



**2024**

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

*Analiza factorilor de risc pentru accidentul vascular  
cerebral la pacienții cu foramen ovale patent*

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. BOGDAN OVIDIU POPESCU**

**Student-doctorand:**

**BADEA RALUCA ȘTEFANIA**

**ANUL 2024**

---

***Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București***

*Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910*

*Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2*

*+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722*

[www.umfcd.ro](http://www.umfcd.ro)

## Cuprins

|  |                                     |
|--|-------------------------------------|
| Lista lucrărilor publicate .....   | 28                                  |
| Lista cu abrevieri și simboluri.....   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| Introducere .....  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| Partea generală .....  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 1. Noțiuni introductive.....   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 1.1. Embriologia foramenului ovale patent .....  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 1.2. Anatomia foramenului ovale patent .....   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 1.3. Factorii genetici asociați cu persistența de foramen ovale .....                  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| <b>Bookmark not defined.</b>   |                                     |
| 1.4. Epidemiologie.....  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 1.5. Rolul FOP în patologia neurologică .....  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 1.5.1. Rolul FOP în accidentul vascular cerebral ischemic                              | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| <b>not defined.</b>  |                                     |
| 1.5.2. Rolul FOP în apariția migrenei.....   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 1.5.3. Rolul FOP în sindromul de decompresie   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| <b>defined.</b>  |                                     |
| 1.5.4. Rolul FOP în tulburările neurocognitive   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| <b>defined.</b>  |                                     |
| 2. Accidentul vascular cerebral asociat FOP .....                                      | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.1. Scurt istoric.....  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.2. Fiziopatologia AVC ischemic asociat FOP .....                                     | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.2.1. Embolia paradoxală ca mecanism de producere a AVC asociat FOP                   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| <b>Error! Bookmark not defined.</b>  |                                     |
| 2.2.2. Tromboza locală la nivelul FOP.....   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.2.3. Aritmiile atriale ca mecanism de producere a AVC asociat FOP                    | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| <b>Bookmark not defined.</b>   |                                     |
| 2.2.4. Alte mecanisme propuse ca având rol în producerea AVC ischemic asociat FOP..... | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.3. Factori de risc pentru AVC asociat FOP .....                                      | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.4. Diagnosticul accidentului vascular cerebral asociat FOP                           | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| <b>defined.</b>  |                                     |
| 2.5. Tratamentul AVC ischemic asociat FOP.....   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| Partea specială.....   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |

|  |                                     |
|--|-------------------------------------|
| 3. Ipoteza de lucru și obiective generale .....  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 4. Metodologia generală a cercetării .....   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 4.1. Selecția pacienților .....  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 4.2. Ecografia cardiacă .....  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 4.3. Ultrasonografia Doppler transcraniană cu contrast (c-TCD)   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| <b>not defined.</b>  |                                     |
| 4.4. Teste biologice.....  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 4.5. Date demografice și factorii de risc clasici cardio- și cerebrovasculari .....                              | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| <b>Bookmark not defined.</b>   |                                     |
| 4.6. Scale de evaluare a pacienților cu FOP .....  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 4.7. Analiza statistică.....   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 5. Studiul 1: Analiza factorilor de risc pentru AVC ischemic la pacienții cu FOP .                               | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| <b>Bookmark not defined.</b>   |                                     |
| 5.1. Ipoteza de lucru și obiective specifice.....  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 5.2. Material și metodă .....  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 5.3. Rezultate .....   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 5.3.1. Descrierea populației incluse în studiu .....   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 5.3.2. Analiză comparativă între cele două grupuri   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| <b>defined.</b>  |                                     |
| 5.3.2.1. Factorii clasici de risc cardio-și cerebrovasculari și testele de laborator de rutină.....              | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 5.3.2.2. Importanța trombofiliilor în apariția AVC ischemic  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| <b>not defined.</b>  |                                     |
| 5.3.2.3. Caracteristicile anatomice ale FOP .....  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 5.3.3. Modelarea unui scor de predicție a riscului de AVC ischemic la pacienții cu FOP.....                      | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 5.4. Discuții.....   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 6. Studiul 2: Analiza prospectivă a riscului de evenimente cerebrovasculare ischemice la persoanele cu FOP ..... | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 6.1. Ipoteza de lucru și obiective specifice.....  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 6.2. Material și metodă .....  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 6.3 Rezultate .....  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 6.3.1. Descrierea populației incluse în studiu .....   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 6.3.2. Șuntul rezidual .....   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 6.3.3. Incidența evenimentelor cerebrovasculare ischemice la pacienții cu FOP .....                              | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |

|  |                                     |
|--|-------------------------------------|
| 6.4. Discuții.....   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 7. Studiul 3: Patologia cerebrovasculară ischemică silențioasă la pacienții cu FOP   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| <b>Bookmark not defined.</b>   |                                     |
| 7.1. Ipoteza de lucru și obiective specifice.....  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 7.2. Material și metodă .....  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 7.3. Rezultate .....   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 7.3.1. Descrierea populației incluse în studiu .....   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 7.3.2. Volumul leziunilor de substanță albă cerebrală la pacienții cu FOP .  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| <b>Bookmark not defined.</b>   |                                     |
| 7.3.3. Factorii de risc asociați cu un volum crescut de leziuni de substanță albă cerebrală la pacienții cu FOP .....        | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 7.4. Impactul leziunilor de substanță albă cerebrală asupra cogniției .....  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| <b>Bookmark not defined.</b>   |                                     |
| 7.5. Discuții.....   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 8. Studiul 4: Relația dintre cefalee și boala cerebrovasculară la pacienții cu foramen ovale patent .....                    | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 8.1. Ipoteza de lucru și obiective specifice.....  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 8.2. Metodologie.....  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 8.3. Rezultate .....   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 8.3.1. Descrierea populației incluse în studiu .....   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 8.3.2. Tipurile de cefalee conform clasificării ICHD-3 la pacienții cu FOP   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| <b>Bookmark not defined.</b>   |                                     |
| 8.3.3. Rolul factorilor de risc cardiovasculari, demografici și anatomici asupra apariției cefaleei la pacienții cu FOP..... | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 8.4. Discuții.....   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 9. Concluzii și contribuții personale .....  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 9.1. Concluzii.....  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 9.2. Contribuții personale .....   | 23                                  |
| Bibliografie .....   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| Anexa 1 .....  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| Anexa 2 .....  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| Anexa 3 .....  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |

## **Rezumatul tezei de doctorat**

### **Introducere**

Teza de față prezintă rezultatele celor 4 studii pe care le-am desfășurat în cadrul cercetării mele doctorale, sub conducerea Prof. Dr. Bogdan Ovidiu Popescu.

Scopul general al cercetării a fost de a aduce o mai bună înțelegere asupra rolului foramenului ovale patent (FOP) în patologia cerebrovasculară ischemică, indiferent dacă aceasta se manifestă prin accidente vasculare cerebrale (AVC) ischemice, atacuri ischemice tranzitorii (AIT), sau chiar prin leziuni cerebrale ischemice silențioase. Un alt element central al acestei cercetări este reprezentat de identificarea anumitor factori de risc, unii modificabili, care, cresc riscul evenimentelor cerebrovasculare ischemice la persoanele cu FOP.

Având în vedere lipsa de date disponibile în literatura de specialitate referitoare la identificarea pacienților cu FOP la risc pentru un prim eveniment cerebrovascular ischemic, precum și absența unor opțiuni terapeutice de prevenție primară pentru acești pacienți, rezultatele studiului nostru reprezintă un pas inițial important către o strategie personalizată de abordare a pacienților asimptomatici cu FOP și spre dezvoltarea tratamentului preventiv primar pentru AVC ischemic asociat cu FOP.

### **1. Nivelul actual al cunoașterii**

#### **1.1. AVC ischemic asociat FOP**

Foramenul ovale este o structură anatomică normală în viața intrauterină, necesară pentru circulația sangvină prin septul atrial fetal, cu rol de șuntare a circulației pulmonare, nefuncțională în perioada de dezvoltare fetală (1). Absența fuziunii dintre cele două septuri interatriale (septul primum și secundum) duce la formarea FOP, o reminiscență a anatomiei cardiace fetale normale, prezentă în peste 25% din populația generală (2).

Termenul de „AVC ischemic asociat FOP” a fost propus pentru prima dată în anul 2020 de către grupul de lucru internațional responsabil cu studiul AVC ischemice la pacienții cu FOP (3). Diagnosticul AVC ischemic asociat FOP este un diagnostic de excludere, și presupune existența unui AVC non-lacunar (cu diametrul >1.5 cm) sau a ischemiei retiniene la pacienți care prezintă un FOP cu particularități anatomice care îl pot transforma în factor de risc pentru AVC ischemic, și pentru care, după o evaluare completă, a fost exclusă orice altă cauză de AVC ischemic (3).

