

Ewa Agnieszka Świerżyńska-Wodarska

**Zastosowanie i optymalizacja funkcji adaptacji częstotliwości
rytmu w stymulatorach serca**

Application and optimization of the rate response function in dual-
chamber cardiac pacemakers

Rozprawa doktorska na stopień doktora
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki o zdrowiu
przedkładana Radzie Dyscypliny Nauk o Zdrowiu
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Promotor: Prof. dr hab. n. med i n. o zdr. Renata Głowczyńska

Warszawa, 2025

1. Słowa kluczowe:

stymulator serca, wysiłek fizyczny, wydolność fizyczna, niewydolność chronotropowa

2. Keywords:

cardiac pacemaker, physical exertion, exercise capacity, chronotropic incompetence

Sapere aude!

Z wyrazami wdzięczności dla Pani Profesor Renaty Głowczyńskiej –
za współpracę, wsparcie, uśmiech i życzliwość,
oraz z podziękowaniami dla Pana Profesora Macieja Sterlińskiego –
za dzielenie się wiedzą, nieustanną motywację i inspirację.

Dziękuję Współpracownikom, którzy przyczynili się do powstania pracy,
za cenne wsparcie, merytoryczne uwagi i wszelką pomoc.

Dziękuję moim Najbliższym, Mężowi, Helenie i K.S. –
za to, że byliście moimi towarzyszami w tej pełnej wyzwań podróży.
Wasza obecność i wsparcie były moją siłą, która pozwoliła mi dotrzeć do celu.

Spis treści

1.	Słowa kluczowe	2
2.	Keywords	2
3.	Numer i nazwa projektu, w ramach którego zrealizowane zostały badania do pracy doktorskiej.....	6
4.	Wykaz konferencji naukowych, na których zostały zaprezentowane wyniki pracy.....	6
5.	Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską	7
6.	Wykaz zastosowanych skrótów.....	8
7.	Streszczenie	9
8.	Abstract	12
9.	Projekt badania	15
9.1	Cele projektu.....	15
9.2	Badanie retrospektywne	17
9.2.1	Punkty końcowe.....	17
9.2.2	Materiały i metody	18
9.2.3	Analiza statystyczna.....	18
9.2.4	Wyniki	19
9.2.5	Ograniczenia badania.....	22
9.3	Badanie prospektywne.....	22
9.3.1	Punkty końcowe.....	22
9.3.2	Materiały i metody.....	23
9.3.3	Przebieg badania.....	24
9.3.4	Analiza statystyczna	24
9.3.5	Wyniki	25
9.3.6	Ograniczenia badania.....	27
10.	Wnioski.....	28
11.	Podsumowanie.....	29
12.	Spis piśmiennictwa	30
13.	Spis wykresów	31
14.	Spis tabel	31
15.	Kopie artykułów stanowiących pracę doktorską.....	32
15.1	Artykuł 1 - Rate-Responsive Cardiac Pacing: Technological Solutions and Their Applications 32	
15.2	Artykuł 2 - Permanent cardiac pacing: evidence, beliefs, and habits.	56
15.3	Artykuł 3 - Approaches to rate response and atrioventricular delay management in dual-chamber pacemaker programming: Insights from a retrospective multicenter study.....	58

15.4	Artykuł 4 - Application and optimization of the rate response function in dual-chamber pacemakers: Prospective, randomized, cross-over clinical trial study protocol	71
15.5	Artykuł 5 - Application and optimization of the rate response function in dual-chamber cardiac pacemakers- results from prospective, randomized, cross-over clinical trial	74
16.	Kopie opinii Komisji Bioetycznych	83
16.1	Opinia Komisji Bioetycznej WUM dotycząca badania retrospektywnego	83
16.2	Opinia Terenowej Komisji Bioetycznej Narodowego Instytutu Kardiologii dotycząca badania retrospektywnego	84
16.3	Opinia Komisji Bioetycznej WUM dotycząca badania prospektywnego.....	85
16.4	Opinia Komisji Bioetycznej WUM dotycząca badania prospektywnego (po zmianach)	87
17.	Kopia decyzji o uzyskaniu finansowania na realizację projektu	89
18.	Kopia certyfikatu potwierdzającego przedstawienie tematu w sesji konkursowej	90
19.	Oświadczenia współautorów publikacji określające indywidualny wkład (udział merytoryczny i procentowy) każdego z nich w ich powstanie	91
19.1	Artykuł 1	91
19.2	Artykuł 2	98
19.3	Artykuł 3	99
19.4	Artykuł 4	112
19.5	Artykuł 5	120

3. Numer i nazwa projektu, w ramach którego zrealizowane zostały badania do pracy doktorskiej

Na podstawie decyzji nr AEN//W/0725/369/2022 z dn. 11.07.2022, badania do pracy doktorskiej zostały zrealizowane w ramach projektów dla młodych badaczy ze wsparciem finansowym z subwencji WUM uzyskanych ze środków Ministerstwa Zdrowia.

Numer i nazwa projektu: Z/MB/10/22 „Zastosowanie i optymalizacja funkcji adaptacji częstotliwości rytmu w stymulatorach serca”.

4. Wykaz konferencji naukowych, na których zostały zaprezentowane wyniki pracy

Wyniki przeprowadzonych badań zostały częściowo zaprezentowane na sesjach ustnych podczas konferencji:

1. XXXV Konferencja Asocjacji Rytmu Serca PTK - POLSTIM 2024, 23.05.2024 - 25.05.2024, „**Parametry funkcji rate response oraz opóźnienia przedsionkowo-komorowego w dwujamowych stymulatorach serca. Kiedy, co i jak włączamy.**”
2. European Pacing Symposium 2024, Barcelona, Hiszpania, 22.11.2024- „**Application and optimisation of the rate response function in dual-chamber cardiac pacemakers**”- praca przedstawiona w ramach konkursu prac młodych naukowców- Young Investigator Competition, nagrodzona pierwszym miejscem (ex aequo).

5. Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską

Lp.	Autorzy, tytuł, dane bibliograficzne	Impact Factor	MNiSW
1.	Świerżyńska E, Oręziak A, Głowczyńska R, Rossillo A, Grabowski M, Szumowski Ł, Caprioglio F, Sterliński M. Rate-Responsive Cardiac Pacing: Technological Solutions and Their Applications. <i>Sensors (Basel)</i> . 2023 Jan 27;23(3):1427. doi: 10.3390/s23031427.	3,4	100
2.	Sterliński M, Świerżyńska E. Permanent cardiac pacing: evidence, beliefs, and habits. <i>Pol Arch Intern Med</i> . 2023 Dec 21;133(12):16631. doi: 10.20452/pamw.16631.	3,8	200
3.	Świerżyńska-Wodarska E, Głowczyńska R, Kołodzińska A, Cacko A, Malinowski J, Nowotka Ł, Czyżewski F, Oręziak A, Stolarz P, Zakrzewska-Koperska J, Opolski G, Szumowski Ł, Grabowski M, Sterliński M. Approaches to rate response and atrioventricular delay management in dual-chamber pacemaker programming: Insights from a retrospective multicenter study. <i>Kardiol Pol</i> . 2025 Apr 3. doi: 10.33963/v.phj.105247.	3,71	100
4.	Świerżyńska E, Głowczyńska R, Sterliński M, Krauze N, Cacko A, Kołodzińska A, Opolski G, Szumowski Ł, Grabowski M. Application and optimization of the rate response function in dual-chamber pacemakers: Prospective, randomized, cross-over clinical trial study protocol. <i>Kardiol Pol</i> . 2022;80(11):1139-1141. doi: 10.33963/KP.a2022.0230.	3,3	100
5.	Świerżyńska-Wodarska E, Głowczyńska R, Sterliński M, Szczerba E, Dworak M, Kowalik I, Cacko A, Kołodzińska A, Szumowski Ł, Grabowski M. Application and optimization of the rate response function in dual-chamber cardiac pacemakers-results from prospective, randomized, cross-over clinical trial. <i>Med Res J</i> 2024; 9 (2): 1–9 doi: 10.5603/mrj.104088	0	100
Suma		14,21	600

6. Wykaz zastosowanych skrótów

- 6MWT- test 6-minutowego marszu
- ADL- częstotliwość stymulacji dedykowana do wysiłków życia codziennego (ang. Activity of Daily Living Rate)
- AHRE- epizody szybkiego rytmu przedsionkowego wykrywane przez kardiologiczne urządzenia wszczepialne (ang. atrial high rate event)
- A-V- odstęp przedsionkowo-komorowy
- BPM – uderzenia na minutę (ang. beats per minute)
- DDD- tryb stymulacji dwujamowej, sekwencyjnej
- DDDR- tryb stymulacji dwujamowej, sekwencyjnej, z adaptacją częstotliwości stymulacji do wysiłku
- IPAQ- Międzynarodowy Kwestionariusz Aktywności Fizycznej
- MET- równoważnik metaboliczny
- NYHA- Skala niewydolności serca wg New York Heart Association
- PTK- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
- RedVP- funkcje ograniczające stymulację komorową przed zmienne wydłużenie odstępu A-V
- SF-36- Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (ang. 36-Item Short Form Survey)
- SSS- zespół chorego węzła zatokowego (ang. sick sinus syndrome)
- USR- maksymalna częstotliwość stymulacji wywoływana z sensora aktywności (ang. Upper sensor rate)
- UTR- maksymalna częstotliwość stymulacji komory przewodzona z impulsu przedsionkowego (ang. Upper track rate)
- VHR- epizody szybkiego rytmu pracy komór wykrywane przez kardiologiczne urządzenia wszczepialne (ang. ventricular high rate episodes)
- VVI- stymulacja jednojamowa komorowa
- VVIR- stymulacja jednojamowa komorowa, z adaptacją częstotliwości stymulacji do wysiłku

7. Streszczenie

Zastosowanie stałej stymulacji w terapii schorzeń kardiologicznych jest znane od lat 50. ubiegłego wieku i szeroko stosowane w Polsce i na świecie. [1] W Polsce rocznie wykonuje się około 30 000 zabiegów implantacji stymulatora. Odsetek pacjentów zależnych od stymulacji wynosi od 2,2% do 7,2% i różni się w zależności od przyczyny implantacji i przyjętej definicji stymulatorozależności.[2]

Producenci urządzeń wszczepialnych nieustannie dążą do opracowania coraz doskonalszych algorytmów i parametrów mających na celu poprawienie możliwości terapeutycznych i diagnostycznych stymulatorów serca. Możliwość dopasowania programowalnych parametrów stymulacji dla danego pacjenta w oparciu o znajomość jego historii choroby oraz prowadzonego stylu życia wpływa na poprawę samopoczucia i podniesienie jakości życia chorych. [3-4] Współczesne stymulatory są wyposażone w funkcję dopasowującą częstotliwość stymulacji serca do aktualnego zapotrzebowania pacjenta (funkcja „rate response”). Funkcja ta jest oparta o różnorodne mechanizmy, takie jak np.: wbudowany akcelerometr reagujący na wzmożony ruch klatki piersiowej (drgania), algorytmy wyczuwające zapotrzebowanie metaboliczne na tlen, analiza impedancji wewnątrzkratkowej, analiza rytmu pacjenta (odstępu Q-T) oraz kombinacje tych mechanizmów. [5]

W artykule numer 1 szeroko opisano techniczne aspekty dostępnych czujników związanych z funkcją adaptacji częstotliwości rytmu wraz z ich zaletami i ograniczeniami.

Funkcja „rate response” jest powszechnie stosowana u pacjentów ze stymulatorem, jednak wciąż ilość aktualnych, dokładnych badań, dowodów i wytycznych niosących informację o wpływie tej funkcji w stymulatorach dwujamowych na wydolność fizyczną pacjentów z niewydolnością chronotropową jest niewystarczająca, a ich wyniki często sprzeczne. [6,7,8] Potrzeba ta została zasygnalizowana w treści Wytycznych Europejskiego Stowarzyszenia Kardiologicznego dotyczących stymulacji serca i terapii resynchronizującej w 2013r: „Podczas gdy istnieją dowody na przewagę stymulacji VVIR nad VVI w poprawie jakości życia i tolerancji wysiłku, dowody na poprawę tolerancji wysiłku w stymulacji DDDR w porównaniu z DDD są niespójne.” [8] Na tej podstawie podjęto decyzję o wyborze tego tematu jako przedmiotu badań w ramach przygotowania niniejszej rozprawy doktorskiej.

W wytycznych z 2021 w zakresie stymulacji DDDR opracowano jedno zalecenie: „U pacjentów, którzy mają niewydolność chronotropową i objawy w trakcie wysiłku fizycznego, należy rozważyć implantację DDD z funkcją adaptacji częstotliwości rytmu (*rate responsive*)” z klasą wskazań IIa, poziomem dowodów B, jednak nie przedstawiono zaleceń dotyczących parametrów funkcji rate response i rekomendacji dotyczących maksymalnych częstości stymulacji z czujnika. [9]

W przypadku stymulacji jednojamowej u pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków, stymulacja w trybie VVIR jest rekomendowana, z wyższą klasą rekomendacji (klasa 1), jednak z najniższym poziomem dowodów (C). [9]

Artykuł nr 2 komentuje w sposób kompleksowy problem braku dowodów z badań klinicznych w zakresie zastosowania stałej stymulacji serca, w szczególności braku badań dotyczących trybów stymulacji, co w codziennej praktyce klinicznej wiąże się z podejmowaniem decyzji na podstawie zasad płynących przede wszystkim z doświadczenia.

W świetle opisanej wyżej sytuacji, przed podjęciem próby opracowania i weryfikacji własnej metody doboru ustawień funkcji rate response, dokonano obserwacji, jakie są najczęściej stosowane ustawienia parametrów funkcji rate response w homogenicznej grupie pacjentów z dwujamowym stymulatorem serca jednego z najbardziej popularnych producentów urządzeń.

W artykule nr 3 przedstawiono wyniki retrospektywnego, obserwacyjnego badania, opisującego najczęściej stosowane ustawienia związane z funkcją rate response w warunkach ambulatoryjnych w 2 ośrodkach akademickich. Analizując dane demograficzne i kliniczne 200 pacjentów sprawdzono, jakie czynniki są związane z zastosowaniem poszczególnych parametrów stymulacji.

Funkcja rate response była aktywowana najczęściej u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego (72,5%). W prawie wszystkich grupach dominującym ustawieniem częstości podstawowej stymulacji d było 60 uderzeń na minutę (bpm), częstotliwość stymulacji do wysiłków związanych z codzienną aktywnością (ADL) wynosiła 85 bpm, a górna częstotliwość stymulacji z czujnika rate response (USR) wynosiła 110 bpm. Wartości ADL, USR oraz górnej częstotliwości przewodzenia (UTR) były wyższe u pacjentów po chirurgicznie skorygowanych wadach zastawkowych. Wartość UTR różniła się między grupami, wahała się od 120 do 130 bpm. Funkcje ograniczające stymulację komorową przed wydłużaniem odstępu przedsionkowo-komorowego były również najczęściej aktywowane u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego oraz u tych z częstotliwością stymulacji komorowej < 50%. Ciekawą obserwacją było częstsze stosowanie tych funkcji u kobiet.

Głównym wnioskiem płynącym z tej analizy była obserwacja, że parametry funkcji rate response rzadko są dostosowywane do wieku, mimo że maksymalne tętno — używane jako punkt odniesienia do dostosowywania ćwiczeń w rehabilitacji kardiologicznej i oceny sprawności fizycznej pacjentów — jest proporcjonalnie obliczane na podstawie wieku. Na podstawie dostępnej wiedzy i opisanych wyników uznano za zasadne, aby parametry związane z funkcją rate response były dobierane w sposób bardziej szczegółowy i indywidualny, uwzględniając wiek pacjenta, choroby współistniejące, styl życia oraz indywidualne potrzeby.

Aby zweryfikować to przypuszczenie, opracowano projekt prospektywnego, randomizowanego badania krzyżowego, w którym oceniono wydolność fizyczną pacjentów z dwujamowym stymulatorem serca po aktywacji kilku zestawów parametrów funkcji rate response, na przykładzie stymulatorów jednego z najbardziej popularnych producentów urządzeń.

Artykuł nr 4 opisuje w sposób szczegółowy protokół badania prospektywnego. Uwaga- po publikacji tego artykułu musiały nastąpić zmiany w protokole. Zmianie uległ czas trwania obserwacji między wizytami i zmianą parametrów stymulacji- z 3 miesięcy na 7-14 dni. Ponadto poddano weryfikacji założenia badania i ponownie obliczono minimalną

liczebność grupy, niezbędną do osiągnięcia istotnej statystycznie różnicy w wynikach badań. Zmniejszono docelową liczbę uczestników w rekrutacji. Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej na zmiany w protokole. O zmianie w protokole poinformowano również firmę z którą zawarto umowę na ubezpieczenie OC eksperymentu medycznego.

Artykuł numer 5 przedstawia wyniki badania prospektywnego. Do badania zakwalifikowano siedemnastu pacjentów. W momencie włączenia do badania badania średni odsetek stymulacji przedsionkowej wynosił 67%, a średni odsetek stymulacji komorowej wynosił 54%. Średni wiek pacjentów wynosił 70 lat.

Porównanie wyników elektrokardiograficznego testu wysiłkowego na bieżni, przy trzech różnych ustawieniach funkcji rate response wykazało statystycznie istotną różnicę w zakresie pokonanego wysiłku wyrażonego w jednostkach MET. W trybie DDD pacjenci osiągnęli średnio 9,5 (3,4) MET, natomiast w trybie DDDR z ustawieniami opisanymi w protokole badania osiągnęli 11,6 (3,1) MET ($p = 0,002$). Ponadto zaobserwowano poprawę w czasie trwania fazy wysiłkowej testu elektrokardiograficznego na bieżni. W trybie DDD średni czas wysiłku wynosił 8,25 (4,1) minuty, podczas gdy w trybie DDDR wynosił 10,3 (3,9) minuty ($p = 0,005$).

Porównanie wyników testu 6MWT nie wykazało statystycznie istotnej różnicy w zakresie pokonanego dystansu. W trybie DDD średnia odległość wynosiła 443 (98) metry, a w trybie DDDR wynosiła 455 (63) metry ($p = 0,472$). Jednak zaobserwowano statystycznie istotną redukcję zgłaszanego zmęczenia w skali Borg'a podczas testów przeprowadzanych w trybie DDDR [3 (0) vs. 4 (1), $p = 0,002$].

Oprócz testów wysiłkowych porównano wyniki badań kwestionariuszowych. W odniesieniu do oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 zaobserwowano statystycznie istotną, ale niewielką różnicę na korzyść trybu DDDR (94 vs. 88 punktów, $p = 0,046$).

Funkcja rate response z parametrami częstości maksymalnych stymulacji ustawionymi z uwzględnieniem maksymalnego tętna przewidzianego dla wieku pozwala na poprawę tolerancji wysiłku u pacjentów z dwujamowymi stymulatorami serca i dominującą stymulacją przedsionkową. Zaleca się indywidualne dostosowanie czułości, intensywności reakcji i limitów związanych z parametrami funkcji rate response u pacjentów z ograniczoną tolerancją wysiłku.

Rozprawa podkreśla znaczenie personalizacji parametrów funkcji adaptacji częstotliwości stymulacji w stymulatorach serca, wskazując na potrzebę dalszych badań w celu wypracowania jednolitych standardów oraz optymalnych strategii programowania tych funkcji, które poprawiają wyniki leczenia pacjentów z implantowanymi urządzeniami.

8. Abstract

Title: Application and optimisation of the rate response function in dual-chamber cardiac pacemakers

The use of pacemakers in the therapy of cardiological diseases has been known since the 1950s and is widely applied in Poland and around the world. [1] In Poland, approximately 30,000 pacemaker implantation procedures are performed annually. The percentage of pacemaker-dependent patients ranges from 2.2% to 7.2% and varies depending on the reason for implantation and the selected definition of pacemaker dependency. [2]

Implantable device manufacturers are constantly striving to develop increasingly advanced algorithms and parameters aimed at improving the therapeutic and diagnostic capabilities of cardiac implantable electronic devices. The ability to adjust the programmable pacing parameters for a specific patient based on their medical history and lifestyle contributes to improving well-being and enhancing the quality of life for patients. [3-4] Modern pacemakers are equipped with a function that adjusts the heart rate frequency to the patient's current needs (the "rate response" function). This function relies on various mechanisms, such as: a built-in accelerometer responding to increased chest movement (vibrations), algorithms detecting metabolic oxygen demand, intra-cardiac impedance analysis, patient rhythm analysis (QT interval), and combinations of these mechanisms. [5]

Article No. 1 extensively describes the technical aspects of the available sensors related to the pacing rate adaptation function, along with their advantages and limitations.

The "rate response" function is widely used in patients with pacemaker, but the current knowledge, research, evidences, and guidelines regarding the impact of this function in dual-chamber pacemakers on patients' physical performance with chronotropic incompetence is insufficient, and their results are often contradictory. [6,7] This need was highlighted in the 2013 European Society of Cardiology guidelines on cardiac pacing and resynchronization therapy: "While there is evidence of superiority of VVIR pacing, compared with VVI pacing, in improving quality of life and exercise capacity, improvements in exercise capacity with DDDR, compared with DDD, have been inconsistent." [8] This led to the decision to choose this topic for research in preparation for this doctoral dissertation.

In the 2021 guidelines, for DDDR pacing, only one recommendation can be found: "In patients who present chronotropic incompetence and have clear symptoms during exercise, DDD with rate-responsive pacing should be considered" with a class IIa indication, level of evidence B. [9] However, no recommendations were provided regarding rate response parameters and upper sensor pacing rates. In the case of single-chamber pacing in patients with persistent atrial fibrillation, pacing in VVIR mode is recommended, with a higher class of recommendation (class 1), but with the lowest level of evidence (C). [9]

Article No. 2 comprehensively comments on the lack of clinical research evidence on the application of cardiac implantable electronic devices, particularly the lack of studies on pacing modes, which in everyday clinical practice involves making decisions primarily based on experience.

In light of the above situation, before attempting to develop and verify an own method for selecting rate response settings, observations were made regarding the most commonly used rate response settings in a homogeneous group of patients with dual-chamber pacemakers from one manufacturer.

Article No. 3 presents the results of a retrospective observational study describing the most commonly used rate response settings in outpatient conditions at two academic centers. By analyzing demographic and clinical data of 200 patients, factors related to the use of specific pacing parameters were examined.

The rate response function was most frequently activated in patients with sick sinus syndrome (72.5%). In almost all groups, the predominant baseline pacing frequency setting was 60 beats per minute (bpm), the pacing frequency for daily activity-related exertion (ADL) was 85 bpm, and the upper rate response frequency (USR) was set to 110 bpm. The ADL, USR, and upper conduction rate (UTR) values were higher in patients with surgically corrected valve defects. The UTR varied between groups, ranging from 120 to 130 bpm. Functions limiting ventricular pacing before prolonging the atrioventricular interval were also most frequently activated in patients with sick sinus syndrome and those with a ventricular pacing frequency < 50%. An interesting observation was more frequent use of these functions in women.

The main conclusion from this analysis was the observation that rate response parameters are rarely adjusted to age, even though the maximum heart rate — used as a reference for exercise adjustment in cardiac rehabilitation and physical fitness assessment — is proportionally calculated based on age. Based on available knowledge and the described results, it was deemed appropriate for rate response parameters to be selected in a more detailed and individualized manner, taking into account the patient's age, comorbidities, lifestyle, and individual needs.

To verify this assumption, a prospective randomized crossover study was developed, in which physical performance in patients with dual-chamber pacemakers was assessed after activating several sets of rate response parameters.

Article No. 4 provides a detailed description of the prospective study protocol. Note — after the publication of this article, changes had to be made to the protocol. The duration of the observation between visits and the change of stimulation parameters was changed from 3 months to 7-14 days. In addition, the study assumptions were verified, and the minimum sample size required to achieve a statistically significant difference in the study results was recalculated. The target number of participants in recruitment was reduced. Approval was obtained from the Bioethics Committee for changes to the protocol. The company with which the contract for medical experiment liability insurance was signed was also informed of the change in the protocol.

Article No. 5 presents the results of the prospective study. Seventeen patients were enrolled in the study. At the time of inclusion, the average percentage of atrial pacing was 67%, and the average percentage of ventricular pacing was 54%. The average age of the patients was 70 years.

