

Metody zapobiegania stymulacji nerwu przeponowego u chorych z wszczepionym układem resynchronizującym

Methods of preventing phrenic nerve stimulation in patients with cardiac resynchronisation therapy

Tomasz Wcisło , Jarosław D. Kasprzak 

Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Terapia resynchronizująca serca jest uznaną metodą leczenia chorych z zaawansowaną niewydolnością serca, obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, szerokim zespołem QRS i obecnością dyssynchronii skurczu lewej komory mimo optymalnej farmakoterapii. Właściwa kwalifikacja oraz optymalne miejsce implantacji elektrody lewokomorowej mają kluczowe znaczenie w odpowiedzi na zastosowane leczenie. Głównymi problemami, które ograniczają terapię resynchronizującą, są wysoki próg stymulacji elektrody lewokomorowej oraz stymulacja nerwu przeponowego (PNS). Stymulacja nerwu przeponowego występuje nawet u 30% chorych. W niniejszej pracy przedstawiono alternatywne metody unikania PNS na podstawie najnowszych badań klinicznych oraz własnego doświadczenia.

Słowa kluczowe: terapia resynchronizująca serca, niewydolność serca, stymulacja nerwu przeponowego (PNS)

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 522–526

Wprowadzenie

Niewydolność serca (HF, *heart failure*) jest jedną z najczęściej występujących chorób układu sercowo-naczyniowego zarówno w Europie, jak i Stanach Zjednoczonych. Mimo istotnych postępów w diagnostyce i leczeniu wywołujących ją chorób, takich jak choroba wieńcowa czy nadciśnienie tętnicze, liczba chorych z HF stale wzrasta. Ocenia się, że w Polsce jej objawy występują u 700 tys. do nawet miliona chorych, co stanowi 2,5% populacji ogólnej, 2% populacji w wieku 40–59 lat i ponad 10% osób w wieku powyżej 70 lat [1]. Mimo wprowadzenia nowych leków do terapii farmakologicznej szacuje się, że ponad milion pacjentów z HF wymaga hospitalizacji, spośród których około 20% jest ponownie przyjmowanych do szpitala w ciągu miesiąca od wypisania, a nawet do 50% – w ciągu 6 miesięcy. Chorzy ci są obarczeni blisko 12-procentową śmiertelnością 30-dniową, sięgającą 33% w obserwacji rocznej. Nagły zgon sercowy (SCD, *sudden cardiac death*) wśród pacjentów z HF

występuje 6–9 razy częściej niż w populacji ogólnej. Oprócz optymalnej farmakoterapii w leczeniu tych chorych swoje istotne miejsce ma także terapia resynchronizująca (CRT, *cardiac resynchronization therapy*), stanowiąc jego bardzo cenne uzupełnienie. W 1994 roku badacze z dwóch niezależnych zespołów (Cazeau i wsp. we Francji oraz Bakker i wsp. w Holandii) opisali korzystny efekt jednoczesnej stymulacji obu komór u chorych z oporną na leczenie farmakologiczne skurczową niewydolnością lewej komory i poszerzonymi zespołami QRS. Od tego czasu nastąpił niezwykle szybki rozwój elektroterapii serca jako metody leczenia HF u pacjentów bez wskazań do implantacji stymulatora z powodu zaburzeń przewodzenia.

Terapia resynchronizująca

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) wskazaniami to tej formy terapii objęci są chorzy:

z objawową HF w II–IV klasie czynnościowej według *New York Heart Association* (NYHA), mimo optymalnej farmakoterapii, z istotnym upośledzeniem funkcji skurczowej lewej komory (frakcja wyrzutowa [EF, *ejection fraction*] < 35%) oraz szerokim zespołem QRS (> 130 ms) na tle zaburzeń przewodzenia śródkomorowego, przy zachowanym rytmie zatokowym [2]. W tej grupie chorych na podstawie wielu randomizowanych badań klinicznych (m.in. COMPANION [*Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure*], CARE-HF [*Cardiac Resynchronization-Heart Failure*]) udowodniono korzystny wpływ CRT na rokowanie, poprawę jakości życia, jak również ograniczenie objawów HF wyrażające się jako zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu HF [3, 4]. Zaburzenia aktywacji elektrycznej w sercu z upośledzoną funkcją skurczową mogą powodować występowanie dyssynchronii:

