

Título em Português: Imagens de ressonância magnética ponderadas por difusão: uma abordagem utilizando equação de Langevin

Título em Inglês: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: an approach using Langevin equation

Autor: Felipe Pereira Alves

Instituição: Universidade de São Paulo

Unidade: Instituto de Física de São Carlos

Orientador: Fernando Fernandes Paiva

Área de Pesquisa / SubÁrea: Física da Matéria Condensada

Agência Financiadora: CNPq - PIBIC

Imagens de ressonância magnética ponderadas por difusão: uma abordagem utilizando equação de Langevin

Felipe Pereira Alves
Fernando Fernandes Paiva

Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo - Brasil

felipepereira@usp.br fernando.paiva@usp.br

Objetivos

No presente trabalho, partindo do modelo fenomenológico de Bloch para magnetização nuclear e introduzindo um campo magnético gradiente, abordamos o problema da difusão molecular, no regime de difusão normal, através da equação de Langevin (LE, do inglês *Langevin equation*) sem memória. O cálculo foi estendido para o caso de equação anômala usando uma generalização fracionária de Langevin. Em ambos os casos, foram utilizadas a aproximação do sinal gaussiano e a sequência de pulsos gradiente eco (GRE). A abordagem estocástica reproduz o resultado clássico da literatura para a atenuação do sinal de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) devido à difusão, $\langle e^{i\Phi} \rangle_{GRE} = \exp(-2\gamma^2 DG^2 \tau^3/3)$, sendo consistente com os experimentos [4].

Métodos e Procedimentos

Em condições de equilíbrio com um banho térmico, as moléculas contendo spins nucleares realizam movimento browniano devido à energia térmica em um processo de autodifusão translacional. A inclusão de um gradiente de difusão torna a sequência de pulso sensível à difusão molecular em experimentos de RMN. Um campo magnético gradiente de magnitude G define um campo local para um núcleo dado pelo vetor posição r , que agora é um processo estocástico causando flutuações de fase,

$$\begin{aligned}\Delta\Phi(t) &= \int_0^t \omega(t') dt' \\ &= \gamma \int_0^t \mathbf{r}(t') \cdot \mathbf{G}(t') dt'.\end{aligned}\quad (1)$$

Impondo a chamada “condição de refasagem” $\int_0^t \mathbf{G}(t') dt' = 0$, a integração por partes da Eq. (1) fornece

$$\Delta\Phi(t) = -\gamma \int_0^t \dot{\mathbf{r}}(t_1) \int_0^{t_1} \mathbf{G}(t') dt' dt_1. \quad (2)$$

A Eq. (2) representa a LE para a fase. Assim, vemos que a defasagem, e consequentemente a atenuação no sinal, S/S_0 , devido à difusão, é obtida pelo cálculo do valor médio do funcional $\langle e^{i\Delta\Phi} \rangle$. Isso é particularmente fácil para processos Gaussianos centralizados porque então pode-se escrever

$$S/S_0 = e^{-\langle \Delta\Phi^2 \rangle/2}. \quad (3)$$

Resultados

A LE para uma partícula browniana de massa m em contato com um banho térmico e na presença de um potencial externo é dado por

$$m\ddot{X}(t) = U'(X) - \zeta \dot{X}(t) + \lambda(t). \quad (4)$$

O efeito de acoplamento é modelado por uma força estocástica $F(t)$, que foi dividida em uma força média proporcional à velocidade, a força de atrito $-\zeta \dot{X}(t)$, mais uma parte flutuante, $\lambda(t)$. Nos processos de autodifusão, podemos definir $U'(X) = 0$. Da Eq. (2) e a solução para a LE na Eq. (4) podemos avaliar o valor médio quadrático da fase como

$$\begin{aligned}\langle \Delta\Phi^2 \rangle(t) &= 2\gamma^2 \int_t \int_{t_1} \left\langle \dot{X}(t_1) \dot{X}(t_2) \right\rangle \\ &\quad \times F(t_1) F(t_2) dt_1 dt_2\end{aligned}\quad (5)$$

onde $\mathbf{F}(t) = \int \mathbf{G}(t') dt'$. Assim, para o cálculo da defasagem em processos gaussianos (Eq. 3), é necessário conhecer apenas a função de autocorrelação para a velocidade $\dot{X}(t)$ e a forma precisa dos gradientes. Dois casos importantes são investigados abaixo: a difusão normal e difusão anômala.

