

What is a thrombus wedged in the patent foramen ovale capable of?

Čo všetko dokáže tranzitný trombus zaklinený vo foramen ovale apertum?

Böhm A¹, Hricák V¹, Kozlovský M¹, Sumbal J¹, Majerčík M², Tomašovič B¹, Baranová E¹, Pěč J³

¹Oddelenie akútnej kardiológie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Bratislava, Slovenská republika

Böhm A, Hricak V, Kozlovsky M, Sumbal J, Majerckik M, Tomasovic B, Baranova E, Pec J. **What is a thrombus wedged in the patent foramen ovale capable of?** Cardiology Lett. 2017;26(3):164–169

Abstract. *Case description:* A 49-year-old male was transferred to CCU with recent massive, but hemodynamically stable, pulmonary embolism (PE) followed by symptomatic embolic stroke 3 days before the CCU admission. TEE echocardiography showed thrombus in foramen ovale (PFO), CCD Ultrasonography showed thrombi in the right popliteal vein. Emergent surgical thrombectomy and PFO closure were successfully performed. However the postoperative period was complicated by hemodynamic instability requiring ECMO-ECLS, recurrent massive PE, infection with disseminated intravascular coagulopathy and diffuse bleeding on continual heparin treatment. After multiple surgical revisions, hemotherapy and antibiotic treatment bleeding was stabilized and the infection subsided. The patient was discharged with minimal neurologic deficit and hemodynamically stabilized.

Discussion: There were 3 possible therapeutic-preventive approaches: surgery, thrombolysis or solo-anticoagulation. We chose surgery because the patient was stable, with no comorbidities and had already suffered a stroke. The cause of the post-operative need for ECMO implantation might be in right ventricular (RV) failure. Therefore pre-operative RV dysfunction should be considered as an important prognostic factor for surgical therapy. To prevent the recurrent PE in the presence of residual deep vein thrombosis, a retrievable vena cava filter should be inserted.

Conclusions: Thrombus in PFO is a rare but severe event that was in our case successfully managed by surgery. As current guidelines don't provide necessary answers, the optimal treatment is still a matter of discussion. Fig. 9, Ref. 9, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: thromboembolic disease – thrombus in transit – patent foramen ovale – surgical thrombectomy – vena cava filter

Böhm A, Hricák V, Kozlovský M, Sumbal J, Majerčík M, Tomašovič B, Baranová E, Pěč J. **Čo všetko dokáže tranzitný trombus zaklinený vo foramen ovale apertum?** Cardiology Lett. 2017;26(3):164–169

Abstrakt. *Opis prípadu:* 49-ročný, v minulosti zdravý muž, bol preložený na oddelenie akútnej kardiológie pre nedávnu masívnu, ale hemodynamicky stabilnú pľúcnu embóliu (PE) nasledovanú kardiembolickou náhlou cievnu mozgovou príhodou (NCMP). Transesofageálne echokardiografické vyšetrenie zobrazilo trombus zaklinený vo foramen ovale apertum (FOA) a duplexná sonografia dolných končatín odhalila etiológiu v podobe reziduálnych trombov v pravej femorálnej véne. Vykonaná bola úspešná emergentná chirurgická trombektómia s uzáverom FOA. Pooperačné obdobie však bolo komplikované hemodynamickou nestabilitou, ktorá si vyžadovala implantáciu mimotelového membránového oxygenátora (ECMO), rekurentnou masívnou PE, sepsou s rozvojom diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie a difúznym krvácaním pri liečbe konti-

Z ¹Oddelenie akútnej kardiológie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Bratislava, ²Oddelenia rádiológie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Bratislava a ³Oddelenia invazívnej kardiológie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Bratislava, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 15. decembra 2015; prijaté dňa 22. decembra 2015

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Allan Böhm, MBA, Oddelenie akútnej kardiológie, NÚSCH, a.s., Pod Kráskou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: allan.bohm@gmail.com

nuálnym heparínom (UFH). Po niekoľkých chirurgických revíziách hrudnej dutiny, masívnej náhrade krvných derivátov a antibiotickej terapii, sa pacientov stav stabilizoval a postupne bolo možné odpojenie od ECMO. Po mesačnej hospitalizácii bol pacient v dobrom hemodynamickom aj neurologickom stave prepustený do ambulantnej starostlivosti.