- przedsionkowo-komorowej – nieefektywne napełnianie lewej komory oraz jej opóźniony skurcz w stosunku do skurczu przedsionka;
- międzykomorowej – brak jednoczasowego skurczu prawej i lewej komory;
- śródkomorowej – niesynchroniczny skurcz poszczególnych segmentów mięśnia lewej komory.

Działanie CRT polega na przywróceniu synchronicznej stymulacji dwukomorowej poprzez elektrody wprowadzone do serca przez układ żylny. Elektroda do stymulacji prawej komory, z funkcją kardiowersji/defibrilacji (CRT-D, *cardiac resynchronization therapy with defibrillation*) jest umieszczana zależnie od parametrów wyczuwania/stymulacji w wierzchołku prawej komory lub w przegrodzie międzykomorowej. Kluczową rolę w odpowiedzi na CRT (ang. *responders*) gra jednak wprowadzenie elektrody lewokomorowej poprzez zatokę wieńcową do miejsca o największym opóźnieniu aktywacji elektrycznej mięśnia lewej komory – jest to zazwyczaj żyła nasierdziowa położona na ścianie tylnej lub bocznej. Miejsce to można zlokalizować nieinwazyjnie nowoczesnymi metodami echokardiograficznymi (technika doplera tkankowego lub obrazowanie metodą *speckle tracking*) bądź rezonansu magnetycznego jądrowego [5, 6]. Warunkiem skutecznej stymulacji elektrody lewokomorowej w tym obszarze jest brak blizny, ponieważ to zapewnia prawidłowe parametry stymulacji i propagacji impulsu. Mimo to skuteczną implantację elektrody lewokomorowej determinuje dodatkowo kilka aspektów, takich jak [7]:

- doświadczenie operatora;
- dostępność różnych zestawów do intubacji zatoki wieńcowej (różne kształty i krzywizny);
- dostępność cewników do selektywnej intubacji żył serca;
- możliwość poszerzenia żyły za pomocą angioplastyki;
- możliwość stabilizacji elektrody w żyłę za pomocą stentu.

W przypadku niemożności implantacji elektrody lewokomorowej poprzez zatokę wieńcową jako alternatywę można

zastosować elektrodę nasierdziową naszywaną podczas zabiegu kardiochirurgicznego poprzez mikrotorakotomię boczną lub torakoskopię [7]. Zabieg ten w warunkach polskich wykonuje się bardzo rzadko. Jest to spowodowane w głównej mierze występowaniem groźnych powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz wysokim ryzykiem odektrodowego bakteryjnego zapalenia wsierdza.

Bardzo ważny z klinicznego punktu widzenia jest odsetek stymulacji resynchronizującej. Na podstawie wielu prac wieloośrodkowych udowodniono, że im wyższy odsetek stymulacji resynchronizującej, tym większa korzyść ze stosowanej terapii. Według aktualnych zaleceń uważa się, że odsetek stymulacji dwukomorowej powinien być jak najbardziej zbliżony do 100%.