În ciuda denumirii sale formale abia în anul 2020, FOP se regăsește în majoritatea sistemelor de clasificare a AVC ischemice ca etiologie a AVC criptogenice sau a celor embolice cu sursă nedeterminată (embolic stroke of unknown source – ESUS). Dacă sistemele TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) (4) și SSS-TOAST (Stop-Stroke Study TOAST) (5) consideră FOP ca o sursă cardioembolică cu risc mic sau mediu pentru apariția unui AVC, sistemul de clasificare ASCO/ASCOD (6) consideră stratificarea probabilității ca AVC să fie secundar prezenței FOP în funcție de contextul clinic în care acesta a avut loc (7).

Procesele fiziopatologice responsabile pentru apariția unui AVC ischemic asociat FOP rămân și la momentul actual incomplet elucidate. Principalele trei mecanisme recunoscute în literatura de specialitate ca având un potențial rol în producerea evenimentelor cerebrovasculare ischemice în cazul pacienților cu FOP sunt: embolia paradoxală (8), formarea unor trombi „in-situ” la nivelul FOP (9), și aritmiile atriale cu potențial emboligen, posibil mai frecvent întâlnite la pacienții cu FOP (10). Un aspect care nu trebuie ignorat în ceea ce privește fiziologia FOP este alterarea homeostaziei biochimice sistemice, secundar persistenței în sângele arterial al unor compuși chimici care în mod normal ar fi fost epurați la nivelul circulației pulmonare (11). **Factorii de risc asociați cu AVC ischemic asociat FOP**

În ceea ce privește factorii de risc care predispun pacienții cu FOP la apariția unui AVC ischemic, informațiile sunt derivate predominant din studii axate pe analiza riscului de

recidivă a evenimentelor cerebrovasculare ischemice și din studii caz-control, la acest moment neexistând disponibile rezultate ale unor studii prospective care să evalueze factorii de risc ai unui prim eveniment AVC asociat FOP la pacienții tineri. Principalii factori de risc propuși a fi implicați în AVC asociat FOP sunt cei care țin de particularitățile anatomice ale FOP, în timp ce aspectele legate de predispozițiile genetice sau mecanismele biologice susceptibile de a contribui la declanșarea unui eveniment cerebrovascular ischemic în rândul pacienților cu FOP au fost abordate într-o măsură mai limitată.

Caracteristicile morfologice ale FOP asociate cel mai frecvent cu un risc crescut de AVC ischemic sunt aneurismul de sept interatrial (SIA) (12), valva Eustachio proeminentă, prezența rețelei Chiari (13), mobilitatea excesivă a SIA (14), dimensiuni mari ale FOP, șuntul interatrial de grad mare și un unghi între vena cavă inferioară și valva FOP mai mic de 10 grade (15).

În ceea ce privește tulburările de coagulare, multe dintre acestea au fost raportate cu frecvențe crescute în cazul pacienților cu AVC ischemic asociat FOP comparativ cu populația generală (16), dar până la acest moment nu există dovezi ferme care să ateste o relație de asociere între stările procoagulante și riscul crescut de AVC ischemic asociat FOP. Acest lucru se reflectă și în recomandările ghidurilor de bună practică publicate până la acest moment, în care se consideră că tratamentul pacienților cu FOP și trombofilii asociate se face similar cu cel al pacienților fără status procoagulant, iar că pacienții cu AVC ischemic asociat FOP nu necesită testări suplimentare (17).

Stabilirea relației de cauzalitate între un FOP și un AVC ischemic este de multe ori dificilă, dar circumstanțele în care acesta s-a produs, precum și prezența factorilor de risc morfologici ai FOP descriși mai sus, pot contribui semnificativ la clarificarea acestei relații. Pentru o evaluare cât mai obiectivă a rolului FOP în apariția unui AVC ischemic, au fost dezvoltate scale de risc care cuantifică probabilitatea ca un AVC ischemic să poată fi atribuit prezenței FOP. Primul astfel de scor este RoPE („Risk of Paradoxical Embolism”), al cărui punctaj maxim este de 10 puncte și care scade odată cu identificarea anumitor factorii de risc cardio- și cerebro-vasculari clasici. În ciuda importanței semnificative a dezvoltării unui astfel de scor, sensibilitatea scorului RoPE este destul de scăzută (18). Recent, a fost propus un nou scor de stratificare a probabilității ca FOP să fie cauza AVC ischemic, scorul PASCAL („PFO-Associated Stroke Causal Likelihood”) (19), care, pe lângă scorul RoPE, include și factorii de risc clinici și pe cei legați de anatomia FOP, oferind posibilitatea de stabilire a diagnosticului de AVC ischemic asociat FOP cu un grad mai mare de siguranță.

O atenție deosebită trebuie acordată însă modului în care scorul RoPE a fost dezvoltat. Este important de reținut faptul că acesta a fost elaborat pe baza unui eșantion format din pacienți cu AVC ischemic asociat FOP, dar având ca grup de control persoane cu AVC criptogenic fără FOP. În consecință, scorul RoPE nu are capacitatea de a aprecia riscul de AVC ischemic la pacienții cu FOP, așa cum poate fi greșit interpretat, deoarece studiul care a contribuit la dezvoltarea scorului nu a inclus pacienți cu FOP asimptomatic (20). De aceea, cu toate că scorul RoPE indică faptul că pacienții cu AVC ischemic asociat FOP sunt adesea mai tineri, fumători, prezintă mai rar hipertensiune arterială (HTA) și diabet zaharat (DZ) comparativ cu pacienții cu AVC criptogenic fără FOP, acest lucru nu implică automat faptul că acești factori de risc sunt irelevanți pentru riscul de AVC ischemic în rândul pacienților cu FOP, iar rolul lor în apariția evenimentelor cerebrovasculare ischemice merită studiat.

## **2. Contribuții personale**

### **2.1. Conceptul și metodologia cercetării**

Accidentul vascular cerebral (AVC) ischemic asociat foramenului ovale patent (FOP) este un termen propus relativ recent în literatura de specialitate, fiind menționat pentru prima dată în anul 2020 (3). În ciuda denumirii formale a acestuia, suntem încă departe de înțelegerea mecanismelor prin care acesta se produce, a afectării preferențiale doar a anumitor persoane cu FOP, ca de altfel și a modului în care putem preveni un prim eveniment cerebrovascular ischemic la pacienții tineri cu FOP.

Suplimentar, cu toate că AVC ischemic asociat FOP are o incidență redusă în populația generală, motiv pentru care a primit mai puțină atenție față de AVC ischemice de cauză aterotrombotică sau cardioembolică, el este estimat a reprezenta 4% din numărul total de AVC ischemice (21). Mai mult decât atât, el apare în mod particular la pacientul tânăr (22), lucru care aduce cu sine implicații importante atât din punct de vedere social, cât și economic (23, 24). În afara de rolul său în apariția AVC ischemic, FOP a fost asociat și cu alte afecțiuni, precum cu migrena (25) și, rar, cu boala cerebrovasculară silențioasă (26). Cu toate acestea, datele referitoare la relația dintre aceste patologii sunt și ele de cele mai multe ori speculative și bazate pe studii epidemiologice.

În ciuda eforturilor comunității științifice de a clarifica rolul FOP în patologia neurologică, realitatea este că singurele dovezi aplicabile în practica medicală curentă și bazate pe rezultate din studii cu o metodologie riguroasă sunt cele referitoare la prevenția secundară a unui AVC ischemic la pacientul tânăr cu FOP. Fiziopatologia AVC ischemic



asociat FOP, factorii care predispun la apariția unui prim AVC ischemic, rolul migrenei, dacă acesta există, în apariția AVC ischemic și existența bolii cerebrovasculare ischemice silențioase la pacientul cu FOP rămân încă variabile necunoscute.

Teza doctorală de față reprezintă o încercare de a identifica acești numeroși factori necunoscuți, care au capacitatea de a transforma un FOP „benign”, într-un FOP capabil să determine apariția unui AVC ischemic, sau a bolii cerebrovasculare ischemice silențioase. Cu acest scop, au fost desfășurate 4 studii, ale căror populații analizate se suprapun. Primul studiu al acestei teze (**„Analiza factorilor de risc pentru AVC ischemic la pacienții cu FOP”**) este un studiu observațional, transversal, caz-control, care a înrolat consecutiv pacienți cu vârste cuprinse între 18-65 de ani, evaluați în cadrul clinicii de neurologie a Spitalului Universitar de Urgență București (SUUB), în perioada Ianuarie 2018 – Decembrie 2023. Prima ipoteză de lucru propusă în acest studiu explorează ideea că anumiți factori anatomici, biologici sau demografici, cresc susceptibilitatea pacienților cu FOP de a suferi un AVC ischemic. În consecință, obiectivul principal al cercetării de față a fost de a identifica acei factori de risc asociați cu un risc crescut pentru AVC ischemic la pacienții cu FOP. Un al doilea obiectiv principal a fost de a dezvolta un scor de risc pentru evaluarea riscului cerebrovascular ischemic în rândul pacienților cu FOP. Scopul acestui scor este de a facilita identificarea pacienților cu FOP, care ar putea beneficia de intervenții preventive personalizate, bazate pe riscul lor individual.

