
TEZĂ DE DOCTORAT - REZUMAT

Corelații clinico-radiologice, imagistice și de laborator în detecția precoce a malformațiilor fetale

Doctorand **Roxana Tania Popa (Popa-Stănilă)**

Conducător de doctorat Prof.dr. **Florin Stamatian**

Cluj-Napoca 2017



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Relevanța clinică a diagnosticului prenatal	19
1.1. Introducere	19
1.2. Epidemiologie	20
2. Principii generale ale diagnosticului prenatal	22
2.1. Teste de screening	22
2.2. Teste diagnostice	23
2.3. Metode imagistice	24
3. Principii generale ale IRM fetal	26
3.1. Siguranța la IRM fetal	26
3.1.1. Câmpul magnetic static	27
3.1.2. Gradienții variabili de câmp magnetic	28
3.1.3. Pulsurile de radio-frecvență	28
3.1.4. Alte aspecte relevante privind siguranța fetală	29
3.2. Aspecte practice și tehnice ale IRM fetal	30
3.2.1. Cu privire la momentul efectuării examinării	30
3.2.1.1. Cine face trimiterea și cine interpretează imaginile	31
3.2.1.2. Pregătirea pacientei	31
3.2.1.3. Efectuarea examinării	32
3.2.2. Particularitățile IRM fetal	32
3.2.2.1. Față de IRM postnatal	32
3.2.2.2. În funcție de vârsta fetală	33
3.2.3. Secvențe IRM utilizate	33
3.2.4. IRM fetal în câmp magnetic mare (3 Tesla)	37
3.3. Indicații și contraindicații IRM fetal	37
3.3.1. Contraindicații	37
3.3.2. Indicații	38
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	43
2. Metodologia generală	45
2.1. Ecografia fetală	45
2.2. Examenul fetopatologic	46
2.3. Protocolul IRM	46
2.4. Analiza imaginilor	47
2.5. Urmărirea evoluției cazurilor	48
2.6. Analiza statistică	48
3. Studiul I. Rolul IRM fetal la 3.0 Tesla în managementul sarcinii și planificării terapeutice postnatale la feții cu suspiciune de afectare malformativă	49
3.1. Introducere	49
3.2. Ipoteza de lucru	50

3.3. Material și metodă	50
3.4. Rezultate	52
3.4.1. Aportul IRM la nivelul SNC fetal	52
3.4.1.1. Cerebral fetal	52
3.4.1.2. Coloana vertebrală și cordonul medular fetal	59
3.4.2. Aportul IRM la nivelul toracelui și abdomenului fetal	61
3.4.2.1. Toracele fetal	61
3.4.2.2. Abdomenul și pelvisul fetal	62
3.4.2.3. Aparat genito-urinar	64
3.5. Discuții	66
3.6. Concluzii	78
4. Studiul II. Acuratețea IRM fetal în depistarea leziunilor congenitale ale SNC (cerebrale și medulare)	79
4.1. Introducere	79
4.2. Ipoteza de lucru	79
4.3. Material și metodă	80
4.4. Rezultate	81
4.5. Discuții	85
4.6. Concluzii	96
5. Studiul III. Rolul Tractografiei DTI fetale în aprecierea conexiunilor interemisferice în suspiciunea de disgenezie a corpului calos	97
5.1. Introducere	97
5.2. Ipoteza de lucru	98
5.3. Material și metodă	98
5.4. Rezultate	100
5.5. Discuții	106
5.6. Concluzii	107
7. Concluzii generale (sinteză)	109
8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	111
REFERINȚE	113

Cuvinte cheie: malformații congenitale, IRM fetală, 3 Tesla, in utero, in vivo, ecografie, tractografie, agenezia corpului calos, sistemul nervos central fetal

INTRODUCERE

Malformațiile congenitale constituie o problemă importantă de sănătate publică prin amploarea relativ ridicată și povara asociată dizabilităților și limitărilor indivizilor afectați. Un diagnostic fetal precoce începe cu dispensarizarea corectă a sarcinii, prin care se beneficiază și de programe naționale de screening, și este de obicei finalizat într-un centru terțiar de referință cu posibilități de diagnostic invaziv (biopsia de vilozități coriale, amniocenteza). În prezent, progresele din diferite domenii ale medicinei au permis constituirea unei noi subspecialități - medicina materno-fetală, al cărei obiect este diagnosticul și managementul medical sau chirurgical al sarcinilor cu risc înalt. Rezultatele cele mai bune se obțin atunci când în luarea deciziilor cu privire la conduita obstetricală se implică specialități diferite (obstetrică, imagistică, genetică, neonatologie, neurologie, chirurgie, neurochirurgie, recuperare, pediatrie, etc.)