No tratamento da difusão normal para uma partícula browniana livre [1],

$$m\ddot{X}(t) = -\zeta \dot{X}(t) + \lambda(t), \quad (6)$$

assume-se que a força aleatória possui as seguintes propriedades:

$$\begin{aligned}\langle \lambda(t) \rangle &= 0, \\ \langle \lambda(t) \lambda(t') \rangle &= 2\zeta kT \delta(t - t').\end{aligned}\quad (7)$$

onde as flutuações, devido ao acoplamento da partícula com o banho térmico, são modeladas por uma correlação de ruído branco. Uma fórmula explícita para o deslocamento $X(t)$ é obtida pela teoria de Ornstein-Uhlenbeck [1], que nos fornece a seguinte função de autocorrelação para a velocidade

$$\langle \dot{X}(t_1) \dot{X}(t_2) \rangle = (kT/m) e^{-\beta|t_1 - t_2|}. \quad (8)$$

Considerando uma sequência de gradiente eco e notando a Eq. (5), temos a fase quadrada média no limite de tempos longos $\beta t \gg 1$,

$$\langle \Delta \Phi^2 \rangle(t) = (-4\gamma^2 D G^2 \tau^3 / 3), \quad (9)$$

e, portanto, a atenuação no sinal (Eq. 3) é dada por

$$\langle e^{i\Delta \Phi} \rangle_{GRE} = \exp(-2\gamma^2 D G^2 \tau^3 / 3). \quad (10)$$

Uma grande classe de problemas depende de uma generalização linear da equação de Langevin (GLE, do inglês *generalized Langevin's equation*) [2]. Entre eles, comportamentos “anômalos” durante o processo de difusão. Uma possível explicação microscópica para este comportamento é a introdução de possíveis efeitos de memória no MB da partícula. Neste caso, a forma das forças $F_S(t)$ e $\lambda(t)$ é adaptada com a introdução de um *kernel* de memória $K_\alpha(t)$. Assim, para $F_S(t)$, tem-se a forma generalizada de Stokes

$$F_S(t) = -m \int_{-\infty}^t K_\alpha(t - t') \dot{X}(t') dt'. \quad (11)$$

Em que, um *kernel* de memória que decai lentamente com um expoente de escala $0 < \alpha < 1$,

$$K_\alpha(t - t') = \frac{\beta_\alpha}{\Gamma(1 - \alpha)} |t - t'|^{-\alpha}, \quad (12)$$

permite a descrição de processos subdifusivos $\langle x^2(t) \rangle \propto t^\eta$ ($0 < \alpha < 1$), presente sistemas biológicos, como células. Assim, a equação de Langevin para o caso com memória, para $t \geq 0$, é dada por

$$m\ddot{X}(t) = -m \int_0^t K_\alpha(t - t') dt' + \lambda(t). \quad (13)$$

A solução exata formal da Eq. (13) pode ser obtido usando as transformadas de Laplace, que nos dão a função de correlação de velocidade para o movimento browniano fracionário

$$\langle \dot{X}(0) \dot{X}(t) \rangle = (kT/m) E_{2-\alpha}(-\beta_\alpha t^{2-\alpha}). \quad (14)$$

Onde $E_{\alpha,\beta}$ é a função Mittag-Leffler generalizada. Novamente procedendo para uma sequência de eco gradiente e observando a Eq. (5), temos a fase quadrada média no limite de tempo longo $\beta_\alpha t \gg 1$,

$$\langle \Delta \Phi^2 \rangle(t) \simeq \frac{\gamma^2 G^2 kT}{m\beta_\alpha} \frac{4(1 + \alpha)}{\Gamma(3 + \alpha)} t^{2+\alpha}, \quad (15)$$

e, portanto, a atenuação no sinal (Eq. 3), no limite de difusão normal, $\alpha \rightarrow 1$, é dada por

$$\langle e^{i\Delta \Phi} \rangle_{GRE} = \exp(-2\gamma^2 D G^2 \tau^3 / 3). \quad (16)$$

Conclusões

No presente trabalho, a função de atenuação do sinal de RMN devido à difusão foi obtida utilizando uma abordagem estocástica em dois casos dinâmicos distintos, a saber, equação de Langevin sem e com memória [1]. Em ambos os casos, consideramos aquisições feitas com a sequência gradiente eco. Em regimes de difusão, a descrição matemática permite a interpretação adequada das medidas de difusão normal e anômala nos experimentos de RMN, obtendo-se o resultado clássico da literatura, $\langle e^{i\Phi} \rangle_{GRE} = \exp(-2\gamma^2 D G^2 \tau^3 / 3)$ [3], para o regime de difusão normal. Por fim, a introdução de um parâmetro de escala α , na descrição da difusão anômala, permite o estudo de processos subdifusivos, presente em diversos meios, por exemplo, *in vivo*, cujo comportamento é evidenciado através de experimentos de imagens de RMN ponderadas em difusão [4].

