

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ**



***INOVAȚII ÎN DIAGNOSTICUL ȘI EVALUAREA
UROPATIILOR OBSTRUCTIVE LA COPIL***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. GHERGHINA IOAN**

**Student-doctorand:
NICOLAESCU RADU GEORGE**

2019

Cuprins

Cuprins	2
Lista cu lucrările științifice publicate	4
Lista cu abrevieri.....	5
Introducere	8
I. PARTEA GENERALĂ	13
1. Uropatiile obstructive congenitale – Date generale.	13
1.1. Definiție și clasificare.	13
1.2. Epidemiologie.....	14
1.3. Noțiuni embriologice.....	15
1.3.1. Embriologia aparatului reno-urinar.....	15
1.3.2. Embriologia și etiopatogenia obstrucției tractului urinar.....	17
2. Evaluarea și managementul uropatiilor obstructive.	19
2.1. Algoritmul de investigare și management.....	19
3. Evaluarea imagistică funcțională a uropatiilor obstructive congenitale.....	25
3.1. Explorarea funcțională renală prin ultrasonografie.	25
3.1.1. Explorarea în modul B.	25
3.1.2. Explorarea în modul Doppler.....	27
3.1.3. Aplicații ale IR.	31
3.2. Explorarea funcțională prin Imagistică prin Rezonanță Magnetică - fMRU.....	34
3.2.1. Evaluarea funcțională prin IRM – Dinamica încărcării cu substanță de contrast a rinichiului.....	36

3.2.2. Evaluarea funcțională prin IRM – Imagistica de Difuzie Tensorială (DTI).	46
3.2.3. Evaluarea funcțională prin IRM – Imagistica în Contrast de Fază (PC).	52
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	54
1. Motivația și obiectivele generale.	54
2. Metodologie generală.....	57
3. Studiul 1 – Evaluarea Indicelui de Rezistivitate măsurat prin ecografie Doppler în evaluarea funcțională a pacienților pediatrici cu uropatii obstructive.....	59
3.1 Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	59
3.2. Materiale și metode.	61
3.3 Rezultate.....	69
3.4. Discuții și concluzii.....	87
4. Studiul 2 - Evaluarea funcțională prin IRM – Dinamica încărcării cu substanță de contrast a rinichiului în evaluarea funcțională a pacienților pediatrici cu uropatii obstructive.	90
4.1 Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	90
4.2. Materiale și metode.	92
4.3. Rezultate.....	102
4.4. Discuții și concluzii.....	109
5. Studiul 3 - Evaluarea funcțională prin IRM prin tehnica de Imagistica de Difuzie Tensorială (DTI).....	111
5.1 Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	111
5.2. Materiale și metode.	113
5.3. Rezultate.....	122
5.4. Discuții și concluzii.....	126

6. Studiul 3 - Evaluarea fluxului urinar prin bazinet prin Imagistica în Contrast de Fază.	128
6.1 Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	128
6.2. Materiale și metode.	130
6.3. Rezultate.....	136
6.4. Discuții și concluzii.....	138
Concluzii și contribuții personale.....	140
Bibliografie	145
ANEXE	1

Introducere

Uropatiile obstructive la copil sunt în marea majoritate congenitale și reprezintă un grup larg de malformații ale tractului urinar care determină creșterea presiunii în amonte având ca rezultat dilatarea căilor excretorii și, în unele cazuri afectarea parenchimului renal cu deteriorarea funcțională a acestuia.

În foarte multe cazuri, afecțiunea este silențioasă clinic, copiii fiind diagnosticați fie întâmplător, prin evaluare ecografică cu alte motive, fie la apariția unor fenomene clinice. Odată cu introducerea și răspândirea evaluării ecografice morfologice fetale, identificarea cazurilor a fost tot mai precoce, permițând un tratament adecvat rapid cu stoparea deteriorării funcționale renale. Ecografia însă nu are o sensibilitate particulară în identificarea obstrucției; aceasta detectează dilatația. Iar dilatația nu este întotdeauna asociată cu obstrucția. În plus, chiar și în cazurile obstructive, nu toți pacienții au funcția renală alterată.[1].

Elementul principal al diagnosticului este, astfel, descrierea impactului funcțional al uropatiilor obstructive, acesta fiind cel care ghidează managementul pentru acești pacienți.

În prezent, investigația de elecție pentru evaluarea funcției renale este scintigrafia renală cu radiotrasor ^{99m}Tc-MAG3. Aceasta evaluează captarea și excreția radiotrasorului și, pe de o parte, poate evidenția obstrucția (prin acumularea acestuia în căile excretorii), dar cel mai important, determină funcția renală diferențială (ponderea fiecărui rinichi la funcția renală globală). Acest parametru este esențial, fiind utilizat în deciziile terapeutice.

Cu toate acestea, scintigrafia prezintă o serie de dezavantaje. Este o tehnică de explorare care, prin administrarea intra-venoasă a traserului radioactiv, se produce iradierea endogenă a pacientului cu o doză mică dar semnificativă, riscul fiind mai important, având în vedere că pacienții sunt copii, aceștia fiind mai sensibili la efectele radiațiilor. Un alt dezavantaj, mai important pentru cadrul României, este disponibilitatea redusă a metodei, atât a instalației tehnice, cât și a radiotrasorului, toate centrele fiind dedicate pacienților adulți cu experiență limitată la copii. De aceea, investigația funcțională renală a copiilor în România este limitată, numărul pacienților care au acces la această investigație fiind limitat.

Ipoteza de lucru și obiective generale

Această teză de doctorat pornește de la importanța evaluării funcționale a pacienților cu uropatii obstructive. Statusul actual în acest aspect poate fi ameliorat prin identificarea unor metode alternative scintigrafiei renale, pentru a contrabalansa dezavantajele acesteia. Iar acesta este principalul obiectiv al acestei teze – cercetarea capacităților funcționale ale unor tehnici imagistice alternative inovative.

Prima direcție de cercetare a acestei teze este caracterizarea prin ecografie Doppler a vascularizației arteriale intra-renale prin evaluarea parametrului – Indicele de rezistivitate (IR) la pacienții cu obstrucție urinară și evaluarea eficacității acestuia în a identifica acei pacienți cu obstrucție semnificativă funcțional.

O altă metodă neiradiantă și cu disponibilitate superioară față de scintigrafie este Imagistica prin Rezonanță Magnetică (IRM). Aceasta este recunoscută ca tehnica ce aduce cele mai fidele informații morfologice despre tractul urinar. Abilitățile funcționale ale acesteia au fost studiate profund datorita perspectivei foarte tentante a unei tehnici atotcuprinzătoare – morfologică și funcțională.

În acest domeniu, am adăugat alte trei direcții de cercetare inovative. Prima se bazează pe măsurarea dinamică a captării de substanță de contrast administrată intravenos și, pe baza analizei curbei de încărcare, extragerea matematică a unor parametri care, prin comparație între cei doi rinichi să producă valoarea funcției renale diferențiale.

A doua direcție de cercetare IRM este aprecierea difuziei protonilor de apă diferențiat în funcție de zonele intrarenale – cortex sau medulară. Mai precis se analizează izotropia/anizotropia de difuzie a moleculelor de apă prin tehnica de Imagistică de Difuzie Tensorială (DTI). Fiind zone cu aranjament histologic diferit, apa are comportament de difuzie diferit în funcție de zonă – datorită tubilor renali, în piramide va difuza preferențial pe direcțiile acestora. Ipoteza este că injuria renală (tubulară) determină estomparea diferențelor de anizotropie între cele două zone.

În final, am decis să adaug în studiu o direcție de cercetare neidentificată în literatură, și anume caracterizarea non-invazivă parametrilor de flux în căile urinare prin tehnica de Imagistică în Contrast de Fază (PC). Aceasta este o metodă de valoare incontestabilă în sfera cardiovasculară. Prin adaptarea acesteia la vitezele de flux reduse din căile urinare, se va cerceta abilitatea ei de a măsura vitezele de curgere a urinei și de a identifica eventuale diferențe la pacienții cu uropatii obstructive.