Trendința actuală spre medicina personalizată este împinsă din ce în ce mai mult spre începuturile vieții, când acțiunile terapeutice și de prevenție pot avea efecte maxime asupra calității vieții individului și prin extrapolare, a societății.

Din punct de vedere imagistic, ultrasonografia (US) este metoda principală de diagnostic în sarcină și a înregistrat o evoluție tehnică în ultimele decenii, care permit vizualizarea 3D sau 4D a fătului, capabilități prin care se pot urmări mișcările fetale, punându-se bazele neurologiei fetale. Cu toate acestea, nu sunt puține situațiile în care din diferite motive ce țin de limitările metodei, habitusul matern sau de sarcină, nu poate obține un diagnostic fetal de încredere.

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) nu este o metodă nouă în medicină, însă doar după dezvoltarea secvențelor ultrarapide, în anii '90, s-a putut folosi și în sarcină. Prin calitățile intrinseci ale metodei, contrastul tisular nativ și rezoluția deosebit de bune, IRM se dovedește a fi un instrument capabil de a rezolva problemele unui diagnostic US echivoc.

Fiind prin urmare o metodă relativ nouă în obstetrică, a cărei utilizare este foarte inomogenă în centrele obstetricale din lume, încă nu s-au elaborat protocoale și recomandări clare cu privire la patologiile care ar putea beneficia cel mai mult de această examinare, sau de momentul optim de efectuare în sarcină, pentru a obține răspunsul la întrebarea clinică formulată. Practic, locul IRM în managementul obstetrical este încă dezbătut, această dilemă fiind alimentată de rezultatele variate raportate de diferite centre, care beneficiază de condiții diferite, aportul IRM fiind mai redus acolo unde există personal supracalificat în evaluarea US pe etaje sau sisteme fetale (de exemplu neursonografist fetal).

Prin studiile doctorale am dorit să testăm aportul potențial al IRM fetale în managementul sarcinii, ca investigație terțiară, a cărei populație țintă este limitată la cazurile fetale nesoluționate sau soluționate parțial de US. Având în vedere rezultatele diferite raportate în literatura de specialitate cu privire la relevanța IRM fetale, am dorit să testăm beneficiile și limitările acestei metode, pentru centrul nostru terțiar de referință din Cluj-Napoca, fiind o metodă nou introdusă atât la nivel local, cât și național.

Teza de doctorat conține trei studii care reflectă traseul și etapele de integrare ale unei noi metode diagnostice în conduita obstetricală. Au fost incluse toate examinările IRM fetale realizate în

perioada 2012-2015. Deși rezultatele inițiale sunt promițătoare, sunt necesare studii suplimentare de aprofundare și validare a rezultatelor pentru patologia fiecărui sistem și aparat fetal.

Această cercetare a fost posibilă datorită înființării centrului de cercetare IMOGEN, unic în țară, care beneficiază de dotare tehnică de ultimă oră și în cadrul căruia se pun bazele unei valoroase colaborări interdisciplinare.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiul I. Rolul IRM fetal la 3.0 Tesla în managementul sarcinii și planificării terapeutice postnatale la feții cu suspiciune de afectare malformativă

Obiectivul studiului este de a evalua contribuția IRM fetal la 3 Tesla, ca metodă diagnostică de linia a 2-a, asupra conduitei obstetricale și postnatale la feții cu suspiciune ecografică de afectare malformativă, în centrul terțiar de referință Cluj-Napoca, și raportarea rezultatelor la datele din literatură. În acest studiu au fost incluse toate cazurile de IRM fetal realizate de la introducerea acestei metode în centrul nostru, în 2012, iar rezultatele sunt prezentate pe sisteme fetale. Un astfel de studiu nu a mai fost realizat în România, examinările IRM fetale fiind sporadice și efectuate în centre private.

Material și metodă: Am efectuat un studiu retrospectiv al examinărilor IRM fetale, indicate pentru evaluarea suplimentară a suspiciunii sau detecției ecografice de anomalii fetale, efectuate în cadrul SCJU Cluj, la centrul IMOGEN, în perioada ianuarie 2012-decembrie 2015. S-au comparat rezultatele celor două metode imagistice (IRM și US) și s-a analizat dacă IRM a contribuit cu informații adiționale la diagnosticul final și dacă prin această fapt s-a modificat prognosticul fetal sau managementul obstetrical.