Al doilea studiu, (**„Analiza prospectivă a riscului de evenimente cerebrovasculare ischemice la persoanele cu FOP”**) este un studiu prospectiv în cadrul căruia a fost urmărită în dinamică apariția unui nou eveniment cerebrovascular ischemic la pacienții cu FOP. Studiul reprezintă o analiză de subgrup a pacienților înrolați în studiul 1 în perioada Ianuarie 2018 – Ianuarie 2023. Obiectivul principal al studiului a fost de estimare a incidenței evenimentelor cerebrovasculare ischemice noi sau recurente asociate FOP, precum și identificarea factorilor de risc contributivi la apariția acestora. Obiectivele secundare ale acestui studiu au fost de a evalua performanța scorului dezvoltat în cadrul primului studiu în identificarea pacienților cu risc pentru un nou AVC ischemic, de a determina frecvența șuntului rezidual în rândul pacienților care sunt supuși închiderii FOP, și dacă persistența șuntului postprocedural crește riscul de recurență al evenimentelor cerebrovasculare ischemice.

Al treilea studiu (**„Patologia cerebrovasculară ischemică silențioasă la pacienții cu FOP”**) este un studiu retrospectiv, caz-control, al cărei populație a fost selectată din

populația înrolată pentru primul studiu. Pentru acesta au fost selectați doar pacienții care aveau disponibile examinări de imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) cerebrală, compatibile cu sistemul de analiză inteligentă Quantib™. Obiectivul principal al acestui studiu a fost de a investiga ipoteza existenței patologiei cerebrovasculare ischemice silențioase la pacienții cu FOP, și de identificare a potențialilor factori asociați cu aceasta. Obiectivele secundare ale acestui studiu au fost de a identifica potențiali factori de risc pentru dezvoltarea patologiei cerebrovasculare silențioase la pacienții cu FOP și de evaluare a impactului pe care leziunile silențioase de substanță albă (SA) cerebrală îl au asupra performanțelor cognitive ale pacienților cu FOP.

Al patrulea și ultimul studiu din cadrul acestei teze doctorale, „**Relația dintre cefalee și boala cerebrovasculară la pacienții cu foramen ovale patent**”, este tot un studiu de tip retrospectiv, observațional, a cărei populație, ca și în cazul celorlalte studii, a fost selectată din cohorta înrolată în cadrul primului studiu. Ipoteza de cercetare pentru acest studiu pleacă de la datele din literatură, conform cărora pacienții cu AVC ischemic criptogenic care asociază și migrenă cu aură au o prevalență a AVC ischemic foarte crescută (27). Astfel prin intermediul studiului 4, mi-am propus să cercetez prevalența cefaleei în rândul populației tinere cu AVC ischemic, caracterizând tipurile de cefalee conform clasificării ICHD-3 (28), și să observ dacă un anumit tip de cefalee este asociat cu un risc mai crescut de evenimente cerebrovasculare ischemice la pacienții cu FOP.

## **2.2. Selecția pacienților și înregistrarea datelor folosite pentru analiza statistică**

Criteriul principal de includere în cele patru studii al pacienților a fost acela de a avea un diagnostic de AVC ischemic sau AIT asociat FOP. Stabilirea diagnosticului a presupus prezența unui AVC ischemic non-lacunar (cu dimensiuni măsurate > 1.5 cm), confirmate prin examinare IRM sau CT cerebral, sau AIT la care a fost excluse orice altă etiologie plauzibilă pentru producerea AVC ischemic (3). Acest lucru a fost făcut după o evaluare clinică, biologică și imagistică extensivă, care a cuprins: evaluare ultrasonografică a vaselor cervico-cerebrale și/sau examen Angio-CT ale trunchiurilor supraoortice și ale vaselor intracerebrale (acolo unde fereastra temporală nu a putut fi explorată ultrasonografic pentru a vizualiza vasele intracerebrale), monitorizare a ritmului cardiac (Holter) pe o durată minimă de 24 ore, ecografie cardiacă trans-toracică și transesofagiană în vederea excluderii unei alte patologii cardiace cu potențial emboligen.

Criteriile de excludere au constat în prezența concomitentă a oricărei patologii care ar putea determina apariția unui AVC ischemic, precum: fibrilația atrială sau oricare altă tulburare de ritm cardiac cu potențial cardio-emboligen (exemplu: flutter atrial), ateromatoza semnificativă a vaselor cervico-cerebrale (definită ca o stenoză a lumenului vascular mai mare de 50% (29)), prezența unor plăci de aterom cu caracter de instabilitate evidențiate la examinarea ultrasonografică (30), disecția arterială, insuficiența cardiacă congestivă cu fracție de ejeție a VS mai mică de 50%, endocardita, tromboza intracardiacă, scleroza multiplă, boli autoimune cu posibilă afectare a sistemului nervos central (SNC).

Grupul control a fost selectat dintre voluntari (angajați ai SUUB) asimptomatici, sau pacienți care au fost evaluați în clinica de neurologie în aceeași perioadă pentru vertij sau cefalee, dar fără istoric de AVC ischemic, boli mediate imun sau sistemice, cu posibilă afectare a SNC. Pentru excluderea certă a unui posibil AIT, în cazul pacienților care acuzau vertij simptomatologia a trebuit să aibă o durată mai mare de 24 ore, iar examinarea imagistică cerebrală prin IRM trebuia să excludă leziunile cerebrale cu caracter ischemic acut, sau alte afecțiuni ale sistemului nervos central (31). Pacienții care întruneau criteriile de includere au fost invitați să fie evaluați pentru prezența unui FOP prin c-TCD, iar dacă acesta avea rezultat pozitiv, mai departe prin ecocardiografie transesofagiană (ETE) pentru identificarea și caracterizarea FOP. Toate persoanele incluse în lotul control au fost evaluate prin ultrasonografie a vaselor cervicale și cerebrale, ecografie cardiacă trans-toracică, iar o parte dintre aceștia și prin ETE.

Pentru toate persoanele incluse în studiu au fost reținute pentru analiza statistică date referitoare la vârsta și sexul acestora, istoricul de HTA, DZ, consumul excesiv de etanol, consumul de tutun (notat ca „tabagism”). Pentru fumători, a fost notat și indexul tabagic (IT), calculat prin formula  $IT = (\text{numărul de pachete de țigări fumate pe zi}) \times (\text{numărul de ani de fumat})$ . Au fost de asemenea reținute rezultatele anumitor teste biologice (concentrațiile serice de trigliceride, lipoproteine cu densitate mare (HDL), lipoproteine cu densitate mică (LDL), hemoglobină, numărul de leucocite și trombocite pe  $\text{mm}^3$ , creatinină și fibrinogen). Numărul de neutrofile și de limfocite pe  $\text{mm}^3$  a fost și el determinat, însă acestea nu au fost incluse direct în analiza statistică, ci s-a utilizat raportul neutrofile/limfocite (RNL). Suplimentar, au fost notate date referitoare la anatomia FOP vizualizate la ecografia cardiacă transtoracică, și la cea transesofagiană, precum lungimea FOP (măsurată ca fiind distanța cea mai lungă de suprapunere între septul primum și cel secundum), înălțimea FOP (definită ca distanța maximă între aceste două structuri, la sfârșitul unei manevre Valsalva), prezența

anevrismului de SIA (definit printr-o deplasare a acestuia mai mare de 10 mm), a rețelei Chiari, a proeminenței valvei Eustachio, dar și severitatea șuntului estimată la examinarea Doppler transcranian cu soluție contrast cu microbule (c-TCD), conform scalei logaritmice Spencer după cum urmează: gradul 0, fără semnale microembolice (MES); gradul 1, 1–10 MES; gradul 2, 11–30 MES; gradul 3, 31–100 MES; gradul 4, 101–300 MES; și gradul 5, peste 300 MES („ploaie de microemboli”) (32).

În plus față de primul studiu, pacienții incluși în studiul 2 au beneficiat de o monitorizare bianuală până la sfârșitul anului 2023. Pentru a asigura cel puțin 2 evaluări clinice, au fost incluși în studiu doar pacienții a căror perioadă de înrolare în studiu nu a depășit luna Ianuarie a anului 2023. Evaluările acestui subgrup de pacienți au constatat într-un interviu (fizic sau telefonic) în urma căruia s-au notat pentru analiza statistică: prezența unui nou eveniment cerebrovascular acut, tipul evenimentului cerebrovascular (dacă a fost cazul), tratamentul anti-trombotic urmat în ultimele 6 luni și dacă aceștia au fost supuși închiderii FOP (prin metode chirurgicale sau intervenționale).

În cazul izolat al pacienților care beneficiaseră de închiderea FOP, pe parcursul primului an după închiderea FOP, la fiecare 6 luni, a fost repetată evaluarea ultrasonografică prin c-TCD, în vederea detecției unui șunt rezidual post-procedural. Ca și în cazul primului studiu, severitatea șuntului a fost estimată prin scala logaritmică Spencer (grad 0-5), iar aceasta a fost notată pentru analiză. Pacienții înrolați în primul studiu care au refuzat continuarea monitorizării pe parcursul a cel puțin 12 luni, sau cei care nu au putut fi contactați telefonic, au fost excluși din analiza secundară a datelor.