Referências Bibliográficas

- [1] Coffey W, Kalmykov YP. The Langevin equation: with applications to stochastic problems in physics, chemistry and electrical engineering. World Scientific (2012)
- [2] E. Lutz, Phys. Rev. E **64**, 051106 (2001).
- [3] Brown RW, Cheng YC, Haacke EM, Thompson MR, Venkatesan R. Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design. John Wiley Sons (2014)
- [4] Cooke, Jennie M., et al. Phys. Rev. E **80**, 061102. (2009): 061102.

Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: an approach using Langevin equation

Felipe Pereira Alves
Fernando Fernandes Paiva

Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo - Brasil
felipepereira@usp.br fernando.paiva@usp.br

Objectives

In the present work, starting from Bloch's phenomenological model for nuclear magnetization and introducing a gradient magnetic field, we address the problem of molecular diffusion, in the normal diffusion regime, through the memory-less Langevin equation (LE). The calculation was extended to the anomalous diffusion case using a fractional generalization of the Langevin equation (GLE). In both cases, the Gaussian signal approximation and the gradient echo pulse sequence (GRE) were used. The stochastic approach reproduces the classic result of the literature for the attenuation of the Nuclear Magnetic Resonance (NMR) signal due to diffusion, $\langle e^{i\Phi} \rangle_{GRE} = \exp(-2\gamma^2 DG^2 \tau^3/3)$, and is consistent with experiments [4].

Materials and Methods

Under equilibrium conditions with a thermal bath, molecules containing nuclear spins performs brownian motion due to the thermal energy in a process of translational self-diffusion. The inclusion of a diffusion gradient makes the pulse sequence sensitive to molecular diffusion in NMR experiments. A field gradient of magnitude G define the field at the site of a nucleus given by the position vector r , which is now a stochastic process causing phase fluctuations,

$$\begin{aligned} \Delta\Phi(t) &= \int_0^t \omega(t') dt' \\ &= \gamma \int_0^t \mathbf{r}(t') \cdot \mathbf{G}(t') dt'. \end{aligned} \quad (1)$$

By imposing the so-called "rephasing condition" $\int_0^t \mathbf{G}(t') dt' = 0$, the integration by parts of Eq. (1) gives

$$\Delta\Phi(t) = -\gamma \int_0^t \dot{\mathbf{r}}(t_1) \int_0^{t_1} \mathbf{G}(t') dt' dt_1. \quad (2)$$

Eq. (2) represents the LE for the phase. Hence, we see that the dephasing, and consequently the attenuation in the signal, S/S_0 , due to diffusion, is obtained by calculating the mean value of the functional $\langle e^{i\Delta\Phi} \rangle$. This is particularly easy for centered Gaussian processes because then one may write

$$S/S_0 = e^{-\langle \Delta\Phi^2 \rangle/2}. \quad (3)$$

Results

The LE for a Brownian particle of mass m in contact with a thermal bath and in the presence of an external potential is given by

$$m\ddot{X}(t) = U'(X) - \zeta \dot{X}(t) + \lambda(t). \quad (4)$$

The coupling effect is modeled by a stochastic force $F(t)$, that has been divided into a mean force proportional to the velocity, the friction force $-\zeta \dot{X}(t)$, plus a fluctuating part, $\lambda(t)$. In self-diffusion processes we may set $U'(X) = 0$. From Eq. (2) and the solution for de LE in Eq. (4) we can evaluate the mean square value of the phase as

$$\begin{aligned} \langle \Delta\Phi^2 \rangle(t) &= 2\gamma^2 \int_t \int_{t_1} \langle \dot{X}(t_1) \dot{X}(t_2) \rangle \\ &\quad \times F(t_1) F(t_2) dt_1 dt_2 \end{aligned} \quad (5)$$

Where $\mathbf{F}(t) = \int \mathbf{G}(t') dt'$. Hence, in order to calculate the dephasing for a Gaussian process (Eq. 3) all that is required is a knowledge of the velocity correlation function for $X(t)$ and the precise form of the field gradients. Two important cases are investigated below: normal and anomalous diffusion.