Rezultate: În total, s-au efectuat 87 de examinări IRM fetale, din care peste jumătate au fost pentru evaluarea cerebrală fetală. Per ansamblu, la IRM s-au depistat leziuni adiționale față de ecografie în 74,71% din cazuri, însă acestea au fost relevante pentru prognosticul fetal și managementul obstetrical în 55,17% din cazuri. Proportia leziunilor adiționale cu impact prognostic a fost de 45% la nivel cerebral, 60% la nivel vertebro-medular, 66,6% la nivelul toracelui, 80% la nivelul abdomenului și de 66,6% la nivelul aparatului genito-urinar.

Concluzii: Pe baza examinării IRM s-au luat decizii cu privire la sarcină și s-a adaptat consilierea părinților în aproximativ jumătate din cazurile investigate. Rezultatele prezentului studiu relevă aportul IRM fetal într-o proporție ceva mai mare decât datele din literatură, mai probabil datorită calității superioare a imaginilor, oferită de câmpul magnetic mare a aparatului folosit, de 3 Tesla. De asemenea, am observat un aport substanțial, procentual mai mare, și pentru patologia extracerebrală față de cea a sistemului nervos central. IRM fetal este o metodă imagistică neinvazivă, complementară ecografiei în diagnosticul antenatal, care permite vizualizarea detaliată a leziunilor fetale, cu aprecierea extensiei și severității lor. Examinarea IRM ar trebui luată în considerare în cazurile fetale problematice, deoarece informațiile suplimentare oferite pot schimba radical managementul sarcinii.

Studiul II. Acuratețea IRM fetal în depistarea leziunilor congenitale ale SNC (cerebrale și medulare)

Obiectivul studiului: este de a evalua acuratețea depistării leziunilor SNC fetale la IRM.

Material șimetodă: am efectuat un studiu retrospectiv al cazurilor de IRM fetal efectuate în instituția noastră (Centrul de cercetare Imogen) în perioada ianuarie 2012-decembrie 2015. Au fost incluse toate cazurile de IRM fetal care au beneficiat de aceeași examinare efectuată și postnatal și cazurile la care am dispus de examen fetopatologic, acolo unde s-a întrerupt sarcina, respectiv anatomopatologic în caz de deces postnatal. Au fost excluse cazurile de IRM fetal la care s-a efectuat doar ecografie transfontanelară sau computer tomografie (CT) în perioada neonatală. Rezultatele de la IRM prenatal au fost comparate cu cele postnatale, respectiv postmortem, și au fost împărțite în 5 categorii: 1. rezultate identice; 2. același diagnostic, însă cu aspect postnatal modificat datorită evoluției naturale a afecțiunii; 3. același diagnostic principal, însă cu leziuni adiționale identificate doar postnatal sau postmortem; 4. același diagnostic principal, însă cu aspect postnatal în evoluție și cu leziuni adiționale identificate postnatal sau postmortem; 5. alt diagnostic postnatal sau postmortem.

Rezultate: În toate cazurile s-a menținut diagnosticul principal stabilit la IRM fetal. În 18/24 (75%) din cazuri nu s-au detectat leziuni adiționale față de examinarea prenatală, doar cel mult un aspect progresiv postnatal în 4/24 (16.66%) cazuri, datorat evoluției naturale a afecțiunilor (fără a afecta prognosticul). În 6/24 (25%) cazuri s-au depistat leziuni adiționale la examinarea postnatală sau histopatologică, din care, la 3 copii s-a evidențiat și aspect progresiv al afecțiunii de bază.

Concluzii: Studiul nostru demonstrează o concordanță bună a examinării IRM fetale cu cea postnatală, mai ales când prima se efectuează la o VG mai avansată (> 30 SS). Leziunile care au ridicat probleme de interpretare sau nu s-au vizualizat la IRM fetal au vizat tulburările de migrare neuronală și aprecierea morfologiei unor structuri cerebrale mediane ca vermisul și corpul calos, în special în condiții de compresie asociată ventriculomegaliei sau encefalocelului. Leziunile cu evoluție postnatală au fost reprezentate de accentuarea ventriculomegaliei obstructive și apariția complicațiilor ischemice parenchimotoase datorate compresiei prelungite. Este nevoie de mai multe studii cu privire la posibilitatea de predicție a leziunilor cu potențial evolutiv, descoperite la IRM fetală. Având în vedere, că leziunile cerebrale cu indicație chirurgicală au fost corect descrise la IRM fetal, se poate lua în calcul planificarea intervenției neonatale pe baza acestei examinări, indicând IRM preoperator în cazuri selecționate, cu afectare complexă.

Studiul III. Rolul Tractografiei DTI fetale în aprecierea conexiunilor interemisferice în suspiciunea de disgenezie a corpului calos

Obiectiv: Scopul studiului de față este de a verifica dacă secvența DTI și reconstrucțiile tractografice pot îmbunătăți acuratețea diagnostică a IRM fetal într-un context clinic frecvent întâlnit, acela al suspiciunii disgeneziei corpului calos.