Metodologia generală a cercetării

Urmărindu-se patru direcții de cercetare diferite, împărțite pe tehnica imagistică folosită, ecografie, respectiv Imagistică prin Rezonanță Magnetică (IRM), metodologia de studiu se adaptează particularităților acestor tehnici. Astfel selecția pacienților s-a realizat și în funcție de disponibilitățile tehnice de la nivelul locațiilor unde mi-am desfășurat activitatea în cursul doctoratului. Prin urmare, pacienții studiați prin IRM au fost evaluați în cadrul Institutului Clinic Fundeni, iar pacienții evaluați prin ecografie au fost selectați din rândul cazuisticii Spitalului De Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”.

Pacienții cu uropatii obstructive, respectiv loturile martor au fost reprezentați de copii, însă, pentru metodele IRM cercetate, studii preliminare de stabilire a secvențelor de achiziție au inclus și subiecți adulți, fără afecțiuni renale cunoscute.

Au fost create loturi de studiu, respectiv loturi martor echivalente din punct de vedere al vârstei sau al variabilelor de greutate/înălțime pentru a elimina sursele de confuzie.

Un aspect deosebit de important, valabil pentru toate tehnicile folosite a fost reprezentat de asigurarea reproductibilității examinărilor. Astfel, am instituit un protocol de evaluare standardizat, valabil pentru toate metodele, care să includă obligatoriu minime măsuri de asigurare a reproductibilității, precum hidratarea corespunzătoare a pacienților, sau statusul *a jeun* al acestora.

Secvențele de achiziție IRM nu sunt incluse în mod standard de producător în lista secvențelor disponibile pe aparat. Astfel, a fost nevoie de modificarea și adaptarea unor secvențe dedicate altor tipuri de examinări (de ex. secvența de DTI adaptată neuro-radiologiei sau secvența PC a imagisticii cardio-vasculare) pentru evaluare rinichiului. Astfel, au fost necesare studii suplimentare care să confirme reproductibilitate tehnicilor.

Rezultatele obținute au fost colectate și analizate pentru fiecare direcție de cercetare în parte. În cazurile în care variabile cheie au fost absente sau colectate impropriu, acei pacienți au fost excluși din studiu.

Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul programului de analiză statistică SPSS, iar pentru situațiile în care numărul de cazuri nu a fost suficient (îndeosebi tehnicile IRM), s-au folosit teste de analiză statistică non-parametrice.

O variabilă comună și esențială pentru toate direcțiile de cercetare a fost alterarea funcției renale ca element de comparație major. Aceasta a fost definită, cel mai fidel, prin

scăderea funcției renale diferențiale, așa cum reiese din evaluarea scintigrafică, sub 40%. Unii dintre pacienții evaluați, nu au beneficiat, însă de scintigrafie, astfel că au fost luate în calcul alte variabile care sugerează în mod indirect sau calitativ deteriorarea funcției renale, precum aspectul și comportamentul excreției la urografia intravenoasă sau reducerea importantă a parenchimului renal.

În final, rezultatele obținute au fost, pe de o parte, comparate cu datele din literatură, și pe de altă parte, utilizate pentru a identifica parametri suficient de puternici în a sugera modificări de abordare în managementul acestui tip de patologie.

Scopul final al tezei este de stabili dacă există potențial al vreunei metode cercetate de a deveni alternativă viabilă scintigrafiei.

Sinteza capitolelor

Teza de doctorat este compusă din două părți, intitulate „Partea generală” și „Contribuții personale”. În Partea generală sunt discutate aspecte privind definiția și clasificarea uropatiilor obstructive congenitale, trecând în revistă informații actuale privind embriologia și etio-patogenia acestor afecțiuni și modul în care este abordată această patologie din punct de vedere imagistic, insistând pe importanța evaluării funcționale.

Partea a doua a tezei conține contribuțiile personale, grupate în patru studii, care explorează capacitatea unor tehnici imagistice inovative de a evalua aspecte funcționale renale multiple.

Primul studiu abordează ultrasonografia renală, cu accent pe evaluarea Doppler. Este cunoscut din cercetările publicate că în cazul obstrucției tractului urinar, în special în condițiile afectării funcționale a rinichiului, sunt activate o serie de mecanisme bio-umorale, care au ca efect vasoconstricția vascularizației arteriale intra-renale[2]. Ipoteza acestui studiu este că ecografia Doppler poate identifica această situație fiziopatologică și o poate cuantifica prin măsurarea vitezelor de curgere sistolică și diastolică, respectiv prin calcularea indicelui de rezistivitate.

Astfel obiectivul principal al studiului este explorarea capacității indicelui de rezistivitate de a identifica acele situații în care obstrucția, de etiologie malformativă, este suficient de severă încât să determine afectarea funcției renale.

Valoarea absolută a IR este principalul parametru urmărit, însă, există posibilitatea ca sensibilitatea metodei să crească atunci când este evaluată relația dintre IR ale rinichiului afectat cu cel sănătos (atunci când afectarea este unilaterală). De aceea am urmărit ca parametri secundari raportul, respectiv diferența între IR ai celor doi rinichi.

Un alt obiectiv este reprezentat de caracterizare relației IR cu alți parametri ecografici, de data aceasta morfologici, cu scopul de a identifica elemente morfologice care se însoțesc de vasoconstricție intra-renală, aducând astfel date suplimentare despre fiziopatologia obstrucției.

Pentru caracterizare morfologică a dilatației tractului urinar sunt disponibile mai multe metode de clasificare. Cele mai folosite sunt sistemul elaborat de Societatea de Urologie Fetală[3], respectiv cel de dată mai recentă introdus în Statele Unite ale Americii în urma unui consens multidisciplinar[4]. Un alt obiectiv al studiului este de a evalua performanța celor doua sisteme de clasificare în a aprecia severitatea funcțională a uropatiilor obstructive.

În descrierea morfologică ecografică a uropatiilor obstructive se folosesc mai mulți parametri a căror utilitate în estimarea funcției renale este considerată restrânsă. Un obiectiv secundar al acestui studiu, este, astfel, de a evalua acești parametri morfologici din perspectivă funcțională și de a identifica pe aceia cu valoare în estimarea funcției renale.

Pe scurt, obiectivul principal al acestui studiu este de a sublinia puterile ecografiei în evaluarea pacienților cu uropatii obstructive, de a estima capacitatea de evaluare funcțională a rinichiului, și, în definitiv de a evalua perspectiva de a utiliza ecografia ca tehnică unică de studiere a pacienților copii cu uropatii obstructive congenitale.

Pentru acest studiu am considerat optim, evaluarea a două grupuri de subiecți - un grup țintă alcătuit din pacienți cu uropatii obstructive, respectiv un lot martor format din subiecți fără afecțiuni renale, respectiv fără afecțiuni sistemice severe.

Criterii de includere în grupul țintă:

- Pacienți pediatrici, fără alte criterii legate de vârstă;
- Dilatație de tract urinar de cauză obstructivă;
- Afectare uni sau bilaterală;
- Pacienți cu funcție renală normală/scăzută confirmată.

Criterii de excludere din grupul țintă:

- Prezența refluxului vezico-ureteral;
- Cauze obstructive non-congenitale (de ex. litiază);
- Pacienți evaluați post-chirurgical;

- Displazia renală multichistică.

Lotul martor a inclus copii fără afecțiuni renale cunoscute, evaluați ecografic pentru afecțiuni minore non-sistemice sau complet sănătoși și cu caracteristici demografice (vârstă, înălțime, greutate, indice de masă corporală) similare copiilor din lotul țintă.

Examinarea propriu-zisă a cuprins evaluarea clasică în modul B, urmată de explorarea Doppler a arterelor intra-renale cu calcularea IR.

Au fost notate variabile legate de demografia pacienților, de afecțiunea acestora, respectiv ecografici. Din aceștia din urmă enumerăm:

- Dimensiunile rinichilor;
- Aspectul parenchimului renal;
- Gradul dilatării de sistem pielocaliceal;
- Diametrul antero-posterior al bazinetului dilatat;
- Calibrul ureterului;
- Prezența dilatației caliceale;
- IR, diferența și raportul IR ai celor doi rinichi.