Diskusia: Existujú tri možné terapeuticko-preventívne prístupy: Chirurgická trombektómia, systémová trombolýza a antikoagulácia UFH. Vzhľadom na veľkosť trombu, hemodynamickú stabilitu, absenciu komorbidít a nedávnu NCMP sme sa rozhodli pre prvú možnosť. Príčinu nevyhnutnosti implantácie pooperačného ECMO vidíme v zlyhaní pravej komory (PK), preto miera predoperačnej dysfunkcie PK sa javí ako dôležitý prognostický faktor chirurgického manažmentu. Rekurentnej PE by sa zrejme dalo zabrániť implantáciou vyberateľného kaválneho filtra, čo považujeme za dôležitý predoperačný krok v prípade reziduálnych trombov hlbokého žilového systému.

Záver: Trombus vo FOA je síce vzácné, ale tiež závažné ochorenie, ktoré bolo v našom prípade úspešne liečené chirurgickou trombektómiou. Keďže súčasné odporúčania neposkytujú potrebné odpovede, optimálna terapia je ešte stále predmetom diskusie. Obr. 9, Lit. 9, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: tromboembolická choroba – tranzitný trombus – foramen ovale apertum – chirurgická trombektómia – kaválny filter

Tranzitný trombus zaklinený vo foramen ovale apertum (FOA) je extrémne raritné ochorenie. Doposiaľ bolo v dostupnej celosvetovej literatúre popísaných menej než 180 prípadov (1). Ide o odliatkový trombus, ktorý sa po uvoľnení z periférneho žilového systému dostane do pravej predsieni, kde sa vďaka pravo-ľavému skratu zakliesni v otvorenom foramen ovale, odkiaľ môže embolizovať aj do systémového riečiska.

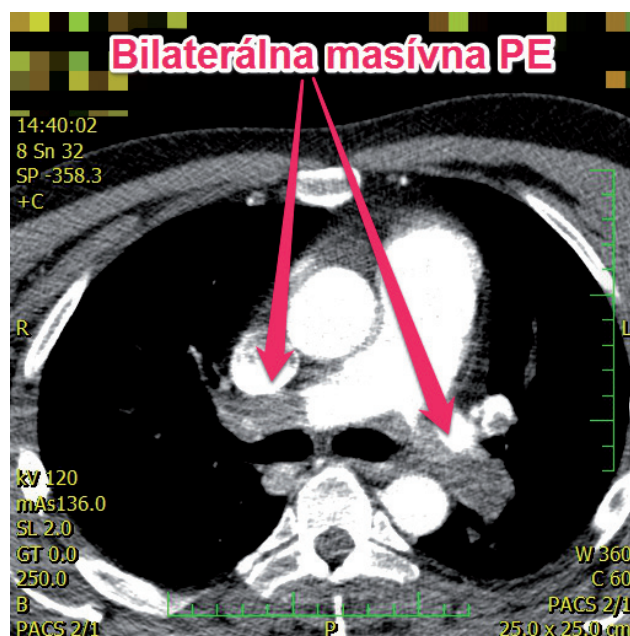
Terapia tohto ochorenia je vzhľadom na jeho raritný výskyt predmetom diskusií a v súčasnosti neexistujú odporúčania, ktorými by sa dalo riadiť pri liečení tohto závažného stavu. V podstate pripadajú do úvahy tri možnosti: Chirurgická trombektómia, trombolýza, alebo samostatná antikoagulácia nefrakcionovaným heparínom (UFH). V nasledujúcej časti prezentujeme náročný prípad mladého človeka po masívnej pľúcnej embólii (PE) a náhlej cievnej mozgovej príhode (NCMP) s tranzitným trombom zaklineným vo foramen ovale, ktorý bol úspešne riešený chirurgickou trombektómiou.