Material și metodă: După obținerea consimțământului informat în vederea efectuării IRM fetal, 7 femei însărcinate au fost examinate, având vârsta sarcinii cuprinsă între 30 și 35 de săptămâni de sarcină (SS), media fiind de 31.6 SS. Reconstrucțiile tractografice de la nivelul CC au fost satisfăcătoare la 4 dintre cei 7 pacienți. În toate cazurile recomandarea pentru examinarea IRM fetal a fost făcută de către medici obstetricieni, pentru suspiciunea ecografică de agenezie de corp calos. Adițional, doi feți cu o vârstă similară (30 SS), fără anomalii cerebrale, au fost incluși în studiu ca și subiecți de control. Toți pacienții incluși în studiu au beneficiat și de o examinare IRM postnatală de control.

Rezultate: Examinarea IRM fetală (convențională și DTI) a evidențiat două cazuri de ACC parțială, un caz de compresie posterioară a CC datorată unei ventriculomegalii asimetrice și un caz de CC hipoplazic/atrofic. Cei doi feți cu ACC parțială au prezentat leziuni asociate corticale și de

substanță albă, sugestive de afectare cerebrală ischemică, respectiv infecțioasă. La fătul cu CC hipoplazic au existat și alte malformații cerebrale și ale membrilor inferioare. Cele 2 cazuri de control nu au prezentat anomalii cerebrale detectate US sau prin examinarea IRM, în cazul acestora toate componentele corpului calos fiind vizualizate cu succes prin tractografie. Reconstrucțiile tractografice antenatale ale feților incluși în seria de cazuri au fost similare cu cele obținute postnatal.

Concluzii: Tractografia IRM fetală oferă informații suplimentare cu valoare diagnostică în cazul suspiciunii de disgenezie a CC. Secvența DTI are potențialul de a oferi informații funcționale și morfologice suplimentare în ceea ce privește dezvoltarea normală și patologică cerebrală fetală, și ar trebui luată în considerare ca și o secvență complementară în cadrul examinării IRM fetale pentru malformații cerebrale.

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI

De la prima aplicare a US în sarcină, IRM este următoarea metodă imagistică neinvazivă, care revoluționează felul în care vizualizăm fătul. Corpul de literatură existent este în creștere, însă restrâns și se referă la studii sau prezentări de cazuri efectuate la aparate cu câmp magnetic de <1.5 Tesla. Din câte știm, la momentul publicării articolelor noastre, acestea au fost primele studii pe un lot semnificativ de pacienți efectuate la 3 Tesla.

În ce privește acuratețea metodei, aceasta a fost puțin investigată într-un mod corect, majoritatea studiilor comparând rezultatele IRM fetal de la 1.5 Tesla cu cele ale altor metode imagistice, în special cu US ante- și postnatală. În această vedere, am comparat IRM fetal la 3 Tesla cu IRM postnatal sau cu examenul anatomopatologic.

Cele mai multe examinări IRM fetale cerebrale se fac pentru suspiciunea disgeneziei corpului calos, nefiind rare situațiile în care inclusiv la IRM nu se poate preciza dacă agenezia este totală sau parțială, dacă există hipoplazie sau doar compresie calosală. Am început să efectuăm tractografia DTI fetală relativ sincron cu eforturile altor colective de a studia, în scop de cercetare, conectivitatea neuronală fetală în cazuri cu un diagnostic prealabil bine definit. Originalitatea studiului nostru este că am folosit această tehnică specială de IRM în scop diagnostic, pentru a elucida situațiile echivoce de disgenezie a CC. Rezultatele fetale au fost validate prin comparația cu tractografia postnatală, studiul nostru fiind primul de acest fel publicat.

Din punct de vedere al importanței, această teză se încadrează în trendul actual de diagnostic neinvaziv fetal. Conform rezultatelor noastre, IRM fetal și-a dovedit valoarea diagnostică în cazurile cu rezultat US echivoc.

CONCLUZII GENERALE

- IRM este o metodă imagistică complementară ultrasonografiei (US) în sarcină, având capacitatea de a rezolva problemele diagnostice în cazurile cu rezultat US echivoc.

- La IRM se depistează leziuni adiționale față de US, care au impact asupra managementului sarcinii, dar și asupra managementului neonatal. IRM a detectat leziuni suplimentare fetale în 74.71% din cazurile la care s-a recomandat această investigație, în 55.17% din cazuri acestea fiind relevante pentru conduita obstetricală.

- IRM fetală la 3 Tesla este fezabilă, iar conform observațiilor noastre, pare să aducă un aport informațional mai mare comparativ cu studiile publicate și efectuate la 1.5 Tesla.