Analiza statistică a constatat într-o serie de comparații și analize după cum urmează:

- Comparație între IR al rinichiului dilatat și IR al rinichiului normal, în cadrul aceluiași caz;
- Comparație între IR al rinichilor dilatați și IR al rinichilor din lotul martor;
- Analiza IR în funcție de existența afectării funcționale renale;
- Comparație a IR în funcție de gradul dilatației, valoarea indexată IMC a grosimii parenchimului rinichiului, dilatația calicelor periferice;
- Comparație diferența IR, respectiv raportul IR între cei doi rinichi în funcție de afectarea funcției renale;
- Analiza valorii IR de 0.7 în a identifica afectare funcției renale;
- Analiza capacității altor parametri morfologici de a identifica alterarea funcțională renală.

Dintre *rezultatele* cele mai importante ale studiului I, menționăm:

Indicele de rezistivitate este modificat în cazurile de dilatație de tract urinar. Valorile lui au fost semnificativ mai mari în cazul rinichilor dilatați, atât față de rinichiul contralateral normal (IR mediu rinichi normal 0,6, IR rinichi dilatat 0,68, $p < 0,000$), cât și față de lotul martor:

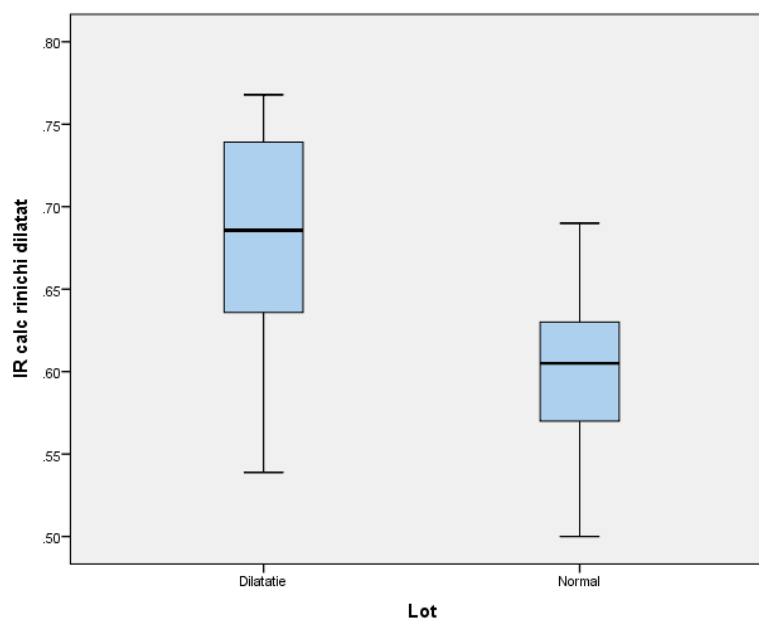


Figura 1. Diferența între IR al rinichilor dilatați și al rinichilor din lotul martor.

Valoarea IR a fost semnificativ mai mare la pacienții cu funcție renală afectată (medie 0,72 vs. 0,64, mediană 0,73 vs. 0,63, $p < 0,0001$). Analiza curbei ROC (figura 2) demonstrează o performanță diagnostică bună de a detecta disfuncția renală, valoarea de 0.7 având o sensibilitate de 78% și o specificitate de 84,2%:

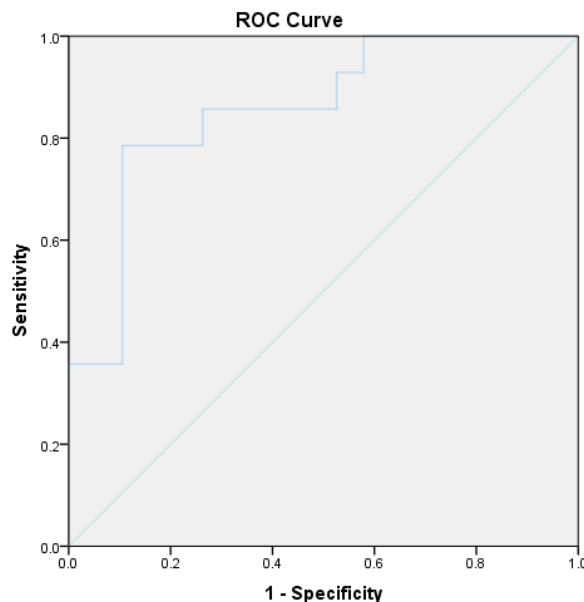


Figura 2. Curba ROC pentru IR.

Cu toate acestea, IR nu se corelează cu valoarea FRD la pacienții cu modificări de funcție renală la scintigrafie (coeficient Spearman 0,167, $p = 0,668$).

Valoarea prag a IR de 0,7 are valoare în a identifica afectarea funcției renale a rinichiului dilatat (testul Fisher Exact cu $p = 0,005$), având o sensibilitate de 78,6%,

specificitate de 73,7%, valoare predictivă pozitivă 68,8% și valoare predictivă negativă de 82,4%.

Dintre variabilele morfologice, eficiente în detectarea deteriorarea funcției renale au fost identificate:

- Gradul dilatației conform SFU (Fisher Exact Test $p < 0.003$), gradul IV fiind asociat cu alterarea funcțională renală (sensibilitate 71,4%, valoare predictivă pozitivă 76,9%);
- Gradul dilatației conform DTU (Fisher Exact Test $p < 0,000$), gradul P3 având sensibilitate de 85,7%, respectiv specificitate 84,2%, valoare predictivă pozitivă de 80% și valoare predictivă negativă de 88,9% în detectarea deteriorării funcționale renale;
- Prezența dilatației caliceale periferice (Fisher Exact Test $p = 0,036$) are o sensibilitate de 85,7%, specificitate de 52,6%, valoare predictivă pozitivă de 57,1% și valoare predictivă negativă de 84,6% în identificarea malfunctioniei renale;
- Hiperecogenitatea corticală (Fisher Exact Test $p < 0,021$) are o sensibilitate de 42,9%, specificitate de 90,9%, valoare predictivă pozitivă de 75% și valoare predictivă negativă de 71,4% în identificarea hipofuncției renale;
- Absența diferențierii cortico-medulare este eficientă în detecția deteriorării funcționale renale (Fisher Exact Test $p < 0,000$) are o sensibilitate de 85,7%, specificitate de 86,4%, valoare predictivă pozitivă de 80% și valoare predictivă negativă de 90,5% în identificarea hipofuncției renale;

Toate variabilele identificate a detecta deteriorarea funcției rinichiului afectat au fost introduse într-un model de regresie logistică, singurul element predictiv independent fiind indicele de rezistivitate:

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a	IR calc rinichi dilatat	-39.592	18.727	4.470	1	.034	.000
	Grad DTU P3(1)	23.945	25634.265	.000	1	.999	2.508E+10
	Calice periferice dilatate (1)	-.708	2.516	.079	1	.778	.493
	Grad DTU IV(1)	-20.686	25634.265	.000	1	.999	.000
	Diferențiere CM absenta (1)	1.455	2.492	.341	1	.559	4.283
	Corticala hiperecogena (1)	-.235	2.159	.012	1	.913	.790
	IP indexat	.077	.429	.032	1	.858	1.080
	Constant	25.554	12.927	3.908	1	.048	1.253E+11

Figura 3. Modelul de regresie logistică ce demonstrează rolul IR de predictor independent al hipofuncției renale.

Concluziile studiului I au fost următoarele:

- Tehnica este eficientă și fezabilă în evaluarea arterelor intra-renale;
- IR este semnificativ mai mare în cazul rinichilor dilatați față de cei normali, în cazul aceluiași pacient;

- IR este semnificativ diferit între rinichii cu funcție renală păstrată și cei cu disfuncție, demonstrând abilitatea acestui parametru de a identifica rinichii cu funcție renală afectată;
- Lipsa corelației IR cu FRD scintigrafică nu îndreptățește această tehnică să înlocuiască pe deplin scintigrafia, în special în cazurile cu disfuncție marginală;
- Totuși, prin identificarea cazurilor cu disfuncție certă pot fi selectate pentru scintigrafie doar cazurile problemă, crescând astfel disponibilitatea acesteia, reducând povara iradierii și nu în ultimul rând cu avantaje economice.
- Fiind o metodă simplă și larg disponibilă, impactul pe care îl poate avea asupra acestui grup de pacienți este major.

