) or, even better, by an approximation of this integral which is derived below and which proved to be indistinguishable from simulations.

Let A be defined as

$$A = \frac{a}{\sqrt{2D\Delta}}, \quad (7)$$

and let $y = x/\sqrt{2D\Delta}$, $y' = x'/\sqrt{2D\Delta}$; one has, with $v = y - y'$,

$$I(2a, D, \Delta) = \frac{1}{2A} \int_{-A}^{+A} \left(\frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{A-y'}^{\infty} e^{-v^2/2} dv \right) dy'. \quad (8)$$

As the quantity between parentheses is representative of a standard normal distribution, it can be noticed that it tends

toward unity if the integral limits tend toward infinity—that is, if a tends toward infinity. Moreover, because A is large [with the usual values of the parameters involved in Eq. (7)], the integral I can be approximated as

$$\begin{aligned} I(2a, D, \Delta) &\approx 1 - \frac{1}{A} \int_0^A \left(\frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{A-y'}^{\infty} e^{-v^2/2} dv \right) dy' \\ &\approx 1 - \frac{1}{A} \int_{A-2.5}^A \left(\frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{A-y'}^{\infty} e^{-v^2/2} dv \right) dy'. \end{aligned} \quad (9)$$

The value 2.5 (actually 2.56) has been chosen by reference to the standard normal distribution, the integral of which is equal to 0.99 for the interval $[-2.56, 2.56]$. The right-hand-side approximation in Eq. (9) arises from the fact that (i) A is in most situations greater than 2.5 and (ii) the integral between parentheses has a non-negligible value only for y' in the interval $[A-2.5, A]$. Finally, using the numerical values of the error function (the integral between parentheses is related to the complementary error function), we arrive at

$$I(2a, D, \Delta) \approx 1 - 0.598 \frac{\sqrt{D}}{a} \sqrt{\Delta}. \quad (10)$$

Thus Eq. (10) makes it clear that the experiment is sensitive to the ratio \sqrt{D}/a , which is generally lower than unity.

Using Eq. (10), Eq. (6) can be made linear with respect to \sqrt{D} , provided that we define $S(0)$ as $-kS_0$ where S_0 is the (equilibrium) signal obtained for $\Delta \rightarrow \infty$ (a quantity easily measured in practice by running an experiment with a value of Δ sufficiently large with respect to the longitudinal relaxation time T_1). We obtain

$$\frac{1 - S(\Delta)/S_0}{e^{-\Delta/T_1}} = (1+k) - (1+k) \frac{0.598\sqrt{\Delta}}{a} \sqrt{D}. \quad (11)$$

In view of the exploitation of experimental data, Eq. (11) can be written as

$$Y = AX + B, \quad (12)$$

with

$$Y = \frac{1 - S(\Delta)/S_0}{e^{-\Delta/T_1}}, \quad X = \sqrt{\Delta},$$

$$A = -\frac{0.598(1+k)\sqrt{D}}{a}, \quad B = (1+k).$$

The slope A and intercept B can be obtained by a simple linear regression (T_1 is assumed to be determined from an independent measurement), so that the self-diffusion coefficient is determined from the following expression (the slice thickness being evaluated by the simulations described previously⁸ or, alternatively, by measurements carried out with a compound of known self-diffusion coefficient):

$$D = \frac{a^2 A^2}{(0.598B)^2}. \quad (13)$$

III. SLICE SELECTION BY AN INHOMOGENEOUS RADIO-FREQUENCY FIELD

Although experiments reported here could have been performed with static field (B_0) gradients, we have been using, for the sake of simplicity, the inhomogeneity of the radio-frequency field (B_1). The radio-frequency field is more or less inhomogeneous, depending on the NMR probe design; this feature is unwanted for most experiments, explaining why manufacturers make much effort to reduce it to a minimum. By contrast, our objective is here to take advantage of it and to show that the present experiment can be performed with a basic NMR spectrometer devoid of a gradient system. It must, however, be mentioned that, with a standard coil, a relatively modest slice thickness (of the order of 2 mm) can only be achieved; improvements are possible with a nonstandard coil geometry (see below).

The methodology to select a defined slice is based on DANTE-like sequences⁴ of the form

$$[(\alpha)_x(2\pi)_y]_n. \quad (14)$$

Here x and y refer to the radio-frequency phase (in other words, to axes of the so-called rotating frame) whereas the flip angles α and 2π are those at the center of the coil of the NMR probe, acknowledging the fact that the radio-frequency field is maximum at this position and presents a strong variation (which can usually be modeled as a Gaussian function) along the coil axis. n is chosen such as $n\alpha = \pi/2$ or π so that the effect of sequence (14) is to drive the magnetization at the coil center toward the desired direction, either y or $-z$, whereas magnetization belonging to other locations is (in principle) scattered in the (x,z) plane of the rotating plane. This is because the flip angles α are cumulative only for magnetization at the coil center (where B_1 is maximum) as it undergoes exactly a complete revolution due to $(2\pi)_y$ contrary to magnetization of other regions. In fact, the latter is somewhere (preferably near the z axis as this is always the case for DANTE sequences) with possibly (as shown by simulations) a component along y , which can pose severe problems of corruption. It would be better to take unselected magnetization toward a well-defined direction—namely, the equilibrium direction z . This is accomplished by a simple trick represented by the following sequence which substitutes to Eq. (14):