- IRM se pretează și pentru patologia toracică și abdominală fetală. Indicația principală a IRM fetale se referă la patologia congenitală a SNC, însă în studiul nostru am observat o pondere mai mare a aportului informațional pentru patologia toracică, digestivă, reno-urinară și tumorală comparativ cu cea cerebrală.

- IRM are o acuratețe bună pentru patologia cerebrală și vertebro-medulară fetală, existând o concordanță bună cu examinarea postnatală.

- IRM antenatal poate fi folosit pentru planningul neurochirurgical neonatal, mai ales atunci când este efectuat după 30 SS.

- Unele leziuni fetale cerebrale depistate la IRM se pot diminua sau accentua pe parcursul sarcinii. În aceste cazuri ar putea fi utilă o reevaluare IRM mai târziu în sarcină. Este nevoie de studii suplimentare pentru aprecierea momentului optim de reevaluare IRM, în funcție de tipul leziunilor. De asemenea sunt necesare studii de urmărire postnatală de durată pentru a estima efectul și prognosticul unor leziuni evidențiate la IRM antenatal.

- Există leziuni și structuri anatomiche la nivelul SNC fetal, care în anumite condiții sunt dificil de diagnosticat la IRM, ca de exemplu heterotopiile de substanță cenușie, disgenezia CC și a vermisului, mai ales când se asociază hidrocefalia cu efect compresiv asupra structurilor cerebrale.

- DTI-tractografia, ca tehnică specială IRM de evidențiere a microstructurii cerebrale, aduce informații suplimentare cu privire la patologia CC și conectivității interemisferice cerebrale. În studiul nostru, pe un lot restrâns de pacienți, am observat un impact al acestei tehnici asupra diagnosticului și prognosticului disgeneziei CC.

- În experiența noastră, IRM fetală a facilitat consultul interdisciplinar și a crescut încrederea diagnostică a US chiar și în cazurile unde nu s-au depistat leziuni adiționale, contribuind astfel la luarea unei decizii cu privire la continuarea sarcinii. Impactul psihologic real asupra gravidelor trebuie evaluat prin studii suplimentare.

PHD THESIS - ABSTRACT

Clinical, Imaging and Laboratory Correlations in Early Detection of Foetal Malformations

PhD Student **Roxana Tania Popa (Popa-Stănilă)**

Doctoral Thesis Advisor Prof Dr **Florin Stamatian**

Cluj-Napoca 2017



TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Clinical Relevance of Prenatal Diagnosis	19
1.1. Introduction	19
1.2. Epidemiology	20
2. General Principles of Prenatal diagnosis	22
2.1. Screening tests	22
2.2. Diagnostic Tests	23
2.3. Imaging Methods	24
3. General Principles of Foetal MRI	26
3.1. Safety in Foetal MRI	26
3.1.1. Static Magnetic Field	27
3.1.2. Variable Magnetic Field Gradients	28
3.1.3. Radio-Frequency Pulses	28
3.1.4. Other Relevant Aspects on Foetal Safety	29
3.2. Practical and Technical Aspects of Foetal MRI	30
3.2.1. Aspects regarding the Time of Examination	30
3.2.1.1. Who Makes the Referral and who Reads the Images	31
3.2.1.2. Preparing the Patient	31
3.2.1.3. Conduct of Examination	32
3.2.2. Particularities of Foetal MRI	32
3.2.2.1. Versus Postnatal MRI	32
3.2.2.2. By Foetal Age	33
3.2.3. MRI Sequences Employed	33
3.2.4. Foetal MRI in High Magnetic Field (3 Tesla)	37
3.3. Indications and Contraindications of Foetal MRI	37
3.3.1. Contraindications	37
3.3.2. Indications	38
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Work Hypothesis/Objectives	43
2. General Methodology	45
2.1. Foetal Ultrasound	45
2.2. Foetal - Pathological Examination	46
2.3. MRI Protocol	46
2.4. Image Analysis	47
2.5. Monitoring the Evolution of Cases	48
2.6. Statistical Analysis	48
3. Study I. Role of Foetal MRI at 3.0 Tesla in the Management of Pregnancy and the Planning of Postnatal Therapy in Foetuses with Suspected Malformations	49
3.1. Introduction	49
3.2. Working Hypothesis	50