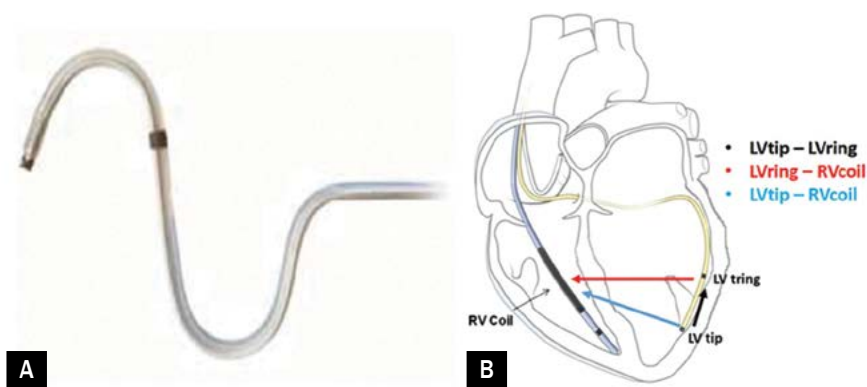
Jednakże, mimo dużej liczby implantowanych układów resynchronizujących oraz postępującego doświadczenia, nadal 20–30% pacjentów nie odpowiada na zastosowaną terapię (ang. *non-responders*). Powodzenie terapii zależy od właściwego doboru chorych (objawy kliniczne, niska EF, czas trwania zespołu QRS o morfologii lewej odnogi pęczka Hisa [LBBB, *left bundle branch block*]; klasa I zaleceń wg ESC) oraz cech dyssynchronii skurczu lewej komory, ale także od obecności żywnego miokardium lewej komory o najpóźniejszej aktywacji elektrycznej. W doświadczonych ośrodkach skuteczność tego typu zabiegów ocenia się na 93–95% implantacji [8]. Powodzenie zabiegu zależy w głównej mierze od zmienności osobniczej anatomii układu żylnego oraz możliwej stymulacji nerwu przeponowego (PNS, *phrenic nerve stimulation*). Powikłania okołozabiegowe występują rzadko, natomiast zawsze trzeba się z nimi liczyć. Wśród możliwych powikłań należy wymienić:

- dyssekcję zatoki wieńcowej (2,1–3,3%);
- dyslokację elektrody lewokomorowej (4–13,6%);
- PNS (1,5–12%);
- zakażenia (1,3–3,4%).

Metody zapobiegania stymulacji nerwu przeponowego

U chorych po implantacji CRT głównymi problemami ograniczającymi stałą stymulację dwukomorową są wysoki próg stymulacji elektrody lewokomorowej oraz PNS. Niniejsza praca dotyczy przede wszystkim różnych metod unikania PNS. U pacjentów po umieszczeniu elektrody lewokomorowej ocenia się wyczuwanie (ang. *sensing*), próg stymulacji (tzn. najmniejsze napięcie prądu wywołujące efektywny skurcz lewej komory) oraz próg PNS [9]. Po skutecznej implantacji CRT zauważono, że u mniej więcej 1/3 pacjentów występowała PNS [10].

Pierwszym sposobem jej uniknięcia jest repozycjonowanie elektrody lewokomorowej, które wydłuża czas zabiegu i jest możliwe jedynie w przypadku odpowiedniej anatomii żył nasierdziowych.