Opis prípadu

49-ročný muž s bezvýznamným predchorobím bol prijatý na rájónnu JIS interného oddelenia pre kolaps. V klinickom obraze bola prítomná zrýchlená srdcová frekvencia (SF) 120/min, mierna hypotenzia (100/70 mmHg) a kapilárna hyposaturácia (SpO_2 : 91 %). Na EKG bola prítomná sínusová tachykardia s konfiguráciou „S1Q3“ a negatívne vlny vo V1-4. V laboratórnom obraze dominovala výrazná elevácia D-diméru a elevácia hs-troponínu. Následná CT angiografia pľúc odhalila masívnu bilaterálnu PE, kvôli ktorej bola iniciovaná liečba nadroparínom (obrázok 1). O dva dni došlo k rozvoju expresívnej afázie s parézou pravej dolnej končatiny (DK). CT mozgu odhalilo akútnu ischemiu parieto-temporálne vľavo, čím bola potvrdená diagnóza ischemickej NCMP (obrázok 2). Následné transtorakálne echokardiografické vyšetrenie (TTE) zobrazilo hadovitú masu v oboch srdcových predsienach.

Na základe tohto nálezu a po jeho odbornej konzultácii pacienta následne previezli na oddelenie akútnej kardiológie Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb.

Pri prijíme bol pacient hemodynamicky stabilizovaný s arteriálnym tlakom (TK): 110/70 mmHg, SF: 90/min a pokojovou dýchavicou. TTE odhalilo hadovitý trombus zaklinený vo foramen ovale apertum s menšou časťou v pravej predsieni a väčšou siahajúcou až do ľavej komory (LK) s vysokým embolizačným potenciálom. EF LK bola



Obrázok 1 CT pulmoangiografia

Figure 1 CT pulmoangiography

Šípky ukazujú na embolické hmoty vyplňujúce obe vetvy pľúcnice (Embolitic structures in the pulmonary arteries marked by arrows), PE – Pľúcna embólia (Pulmonary embolism)


Obrázok 2 CT mozgu

Figure 2 Brain CT

Šípka ukazuje na rozsiahle ischemické ložisko temporo-parietálnej oblasti vľavo (Ischemic lesion in the left temporoparietal region marked by arrows)

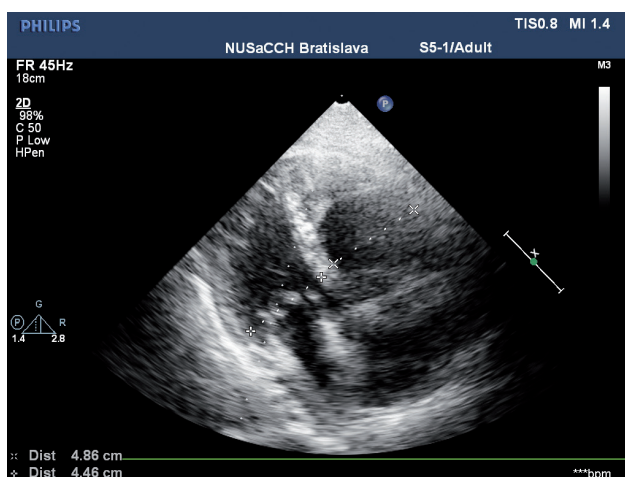

Obrázok 4 Transtorakálna echokardiografia

Figure 4 Transthoracic echocardiography

Rozmery pravej a ľavej komory (Right and left ventricular diameters)

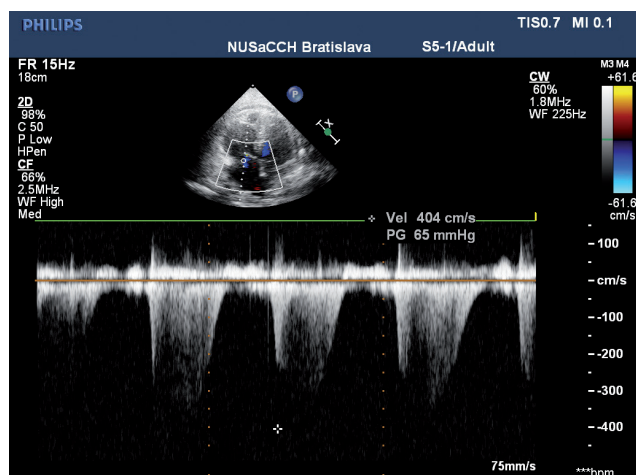

Obrázok 3 Transtorakálna echokardiografia

Figure 3 Transthoracic echocardiography

Trikuspidálny regurgitačný gradient (Tricuspid regurgitation gradient)