Studiul 3 respectă criteriile de includere și excludere, precum și metodologia descrisă anterior. Suplimentar, au fost dezvoltate criterii adiționale de includere și excludere din studiu, care au constatat în existența evaluării imagistice cerebrale prin examen IRM cerebral, de o calitate compatibilă cu sistemul semi-automat Quantib™ (Quantib B.V., Rotterdam, Olanda). Pentru analiza statistică, au fost reținute atât volumele leziunilor de substanță albă cerebrală (SA) rezultate după producerea unui AVC ischemic (acolo unde a fost cazul), cât și ale leziunilor silențioase de SA, măsurate cu ajutorul sistemului Quantib™, dar și rezultatele unor teste neuropsihologice care să reflecte statusul cognitiv al pacienților. Printre acestea s-au numărat Mini-Mental State Examination (MMSE) (13) și testul desenului ceasului (14).

Studiul 4 a fost un studiu retrospectiv, ai cărui pacienți au fost selectați tot dintre cei incluși în primul studiu, criteriile de includere și excludere fiind identice cu cele prezentate anterior. În plus față de datele colectate pentru primul studiu, pentru analiza statistică au fost notate și păstrate date referitoare la prezența și tipul cefaleei la pacienții cu FOP. Acestea au fost preluate din dosarul medical fizic sau electronic al pacienților sau printr-un interviu telefonic în cazul pacienților la care s-a considerat că datele din rapoartele medicale sunt incomplete sau inexacte. Pentru caracterizarea tipului de cefalee în rândul pacienților cu FOP s-a folosit un interviu standardizat, dezvoltat în baza clasificării internaționale a patologiei cefalalgice (International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> edition (ICHD-3) (33)), permițând astfel standardizarea diagnosticului și compararea rezultatelor cu cele ale altor studii internaționale. Pacienții care nu aveau date complete și nu au putut fi contactați telefonic după încercări repetate, sau care au refuzat participarea și în cadrul acestui studiu, au fost excluși de la analiză.

Analiza statistică a fost realizată utilizând IBM SPSS Statistics pentru Windows, Versiunea 29.0 (Armonk, NY: IBM Corp).

Studiul a fost aprobat de Comisia de Etică a Spitalului Universitar de Urgență București, cu numărul de aprobare 38721, și a respectat normele etice internaționale și principiile de bază ale bioeticii. Participarea subiecților s-a bazat pe consimțământul informat, obținut în conformitate cu directivele Helsinki.

### **2.3. Studiul 1: Analiza factorilor de risc pentru AVC ischemic la pacienții cu FOP**

Primul studiu a urmărit identificarea factorilor asociați cu un risc crescut pentru apariția evenimentelor cerebrovasculare ischemice la pacienții cu FOP și modelarea unui scor capabil să estimeze dinamic riscul cerebrovascular ischemic asociat FOP.

În studiul de față au fost incluse 182 de persoane cu FOP cu o vârstă medie de  $41.92 \pm 10.83$  ani, având o distribuție relativ similară a sexelor (55.49% au fost de sex feminin, iar 44.51% de sex masculin). Dintre pacienții incluși în studiu, 122 (67.03%) au avut diagnosticul de AVC ischemic asociat FOP, iar 60 (32.97%) au fost persoane cu FOP asimptomatic și au fost selectate pentru grupul control.

Vârsta medie a pacienților cu AVC ischemic ( $40.53 \pm 10.74$ ) nu a fost semnificativ diferită față de a persoanelor cu FOP asimptomatic ( $42.60 \pm 10.85$ ),  $t(180)=-1.21$ ,  $p=.228$ .

În ceea ce privește distribuția pe sexe, s-a observat o predominanță a persoanelor de sex masculin în grupul pacienților cu AVC ischemic asociat FOP, femeile prezentând un risc de AVC ischemic semnificativ mai scăzut comparativ cu bărbații (OR = 0.28, CI 95% [0.14, 0.56]).

În ceea ce privește analiza factorilor de risc, HTA și consumul excesiv de alcool au fost identificate ca factori de risc semnificativi pentru evenimentele cerebrovasculare ischemice în rândul pacienților cu FOP (OR = 5.64, CI 95% [2.25, 14.14] și respectiv (OR = 5.35, 95% CI 1.20-23.79). Chiar dacă DZ și tabagismul cronic au fost factori de risc mai frecvent întâlniți în rândul pacienților cu istoric de AVC ischemic, comparativ cu cei cu FOP asimptomatic, aceste diferențe nu au atins semnificația statistică.

Prelucrarea statistică a datelor legate de testele de laborator a evidențiat faptul că pacienții cu istoric de AVC ischemic asociat FOP au avut concentrații semnificativ mai crescute ale trigliceridelor serice (99.50 mg/dL, IQR 71.50-142.00) și concentrații mai scăzute ale HDL seric (45.00 mg/dL, IQR 37.00-56.00), comparativ cu pacienții cu FOP asimptomatic (58.00 mg/dL, IQR 56.00-109.00 și respectiv 51.30 mg/dL, IQR 48.00-58.00).

În ceea ce privește RNL, analiza datelor a demonstrat o diferență semnificativă între medianele RNL între cele două grupuri, pacienți cu AVC ischemic asociat FOP având valori semnificativ mai crescute ale RNL (2.56 [1.84-3.47]) comparativ cu cei cu FOP asimptomatic (2.00 [1.62-2.66]), ( $U = 3452.50$ ,  $p = .007$ ), cu o valoare standardizată a testului de  $Z=2.71$ . Mai mult decât atât, la analiza RNL împărțită pe grupuri, s-a observat faptul că în comparație cu pacienții fără istoric de accident vascular cerebral, probabilitatea ca pacienții cu istoric de accident vascular cerebral să aibă un NLR >3 a fost semnificativ mai crescută (OR = 2.83, CI 95% [1.22, 6.54],  $p = .017$ ).

Pentru niciunul dintre testele de trombofilie prelucrate nu au fost identificate diferențe semnificativ statistice, distribuția frecvențelor acestora fiind similară între cele două grupuri studiate.

În ceea ce privește dimensiunile FOP, cu excepția înălțimii FOP, care a avut valori mari în cazul pacienților cu istoric de AVC ischemic (3.50 mm, IQR 2.00-4.50), comparativ cu cei cu FOP asimptomatic (2.00 mm, 2.00-3.00), examinarea caracteristicilor anatomice ale PFO, inclusiv severitatea șuntului evaluată prin c-TCD la prima vizită, nu a relevat diferențe semnificative între grupurile studiate.

Factorii identificați în cadrul analizelor univariate ca prezentând diferențe statistice semnificative între cele două grupuri studiate au fost mai departe incluși într-un model de regresie logistică binomială. Suplimentar, conform literaturii de specialitate și pentru îmbunătățirea performanței modelului de diferențiere a pacienților cu FOP cu și fără AVC ischemic, a fost introdusă în model și prezența anevrismului de SIA (34).

Astfel, modelul de regresie logistică binomială a fost executat pentru a evalua efectele prezenței HTA, a consumului excesiv de alcool, a concentrațiilor serice ale HDL, a RNL, dar și a caracteristicilor anatomice ale FOP precum prezența anevrismului de SIA și înălțimea FOP, asupra probabilității ca pacienții cu FOP să prezinte un AVC ischemic. Modelul rezultat a fost semnificativ statistic  $\chi^2(7) = 36.052$ ,  $p < .001$ , a explicat 27.8% (Nagelkerke  $R^2$ ) din varianța diagnosticului de AVC ischemic asociat FOP și a clasificat corect 72.1% dintre cazuri, cu o sensibilitate de 85.2% și o specificitate de 42.0%. Modelul dezvoltat a avut o capacitate medie spre mare de discriminare între cele două grupuri, reflectată printr-o valoare a ariei de sub curbă (AUC – „Area under the ROC curve”) de 0.778 (95% CI 0.706-0.850).

La analiza în detaliu a modelului, observăm că HTA a fost cel mai important factor de predicție cu semnificație statistică ( $B = 1.43$ , S.E. = 0.50,  $p = .005$ , OR = 4.16, 95% CI [1.51, 11.17]). Sexul, ca și în testele de analiză univariată, a fost identificat ca posibil factor de risc pentru diagnosticul de AVC ischemic asociat FOP, femeile având un risc ușor mai scăzut ( $B = -1.01$ , S.E. = 0.43,  $p = .018$ , OR = 0.37, 95% CI [0.16, 0.84]) decât bărbații de a dezvolta evenimente cerebrovasculare acute.