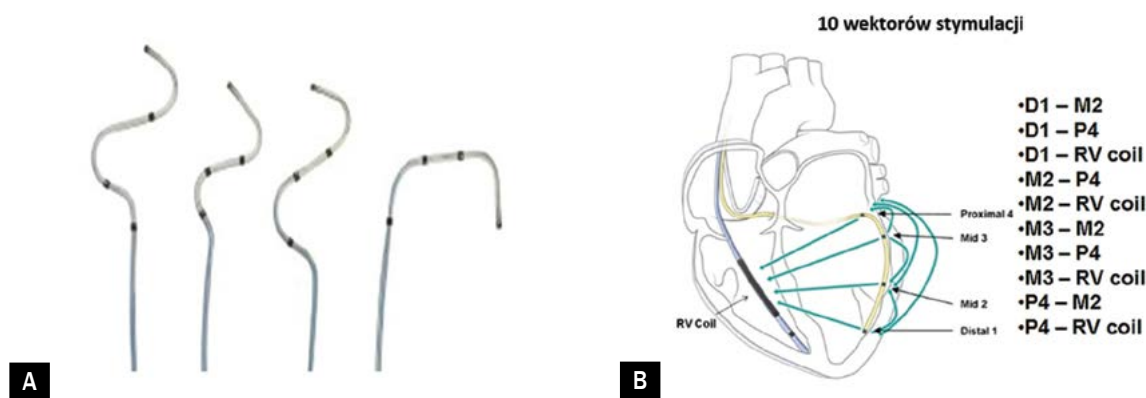


Rycina 1A, B. Elektroda lewokomorowa bipolarna – dostępne wektory stymulacji (1. LVtip-LVring; 2. LVring-RVcoil; 3. LVtip-RVcoil); LV (left ventricle) – lewa komora; tip – końcówka; ring – pierścień; RV (right ventricle) – prawa komora; coil – koil

Drugim alternatywnym sposobem w elektrodach bipolarnych jest przeprogramowanie polaryzacji elektrody – wektorów stymulacji (ryc. 1). Dzięki temu w elektrodach tych można zaprogramować trzy różne wektory stymulacji mięśnia lewej komory. Zawsze poszukuje się odpowiedniego wektora, który powoduje skuteczną stymulację resynchronizującą, w przypadku braku PNS. Podstawowym wektorem stymulacji jest stymulacja, w której impuls elektryczny jest dostarczany z końcówki do pierścienia elektrody lewokomorowej (LVtip-LVring) – dzięki temu uzyskuje się stymulację bipolarną na samej końcówce elektrody, obniżając ryzyko PNS do minimum. Drugim jest stymulacja między końcówką elektrody lewokomorowej (LVtip) a pierścieniem elektrody prawokomorowej (RVring). Trzecim i zarazem ostatnim dostępnym wektorem stymulacji do sprawdzenia jest stymulacja między pierścieniem elektrody lewokomorowej (LVring) a koilem elektrody prawokomorowej (RVcoil). Zmiana polarności elektrody lewokomorowej służąca unikaniu PNS była celem badania o akronimie **ORPHEE (Bipolar Leads for Prevention of Phrenic Nerve Stimulation)** [11]. To wieloośrodkowe obserwacyjne badanie przeprowadzono we Francji w latach 2012–2015. Włączono do niego 90 pacjentów, którzy spełniali kryteria implantacji CRT-D (91% – prewencja pierwotna SCD; 9% – wtórna prewencja SCD [83,3% implantacja *de novo*; 16,7% – rozszerzenie układu]). Średni wiek chorych wynosił: $70,2 \pm 8,9$ roku, średnia wartość frakcji EF wynosiła $28,0\% \pm 5,5\%$, a średni czas obserwacji – $226,3 \pm 98,7$ dnia. Po umieszczeniu elektrody lewokomorowej w żyłę nasierdziowej (stabilny próg stymulacji $< 2,5$ V) oceniano występowanie PNS. Brak PNS definiowano jako brak PNS przy progu przekraczających 7 V bądź brak PNS po zmianie polarności elektrody lewokomorowej. Celem badania było wykazanie, że zmiana polaryzacji elektrody lewokomorowej (LVtip-LVring, LVtip-RVring, LVring-RVcoil) zapobiega występowaniu PNS u co najmniej 90% pacjentów. Spośród wszystkich pacjentów