Comparing the results of an electrocardiographic treadmill exercise test with three different rate response settings showed a statistically significant difference in the exertion

level, expressed in MET units. In DDD mode, patients achieved an average of 9.5 (3.4) MET, while in DDDR mode with the settings described in the study protocol, they achieved 11.6 (3.1) MET ($p = 0.002$). Additionally, an improvement in the duration of the exercise phase of the electrocardiographic treadmill test was observed. In DDD mode, the average exercise time was 8.25 (4.1) minutes, while in DDDR mode, it was 10.3 (3.9) minutes ($p = 0.005$).

Comparing the results of the 6MWT did not show a statistically significant difference in the distance walked. In DDD mode, the average distance was 443 (98) meters, while in DDDR mode, it was 455 (63) meters ($p = 0.472$). However, a statistically significant reduction in reported fatigue on the Borg scale was observed during tests conducted in DDDR mode [3 (0) vs. 4 (1), $p = 0.002$].

In addition to the exercise tests, the results of the questionnaire-based surveys were compared. In relation to quality of life assessment using the SF-36 questionnaire, a statistically significant but small difference was observed in favor of the DDDR mode (94 vs. 88 points, $p = 0.046$).

The rate response function, with maximum pacing frequency parameters set according to the maximum heart rate predicted for the patient's age, allows for improved exercise tolerance in patients with dual-chamber pacemakers and predominant atrial pacing. It is recommended to individually adjust sensitivity, intensity of response, and limits related to rate response parameters in patients with limited exercise tolerance.

The dissertation emphasizes the importance of personalizing rate response parameters in pacemakers, pointing out the need for further research to develop standards and optimal strategies for programming these functions, which improve the treatment outcomes of patients with implanted devices.

9. Projekt badania

9.1 Cele projektu

Projekt pt. Zastosowanie i optymalizacja funkcji adaptacji częstotliwości rytmu w stymulatorach serca miał na celu kompleksowy przegląd możliwości technologicznych kardiologicznych urządzeń wszczepialnych w zakresie adaptacji częstotliwości rytmu serca, wraz z najczęściej stosowanymi ustawieniami tej funkcji oraz prospektywną oceną wpływu zmiany w ustawieniach tej funkcji na wydolność fizyczną pacjentów z dominującym odsetkiem stymulacji. Projekt został rozpoczęty od przeglądu dostępnych mechanizmów stojących za wyczuwaniem bodźców związanych z wysiłkiem fizycznym lub emocjonalnym. W pracy pogładowej pt. „Rate-Responsive Cardiac Pacing: Technological Solutions and Their Applications” dokonano przeglądu i opisu obecnie wykorzystywanych w urządzeniach wszczepialnych możliwości technologicznych związanych z funkcją rate response, ze szczególnym uwzględnieniem ich mechanizmów działania, zastosowań klinicznych, potencjalnych korzyści i ograniczeń w leczeniu pacjentów z zaburzeniami rytmu serca oraz dostępnego piśmiennictwa w tym zakresie. Dodatkowym celem tej pracy było podtrzymanie współpracy międzynarodowej z ekspertami z włoskiego ośrodka, wykorzystując ich doświadczenia płynące z korzystania z urządzeń wszczepialnych innych firm niż najpowszechniej stosowane w Polsce.

Kontynuacją części pogładowej i analizy piśmiennictwa, dostępnej wiedzy i realiów codziennej praktyki w zakresie stałej stymulacji i wykorzystywanych trybów stymulacji, jest artykuł redakcyjny pt. „Permanent cardiac pacing: evidence, beliefs, and habits”. Celem tego artykułu jest krytyczna analiza obecnych praktyk w zakresie zastosowania terapii z wykorzystaniem stałej stymulacji serca. W pracy tej poświęcono większą uwagę stronie klinicznej, zwracając również uwagę na rozbieżność między ograniczonymi dowodami naukowymi a praktyką kliniczną. Publikacja tego artykułu ma być zachętą do rewizji aktualnych praktyk w zakresie stymulacji serca, promocją podejścia opartego na dowodach oraz dostosowywania terapii do indywidualnych potrzeb pacjentów.

Dalsza część pracy ma charakter badawczy. Po wnikliwej analizie teoretycznej podjęto badanie retrospektywne, które miało na celu weryfikację, w jaki sposób w bieżącej praktyce klinicznej ustawiane są parametry funkcji adaptacji częstotliwości rytmu w stymulatorach serca, w odniesieniu do wieku, płci, dominacji rytmu serca natywnego/wystymulowanego, wskazań do implantacji oraz wybranych schorzeń kardiologicznych (choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, wady zastawkowe). Dodatkowo przeanalizowano najczęściej stosowane ustawienia odstępu A-V oraz zastosowanie funkcji ograniczających stymulację prawej komory przed wydłużaniem odstępu A-V. Wyniki tego badania opublikowano w artykule pt. Approaches to rate response and atrioventricular delay management in dual-chamber pacemaker programming: Insights from a retrospective multicenter study.

Na podstawie wiedzy zgromadzonej w toku przeprowadzania analizy retrospektywnej, zaprojektowano prospektywne, randomizowane, jednostronnie zaślepienie badanie krzyżowe (cross-over), którego celem było ocenienie wpływu stymulacji z adaptacją częstotliwości

stymulacji na wydolność fizyczną i jakość życia pacjentów z dwujamowymi stymulatorami serca, z dominującym odsetkiem pobudzeń wystymulowanych. W artykułach pt. „Application and optimization of the rate response function in dual-chamber pacemakers: Prospective, randomized, cross-over clinical trial study protocol” oraz “Application and optimization of the rate response function in dual-chamber cardiac pacemakers- results from prospective, randomized, cross-over clinical trial” przedstawiono protokół badania oraz uzyskane wyniki.

Tabela 1. Dostępne rozwiązania technologiczne związane z funkcją adaptacji częstotliwości stymulacji wraz z charakterystyką.

Typ czujnika	Budowa czujnika	Sposób wykrywania i interpretacji sygnałów	Bodziec wywołujący reakcję czujnika	Zalety	Wady
Akcelerometr	Akcelerometr wbudowany w generator impulsów stymulatora	Ruch (wahania) wykrywany przez zliczanie „szczytów” w akcelerometrze w celu dostosowania częstości stymulacji	Ruch ciała	Najczęściej stosowany, prosty czujnik, stosowany w większości urządzeń	Wysoka wrażliwość na zakłócenia, potencjalnie nieadekwatna i nieproporcjonalna reakcja na wysiłek, problem z brakiem wyczuwania podczas niektórych rodzajów aktywności, brak reakcji na stres emocjonalny
Kryształ piezoelektryczny	Kryształ piezoelektryczny wbudowany w generator impulsów stymulatora	Wibracje wykrywane przez kryształ piezoelektryczny, przekształcane w sygnały elektryczne w celu dostosowania częstości stymulacji	Ruch klatki piersiowej	Powszechny, prosty sensor, niskie zużycie baterii stymulatora	Wysoka wrażliwość na zakłócenia, potencjalnie nieadekwatna i nieproporcjonalna reakcja na wysiłek, problem z brakiem wyczuwania podczas niektórych rodzajów aktywności, brak reakcji na stres emocjonalny
Wentylacja minutowa	Obwód elektryczny pomiędzy generatorem impulsów a elektrodą stymulatora	Pomiar zmian impedancji klatki piersiowej związanych z wysiłkiem fizycznym	Częstość oddechów, objętość gazu w płucach	Fizjologiczny sensor odpowiadający rzeczywistemu zapotrzebowaniu na tlen podczas wysiłku, reaguje na stres psychiczny i emocjonalny	Ograniczona specyficzność reakcji u pacjentów z chorobami układu oddechowego, opóźniona reakcja w początkowej fazie wysiłku, duże ryzyko zakłóceń z innymi urządzeniami medycznymi
Czujnik oparty na analizie odstępu QT	Algorytm obliczeniowy do analizy odstępu QT	Odstęp QT wykrywany przez elektrody i analizowany przez urządzenie	Zmiana odstępu QT związana z wysiłkiem fizycznym, stresem psychicznym	Reaguje na każdy rodzaj wysiłku i stresu	Może być niewystarczająco lub nadmiernie reaktywny u niektórych pacjentów, szczególnie z

			lub emocjonalnym		zespołem długiego QT, chorobami arytmogennymi lub leczonych lekami wydłużającymi QT
Czujnik kurczliwości mięśnia sercowego oparty na impedancji w zamkniętej pętli (BIOTRONIK, Niemcy)	Pomiar impedancji tkanek wokół końcówki elektrody komorowej	Pomiar zmian impedancji wewnątrzsercowej związanych z kurczliwością	Wzrost kurczliwości mięśnia sercowego	Reaguje na każdy rodzaj wysiłku i stresu, dodatkowo zapobiega omdleniom wazowagalnym	Może być niewystarczająco wrażliwy u pacjentów po zawale serca lub pacjentów stosujących leki o działaniu inotropowo ujemnym
Czujnik kurczliwości oparty na aktywności (sensor PEA) (Sorin Group, Włochy)	Akcelerometr wbudowany w końcówkę elektrody stymulatora	Pomiar maksymalnego przyspieszenia endokardialnego	Wykrywanie pierwszego i drugiego tonu serca związanego z izowolumicznym skurczem i rozkurczem	Reaguje na każdy rodzaj wysiłku i stresu, precyzyjny pomiar związany z parametrami hemodynamicznymi	Konieczność zastosowania dedykowanej elektrody kompatybilnej z generatorem impulsów
Pomiar impedancji przez zastawkowej (MEDICO S.R.L., Włochy)	Obwód elektryczny pomiędzy elektrodą przedsionkową a komorową	Hemodynamiczna reakcja na wysiłek	Zmiana przez zastawkowej impedancji, która rośnie podczas skurczu komorowego i maleje podczas napełniania	Reaguje na każdy rodzaj wysiłku i stresu, precyzyjny pomiar związany z parametrami hemodynamicznymi	Dostępny jedynie w układach dwujamowych, wymaga kompatybilnych elektrod

9.2 Badanie retrospektywne

9.2.1 Punkty końcowe

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Ocena częstości stosowania funkcji adaptacji częstotliwości rytmu w stymulatorach serca;
- Ocena zależności ustawień parametrów funkcji adaptacji częstotliwości od:
 - wieku pacjenta,
 - płci,
 - dominującego rytmu (natywny vs. wystymulowany),
 - wskazań do implantacji (np. bradykardia, bloki przedsionkowo-komorowe),
 - współistniejących schorzeń kardiologicznych:
 - choroby niedokrwiennej serca,
 - nadciśnienia tętniczego,
 - niewydolności serca,
 - wad zastawkowych.

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Ocena najczęściej stosowanych ustawień odstępu A-V (średnie wartości, zakresy, preferencje ustawień);
- Ocena częstości stosowania funkcji ograniczających stymulację prawej komory przez wydłużanie odstępu A-V;
- Ocena zależności stosowania funkcji ograniczającej stymulację prawej komory od tych samych zmiennych: wiek, płeć, rytm, wskazania do stymulacji i schorzenia współistniejące.

9.2.2 Materiały i metody

Do badania włączono 200 pacjentów z dwujamowym stymulatorem serca. Wykluczono pacjentów z rozrusznikami bezelektrodowymi, kardiowerterami-defibrylatorami, układami do terapii resynchronizującej, a także pacjentów, których stymulatory działały w trybach innych niż DDD/DDDR w momencie zbierania danych. Wykluczono również pacjentów z istotnymi ograniczeniami ruchowymi lub tymczasowo dostosowanymi parametrami z powodu czynników takich jak np. planowany zabieg chirurgiczny.

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej (AKBE/28/2022). Dane pacjentów były zbierane do badania w okresie od stycznia do czerwca 2022 roku, niezależnie od czasu, który upłynął od implantacji urządzenia.

Niezbędne dane zostały zebrane z raportów kontrolnych pacjentów poddawanych kontroli stymulatora serca z użyciem programatora (wydruków oraz raportów zapisanych w formie cyfrowej przez programator), a także z elektronicznej dokumentacji medycznej. W zakresie parametrów stymulacji oceniano: tryb stymulacji, podstawową częstotliwość stymulacji, maksymalną częstotliwość przewodzenia (UTR), maksymalną częstotliwość stymulacji wywołanej z funkcji adaptacji (USR) oraz częstotliwość stymulacji przewidzianą dla wysiłków życia codziennego (ADL). Obliczono stosunek maksymalnej częstotliwości serca przewidzianej dla wieku (limit HR) przy użyciu wzoru 220-wiek do wartości maksymalnej częstości stymulacji wywołanej z funkcji adaptacji. Analiza dodatkowo obejmowała ustawienia odstępu A-V oraz parametry funkcji, które wydłużają odstęp AV w celu zmniejszenia stymulacji komorowej. Z powodu różnic w technologii urządzeń, do badania zostali włączeni tylko pacjenci z rozrusznikami producentów Medtronic™ oraz Vitatron™.

9.2.3 Analiza statystyczna

Analiza obejmowała statystyki opisowe oraz sprawdzenie normalności rozkładów. Test dokładny Fishera został użyty do porównania grup oraz opisanie ilorazów szans (aby zapewnić spójność, porównywalność i najwyższą dokładność wyników, test dokładny Fishera został zastosowany we wszystkich porównaniach). Różnice w zastosowanych parametrach stymulacji i schorzeniach kardiologicznych oceniano za pomocą testu U Manna-Whitneya.

Wykresy Q-Q były używane do sprawdzenia normalności rozkładów wskaźników ADL i USR w zależności od wieku i diagnozy. Ponieważ dane spełniały założenia testów parametrycznych, zastosowano testy t-Studenta. Dodatkowo, dopasowano model regresji logistycznej w celu zbadania wpływu poszczególnych czynników na aktywność funkcji rate response (tryb stymulacji DDDR), korygując o wiek i płeć. Istotność statystyczną ustalono na poziomie $P < 0,05$, korzystając z wersji R 4.0.3.

9.2.4 Wyniki

Grupa badana składała się z 200 pacjentów (101 mężczyzn, 50,5%), o średnim wieku 76 lat. W naszym badaniu najczęstszym wskazaniem do wszczęcia stymulatora serca był zespół chorego węzła zatokowego (SSS). Ponadto, u pacjentów z SSS, funkcja rate response była aktywowana najczęściej (w 72,5% przypadków; $p < 0,001$).

Tabela 2. Współczynniki dopasowanego modelu regresji logistycznej badającego wpływ poszczególnych ekspozycji, skorygowanych o wiek i płeć, na aktywność trybu stymulacji DDDR.

Ekspozycja	nobs	Aktywność funkcji rate response (tryb stymulacji DDDR)		
		OR	95% CI	p
Częstość podstawowa stymulacji [bpm]	200	1.06	1.00 – 1.12	0.055
Maksymalna częstość przewodzenia [bpm]	200	0.96	0.92 – 0.99	0.015
Odsetek stymulacji przedsionkowej [%]	199	1.03	1.02 – 1.04	< 0.001
Odsetek stymulacji komorowej [%]	100	1.00	0.99 – 1.01	0.767
Stan po zawale mięśnia sercowego	200	1.66	0.74 – 3.95	0.229
Nadciśnienie tętnicze	200	1.24	0.59 – 2.60	0.566
Niewydolność serca	200	1.04	0.58 – 1.85	0.895
Wady zastawkowe	200	0.73	0.41 – 1.29	0.280

Wskazania do implantacji stymulatora				
Blok przedsionkowo-komorowy II°	177	0.27	0.13 – 0.57	0.001
Blok przedsionkowo-komorowy III°	177	0.54	0.23 – 1.22	0.141
Zespół chorego węzła zatokowego	177	3.93	2.03 – 7.87	< 0.001
Inne	177	1.25	0.31 – 6.21	0.758

Wyjaśnienia skrótów: n_{obs} – liczba obserwacji; *OR* – iloraz szans; *95% CI* – 95% przedział ufności; *p* – wartość *p* dla testu Wald'a.

Zespół chorego węzła zatokowego ($OR = 3,93$, $p < 0,001$) oraz wyższy odsetek stymulacji przedsionkowej ($OR = 1,03$, $p < 0,001$) są silnie związane z aktywacją funkcji rate response, podczas gdy blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia zmniejsza prawdopodobieństwo tej aktywacji ($OR = 0,27$, $p = 0,001$).

W analizowanej grupie znaczna część pacjentów stosowała leki, które mogą negatywnie wpływać na odpowiedź chronotropową (beta-blokery: 170 pacjentów, 85%; amiodaron: 7 pacjentów, 3,5%; propafenon: 22 pacjentów, 11%). Jednak odsetek pacjentów stosujących wspomniane leki jest podobny wśród pacjentów z aktywowaną funkcją rate response (99 z 115, 86%) i tych, u których funkcja rate response była nieaktywna (72 z 85, 85%).

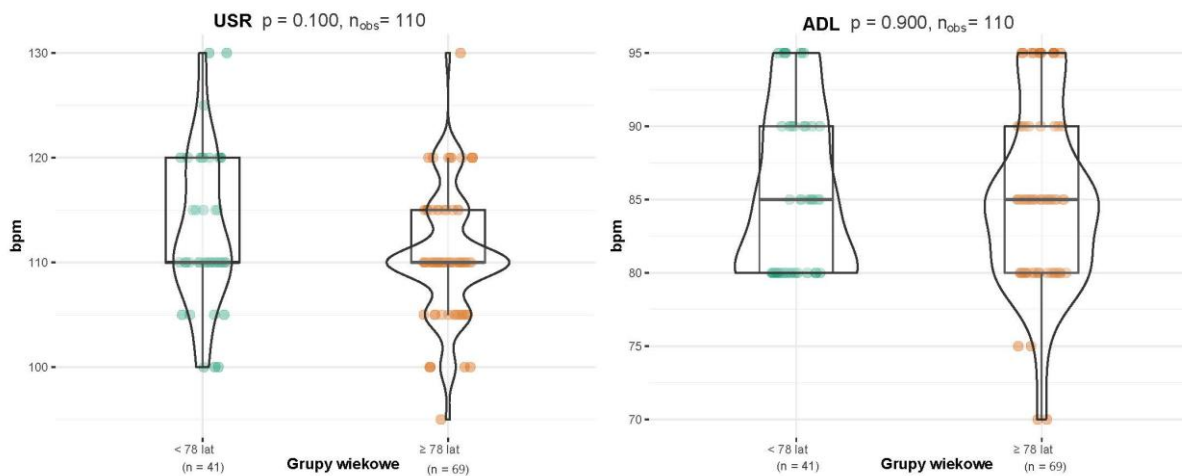
W grupach wiekowych pacjentów w przedziale 50-100 lat zaobserwowano te same najczęściej ustawiane wartości ADL i USR, mimo że podstawowa formuła dla maksymalnej częstości serca (HRmax) - używana jako punkt odniesienia do dostosowywania ćwiczeń w rehabilitacji i oceny sprawności fizycznej pacjentów - jest proporcjonalnie obliczana na podstawie wieku. Aby zweryfikować uzyskane wyniki, przeprowadzono analizę regresji logistycznej. Model zbadał wpływ poszczególnych czynników na aktywność funkcji rate response, a jego wyniki potwierdziły wcześniej opisane obserwacje.

Zaobserwowano istotną różnicę w odsetku pacjentów z aktywowaną funkcją rate response w grupie wiekowej powyżej 80. roku życia, w porównaniu do całej grupy (66%; $p = 0,01$). Zauważono również statystycznie istotną różnicę w parametrze UTR, gdzie ustawienie 125 bpm było dominujące w grupie osób powyżej 80. roku życia ($p = 0,048$), a 130 bpm w pozostałych grupach.

W grupie pacjentów powyżej 80. roku życia zauważono tendencję do utrzymywania wysokiego stosunku ADL i USR w odniesieniu do wieku. Średni stosunek USR do limitu HR w grupie 80+ wynosił 83% ($P = 0,0350$).

W całej grupie badanej mediana odpowiedzi ADL wynosiła 2 (min. 1, max. 4), a mediana odpowiedzi wysiłkowej wynosiła 3 (min. 1, max. 4). Próg czułości sensora

aktywności (activity threshold) ustawiono na niski w 3 przypadkach, średni/niski w 106 przypadkach, średni/wysoki w 5 przypadkach, a wysoki w 1 przypadku.



Wykres 1. Rozkłady USR i ADL [bpm] stratyfikowane według grup wiekowych (na podstawie mediany próby), z podanymi różnicami między grupami.

Rysunek przedstawia wykres typu violin-box: kształt skrzyni ilustruje rozkład gęstości wzdłuż osi Y, natomiast pudełko wizualizuje miary tendencji centralnej (mediana) i rozproszenia (IQR). Poszczególne punkty reprezentują wartości z indywidualnych obserwacji. Wartości P w górnym wierszu ($P = 0,10$ dla USR; $P = 0,90$ dla ADL) wskazują, że nie ma istotnych statystycznie różnic w USR i ADL między grupami wiekowymi.

Mediana ustawienia punktu ADL (ADL setpoint) determinująca wzrost częstotliwości stymulacji z wartości podstawowej do wartości ADL wynosiła 14 (9, 19), natomiast mediana ustawienia punktu USR (USR setpoint) determinująca wzrost częstotliwości stymulacji z wartości ADL do wartości USR wynosiła 31,5 (21, 41). Punkty ustawienia ADL/USR były automatycznie dostosowywane, z parametrem „Optymalizacja” ustawionym na „Aktywne” dla wszystkich pacjentów.

W grupie badanej znalazło się 15 pacjentów po skorygowanych operacyjnie wadach zastawkowych. Pacjenci po korekcji wad zastawkowych mieli ustawione nieco wyższe wartości UTR, USR i ADL.

W analizie dotyczącej wskazań do implantacji stymulatora, funkcje RedVP były najczęściej aktywne u pacjentów z SSS (61%). W niektórych przypadkach SSS, gdzie funkcja RedVP nie była aktywna, przyczyną był brak możliwości zastosowania tych ustawień z powodu ograniczeń technologicznych urządzenia. Spośród 80 pacjentów z wszczepionym rozrusznikiem serca z powodu SSS, 62 miało stymulację $>50\%$, a niektórzy z nich mieli również blok przewodzenia, który rozwijał się w kolejnych latach po wszczepieniu rozrusznika.

UTR $>130/\text{min}$ występuje rzadko, co może utrudniać odtworzenie fizjologicznych zakresów pracy serca odpowiednich do wysiłku u pacjentów z blokiem przewodzenia, zwłaszcza u młodszych pacjentów. Najczęściej programowane wartości USR poniżej 110 bpm mogą również być niewystarczające dla pacjentów, którzy utrzymują aktywność fizyczną.

Wartość podstawowa stymulacji 60/min jest najpowszechniej używana u pacjentów we wszystkich analizowanych podgrupach. Dane w tej analizie były zbierane w 2022 roku- według najnowszych danych, spersonalizowany wybór podstawowej wartości stymulacji u pacjentów z niewydolnością serca zmniejszył objawy niewydolności serca i zmniejszył ryzyko epizodów wysokiej częstotliwości w przedsionkach. [10]

Wcześniejsze badania, wraz z naszymi wynikami, sugerują potrzebę stosowania spersonalizowanych ustawień stymulacji w praktyce codziennej.

9.2.5 Ograniczenia badania

Dane dotyczące analizowanych parametrów zostały uzyskane z dwóch ośrodków referencyjnych, w których strategie zespołów mogą się różnić i wpływać na wyniki. Ze względu na retrospektywny charakter badania, trudno jest wskazać kliniczne implikacje na podstawie tych wyników. Analiza parametrów funkcjonowania stymulatorów jednego producenta może nie być porównywalna do parametrów stymulacji stosowanych u innych producentów. Należy uwzględnić nakładanie się diagnoz przy analizowaniu wyników pacjentów w podgrupach.

9.3 Badanie prospektywne

9.3.1 Punkty końcowe

Pierwszorzędowe punkty końcowe badania to:

- zmiana w pokonanym dystansie podczas testu 6-minutowego marszu;
- zmiana w osiągniętym maksymalnym równoważniku metabolicznym wysiłku podczas elektrokardiograficznego testu wysiłkowego na bieżni;
- zmiana w jakości życia oceniana za pomocą Kwestionariusza SF-36.

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały:

- zmiany w ocenie stopnia zmęczenia po wykonanym teście 6MWT (skala Borg'a);
- zmiany w czasie trwania fazy wysiłku w teście wysiłkowym na bieżni;
- zmiany w osiągniętym równoważniku metabolicznym (MET-min/tydzień) codziennych aktywności na podstawie wyników Międzynarodowego Kwestionariusza Aktywności Fizycznej (IPAQ);
- zmiany w odsetku stymulacji przedsionkowej i komorowej po zmianie parametrów stymulacji;
- zmiana ilości szybkich rytmów przedsionkowych (AHRE) oraz komorowych (VHR) zarejestrowanych przez stymulator w czasie obserwacji po każdej zmianie parametrów.