Spre deosebire de analiza univariată, unde consumul de etanol fusese identificat ca factor de diferențiere semnificativ între grupurile cu și fără istoric de AVC/AIT, în analiza multivariată, semnificația statistică nu a mai fost menținută. Cu toate acestea, includerea consumului de etanol ca factor de predicție în modelul nostru a contribuit la îmbunătățirea capacității globale de predicție. Același fenomen îl observăm și în cazul concentrațiilor serice ale HDL. Evaluat independent în analiza multivariată, efectul concentrațiilor fracțiunii HDL asupra riscului de AVC ischemic asociat FOP a fost minor și nu a atins semnificație statistică. Cu toate acestea, prin introducerea celor doi factori de risc în modelul de regresie logistică s-a obținut o creștere semnificativă a puterii de discriminare a modelului, ilustrată de o curba ROC („Receiver operating characteristic”) cu o AUC de 0.778, împreună cu îmbunătățirea sensibilității și specificității modelului. Această constatare sugerează că, deși consumul de etanol nu a fost un factor de predicție independent semnificativ în prezicerea

diagnosticului de AVC ischemic, contribuția sa ca factor de risc pentru AVC ischemic asociat FOP nu ar trebui neglijată și merită explorată mai departe în studii viitoare, având în vedere complexitatea interacțiunilor dintre factorii de risc în patogenia AVC ischemic. Valoarea RNL a fost și ea identificată ca factor de risc semnificativ în diferențierea celor două grupuri, o creștere cu 1 unitate a acestui raport asociindu-se cu o creștere a probabilității diagnosticului de AVC ischemic asociat FOP de până la 45%.

Deși în analiza univariată prezența anevrismului de SIA nu a atins semnificație statistică în diferențierea pacienților cu FOP asimptomatic de cei cu AVC ischemic, aceasta a fost introdusă în modelul de regresie logistică pe baza datelor din literatură care sugerează că joacă un rol important în patogeneza AVC ischemic. Astfel, în analiza multivariată prezența anevrismului de SIA a fost demonstrată ca având un rol semnificativ în explicarea diagnosticului de AVC ischemic la pacienții cu FOP. În ceea ce privește înălțimea FOP, în ciuda tendinței observate în care probabilitatea diagnosticului de AVC ischemic crește direct proporțional cu dimensiunile acestuia, ea nu a atins semnificație statistică ( $p=185$ ).

Pornind de la rezultatele testului de regresie logistică, a fost dezvoltat un scor de calculare a probabilității diagnosticului de AVC ischemic asociat FOP.

Formula rezultată a scorului de risc a fost  $= (1.43 \times \text{HTA}) + (-1.01 \times \text{Sex}) + (1.13 \times \text{Anevrișm de SIA}) + (-0.02 \times \text{HDL}) + (0.37 \times \text{NLR}) + (0.17 \times \text{Înălțime FOP}) + (0.49 \times \text{Consum excesiv de etanol}) + 0.83$ . Prezența anevrismului de SIA, sexul feminin și consumul excesiv de etanol, dacă sunt prezente primesc câte un punct. Absența lor duce la înmulțirea coeficienților cu zero. Valorile HDL, NLR și ale înălțimii FOP se introduc ca atare.

Pentru obținerea probabilității în procente a riscului cerebrovascular la pacienții cu FOP, rezultatul se introduce în formula de calcul:  $= \frac{e^{\log odds}}{1 + e^{\log odds}}$ , unde „e” este baza logaritmului natural (sau constanta lui Euler), egală cu 2.72, iar (log odds) reprezintă scorul rezultat din calcul de mai sus. Pentru stabilirea intervalelor de probabilitate pentru cele trei categorii de risc cerebrovascular ischemic (risc mic, mediu sau crescut), a fost inspectată curba ROC și indexul Youden. Astfel, au fost considerați: 1) pacienți cu **risc cerebrovascular ischemic (CVI) scăzut**, cei cu un scor  $<60\%$  (sensibilitate 80%, specificitate 60%); 2) pacienți cu **risc CVI mediu**, cei cu punctaj între 60-75% (sensibilitate 67% și specificitate 76%); 3) pacienți cu **risc CVI mare** pacienții cu un scor  $\geq 76\%$  (sensibilitate 44% și specificitate 90%). Pentru simplificarea discuțiilor ulterioare referitoare la scorul dezvoltat mai sus, propunem numele de scorul CVI-FOP.



În concluzie, studiul de față reușește să identifice anumiți factori de risc demografici, biologici și anatomici, prezenți mai frecvent în rândul populației cu AVC ischemic asociat FOP, comparativ cu cea a pacienților cu FOP asimptomatic. Dintre aceștia, prezența HTA, sexul masculin, consumul cronic de etanol, înălțimea FOP măsurată la ETE, concentrațiile serice anormale ale HDL, dar și un raport anormal neutrofile-limfocite au demonstrat o asociere semnificativă din punct de vedere statistic cu diagnosticul de AVC ischemic/AIT asociat FOP. Prin construirea unui model de regresie logistică binară pe baza acestor factori de risc, alături de prezența anevrismului de SIA, a fost posibilă predicția corectă a diagnosticului de boală cerebrovasculară ischemică la pacienții care prezintă un FOP, într-o proporție de aproximativ 70%. Modelul a fost mai departe validat prin metode statistice moderne, precum cele ale rețelelor neurale, capabile să analizeze mai mult decât relațiile liniare dintre variabilele investigate. În plus, pornind de la rezultatele modelului de regresie logistică, am dezvoltat un scor de risc al bolii cerebrovasculare la pacienții cu FOP, scorul CVI-FOP, capabil să stratifice probabilitatea bolii cerebro-vasculare la pacienții cu FOP în trei grupe de risc: mic, mediu și mare.

#### **2.4. Studiul 2. Analiza prospectivă a riscului de evenimente cerebrovasculare ischemice la persoanele cu FOP**

Pentru 167 de pacienți înrolați în studiu a fost posibilă monitorizarea pe termen lung, cu o durată medie de monitorizare de  $19.67 \pm 10.84$  luni. Aceștia au avut o vârstă medie de  $42.07 \pm 10.86$  ani, persoanele de sex feminin fiind prezente într-o proporție ușor mai mare (95, 56.89%), comparativ cu cele de sex masculin (72, 43.11%). Dintre aceștia, 113 (67.66%) avuseseră un eveniment cerebral ischemic anterior, iar 54 (32.34%) aveau FOP asimptomatic. În ceea ce privește tratamentul FOP, 58 (34.73%) au beneficiat de închiderea FOP, 4 prin metode chirurgicale, iar 54 prin metode intervenționale (implantarea unui dispozitiv de tip umbreluță).

Un nou eveniment cerebrovascular ischemic a fost observat la 4 (2.40%) dintre cele 167 persoane monitorizate, dintre care 2 AVC ischemice și 2 AIT. Toate evenimentele cerebrovasculare ischemice acute petrecute în perioada de monitorizare au avut loc la pacienți cu istoric de AVC ischemic/AIT asociat FOP, niciunul dintre pacienții cu FOP asimptomatic neprezentând un eveniment cerebrovascular ischemic pe parcursul perioadei de monitorizare. Trei dintre aceștia avuseseră anterior AVC ischemic și unul AIT. Astfel, putem estima riscul de recurență a evenimentelor cerebrovasculare ischemice la populația

studiată ca fiind de 2.83%. La transformarea acestor rezultate în riscul de AVC la 100 de pacienți-ani, observăm că în grupul de pacienți cu FOP și antecedente de AVC ischemic/AIT, urmăriți pentru un total de 273.08 ani, rata recurenței evenimentelor cerebrovasculare ischemice a fost de 2.16 la 100 de pacienți-ani (CI 95%, 0.04-4.28).

Dacă evaluăm riscul de recurență în funcție de închiderea FOP, observăm că riscul de recurență este mult mai scăzut în cazul pacienților care beneficiază de închiderea FOP (1.05 la 100 de pacienți-ani), față de cei cu istoric de AVC ischemic asociat FOP care urmează doar tratament medicamentos (3.13 la 100 de pacienți-ani).

Având în vedere numărul foarte mic al pacienților care au prezentat un eveniment cerebrovascular ischemic acut în perioada de monitorizare nu au putut fi efectuate teste statistice avansate. Cu toate acestea, evaluând caracteristicile anatomice observate la ETE ale pacienților care au suferit un nou eveniment cerebrovascular ischemic, sesizăm faptul că aceștia au avut medianele înălțimii și lungimii FOP mult mai mari în comparație cu cei fără recurență cerebrală ischemică (înălțime: 7.00 mm [6.00-8.00] vs. 3.00 mm [2.00-4.50]; lungime: 8.00 mm [8.00-8.00] vs. 7.00 mm [3.00-11.00]), iar trei din cei patru pacienți cu evenimente cerebrovasculare ischemice recurente aveau anevrism de SIA. În mod interesant, toți cei patru pacienți aveau o severitate a șuntului interatrial apreciată pe scala logaritmică Spencer la c-TCD mică-medie. Pacientul care beneficiase de închiderea FOP avea șunt rezidual de grad 1 apreciat pe scala logaritmică Spencer la c-TCD.