włączonych do badania wycofano z niego 10 chorych – 9 ze względu na wysoki próg stymulacji elektrody lewokomorowej wynoszący ponad 2,5 V i jednego z powodu braku testu PNS. Ostatecznie do badania włączono 80 chorych, spośród których u 12 (15%) występowała PNS. Jedynie u 10 spośród 12 chorych zmiana polarności elektrody wiązała się z brakiem PNS (LVring-RVcoil: 8 chorych [8/10, 80%]; LVtip-LVring: 1 chory [1/10, 10%]; LVtip-RVring 1 chory [1/10, 10%]). W całej badanej populacji ($n = 90$) ostatecznie zaprogramowane wektory stymulacji elektrody lewokomorowej wyglądały następująco: LVtip-LVring (37,1%), LVtip-RVring (32,6%) i LVring-RVcoil (30,3%). We wnioskach autorzy badania podkreślają, że po PNS implantacji CRT-D występowała u 15% pacjentów. U większości osób (78/80; 97,5%) PNS można uniknąć dzięki samej zmianie wektora stymulacji elektrody lewokomorowej. U chorych, u których anatomia żył serca uniemożliwia implantację elektrod czteropolowych, implantacja elektrod bipolarnych jest odpowiednią i niezawodną alternatywą.

Trzecim i zarazem ostatnim sposobem uniknięcia PNS podczas implantacji CRT jest zastosowanie podczas zabiegu elektrody czteropolowej (ang. *quadripolar*). Takie rozwiązanie oceniano w wieloośrodkowym badaniu o akronimie **EffaceQ (Effectiveness and Reliability of Selected Site Pacing for Avoidance of Phrenic Nerve Stimulation in CRT Patients with Quadripolar LV Leads)** [12], do którego włączono 344 chorych. Celem badania było wykazanie, że u co najmniej 90% pacjentów z implantowaną elektrodą czteropolową zmiany polarności impulsu elektrycznego są skuteczne do obniżenia progu stymulacji lewej komory, w przypadku braku PNS ($LV \leq 2,5$ V/0,5 ms). W wynikach dowiedziono, że PNS była obecna u 65,0% pacjentów podczas implantacji CRT. Przeprogramowanie polarności elektrody lewokomorowej wykonano u 49,8% pacjentów. Oceniono, że PNS zmniejszała się od stymulacji pierścienia dystalnego do proksymalnego, natomiast progi stymulacji



Rycina 2A, B. Elektroda lewokomorowa czteropolowa – dostępne wektory stymulacji (1. D1–M2; 2. D1–P4; 3. D1–RVcoil; 4. M2–P4; 5. M2–RVcoil; 6. M3–M2; 7. M3–P4; 8. M3–RVcoil; 9. P4–M2; 10. P4–RVcoil); D (*distal*) – dystalny; M (*mid*) – środkowy; P (*proximal*) – proksymalny; RV (*right ventricle*) – prawa komora; coil – koil

lewej komory zwiększały się od pierścienia dystalnego do proksymalnego. We wnioskach podkreślano, że zmiana polarności czteropolowej elektrody lewokomorowej jest alternatywą nieinwazyjnego repozycjonowania stymulacji lewej komory w celu unikania PNS.

Obecnie każdy z producentów CRT ma w swojej ofercie takie elektrody. Różnią się one między sobą między innymi średnicą, kształtem, długością, rozmieszczeniem pierścieni stymulujących oraz miejscem uwalniania steroidów w celu zapobiegania zjawisku narastania progu stymulacji. Elektrody te zwiększają szansę skutecznej stymulacji mięśnia lewej komory nawet w przypadku niewielkiej dyslokacji. Wymaga to zmiany ustawień wektora stymulacji, których – zależnie od producenta – może być od 10 (ryc. 2B) do nawet 17 [13]. Wtedy ponowny zabieg w celu repozycji elektrody jest zbędny. Wydłuża to czas zabiegu, związany z czasem poszukiwania optymalnego wektora skutecznej stymulacji mięśnia lewej komory oraz brakiem PNS. W wielu rejestrach dowiedziono mniejszej śmiertelności u chorych z CRT z wykorzystaniem elektrody czteropolowej w porównaniu z elektrodą bipolarną [9]. Stosowanie elektrod czteropolowych istotnie zmniejszyło odsetek pacjentów, u których stymulacja lewokomorowa powodowała PNS. Dodatkowo duży obszar pierścienia stymulującego, w zależności od producenta obejmujący 16–64 mm, powoduje brak różnic w odpowiedzi na elektroterapię między pacjentami z niedokrwioną i nieniedokrwioną etiologią przewlekłej HF. Przemawia to za poprawą odpowiedzi na terapię CRT u chorych po zawale serca [14]. Dodatkowym atutem elektrod czteropolowych jest możliwość zastosowania stymulacji wielopunktowej za pomocą jednej elektrody. Jest to szczególnie istotne u chorych, u których istnieją obszary martwicy miokardium istotnie upośledzające propagację impulsu elektrycznego, hamując tym samym synchroniczny skurcz lewej komory. Zastosowanie w takim przypadku