9.3.2 Materiały i metody

Rodzaj badania: badanie interwencyjne z randomizacją (losowo dobierana kolejność zestawu parametrów stymulacji podczas kolejnych wizyt kontrolnych).

Zdefiniowana grupa badawcza- kryteria włączenia i wyłączenia opisane poniżej. Bez grupy kontrolnej- badanie typu cross-over.

Kryteria włączenia:

- Pacjenci w wieku powyżej 18 roku życia;
- Implantowany przezżylny dwujamowy stymulator serca;
- Co najmniej 50% stymulacji przedsionka.

Kryteria wykluczenia:

- Utrwalone migotanie przedsionków;
- Korzystanie z trybu stymulacji innego niż DDD z jakichkolwiek przyczyn;
- Implantowany kardiowerter-defibrylator lub układ resynchronizujący;
- Zaawansowana lub zaostrzona niewydolność serca;
- Przeciwwskazania do wykonania elektrokardiograficznej próby wysiłkowej: świeży zawał serca, niestabilna choroba wieńcowa, objawowe zaburzenia rytmu serca, objawowe zwężenie zastawki aortalnej, świeży zator tętnicy płucnej lub zawał płuca, ostre zapalenie osierdzia lub mięśnia sercowego lub ostre rozwarstwienie aorty;
- Niepełnosprawność ruchowa ograniczająca możliwość wykonania testu wysiłkowego lub testu 6-minutowego marszu.

Liczebność grupy badawczej: Wykonano testy statystyczne za pomocą programu R w wersji 4.0.3. Założenia: różnica 53 m dystansu w teście 6-minutowego marszu; 0,63 MET w próbie wysiłkowej. Sprawdzone liczebność próby testem t-Studenta osiągając wynik $n=100$ przy założeniu standardowego współczynnika istotności 5% i standardowej mocy testu 80% dla testu 6-minutowego marszu, $n=33$ dla próby wysiłkowej na bieżni.

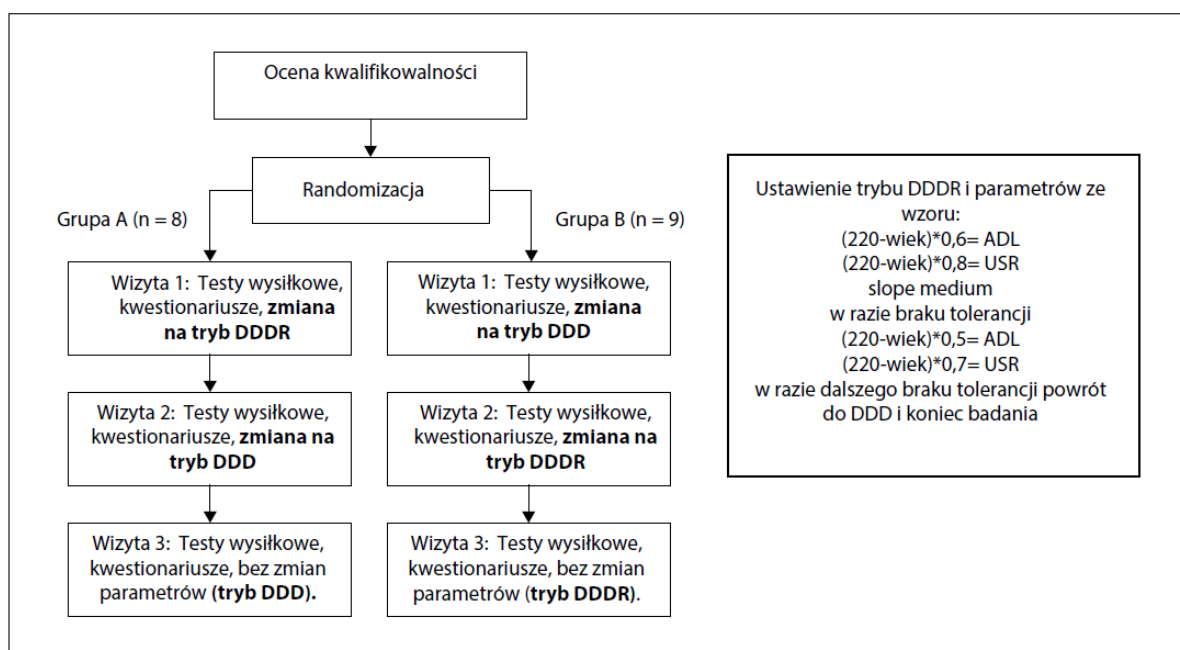
Informacje na temat warunków ubezpieczenia

Badanie zostało objęte ubezpieczeniem w Towarzystwie Ubezpieczeniowym WIENER S. A. na mocy umowy zawartej przez Warszawski Uniwersytet Medyczny, za pośrednictwem brokera ubezpieczeniowego Supra Brokers S.A. z obowiązującą sumą gwarancyjną 100 000 euro.

Uwaga- w toku przygotowań do badania (po publikacji Artykułu nr 4) musiały nastąpić zmiany w protokole. Zmianie uległ czas trwania obserwacji między wizytami i zmianą parametrów stymulacji- z 3 miesięcy na 7-14 dni. Ponadto poddano weryfikacji założenia badania i ponownie obliczono minimalną liczebność grupy, niezbędną do osiągnięcia istotnej statystycznie różnicy w wynikach badań. Zmniejszono docelową liczbę uczestników w rekrutacji. Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej na zmiany w protokole. O zmianie w protokole poinformowano również firmę z którą zawarto umowę na ubezpieczenie OC eksperymentu medycznego.

9.3.3 Przebieg badania

Podczas każdej z wizyt pacjenci zostali poddani następującym testom: 6MWT, IPAQ, kwestionariuszowi SF-36, elektrokardiograficznemu testowi wysiłkowemu na bieżni oraz kontroli stymulatora. Wszystkie testy zostały wykonane trzykrotnie dla każdego pacjenta, z przerwą od 7 do 14 dni między wizytami w badaniu. Pierwszy test wykonano przy zastanych parametrach stymulacji (zgodnych ze stanem w dniu na włączenia do badania- DDD lub DDDR), a następnie, w zależności od losowo wybranej grupy, drugi i trzeci test przeprowadzono z trybem DDD i trybem DDDR na ustawieniach zgodnych z protokołem, z uwzględnieniem tętna maksymalnego przewidzianego dla wieku. Zestaw parametrów funkcji rate response był następujący: wartość URSL obliczana za pomocą wzoru $(220 - \text{wiek pacjenta}) \times 0,8$ oraz wartość ADL obliczana za pomocą wzoru $(220 - \text{wiek pacjenta}) \times 0,6$. Nachylenie ustawiono na poziomie „średnim” u każdego pacjenta.



Wykres 2. Schemat blokowy przedstawiający ścieżkę modyfikacji parametrów stymulacji na przestrzeni udziału w badaniu.

Zebrano dane dotyczące obecności i stopnia nasilenia choroby wieńcowej, nadciśnienia, niewydolności serca, chorób zastawek, wskazań do wszczęcia stymulatora, odsetków stymulacji oraz ilości epizodów arytmii zapisanych w pamięci stymulatora.

Aby zwiększyć homogeniczność wyników, do badania włączono pacjentów z urządzeniami, których adaptacja częstotliwości rytmu oparta jest o czujnik w postaci akcelerometru. Ze względu na różnice technologiczne między firmami, badanie przeprowadzono tylko na stymulatorach Medtronic™ i Vitatron™.

9.3.4 Analiza statystyczna

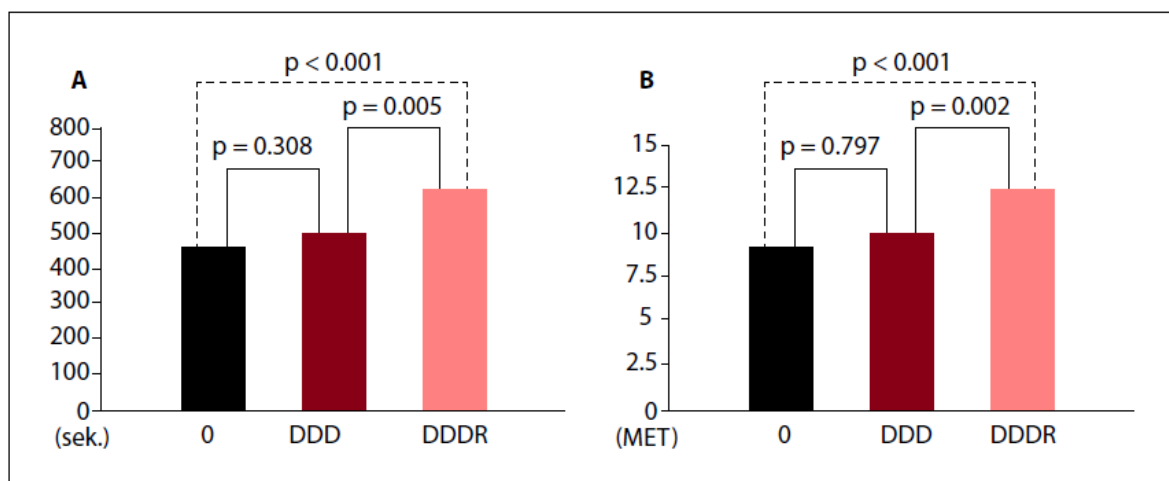
W badaniu zastosowano randomizację blokową, stratyfikowaną według zmiennych zakłócających - płci, wieku (w 10-letnich przedziałach) oraz liczby uczestników już przypisanych do każdej grupy - aby utrzymać podobną liczbę uczestników w każdej z grup.

Randomizację przeprowadzono przy użyciu programu R w wersji 4.0.3, a analiza statystyczna wyników została przeprowadzona przy użyciu systemu SAS. Dane ciągłe przedstawiano jako średnie arytmetyczne i odchylenie standardowe lub jako mediany. Rozkład danych oceniano pod kątem normalności przy użyciu testu Shapiro-Wilka. Porównanie danych ciągłych między grupami oparto na teście t-Studenta (dla prób powiązanych) lub teście Wilcozona, w zależności od normalności rozkładu. Dane porządkowe oceniano przy użyciu testu McNemara.

9.3.5 Wyniki

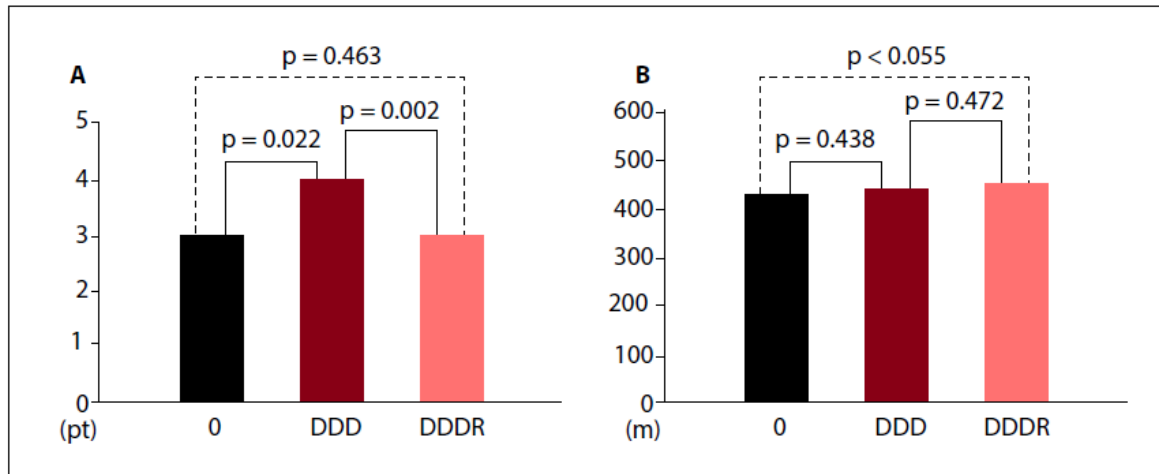
Do badania włączono 17 pacjentów. Na początku badania średni odsetek stymulacji przedsionkowej wynosił 67%, a średni odsetek stymulacji komorowej wynosił 54%. Średni wiek uczestników wynosił 70 lat.

Testy wysiłkowe z przeprowadzone przy trzech różnych ustawieniach parametrów stymulacji wykazały statystycznie istotną różnicę w wydolności wysiłkowej, wyrażonej jako jednostki MET osiągnięte podczas testu wysiłkowego na bieżni. W trybie DDD pacjenci osiągnęli średnio 9,5 (3,4) MET, podczas gdy w trybie DDDR z ustawieniami wartości maksymalnych stymulacji proporcjonalnie do wieku osiągnęli 11,6 (3,1) MET ($p = 0,002$). Dodatkowo zaobserwowano poprawę w czasie trwania fazy wysiłkowej testu na bieżni. W trybie DDD średni czas wysiłku wynosił 8,25 (4,1) minuty, natomiast w trybie DDDR z ustawieniami według protokołu badania wynosił 10,3 (3,9) minuty ($p = 0,005$).



Wykres 3. Wyniki elektrokardiograficznej próby wysiłkowej na bieżni; średni czas trwania fazy wysiłkowej testu (wykres słupkowy A) oraz średni osiągnięty MET (wykres słupkowy B), zmierzone na początku badania (przed modyfikacją ustawień) oraz podczas trybów stymulacji DDD i DDDR z ustawieniami według projektu badania.

Porównanie dystansu pokonanego podczas testu 6MWT nie wykazało statystycznie istotnej różnicy w pokonanej odległości. W trybie DDD średnia odległość wynosiła 443 (98) metrów, a w trybie DDDR wynosiła 455 (63) metrów ($p = 0,472$). Jednakże zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie odczuwanego zmęczenia ocenianego według skali Borga podczas testów przeprowadzanych w trybie DDDR [3 (0) vs. 4 (1), $p = 0,002$].



Wykres 4. Wyniki testu 6-minutowego marszu: średni wysiłek po teście w skali Borga (wykres słupkowy A) oraz średni pokonany dystans (wykres słupkowy B), zmierzone na początku badania (przed modyfikacją ustawień) oraz podczas trybów stymulacji DDD i DDDR z ustawieniami według projektu badania.

Oprócz testów wysiłkowych porównano wyniki badań kwestionariuszowych. W ocenie jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 stwierdzono statystycznie istotną, ale niewielką różnicę na korzyść trybu DDDR (94 vs. 88 punktów, $p = 0,046$). W wynikach kwestionariusza IPAQ zanotowano różnicę w raportowanym obciążeniu metabolicznym w codziennych aktywnościach [4646 (3371) MET-min/tydzień vs. 5914 (4197) MET-min/tydzień]. Jednakże różnica ta nie była statystycznie istotna ($p = 0,144$).

Ponadto oceniono konsekwencje zmiany ustawień funkcji rate response na odsetek stymulacji oraz liczbę epizodów szybkich rytmów przedsionkowych oraz komorowych zarejestrowanych przez stymulator. W tych pomiarach jedyną statystycznie istotną obserwacją było zwiększenie procentu stymulacji przedsionka po zmianie ustawień z trybu DDD na DDDR (średnio 56,5 vs. 67,9, $p = 0,028$). Nie zaobserwowano istotnej zmiany w odsetkach stymulacji komorowej po zmianie parametrów (średnio 79,7 vs. 77,6, $p = 0,531$).

Porównanie liczby epizodów AHRE i VHR zarejestrowanych nie przyniosło istotnych wyników - takie epizody nie wystąpiły u zdecydowanej większości pacjentów w okresie obserwacji, niezależnie od trybu stymulacji.

Tabela 3. Wyniki testów wysiłkowych i kwestionariuszowych w trybach stymulacji DDD i DDDR

	Przed	DDD			DDDR			DDDR-DDD	
		Po	Po-przed	p	Po	Po-przed	p	Delta	p
IPAQ- Wskaźnik MET-minut na tydzień	5204 ± 2330	4646 ± 3371	-558 ± 3067	0,478	5914 ± 4197	710 ± 3985	0,487	1268 ± 3290	0,144
Ocena jakości życia SF-36 punktacja całkowita	82 [76 – 94]	88 [84 – 94]	2,0 [0,0 – 6,0]	0,025	94 [89 – 97]	6,0 [0,0 – 12,0]	0,007	2,0 [(-1,0) - 8,0]	0,046
Ocena jakości życia SF-36 ogólna punktacja fizyczna	42,5 [33 - 47]	42,5 [40 - 47]	1,0 [(-2,0) – 4,0]	0,424	45,5 [38 – 48]	-0,5 [(-3,5) - 4,5]	0,669	0,0 [(-2,5) - 4,5]	0,662
Ocena jakości życia SF-36 ogólna punktacja psychiczna	48 [37,5 - 51,5]	48 [40 - 52]	1,5 [(-1,5) – 6,0]	0,283	49,5 [47,0 – 53,5]	4,0 [(-1,5) – 10,0]	0,020	2,0 [0 - 5,5]	0,009
6MWT- Dystans	430 ± 66	443 ± 98	13 ± 62,7	0,438	455 ± 63	25 ± 47,5	0,055	12 ± 66,1	0,472
6MWT- Zmęczenie	3,0 [2,5 – 3,5]	4,0 [3,0 – 4,5]	1,0 [0 – 2]	0,022	3,0 [2 – 4]	0 [(-1,0) – 0]	0,463	-1,0 [(-1,5) – (-1)]	0,002
ExT- MET	9,4 ± 3,4	9,5 ± 3,4	0,1 ± 1,9	0,797	11,6 ± 3,1	2,2 ± 1,9	<0,00 1	2,1 ± 2,3	0,002
ExT- Czas wysiłku	463 ± 236	495 ± 246	32 ± 121	0,308	620 ± 234	158 ± 110	<0,00 1	126 ± 152	0,005

Pogrubione wartości liczbowe oznaczają wyniki statystycznie istotne; 6MTW - test 6-minutowego marszu; IPAQ - Międzynarodowy Kwestionariusz Aktywności Fizycznej; SF-36 - 36-punktowy Kwestionariusz oceny jakości życia (Short Form Survey), ExT - elektrokardiograficzna próba wysiłkowa na bieżni.

9.3.6 Ograniczenia badania

Przy interpretacji wyników tego badania należy uwzględnić jego ograniczenia. W badaniu wzięło udział 17 uczestników. Grupa ta była wystarczająco liczna, aby różnice w wynikach obserwacji były istotne statystycznie. Niemniej jednak, przy tej liczbie uczestników, niemożliwe jest dokładne określenie, którzy pacjenci czerpią największe korzyści z stymulacji DDDR, biorąc pod uwagę wskazania do implantacji i inne choroby współistniejące. Okres obserwacji dla każdego etapu wynosił 7-14 dni, co mogło potencjalnie wpłynąć na wyniki, szczególnie w badaniach kwestionariuszowych oceniających jakość życia i poziom aktywności codziennej. Dodatkowo, krótki okres obserwacji mógł uniemożliwić zaobserwowanie potencjalnych długoterminowych efektów (szczególnie w ocenie występowania arytmii).

Na wyniki testów wysiłkowych mogły wpłynąć potencjalne czynniki zakłócające, takie jak złe samopoczucie w dniu wizyt kontrolnych, warunki atmosferyczne, nastrój/motywacja i inne problemy zdrowotne. Badanie obejmowało analizę funkcjonowania pacjentów ze stymulatorem wyprodukowanym przez jednego, wybranego (ze względu na powszechność tych urządzeń) producenta. W związku z tym proponowane zmiany ustawień mogą nie być możliwe do zastosowania w przypadku urządzeń innych producentów, lub mogą wykazywać inny wpływ na wydolność fizyczną. Oceniono tylko jeden schemat doboru ustawień funkcji adaptacji częstotliwość rytmu; różne ustawienia mogą wpływać na pacjenta w sposób inny niż opisano w tych wynikach.

10. Wnioski

Funkcja adaptacji częstotliwości stymulacji jest szczególnie ważna dla pacjentów z niewydolnością chronotropową. Istnieje wiele technologii czujników używanych w stymulatorach — np. akcelerometry, czujniki wentylacji minutowej, sensory bazujące na analizie odstępu QT, oraz systemy zamkniętej pętli (CLS). Każde z rozwiązań ma swoje ograniczenia i zalety. Systemy CLS (closed-loop stimulation), które bazują na monitorowaniu zmian kurczliwości serca, są najbardziej fizjologiczne i oprócz swojej głównej funkcji skutecznie zapobiegają omdleniom wazowagalnym. Żaden z sensorów nie jest idealny, przez co czasem stosuje się połączenia dwóch sensorów (np. akcelerometr i czujnik wentylacji minutowej), aby poprawić adaptację częstości stymulacji do aktualnych potrzeb, korygując potencjalne efekty fałszywego wzbudzenia czujników.

W zakresie codziennej praktyki klinicznej wiele decyzji dotyczących trybu stymulacji opiera się na nieaktualnych zasadach i ograniczonych dowodach naukowych, często klasy C, co oznacza, że są one oparte na przekonaniach i doświadczeniu klinicznym.

Parametry funkcji rate response w codziennej praktyce rzadko są dostosowywane do wieku, mimo że maksymalne tętno - używane jako punkt odniesienia do dostosowywania ćwiczeń w rehabilitacji kardiologicznej i oceny sprawności fizycznej pacjentów - jest najczęściej proporcjonalnie obliczane na podstawie wieku.

Jak oceniono w prospektywnym, randomizowanym badaniu krzyżowym, funkcja adaptacji częstotliwości stymulacji z ustawieniami wartości maksymalnych w oparciu o limit tętna przewidziany dla wieku umożliwi poprawę tolerancji wysiłku u pacjentów z dwujamowym stymulatorem serca. U pacjentów z ograniczoną tolerancją wysiłku lub przy dominacji rytmu ze stymulatora, parametry związane z funkcją adaptacji częstotliwości stymulacji powinny być dobierane w sposób bardziej szczegółowy i spersonalizowany, z uwzględnieniem wieku pacjenta, chorób współistniejących, stylu życia oraz indywidualnych potrzeb.

11. Podsumowanie

W niniejszym cyklu artykułów poświęconych stymulacji serca, w szczególności w zakresie parametrów dopasowujących częstość stymulacji do wysiłku, postawiono szczególnie nacisk na praktyczny wymiar prac i wyników. Mimo, że funkcja rate response jest stosowana od dekad, doświadczenia wynikające z licznych dylematów praktycznych, szczegółowa analiza dostępnej literatury oraz wymiana poglądów w środowisku wskazywała na wyraźną potrzebę przeprowadzenia badań spełniających kryteria evidence-based medicine w tym zakresie. Praca ta jest odpowiedzią na zauważone potrzeby, a wdrożenie jej wyników w sposób bezpośredni może przełożyć się na poprawę jakości opieki nad pacjentami z kardiologicznymi urządzeniami wszczepialnymi.

Praca podkreśla konieczność przeprowadzenia dalszych badań w celu lepszego zrozumienia skuteczności różnych trybów stymulacji u różnych grup pacjentów oraz w celu stworzenia możliwości opracowania bardziej precyzyjnych wytycznych dotyczących ustawień stymulacji, w oparciu o dowody naukowe. Niezbędna jest również rewizja obecnych praktyk w zakresie stałej stymulacji serca oraz popularyzacja i zachęta do podejmowania decyzji terapeutycznych (w tym doboru ustawień stymulacji) w oparciu o aktualne dowody z badań naukowych i z uwzględnieniem indywidualnych potrzeb pacjenta.

Dodatkowymi korzyściami płynącymi z realizacji projektu była współpraca interdyscyplinarna zespołów medycznych sprawujących opiekę nad pacjentami z urządzeniami wszczepialnymi- lekarzy kardiologów, elektroradiologów, fizjoterapeutów, pielęgniarek, współpraca międzynarodowa, wymiana doświadczeń między ekspertami oraz popularyzacja korzystania z dowodów płynących z badań klinicznych w podejmowaniu codziennych decyzji w praktyce pracy z pacjentami z urządzeniami wszczepialnymi, co w efekcie ma szansę wpłynąć na poprawę jakości opieki zdrowotnej tej grupy pacjentów.