Ipoteza *studiului II* este că Imagistica de Rezonanță Magnetică poate, în mod similar scintigrafiei, estima funcția renală diferențială pe baza aprecierii captării și excreției substanței de contrast paramagnetice administrată intravenos (*Dynamic Contrast Enhancement* - DCE).

Principiul tehnic este administrarea intravenos a substanței urmată de achiziții rapide și continue a parenchimului și căilor excretorii cu măsurarea concentrației substanței de contrast în fiecare moment al achiziției. Se creează un grafic semnal-timp pe baza căruia se estimează funcția renală diferențială.

Primul obiectiv al studiului este elaborarea cadrului tehnic al metodei, mai precis crearea secvenței de achiziție adaptate scanării aparatului reno-urinar.

După determinarea tipului de secvență, respectiv parametrilor de achiziție a acesteia optime, următorul obiectiv este aplicarea metodei pe pacienți cu uropatii obstructive, și cercetarea eficacității tehnicii de a cuantifica în mod corect funcția renală diferențială.

Materiale și metode.

Prima etapa a studiului a constat în alegerea și adaptarea secvenței de achiziție IRM optimă. Am ales astfel secvența TWIST (*Time-resolved angiography With Stochastic Trajectories*) care are ca principale caracteristici rapiditate de scanare (2-4 secunde per scan), rezoluție spațială excelentă (submilimetrică) și păstrarea relației de liniaritate între concentrația de substanță de contrast și intensitatea semnalului măsurat.

Studiul propriu-zis a fost reprezentat de evaluarea prin această tehnică a unor pacienți cu uropatii obstructive. Am selecționat un număr de 10 pacienți pediatrici explorați IRM cu

indicație de caracterizare morfologică superioară, aspectul funcțional urmărit de studiul de față fiind suplimentar.

Criterii de includere:

- Dilatație de tract urinar de cauză obstructivă confirmată;
- Evaluare funcțională cantitativă (Scintigrafie) în perioada adiacentă explorării IRM;
- Pacienți complianți la examinarea IRM.

Criterii de excludere:

- Reflux vezico-ureteral;
- Post-operator;
- Afectarea globală a funcției renale (contraindicație de administrare de substanță de contrast);
- Pacienți non-complianți sau care au necesitat sedare – pentru uniformitatea imaginilor (fiind un număr relativ redus de cazuri);
- Pacienți cu contraindicație generală de explorare IRM – materiale feromagnetice intra-corporale (implanturi cohleare, pace-makers, etc.).

Aparatul IRM utilizat a fost reprezentat de un magnet de 1,5T Siemens Aera (Erlangen, Germania), iar semnalul a fost captat cu ajutorul unei antene standard de corp.

O dată cu startul secvenței de evaluare DCE s-a administrat substanța de contrast, împreună cu diuretic. În primele 60-90 de secunde, achizițiile sunt continue, fără pauze, ulterior, când se urmărește excreția scanarea este progresiv mai rară până la final, în totalul de 10-15 minute de examinare fiind incluse 55-60 de achiziții.

Postprocesarea.

După achiziția imaginilor, acestea sunt transferate într-un calculator separat, pentru post-procesarea imaginilor. În acest scop, am folosit un software dedicat, de tip *open-source* – *plugin*-ul fMRU pentru procesorul de imagini ImageJ[5].

Următorul pas este crearea unui grafic ce reprezintă intensitatea semnalului în parenchimul renal în funcție de timp, pe baza căruia se calculează funcția renală diferențială (FRD).

Există mai multe opțiuni de calculare a funcției renale diferențiale. Una este calcularea ariei de sub panta de filtrare pentru fiecare rinichi în parte, raportul dintre ele fiind FRD, o altă tehnică, mai fiziologică, fiind metoda Rutland-Patlak ce se bazează pe modelul

bicompartimental de distribuție al substanței de contrast în parenchimul renal – intravascular, respectiv în glomeruli. Prin calcularea funcției de input arterial (integrala concentrației substanței de contrast în aortă) și substracția acesteia din concentrația totală a contrastului în parenchim se obține o funcție ce descrie diferența dintre cele două concentrații – rata filtrării glomerulare. Valoarea pantei acestei funcții poate fi comparată între cei doi rinichi, oferind o măsură a FRD.

Aceste măsurători reprezintă funcția doar în parenchimul renal eșantionat și nu iau în calcul modificările de volum ale parenchimului renal secundar obstrucției. De aceea pentru precizie, următorul pas este segmentarea parenchimului renal și calcularea volumului acestuia pentru fiecare rinichi. Ulterior, parametri funcționali sunt reevaluați, luând în calcul volumul parenchimului pentru fiecare rinichi.

Secundar, se poate aprecia prezența sau absența obstrucției prin eșantionarea căilor de excreție și evaluarea evoluției în timp a semnalului:

Analiza statistică.

Principalul scop al analizei este evaluarea corespondenței între FRD determinată prin DCE și valoare FRD măsurată prin scintigrafie. Secundar au fost apreciați și alți parametri morfologici.

Variabilele incluse în tabelul de analiză au fost reprezentate de date demografice, date legate de boală și variabilele funcționale DCE: funcția renală determinată prin intermediul AUC (FRD-AUC), funcția renală determinată prin metoda Rutland-Patlak (FRD-RP), volumul renal procentual, respectiv FRD-AUC și FRD-RP în funcție de volumul renal; prezența patternului obstructiv excretor.

Variabilele de comparație: FRD determinată prin scintigrafie; prezența obstrucției la scintigrafie.

Analiza statistică s-a efectuat cu ajutorul unui program dedicat – SPSS v24.0 (IBM), folosindu-se teste statistice non-parametrice, având în vedere numărul redus de cazuri, urmărindu-se în principal corelații între parametri determinați DCE și FRD scintigrafică.

Rezultate ale studiului II.

Aplicarea testelor non-parametrice de corelație Spearman Rho au identificat corelații semnificativ statistice cu FRD scintigrafică doar pentru funcția renală diferențială DCE indexată volumetric, respectiv pentru volumul procentual.

		Volum	FRD-AUC	vFRD-AUC	FRD-RP	vFRD-RP
FRD rinichi afectat	Coefficient de corelație	.822	-.171	.830	-.199	.923
	p	.004	.636	.003	.582	.000
		10	10	10	10	10

Tabel 1. Tabel de corelații ale parametrilor evaluați DCE cu FRD scintigrafică.

Dintre cele trei variabile corelate semnificativ, puterea cea mai mare o are funcția renală diferențială estimată prin metoda Rutland-Patlak indexată volumetric, urmată de funcția renală diferențială estimată prin metoda ariei de sub curbă, de asemenea, indexată volumetric, urmată de volumul procentual măsurat al parenchimului renal:

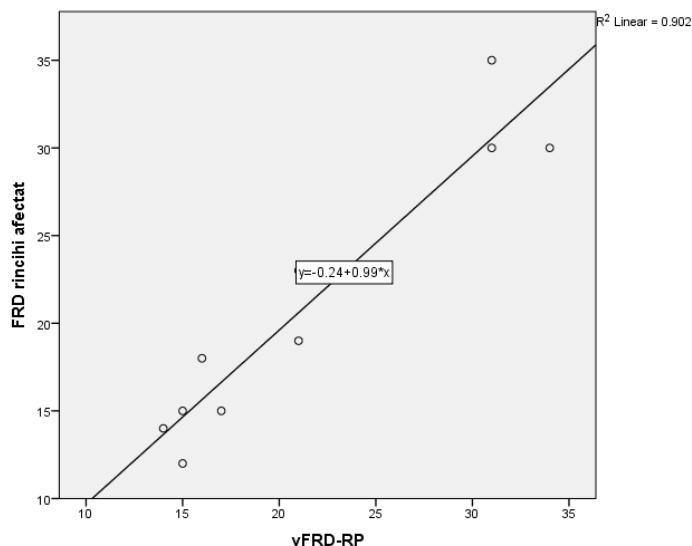


Figura 5. Grafic de corelație FRD-RP indexată volumetric – FRD scintigrafică.