stymulacji wielopunktowej za pomocą elektrody czteropolowej daje szansę pobudzenia obszarów miokardium za pomocą sekwencyjnego/równoczesnego impulsu, co nie byłoby możliwe z zastosowaniem jednego impulsu stymulującego. Stymulacja wielopunktowa, obejmując większy obszar lewej komory, powoduje wcześniejsze pobudzenie miejsc o najpóźniejszej aktywacji elektrycznej, co skutkuje poprawą synchronii skurczu oraz zwiększeniem rzutu serca. W elektrokardiogramie objawia się to zwężeniem wystymulowanych zespołów QRS. Dzięki tak zaawansowanej technice uważa się, że stymulacja wielopunktowa w pewnych grupach pacjentów może powodować odwrócony remodeling lewej komory. Dodatkowo stymulacja wielopunktowa daje szansę poprawy odpowiedzi hemodynamicznej, a co za tym idzie – i rokowania, u chorych, którzy nie odczuwali oczekiwanych efektów dotychczasowej stymulacji dwukomorowej. Jednak w niektórych badaniach nie potwierdzono jednoznacznie przewagi tej metody stymulacji nad dotychczasową stymulacją CRT [15].

Podsumowanie

Terapia resynchronizująca jest uznaną metodą leczenia przewlekłej HF szczególnie u chorych bez poprawy klinicznej mimo optymalnego leczenia farmakologicznego. Największym wyzwaniem dla operatora staje się implantacja przez układ żylny serca elektrody lewokomorowej. Powodzenie tego zabiegu utrudnia zmienność anatomii układu żylnego serca oraz coraz częściej występująca PNS. Współczesny rozwój technologii pozwala na stosowanie elektrod lewokomorowych – bipolarnych i czteropolowych – wraz ze zmienną polarnością wektora stymulacji, w celu unikania PNS. Wpływa to korzystnie na poprawę skuteczności elektroterapii przy minimalizowaniu ryzyka powikłań i konieczności kolejnych zabiegów.

Abstract

Cardiac resynchronisation therapy is an established therapy for patients with advanced heart failure, decreased left ventricular ejection fraction, a wide QRS syndrome, and the presence of left ventricular dyssynchrony despite optimal pharmacotherapy. The key feature for applied treatment is proper qualification and the optimal placing of left ventricular electrode implantation. The major issues that limit resynchronisation therapy are high left ventricle pacing threshold and phrenic nerve stimulation (PNS). PNS occurs in 30% of patients at implantation. In this paper, we present alternative methods of avoiding PNS based on the latest clinical trials and our own experience.

Key words: cardiac resynchronisation therapy, heart failure, phrenic nerve stimulation (PNS)