12. Spis piśmiennictwa

1. Świątecka G., Historia elektrostymulacji w Polsce., *Folia Cardiologica Excerpta* 2013, 8, supl. C, 1–5
2. Nagatomo T, Abe H, Kikuchi K, et al. New onset of pacemaker dependency after permanent pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004 Apr;27(4):475-9.
3. Shaber JD, Fisher JD, Ramachandra I et al. Rate responsive pacemakers: a rapid assessment protocol. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008 Feb;31(2):192-7.
4. Gierula J, Paton MF, Lowry JE, et al. Rate-Response Programming Tailored to the Force-Frequency Relationship Improves Exercise Tolerance in Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2018 Feb;6(2):105-113.
5. Dell'Orto S, Valli P, Greco EM. Sensors for rate responsive pacing. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2004 Jul 1;4(3):137-45.
6. Mulpuru SK, Madhavan M, McLeod CJ, et al. Cardiac Pacemakers: Function, Troubleshooting, and Management: Part 1 of a 2-Part Series. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jan 17;69(2):189-210.
7. Lamas GA, Knight JD, Sweeney MO et al. Impact of rate-modulated pacing on quality of life and exercise capacity--evidence from the Advanced Elements of Pacing Randomized Controlled Trial (ADEPT). *Heart Rhythm.* 2007 Sep;4(9):1125-32.
8. European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace.* 2013 Aug;15(8):1070-118. doi: 10.1093/europace/eut206. Epub 2013 Jun 24. PMID: 23801827.
9. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 2022 Jan 4;24(1):71-164. doi: 10.1093/europace/euab232. Erratum in: *Europace.* 2022 Apr 5;24(4):699. doi: 10.1093/europace/euac023.
10. Infeld M, Wahlberg K, Cicero J, et al. Effect of Personalized Accelerated Pacing on Quality of Life, Physical Activity, and Atrial Fibrillation in Patients With Preclinical and Overt Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The myPACE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2023 Mar 1;8(3):213-221. doi: 10.1001/jamacardio.2022.5320.

13. Spis wykresów

Wykres 1. Rozkłady USB i ADL [bpm] stratyfikowane według grup wiekowych (na podstawie mediany próby), z podanymi różnicami między grupami.	21
Wykres 2. Schemat blokowy przedstawiający ścieżkę modyfikacji parametrów stymulacji na przestrzeni udziału w badaniu.	24
Wykres 3. Wyniki elektrokardiograficznej próby wysiłkowej na bieżni; średni czas trwania fazy wysiłkowej testu (wykres słupkowy A) oraz średni osiągnięty MET (wykres słupkowy B), zmierzone na początku badania (przed modyfikacją ustawień) oraz podczas trybów stymulacji DDD i DDDR z ustawieniami według projektu badania.	25
Wykres 4. Wyniki testu 6-minutowego marszu: średni wysiłek po teście w skali Borga (wykres słupkowy A) oraz średni pokonany dystans (wykres słupkowy B), zmierzone na początku badania (przed modyfikacją ustawień) oraz podczas trybów stymulacji DDD i DDDR z ustawieniami według projektu badania.	26

14. Spis tabel

Tabela 1. Dostępne rozwiązania technologiczne związane z funkcją adaptacji częstotliwości stymulacji wraz z charakterystyką.	16
Tabela 2. Współczynniki dopasowanego modelu regresji logistycznej badającego wpływ poszczególnych ekspozycji, skorygowanych o wiek i płeć, na aktywność trybu stymulacji DDDR....	19
Tabela 3. Wyniki testów wysiłkowych i kwestionariuszowych w trybach stymulacji DDD i DDDR .	27

15. Kopie artykułów stanowiących pracę doktorską

15.1 Artykuł 1 - Rate-Responsive Cardiac Pacing: Technological Solutions and Their Applications



Review

Rate-Responsive Cardiac Pacing: Technological Solutions and Their Applications

Ewa Świerżyńska^{1,2,*}, Artur Oręziak¹, Renata Głowczyńska², Antonio Rossillo³, Marcin Grabowski², Łukasz Szumowski¹, Francesco Caprioglio³ and Maciej Sterliński¹

¹ Department of Arrhythmia, The Cardinal Stefan Wyszyński National Institute of Cardiology, 04-628 Warsaw, Poland

² 1st Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland

³ Department of Cardiology, San Bortolo Hospital, 36100 Vicenza, Italy

* Correspondence: eswierzynska@ikard.pl

Abstract: Modern cardiac pacemakers are equipped with a function that allows the heart rate to adapt to the current needs of the patient in situations of increased demand related to exercise and stress ("rate-response" function). This function may be based on a variety of mechanisms, such as a built-in accelerometer responding to increased chest movement or algorithms sensing metabolic demand for oxygen, analysis of intrathoracic impedance, and analysis of the heart rhythm (Q-T interval). The latest technologies in the field of rate-response functionality relate to the use of an accelerometer in leadless endocavitary pacemakers; in these devices, the accelerometer enables mapping of the mechanical wave of the heart's work cycle, enabling the pacemaker to correctly sense native impulses and stimulate the ventricles in synchrony with the cycles of atria and heart valves. Another modern system for synchronizing pacing rate with the patient's real-time needs requires a closed-loop system that continuously monitors changes in the dynamics of heart contractions. This article discusses the technical details of various solutions for detecting and responding to situations related to increased oxygen demand (e.g., exercise or stress) in implantable pacemakers, and reviews the results of clinical trials regarding the use of these algorithms.

Keywords: cardiac pacemakers; rate response; chronotropic incompetence; physical exercise; physical capacity



Citation: Świerżyńska, E.; Oręziak, A.; Głowczyńska, R.; Rossillo, A.; Grabowski, M.; Szumowski, Ł.; Caprioglio, F.; Sterliński, M. Rate-Responsive Cardiac Pacing: Technological Solutions and Their Applications. *Sensors* **2023**, *23*, 1427. <https://doi.org/10.3390/s23031427>

Academic Editors: Riccardo Pernice, Raquel Bailón and Massimo W. Rivolta

Received: 30 November 2022

Revised: 18 January 2023

Accepted: 20 January 2023

Published: 27 January 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Chronotropic incompetence (CI) refers to a heart's inability to adapt (increase to reach 85% of the maximum age-predicted heart rate) its rate to improve cardiac output to meet metabolic demands during exercise and stress. In this disorder, an inadequate heart rate is generated relative to the needs of the organism, resulting in an insufficient blood supply, fatigue, shortness of breath, limited ability to exercise, and a reduced quality of life [1]. CI is an independent predictor of major adverse cardiovascular events and overall mortality [2]. The disorder is often associated with other dysfunctions of the cardiovascular system, including heart failure [3,4]. Implanted pacemakers have been successfully used to treat some of these dysfunctions [5]. Modern pacemakers are equipped with a number of functions and algorithms that adjust the basal rate of pacing to situations associated with increased demands of the body—this requires sensors for accelerometer-based measurements; measurements of minute ventilation; measurements of myocardial contractility; and the analysis of myocardial, transthoracic, and transvalvular impedances [6]. Some of these functions are based on processing or mapping an electrocardiography (ECG) signal, including analysis of the QT interval or processing of the vibration associated with valve closure into the mapping of the atrioventricular interval in ventricular pacing triggered by atrial sensed beats (VDD mode) with the use of a leadless pacemaker.

2. Chronotropic Incompetence

The sympathetic branch of the autonomic nervous system is responsible for accelerating the heart rate according to the current body state, among other functions. The primary neurotransmitter released by the sympathetic nervous system is norepinephrine. The autonomic system innervates the heart through the jugular ganglia and the cardiac plexus—the body's natural pacemakers. The heart rate reflects the balance between the sympathetic and parasympathetic parts of the autonomic nervous system [7]. The sinoatrial node is responsible for generating and regulating the heart rate. In a healthy person, the sinoatrial node generates impulses that are then conducted through the fibers of the conduction system to the atrial musculature and to the atrioventricular node and the His–Purkinje system, ultimately causing excitation of the muscles of the right and left ventricles of the heart. Dysfunctions of the cardiac conduction system can lead to the development of numerous disorders of heart function, including heart failure. Some of these dysfunctions, such as atrioventricular conduction blocks (2nd and 3rd degree or complete block) and diseases of the sinus node (tachycardia–bradycardia syndrome, sinus bradycardia, sinus arrest, no acceleration of sinus rhythm from effort, vasovagal syndromes, and others), can be treated with the use of implantable cardiac devices—pacemakers.

The most commonly used definition of chronotropic failure is an inability to reach 85% of the maximum heart rate limit for one's age during maximal exertion; however, it also encompasses delayed achievement of heart rate appropriate to the exercise intensity, inadequate variation in heart rate during exercise, or inadequate dynamics in returning to resting heart rate after exercise [3]. Disorders of automatism and conduction are characterized by the fact that they may come and go as conditions fluctuate, for example occurring with changes in body position or only at a particular heart rate [8]. The causes of CI are not fully understood. According to the available data, one possible cause is a decrease in the density and sensitivity of beta receptors, secondary to an increased sympathetic drive [9]. Undoubtedly, the use of beta-blockers, which are commonly used in patients with cardiac arrhythmias, has a strong influence on chronotropism [10–12]. CI is often observed in obese patients and in patients with type 2 diabetes, trisomy 21, rheumatoid arthritis, end-stage renal disease, kidney transplantation, or COVID-19 [13–20]. In patients with hepatic failure, the altered chronotropic response correlates with the degree of organ failure, making it a valuable criterion in cardiovascular assessment when selecting candidates for liver transplantation [21]. In patients that have undergone Fontan surgery, chronotropic failure correlates with impaired exercise capacity, liver dysfunction, and platelet abnormalities; the heart rate reserve in these patients may be an indicator of organ complications, and it may serve as a precursor for development of bradyarrhythmia and the future need for treatment with an implantable cardiac electronic device [22]. Within the population of pacemaker patients, predictors of CI include coronary artery disease, acquired heart valve disease, and the patient's recorded condition after cardiac surgery. Interestingly, age and gender; left ventricular ejection fraction; time after pacemaker implantation; and the diagnosis of arterial hypertension, cardiomyopathy, or congenital heart defects have not been associated with the presence of CI in previous studies [23]. In terms of pharmacotherapy, the use of digitalis glycosides, beta-blockers, and amiodarone are important predictors of CI. The use of class I and IV antiarrhythmic drugs does not have a significant effect on CI risk [23]. Similar indicators have also been observed in studies of patients with an implanted cardioverter-defibrillator [24].

CI is a common problem in the heart failure patient population. According to the literature, it affects 25–70% of patients with heart failure; the wide range observed for this measure may result from the lack of a unified definition of CI and the use of different methods of assessment [25,26]. It is not clear whether the chronotropic failure is a cause or a consequence of the disturbed response of the organism to exercise in these patients [27]. In a group of patients with stable heart failure, partial improvement of physical capacity and reversal of chronotropic failure was achieved after cardiac rehabilitation using exercise training [28]. Comparing patients with pacemaker-dependent and non-pacemaker-

dependent cardiac insufficiency, chronotropic and physical performance were worse in patients with pacemaker-dependent heart failure, which affected their quality of life and the effectiveness of cardiac rehabilitation. This issue, particularly, should be taken into account when selecting pharmacotherapy (especially beta-blockers; patients with a pacemaker that are also prescribed beta-blockers typically receive a higher average dose) and when making decisions about stimulation parameters influencing the heart rate during exercise [29].

3. Rate Response in Implantable Cardiac Pacemakers

3.1. Principles of Rate-Response Algorithms

A typical implantable cardiac pacemaker consists of a pulse generator and one, two, or three leads that are implanted, depending on the patient's needs, endocavitary, into the muscularis of the right atrium, into the right ventricle, epicardially to the left ventricular wall, or directly or indirectly to the fibers of the conduction pathways or in their vicinity (stimulation of the bundle of His, stimulation of the left bundle branch area) [30–32]. Based on their construction, equipment, and technical capabilities, pacemakers are divided into classic subclavian-implanted (in most cases) systems, with leads inserted intravenously into the heart cavities, or leadless, endocavitary-implanted pacemakers [33]. The choice of type of pacemaker is made before implantation and is based on the indications for implantation, age, body structure (anatomical anomalies), comorbidities (diabetes, renal failure), and risk assessment of potential complications; additionally—in the case of patients previously treated with other cardiac implantable electronic devices—the presence of previous systems or components thereof (including abandoned or damaged leads), vascular patency in the planned course of electrode placement, and any history of past infectious complications will also be considered [34]. All currently produced pacemakers are equipped with a function to match the pacing frequency to the patient's current metabolic demand (a rate-response function). However, the principles of operation; scope of application; methods of recording the variability of metabolic, hemodynamic, and physical parameters; and the method of processing signals related to this function can differ [35]. The general principle of the rate-response function is that it senses a specific factor that signals the start of physical activity or the existence of a situation related to increased oxygen demand.

These pacemakers use built-in sensors to detect a signal that indicates the need for a faster heart rate and, in accordance with the programmed settings for the dynamics of the response and the permitted limit of the change in the pacing rate, calculates the number of sensor stimulations proportionally to the effort intensity; it increases the atrial (in pacing systems operating in single-chamber atrial-responsive pacing (AAIR mode) or dual-chamber sequential-responsive pacing (DDDR mode)) or ventricular (in single-chamber ventricular-responsive pacing (VVIR mode)) pacing rate to match the performed effort, up to the maximum pacing frequency limit defined by the parameter value (most often referred to as the “upper sensor rate”) or until the effort ceases. In the parameters of the rate-response function, there is also a mechanism for setting the dynamics of a gradual return to the basic rate of pacing after the end of the exercise. This prevents sudden, significant drops in the stimulation frequency in situations where the effort is stopped abruptly. The parameters for the dynamics of increase and the dynamics of decrease, and for the limitation of the pacing rate, are programmable in order to individually adapt to the patient's age, condition, needs, and lifestyle, taking into account their health history (it is also possible for multiple and noninvasive modifications to be made using the programming functions) [36,37].

Each type of sensor (categorized by the factor to which it responds) has its own specific capabilities, advantages, and limitations. A common solution involves two different sensors combined in one system in order to increase the sensitivity and specificity of stimulus perception by the system, optimizing the stimulation frequency change under the influence of the received factor and reducing the susceptibility to disturbances caused by interference from other stimuli acting on the sensed parameters [38].

According to the order in which they sense and react to the body's increased demand for oxygen and the consequent need to increase the pacing frequency, the rate-response sensors can be divided into primary, secondary, and tertiary categories. The least physiological are the tertiary sensors, which detect parameters resulting from exercise, e.g., accelerometers. Secondary rate-response sensors detect parameters resulting from metabolic demand, e.g., minute ventilation. The most physiological sensors, termed primary sensors, detect parameters influencing cardiac function during exercise, e.g., closed-loop stimulation [39]. In terms of the sensed stimulus, the rate-response sensors can be divided into mechanical (accelerometer), electrical (impedance-based sensors), and algorithm-based (QT-interval, closed loop) categories. Table 1 presents selected technological solutions related to the rate-response functions in pacemakers currently available on the market, along with their characteristics.

Table 1. Technological solutions related to rate-response functionality and their characteristics.

Type of Sensor	Construction of the Sensor	Method of Sensing and Interpreting Signals	The Trigger of the Reaction	Advantages	Disadvantages
Activity-based accelerometer	Accelerometer built into pacemaker pulse generator	Movement (swings) detected by counting the "peaks" on the accelerometer to adjust stimulation rate	Movement of body	The most common, simple sensor, applicable in a majority of devices	High sensitivity to interference, nonphysiological and unproportional response to exercise, undersensitivity to certain types of activity, insensitive to emotional stress
Activity-based piezoelectric crystal	Piezoelectric crystal built into pacemaker pulse generator	Vibrations sensed by the piezoelectric crystal, translated into electrical signals to adjust stimulation rate	Movement of chest	A common, simple sensor, low consumption of the pacemaker battery	High sensitivity to interference, nonphysiological and unproportional response to exercise, undersensitivity to certain types of activity, insensitive to emotional stress
Minute ventilation	Circuit between pulse generator and pacemaker lead	Measures of changes in thoracic impedance related to physical effort	Respiratory rate, gas volume in the lungs	Physiological sensor connected with the real oxygen demand in exercise, responsive to mental and emotional stress	Limited specificity of reaction in patients with respiratory disorders, underreaction in the initial phase of exertion, high risk of interference with other medical devices
QT-interval-based sensor	Computed algorithm for analysis of QT interval	QT interval detected by leads and analyzed by device	Change of QT interval associated with physical, mental, or emotional stress	Responsive to all kinds of exercise and stress	May be underreactive or hyperreactive in some patients, especially those with a long QT syndrome or arrhythmogenic diseases, or patients treated with QT-prolonging medications
Closed-loop impedance-based contractility sensor (BIOTRONIK, Germany)	Measurement of impedance tissue around the tip of the ventricular lead	Measures of changes in intracardiac impedance associated with contractility	Increases in contractility of heart muscle	Responsive to all kinds of exercise and stress, additional effect of prevention of vasovagal syncope	Undersensitive for patients after myocardial infarction or patients taking negative inotropic drugs
Activity-based contractility sensor (PEA sensor) (Sorin Group, Italy)	Accelerometer built into tip of pacemaker's lead	Measures of maximum endocardial acceleration	Detection of first and second cardiac tone related to isovolumic contraction and relaxation	Responsive to all kinds of exercise and stress, precise measurement related to hemodynamic parameters	Necessity of using a dedicated lead compatible with the pulse generator
Transvalvular impedance (MEDICO S.R.L., Italy)	Circuit between the atrial and ventricular lead	Hemodynamic response for exercise	Changes of transvalvular impedance which increases during ventricular systole and decreases during the passive and active filling period.	Responsive to all kinds of exercise and stress, precise measurement related to hemodynamic parameters	Available only in dual-chamber pacing systems

3.2. Rate-Response Algorithms Based on Patient Activity

The simplest, most commonly used system for sensing a patient's activity and the related need to adjust the pacing rate to their effort is an accelerometer that is built into the pacemaker's pulse generator. In this type of sensor, the device detects the patient's movement on the basis of the change in the position of the pulse generator, i.e., the deflection that naturally accompanies the movement of the chest while walking or running. The device continuously counts the number and frequency of recorded movements. It then converts this information into a proportional change in the pacing frequency in accordance with the dynamics programmed for a given patient, as well as the difference between the baseline pacing rate and the maximum limit to which stimulation may be increased during exercise. This sensor, however, has several significant disadvantages: it responds to increased effort with a delay and it is susceptible to disturbances in the form of external vibrations unrelated to, or disproportionately related to, the patient's activity (e.g., while on a swing, riding over bumps, or riding a horse) [40,41].

The operation of an activity sensor based on the incorporation of a circuit with a piezoelectric crystal works similarly. In pacemakers with a rate-response function based on a built-in piezoelectric crystal, the sensed mechanical energy related to vibration, muscle tension, and body movement is converted into electrical signals, triggering an algorithm responsible for adjusting the pacing rate. Research studies have shown that sensors based on accelerometers more quickly and precisely select the frequency of stimulation appropriate to the effort than pacemakers with sensors based on the piezoelectric effect [40,42]. Despite this finding, a study that compared the primary endpoint of death or stroke and mortality, hospitalizations for heart failure, the incidence and duration of atrial fibrillation episodes, and the quality of life in patients with sinus node dysfunction (MOST Trial), found no statistically significant differences in patients with an accelerometer-based rate-response pacemaker when compared to patients with pacemakers with an embedded piezoelectric crystal. Interestingly, this study also observed a group of patients with blended-sensor pacemakers consisting of an accelerometer and piezoelectric circuit—this group of patients demonstrated significantly worse results in terms of quality of life and physical performance [43]. Figure 1 shows the construction of a pulse generator with a built-in accelerometer-based activity sensor and one with a piezoelectric crystal. Advanced work is being carried out on a new pacemaker rate-response system based on a piezoelectric sensor that has a higher sensitivity and accuracy in response to exercise. An additional, significant advantage is that the battery consumption due to system maintenance is decreased [44–46].

3.3. Rate-Response Algorithms Based on Minute Ventilation

Adjustment of the stimulation frequency can also be based on a minute-ventilation sensor, which acts as a physiological sensor of increased metabolic demand associated with stress or exercise. Minute ventilation, which is calculated on the basis of respiratory rate and tidal volume, correlates well with heart rate in patients without sinus node dysfunction; it may, therefore, serve as an ideal pattern to utilize for adjusting the pacing frequency to exercise in patients receiving cardiac pacing [47,48]. This system has also been successfully validated in pediatric patients [49,50]. Minute ventilation can be measured by assessing intrathoracic impedance due to fluctuating gas-to-tissue and -fluid ratios in the area throughout the respiratory cycle. In pacemakers, minute ventilation is based on monitoring changes in intrathoracic impedance measured in the circuit between the pulse generator and the tip of the pacing lead [51–53]. Figure 2 shows a diagram of the rate-response algorithm based on the assessment of minute ventilation by measuring intrathoracic impedance.

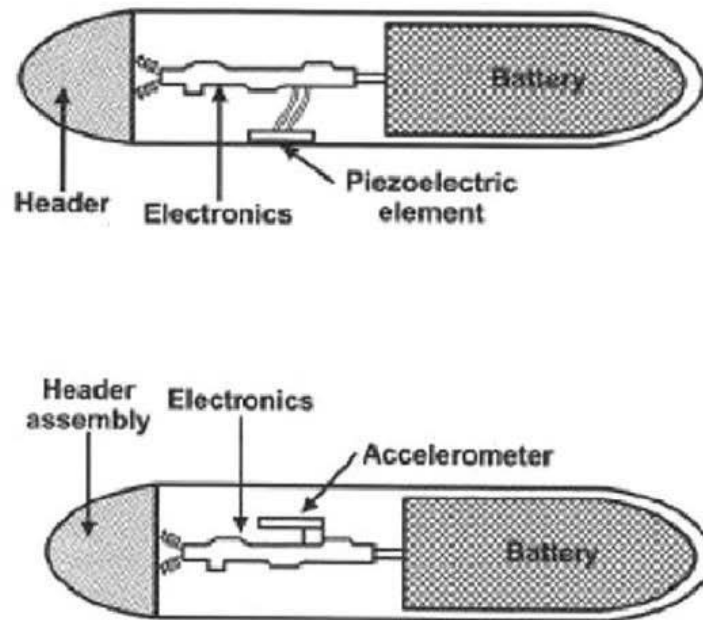


Figure 1. Scheme of the construction of a pulse generator with a built-in activity sensor based on an accelerometer and on a piezoelectric crystal. Adapted from reference [46] with permission.

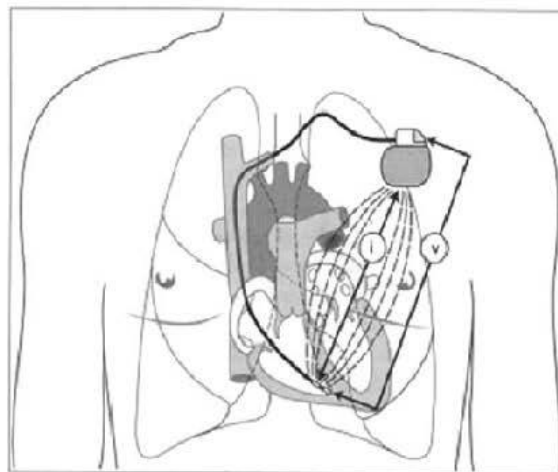


Figure 2. Diagram of the rate-response algorithm based on the assessment of minute ventilation by measuring intrathoracic impedance. Adapted from reference [46] with permission. Assessment of minute ventilation is based on constant measurement differences in voltage (v) between the tip of pacing lead and pacemaker can after measurement of current (i) between the ring of lead and pacemaker can.

Unfortunately, this parameter has its limitations. It is susceptible to disturbances and changes in intrathoracic impedance that are not related to effort. Previously conducted measurements showed that the accuracy of this sensor may be impaired in situations of different body position (sitting vs. lying) and depending on the required effort (running vs. cycling) [54]. This sensor is also of limited use in patients with respiratory diseases [55]. A significant disadvantage of this solution is its susceptibility to interference associated with other medical equipment. There have been reports of inappropriate control of the pacing rate in patients with mechanical ventilation systems [56] and cardiac rhythm monitoring systems [57], and during transesophageal echocardiography [58]. There have also been reports of incorrect pacing frequency caused by sensor malfunction as a result of damage to the pacing lead [59,60]. In order to take advantage of the strengths and reduce the impact of the disadvantages of this system, a common solution is to combine a minute-ventilation sensor with an accelerometer-based sensor in a single pacemaker. This solution allows for the benefits of the physiological response of the minute-ventilation sensor (as opposed to the nonphysiological response of the accelerometer sensor), while also using a cross-check method that verifies the need to activate the rate-response algorithm using the observed movement recording by the accelerometer, reducing the risk of an inappropriate increase of the pacing rate in response to external disturbances [61,62].