În ceea ce privește scorul CVI-FOP, dezvoltat în cadrul studiului 1 al acestei teze doctorale, observăm faptul că scorul mediu al pacienților care au suferit un AVC/AIT recurent ( $93.65\% \pm 3.90\%$ ) a fost mai mare atât în raport cu pacienții cu istoric de AVC ischemic fără recurență ischemică ( $82.25\% \pm 15.64\%$ ), cât și cu pacienții cu FOP asimptomatic ( $65.73\% \pm 15.18\%$ ). Mai mult, conform clasificării descrise în studiul 1, toți cei 4 pacienți care au avut recurență a AVC ischemice se aflau în grupul de risc mare pentru boala cerebrovasculară ischemică, aceștia reprezentând 3.85% din numărul total de pacienți cu risc mare de boli cerebrovasculare incluși în studiu.

Deși grupul de pacienți care au experimentat un nou eveniment cerebrovascular este prea restrâns pentru a trage o concluzie definitivă, merită remarcat faptul că aceștia au prezentat cel mai înalt scor de risc dintre toți participanții la studiu, fiind urmați, în ordine, de pacienții cu AVC ischemic asociat FOP fără recurențe și, în cele din urmă, de cei cu FOP asimptomatic.

Unul dintre obiectivele secundare ale acestui studiu a fost de evaluare a frecvenței șuntului rezidual la pacienții care au fost supuși închiderii FOP, prin metode chirurgicale sau intervenționale și a rolului acestuia în apariția evenimentelor cerebrovasculare recurente la pacienții cu FOP. Incidența șuntului rezidual în rândul pacienților care au fost supuși închiderii FOP a fost similară cu cea raportată în literatura de specialitate, estimată la aproximativ 25% la 1 an de la închiderea FOP (254). În mod interesant, la 12 luni de la închiderea FOP, comparativ cu evaluarea post-procedurală de la 6 luni, atât frecvența cât și severitatea șuntului rezidual au fost mai scăzute, cel mai probabil secundar endotelizării progresive a dispozitivului implantat. Cu toate că singurul pacient cu FOP închis care a prezentat o recurență a evenimentelor cerebrovasculare ischemice pe parcursul perioadei de monitorizare avea șunt rezidual, rolul acestuia în apariția unui AVC ischemic este imposibil de evaluat folosind metode statistice avansate.

### **2.5. Studiul 3 - Patologia cerebrovasculară ischemică silențioasă la pacienții cu FOP**

După aplicarea criteriilor de includere și excludere suplimentare descrise anterior, studiul 3 a inclus 67 de pacienți. Dintre aceștia, 41 (61.19%) au fost diagnosticați cu AVC ischemic asociat FOP, în timp ce 26 (38,81%) prezentau FOP asimptomatic.

Vârsta medie a populației studiate a fost de  $40.00 \pm 10.62$  ani, observându-se o ușoară predominanță a persoanelor de sex feminin (38 persoane, 56.72%) comparativ cu cele de sex masculin (53.28%). La analiza comparativă între cele două grupuri, nu s-au identificat diferențe semnificative în ceea ce privește vârsta, însă distribuția pe sexe a indicat o diferență statistic semnificativă, pacienții cu antecedente de AVC ischemic/AIT fiind predominant de sex masculin (23 de persoane, 56.10%), comparativ cu grupul persoanelor cu FOP asimptomatic (6 persoane, 23.07%),  $\chi^2=7.06$ ,  $p=0.011$ .

Analiza volumetrică a leziunilor de SA cerebrală în cazul pacienților cu FOP a demonstrat faptul că, la compararea volumului total al leziunilor de SA cerebrală (care a inclus atât volumul leziunilor rezultate în urma unui AVC ischemic, acolo unde acesta a avut loc, cât și al leziunilor cerebrale silențioase din punct de vedere clinic), nu se pot demonstra diferențe semnificative din punct de vedere statistic între cele două grupuri studiate.

Cu toate acestea, la analiza comparativă strict a volumului leziunilor silențioase de SA cerebrală, după excluderea din analiză a volumului AVC ischemic, s-a observat faptul

că pacienții cu FOP asimptomatic prezintă un volum lezional semnificativ mai mare ( $0.27 \text{ cm}^3$ ,  $[0.03 - 0.60]$ ), față de pacienții care au avut un AVC ischemic în antecedente ( $0.08 \text{ cm}^3$ ,  $[0.02 - 0.18]$ ), ( $U = 351.50$ ,  $p = .019$ ). Diferența observată între cele două grupuri comparate rămâne cu semnificație statistică și după ajustare pentru factorii de risc cardio- și cerebro-vasculari clasici, precum vârstă, sex, HTA, RFG, LDL, HDL și trigliceride, ( $F=7.27$ ,  $p=0.010$ ). Nu s-au putut dovedi asocieri semnificative statistic între caracteristicile demografice, factorii clasici de risc cardiovascular sau particularitățile anatomice ale FOP și leziunile silențioase de SA cerebrală. Cu toate acestea, observăm o tendință a unei relații pozitive între vârsta pacienților și volumul leziunilor silențioase de SA cerebrală, sugerând faptul că „încărcătura lezională” crește odată cu vârsta pacienților. La analiza graficelor de distribuție a dimensiunilor FOP în raport cu volumul leziunilor silențioase de SA cerebrală, un aspect particular îl demonstrează înălțimea FOP analizată în raport cu istoricul de AVC ischemic. Astfel, observăm faptul că un FOP de mari dimensiuni determină un volum mai mare de leziuni silențioase de SA cerebrală numai în cazul pacienților cu istoric de AVC ischemic/AIT, pe când în cazul pacienților cu FOP asimptomatic, cel mai mare volum de leziuni cerebrale silențioase l-au avut cei cu o înălțime mică a FOP, sugerând posibilitatea existenței a două mecanisme fiziopatologice diferite care stau la baza apariției leziunilor de SA cerebrală.

Impactul leziunilor silențioase de SA cerebrală asupra cogniției a fost demonstrat în cazul pacienților în care acestea erau apărute secundar altor patologii, precum HTA, DZ sau fibrilația atrială (35, 36). Deși până la acest moment nu există studii care să evalueze rolul leziunilor de SA cerebrală în apariția tulburării neurocognitive la pacienții cu FOP, în studiul de față, a fost observat faptul că pacienții care aveau un volum mare al leziunilor silențioase de SA cerebrală, aveau și performanțe cognitive mai slabe față de cei cu volume lezionale mici, cuantificate prin punctaje mai mici ale testului ceas și MMSE. Chiar dacă acest rezultat nu a atins semnificația statistică, consider că reflectă realitatea din practica clinică, dar pentru confirmarea acestuia, este nevoie de studii suplimentare, care să evalueze un număr mai mare de pacienți.

## **2.6. Studiul 4: Relația dintre cefalee și boala cerebrovasculară la pacienții cu foramen ovale patent**

Lotul evaluat în cadrul studiului 4 a cuprins un număr de 177 de participanți, cu o vârstă medie de  $42.29 \pm 10.76$  ani, dintre care 97 (54.80%) au fost de sex feminin.

Conform criteriilor ICHD-3, în populația cu FOP studiată au fost identificate patru tipuri de cefalee primară. Astfel, cel mai frecvent tip de cefalee identificată a fost cefaleea tensională, resimțită de 27 (15.25%) de pacienți, urmată de migrena fără aură, identificată în cazul a 20 de pacienți (11.30%) și de migrena cu aură, identificată în cazul a 15 pacienți (8.47%). Suplimentar, unul dintre pacienți (0.56%) a fost diagnosticat cu cefalee trigeminală vegetativă, și mai exact cu atacuri de cefalee neuralgiforme de scurtă durată însoțite de hiperemie conjunctivală și lacrimație („short-lasting, unilateral, neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing”, SUNCT).

Un rezultat interesant al acestui studiu a fost legat de diferențele observate între grupul pacienților cu FOP și istoric de AVC ischemic și cei cu FOP asimptomatic. Astfel, observăm faptul că pacienții cu FOP asimptomatic au avut mai frecvent migrenă decât cei cu istoric de AVC ischemic asociat FOP, aceștia din urmă, având în proporție egală cefalee tensională și migrenă. În plus, în mod surprinzător, și în contradicție cu datele prezentate până în prezent în literatură (37), pacienții cu istoric de AVC ischemic, au avut mai frecvent migrenă fără aură, pe când migrena cu aură a fost mai frecvent observată la cei cu FOP asimptomatic.

În ceea ce privește caracteristicile anatomice ale FOP, nu au fost observate asocieri semnificative statistic între prezența acestora și diferitele tipuri de cefalee. Cu toate acestea, observăm că șuntul intracardiac a fost mai sever în cazul pacienților fără cefalee. La compararea severității șuntului între diferitele tipuri de cefalee, se remarcă faptul că, similar cu cele raportate de Moaref și colaboratorii săi (38), pacienții cu migrenă cu aură au avut cel mai mare grad de severitate al șuntului, pe când în cazul celor cu cefalee tensională s-a observat contrarul, aceștia având un grad mic de severitate al șuntului intracardiac cu direcție dreapta-stânga.