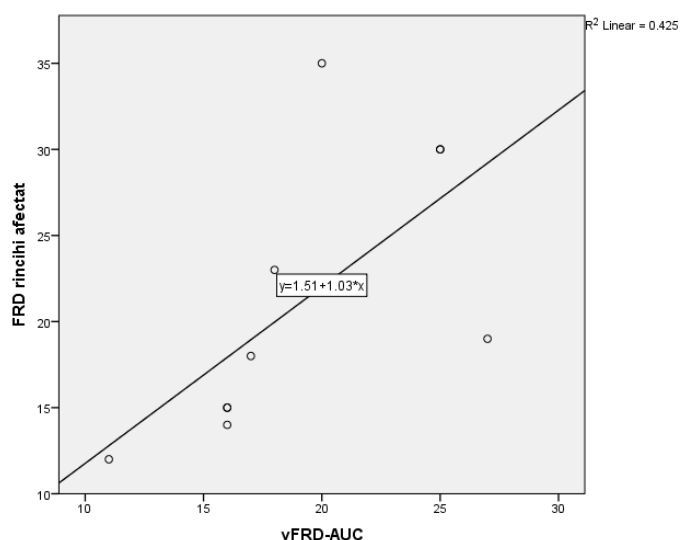


Figura 6. Grafic de corelație FRD-AUC indexată volumetric – FRD scintigrafică.

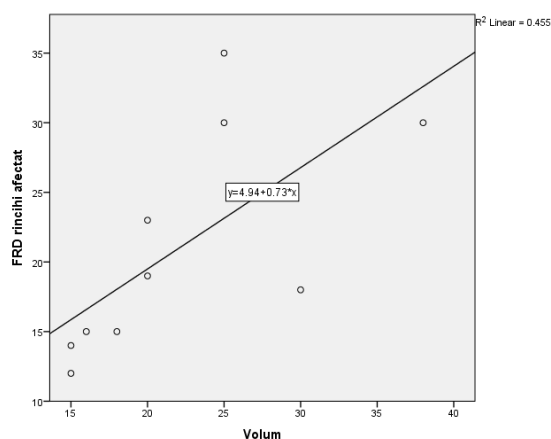


Figura 7. Grafic de corelație volum procentual – FRD scintigrafică.

Concluzii ale studiului II:

- Tehnica IRM DCE măsoară cu precizie FRD, fiind o tehnică fezabilă, validă, ce oferă o nouă valență explorării de tip Uro-RM;
- Cea mai precisă metodă de calcul a funcției renale diferențiale este cea Rutland-Patlak indexată la volumul renal;
- Determinarea volumului renal este esențială pentru precizia estimării FRD; de altfel volumul procentual al parenchimului renal se corelează valid statistic cu FRD scintigrafică sugerând în multe cazuri o funcție normală restantă per unitate de parenchim renal; astfel există posibilitatea de evaluare a FRD fără substanță de contrast;
- IRM devine astfel o tehnică completă cu detalii excelente atât despre morfologie cât și despre funcția renală.

Studiul III.

Imagistica de Difuzie Tensorială (DTI) studiază difuzia moleculelor de apă, a amplitudinii acesteia, dar și a direcției de difuzie, respectiv al modului în care acestea se modifică în condiții patologice. Substratul care stă la baza acestei tehnici este reprezentat de organizarea tisulară specifică anumitor organe care nu permite difuzia moleculelor de apă decât pe anumite direcții.

Ipoteza acestui studiu este că diferența de anizotropie cortico-medulară poate fi măsurată cu fiabilitate prin DTI și că aceasta este alterată în uropatiile obstructive ca expresie a injuriei tubulo-interstițiale din medulară secundare obstrucției.

Primul obiectiv al studiului este stabilirea cadrului tehnic al acestuia prin crearea secvenței de achiziție prin adaptarea parametrilor unei secvențe standard pentru evaluarea sistemului nervos la particularitățile rinichiului, iar apoi, verificarea acesteia pe un lot de subiecți cu funcție renală normală.

Ulterior, obiectivul principal este de a verifica ipoteza că parametrii de difuzie a apei este afectată în uropatiile obstructive, mai exact, că principalul parametru – coeficientul de anizotropie fracționată din medulară - este redus față de normal, ca semn al dezorganizării tisulare din piramidele renale.

Sub-studiu preliminar – crearea și verificarea secvenței de achiziție DTI. S-a pornit de la o secvență standard DTI pentru studiul creierului, parametri tehnici fiind adaptați pentru studiul rinichiului. Principalii parametri modificați au fost valoarea b (ce setează gradientii de difuzie) care a fost stabilită optimă pentru rinichi între 300 și 500 s/mm²[6], respectiv numărul de direcție de aplicare a gradientilor de difuzie, majoritatea cercetătorilor recomandând folosirea a 6 direcții de aplicare a acestora [7]. Au fost studiați zece adulți fără istoric de afecțiuni renale, obținând imagini de calitate satisfăcătoare în toate cazurile. Coeficientul FA a fost măsurat în corticală și medulară cu valori net diferite – mediană de 0,19 în corticală, respectiv 0,50 în medulară ($p < 0,005$).

Comparând valoarea FA din medulară cu rata de filtrare glomerulară estimată am observat o moderată corelație pozitivă între acestea.

Rezultatele acestui studiu au fost publicate în numărul 1 din Revista Română de Urologie în 2017[8].

Studiul principal. Au fost evaluați zece pacienți pediatrici cu uropatii obstructive și s-au urmărit următoarele variabile:

- FA în corticala, respectiv medulara rinichilor normali;
- FA în corticala și medulara rinichilor dilatați;

și următoarele analize statistice:

- Diferența între FA corticală și FA medulară a rinichilor sănătoși;
- Diferența între FA corticală și FA medulară a rinichilor afectați de obstrucție;
- Diferența între FA corticală rinichilor normali față de cei dilatați;
- Diferența între FA medulară rinichilor normali față de cei dilatați;
- Corelația FA medulară cu FRD determinată scintigrafic;
- Corelație între valoarea FA medulară și vârstă, ca obiect de studiu secundar.

Analizând valorile FA în corticala și medulara rinichilor normali, acestea au fost semnificativ statistic diferite, mai mari în medulară decât în corticală, reproducând astfel rezultatele studiului preliminar:

	N	Minim	Maxim	Medie	Std. Deviation
FA cortex rinichi normal	10	.10	.19	.1370	.02791
FA medulara rinichi normal	10	.44	.62	.5180	.06730
Valid	10				

Test Wilcoxon					
FA medulara rinichi normal - FA cortex rinichi normal					
Z					-2.803 ^b
p					.005

Tabel 2. Test statistic de comparare a FA medulară și corticală în rinichii normali.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost comparația coeficientului de anizotropie fracționată din medulară între rinichii bolnavi față de cei sănătoși, acesta fiind redus în cazul obstrucției, diferența fiind semnificativă din punct de vedere statistic :

Wilcoxon Signed Ranks Test	
FA medulara rinichi dilatat - FA cortex rinichi dilatat	
Z	-2.812 ^b
p	.005

Tabelul 3. Test statistic de comparare a FA medulară a rinichilor dilatați de cei normali.

De altfel, nu s-a observat o variație semnificativă a FA medulară în funcție de vârstă (Coeficient de corelație Spearman Rho 0,038, $p=0.9$).

În plus, comparația cu funcția renală diferențială nu a identificat corelație semnificativă statistic.