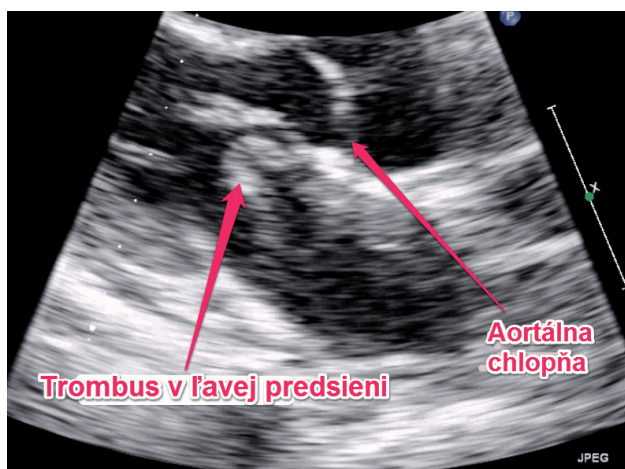

Obrázok 5 Transtorakálna echokardiografia

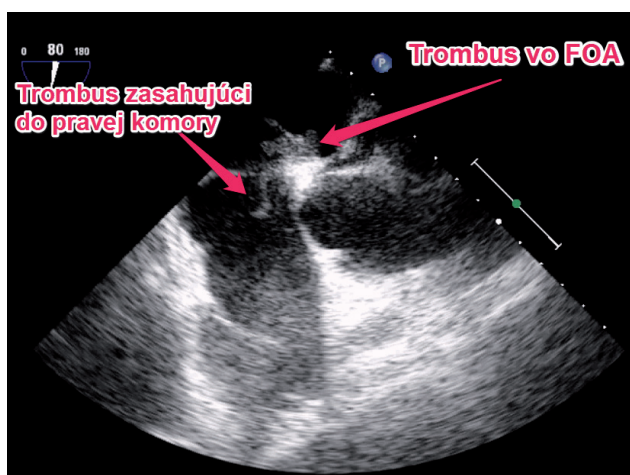
Figure 5 Transthoracic echocardiography

Výsek z parasternálnej projekcie na dlhú os (Parasternal long axis)

60 %, pomer pravej a ľavej komory bol 1,05 a TAPSE bolo 17 mm (obrázky 3, 4, 5). Nález potvrdilo transezofageálne echokardiografické vyšetrenie (TEE) (obrázky 6, 7). Duplexnou sonografiou (CCDS) hlbokého žilového systému bola identifikovaná ako zdroj embolizácie pravá vena femoralis (VF) s nálezom okrajových reziduálnych trombov. Vzhľadom na vysoký embolizačný stav zaklíněného trombu a nízky vek s absenciou komorbidít bola indikovaná emergentná chirurgická trombektómia s uzáverom FOA.

Pacient bol v celkovej anestézii, po mediálnej sternotómii a pri kontinuálnej heparinizácii napojený na mimotelový obeh (ECC). Po studenej, krvnej kardioplégii bola vykonaná

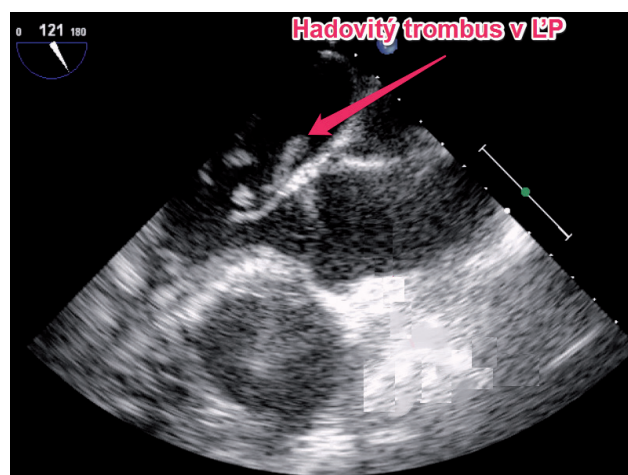
atriotómia s vytiahnutím odliatkového, sivomodrého embolu (12 x 1 x 1 cm) fixovaného vo FOA. Následne bola otvorená artéria pulmonalis (AP) v bifurkácii kmeňa s nálezom subtotálnej obturácie oboch ramien staršími aj čerstvými, pevne adherujúcimi embolickými hmotami, ktoré boli kompletne excidované. Po suturách (vrátane uzavretia FOA), odvzdušnení, ukončení kardioplégie a povolení aortálneho klemu došlo k obnoveniu spontánnej srdcovej akcie. Pacient bol odpojený od ECC, kontrolné TEE bolo bez nového patologického nálezu. Krátko po odpojení z ECC však došlo napriek vazopresorickej terapii k náhlejšej desaturácii s poklesom TK, kvôli čomu bol pacient napojený na venoarteriálny