Acesta este primul studiu din literatură care explorează tipurile de cefalee întâlnite la pacienții cu FOP și care cercetează riscul de AVC ischemic în raport cu prezența acestora. Deși oferă informații de preț, studiul are și limitări. Faptul că este un studiu retrospectiv și observațional limitează posibilitatea de stabilire a unei relații de cauzalitate între tipurile de cefalee și prezența FOP sau a evenimentelor cerebro-vasculare ischemice

### **3. Concluzii și contribuții personale**

Această teză doctorală contribuie semnificativ la înțelegerea spectrului de boli cerebrovasculare asociate cu prezența FOP și oferă noi perspective în abordarea pacientului cu FOP care nu a suferit încă un eveniment cerebrovascular ischemic.

Prin cele 4 studii derulate în cadrul acestei cercetări doctorale se demonstrează faptul că riscul de apariție al AVC ischemic la pacientul cu FOP este un proces dinamic și nu depinde strict de anatomia FOP, ci și de factori situaționali, care pot precipita apariția evenimentelor ischemice. În plus, datele rezultate din aceste studii sugerează că AVC ischemic asociat FOP nu este o patologie a cărei etiologie este monofactorială. Cel mai probabil, el apare la pacienții cu FOP cu anumite caracteristici anatomice, precum este anevrismul de sept interatrial sau o înălțime mare a FOP, care, din diferite motive, se află în situații particulare care stimulează trombogeneză, fie că vorbim de un dezechilibru metabolic sau de un sindrom inflamator sistemic.

O contribuție importantă a acestui studiu este că a permis o înțelegere mai profundă a mecanismelor de producere ale evenimentelor cerebrovasculare ischemice la pacienții cu FOP, dar și că a condus și la identificarea anumitor factori de risc pentru AVC ischemic asociat FOP, dintre care unii modificabili. În mod cert, rezultatele provenite din acest studiu trebuie validate pe grupuri mai mari de pacienți, ideal într-o manieră prospectivă. Cu toate acestea, rezultatele studiului de față deschid porțile unei epoci a tratamentului personalizat, de prevenție primară a AVC ischemic la pacienții cu FOP.

Un alt rezultat important al acestei cercetări este demonstrarea faptului că FOP nu determină apariția doar a AVC ischemic manifest din punct de vedere clinic, dar și a unei boli cerebrovasculare ischemice silențioase, care, deși nu provoacă o simptomatologie neurologică acută, „zgomotoasă” din punct de vedere clinic, ea poate influența performanțele cognitive pe termen lung ale acestor pacienți.

Toate cele patru studii și-au atins obiectivele propuse, principalele concluzii fiind următoarele:

1. Factorii de risc clasici cardio- și cerebrovasculari, precum hipertensiunea arterială și consumul excesiv de alcool contribuie semnificativ la riscul de apariție al unui AVC ischemic asociat FOP.
2. Valorile scăzute ale lipoproteinei cu densitate mare (HDL), alături de un raport neutrofile/limfocite crescut la pacienții cu FOP cresc probabilitatea ca un pacient cu FOP să sufere un eveniment cerebrovascular ischemic acut.

3. Prezența concomitentă a factorilor de risc cardiovasculari, precum HTA și consumul excesiv de alcool, alături de anumite tulburări metabolice, la pacientul cu un FOP cu înălțime mare și cu anevrism de SIA, crește riscul de ischemie cerebrală.

4. Pe baza concluziilor de mai sus a fost dezvoltat un scor de apreciere dinamică a riscului cerebrovascular ischemic la pacienții cu FOP, scorul CVI-FOP, capabil de a clasifica corect 72.1% dintre cazurile evaluate. Pe baza scorului obținut, pacienții cu FOP pot fi încadrați în grupe de risc cerebrovascular mic, mediu sau mare.

5. Prezența trombofiliilor nu influențează riscul de ischemie cerebrală la pacienții cu FOP.

6. Pacienții care suferă un prim AVC ischemic asociat au un risc probabil mai mare de apariție al unui AVC ischemic sau AIT, comparativ cu cei cu FOP asimptomatic, niciunul dintre pacienții cu FOP asimptomatic neavând un nou eveniment cerebrovascular ischemic acut la finalul perioadei de monitorizare.

7. Riscul de recurență a AVC ischemic la pacienții cu FOP este estimat la 2.16 la 100 de pacienți-ani (CI 95% 0.04-4.28).

8. Pacienții cu AVC ischemic asociat FOP care beneficiază de închiderea FOP au un risc de recurență al evenimentelor cerebrovasculare ischemice mai mic (1.05 la 100 pacienți-an) față de cei tratați medicamentos (3.13 la 100 pacienți-an).

9. Aproximativ 30% dintre pacienții care beneficiază de închiderea FOP prezintă un șunt rezidual la 6 luni post-procedural, dar severitatea și frecvența acestuia scade progresiv, cel mai probabil secundar endotelizării progresive a dispozitivului implantat. Rolul șuntului rezidual în apariția AVC ischemic nu poate fi apreciat, fiind nevoie de un număr mai mare de pacienți, monitorizați de-a lungul unei perioade mai lungi de timp.

10. FOP poate determina apariția unei boli cerebro-vasculare ischemice silențioase, caracterizate prin prezența unui volum mare de leziuni de substanță albă cerebrală, cu potențial rol asupra performanțelor cognitive. Niciunul dintre factorii de risc ai AVC ischemic asociat FOP nu are rol în apariția leziunilor cerebrovasculare ischemice silențioase.

11. Pacienții cu FOP au o frecvență a cefaleei similară cu cea a populației generale, rolul acestora în apariția evenimentelor cerebrovasculare ischemice fiind nesemnificativ, indiferent de tipul lor.

Așa cum a fost menționat și anterior, deși rezultatele acestui studiu demonstrează că factorii metabolici, potențial modificabili, joacă un rol important în apariția AVC ischemic în rândul acestui grup de pacienți, cel mai probabil aceștia nu sunt singurii factori contributivi. Prin urmare, este esențială extinderea cercetărilor prin studii viitoare, care să exploreze biomarkeri mai subțili, capabili să identifice pacienții cu FOP cu un risc crescut de a dezvolta evenimente cerebrovasculare ischemice. Suplimentar, este nevoie de studii viitoare prospective, care să confirme faptul că prin corectarea acestor factori metabolici riscul de AVC ischemic asociat FOP este redus eficient și pe termen lung. În plus, studiul de față descrie o nouă entitate patologică asociată cu FOP, cea a bolii cerebrovasculare ischemice silențioase. Pentru a identifica impactul pe care un volum crescut de leziuni ale substanței albe cerebrale îl are asupra cogniției și a calității vieții pacienților cu FOP, ca de asemenea și pentru identificarea unor potențiali factori de risc care determină apariția acestei patologii, este imperios necesară continuarea studiilor care să cuprindă un număr mai mare de pacienți.

### **3.1. Contribuții personale**

- Identificarea unor factori de risc pentru apariția AVC ischemic asociat FOP, unii nemodificabili, precum sunt înălțimea FOP și prezența anevrismului de sept interatrial, dar și a unor factori de risc modificabili, precum HTA, consumul excesiv de alcool și valorile serice scăzute ale HDL (capitolul 5.3.2 - Factorii de risc pentru AVC ischemic sau AIT asociat FOP);

- Dezvoltarea unui scor de apreciere în dinamică a riscului cerebrovascular ischemic la pacienții cu FOP, scorul CVI-FOP (Capitolul 5.3.4. Modelarea unui scor de predicție a riscului de AVC ischemic la pacienții cu FOP);

- Descrierea riscului de recurență al AVC ischemic la pacienții cu FOP, ca de asemenea și comparația între eficacitatea închiderii FOP și cea a tratamentului medicamentos raportată la apariția unui nou eveniment cerebrovascular ischemic (capitolul 6.3.3. Incidența evenimentelor cerebrovasculare ischemice la pacienții cu FOP);

- Stabilirea frecvenței șuntului rezidual la pacienții care beneficiază de închiderea FOP (capitolul 6.3.2. Șuntul rezidual);

- Evaluarea pentru prima dată în literatură a volumului leziunilor cerebrale, într-un mod obiectiv și cantitativ, la pacienții cu FOP și descrierea unei noi entități patologice, cea



a bolii cerebrovasculare ischemice silențioase la pacienții cu FOP (capitolul 6.3.2. Volumul leziunilor de substanță albă cerebrală la pacienții cu FOP);

- Descrierea frecvenței tipurilor de cefalee într-un mod standardizat, conform clasificării ICHD-3 la pacienții cu FOP, și explorarea rolului acestora în apariția AVC ischemic asociat FOP (capitolul 8.3.2. Tipurile de cefalee conform clasificării ICHD-3 la pacienții cu FOP).