Evaluarea tractografiei a identificat modificări de asemenea, rinichii afectați de obstrucție având tracturi de difuzie în medulară mai puține și mai dezorganizate:

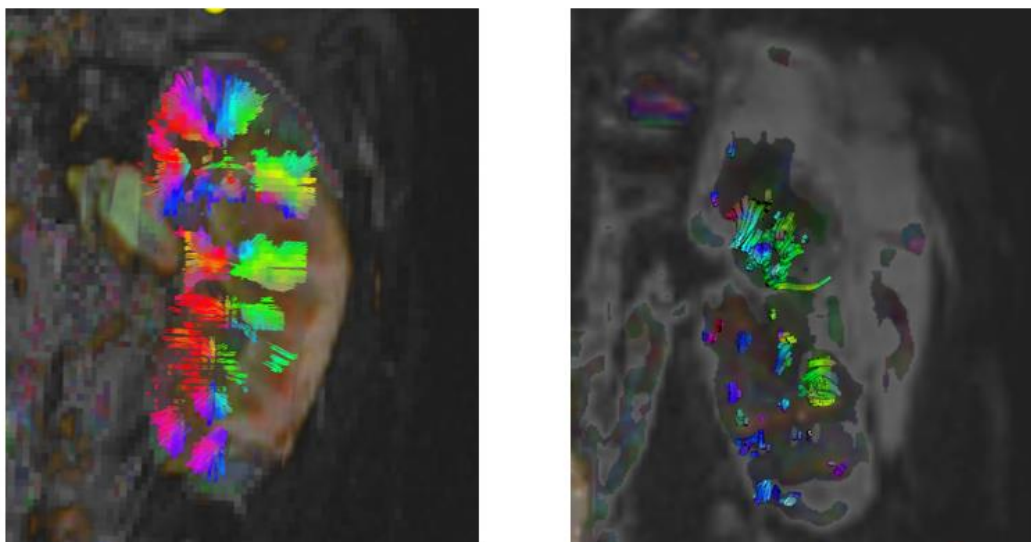


Figura 8. Tractografia rinichiului normal (dreapta), respectiv dilatat (stânga).

Concluziile studiului III sunt reprezentate de:

- Tehnica este ușor de implementat, secvența de achiziție necesitând adaptări minore ale parametrilor tehnici;
- Este o examinare ce nu necesită administrare de substanță de contrast, prin urmare poate fi utilizată și în cazul pacienților cu contraindicație de administrare de substanță de contrast;
- FA este net diminuat în cazurile patologice sugerând injurie tisulară în piramidele renale;
- Analiza tractografică evidențiază în cadrul rinichilor afectați o dezorganizare a tracturilor de difuzie, sugerând mai degrabă distrucție tisulară decât o reducere a fluxului urinar prin tubii renali;
- Într-un studiu secundar preliminar care a demonstrat fiabilitatea tehnicii am observat o corelație între valoarea FA din medulară cu rata de filtrare glomerulară estimată. Astfel, este evidențiat potențialul acestei tehnici de a detecta disfuncția renală în stadii precoce, subclinice.

Studiul IV. Imagistica în contrast de fază este o tehnică ce caracterizează fluxul macroscopic al fluidelor circulante. Ipoteza studiului este că PC este capabilă să măsoare vitezele de curgere în bazinetul renal și că acestea sunt modificate în uropatiile obstructive congenitale.

Aceasta aplicație nu este descrisă în literatură, fiind astfel elementul de originalitate major al acestei teze.

Fiind o metodă originală, detaliile tehnice de achiziție și analiză a datelor obținute nu sunt disponibile în literatură, necesitând extrapolarea caracteristicilor din alte aplicații. Primul obiectiv al studiului, este, prin urmare, identificarea parametrilor optimi de evaluare și verificarea metodei pentru reproductibilitate.

Al doilea obiectiv, și cel principal, este evaluarea pacienților cu uropatii obstructive prin această metodă, cu scopul de a evidenția caracteristicile de flux urinar în condiții obstructive, evaluând eventuale diferențe față de normal.

Sub-studiu preliminar – crearea și verificarea secvenței de achiziție. Am pornit de la o secvență standard PC pentru studiul vascular, adaptată pentru fluxul redus urinar comparativ cu sângele. Am evaluat 11 pacienți (adulți și copii), observând pattern particular de curgere urinară, și anume un flux bazal constant, peste care se suprapun accelerări de flux secvențiale corespunzătoare undelor peristaltice:

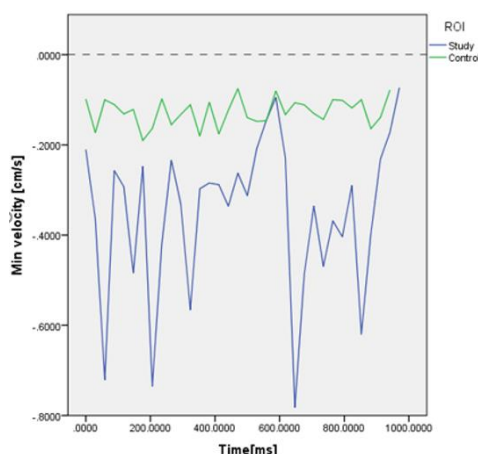


Figura 9. Exemplu de dinamică urinară în bazinet: viteză de vârf – timp; albastru – regiunea de interes de la nivelul bazinetului, verde – regiune de interes staționară.

A doua fază a studiului a fost reprezentată de aplicarea metodei în condiții patologice, pe un lot de pacienți cu uropatii obstructive.

A fost analizat același lot de pacienți ca și în studiile DCE și DTI anterioare. Studiul a fost unul prospectiv în care s-a urmărit, pe de o parte descrierea prin PC a particularităților de flux urinar în condiții obstructive, pe de altă parte existența diferențelor între parametrii urodinamici în obstrucție față de normal. În acest sens au fost comparate valorile acestor parametri cu cei ai rinichilor normali ai acelorași pacienți, respectiv cu un lot martor alcătuit din subiecții sub-studiului preliminar.

Parametri urodinamici măsurați au fost reprezentați de:

- Velocitatea de vârf pentru ambii rinichi;
- Velocitatea medie (în cadrul fiecărei regiuni de interes) pentru ambii rinichi;
- Frecvența undelor peristaltice pentru ambii rinichi.

Rezultatele studiului IV.

Comparând parametrii de flux am observat că velocitățile, atât de vârf, cât și medie au fost mai mici în cazul rinichilor cu obstrucție, iar numărul de unde peristaltice, a fost, de asemenea redus:

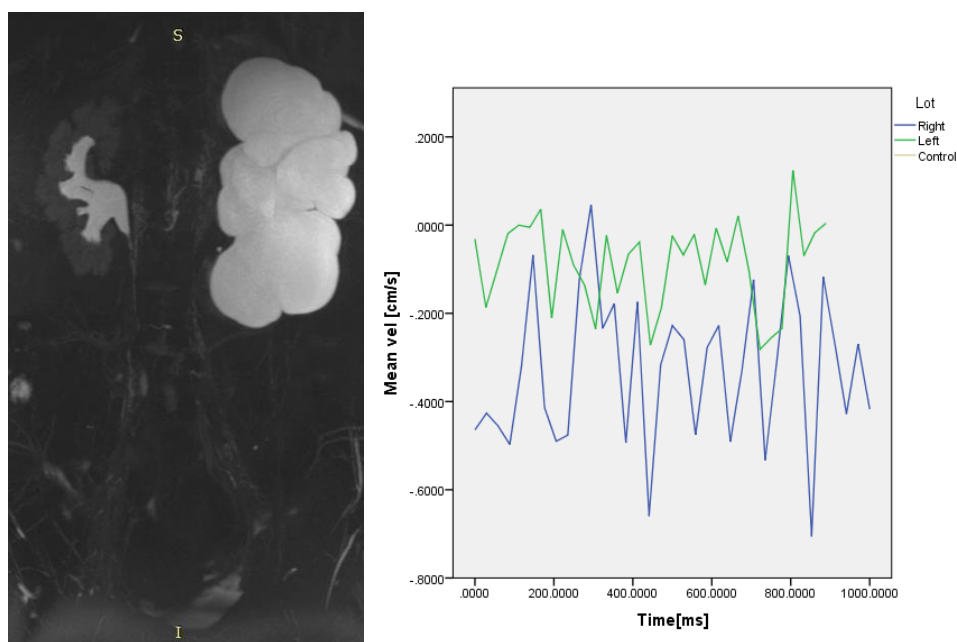


Figura 10. Exemplu: rinichi stâng dilatat prin obstrucție de joncțiune pielo-ureterală. Analiza PC a arătat pentru rinichiul stâng (verde) amplitudine a velocităților mai mică și mai puține unde peristaltice.