Obrázok 6 Transesofageálna echokardiografia

Figure 6 Transesophageal echocardiography

Šípky ukazujú na hadovitý trombus zaklinený vo FOA (Serpentine thrombus wedged in FOA marked by arrows), FOA – Foramen ovale apertum



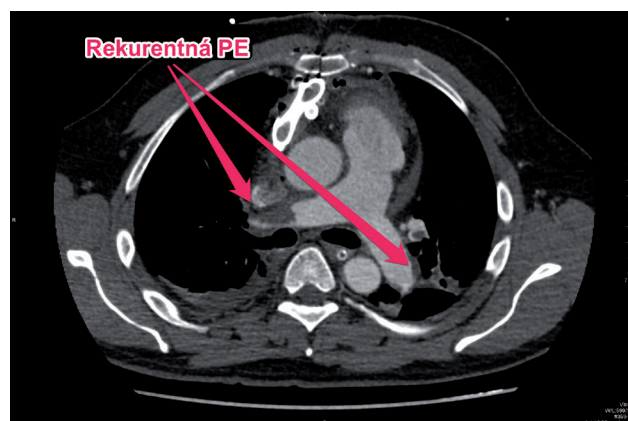
Obrázok 7 Transesofageálna echokardiografia

Figure 7 Transesophageal echocardiography

Hadovitý trombus (Serpentine thrombus), LP – ľavá predsieň (Left atrium)

mimotelový membránový oxygenátor (ECMO), ponechaný s otvoreným hrudníkom (OT) a preložený na oddelenie akútnej a intenzívnej medicíny.

Iniciovaná bola okrem komplexnej liečby s umelou pľúcnou ventiláciou a analgosedáciou trojitá antibiotická i. v. terapia potencovaným aminopenicilínom, gentamicínom, levofloxacinom a pokračovalo sa v terapii nefarkcionovaným heparínom a noradrenalínom. Na štvrtý pooperačný deň bolo možné ukončiť liečbu noradrenalínom a pristúpilo sa k suture hrudníka. Následne však opäť došlo k miernemu poklesu TK, pacientovi sa urobila CT angiografia pľúc, ktorá preukázala rekurentnú bilaterálnu masívnu PE (**obrázok 8**) a opäť bolo nevyhnutné do liečby vrátiť vazopresorickú terapiu. Neskôr sa objavili febrility s postupnou eleváciou CRP a prokalcitonínu. Na siedmy pooperačný deň došlo k výraznému poklesu TK a masívnemu krvácaniu do drénov s nevyhnutnosťou resternotómie a chirurgickej revízie. Zdroj krvácania sa však nenašiel, išlo o difúzne krvácanie. Vzhľadom na výrazné predĺženie aPTT a trombínového času, ako aj eleváciu D-dimérov s poklesom fibrinogénu bol stav hodnotený ako diseminovaná intravaskulárna koagulopatia. Prognóza sa javila infaustne, avšak po masívnej náhrade krvnými derivátmi, vrátane ľudského fibrinogénu a hemostyptickej terapii došlo k zlepšeniu stavu. Pacient bol opäť ponechaný s OT. Po empirickom iniciovaní liečby i. v. cefepimom a ukončení podávania potencovaného aminopenicilínu, došlo k poklesu zápalových parametrov. Neskôr bol z krvi vykultivovaný multirezistentný *Staphylococcus haemolyticus*. Počas nasledujúcich dní bolo nevyhnutné realizovať ešte niekoľko chirurgických revízií hrudníka, po ktorých došlo k definitívnej stabilizácii krvácania a hemodynamického stavu.