In the normal diffusion treatment of a free Brownian motion [1],

$$m\ddot{X}(t) = -\zeta \dot{X}(t) + \lambda(t), \quad (6)$$

it is assumed that the random force is distributed with the following properties:

$$\begin{aligned}\langle \lambda(t) \rangle &= 0, \\ \langle \lambda(t) \lambda(t') \rangle &= 2\zeta kT \delta(t - t').\end{aligned}\quad (7)$$

Where thermal fluctuations due to coupling of the particle with the thermal bath are modeled by a δ -correlated Gaussian white noise. An explicit formula for the displacement $X(t)$ is available from the Ornstein-Uhlenbeck theory [1], which give us for velocity correlation function

$$\langle \dot{X}(t_1) \dot{X}(t_2) \rangle = (kT/m) e^{-\beta|t_1 - t_2|}. \quad (8)$$

Considering a gradient echo sequence and noting Eq. (5), we have the mean-square phase in the long-time limit $\beta t \gg 1$,

$$\langle \Delta\Phi^2 \rangle(t) = (-4\gamma^2 DG^2 \tau^3 / 3), \quad (9)$$

and consequently the attenuation in the signal (Eq. 3) is given by

$$\langle e^{i\Delta\Phi} \rangle_{GRE} = \exp(-2\gamma^2 DG^2 \tau^3 / 3). \quad (10)$$

A large class of problems depends on a linear generalization of the Langevin equation [2]. Among them, “anomalous” behavior during the diffusion process. A possible microscopic explanation for this behavior is the introduction of possible memory effects on the particle’s MB. $\lambda(t)$ is adapted with the introduction of a *memory kernel* $K_\alpha(t)$. Thus, for $F_S(t)$, we have a generalized form of Stokes

$$F_S(t) = -m \int_{-\infty}^t K_\alpha(t - t') \dot{X}(t') dt'. \quad (11)$$

Where, a *kernel* of memory that decays slowly with a scale exponent $0 < \alpha < 1$,

$$K_\alpha(t - t') = \frac{\beta_\alpha}{\Gamma(1 - \alpha)} |t - t'|^{-\alpha}, \quad (12)$$

allows one to describe subdiffusive behavior, notably in living cells. Thus, the Langevin equation for the case with memory for $t \geq 0$ is given by

$$m\ddot{X}(t) = -m \int_0^t K_\alpha(t - t') dt' + \lambda(t). \quad (13)$$

The formal exact solution of Eq. (13) may be obtained using Laplace transforms, which give

us the velocity correlation function for fractional Brownian motion

$$\langle \dot{X}(0) \dot{X}(t) \rangle = (kT/m) E_{2-\alpha}(-\beta_\alpha t^{2-\alpha}). \quad (14)$$

Where $E_{\alpha,\beta}$ is the generalized Mittag-Leffler function. Again proceeding for a gradient echo sequence and noting Eq. (5), we have the mean-square phase in the long-time limit $\beta_\alpha t \gg 1$,

$$\langle \Delta\Phi^2 \rangle(t) \simeq \frac{\gamma^2 G^2 kT}{m\beta_\alpha} \frac{4(1 + \alpha)}{\Gamma(3 + \alpha)} t^{2+\alpha}, \quad (15)$$

and consequently the attenuation in the signal (Eq. 3), in the normal diffusion limit, $\alpha \rightarrow 1$, is given by

$$\langle e^{i\Delta\Phi} \rangle_{GRE} = \exp(-2\gamma^2 DG^2 \tau^3 / 3). \quad (16)$$

Conclusions

In the present work, the attenuation function of the NMR signal due to diffusion was obtained using a stochastic approach in two distinct dynamic cases, namely, the Langevin equation without and with memory [1]. In both cases, we consider acquisitions made with the gradient echo sequence. In diffusion regimes, the mathematical description allows the proper interpretation of normal and anomalous diffusion measurements in NMR experiments, obtaining the classic result of the literature, $\langle e^{i\Phi} \rangle_{GRE} = \exp(-2\gamma^2 DG^2 \tau^3 / 3)$ [3], for the normal diffusion regime. Finally, the introduction of a scale parameter α , in the description of anomalous diffusion, allows one to study subdiffusive processes, present in different medium, for example, *in vivo*, whose behavior is evidenced through experiments of diffusion-weighted NMR images [4].

References

- [1] Coffey W, Kalmykov YP. The Langevin equation: with applications to stochastic problems in physics, chemistry and electrical engineering. World Scientific (2012)
- [2] E. Lutz, Phys. Rev. E **64**, 051106 (2001).
- [3] Brown RW, Cheng YC, Haacke EM, Thompson MR, Venkatesan R. Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design. John Wiley Sons (2014)
- [4] Cooke, Jennie M., et al. Phys. Rev. E **80.6** (2009): 061102.