Concluzii. În urma acestui studiu, am reușit evidențierea unor diferențe nete între pattern-ul de curgere al urinei prin bazinet în condiții de obstrucție și anume scăderea amplitudinilor vitezelor maxime respectiv scăderea frecvențelor undelor peristaltice, ambele comparate față de rinichiul normal controlateral. Aceste rezultate reprezintă, cel mai probabil, modificări ale bazinetului secundare obstrucției cronice - o tendință la „epuizare” a aparatului contractil al pereților acestuia. Nu este clar dacă aceste modificări sunt fixe sau se remit după îndepărtarea obstacolului. De aceea consider ca evaluarea tonusului și cineticii bazinetului ar putea avea o valoare deosebită în evaluarea pacienților după corecția chirurgicală.

Concluzii și contribuții personale

În această teză mi-am propus evaluarea funcțională renală prin metode imagistice alternative scintigrafiei. Acest scop a fost atins prin cercetarea largă, a unui număr de patru tehnici diferite de evaluare, fiecare dintre ele analizând un aspect diferit al funcției renale: evaluarea ecografică Doppler urmărește statusul vasoconstrictiv al arterelor intra-renale, evaluarea dinamică a captării substanței de contrast de către parenchimul renal descrie funcția de filtrare glomerulară, imagistica prin difuzie tensorială evaluează difuzia moleculelor de apă prin medulara renală, iar imagistica în contrast de fază descrie fluxul urinar prin tractul urinar superior.

Evaluarea IR intrarenal și-a propus verificarea ipotezei că prin interogarea Doppler a arterelor intra renale și măsurarea IR, modificarea acestuia reflectă statusul vasoconstrictor intra renal. Concluziile studiului au fost:

- Tehnica este eficientă și fezabilă în evaluarea arterelor intra-renale;
- IR este semnificativ mai mare în cazul rinichilor dilatați față de cei normali, în cazul aceluiași pacient, sugerând că această modificare nu este legată de variații fiziologice ale tonusului arterial;
- IR este semnificativ diferit între rinichii cu funcție renală păstrată și cei cu disfuncție, demonstrând abilitatea acestui parametru de a identifica rinichii cu funcție renală afectată; la nivel fiziopatologic, demonstrează statusul vasoconstrictor asociat disfuncției renale;
- Lipsa corelației IR cu FRD scintigrafică nu îndreptățește această tehnică să înlocuiască pe deplin scintigrafia, în special în cazurile cu disfuncție marginală;
- Totuși, prin identificarea cazurilor cu disfuncție certă pot fi selectate pentru scintigrafie doar cazurile problemă, crescând astfel disponibilitatea acesteia, reducând povara iradierii și nu în ultimul rând cu avantaje economice.
- Fiind o metodă simplă și larg disponibilă, impactul pe care îl poate avea asupra acestui grup de pacienți este major.

Studiul nu este unul cu un răspuns definitiv. Există însă probleme care necesita adresare prin studii suplimentare:

- O analiză riguroasă a cazurilor cu disfuncție renală marginală este necesară pentru stabilirea rolului IR la acești pacienți;

- Studiarea unui număr mai mare de pacienți cu vârste diferite pentru aprecierea variației IR cu vârsta;
- Evaluarea IR în condiții de stress diuretic pentru o eventuală sensibilizare a metodei.

Evaluarea DCE a parenchimului renal. Acest studiu și-a propus cuantificarea funcției renale și verificarea preciziei acestei măsurători. După analiza rezultatelor, concluziile elaborate sunt:

- Tehnica IRM DCE măsoară cu precizie FRD, fiind o tehnică fezabilă, validă, ce oferă o nouă valență explorării de tip Uro-RM;
- Cea mai precisă metodă de calcul a funcției renale diferențiale este cea Rutland-Patlak indexată la volumul renal;
- Determinarea volumului renal este esențială pentru precizia estimării FRD; de altfel volumul procentual al parenchimului renal se corelează valid statistic cu FRD scintigrafică sugerând în multe cazuri o funcție normală restantă per unitate de parenchim renal; astfel există posibilitatea de evaluare a FRD fără substanță de contrast; au existat însă diferențe între FRD volumetrică și FRD Rutland-Patlak, ceea ce impune o interpretare precaută a FRD volumetrică la limita indicației de corecție, în aceste cazuri fiind necesară administrarea substanței de contrast;
- IRM devine astfel o tehnică completă cu detalii excelente atât despre morfologie cât și despre funcția renală.

Problemele restante care trebuie rezolvate sunt legate în primul rând de standardizarea tehnicii, atât a secvenței de achiziție cât și metodei de post-procesare astfel încât metoda să fie reproductibilă pe orice tip de aparat cu orice tip de *software*.

Evaluarea prin DTI a uropatiilor obstructive.

Ipoteza studiului, de a identifica diferențe între coeficientul de anizotropie fracționată din medulara rinichilor afectați de obstrucție față de cei normali a fost demonstrată. Concluziile studiului sunt reprezentate de:

- Tehnica este ușor de implementat, secvența de achiziție necesitând adaptări minore ale parametrilor tehnici;
- Este o examinare ce nu necesită administrare de substanță de contrast, prin urmare poate fi utilizată și în cazul pacienților cu contraindicație de administrare de substanță de contrast;

- Examenul DTI este relativ scurt, nu prelungește semnificativ durata de achiziție și, fiind o scanare în respirație liberă poate fi aplicată pacienților cu complianță redusă cum sunt copiii;
- FA este net diminuat în cazurile patologice sugerând injurie tisulară în piramidele renale;
- Analiza tractografică evidențiază în cadrul rinichilor afectați o dezorganizare a tracturilor de difuzie, sugerând mai degrabă destrucție tisulară decât o reducere a fluxului urinar prin tubii renali;
- Într-un studiu secundar preliminar care a demonstrat fiabilitatea tehnicii am observat o corelație între valoarea FA din medulară cu rata de filtrare glomerulară estimată. Având în vedere că subiecții din acest studiu au fost pacienți cu funcție renală normală (RFG >50 ml/min/1,73 m²) este evidențiat potențialul acestei tehnici de a detecta disfuncția renală în stadii precoce, subclinice;

Direcțiile de studiu deschise de această metodă sunt vaste, cuprinzând majoritatea afecțiunilor nefrologice ce se însoțesc de leziuni tubulo-interstițiale. Uropatiile obstructive sunt incluse în acest grup.

Aspectele care necesită clarificare în perioada care urmează sunt pe de o parte stabilirea utilității clinice a acestei metode și limitelor de aplicabilitate; pe de altă parte fiind o metodă cantitativă, este necesară standardizarea metodei și calibrarea tehnicilor de măsurare astfel încât rezultatele să fie valide între centre diferite.

Evaluarea fluxului urinar în tractul urinar superior prin PC.

Aceasta a reprezentat elementul de noutate al tezei, fiind o direcție de cercetare neabordată până în prezent. Concluziile studiului sunt reprezentate de:

- Secvența PC de achiziție poate fi adaptată pentru evaluarea parametrilor de flux în căile urinare;
- Fiind evaluate viteze de curgere reduse, pentru sensibilizarea metodei, este esențială administrarea de diuretic;
- Tehnica este eficientă în caracterizarea fluxului în condiții normale, acesta având un pattern particular, caracterizat printr-un flux bazal constant peste care sunt suprapuse vârfuri de viteză ce corespund undelor peristaltice;
- Datorită rezoluției slabe, tehnica nu este utilă în caracterizarea fluxului fix la nivelul sediului obstrucției; însă am reușit să identific modificări în pattern-ul fluxului urinar

în tractul urinar superior. Astfel, undele peristaltice au amplitudine redusă și sunt mai rare;

- Aceste modificări traduc modificări ale tractului urinar în amonte de segmentul patologic secundare obstrucției cronice – hipokinezia bazinetului;
- Utilitatea acestor descoperiri poate fi prezentă în evaluarea acestor pacienți înainte și după obstrucție.