Obrázok 8 CT pulmoangiografia

Figure 8 CT pulmoangiography

Rekurentná PE (Recurrent PE), PE – Pľúcna embólia (Pulmonary embolism)

Na 11. pooperačný deň bolo u pacienta explantované ECMO a na 12. pooperačný deň bola vykonaná definitívna sutura hrudníka. Postupne bola znižovaná inotropná a vazopresorická podpora, ako aj analgosedácia, po ktorej sa pacient začal preberať k vedomiu. Pretrvávala však zmätenosť a hraničná spolupráca. Postupne bolo možné znižovať aj ventilačnú podporu a na 22. pooperačný deň bol pacient extubovaný. Obnovila sa tiež lucidita vedomia so schopnosťou komunikácie. Kontrolná CT angiografia pľúc zobrazila asi 60 % regresiu trombov v AP. Pacient bol v dobrom hemodynamickom aj neurologickom stave preložený na JIS rájonnej nemocnice. Pri preklade bol echokardiografickým vyšetrením nameraný pomer PK/LK 0,7, tlak v AP 25 mmHg a EF LK

60 %. Neskoršie výsledky vrodených trombofilných stavov odhalili homozygotnú Leidenskú mutáciu.

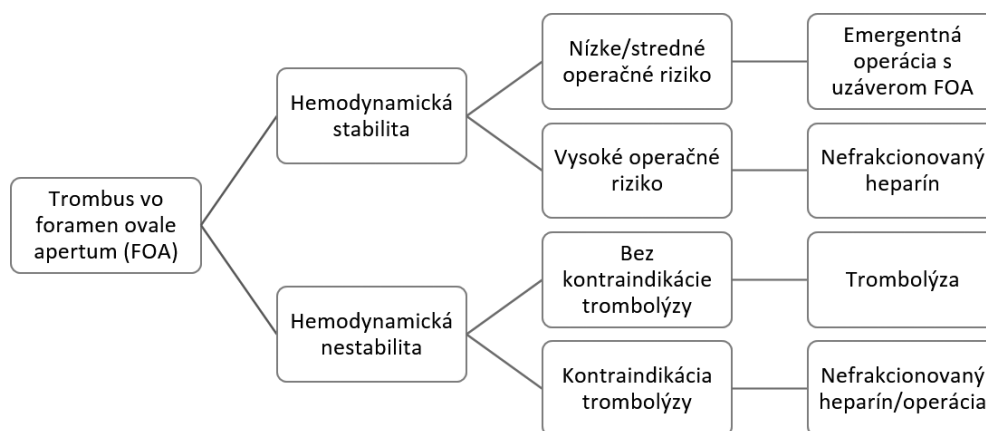
Diskusia

Tranzitný trombus nasadajúci na FOA je jednou z najvzácnejších, avšak tiež najnebezpečnejších prejavov tromboembolickej choroby. Najväčším rizikom tohto stavu je paradoxná embolizácia do systémového riečiska, predilekčne do mozgových ciev s následnou ischemickou NCMP, ako to bolo aj v našom prípade (2). Na zaklivenie trombu vo FOA je však nevyhnutný pravo-lavý skrat (3). Ten u nášho pacienta vznikol v dôsledku ťažkej pľúcnej hypertenzie, ktorá mala pôvod v predchádzajúcej PE. Na základe posledných odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) by mohla byť táto PE stratifikovaná ako stredne-vysoké riziko, čomu z terapeutického hľadiska zodpovedá antikoagulačná terapia UFH, alebo nízkomolekulárnym heparínom (LMWH) a sledovanie na JIS s prípadným podaním trombolytickej terapie pri prejavoch srdcového zlyhávania (4). Pacientovi teda bola poskytnutá adekvátna terapia. Kľúčová však bola paradoxná embolizácia do ľavej arteria cerebri media s rozvojom ischemickej NCMP, ktorá bola indikovaná na systémovú trombolýzu v adekvátnom časovom okne, ktorej podaním by sa zrejme zabránilo aj následnému kardiochirurgickému výkonu (5).

Hlavnou témou diskusie je terapeutický postup akútnej fázy diagnostikovaného trombu vo FOA. Vzhľadom na minimálny výskyt tohto ochorenia neexistujú odporúčania, podľa ktorých by sa dalo postupovať. O prvé systematické spracovanie tejto problematiky sa pokúsil Fauveau et al. (2) v analýze, v ktorej autori porovnávali chirurgickú, trombolytickú a antikoagulačnú liečbu 84 prípadov. Ako metóda voľby z tejto analýzy vyplýva chirurgická trombektómia s uzáverom