3.3. Material and Method	50
3.4. Results	52
3.4.1. MRI Contribution at CNS Foetal Level	52
3.4.1.1. Foetal Brain	52
3.4.1.2. Foetal Spinal Cord and Vertebral Column	59
3.4.2. MRI Contribution at Foetal Thorax and Abdominal Level	61
3.4.2.1. Foetal Thorax	61
3.4.2.2. Foetal Abdomen and Pelvis	62
3.4.2.3. Genitourinary System	64
3.5. Discussions	66
3.6. Conclusions	78
4. Study II. Accuracy of Foetal MRI in Detecting Congenital Lesions of the CNS (Brain and Spine)	79
4.1. Introduction	79
4.2. Working Hypothesis	79
4.3. Material and Method	80
4.4. Results	81
4.5. Discussions	85
4.6. Conclusions	96
5. Study III. Foetal DTI Tractography In The Assessment Of Interhemispheric White Matter Tracts In The Clinical Suspicion Of Callosal Dysgenesis	97
5.1. Introduction	97
5.2. Working Hypothesis	98
5.3. Material and Method	98
5.4. Results	100
5.5. Discussions	106
5.6. Conclusions	107
7. General Conclusions (Synthesis)	109
8. Originality and Innovative Contribution Of The Thesis	111
REFERENCES	113

Keywords: congenital malformations, foetal MRI, 3 Tesla, in utero, in vivo, ultrasound, tractography, agenesis of corpus callosum, foetal central nervous system

INTRODUCTION

Congenital malformations constitute a significant public health problem by relatively high magnitude and burden of related disabilities and limitations associated of affected individuals. The early foetal diagnosis begins with the correct directly observed therapy of pregnancy, which provide national screening programs, and is usually completed in a tertiary reference centre with invasive diagnostic possibilities (chorionic villus biopsy, amniocentesis). Currently, the progress in different areas of medicine has allowed the establishment of a new sub-speciality - maternal-foetal medicine, which is focused on the diagnosis and medical or surgical management of high-risk pregnancies. The best results are obtained when different specialties (obstetrics, imaging, genetics, neonatology, neurology, surgery, neurosurgery, rehabilitation, paediatrics, etc.) are involved in the decision-making process on obstetric practice.

The current trend towards personalised medicine is increasingly pushed towards early life, when therapeutic and preventive actions can have maximum effect on the quality of life of the individual and by extension, the society.

In terms of imaging, ultrasonography (US) is the main method of diagnosis in pregnancy and has recorded a technical evolution over the recent decades, allowing 3D or 4D visualisation of the foetus, capabilities that can track foetal movement, laying the foundations of foetal neurology. However, there are several situations when a reliable foetal diagnosis cannot be obtained due to various reasons related to the limitations of this method, maternal or pregnancy habitus.

Magnetic Resonance Imaging (MRI) is not a method new in medicine, but it could be used in pregnancy only after the development of ultrafast sequences in the 90s. With the intrinsic merits of the method, the native tissue contrast and particularly good resolution, MRI proves to be an instrument able to resolve the issues of US equivocal diagnosis.

It is, therefore, a relatively new method in obstetrics, the use of which is very inhomogeneous in obstetrics centres worldwide, but no protocols and clear recommendations have been prepared on the pathologies that could benefit most from this examination, or the optimum time to perform it during the pregnancy, in order to get the answer to the clinic formulated question. Basically, the place of MRI in the obstetrical management is still under debate, this dilemma being powered by various results reported by different centres that benefit of different circumstances, the MRI contribution is lower where there is overqualified staff in US assessment on foetal levels or systems (e.g. foetal neurosonographer).

Our aim was to test, by PhD studies, the potential contribution of foetal MRI in the management of pregnancy, as tertiary investigation, the target population of which is limited to foetal cases unsolved or partially solved by US. Given the different results reported in the literature regarding the relevance of foetal MRI, we wanted to test the benefits and limitations of this method, as this is a newly introduced method for our tertiary reference centre in Cluj-Napoca, both locally and nationally.

The PhD thesis contains three studies reflecting the integration route and stages of a new diagnostic method in obstetrical conduct. All foetal MRI examinations that were performed in 2012-

2015 were included. Although initial results are promising, further studies are needed to deepen and validate the results for the pathology of each system or foetal system.

This research was possible through the establishment of the Imogen research centre, unique in the country, enjoying the state-of-the-art technical equipment and laying the foundations of a valuable interdisciplinary collaboration.

PERSONAL CONTRIBUTION

Study I. The role of foetal MRI at 3.0 Tesla in pregnancy management and postnatal therapeutic planning in fetuses with suspected impaired malformation

The objective of the study is to assess the contribution of foetal MRI to 3 Tesla, as second-line diagnosis method, on obstetrical and postnatal practice in fetuses with suspected ultrasound impaired malformation, in the tertiary reference centre in Cluj-Napoca, and to compare the results with the literature data. This study includes all cases of foetal MRI conducted since the introduction of this method in our centre in 2012, and the results are displayed on foetal systems. Such a study has not been conducted in Romania before; the foetal MRI examinations were sporadic and performed in private centres.