### **Bibliografie selectivă**

1. Vizzari G, Pizzino F, Zwicke D, Tajik AJ, Carerj S, Di Bella G, et al. Patent foramen ovale: anatomical complexity and long-tunnel morphology related issues. *Am J Cardiovasc Dis.* 2021;11(3):316-29.
2. Madhkour R, Meier B. Patent Foramen Ovale Closure, A Contemporary Review. *Structural Heart.* 2018;2(2):114-20.
3. Elgendy AY, Saver JL, Amin Z, Boudoulas KD, Carroll JD, Elgendy IY, et al. Proposal for Updated Nomenclature and Classification of Potential Causative Mechanism in Patent Foramen Ovale–Associated Stroke. *JAMA Neurology.* 2020;77(7).
4. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35-41.
5. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Annals of Neurology.* 2005;58(5):688-97.
6. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovascular Diseases.* 2013;36(1):1-5.
7. Radu RA, Terecoasă EO, Băjenaru OA, Tiu C. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2017;159:93-106.
8. Windecker S, Stortecky S, Meier B. Paradoxical Embolism. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014;64(4):403-15.

9. Ren W, Huang H, Hu H. Optical coherence tomography imaging evidence of thrombus inside the tunnel of Patent Foramen Ovale. *European Heart Journal*. 2022;43(39):3982-.
10. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, Mas J-L, Meier B, Scacciatella P, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *EuroIntervention*. 2019;14(13):1389-402.
11. Honasoge AP, Suradi HS, Tobis JM, Kavinsky CJ. Patent Foramen Ovale Closure for Nonstroke Indications. *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions*. 2023;2(6).
12. Rigatelli G, Zuin M, Bilato C. Atrial septal aneurysm contribution to the risk of cryptogenic stroke in patients with patent foramen ovale: A brief updated systematic review and meta-analysis. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2023;33(6):329-33.
13. Al-Sabbagh MQ, Eswaradass P. The Covert Impact of Chiari Network and Eustachian Valves on Stroke. *The Neurologist*. 2023.
14. Fox ER, Picard MH, Chow C-M, Levine RA, Schwamm L, Kerr AJ. Interatrial septal mobility predicts larger shunts across patent foramen ovaes: An analysis with transmitral Doppler scanning. *American Heart Journal*. 2003;145(4):730-6.
15. Nakayama R, Takaya Y, Akagi T, Watanabe N, Ikeda M, Nakagawa K, et al. Identification of High-Risk Patent Foramen Ovale Associated With Cryptogenic Stroke: Development of a Scoring System. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(7):811-6.
16. Liu K, Song B, Palacios IF, Inglessis-Azuaje I, Deng W, McMullin D, et al. Patent Foramen Ovale Attributable Cryptogenic Embolism With Thrombophilia Has Higher Risk for Recurrence and Responds to Closure. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2020;13(23):2745-52.
17. Kavinsky CJ, Szerlip M, Goldsweig AM, Amin Z, Boudoulas KD, Carroll JD, et al. SCAI Guidelines for the Management of Patent Foramen Ovale. *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions*. 2022;1(4).
18. Singh A, Ojeanor F, Ahluwalia G, Ananthasubramaniam K. Abstract 13375: Can the Rope Score be Used as a Triaging Tool in Assessing the Need for Saline Contrast Study in Stroke Workup to Identify Patent Foramen Ovale ? *Circulation*. 2019;140(Suppl\_1):A13375-A.
19. Kent DM, Saver JL, Kasner SE, Nelson J, Carroll JD, Chatellier G, et al. Heterogeneity of Treatment Effects in an Analysis of Pooled Individual Patient Data From

Randomized Trials of Device Closure of Patent Foramen Ovale After Stroke. *Jama*. 2021;326(22).

20. Thaler DE, Di Angelantonio E, Di Tullio MR, Donovan JS, Griffith J, Homma S, et al. The Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) Study: Initial Description of the Completed Database. *International Journal of Stroke*. 2012;8(8):612-9.

21. Sposato LA, Albin CSW, Elkind MSV, Kamel H, Saver JL, Goldstein LB, et al. Patent Foramen Ovale Management for Secondary Stroke Prevention: State-of-the-Art Appraisal of Current Evidence. *Stroke*. 2024;55(1):236-47.

22. Davis AP, Tirschwell DL. Broadening Our SCOPE of Understanding Patent Foramen Ovale High-risk Features and Stroke—Progress and Nuance. *JAMA Neurology*. 2022;79(11).

23. Strilciuc S, Grad DA, Mixich V, Stan A, Buzoianu AD, Vladescu C, Vintan MA. Societal Cost of Ischemic Stroke in Romania: Results from a Retrospective County-Level Study. *Brain Sciences*. 2021;11(6).

24. Lorenzovici L, Székely A, Csanádi M, Gaál P. Cost Assessment of Inpatient Care Episodes of Stroke in Romania. *Frontiers in Public Health*. 2020;8.

25. Lip PZY, Lip GYH. Patent Foramen Ovale and Migraine Attacks: A Systematic Review. *The American Journal of Medicine*. 2014;127(5):411-20.

26. Wu X, Klomparens K, Chen Z, Zhang M, Song S, Ding Y, et al. Different patterns of white matter lesions among patent foramen ovale, atherosclerotic cerebral small vessel disease and cerebral venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2022;53(4):911-25.

27. West BH, Nouredin N, Mamzhi Y, Low CG, Coluzzi AC, Shih EJ, et al. Frequency of Patent Foramen Ovale and Migraine in Patients With Cryptogenic Stroke. *Stroke*. 2018;49(5):1123-8.

28. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.

29. Ricotta JJ, AbuRahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BK. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2011;54(3):e1-e31.

30. Picano E, Paterni M. Ultrasound Tissue Characterization of Vulnerable Atherosclerotic Plaque. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(12):10121-33.

31. Tedyanto EH, Tini K, Pramana NAK. Magnetic Resonance Imaging in Acute Ischemic Stroke. *Cureus*. 2022.

32. Lao AY, Sharma VK, Tsivgoulis G, Frey JL, Malkoff MD, Navarro JC, Alexandrov AV. Detection of right-to-left shunts: comparison between the International Consensus and Spencer Logarithmic Scale criteria. *J Neuroimaging*. 2008;18(4):402-6.
33. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
34. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000;55(8):1172-9.
35. Lopez OL, Jagust WJ, Dulberg C, Becker JT, DeKosky ST, Fitzpatrick A, et al. Risk Factors for Mild Cognitive Impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Archives of Neurology*. 2003;60(10).
36. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Silent Brain Infarcts and the Risk of Dementia and Cognitive Decline. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(13):1215-22.
37. Mahmoud AN, Mentias A, Elgendy AY, Qazi A, Barakat AF, Saad M, et al. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. *BMJ Open*. 2018;8(3):e020498.
38. Moaref AR, Petramfar P, Aghasadeghi K, Zamirian M, Sharifkazemi MB, Rezaian S, et al. Patent foramen ovale in patients with tension headache: is it as common as in migraineurs? An age- and sex-matched comparative study. *J Headache Pain*. 2009;10(6):431-4.
39. **Badea RS**, Ribigan AC, Grecu N, Terecoasa E, Antochi FA, Baldea Mihaila S, et al. Differences in clinical and biological factors between patients with PFO-related stroke and patients with PFO and no cerebral vascular events. *Front Neurol*. 2023;14:1104674.
40. **Badea RŞ**, Mihăilă-Bâldea S, Ribigan A, Negrilă A, Grecu N, Marinescu AN, et al. PFO-spectrum disorder: two different cerebrovascular diseases in patients with PFO as detected by AI brain imaging software. *Frontiers in Neurology*. 2024;15.
41. **Badea RŞ**, Grecu N, Ribigan AC, Antochi F, Tiu C, Popescu BO. Headache patterns in patent foramen ovale patients: beyond migraine with aura. *Journal of Neural Transmission*. 2024.

## Lista lucrărilor publicate

- 1. Badea, R. Ș.,** Ribigan, A. C., Grecu, N., Terecoasă, E., Antochi, F. A., Bâldea Mihăilă, S., Tiu, C., & Popescu, B. O. (2023). Differences in clinical and biological factors between patients with PFO-related stroke and patients with PFO and no cerebral vascular events. *Frontiers in neurology*, Volumul 14, 1104674. **IF 3.393** – capitolul 5  
[https://frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2023.1104674/full\(39\)](https://frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2023.1104674/full(39))
- 2. Badea, R. Ș.,** Mihăilă-Bâldea, S., Ribigan, A., Negrilă, A., Grecu, N., Marinescu, A. N., Antochi, F., Tiu, C., Vinereanu, D., & Popescu, B. O. (2024). PFO-spectrum disorder: two different cerebrovascular diseases in patients with PFO as detected by AI brain imaging software. *Frontiers in neurology*, Volumul 15, 1357348. **IF 3.393** – capitolul 7  
[https://frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2024.1357348/full\(40\)](https://frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2024.1357348/full(40))
- 3. Badea, R. Ș.,** Grecu, N., Ribigan, A. C., Antochi, F., Tiu, C., & Popescu, B. O. (2024). Headache patterns in patent foramen ovale patients: beyond migraine with aura. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria : 1996). **IF 3.270** – capitolul 8  
[https://link.springer.com/article/10.1007/s00702-024-02760-8\(41\)](https://link.springer.com/article/10.1007/s00702-024-02760-8(41))