$$[(\alpha)_x(2\pi)_y]_{n/2}[(\alpha)_x(2\pi)_{-y}]_{n/2}. \quad (15)$$

The above pulse sequence has the virtue of refocusing unwanted magnetization components along the z axis, thus avoiding any corruption along the detection axis. Concerning inversion in the selected slice, the efficiency of sequence (15) is illustrated by the simulated profile shown in Fig. 1, which is particularly clean with side lobes reduced to a very small amount. The selective read pulse (for signal measurement) is constructed along the same lines. It turns out that, generally, for a given slice thickness more cycles are needed for selective detection than for selective inversion. Altogether, this indicates that the theory developed in the previous section can be properly checked with methodology employing B_1 inhomogeneity as demonstrated below.

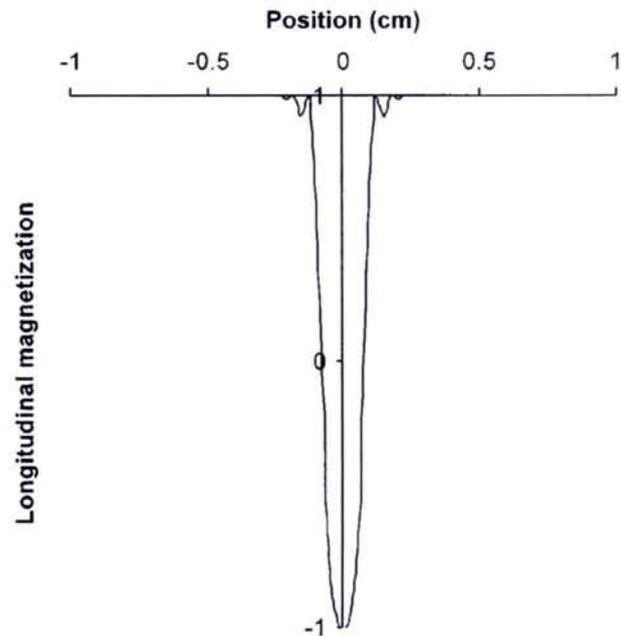


FIG. 1. Profile of the longitudinal magnetization (simulation performed according to methods developed in Ref. 4) corresponding to the application of sequence (15) with $n\alpha = \pi$. For this simulation, the B_1 field profile was assimilated to a Gaussian function (in view of experimental determination of the actual amplitude of B_1 along the considered axis) with a standard deviation of 1.5 mm and n was set at 64.

IV. EXPERIMENTAL VERIFICATIONS

All proton NMR measurements have been performed at 200 MHz with a homemade spectrometer. The coil of the NMR probe is of the saddle-shaped type with a geometry designed for enhancing B_1 inhomogeneity (diameter 8 mm; height 2 mm). Here (2π) pulses were applied with the usual amplifier output power (duration 45 μs) whereas for (α) pulses we employed a reduced power so that the pulse duration was never below 2 μs . Simulations permitted us to adjust the experimental parameters of sequence (15) so that the same slice is involved either for the selective inverting procedure or at the signal measurement stage (slice selective

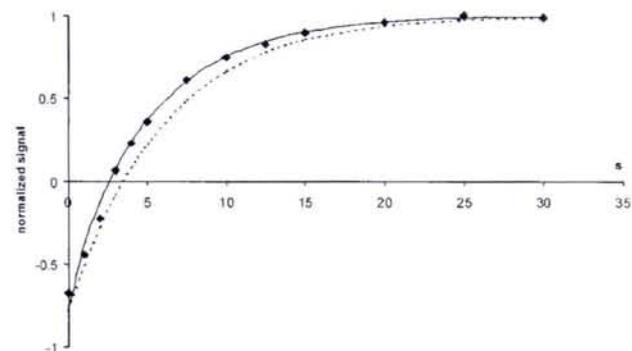


FIG. 2. Proton inversion-recovery curves for a water sample at ambient temperature. Dashed curve: standard experiment without slice selection. Diamonds: experimental data points for an inversion-recovery experiment with the same slice selection for both inversion and signal measurement. The solid curve corresponds to a fit according to Eq. (6). Estimated slice thickness: 600 μm . For slice selective inversion, n was set at 30 and at 40 for slice selective observation.