Material and method: We performed a retrospective study of foetal MRI examinations, indicated to further evaluate the ultrasound foetal suspicion or anomalies, performed at SCJU Cluj, the IMOGEN centre, between January 2012 and December 2015. The results of the two imaging techniques (MRI and US) were compared and it was assessed whether MRI contributed with additional information to the final diagnosis and if this fact has changed the foetal prognosis or the obstetrical management.

Results: A total of 87 examinations of foetal MRI were performed, of which over half were to assess the foetal brain. Overall, MRI detected additional lesions as compared to the ultrasound in 74.71% of cases, but these were relevant for the foetal prognosis and obstetrical management in 55.17% of cases. The ratio of additional lesions with prognostic impact was 45% at brain level, 60% at spinal cord level, 66.6% at the thorax level, 80% at the abdomen level, and 66.6% at the genitourinary system.

Conclusions: Decisions were taken on the pregnancy based on MRI examination and parental counselling was adopted in about half of the cases investigated. The results of the hereby study reveal the foetal MRI contribution at a slightly higher rate than the literature data, likely due to the high-quality images provided by the larger magnetic field of the machine operated, by 3 Tesla. I also noticed a substantial contribution, higher in percentage, for the extra-cerebral pathology, as well as compared to the central nervous system. Foetal MRI is a non-invasive imaging method, complementary to ultrasound in prenatal diagnosis, which allows detailed view of foetal injuries and to assess their severity and extension. MRI examination should be considered in problematic foetal cases as the additional information provided may radically change the management of the pregnancy.

Study II. Accuracy of foetal MRI in detecting congenital lesions of the CNS (cerebral and spinal)

The objective of the study: is to evaluate the accuracy of detection of foetal CNS lesions on MRI.

Material and method: I conducted a retrospective study of cases of foetal MRI performed at our institution (Imogen Research Centre) from January 2012 to December 2015. All cases of foetal MRI that benefited from the same examination carried out postnatally were also included, just as the cases with foetal pathology examination, cases where pregnancy was terminated, anatomic pathological in cases of postnatal deaths respectively. The foetal MRI cases with only trans-ultrasound or computed tomography (CT) in the neonatal period were excluded. The prenatal MRI results were compared with the postnatal or post-mortem results respectively, and they were divided into 5 categories: 1. identical results; 2. the same diagnosis, but with postnatal appearance changed due to the natural evolution of the condition; 3. the same primary diagnosis, but with additional lesions identified only postnatally or post-mortem; 4. the same primary diagnosis, but with postnatal appearance in evolution and with additional lesions identified postnatally or post-mortem; 5. another postnatal or post-mortem diagnosis.

Results: The primary diagnosis determined at foetal MRI was maintained in all cases. In 18/24 (75%) of the cases, no additional lesions against the prenatal examination were detected, only at most a progressive postnatal feature in 4/24 (16.66%) of the cases, due to the natural evolution of the conditions (without affecting the prognosis). In 6/24 (25%) of the cases, additional lesions in postnatal or histopathological examination, of which, progressive aspect of the underlying condition was observed in 3 children.

Conclusions: Our study demonstrates a good concordance of the foetal MRI examination with the postnatal examination, especially when the first is performed at an advanced VG (> 30 SS). Lesions that have raised questions of interpretation or were not seen on foetal MRI have targeted the neuronal migration disorders and the assessment of morphology of midline cerebral structures, such as vermis and corpus callosum, especially in compression associated to obstructive ventriculomegaly or encephalocele. Lesions with postnatal development were represented by emphasising the obstructive ventriculomegaly and the parenchyma ischemic complications due to prolonged compression. It takes several studies on the possibility of predicting the evolutionary potential of lesions discovered in foetal MRI. Given that brain injuries with surgical indication were correctly described in foetal MRI, neonatal intervention scheduling may be considered based on this examination, indicating pre-surgical MRI in selected cases, with complex impairment.

Study III. Foetal DTI Tractography In The Assessment Of Interemispheric White Matter Tracts In The Clinical Suspicion Of Callosal Dysgenesis

Objective: The aim of this study is to verify whether the DTI sequence and tractographic reconstructions can improve diagnostic accuracy of foetal MRI in a frequent clinical context, i.e. suspicion of dysgenesis of the corpus callosum.

Material and method: After obtaining the informed consent in order to perform foetal MRI, 7 pregnant women were examined, with a gestational age between 30 and 35 weeks of pregnancy (WP), averaging 31.6 WP. Tractographic reconstructions of the CC were satisfactory in 4 of the 7 patients. In all cases the recommendation for foetal MRI examination was performed by obstetricians for ultrasound suspicion of agenesis of corpus callosum. Additionally, two fetuses with similar age (30 WP) without cerebral abnormalities were included in the study as control subjects. All patients included in the study received a postnatal control MRI examination.