Study results have shown that the use of this combination produces a greater improvement in heart rate scores compared to the use of an accelerometer alone; this is a measure that determines the risk of death in patients with an implanted cardioverter-defibrillator and allows for the identification of patients that may benefit more from rate-responsive stimulation [63]. The results for the use of two sensors are contradictory and inconclusive in terms of the impact on physical capacity and exercise tolerance for cardiac pacing, and thus this issue requires in-depth research to assess which patient types could benefit most from the use of combined responsive stimulation with two activity sensors [64].

3.4. Rate-Response Algorithms Based on the Analysis of the QT Interval

Electrocardiographic QT-interval-based sensors provide a completely different solution for analyzing physiological increases in the body's metabolic demand. These pacemakers continuously record the heart rhythm by calculating the potential difference between the poles of the pacing leads (bipolar pacing) or between the pole of the lead and the can of the pulse generator (unipolar pacing). This registration is called an intracardiac electrogram (EGM). An example of an intracardiac EGM obtained from the recording leads of a dual-chamber pacemaker in bipolar mode is shown in Figure 3.

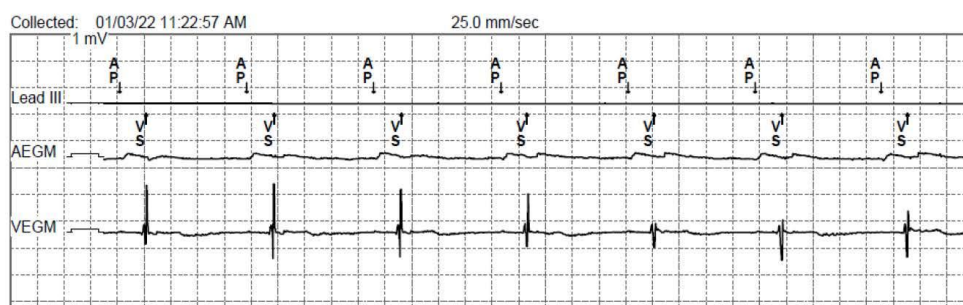


Figure 3. Example of an intracardiac EGM obtained from the recording leads of a dual-chamber pacemaker in bipolar mode. Speed of 25 mm/s. Voltage gain at 10 mm/mV. The recording shows a paced rhythm (atrial pacing, preserved A-V conduction, correctly recorded native ventricular beats). Markers "AP" indicates atrial paced events (peaks), markers "VS" indicates ventricular sensed events (beats).

Correct registration of intracardiac EGM signals forms the basis for the proper functioning of these pacemakers. Based on the EGM recording, the pacemaker calculates the time from the occurrence and sensing of a native or paced impulse. This allows it to send stimulation impulses at the appropriate time and control the heart rhythm according to programmed settings. The pacemaker also makes changes to basic pacing and sensing parameters using EGM. By automatically adjusting the sensitivity of the electrodes by adjusting the low- and high-pass filters, the pacemaker reduces the risk of incorrect pacing that could be caused by following incorrect signals registered by the lead (e.g., sensing muscle potentials, electromagnetic interference, incorrect classification of the QRS complex due to double or triple counting, incorrect classification of the T-wave or atrial fibrillation wave).

Based on the EGM recording, the pacemaker can also automatically assess the effectiveness of stimulation during periodic tests of the pacing threshold. In the absence of a deflection corresponding to the excitation of the atrium or ventricle after sending the test pacing impulses, the pacemaker can register ineffective stimulation. It can then change the amplitude of the stimulation output, reducing the risk of asystole. Additionally, the accurate recording of beats by the EGM allows for the use of algorithms that can change the atrioventricular interval to limit the pacing of the right ventricle. Excessive stimulation of the right ventricle (i.e., pacing in a situation where atrioventricular conduction is preserved with a delay that does not affect the deterioration of hemodynamic parameters) increases the risk of developing poststimulating cardiomyopathy [65].

In the majority of currently used cardiac implantable electronic devices, it is possible to automatically manage the pacing of the right ventricle. This is achieved by gradually extending the atrioventricular (A-V) interval in order to evaluate whether a native ventricular beat can be detected after a sensed or paced atrial beat [66].

QT interval analysis is a tool for the management of pacing rate during exercise (rate response) based on electrographic recordings (EGM) [67,68]. This algorithm is based on analysis of the duration of changes in the QT interval during exercise and rest after sending a single unipolar impulse during ventricular depolarization [69]. Under exercise or stress conditions, myocardial contractility increases in response to autonomic nervous system regulation, resulting in a change in the duration of the QT interval corresponding to the period of ventricular repolarization [70–72]. The atrioventricular interval, depending on the native atrioventricular conduction time or the programmed A-V interval settings on the pacemaker, is also closely related to the QT interval [73–76]. Recent studies describe the phenomenon of QT adaptation as an abrupt change in the rate or interruption of atrial and ventricular pacing; this is indicative of the complexity of the phenomenon and the existence of many potential factors (extrinsic, such as pacing, and intrinsic, such as pharmacotherapy of conduction dysfunctions, electrolyte disturbances, or short- or long-QT syndromes) that can affect this parameter [77–81]. One of the disadvantages of this sensor type is the slow response to effort. Numerous attempts have been made to improve response time and to allow diversification of the rhythm and pacing frequency distribution to achieve a nearly physiological distribution of heart rate in a human undertaking various forms and degrees of intensity of exercise [82–85].

Unfortunately, pacing rate control based on the analysis of changes in the QT interval has been associated with a susceptibility to malfunction and inadequate acceleration or deceleration of pacing under nonexercise conditions affecting QT interval duration. Additionally, inappropriate control of rate modulation pacing has been reported in association with drugs that affect the duration of myocardial repolarization [86]. In patients with coronary artery disease, there is a particular need for care when using QT-based rate modulation pacing settings. In these patients, ischemic pain may induce a pacemaker response in the form of an increase in heart rate by increasing the adrenergic response, which carries a small risk of increasing pain in a vicious circle by increasing the heart rate [87–89].

In patients with an implanted pacemaker that modulates the pacing rate based on QT interval analysis, changes in the pacing rate have been observed both during and after fever [90]. Due to the ability to monitor subtle changes in the QT interval and the response

to physiological changes associated with inflammatory processes, an attempt was made to use this method as a noninvasive tool for diagnosing early signs of rejection in heart transplant recipients; however, the trials did not result in a sufficient level of diagnostic sensitivity and specificity to allow the solution to be considered clinically useful [91]. As with the previously described sensors, the combination of two different methods for recognizing increased metabolic demand could eliminate the impact of the disadvantages and enhance the advantages of using algorithms based on the analysis of the QT interval. Currently used pacemakers are, however, not equipped for this type of monitoring of physical activity [35,92].

3.5. Rate-Response Algorithms Based on Closed-Loop Stimulation

An innovative type of rate-response sensor is based on the closed-loop stimulation (CLS) algorithm. The principle behind this method is the continuous observation (in a closed loop) of changes in unipolar intracardiac impedance related to the filling of the ventricles with blood in the diastolic phase and the change in the ratio of the volume of fluid (blood) to tissue (walls of the myocardial chambers) in the contraction phase, under the direct influence of stimuli from the autonomic nervous system [93]. Figure 4 shows a diagram of a functioning CLS-based rate-response pacemaker.

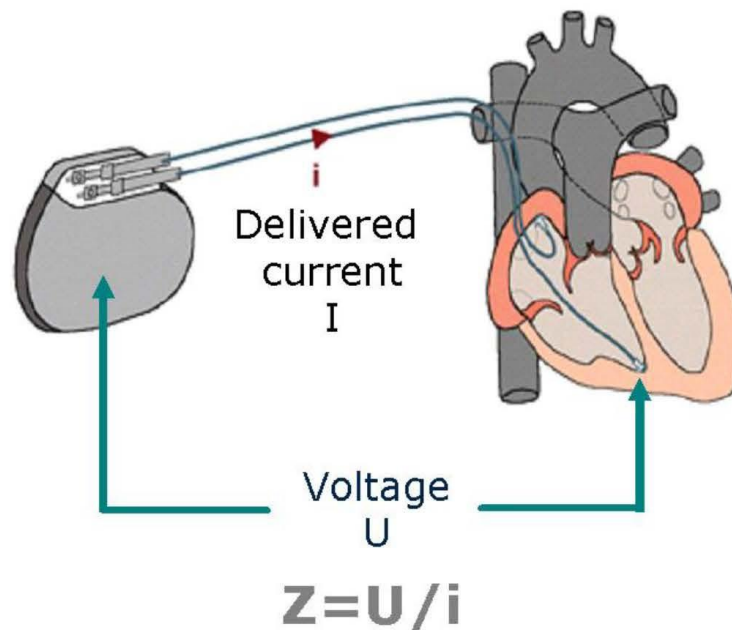


Figure 4. Diagram of a functioning CLS pacemaker. Reproduced with permission of BIOTRONIK, Berlin, Germany.

In CLS systems, a series of subthreshold electrical pulses are sent to enable impedance measurements in the tissue immediately surrounding the tip of the pacing lead placed in the chamber. A pacemaker with a CLS system adjusts the pacing rate by continuously analyzing the rate of change in impedance associated with changes in myocardial contractility during increased metabolic demand caused by emotions, exercise, or other conditions. It then calculates the difference between gradient sums of actual and reference impedance measurements [94]. CLS sensors are one of the most physiological options among the currently used cardiac implantable devices because they detect and respond to parameters influencing

cardiac function simultaneously with the changing demand, rather than secondarily after the recording of parameters resulting from exercise or metabolic demand. This ensures a proportionate improvement in physical capacity and allows daily living activities to be performed with less effort [95–97]. Figure 5 shows a diagram of the function of this algorithm.

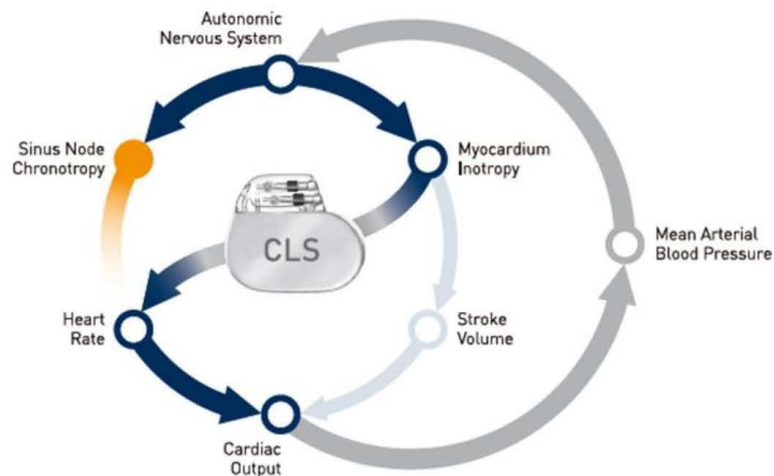


Figure 5. Scheme of the closed-loop stimulation algorithm. Reproduced with permission of BIOTRONIK, Berlin, Germany.

CLS (Biotronik, Germany) works based on the measurement of intracardiac impedance of the area of about 0.5–1 cm diameter around the ventricular electrode (blood and endocardial tissue), on the basis of which it builds a model of the instantaneous work of the heart (details shown in Figure 6). Changes in the impedance of the right ventricle are correlated with dp/dt_{max} of the right ventricle, which corresponds to the rate of contraction of the right ventricle. Thus, during the contraction of the heart, there is greater contact between the electrode and the endocardial tissue, which increases the impedance and, as a result, sends information about the need to increase the heart rate—i.e., the stronger the contraction, the greater the impedance causing the acceleration of the heart rate. Changes in intracardiac impedance are often illustrated by impedance curves, and changing the shape of these curves causes CLS activation. Despite the known mechanism of action of CLS and the undeniable benefits in counteracting vasovagal syndrome (VVS) syncope, it is not fully known what activates this algorithm during such an episode—it may be the acceleration of the activity and the increase in the force of contraction of the heart in the first phase of the presyncope state, which is a physiological response to prevent it. Activation of CLS in this mechanism also allows the minute volume to be maintained at the time of pressure drop during the vascular reflex. After the reflex (when CLS-activating factors have subsided), the cardiac pacing rate gradually returns to baseline values according to the pacing program. It should be mentioned that there are no universal recommendations for programming CLS in the case of VVS, and the program of the device should be set individually so that the patient does not feel discomfort due to the increased frequency of stimulation or its overlong duration. It seems that in cases of VVS, it may be beneficial to program a higher CLS activation [98–101].

Due to the principle underlying the CLS sensor, it characteristically reduces symptoms associated with syncope in patients with vasovagal syndrome. Several clinical trials have evaluated the use of CLS in patients with vasovagal reflex syncope, with a mean follow-up of 30 months, and 88% of patients experienced a reduction in symptoms associated with vasovagal syndrome after using CLS [102–105].

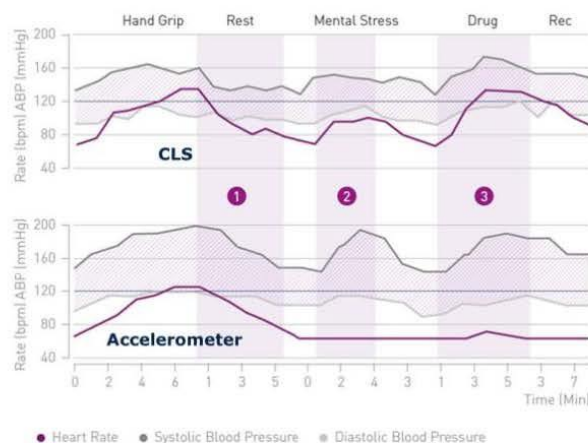


Figure 6. Scheme of the changes in the impedance of the right ventricle during the heart cycle in closed-loop stimulation and accelerometer pacing. Reproduced from Reference [100].

In accelerometer-equipped pacemakers, the rate-drop response (RDR) is used to prevent vasovagal syncope. This function is based on the short period of overstimulation after an episode of sudden decrease in heart rate is detected (cardiodepressive mechanism of vasovagal syncope).

The main disadvantage of this function is the late reaction. The rate-drop response is activated after the beginning of the vasovagal mechanism, which often starts with a hypotensive reaction. The pacemaker detects a decrease in heart rate, which can precede syncope as a result of hypotension. Consequently, patients with vasovagal syncope achieve only partial improvement in the form of reducing the number of syncopes and prolonging the prodromal period, allowing them to adopt a safer body position before the syncope.

Furthermore, the rate-drop response function is based on a nonphysiological, sudden increase in the pacing rate, which is sometimes not well tolerated by patients, interpreted as long-lasting (even up a minute) attacks of palpitations which accompany the feeling of upcoming syncope [106]. Closed-loop stimulation is based on continuous analysis of intracardiac impedance, which changes along with the heart's work cycle and under the influence of mechanisms that change myocardial contractility.

In clinical trials comparing the effectiveness of CLS and RDR in preventing vasovagal syncope, superior efficacy of CLS devices has been evidenced [102]. This effect was also observed in patients with an epicardial lead [107]. Consequently, in the latest European Society of Cardiology (ESC) 2021 pacing guidelines, the implantation of a CLS pacemaker in patients >40 years of age with severe, recurrent, unpredictable reflex syncope caused by asystole was placed in class I indications (recommended) [34,108].

Moreover, this sensor is capable of detecting and responding to fluctuating demands of cardiac output due to blood flow and electrolyte changes associated with hemodialysis renal replacement therapy [109]. In a retrospective analysis of patients diagnosed with paroxysmal atrial fibrillation with an implanted pacemaker with a closed-loop sensor, a lower burden of atrial fibrillation was observed when compared to patients with a pacemaker without rate response or with a different sensor [110,111].

The limitation of this method is the need to implant a right ventricular lead (an algorithm impossible to use in AAIR systems). Furthermore, some patients experience accelerated pacing that is unsuitable for their needs and individual tolerance range. Additionally, the use of negative inotropic drugs and the presence of postinfarction scars in the area of the implanted right ventricular lead may reduce the effectiveness of the

algorithm [35]. Currently, this algorithm is used only in implantable cardiac devices from BIOTRONIK, Germany.

3.6. Rate-Response Algorithms Based on Peak Endocardial Acceleration

Another solution for using an accelerometer as the basis for a rate-response function is to optimize the pacing rate in response to isovolumic contraction (and the first cardiac tone) and isovolumic relaxation (and the second cardiac tone) intervals. Technically, this is performed by analyzing endocardial vibration sensed using an accelerometer built into the tip of the ventricular lead (usually ventricular, but it is also used in systems with an accelerometer lead placed in the atrium). This solution allows for the assessment of systolic isovolumic peak acceleration—mechanical activity of the heart which increases during adrenergic stimulation, a parameter of heart contractility. It can also be used to follow the changes in heart rate and demand during exercise. The disadvantage of this solution is the need to use a dedicated electrode compatible with the pulse generator (Sorin Group, Saluggia, Italy). This prevents this solution from being used in patients in whom there are no indications for replacement or additional implantation of the leads from previously used systems, even when replacing the pulse generator itself due to battery depletion [112–115].

3.7. Rate-Response Algorithms Based on Transvalvular Impedance (TVI)

An example of pacing rate modulation based on hemodynamic parameter analysis is the rate-response function based on measurements of and changes in transvalvular impedance (TVI). TVI is measured via electrical impulses in a circuit created between the ends of the atrial and right ventricular leads. This method is based on the fact that changes in the impedance of this area are associated with changes in the filling of the heart chambers with blood during the heart cycle. The TVI reaches a minimum value during atrial systole (which corresponds to the end-diastolic phase of the cycle) and a maximum at the end of the QT period (which corresponds to the end-systolic phase) [116,117]. The maximum TVI corresponds to the end-systolic volume and is sensitive to changes in cardiac contractility, which allows this solution to be used to express the autonomic nervous system's regulation of the heart in patients with chronotropic insufficiency [118].

Changes in the TVI waveform correspond to echocardiographic recordings of filling parameters used in the evaluation of myocardial contractility under the influence of right ventricular stimulation. This allows for an indirect assessment of changes in ventricular contractility with stimulation from the septal region compared to the apical region of the right ventricle [119]. Diagnostic information on trends in TVI, due to reliable correlation with hemodynamic parameters in preclinical studies, may prove valuable in cardiac disease therapy in patients with an implanted device [120]. This system is available in Medico (MEDICO S.R.L., Rubano, Italy) cardiac devices.

3.8. Rate-Response Optimization Parameters

Each manufacturer uses different technological solutions in the process of translating information about registered movement into an adjustment in pacing rate. The possible setups of pacemakers produced by different manufacturers are presented below. The information is the individual opinions of the authors, based on commonly available materials, mainly product manuals, and our own interpretations supported by clinical experience. The statements are not authorized by medical equipment manufacturers and may only be used by medical personnel under their own responsibility [100,121–125].

In the most commonly used devices, the rate-response sensor setup can be programmed as on, off, or passive. In passive mode, rate-response sensors do not adjust pacing parameters to patient movement, but only register the activities (in range of time spent on activity and exertion intensity expressed as percent of heart rate maximum) for diagnostic purposes (Figure 7 shows example of this registration).

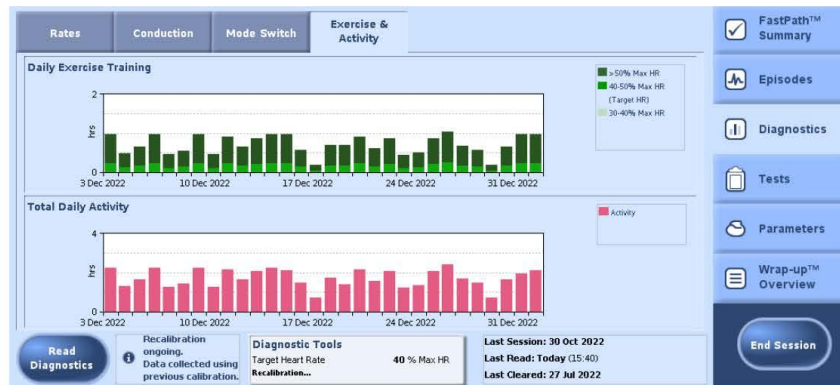


Figure 7. Example of physical activity statistics recorded by a dual-chamber pacemaker (Abbott, Chicago, IL, USA).

The main modifiable parameters of the rate-response function are threshold, slope, reactive time, and recovery time.

The threshold parameter is responsible for recognizing whether activity occurred. In the case of a pacemaker that under- or overreacts to patient activity, the threshold can be adjusted by changing the default sensitivity, where it is possible to set the result of automatic measurements (e.g., auto +1 or −1, etc.) or set the parameter fixed on one constant value. Setting a threshold value over the automatic assessment makes the pacemaker less sensitive to movement (i.e., a greater effort will be necessary to recognize activity by the pacemaker and as a result to adjust pacing parameters). Proper setup of threshold parameters prevents unnecessary overreaction of the pacemaker during slight movements of the body caused by factors other than physical activity (including muscle tremors that occur with neurological disorders).

The slope (or response factor) is responsible for determining the change in pacing rate when the threshold recognizes activity. Slope defines the proportion of pacing rate change, taking into account the intensity of effort and the difference between the lower rate and max sensor rate, linearly dividing this difference for 16 degrees of intensity (Abbott, St. Jude Medical, Boston Scientific). Similar to the threshold parameter, the slope can be programmed in automatic mode, which can be adjusted (e.g., +1, −0.5) or set as a fixed value in range of 1–16. Figure 8 shows the scheme of these slopes based on the Abbott (IL, USA) devices.

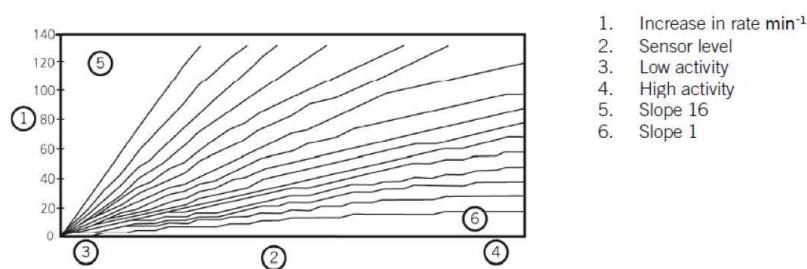


Figure 8. Scheme of slopes illustrating increases of pacing rate (Abbott, Chicago, IL, USA). Reproduced from Reference [121].

Reaction time is responsible for mitigation of the change from a lower pacing rate to a rate assessed by the pacemaker as adequate to ongoing activity. The purpose of this function is to prevent abrupt changes in the pacing rate. The reaction time parameter can be set in different modes, e.g., slow/medium/fast/very fast.

Recovery time is responsible for mitigation of the change of pacing rate from the highest stage of activity to a lower rate after the effort has ended. Recovery time can be set in modes, e.g., very slow/slow/medium/fast.

Apart from the lower rate/base rate and max sensor rate/upper sensor rate, in Medtronic/Vitatron devices, another parameter is applied to define rate-response pacing: the ADL rate (activities of daily living rate). This parameter defines the target desired pacing rate during light/moderate activities of daily living (walking, household activities).

In devices manufactured by Medtronic/Vitatron, the function of Rate Profile Optimization is available. This algorithm, based on registered physical activities, adjusts the increase of pacing rate in the first stages of physical effort as well as during training with volatile intensity in the ADL rate range and exertion rate range. Figure 9 shows the scheme of this algorithm.

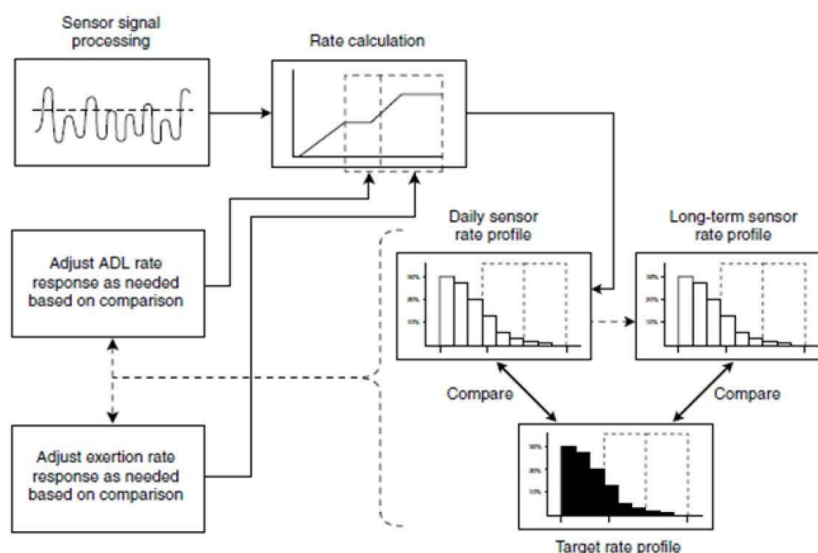


Figure 9. Scheme of Rate Profile Optimization (Medtronic, Minneapolis, MN, USA). Reproduced from Reference [122].