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 522–526

Piśmiennictwo

- Karasek D, Kubica A, Sinkiewicz W. Epidemia niewydolności serca – problem zdrowotny i społeczny starzejących się społeczeństw Polski i Europy. *Folia Cardiol Excerpta*. 2008; 3: 242–248.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37(27): 2129–2200, doi: [10.1093/eurheartj/ehw128](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128), indexed in Pubmed: [27206819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27206819/).
- Bristow MR, Saxon L, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004; 350(21): 2140–2150, doi: [10.1056/nejmoa032423](https://doi.org/10.1056/nejmoa032423).
- Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005; 352(15): 1539–1549, doi: [10.1056/NEJMoa050496](https://doi.org/10.1056/NEJMoa050496), indexed in Pubmed: [15753115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15753115/).
- Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, et al. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39(3): 489–499, doi: [10.1016/s0735-1097\(01\)01772-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01772-7), indexed in Pubmed: [11823088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11823088/).
- Lambiase PD, Rinaldi A, Hauck J, et al. Non-contact left ventricular endocardial mapping in cardiac resynchronisation therapy. *Heart*. 2004; 90(1): 44–51, doi: [10.1136/heart.90.1.44](https://doi.org/10.1136/heart.90.1.44), indexed in Pubmed: [14676240](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14676240/).
- Sterliński M, Maciag A, Kowalik I, et al. Success rate of transvenous left ventricular lead implantation for cardiac resynchronisation therapy – recent experience of a single centre. *Kardiol Pol*. 2010; 68(8): 903–909, indexed in Pubmed: [20730721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20730721/).
- McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *JAMA*. 2007; 297(22): 2502–2514, doi: [10.1001/jama.297.22.2502](https://doi.org/10.1001/jama.297.22.2502), indexed in Pubmed: [17565085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17565085/).
- Biffi M, Exner DV, Crossley GH, et al. Occurrence of phrenic nerve stimulation in cardiac resynchronization therapy patients: the role of left ventricular lead type and placement site. *Europace*. 2013; 15(1): 77–82, doi: [10.1093/europace/eus237](https://doi.org/10.1093/europace/eus237), indexed in Pubmed: [22848075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22848075/).
- Biffi M, Bertini M, Ziacchi M, et al. Management of phrenic stimulation in CRT patients over the long term: still an unmet need? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011; 34(10): 1201–1208, doi: [10.1111/j.1540-8159.2011.03147.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2011.03147.x), indexed in Pubmed: [21651592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21651592/).
- Benkemoun H, Pons M, Kubler L, et al. Bipolar leads for prevention of phrenic nerve stimulation: results from the ORPHEE observational study. *World J Cardiovasc Dis*. 2017; 07(10): 323–331, doi: [10.4236/wjcd.2017.710030](https://doi.org/10.4236/wjcd.2017.710030).
- Oswald H, Asbach S, Köbe J, et al. Effectiveness and reliability of selected site pacing for avoidance of phrenic nerve stimulation in CRT patients with quadripolar LV leads: the EffaceQ Study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015; 38(8): 942–950, doi: [10.1111/pace.12664](https://doi.org/10.1111/pace.12664), indexed in Pubmed: [25974406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25974406/).
- Crossley GH, Biffi M, Johnson B, et al. Performance of a novel left ventricular lead with short bipolar spacing for cardiac resynchronization therapy: primary results of the Attain Performa quadripolar left ventricular lead study. *Heart Rhythm*. 2015; 12(4): 751–758, doi: [10.1016/j.hrthm.2014.12.019](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.12.019), indexed in Pubmed: [25533587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25533587/).
- Forleo GB, Di Biase L, Della Rocca DG, et al. Impact of previous myocardial infarction on outcomes of CRT patients implanted with a quadripolar left ventricular lead. Results from a multicentric prospective study. *Int J Cardiol*. 2012; 160(2): 145–146, doi: [10.1016/j.ijcard.2012.05.077](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.05.077), indexed in Pubmed: [22726398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22726398/).
- Asbach S, Hartmann M, Wengenmayer T, et al. Vector selection of a quadripolar left ventricular pacing lead affects acute hemodynamic response to cardiac resynchronization therapy: a randomized cross-over trial. *PLoS One*. 2013; 8(6): e67235, doi: [10.1371/journal.pone.0067235](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067235), indexed in Pubmed: [23826245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23826245/).