FOA. Rovnaká mortalita, avšak signifikantne vyššia incidencia NCMP bola zaznamenaná pri antikoagulačnej liečbe UFH, ktorá sa použila ako alternatíva v prípade vysokého operačného rizika. Významne vyššia mortalita oproti predchádzajúcim dvom terapeutickým postupom bola zaznamenaná pri systémovej fibrín špecifickej trombolýze, ktorá bola vyhradená pre vysokorizikových pacientov s hemodynamickou nestabilitou. Nepriaznivý efekt tejto terapie však môže súvisieť aj s vyšším vekom a horším klinickým stavom pacientov v tejto štúdii, indikovaných na systémovú trombolýzu. Rozsiahlejšia retrospektívna analýza od Myersa et al. (1) zahrnula spolu 174 pacientov s primárnym „endpointom“ 30-dňovej mortality a sekundárnym „endpointom“ systémovej embolizácie počas liečby. Boli to všetky dostupné prípady tranzitného trombu zo svetových lekárskech databáz do roku 2010. Po korekcii na vek a faktory klinickej závažnosti boli analyzované v multivariačnej analýze jednotlivé „endpnty“. V 30-dňovej mortalite sa zistil štatisticky významný rozdiel medzi chirurgickou, trombolytickou a antikoagulačnou terapiou UFH, i keď chirurgická trombektómia bola spojená so zníženou mortalitou na hranici štatistickej významnosti ($p = 0,06$) a systémovej embolizácia vykazovala signifikantné rozdiely medzi jednotlivými postupmi. Chirurgická trombektómia bola spojená so signifikantne nižším rizikom systémovej embolizácie v porovnaní s antikoaguláciou a trombolýzou. Štatisticky nevýznamne vyššie riziko bolo v prípade systémovej embolizácie spojené s trombolýzou v porovnaní s antikoaguláciou. Na základe týchto analýz, ako aj vlastných skúseností Baydoun et. al. (6) publikovali nasledujúci rozhodovací algoritmus (**obrázok 9**).

V súlade s uvedenými výsledkami a odporúčaniami sme postupovali aj my. V zásade sme sa rozhodovali medzi emergentnou chirurgickou trombektómiou a kontinuálnou heparinizáciou, keďže trombolýza bola pre nedávnu NCMP



Obrázok 9 Rozhodovací algoritmus podľa Baydoun et al. (6)

Figure 9 Decision algorithm according to Baydoun et al (6)

kontraindikovaná. Vzhľadom na veľkosť trombu, hemodynamickú stabilitu, nízky vek pacienta a absenciu komorbidít sme sa rozhodli pre emergentný chirurgický manažment, ktorý sa síce vo finále ukázal ako úspešný, ale boli tiež situácie, kedy sa prognóza javila infaustne. Otázkou teda zostáva, či sme mohli pacienta liečiť úspešnejšie?

Prvou komplikáciou, ktorá sa vyskytla, bola potreba implantácie ECMO bezprostredne po operácii. Preťaženie PK s následnou dysfunkciou trvalo relatívne dlho (niekoľko dní), čo sa odzrkadlilo aj na výrazne elevovaných kardiošpecifických enzýmoch. Operácia pri mimotelovom obehu predstavovala pre PK ďalší záťažový faktor, čo sa zrejme prejavilo pooperačným zlyhaním PK. Spomedzi dočasných podporných srdcových systémov bolo ECMO metódou voľby, vďaka svojej schopnosti znižovať preload PK, čo bolo v tomto prípade uprednostnené pred nevýhodou tohto zariadenia, ktorým je zvyšovanie afterloadu LK (7, 8).

Druhou významnou komplikáciou bola rekurencia bilaterálnej masívnej PE. Jedným z vysvetlení môže byť tromboembolické riziko spojené s ECMO (9). Nepovšimnuté však v našom prípade ostali reziduálne tromby v pravej VF, ktoré sa pri kontinuálnej antikoagulácii UFH mohli uvoľniť a spôsobiť opakovanú PE. Tomuto by sa dalo zabrániť implantáciou vyberateľného kaválneho filtra. Podľa nedávnych odporúčaní ESC otázka kaválnych filtrov nie je úplne doriešená. Implantácia kaválneho filtra sa odporúča zväziť pri PE a absolútnej kontraindikácii antikoagulačnej terapie, ako aj rekurentnej PE napriek účinnej antikoagulačnej terapii (4). Pre náš prípad odporúčania neexistujú, myslíme si však, že vyberateľný kaválny filter by mal byť implantovaný u každého pacienta s reziduálnymi trombami v hlbokom žilovom systéme, podstupujúceho neodkladnú chirurgickú operáciu, ktorá by bránila následnému podaniu systémovej trombolýzy v prípade embolizácie.