In devices commonly used in Europe, blended rate-response sensors are available, for example accelerometer and minute-ventilation (MV) sensors. This kind of pacemaker is described below, based on devices manufactured by Boston Scientific. In these devices, both sensors (or one of them) can be programmed to be active or inactive simultaneously.

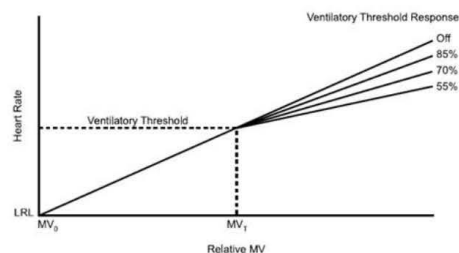
During mechanical ventilation of a patient, deactivation of the MV sensor is indicated. In patients with respiratory disorders or other states in which risk of incorrect functioning of MV sensors is higher, individual assessment of deactivation or modification parameters should be considered (see details in Section 3.3., “Rate-response algorithms based on minute ventilation”).

The principle of the minute-ventilation sensor is the analysis of the difference between short-term and long-term transthoracic impedance statistics.

These statistics are continuously collected, updated, and analyzed. Long-term statistics are updated every 4 min and short-term statistics every 7.5 s, which allows for a quick

reaction to the changing physiological conditions that accompany sudden physical effort. For patient comfort and safety, the increase or decrease in heart rate caused by activation of the rate-response function is limited to a maximum of 2 bpm in each cardiac cycle.

The ventilatory threshold parameter is intended to reflect the physiological point beyond which ventilation increases faster than VO_2 . In pacemaker algorithms, this value, expressed in beats per minute, can be programmed manually or automatically calculated by the device based on the patient's gender and age (if they have been entered into the device's memory in the appropriate way) and the patient's lifestyle, determined by the fitness level parameter in terms of sedentary/active/athletic/endurance sports (details in Figure 10).



The Response Factor is linear from the resting state up to the Ventilatory Threshold (MV_0 = resting MV; MV_T = MV at the Ventilatory Threshold).

Figure 10. Scheme of ventilatory threshold response (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA). Ventilatory threshold response is responsible for adapting the pacing rate in the range between the ventilatory threshold value and the max sensor rate value, expressed in %, which corresponds to the deflection of the curve determining the intensity of pacing rate adaptation. Reproduced from Reference [123].

A graphical representation of the patient's activity and sensor responses ("Sensor trending graph") is helpful in optimizing the device for the activity of the rate-response function parameters.

For patients with both sensors active, the pacemaker averages calculations of the rate estimated as appropriate by each of these sensors separately. In a situation where the rate indicated by the accelerometer is lower than that indicated by the minute-ventilation sensor, then the pacemaker will pace 100% according to the indications from the minute-ventilation sensor.

If the accelerometer indications are higher than those calculated from minute ventilation, the pacemaker will take into account both sensors, changing the dominance of these sensors depending on the heart rate indicated by the accelerometer (from lower rate to max sensor rate), starting at approximately 80% for the accelerometer decision, 20% for MV sensor decision if accelerometer rate is at the lower rate limit, reaching 40% for accelerometer and 60% for minute ventilation if the rate estimated by the accelerometer is at the max sensor rate.

4. Accelerometer as a Solution for Maintenance of Atrioventricular Synchrony in a Leadless Pacemaker

Leadless pacemakers are an alternative to classic pacemakers, with leads placed intravenously in the heart cavities. This solution is especially recommended for patients in whom implantation of a classic pacemaker is impossible or difficult for various reasons (e.g., as a result of anatomical anomalies or obstacles in the form of inactive or damaged leads from previously used pacing systems, patients experiencing complications in therapy with implantable cardiac devices) and in patients at a particularly increased risk of infectious complications (including infective endocarditis) related to the presence of a foreign body in the cardiovascular system [126,127].

This risk is increased in patients with a prior history of infections related to cardiac implantable electronic devices (device pocket infections, endocarditis, lead-infective vegetations, and systemic infections due to the presence of an implanted pacemaker) and in patients with systemic diseases, diabetes mellitus, or kidney failure [128]. The leadless pacemaker (Micra[®], Medtronic, MN, USA) consists of a small, capsule-shaped generator with hooks at the end that allow fixation of the pacemaker in the wall of the right ventricle. Inside the pulse generator, in addition to the battery and the computer system that controls the pacemaker's algorithms, there is an accelerometer that allows the pacemaker to properly control the rate of stimulated impulses [129].

In the single-chamber leadless system, working in the VVIR mode, the accelerometer provides the signals for the rate-response algorithm. The system reacts by accelerating the stimulation rate when it detects an increased frequency and intensity of vibration related to the patient's physical effort and adjusting the pacing within the set parameters, i.e., according to the dynamics of the increase and decrease of the stimulation frequency and according to the set maximum frequency [130]. This system is most commonly used in patients with persistent atrial fibrillation with a slow ventricular rate.

The highly advanced version of the leadless pacemaker is a device adapted to sense and control pacing under the influence of sensed atrial activity (VDD mode pacing). In leadless VDD pacemakers (Micra AV[®], Medtronic, MN, USA), the accelerometer, in addition to the typical function of sensing increased metabolic demand in situations of physical exertion, senses the mechanical wave associated with blood flow through the valves after atrial contraction. The registration of the mechanical wave accompanying the outflow of blood after atrial systole, during the opening of the mitral and tricuspid valves, allows for the appropriate timing of ventricular pacing in a patient with impaired atrioventricular conduction. This solution allows ventricular pacing to be controlled by the intrinsic function of the atria without physically inserting the lead into the right atrial cavity. Figure 11 shows a scheme of heart rhythm recording in leadless VDD systems. Figure 12 shows an example of this registration. The limitation of this solution is the inability to perform atrial pacing, which excludes patients with sinus node dysfunction from treatment with this type of pacemaker [131–133].

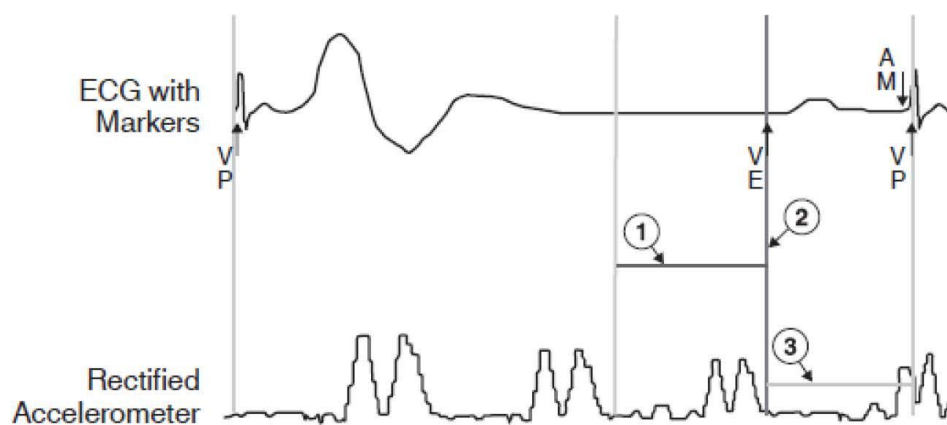


Figure 11. Diagram of the heart rhythm recorded by a leadless pacemaker. 1. A3 threshold value allows for proper sensing without interference. 2. End of A3 window (diastole). 3. A4 threshold line allows for proper sensing of atrial systole. Reproduced from Reference [133] with permission from Medtronic, Minneapolis, MN, USA.

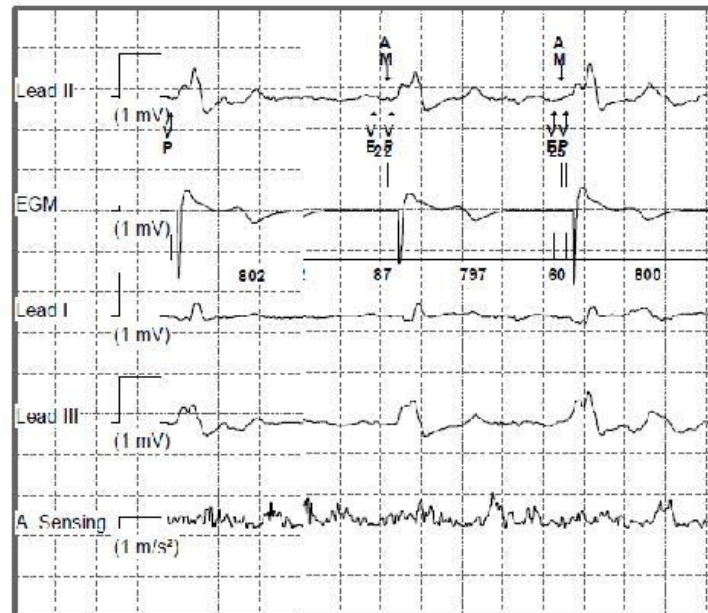


Figure 12. Example of an intracardiac EGM obtained from the recording of a leadless pacemaker in VDD mode. Speed of 25 mm/s. Voltage gain at 10 mm/mV. The lowest channel shows atrial activation sensed by the accelerometer built into the pacemaker, expressed in m/s^2 .

5. Discussion

The main role of an implanted pacemaker is to support the work of the heart in disorders such as sinus node insufficiency or conduction blocks. Proper pacemaker programming—in accordance with the individual needs resulting from the type of arrhythmia, the indications for pacemaker implantation, and the patient's lifestyle and preferences—has a crucial impact on improving heart function. It is also important to avoid replacing the intrinsic rhythm with pacing unnecessarily, due to the risk of pacing-induced cardiomyopathy [134].

Modern implantable cardiac electronic devices are equipped with numerous algorithms, the task of which is to optimize the pacing settings to match the physiological function of the heart as closely as possible. It is difficult to imagine the heart functioning without being able to adapt the heart rate to situations related to physical effort of various intensities or stress levels. The technological solutions used for recording and processing information based on the real-time demand and volatility of minute capacity differ. This creates the opportunity to select an appropriate device, equipped with the functionalities that offer the greatest potential benefit to the patient. The daily experience of working with patients with cardiac implantable electronic devices, combined with many years of case observation, has revealed no shortage of evidence or examples of diametrical changes in well-being following pacing parameter adjustments in terms of rate-response settings. This is especially true in patients with a high percentage of atrial pacing. However, with regard to the impact of the rate-response function on the change in patients' physical capacity, the data are not clear; there are only a few results from contemporary studies available, though further studies exploring this issue are in progress [135].

There is evidence to support the use of rate-responsive pacing in patients with permanent atrial fibrillation and VVIR pacing systems [136]. However, in patients receiving

dual-chamber sequential pacing, studies have not been able to conclusively demonstrate the benefit of frequency-adaptation stimulation [43,137].

The lack of unequivocal results from clinical trials on this subject may be due to differences in the effectiveness of the adaptation of the stimulation frequency resulting from technological differences in the types of sensors described in this article, as well as differences in the way they are used. This includes the parameters that are programmed related to the function, such as maximum pacing values during exercise and the settings for the dynamics of the increase and decrease of the pacing rate. The method used to calculate the maximum pacing frequency limit appropriate for a given patient may also be important. A study conducted from 2017 to 2019 showed that programming the rate-response function in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction under the control of echocardiography improved the duration of physical effort; this was in contrast to the most commonly used programming of this function depending on the patient's age, which, in the study's opinion and based on their results, may cause deterioration of cardiac systolic function and the worsening of heart failure in patients with CI and heart failure [138–140].

Currently, the most commonly used method for evaluating the distribution of heart rate in a patient with a cardiac-implanted device, when assessing the applied pacing parameters, is the analysis of the heart rate histograms stored in the memory of the pacemaker. These are based on the recorded intervals of successive heartbeats on the intracardiac EGM [141]. Based on the intracardiac EGM signal, some implantable devices automatically optimize settings (to a limited extent) for rate response and rate smoothing [142].

6. Summary

In summary, the use of the pacemaker rate-response function is a promising tool that can potentially improve the quality of life and physical capacity of patients, but this tool requires additional research efforts and further clinical trials; this will allow for a better understanding of the mechanisms responsible for the effect of this therapy. Additional data are needed to broaden and popularize knowledge relating to the complexities of the technical aspects underlying the process of optimizing the stimulation parameters, giving medical personnel the opportunity to take full advantage of the option to program this function.

Author Contributions: Conceptualization E.Ś., A.O. and R.G.; resources M.S., Ł.S., M.G.; writing—original draft preparation, E.Ś., A.R., F.C.; writing—review and editing, A.O., E.Ś.; supervision, F.C., M.G., M.S., Ł.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Brubaker, P.H.; Kitzman, D.W. Chronotropic incompetence: Causes, consequences, and management. *Circulation* **2011**, *123*, 1010–1020. [[CrossRef](#)]
2. Hinkle, L.E., Jr.; Carver, S.T.; Plakun, A. Slow heart rates and increased risk of cardiac death in middle-aged men. *Arch. Intern. Med.* **1972**, *129*, 732–748. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Zweerink, A.; van der Lingen, A.-L.C.; Handoko, M.L.; van Rossum, A.C.; Allaart, C.P. Chronotropic Incompetence in Chronic Heart Failure. *Circ. Heart Fail.* **2018**, *11*, e004969. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Powell, A.W.; Wittekind, S.G.; Mays, W.A.; Lang, S.M.; Knilans, T.K.; Prada, C.E.; Hopkin, R.J.; Chin, C. Arrhythmia Burden and Heart Rate Response During Exercise in Anderson-Fabry Disease. *Tex. Heart Inst. J.* **2022**, *49*, e207363. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Lau, D.H.; Roberts-Thomson, K.C.; Sanders, P. Sinus node revisited. *Curr. Opin. Cardiol.* **2011**, *26*, 55–59. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Mond, H.G. Rate Adaptive Pacing: Memories, from a Bygone, Era. *Heart Lung Circ.* **2021**, *30*, 225–232. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Aksu, T.; Gopinathannair, R.; Gupta, D.; Pauza, D.H. Intrinsic cardiac autonomic nervous system: What do clinical electrophysiologists need to know about the “heart brain”? *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **2021**, *32*, 1737–1747. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

8. Brignole, M.; Moya, A.; de Lange, F.J.; Deharo, J.C.; Elliott, P.M.; Fanciulli, A.; Fedorowski, A.; Furlan, R.; Kenny, R.A.; Martín, A.; et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur. Heart J.* **2018**, *39*, 1883–1948. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Kawasaki, T.; Kalmoto, S.; Sakatani, T.; Miki, S.; Kamitani, T.; Kuribayashi, T.; Matsubara, H.; Sugihara, H. Chronotropic incompetence and autonomic dysfunction in patients without structural heart disease. *Europace* **2010**, *12*, 561–566. [[CrossRef](#)]
10. Palau, P.; Sella, J.; Domínguez, E.; Gómez, I.; Ramón, J.M.; Sastre, C.; de la Espriella, R.; Santas, E.; Miñana, G.; Chorro, F.J.; et al. Beta-blockers withdrawal in patients with heart failure with preserved ejection fraction and chronotropic incompetence: Effect on functional capacity rationale and study design of a prospective, randomized, controlled trial (The Preserve-HR trial). *Clin. Cardiol.* **2020**, *43*, 423–429. [[CrossRef](#)]
11. Smarz, K.; Tysarowski, M.; Zaborska, B.; Pilichowska-Paszkiel, E.; Sikora-Frac, M.; Budaj, A.; Jaxa-Chamiec, T. Chronotropic Incompetence Limits, Aerobic Exercise, Capacity in Patients, Taking Beta-Blockers: Real-Life, Observation of Consecutive Patients. *Healthcare* **2021**, *9*, 212. [[CrossRef](#)]
12. Witte, K.K.; Cleland, J.G.; Clark, A.L. Chronic heart failure, chronotropic incompetence, and the effects of beta blockade. *Heart* **2006**, *92*, 481–486. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Franssen, W.M.A.; Keytsman, C.; Marinus, N.; Verboven, K.; Eijnde, B.O.; van Ryckeghem, L.; Dendale, P.; Zeevaert, R.; Massa, G.; Hansen, D. Chronotropic incompetence is more frequent in obese adolescents and relates to systemic inflammation and exercise intolerance. *J. Sport Health Sci.* **2021**, *in press*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Keytsman, C.; Dendale, P.; Hansen, D. Chronotropic Incompetence during Exercise in Type 2 Diabetes: Aetiology, Assessment Methodology, Prognostic Impact and therapy. *Sports Med.* **2015**, *45*, 985–995. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Leti, T.; Guinot, M.; Favre-Juvin, A.; Bricout, V.A. Difference of catecholamine responses to exercise in men with trisomy 21, with or without chronotropic incompetence. *Physiol. Behav.* **2015**, *142*, 97–103. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Guerra, M.; Llorens, N.; Fernhall, B. Chronotropic incompetence in persons with down syndrome. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2003**, *84*, 1604–1608. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Peçanha, T.; Rodrigues, R.; Pinto, A.J.; Sá-Pinto, A.L.; Guedes, L.; Bonfiglioli, K.; Gualano, B.; Roschel, H. Chronotropic, Incompetence and Reduced, Heart Rate, Recovery in Rheumatoid, Arthritis. *J. Clin. Rheumatol.* **2018**, *24*, 375–380. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. McGuire, S.; Horton, E.J.; Renshaw, D.; Chan, K.; Krishnan, N.; McGregor, G. Ventilatory and chronotropic incompetence during incremental and constant load exercise in end-stage renal disease: A comparative physiology study. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **2020**, *319*, F515–F522. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Ma, M.K.; Zuo, M.L.; Yap, D.Y.; Mok, M.M.; Kwan, L.P.; Chan, G.C.; Siu, D.C.; Chan, T.M. Chronotropic incompetence, echocardiographic abnormalities and exercise intolerance in renal transplant recipients. *J. Nephrol.* **2014**, *27*, 451–456. [[CrossRef](#)]
20. Jimeno-Almazán, A.; Pallarés, J.G.; Buendía-Romero, Á.; Martínez-Cava, A.; Courel-Ibáñez, J. Chronotropic Incompetence in Non-Hospitalized Patients with Post-COVID-19 Syndrome. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 5434. [[CrossRef](#)]
21. Głowczyńska, R.; Borodzicz-Jażdzyk, S.; Peller, M.; Raszēja-Wyszomirska, J.; Milkiewicz, P.; Zieniewicz, K.; Opolski, G. Chronotropic incompetence in end-stage liver disease. *PLoS ONE* **2022**, *17*, e0270784. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Okólska, M.; Skubera, M.; Matusik, P.; Plazak, W.; Pająk, J.; Róg, B.; Podolec, P.; Tomkiewicz-Pająk, L. Chronotropic incompetence causes multiple organ complications in adults after the Fontan procedure. *Kardiol. Pol.* **2021**, *79*, 410–417. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Melzer, C.; Witte, J.; Reibis, R.; Bondke, H.J.; Combs, W.; Stangl, K.; Baumann, G.; Theres, H. Predictors of chronotropic incompetence in the pacemaker patient population. *Europace* **2006**, *8*, 70–75. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Melzer, C.; Böhm, M.; Bondke, H.J.; Combs, W.; Baumann, G.; Theres, H. Chronotropic incompetence in patients with an implantable cardioverter defibrillator: Prevalence and predicting factors. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **2005**, *28*, 1025–1231. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Brubaker, P.H.; Kitzman, D.W. Prevalence and management of chronotropic incompetence in heart failure. *Curr. Cardiol. Rep.* **2007**, *9*, 229–235. [[CrossRef](#)]
26. Sarma, S.; Stoller, D.; Hendrix, J.; Howden, E.; Lawley, J.; Livingston, S.; Adams-Huet, B.; Holmes, C.; Goldstein, D.S.; Levine, B.D. Mechanisms of Chronotropic, Incompetence in Heart, Failure with, Preserved Ejection, Fraction. *Circ. Heart Fail.* **2020**, *13*, e006331. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Ton, V.K.; Lewis, G.D. Does Chronotropic Incompetence in HFpEF Cause or Result from Exercise Intolerance? *Circ. Heart Fail.* **2020**, *13*, e006872. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Keteyian, S.J.; Brawner, C.A.; Schairer, J.R.; Levine, T.B.; Levine, A.B.; Rogers, F.J.; Goldstein, S. Effects of exercise training on chronotropic incompetence in patients with heart failure. *Am. Heart J.* **1999**, *138*, 233–240. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Ujeyl, A.; Stevenson, L.W.; West, E.K.; Kato, M.; Liszkowski, M.; Campbell, P.; Forman, D.E. Impaired heart rate responses and exercise capacity in heart failure patients with paced baseline rhythms. *J. Card. Fail.* **2011**, *17*, 188–195. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Steffen, M.M.; Osborn, J.S.; Cutler, M.J. Cardiac Implantable Electronic Device Therapy: Permanent, Pacemakers, Implantable Cardioverter Defibrillators, and Cardiac Resynchronization Devices. *Med. Clin. North Am.* **2019**, *103*, 931–943. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Vijayaraman, P.; Chung, M.K.; Dandamudi, G.; Upadhyay, G.A.; Krishnan, K.; Crossley, G.; Bova Campbell, K.; Lee, B.K.; Refaat, M.M.; Saksena, S.; et al. His Bundle Pacing. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2018**, *72*, 927–947. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Ponnusamy, S.S.; Arora, V.; Nambodiri, N.; Kumar, V.; Kapoor, A.; Vijayaraman, P. Left bundle branch pacing: A comprehensive review. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **2020**, *31*, 2462–2473. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