Results: Foetal MRI examination (conventional and DTI) revealed two cases of partial ACC, a case of posterior compression of CC due to asymmetric ventriculomegaly and a case of hypoplastic / atrophic CC. The two fetuses with partial ACC presented related cortical and white matter

lesions, suggesting ischemic brain injury, infectious respectively. The hypoplastic CC foetus presented other cerebral and limb malformations as well. The 2 control cases had no cerebral abnormalities detected by US or MRI examination; in their case, all the components of the corpus callosum were successfully viewed through tractography. Prenatal tractographic reconstruction of fetuses included in the case series were similar to those obtained postnatally.

Conclusions: Foetal MRI tractography provides additional information with diagnostic value in suspected CC dysgenesis. DTI sequence has the potential to provide additional functional and morphological information regarding normal and pathological foetal development of the brain, and should be considered as a complementary sequence in the foetal MRI examination for brain malformations.

ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE THESIS

Since the first US application to pregnancy, MRI is the next non-invasive imaging method, that revolutionises the way in which the foetus is visualised. The amount of existing literature is increasing, but rather restrictively, and refers to studies or case reports performed with magnetic field devices of <1.5 Tesla. For all we know, at the time of publication of our articles, these were the first studies on a significant group of patients performed at 3 Tesla.

Regarding the accuracy of the method, it has been little investigated in a correct way, most studies comparing the results of foetal MRI at 1.5 Tesla with other imaging methods, particularly the pre- and postnatal US. In this regard, I compared the foetal MRI at 3 Tesla to foetal postnatal MRI or to anatomic-pathological examination.

Most cerebral foetal MRI examinations are performed for the suspicion of dysgenesis of the corpus callosum, the cases where MRI cannot tell whether agenesis is total or partial, whether there is hyperplasia or only callosum compression, are not rare. We began to perform foetal DTI tractography concurrent to other collective efforts to study, for research purposes, the foetal neural connectivity in cases with a definite diagnosis beforehand. The originality of our study is that we used this special MRI technique for diagnosis, to elucidate the equivocal situations of CC dysgenesis. Foetal outcomes were validated by comparison with postnatal tractography, our study is the first to be published of this kind.

In terms of importance, this thesis follows the current trend of non-invasive foetal diagnosis. According to our results, foetal MRI has proven its diagnostic value in cases with equivocal US results.

GENERAL CONCLUSIONS

- MRI is an imaging method complementary to ultrasonography (US) in pregnancy, with the ability to solve diagnosis issues in cases where US has equivocal results.

- MRI detects additional lesions compared to the US, which have an impact on the management of pregnancy and the neonatal management. MRI detected additional foetal lesions in 74.71% of the cases this investigation was recommended for, these are relevant to obstetrical conduct in 55.17% of cases.

- Foetal MRI at 3 Tesla is feasible and it seems to make, according to our observations, an informational contribution higher than the studies conducted and published at 1.5 Tesla.

- MRI is also suitable for thoracic and abdominal foetal pathology. Foetal MRI primary indication refers to congenital CNS pathology, but we observed in our study a higher share of

information contribution for chest, digestive, urinary-renal and tumour pathology compared to the brain pathology.

- MRI provides good accuracy for foetal cerebral and spinal cord pathology, with a good concordance with postnatal examination.

- Prenatal MRI can be used for neonatal neurosurgical planning, especially when performed after 30 WP.

- Some foetal brain lesions detected on MRI may weaken or strengthen during pregnancy. In these cases, MRI reassessment may be useful later on in pregnancy. Further studies are necessary to assess the optimal timing of MRI reassessment, depending on the type of lesions. Furthermore, postnatal follow-up studies are necessary to estimate the effect and prognosis of prenatal lesions detected on MRI.

- There are injuries and anatomic structures at foetal CNS level, which are difficult to diagnose with MRI in certain conditions, such as grey matter heterotopias, CC dysgenesis and vermis, especially when associated to hydrocephalus with compressive effect on brain structures.

- DTI-tractography, as special MRI technique highlighting brain microstructure, provides additional information on the CC pathology and interhemispheric brain connectivity. In our study on a small group of patients, we observed an impact of this technique on the diagnosis and prognosis of CC dysgenesis.

- In our experience, foetal MRI expedited the interdisciplinary examination and increased diagnosis confidence of US even in cases where no additional lesions were detected, thereby contributing to making a decision on the continuation of pregnancy. Real psychological impact on pregnant women should be evaluated in further studies.