Záver

Tranzitný trombus zaklinený vo FOA je vzácnym a život ohrozujúcim prejavom tromboembolickej choroby. Jeho najväčšie nebezpečenstvo spočíva v možnosti embolizácie do AP, respektíve paradoxnej embolizácie do mozgových tepien, ako to bolo aj v prípade nášho pacienta, ktorého sme úspešne liečili emergentnou chirurgickou trombektómiou. Do terapeutickej úvahy tohto raritného ochorenia ďalej pripadá trombolýza a antikoagulácia UFH, ktorých porovnanie vzhľadom na chirurgickú liečbu sme detailne rozobrali v diskusii. Tiež sme priniesli nový pohľad na manažment tohto závažného stavu, poukazaním na vhodnosť implantácie vyberateľného kaválneho filtra, ktorý považujeme v prípade reziduálnej hlbokoj žilovej trombolýzy za dôležitý krok pred chirurgickou trombektómiou.

Literatúra

1. Myers PO, Bounameaux H, Panos A, Lerch R, Kalangos A. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. *Chest*. 2010 Jan;137(1):164-170. doi: 10.1378/chest.09-0961. Epub 2009 Jul 10. Review. PubMed PMID: 19592472.
2. Fauveau E, Cohen A, Bonnet N, Gacem K, Lardoux H. Surgical or medical treatment for thrombus straddling the patent foramen ovale: impending paradoxical embolism? Report of four clinical cases and literature review. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008 Oct;101(10):637-644. doi: 10.1016/j.acvd.2008.08.011. Epub 2008 Nov 18. Review. PubMed PMID: 19056070.
3. Cakir C, Duygu H, Eren NK, Akyildiz ZI, Nazli C, Ergene O. Witnessing a rare event – thrombus seeking its route in the right atrium: 'thrombus-in-transit'. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008 Nov;9(11):1166-1168. doi: 10.2459/JCM.0b013e328311eed8. PubMed PMID: 18852596.
4. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svtil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014 Nov 14;35(43):3033-3069, 3069a-3069k. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283. Epub 2014 Aug 29. Erratum in: *Eur Heart J*. 2015 Oct 14;36(39):2666. *Eur Heart J*. 2015 Oct 14;36(39):2642. PubMed PMID: 25173341.
5. Ntaios G, Bornstein NM, Caso V, Christensen H, De Keyser J, Diener HC, Diez-Tejedor E, Ferro JM, Ford GA, Grau A, Keller E, Leys D, Russell D, Toni D, Turc G, Van der Worp B, Wahlgren N, Steiner T; European Stroke Organisation. The European Stroke Organisation Guidelines: a standard operating procedure. *Int J Stroke*. 2015 Oct;10 Suppl A100:128-135. doi: 10.1111/ijs.12583. Epub 2015 Jul 6. PubMed PMID: 26146766.
6. Baydoun H, Barakat I, Hatem E, Chalhoub M, Mroueh A. Thrombus in Transit through Patent Foramen Ovale. *Case Rep Cardiol*. 2013;2013:395879. doi: 10.1155/2013/395879. Epub 2013 Sep 30. PubMed PMID: 24826281; PubMed Central PMCID: PMC4008279.
7. Lawson WE, & Koo M (2015). Percutaneous ventricular assist devices and ECMO in the management of acute decompensated heart failure. *Clinical Medicine Insights. Cardiology* 9(Suppl 1):41-48. <http://doi.org/10.4137/CMC.S19701>
8. Naidu SS. Novel percutaneous cardiac assist devices: the science of and indications for hemodynamic support. *Circulation*. 2011 Feb 8;123(5):533-543. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.945055. Review. PubMed PMID: 21300961.
9. Peek, G, Wittenstein, et al. Management of bleeding during ECLS. In: *ECMO in Critical Care*, Van Meurs, K, Lally, KP, Peek, G, Zwischenberger, JB (Eds), Extracorporeal life support organization, Ann Arbor 2005.