33. Merkel, M.; Grotherr, P.; Radzewitz, A.; Schmitt, C. Leadless Pacing: Current State and Future Direction. *Cardiol. Ther.* **2017**, *6*, 175–181. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Glikson, M.; Nielsen, J.C.; Kronborg, M.B.; Michowitz, Y.; Auricchio, A.; Barbash, I.M.; Barrabés, J.A.; Boriani, G.; Braunschweig, F.; Brignole, M.; et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Europace* **2022**, *24*, 71–164. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Trohman, R.G.; Huang, H.D.; Larsen, T.; Krishnan, K.; Sharma, P.S. Sensors for rate-adaptive pacing: How they work, strengths, and limitations. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **2020**, *31*, 3009–3027. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Strobel, J.S.; Kay, G.N. Programming of sensor driven pacemakers. *Cardiol. Clin.* **2000**, *18*, 157–176. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. McAlister, H.F.; Soberman, J.; Klementowicz, P.; Andrews, C.; Furman, S. Treadmill assessment of an activity-modulated pacemaker: The importance of individual programming. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **1989**, *12*, 486–501. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Coman, J.; Freedman, R.; Koplan, B.A.; Reeves, R.; Santucci, P.; Stolen, K.Q.; Kraus, S.M.; Meyer, T.E. A blended sensor restores chronotropic response more favorably than an accelerometer alone in pacemaker patients: The LIFE study results. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **2008**, *31*, 1433–1442. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Rickards, A.F.; Donaldson, R.M. Rate responsive pacing. *Clin. Prog. Pacing Electrophysiol.* **1983**, *1*, 12–19.
40. Candinas, R.; Jakob, M.; Buckingham, T.A.; Mattmann, H.; Amann, F.W. Vibration, acceleration, gravitation, and movement: Activity controlled rate adaptive pacing during treadmill exercise testing and daily life activities. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **1997**, *20*, 1777–1786. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Lau, C.P.; Mehta, D.; Toff, W.D.; Stott, R.J.; Ward, D.E.; Camm, A.J. Limitations of rate response of an activity-sensing rate-responsive pacemaker to different forms of activity. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **1988**, *11*, 141–150. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Bacharach, D.W.; Hilden, T.S.; Millerhagen, J.O.; Westrum, B.L.; Kelly, J.M. Activity-based pacing: Comparison of a device using an accelerometer versus a piezoelectric crystal. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **1992**, *15*, 188–196. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Shukla, H.H.; Flaker, G.C.; Hellkamp, A.S.; James, E.A.; Lee, K.L.; Goldman, L.; Orav, E.J.; Lamas, G.A. Clinical and quality of life comparison of accelerometer, piezoelectric crystal, and blended sensors in DDDR-paced patients with sinus node dysfunction in the mode selection trial (MOST). *Pacing Clin. Electrophysiol.* **2005**, *28*, 762–770. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Srivastava, R.; Ray, S.; Sharma, M.; Sahai, N.; Tewari, R.P.; Kumar, B. Low delay rate adaptive pacemaker using FPGA embedded piezoelectric sensor. *J. Med. Eng. Technol.* **2020**, *44*, 423–430. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Srivastava, R.; Prusty, C.K.K.; Sahai, N.; Tewari, R.P.; Kumar, B. An, FPGA-based design for power efficient low delay rate adaptive pacemaker using accelerometer and heart rate sensor. *J. Med. Eng. Technol.* **2022**, *46*, 16–24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Hayes, D.L.; Asirvatham, S.J. Rate-adaptive pacing. In *Cardiac, Pacing, Defibrillation and Resynchronization: A Clinical, Approach*, 2nd ed.; Hayes, D.L., Friedman, P.A., Eds.; Mayo Foundation for Medical, Education and Research: Chichester, UK, 2008; pp. 380–400.
47. Slade, A.K.; Pee, S.; Jones, S.; Granle, L.; Fei, L.; Camm, A.J. New algorithms to increase the initial rate response in a minute volume rate adaptive pacemaker. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **1994**, *17*, 1960–1965. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Li, H.; Neubauer, S.A.; Hayes, D.L. Follow-up of a minute ventilation rate adaptive pacemaker. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **1992**, *15*, 1826–1829. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Celiker, A.; Ceviz, N.; Alehan, D.; Lenk, M.K.; Ozme, S. Comparison of normal sinus rhythm and pacing rate in children with minute ventilation single chamber rate adaptive permanent pacemakers. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **1998**, *21*, 2100–2104. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Yabek, S.M.; Wernly, J.; Chick, T.W.; Berman, W., Jr.; McWilliams, B. Rate-adaptive cardiac pacing in children using a minute ventilation biosensor. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **1990**, *13*, 2108–2112. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Cole, C.R.; Jensen, D.N.; Cho, Y.; Portzline, G.; Candinas, R.; Duru, F.; Adler, S.; Nelson, L.; Condie, C.; Wilkoff, B.L. Correlation of impedance minute ventilation with measured minute ventilation in a rate responsive pacemaker. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **2001**, *24*, 989–993. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Duru, F.; Radicke, D.; Wilkoff, B.L.; Cole, C.R.; Adler, S.; Nelson, L.; Jensen, D.N.; Strobel, U.; Portzline, G.; Candinas, R. Influence of posture, breathing pattern, and type of exercise on minute ventilation estimation by a pacemaker transthoracic impedance sensor. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **2000**, *23*, 1767–1771. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Mond, H.; Strathmore, N.; Kertes, P.; Hunt, D.; Baker, G. Rate responsive pacing using a minute ventilation sensor. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **1988**, *11*, 1866–1874. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Simon, R.; Ni, Q.; Willems, R.; Hartley, J.W.; Daum, D.R.; Lang, D.; Ward, K.; Gill, J. Comparison of impedance minute ventilation and direct measured minute ventilation in a rate adaptive pacemaker. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **2003**, *26*, 2127–2133. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Dell’Orto, S.; Valli, P.; Greco, E.M. Sensors for rate responsive pacing. *Indian Pacing Electrophysiol. J.* **2004**, *4*, 137–145.
56. Nayak, A.K.; Aggarwal, K.; Flaker, G.C. Minute ventilation-sensor driven pacemaker related difficulty in weaning from mechanical ventilation: A case report. *Mo. Med.* **2001**, *98*, 181–183. [[PubMed](#)]
57. Lau, W.; Corcoran, S.J.; Mond, H.G. Pacemaker tachycardia in a minute ventilation rate-adaptive pacemaker induced by electrocardiographic monitoring. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **2006**, *29*, 438–440. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Khunnawat, C.; Mukerji, S.; Sankaran, S.; Thakur, R.K. Echocardiography induced tachycardia in a patient with a minute ventilation rate responsive pacemaker. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* **2005**, *14*, 51–53. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

59. Sugiura, S.; Matsuoaka, K.; Ikami, A.; Shioji, H.; Takasaki, A.; Koji, T.; Tanigawa, T.; Ito, M. An incomplete pacemaker lead fracture causing inappropriate pacing inhibition due to oversensing of the minute ventilation sensor pulses. *J. Cardiol. Cases* **2018**, *18*, 47–51. [[CrossRef](#)]
60. Shekar, P.V.; Vignesh Rangaswamy, V.; Subramanian, M.; Atreya, A.R.; Yalagudri, S.; Chennapragada, S.; Saggu, D.K.; Narasimhan, C. High rate episodes in a dual chamber pacemaker: What is the mechanism? *Pacing Clin. Electrophysiol.* **2022**, *45*, 238–240. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
61. Pilat, E.; Mlynarski, R.; Wlodyka, A.; Kargul, W. Influence of DDD rate response pacing with integrated double sensors on physical efficiency and quality of life. *Europace* **2008**, *10*, 1189–1894. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
62. Gilliam, F.R., III; Giudici, M.; Benn, A.; Koplan, B.; Berg, K.J.; Kraus, S.M.; Stolen, K.Q.; Alvarez, G.E.; Hopper, D.L.; Wilkoff, B.L. Design and rationale of the assessment of proper physiologic response with rate adaptive pacing driven by minute ventilation or accelerometer (APPROPRIATE) trial. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* **2011**, *4*, 21–26. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Richards, M.; Olshansky, B.; Sharma, A.D.; Wold, N.; Jones, P.; Perschbacher, D.; Wilkoff, B.L. Addition of minute ventilation to rate-response pacing improves heart rate score more than accelerometer alone. *Heart Rhythm.* **2018**, *15*, 1730–1735. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Padeletti, L.; Pieragnoli, P.; Di Biase, L.; Colella, A.; Landolina, M.; Moro, E.; Orazi, S.; Vicentini, A.; Maglia, G.; Pensabene, O.; et al. Is a dual-sensor pacemaker appropriate in patients with sino-atrial disease? Results from the DUSISLOG study. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **2006**, *29*, 34–40. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Lu, W.; Lin, J.; Dai, Y.; Chen, K.; Zhang, S. The therapeutic effects of upgrade to cardiac resynchronization therapy in pacing-induced cardiomyopathy or chronic right ventricular pacing patients: A meta-analysis. *Heart Fail. Rev.* **2022**, *27*, 507–516. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Chen, S.; Chen, K.; Tao, Q.; Zheng, L.; Shen, F.; Wu, S.; Fan, J.; Xu, G.; Wang, L.; Zhou, X.; et al. Reduction of unnecessary right ventricular pacing by managed ventricular pacing and search AV+ algorithms in pacemaker patients: 12-month follow-up results of a randomized study. *Europace* **2014**, *16*, 1595–1602. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Baig, M.W.; Boute, W.; Begemann, M.; Perrins, E.J. One-year follow-up of automatic adaptation of the rate response algorithm of the QT sensing, rate adaptive pacemaker. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **1991**, *14*, 1598–1605. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Connelly, D.T.; Rickards, A.F. Rate-responsive pacing using electrographic parameters as sensors. *Cardiol Clin.* **1992**, *10*, 659–669. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
69. Connelly, D.T.; Rickards, A.F. The evoked QT interval. In *Clinical, Cardiac Pacing*, 1st ed.; Ellenbogen, K., Kay, G., Wilkoff, B., Eds.; W.B. Saunders (Elsevier): Philadelphia, PA, USA, 1995; pp. 250–257.
70. Johnson, N.P.; Holly, T.A.; Goldberger, J.J. QT dynamics early after exercise as a predictor of mortality. *Heart Rhythm.* **2010**, *7*, 1077–1084. [[CrossRef](#)]
71. Fraix, M.A.; Dowie, A.; McEwen, B.; Wyeth, R.P.; Kim, S.W. Response of the QT-sensing, rate-adaptive ventricular pacemaker to mental stress. *Am. Heart J.* **1993**, *126*, 1219–1222. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
72. Horstmann, E.; Koenn, B. Temporal relationship between exercise and QT shortening in patients with QT pacemakers. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **1989**, *12*, 1080–1084. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Ishikawa, T.; Sugano, T.; Sumita, S.; Toda, N.; Kosuge, M.; Kobayashi, I.; Matsusita, K.; Ohkusu, Y.; Kimura, K.; Usui, T.; et al. Optimal atrioventricular delay setting determined by QT sensor of implanted DDDR pacemaker. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **2002**, *25*, 195–200. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Ishikawa, T.; Sugano, T.; Sumita, S.; Kimura, K.; Kikuchi, M.; Kosuge, M.; Kobayashi, I.; Shigemasa, T.; Endo, T.; Usui, T.; et al. Relationship between atrioventricular delay, QT interval and cardiac function in patients with implanted DDD pacemakers. *Europace* **1999**, *1*, 192–196. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Ishikawa, T.; Sugano, T.; Sumita, S.; Kosuge, M.; Kobayashi, I.; Kobayashi, T.; Yamakawa, Y.; Matsusita, K.; Matsumoto, K.; Ohkusu, Y.; et al. Changes in evoked QT intervals according to variations in atrioventricular delay and cardiac function in patients with implanted QT-driven DDDR pacemakers. *Circ. J.* **2003**, *67*, 515–518. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
76. Ishikawa, T.; Sugano, T.; Sumita, S.; Nakagawa, T.; Hanada, K.; Kosuge, M.; Kobayashi, I.; Kimura, K.; Tochikubo, O.; Usui, T.; et al. Optimal atrioventricular delay setting determined by evoked QT interval in patients with implanted stimulus-T-driven DDDR pacemakers. *Europace* **2001**, *3*, 46–51. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
77. Axelsson, K.J.; Gransberg, L.; Lundahl, G.; Vahedi, F.; Bergfeldt, L. Adaptation of ventricular repolarization time following abrupt changes in heart rate: Comparisons and reproducibility of repeated atrial and ventricular pacing. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2021**, *320*, H381–H392. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
78. Shah, S.R.; Park, K.; Alweis, R.; Long, Q.T. Syndrome: A Comprehensive Review of the Literature and Current Evidence. *Curr. Probl. Cardiol.* **2019**, *44*, 92–106. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
79. Hirao, H.; Shimizu, W.; Kurita, T.; Suyama, K.; Aihara, N.; Kamakura, S.; Shimomura, K. Frequency-dependent electrophysiologic properties of ventricular repolarization in patients with congenital long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* **1996**, *28*, 1269–1277. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
80. Biernacka, E.K.; Kosior, D.A.; Zienciuk-Krajka, A.; Miszczak-Knecht, M.; Kempa, M.; Przybylski, A. Safety of antiviral and anti-inflammatory drugs prolonging QT interval in patients with coronavirus disease 2019: An opinion of the Heart, Rhythm Section of the Polish, Cardiac Society. *Kardiol. Pol.* **2020**, *78*, 493–497. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

81. Barış, V.Ö.; Dinçsoy, B.; Gedikli, E.; Erdemb, A. Empagliflozin significantly attenuates sotalol-induced QTc prolongation in rats. *Kardiol. Pol.* **2021**, *79*, 53–57. [CrossRef] [PubMed]
82. Den Hejjer, P.; Nagelkerke, D.; Perrins, E.J.; Horstmann, E.; Van Woerse, R.J.; Niederlag, W.; Jordaens, L.; De Wilde, P.; Hameleers, A.J.; Boute, W.; et al. Improved rate responsive algorithm in QT driven pacemakers—Evaluation of initial response to exercise. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **1989**, *12*, 805–811. [CrossRef] [PubMed]
83. McGoon, M.D.; Shapland, J.E.; Salo, R.; Pederson, B.; Olive, A. The feasibility of utilizing the systolic pre-ejection interval as a determinant of pacing rate. *J. Am. Coll. Cardiol.* **1989**, *14*, 1753–1758. [CrossRef] [PubMed]
84. Furman, S. Rate-modulated pacing. *Circulation* **1990**, *82*, 1081–1094. [CrossRef] [PubMed]
85. Lau, C.P.; Freedman, A.R.; Fleming, S.; Malik, M.; Camm, A.J.; Ward, D.E. Hysteresis of the ventricular paced QT interval in response to abrupt changes in pacing rate. *Cardiovasc. Res.* **1988**, *22*, 67–72. [CrossRef] [PubMed]
86. Dionisio, P.; Stroobandt, R.; Vandembulcke, F.; Sinnaeve, A. Rate adaptive dual chamber pacing: Inappropriate rate response due to pseudomalfuction of the QT biosensor. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **1999**, *22*, 668–671. [CrossRef] [PubMed]
87. Lau, C.P.; Leung, S.K.; Lee, I.S. Delayed exercise rate response kinetics due to sensor cross-checking in a dual sensor rate adaptive pacing system: The importance of individual sensor programming. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **1996**, *19*, 1021–1025. [CrossRef] [PubMed]
88. Robbens, E.J.; Clement, D.L.; Jordaens, L.J. QT-related rate-responsive pacing during acute myocardial infarction. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **1988**, *11*, 339–342. [CrossRef] [PubMed]
89. Edelstam, C.; Hedman, A.; Nordlander, R.; Pehrsson, S.K. QT sensing rate responsive pacing and myocardial infarction: A case report. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **1989**, *12*, 502–504. [CrossRef] [PubMed]
90. Kaye, G.C.; Baig, W.; Mackintosh, A.F. QT sensing rate responsive pacing during subacute bacterial endocarditis: A case report. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **1990**, *13*, 1089–1091. [CrossRef] [PubMed]
91. Bainbridge, A.D.; Cave, M.; Newell, S.; Delaney, M.; Parameshwar, J.; Large, S.R.; Wallwork, J.; Grace, A.A.; Carey, N.R.; Schofield, P.M. The utility of pacemaker evoked T wave amplitude for the noninvasive diagnosis of cardiac allograft rejection. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **1999**, *22*, 942–946. [CrossRef] [PubMed]
92. Clémenty, J.; Barold, S.S.; Garrigue, S.; Shah, D.C.; Jais, P.; Le Métayer, P.; Haissaguerre, M. Clinical significance of multiple sensor options: Rate response optimization, sensor blending, and trending. *Am. J. Cardiol.* **1999**, *83*, 166D–171D. [CrossRef] [PubMed]
93. Coenen, M.; Malinowski, K.; Spitzer, W.; Schuchert, A.; Schmitz, D.; Anelli-Monti, M.; Maier, S.K.; Estlinbaum, W.; Bauer, A.; Muehling, H.; et al. Closed loop stimulation and accelerometer-based rate adaptation: Results of the PROVIDE study. *Europace* **2008**, *10*, 327–333. [CrossRef] [PubMed]
94. Proietti, R.; Manzoni, G.; Di Biase, L.; Castelnuovo, G.; Lombardi, L.; Fundarò, C.; Vegliante, N.; Pietrabissa, G.; Santangeli, P.; Canby, R.A.; et al. Closed loop stimulation is effective in improving heart rate and blood pressure response to mental stress: Report of a single-chamber pacemaker study in patients with chronotropic incompetent atrial fibrillation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **2012**, *35*, 990–998. [CrossRef] [PubMed]
95. Chandiramani, S.; Cohom, L.C.; Chandiramani, S. Heart rate changes during acute mental stress with closed loop stimulation: Report on two single-blinded, pacemaker studies. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **2007**, *30*, 976–984. [CrossRef] [PubMed]
96. Abi-Samra, F.M.; Singh, N.; Rosin, B.L.; Dwyer, J.V.; Miller, C.D.; CLEAR Study Investigators. Effect of rate-adaptive pacing on performance and physiological parameters during activities of daily living in the elderly: Results from the CLEAR (Cycles, Responds with Physiologic, Rate Changes during Daily, Activities) study. *Europace* **2013**, *15*, 849–856. [CrossRef] [PubMed]
97. Lindovská, M.; Kameník, L.; Pollock, B.; Hoenen, S.; Bökelmann, T.; Spitzer, W.; Salbach, P.; Behroz, A.; Frey, A. Clinical observations with Closed Loop Stimulation pacemakers in a large patient cohort: The CYLOS routine documentation registry (RECORD). *Europace* **2012**, *14*, 1587–1595. [CrossRef] [PubMed]
98. Schaldach, M.; Hutten, H. Intracardiac impedance to determine sympathetic activity in rate responsive pacing. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **1992**, *15*, 1772–1786. [CrossRef] [PubMed]
99. Schaldach, M.; Urbaszek, A.; Stöbel, J.; Heublein, B. Rate-adaptive pacing using a Closed-Loop, autonomic nervous system controlled pacemaker. *JHK Coll. Cardiol.* **1995**, *3*, 22–32.
100. Closed Loop Stimulation. Unique Physiological Rate Response for an Optimal Haemodynamic Performance. 200 146/A/2012. BIOTRONIK SE & Co. KG. Available online: <https://www.biotronik.com/en-gb/products/cls> (accessed on 19 January 2023).
101. Gopinathnair, R.; Olshansky, B.; Turagam, M.K.; Gautam, S.; Futyra, P.; Akella, K.; Tanboga, H.I.; Bozyel, S.; Yalin, K.; Padmanabhan, D.; et al. Permanent pacing versus cardioablation for cardioinhibitory vasovagal syncope. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* **2022**, *65*. Epub ahead of print. [CrossRef] [PubMed]
102. Rattanawong, P.; Riangwiwat, T.; Chongsathidkiet, P.; Vutthikraivit, W.; Limpruttidham, N.; Prasitlumkum, N.; Kanjanahattakij, N.; Kanitsoraphan, C. Closed-looped stimulation cardiac pacing for recurrent vasovagal syncope: A systematic review and meta-analysis. *J. Arrhythm.* **2018**, *34*, 556–564. [CrossRef]
103. Ruzieh, M.; Ammari, Z.; Dasa, O.; Karim, S.; Grubb, B. Role of closed loop stimulation pacing (CLS) in vasovagal syncope. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **2017**, *40*, 1302–1307. [CrossRef] [PubMed]
104. Tomaino, M.; Russo, V.; Giacopelli, D.; Gargaro, A.; Brignole, M. Cardiac Pacing in Cardioinhibitory Reflex Syncope: Clinical Use of Closed-loop Stimulation. *Arrhythm. Electrophysiol. Rev.* **2021**, *10*, 244–249. [CrossRef]

105. Palmisano, P.; Dell’Era, G.; Russo, V.; Zaccaria, M.; Mangia, R.; Bortnik, M.; De Vecchi, F.; Giubertoni, A.; Patti, F.; Magnani, A.; et al. Effects of closed-loop stimulation vs. DDD pacing on haemodynamic variations and occurrence of syncope induced by head-up tilt test in older patients with refractory cardioinhibitory vasovagal syncope: The Tilt test-Induced, REsponse in Closed-loop Stimulation multicentre, prospective, single blind, randomized study. *Europace* **2018**, *20*, 859–866. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
106. Chmielecka, M.; Myszk, Z.; Pytk, M. Cardiac pacing in vasovagal syncope in the light of the latest recommendations. *Folia Cardiol.* **2021**, *16*, 416–419. [[CrossRef](#)]
107. Di Pino, A.; Caruso, E.; Censi, F.; Gaudenti, G.; Gargaro, A.; Calcagnini, G. Physiological rate adaptation in a child with chronotropic incompetence through closed-loop stimulation using epicardial leads. *Heart Rhythm Case Rep.* **2015**, *2*, 36–39. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
108. Nakai, T.; Ikeya, Y.; Tsuchiya, N.; Mano, H.; Kurokawa, S.; Nagashima, K.; Ohkubo, K.; Watanabe, I.; Okumura, Y. Benefit of Rate Response with Closed-Loop Stimulation in Patients with Difficult Hemodialysis. *Int. Heart J.* **2020**, *61*, 611–615. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
109. Puglisi, A.; Favale, S.; Scipione, P.; Melissano, D.; Pavia, L.; Ascani, F.; Elia, M.; Scaccia, A.; Sagone, A.; Castaldi, B.; et al. Overdrive versus conventional or closed-loop rate modulation pacing in the prevention of atrial tachyarrhythmias in Brady-Tachy syndrome: On behalf of the Burden II Study Group. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **2008**, *31*, 1443–1455. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
110. Morillo, C.A.; Brignole, M. Pacing for vasovagal syncope: Tips for use in practice. *Auton. Neurosci.* **2022**, *241*, 102998. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
111. Ikeda, S.; Nogami, A.; Inoue, K.; Kowase, S.; Kurosaki, K.; Mukai, Y.; Tsutsui, H. Closed-loop stimulation as a physiological rate-modulated pacing approach based on intracardiac impedance to lower the atrial tachyarrhythmia burden in patients with sinus node dysfunction and atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **2020**, *31*, 1187–1194. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
112. Occhetta, E.; Bortnik, M.; Marino, P. Usefulness of hemodynamic sensors for physiologic cardiac pacing in heart failure patients. *Cardiol. Res. Pract.* **2011**, *2011*, 925653. [[CrossRef](#)]
113. Bordachar, P.; Garrigue, S.; Reuter, S.; Hocini, M.; Kobeissi, A.; Gaggini, G.; Jais, P.; Haissaguerre, M.; Clementy, J. Hemodynamic assessment of right, left, and biventricular pacing by peak endocardial acceleration and echocardiography in patients with end-stage heart failure. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **2000**, *23*, 1726–1730. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
114. Senoner, T.; Barbieri, F.; Semmler, G.; Adukauskaitė, A.; Rubatscher, A.; Schgör, W.; Stühlinger, M.; Bauer, A.; Pfeifer, B.E.; Fiedler, L.; et al. Long-term performance of an atrial lead capable of accelerometer based detection of cardiac contractility in patients receiving cardiac resynchronisation therapy. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0222269. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
115. Plicchi, G.; Marcelli, E.; Parlapiano, M.; Bombardini, T. PEA I and PEA II based implantable haemodynamic monitor: Pre clinical studies in sheep. *Europace* **2002**, *4*, 49–54. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
116. Di Gregorio, F.; Morra, A.; Finesso, M.; Bongiorno, M.G. Transvalvular impedance (TVI) recording under electrical and pharmacological cardiac stimulation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **1996**, *19*, 1689–1993. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
117. Calvi, V.; Pizzimenti, G.; Lisi, M.; Doria, G.; Vasquez, L.; Lisi, F.; Felis, S.; Tempio, D.; Virgilio, A.; Barbeta, A.; et al. Hemodynamic Surveillance of Ventricular Pacing Effectiveness with the Transvalvular Impedance Sensor. *Adv. Med.* **2014**, *2014*, 307168. [[CrossRef](#)]
118. Gasparini, G.; Curnis, A.; Gulizia, M.; Occhetta, E.; Corrado, A.; Bontempi, L.; Mascioli, G.; Francese, G.M.; Bortnik, M.; Magnani, A.; et al. Rate-responsive pacing regulated by cardiac haemodynamics. *Europace* **2005**, *7*, 234–241. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
119. Taborsky, M.; Fedorco, M.; Skala, T.; Kocianova, E.; Pastucha, D.; Richter, D.; Petrková, J.; Di Gregorio, F.; Barbeta, A.; Vaclavik, J. Acute effects of right ventricular pacing on cardiac haemodynamics and transvalvular impedance. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech Repub.* **2014**, *158*, 569–576. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
120. Lionetti, V.; Romano, S.L.; Bianchi, G.; Bernini, F.; Dushpanova, A.; Mascia, G.; Nesti, M.; Di Gregorio, F.; Barbeta, A.; Padeletti, L. Impact of acute changes of left ventricular contractility on the transvalvular impedance: Validation study by pressure-volume loop analysis in healthy pigs. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e80591. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
121. Bradycardia and Tachycardia Devices. Merlin TM Patient Care System. Help Manual St. Jude Medical Cardiac Rhythm Management Division, April 2015, ART 60064012/A. Available online: <https://manuals.sjm> (accessed on 19 January 2023).
122. Medtronic ADAPTA®/VERSA®/SENSIA®/RELLIA® Pacemaker Reference Guide, © Medtronic, Inc. 2008, M931131A001B, 25 February 2008. Available online: www.medtronic.com/manuals (accessed on 19 January 2023).
123. Boston Scientific ©, Reference Guide Accolade TM, Accolade TM MRI, Proponent TM, Proponent TM MRI, Essentio TM, Essentio TM MRI, Altrua TM 2, Formio TM, Formio TM MRI, Vitalio TM, Vitalio TM MRI, Ingenio TM, Ingenio TM MRI, Advantio TM Pacemaker. 359229-002 EN US 2018-04. Available online: www.bostonscientific-elabeling.com (accessed on 19 January 2023).
124. Implant Manual Sorin © Paradym RF SON Implantable Cardioverter Defibrillator CRT-D Model 9770. Sorin CRM S.r.l. 2012–06 ASVO877A. Available online: www.sorin.com (accessed on 19 January 2023).
125. MicroPort TM CRM S.r.l. ALIZEA DR/ALIZEA SR IMPLANT MANUAL Rate Responsive Dual-Chamber Pacemaker/Rate Responsive Single-Chamber Pacemaker. 2020-06 UA10414A. Available online: www.crm.microport.com (accessed on 19 January 2023).
126. Kempa, M.; Mitkowski, P.; Kowalski, O.; Sterliński, M.; Przybylski, A.; Kaźmierczak, J. Expert opinion of a Working Group on Leadless Pacing appointed by the National Consultant in Cardiology and the Board of the Heart, Rhythm Section of the Polish Cardiac Society. *Kardiol. Pol.* **2021**, *79*, 604–608. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