Prin acest studiu se deschide un nou capitol de cercetare în domeniul uropatiilor obstructive, fiind interesant de observat parametri și patternul urodinamic în funcție de sediul sau de severitatea obstrucției, și desigur, de cercetat utilitatea clinică a acestei tehnici. Desigur că tehnica avansează și îmbunătățirea rezoluției spațiale ar face eventual posibilă evaluarea parametrilor de flux trans-stenotici.

În final se confirmă caracterul multimodal al IRM de a descrie, pe de o parte caracteristicile morfologice ale uropatiilor obstructive, pe de altă parte elemente funcționale care studiază aspecte diferite ale funcției renale. În mare măsură se poate afirma că IRM poate înlocui scintigrafia. Deși scumpă, IRM are însă disponibilitate mai mare. De aceea, sunt necesare eforturi susținute din partea diferiților producători atât de aparate cât și de soluții software pentru a standardiza metodele și a le implementa general, nu doar în anumite centre selectate cu disponibilitate către cercetare.

Contribuții proprii:

- Realizarea unui studiu caz-control privind analiza IR în evaluarea funcțională renală; *Capitolul 3.1 – paragrafele 1-3;*
- Evidențierea valorii de 0,7 a IR ca având eficiență diagnostică maximă; *Capitolul 3.3 – paragraful 20;*
- Identificarea de parametri morfologici (gradul DTU P3, dilatația calicelor periferice și ecogenitatea corticală) capabili să caracterizeze funcția renală; *Capitolul 3.3 – paragraful 21;*
- Crearea secvenței de achiziție DCE; *Capitolul 4.2 – paragraful 6;*
- Post-procesarea și analiza datelor obținute cu identificarea de corelații semnificative între parametrii DCE și FRD; *Capitolul 4.3 – paragraful 12;*
- Identificarea eficienței volumului parenchimului renal în estimarea FRD și propunerea acestui parametru ca factor de estimare a FRD în cadrul unei achiziții native; *Capitolul 4.3 – paragraful 13;*

- Identificarea metodei Rutland-Patlak indexată volumetric a fi cea mai bună metodă de calculare a FRD; *Capitolul 4.3 – paragraful 13;*
- Crearea secvenței DTI; *Capitolul 5.2 – paragrafele 4-9;*
- Identificarea diferenței valorilor FA între corticală și medulară în rinichii normali; *Capitolul 5.2 – paragraful 24;*
- Identificarea unei corelații între FA și RFG_e, emițând ipoteza că DTI poate detecta deteriorarea funcției renale în stadii subclinice; *Capitolul 5.2 – paragraful 25, capitolul 5.4 – paragraful 6;*
- Identificarea FA scăzut în medulara rinichilor afectați de obstrucție și explicarea acestui fenomen prin injuria tisulară; *Capitolul 5.3 – paragraful 3, capitolul 5.4 – paragraful 5;*
- Explorarea PC ca tehnică originală – *întreg capitolul 6:*
 - Crearea secvenței de achiziție;
 - Caracterizarea fluxului normal;
 - Caracterizarea parametrilor de flux în uropatiile obstructive, evidențiind modificări ale peristalticii tractului în urinar în amonte de obstrucție secundare acesteia.

Bibliografie selecționată (dintr-un număr de 159 de referințe)

- [1] Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, Campbell JB, Chow J, Coleman B, et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *J Pediatr Urol* 2014;10:982–98. doi:10.1016/J.JPUROL.2014.10.002.
- [2] Chevalier RL. Molecular and cellular pathophysiology of obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1999;13:612–9. doi:10.1007/s004670050756.
- [3] Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol* 1993;23:478–80.
- [4] Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, Campbell JB, Chow J, Coleman B, et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *J Pediatr Urol* 2014;10:982–98. doi:10.1016/j.jpuro.2014.10.002.
- [5] Vivier P-H, Dolores M, Taylor M, Dacher J-N. MR urography in children. Part 2: how to use ImageJ MR urography processing software. *Pediatr Radiol* 2010;40:739–46. doi:10.1007/s00247-009-1536-7.
- [6] Chuck NC, Steidle G, Blume I, Fischer MA, Nanz D, Boss A. Diffusion Tensor Imaging of the Kidneys: Influence of b-Value and Number of Encoding Directions on Image Quality and Diffusion Tensor Parameters. *J Clin Imaging Sci* 2013;3:53. doi:10.4103/2156-7514.122323.
- [7] Palmucci S, Cappello G, Attinà G, Foti PV, Siverino ROA, Roccasalva F, et al. Diffusion weighted imaging and diffusion tensor imaging in the evaluation of transplanted kidneys. *Eur J Radiol Open* 2015;2:71–80. doi:10.1016/j.ejro.2015.05.001.
- [8] Nicolaescu R, Lupescu I, Preda E, Capsa R, Gherghina I, Nicolaescu R. Diffusion Tensor Imaging – A New Biomarker for Evaluation of Renal Function: Preliminary Results and Literature Review. *Rom J Urol* 2017;1.

Lista cu lucrările științifice publicate

Articole publicate în reviste de specialitate:

1. **Nicolaescu R**, Lupescu I, Preda E, Capșa R, Gherghina I. Diffusion Tensor Imaging – A New Biomarker for Evaluation of Renal Function: Preliminary Results and Literature Review. *Rom J Urol* 2017;1. Available online: https://revista-urologia.ro/?attachment_id=1902
2. **Nicolaescu RG**, Capșa R, Enache T, Lupescu IG, Gherghina I. Functional Mr Urography - Principles And Applications In Congenital Obstructive Uropathies. *Rom J Clin Res* 2019;2:8–16. doi:10.33695/rjcr.v2i1.22. Available online: <http://www.rjronline.com/index.php/rjcr/article/view/22>

Lucrări prezentate la manifestări științifice:

1. **Nicolaescu RG**, Preda EM, Lupescu IG. Upper urinary tract urodynamics – a novel non-invasive approach by phase-contrast MRI. *Conferința Națională de Radiologie și Imagistică Medicală*, Iași, 7-8 octombrie 2016.
2. **Nicolaescu RG**, Preda EM, Rizea O, Capșa RA, Lupescu IG. Functional Magnetic Resonance Urography – A Multiparametric Approach. *Congresul Național de Radiologie și Imagistică Medicală*, București, 5-8 octombrie 2017.
3. **Nicolaescu RG**, Preda EM, Rizea O, Capșa RA, Lungu CA, Lupescu IG. Multiparametric Magnetic Resonance Urography For Pediatric Patients Evaluation – Case Presentation. *Congresul Național de Radiologie și Imagistică Medicală*, București, 5-8 octombrie 2017.
4. **Nicolaescu RG**, Preda EM, Rizea O, Capșa RA, Lupescu IG. Multiparametric approach for functional magnetic urography (fMRU) in children with obstructive malformations: this is the future! Poster prezentat în cadrul *European Congress of Radiology*, Viena, 28 februarie – 4 martie 2018.
5. **Nicolaescu RG**, Preda EM, Rizea O, Capșa RA, Lupescu IG. Urographie par résonance magnétique morpho-fonctionnelle - du classique au futur. Poster electronic în cadrul *Journées Francophones de Radiologie*, Paris, 12-15 octombrie 2018.
6. **Nicolaescu RG**, Olteanu B, Romașcanu M, Capșa RA, Lupescu IG. Diagnostic imagistic diferențial în uropatiile obstructive la copil. *Conferința Națională Interdisciplinară de Nefrologie și Urologie Pediatrică*, București, 24-27 octombrie 2018.