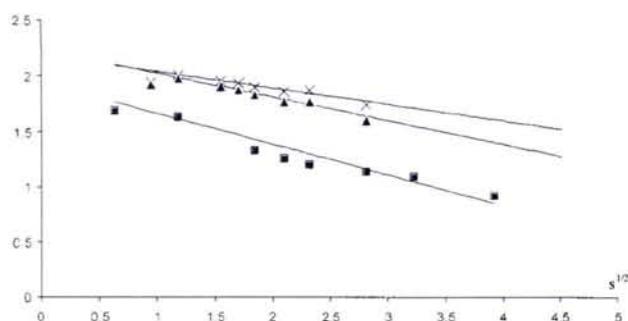


FIG. 3. Proton experimental data presented according to Eqs. (11) and (12): $[1 - S(\Delta)/S_0]/e^{-\Delta/T_1}$ as a function of Δ . Crosses: ethanol. Triangles: water. Squares: acetone. Same parameters for slice selection as in Fig. 2.

read pulse). Unwanted transverse magnetization which may corrupt experimental results at short Δ values have to be eliminated. This can be achieved by a crusher B_0 gradient pulse (in the present experimental setup through an activation of the shim coils).

In order to visualize clearly the effect of molecular diffusion, the inversion recovery curves for water proton magnetization, with and without slice selection, are displayed in Fig. 2. The ability of the method for measuring self-diffusion coefficients was checked with three samples investigated at ambient temperature: namely, acetone, water, and ethanol. Results, presented according to Eqs. (11) and (12) are shown in Fig. 3 along with the best linear fit. Diffusion coefficients can then be derived by applying Eq. (13). We find, in agreement with literature values, 1.2×10^{-9} , 2.3×10^{-9} , and $5.1 \times 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ for ethanol, water, and acetone, respectively. It is almost obvious that, at the present time, these results are probably less accurate than those obtained with, for example,

the PGSE method, although it is difficult to provide a valid comparison with existing methods because we did not rely on more elaborated procedures (base on B_0 gradients) which would provide much thinner slices and then improve the measurement quality.

V. CONCLUSION

This is a report on a quite novel methodology aimed at measuring self-diffusion coefficients by NMR. As far as the slice thickness is concerned and as already mentioned, improvements can be envisioned for instance by employing B_0 gradients (preliminary experiments have already proved to be quite successful). Initial perturbations different from the one used here (inversion of the selected slice magnetization) could also be tried.

The method, still in its infancy, might be valuable if strong gradients are required within the frame of classical approaches (e.g., the Stejskal–Tanner sequence with B_0 gradients^{1,2} or its equivalent with B_1 gradients).³ It can indeed be anticipated that it is easier to create a nonequilibrium state within a thin slice than applying strong gradient pulses with all the experimental and instrumental artifacts that inevitably affect such experiments.

¹R. Kimmich, *NMR: Tomography, Diffusometry, Relaxometry* (Springer, Berlin, 1997).

²B. Blümich, *NMR Imaging of Materials* (Clarendon Press, Oxford, 2000).

³D. Canet, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **30**, 101 (1997).

⁴D. Canet, S. Leclerc, M. Rocher, F. Guenneau, and D. Grandclaude, *Appl. Magn. Reson.* **22**, 307 (2002).

⁵E. O. Stejskal and J. E. Tanner, *J. Chem. Phys.* **42**, 288 (1965).

⁶F. Humbert, M. Valtier, A. Retournard, and D. Canet, *Appl. Magn. Reson.* **134**, 245 (1998).

⁷J. E. Tanner, *J. Chem. Phys.* **52**, 2523 (1970).

⁸S. Leclerc, S. Bouguet-Bonnet, P. Mutzenhardt, J. Brondeau, and D. Canet, *Magn. Reson. Chem.* **41**, 769 (2003).

Ce mémoire traite de l'utilisation de l'inhomogénéité naturelle du champ radiofréquence en Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).

Dans un premier chapitre est présenté un logiciel de génération et de simulation de séquences impulsionnelles prenant en compte les différents types d'inhomogénéité en RMN. Ces simulations ont été appliquées à des expériences visant à mesurer la vitesse de corrélation croisée CSA-dipolaire.

Le deuxième chapitre est consacré à la mise au point de procédures expérimentales destinées à la sélection spatiale de tranches dans l'échantillon et basées sur l'inhomogénéité naturelle du champ radiofréquence. Ces procédures, couplées à un déplacement vertical de l'échantillon, ont été utilisées afin de suivre l'évolution du spectre RMN dans un échantillon hétérogène.

Le chapitre 3 présente une méthode originale de mesure des coefficients d'autodiffusion utilisant les procédures de sélection de tranche. Cette méthode a été testée avec succès sur différents produits.

Mots clés : résonance magnétique nucléaire, simulations, gradients de champ radiofréquence, sélection de tranche, inhomogénéité, imagerie, diffusion, relaxation, corrélation croisée