127. Hrymniak, B.; Biel, B.; Szwarc, B.; Piotrowska, K.; Banasiak, W.; Jagielski, D. Implantation of a leadless pacemaker in a patient with an atrioventricular block and COVID-19. *Kardiol. Pol.* **2021**, *79*, 1294–1295. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
128. Marciniak-Emmons, M.B.; Świerżyńska, E.; Mazurek, A.; Syska, P.; Farkowski, M.M.; Firek, B.; Juszczyk, U.; Zakrzewska-Koperska, J.; Zajac, D.; Oręziak, A.; et al. Computed tomography with positron emission tomography is more useful in local than systemic infectious process related to cardiac implanted electrotherapy device: A prospective controlled multicenter diagnostic intervention PET-Guidance. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* **2022**, *38*, 2753–2761. [[CrossRef](#)]
129. Curnis, A.; Salghetti, F.; Cerini, M.; Fabbriatore, D.; Ghizzoni, G.; Arrigoni, L.; Generati, G.; Arabia, G.; Maiolo, V.; Aboelhassan, M.; et al. Leadless pacemaker: State of the art and incoming developments to broaden indications. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **2020**, *43*, 1428–1437. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
130. Lloyd, M.; Reynolds, D.; Sheldon, T.; Stromberg, K.; Hudnall, J.H.; Demmer, W.M.; Omar, R.; Ritter, P.; Hummel, J.; Mont, L.; et al. Rate adaptive pacing in an intracardiac pacemaker. *Heart Rhythm.* **2017**, *14*, 200–205. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
131. Chinitz, L.; Ritter, P.; Khelae, S.K.; Iacopino, S.; Garweg, C.; Grazia-Bongiorni, M.; Neuzil, P.; Johansen, J.B.; Mont, L.; Gonzalez, E.; et al. Accelerometer-based atrioventricular synchronous pacing with a ventricular leadless pacemaker: Results from the Micra atrioventricular feasibility studies. *Heart Rhythm.* **2018**, *15*, 1363–1371. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
132. El-Chami, M.F.; Bhatia, N.K.; Merchant, F.M. Atrio-ventricular synchronous pacing with a single chamber leadless pacemaker: Programming and trouble shooting for common clinical scenarios. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **2021**, *32*, 533–539. [[CrossRef](#)]
133. Medtronic Academy. Available online: <https://www.medtronicacademy.com/products/micra-transcatheter-pacing-systems-overview-and-training-0> (accessed on 19 January 2023).
134. Khurshid, S.; Frankel, D.S. Pacing-Induced Cardiomyopathy. *Card Electrophysiol. Clin.* **2021**, *13*, 741–753. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
135. Świerżyńska, E.; Głowczyńska, R.; Sterliński, M.; Krauze, N.; Cacko, A.; Kołodzińska, A.; Opolski, G.; Szumowski, L.; Grabowski, M. Application and optimization of the rate response function in dual-chamber pacemaker—Prospective, randomised, cross-over clinical trial—study protocol. *Kardiol. Pol.* **2022**, *80*, 1139–1141. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
136. Caloian, B.; Sitar-Taut, A.V.; Gusetu, G.N.; Pop, D.; Zdrenghea, D.T. The Influence of Cardiac Pacemaker Programming Modes on Exercise Capacity. *In Vivo* **2018**, *32*, 419–424. [[CrossRef](#)]
137. Lamas, G.A.; Knight, J.D.; Sweeney, M.O.; Mianullij, M.; Jorapur, V.; Khalighi, K.; Cook, J.R.; Silverman, R.; Rosenthal, L.; Clapp-Channing, N.; et al. Impact of rate-modulated pacing on quality of life and exercise capacity—Evidence from the Advanced Elements of Pacing, Randomized Controlled Trial (ADEPT). *Heart Rhythm.* **2007**, *4*, 1125–1132. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
138. Gierula, J.; Paton, M.F.; Lowry, J.E. Rate-Response Programming Tailored to the Force-Frequency Relationship Improves Exercise Tolerance in Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail.* **2018**, *6*, 105–113. [[CrossRef](#)]
139. Gierula, J.; Lowry, J.E.; Paton, M.F.; Cole, C.A.; Byrom, R.; Koshy, A.O.; Chumun, H.; Keamey, L.C.; Straw, S.; Bowen, T.S.; et al. Personalized Rate-Response, Programming Improves Exercise Tolerance after 6 Months in People with Cardiac Implantable Electronic Devices and Heart Failure: A Phase II Study. *Circulation* **2020**, *141*, 1693–1703. [[CrossRef](#)]
140. Nägele, H.; Rödiger, W.; Castel, M.A. Rate-responsive pacing in patients with heart failure: Long-term results of a randomized study. *Europace* **2008**, *10*, 1182–1188. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
141. Hayes, D.L.; Higano, S.T.; Eisinger, G. Utility of rate histograms in programming and follow-up of a DDDR pacemaker. *Mayo Clin. Proc.* **1989**, *64*, 495–502. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
142. Schuster, P.; Faerstrand, S.; Ohm, O.J.; Schouten, V. Proportionality of rate response to metabolic workload provided by a rate adaptive pacemaker with automatic rate profile optimization. *Europace* **2005**, *7*, 54–59. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

EDITORIAL

Permanent cardiac pacing: evidence, beliefs, and habits

Maciej Sterliński, Ewa Świerzyńska

National Institute of Cardiology, Warsaw, Poland

RELATED ARTICLE

by Kuniewicz et al

In their study, published in this issue of *Polish Archives of Internal Medicine*, Kuniewicz et al¹ raise important practical issues. Indeed, classic permanent cardiac pacing seems to be a well-established and not very hot topic, but many clinical decisions we make are based on rather old principles with not enough evidence. Paradoxically, the choice of the pacing mode in sick sinus syndrome has a relatively solid scientific background, which supports the use of dual chamber (DDD) pacemaker over single atrial pacing (AAI). Therefore, the study group analyzed by the authors (n = 254) over almost 25 years,¹ should be appreciated even more, as we know from registries that there are just single cases of AAI systems implanted each year in the majority of Polish and European centers.

When this editorial was almost ready, we decided to rewrite it and present it to you in a somewhat provocative way, with deeper analysis of selected evidence available. In the DANPACE trial,² no differences in total mortality (AAIR vs DDDR, where R stands for rate response) was found (29.6% vs 27.3%; $P = 0.53$), either for chronic atrial fibrillation (AF) (11.2% vs 10.7%; $P = 0.93$) or for stroke incidence (5.5% vs 4.8%; $P = 0.59$), but the groups differed in paroxysmal AF (28.4% vs 23%; $P = 0.024$). Finally, postimplant syncope turned out to depend on many clinical factors but not the pacing mode choice.³ The most significant difference in favor of DDDR has been achieved for reoperations (22.1% vs 11.9%; $P < 0.001$), and this difference was significant only for a surgical change of the pacing mode (9.3% vs 0.6%; $P < 0.001$). Also worth noting is the fact that the mean (SD) ventricular pacing rate in the DDDR group was unexpectedly high and reached 65% (33%) solely for sick sinus syndrome, and neither heart failure nor tricuspid valve function were the end points evaluated in that trial.² Post-trial, registry-based, long-term follow-up extension has shown no difference in mortality, risk of hospitalization

for AF, stroke, or heart failure, and further rate of pacing mode change to DDDR in the AAIR group reached 21.4% (4.5% annually).⁴ The unavoidable conclusion is that the incidence of adding the lead appears because... we add it. A decision to upgrade the atrial pacemaker was estimated to be in class I for almost 90% of cases in the DANPACE trial,⁵ but the actual threshold strength for adding a ventricular lead is disputable anyway. Though our knowledge on the unfavorable aspects of permanent pacing has increased significantly over the last 2 decades, and has modified our approach, permanent pacing indications are still based on a few level C statements,⁶⁻⁸ and we find it to be the main problem. In fact, we are not convinced by DDD pacing superiority, as it may just mean that should ventricular lead be inserted in some patients due to general progress of cardiovascular diseases with the population aging, we can monitor them safely until this point is reached. In their previous study, Kuniewicz et al⁹ pointed out that higher rate of reoperations in patients with AAI is mainly related to permanent AF with slow conduction, developing especially after the 4th year of follow-up. This may justify de novo DDD preference over AAI in older patients,¹⁰ and pharmacoeconomic view from the DANPACE trial supports this thesis,¹¹ although health care systems are not directly transferable in various countries. Additionally, some previous or smaller studies reported better AAIR than DDDR outcomes, or at least safe long-term performance of AAI, especially in younger patients or with respect to robust preimplant screening of atrioventricular (AV) and intraventricular conduction.¹²⁻¹⁶ Data on complications related to the compared systems are inconsistent, but even if we assume that upgrades may be associated with their increased risk, the rate of lead-related complications may exceed 10% per 5 years in DDD patients.^{2,5,17}

Even though the current recommendations⁸ clearly emphasize the need for thorough

Correspondence to:
Maciej Sterliński, MD, PhD,
National Institute of Cardiology,
ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa,
Poland, phone: +48 22 343 44 17,
email: msterlinski@ikard.pl
Received: December 14, 2023.
Accepted: December 15, 2023.
Published online: December 21, 2023.
Pol Arch Intern Med. 2023;
133 (12): 16631
doi:10.20452/pamw.16631
Copyright by the Author(s), 2023

diagnostics before a pacemaker insertion, they do not seem to affect our final decisions too much, as we are afraid to deviate from the guidelines. There is little evidence-based information why and whom we should pace in sick sinus syndrome, but it would be very difficult to discern the beginnings of indications for permanent pacing. The applicable guidelines⁹ would be the main ethical and legal limitations, although for most of them the evidence level is C, which is that of beliefs. As a famous surgeon dr. Teodor Kocher said, a real expert knows when not to operate. A decision to use atrial pacing alone may be difficult and may require experience and clinical courage. In fact, it may depend on our beliefs and habits, but legal aspects must be taken into account as well.

The paper by Kuniewicz et al¹ shows numerous areas to be explored in the permanent cardiac pacing. Over the years, the technical capabilities of pacemakers have certainly improved, and a wide range of modifiable parameters have been added to reproduce natural physiological variability of the heart function.¹⁸ These parameters make it possible to adjust the pacing rate to the physical or emotional effort (rate response), as well as to adjust the settings in terms of variability of the AV delay duration. However, despite wide availability of various functions, clinical practice in this area is often empirical, and the evidence regarding effectiveness and strategies of using these settings is incomplete and sometimes contradictory. There is a justified need to conduct further research focused on the effectiveness and optimal methods of using the available options for pacing parameters and modes.¹⁹

Progress is attributed to innovative means, but beyond development of the conduction pathways, emerging leadless and extravascular pacing, the decision whom to implant a pacemaker remains mainly the same.⁸ To summarize, we can compare permanent cardiac pacing to aviation. The first jumbo jet was built in the 1960s, and this model is still in service. Electronics (functions and algorithms) is far more modern, but we can still fly with the same airframe and avionics (basic indications, pacing modes, “leads and device-frame”). Today, a vast majority of patients present with the same indications and pacemakers that we implanted decades ago.

ARTICLE INFORMATION

DISCLAIMER The opinions expressed by the author(s) are not necessarily those of the journal editors, Polish Society of Internal Medicine, or publisher.

CONFLICT OF INTEREST None declared.

OPEN ACCESS This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License (CC BY-NC-SA 4.0), allowing third parties to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited, distributed under the same license, and used for noncommercial purposes only.

HOW TO CITE Sterliński M, Świerzyńska E. Permanent cardiac pacing: evidence, beliefs, and habits. *Pol Arch Intern Med.* 2023; 133: 16631. doi:10.20452/pamw.16631

REFERENCES

1 Kuniewicz M, Stanek A, Ząbek A, et al. Permanent single-chamber atrial pacing: an obsolete or viable alternative to dual-chamber pacing in

selected patients with sinus node disease? *Pol Arch Intern Med.* 2023; 133: 16509. [↗](#)

2 Nielsen JC, Thomsen PE, Højberg S, et al. DANPACE Investigators. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *Eur Heart J.* 2011; 32: 686-696. [↗](#)

3 Ng Kam Chuen MJ, Kirkfeldt RE, Andersen HR et al. Syncope in paced patients with sick sinus syndrome from the DANPACE trial: incidence, predictors and prognostic implication. *Heart.* 2014; 100: 842-847. [↗](#)

4 Brandt NH, Kirkfeldt RE, Nielsen JC et al. Single lead atrial vs. dual chamber pacing in sick sinus syndrome: extended register-based follow-up in the DANPACE trial. *Europace.* 2017; 19: 1981-1987. [↗](#)

5 Kirkfeldt RE, Andersen HR, Nielsen JC, DANPACE Investigators. System upgrade and its complications in patients with a single lead atrial pacemaker: data from the DANPACE trial. *Europace.* 2013; 15: 1166-1173. [↗](#)

6 Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. European Society of Cardiology, European Heart Rhythm Association. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2007; 9: 959-998.

7 Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology [ESC]. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association [EHRA]. *Eur Heart J.* 2013; 34: 2281-2329. [↗](#)

8 Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2021; 42: 3427-3520.

9 Kuniewicz M, Pydlewski A, Karkowski G. Effectiveness of atrial versus atrioventricular pacing for sick sinus syndrome during long-term follow-up. *Kardiol Pol.* 2015; 73: 7-16. [↗](#)

10 Dębski M, Ulman M, Ząbek A, et al. Permanent atrial fibrillation in patients with a dual-chamber pacemaker. *Kardiol Pol.* 2019; 77: 1140-1146. [↗](#)

11 Oddershede L, Riishi S, Nielsen JC, et al. Health economic evaluation of single-lead atrial pacing vs. dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *Europace.* 2014; 16: 866-872. [↗](#)

12 Kim WH, Joung B, Shim J, et al. Long-term outcome of single-chamber atrial pacing compared with dual-chamber pacing in patients with sinus-node dysfunction and intact atrioventricular node conduction. *Yonsei Med J.* 2010; 51: 832-837. [↗](#)

13 Velayuthan R, Sukumar SK, Bootle D, et al. Pacing mode survival in patients with single chamber atrial pacemaker for sinus node dysfunction. *Indian Heart J.* 2023 Dec 7. [Epub ahead of print] [↗](#)

14 Mutagaywa RK, Tumaini B, Chin A. A comparison of AAIR versus DDDR pacing for patients with sinus node dysfunction: a long-term follow-up study. *Cardiovasc J Afr.* 2021; 32: 17-20. [↗](#)

15 Kristensen L, Nielsen JC, Pedersen AK, et al. AV block and changes in pacing mode during long-term follow-up of 399 consecutive patients with sick sinus syndrome treated with an AA/AAIR pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001; 24: 358-365. [↗](#)

16 Brandt J, Anderson H, Fähræus T, Schüller H. Natural history of sinus node disease treated with atrial pacing in 213 patients: implications for selection of stimulation mode. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20: 633-639. [↗](#)

17 Dębski M, Ulman M, Ząbek A, et al. Lead-related complications after DDD pacemaker implantation. *Kardiol Pol.* 2018; 76: 1224-1231. [↗](#)

18 Świerzyńska E, Oregzak A, Głównyńska R, et al. Rate-responsive cardiac pacing: technological solutions and their applications. *Sensors (Basel).* 2023; 23: 1427. [↗](#)

19 Świerzyńska E, Głównyńska R, Sterliński M, et al. Application and optimization of the rate response function in dual-chamber pacemakers: prospective, randomized, cross-over clinical trial study protocol. *Kardiol Pol.* 2022; 80: 1139-1141. [↗](#)

15.3 Artykuł 3 - Approaches to rate response and atrioventricular delay management in dual-chamber pacemaker programming: Insights from a retrospective multicenter study



POLISH HEART JOURNAL

Kardiologia Polska

The Official Peer-reviewed Journal
of the Polish Cardiac Society
since 1957

Online first

This is a provisional PDF only. Copyedited and fully formatted version will be made available soon

ISSN 0022-9032

e-ISSN 1897-4279

Approaches to rate response and atrioventricular delay management in dual-chamber pacemaker programming: Insights from a retrospective multicenter study

Authors: Ewa Świerzyńska-Wodarska, Renata Głowczyńska, Agnieszka Kołodzińska, Andrzej Cacko, Jakub Malinowski, Łukasz Nowotka, Filip Czyżewski, Artur Oręziak, Przemysław Stolarz, Joanna Zakrzewska-Koperska, Grzegorz Opolski, Łukasz Szumowski, Marcin Grabowski, Maciej Sterliński

Article type: Short communication

Received: January 25, 2025

Accepted: March 7, 2025

Early publication date: March 27, 2025

This article is available in open access under Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

Approaches to rate response and atrioventricular delay management in dual-chamber pacemaker programming: Insights from a retrospective multicenter study

Short title: Rate response and atrioventricular delay in dual-chamber pacemakers

Ewa Świerżyńska-Wodarska^{1, 2, 3}, Renata Głowczyńska³, Agnieszka Kołodzińska³, Andrzej Cacko⁴, Jakub Malinowski^{5, 6}, Łukasz Nowotka^{5, 7}, Filip Czyżewski^{3, 6}, Artur Oręziak¹, Przemysław Stolarz³, Joanna Zakrzewska-Koperska¹, Grzegorz Opolski³, Łukasz Szumowski¹, Marcin Grabowski³, Maciej Sterliński¹

¹1st Department of Arrhythmia, The Cardinal Stefan Wyszyński National Institute of Cardiology, Warszawa, Poland

²Doctoral School, Medical University of Warsaw, Warszawa, Poland

³1st Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, Warszawa, Poland

⁴Department of Medical Informatics and Telemedicine, Medical University of Warsaw, Warszawa, Poland

⁵Students' Scientific Society affiliated at the National Institute of Cardiology, Warszawa, Poland

⁶Faculty of Medicine, Medical University of Warsaw, Warszawa, Poland

⁷Faculty of Medicine, *Collegium Medicum*, Cardinal Stefan Wyszyński University in Warsaw, Warszawa, Poland

Correspondence to:

Ewa Świerżyńska-Wodarska, MSc,

1st Department of Arrhythmia,

The Cardinal Stefan Wyszyński National Institute of Cardiology,

Alpejska 42, 04-628 Warszawa, Poland,

phone: +48 22 343 46 19,

e-mail: e.swierzynska@ikard.pl

INTRODUCTION

The rate response (RR) function based on an accelerometer sensor adjusts pacing rate in response to physical demands [1]. This function is particularly beneficial for patients with chronotropic incompetence, which may occur, among other causes, as a manifestation of sinus

node disease or as a side effect of beta-blocker therapy [2]. Despite its long use, no specific guidelines exist for RR programming. Settings are often chosen based on experience, rather than evidence-based recommendations [3]. One of the concerns about the negative consequences of activating the RR function is an increase in the percentage of ventricular pacing [4], which may lead to the development of left ventricular heart failure (HF) [5]. This may be addressed by algorithms extending the atrioventricular (AV) interval to reduce right ventricular pacing or by implementing conduction system pacing [6].

AIMS

This study aimed to analyze the RR settings used in patients with a dual-chamber pacemaker based on sex, age, indications for implantation, presence of coronary artery disease symptoms, hypertension, presence and severity of HF symptoms (according to the New York Heart Association scale), valvular defects, and the percentages of atrial and ventricular pacing.

MATERIAL AND METHODS

Patients with pacemakers operating in dual-chamber sequential (DDD) and dual-chamber rate-modulated (DDDR) pacing modes were included.

We excluded patients with leadless pacemakers, high-energy or resynchronization devices, or those whose pacemakers operated in modes other than DDD/DDDR at the time of data collection. We also excluded patients with significant mobility limitations or temporarily adjusted parameters due to factors such as an upcoming surgical procedure.

This study received approval from the Bioethics Committee (AKBE/28/2022).

Patients were enrolled between January and June 2022, irrespective of the time elapsed since device implantation.

We collected data from follow-up reports for patients monitored in the cardiac implantable device clinic, as well as digital medical documentation.

Among the pacemaker parameters, pacing mode, lower rate, upper tracking rate (UTR), upper sensor rate (USR), and activity of daily living rate (ADL) were analyzed. The ratio of maximum predicted heart rate (HR) (HR limit) was calculated using the 220-age formula. The analysis included AV interval settings and parameters of functions that extend the AV interval to reduce ventricular pacing (RedVP). Due to differences in device technologies, only patients with Medtronic™ or Vitatron™ pacemakers were included.

Statistical analysis

The analysis included descriptive statistics and normality checks. Fisher's exact test was used to compare groups and describe odds ratios (to ensure consistency, comparability, and the highest accuracy of the results, Fisher's exact test was used in all comparisons). Differences in pacing parameters and cardiac diagnoses were assessed with the Mann–Whitney U test. Q-Q plots were used to check normality of ADL and USR rates by age and diagnosis. Since data met parametric test assumptions, Student's t-tests were applied. Additionally, a logistic regression model was fitted to examine the effects of individual exposures on the activity of rate response (DDDR pacing mode), adjusting for age and sex. Statistical significance was set at $P < 0.05$, using R version 4.0.3.

RESULTS AND DISCUSSION

This study analyzed data from 200 consecutive, eligible patients: 112 from the National Institute of Cardiology and 88 from the 1st Department of Cardiology, Medical University of Warsaw. Study group included 200 patients (101 men, 50.5%), with a mean age of 76 years. Patient characteristics are presented in Supplementary material, *Table S1*. In our study SSS was the most common indication for pacemaker implantation. Moreover, in patients with SSS, the rate response function was activated most frequently (in 72.5% of cases; $P < 0.001$).

In the analyzed group, a significant proportion of patients take medications that may negatively affect the chronotropic response (beta-blockers: 170 patients, 85%; amiodarone: 7 patients, 3.5%; propafenone: 22 patients, 11%). However, the percentage of patients using the aforementioned medications is similar between those with the rate response function activated (99 out of 115, 86%) and those without an active rate response function (72 out of 85, 85%).

In the age groups of individuals between 50 and 100 years old, we observed the same ADL and USR settings, even though the basic formula for maximum HR — used as a reference for adjusting exercises in rehabilitation and assessing patients' physical fitness—is proportionally calculated based on age [7]. **Figure 1** shows the distributions of USR and ADL (bpm) stratified by age groups (based on the sample median), with reported between-group differences. Detailed results are presented in Supplementary material, *Tables S2–S4*. To verify the obtained results, a logistic regression analysis was performed. The model examined the effects of individual exposures on the activity of rate response, and its results confirmed the previously described observations. The coefficients of this model are presented in Supplementary material, *Table S5*.

We observed a significant difference in the percentage of patients with the rate response function activated in the age group above 80 years, compared to the entire group (66%; $P =$

0.01). A statistically significant difference was observed in the UTR parameter, with 125 bpm as the dominant setting in people in the 80+ group ($P = 0.048$) and 130 bpm in the remaining groups.

We found a tendency to maintain a high ADL ratio and USR ratio in relation to age in the group of patients over 80. The mean ratio of USR to HR limit in the 80+ group was 83% ($P = 0.0350$).

In the entire study group, the median ADL response was 2 (min. 1, max. 4), and the median Exertion response was 3 (min. 1, max. 4). The activity threshold was set to low in 3 cases, medium/low in 106 cases, medium/high in 5 cases, and high in 1 case.

The median ADL rate setpoint was 14 (9, 19), while the median USR setpoint was 31.5 (21, 41). The ADL/USR setpoints were adjusted automatically, with the “Optimization” parameter set to “On” for all patients.

In the study group, there were 5 patients with severe valvular defects, including 1 patient with severe mitral regurgitation, 1 with severe aortic stenosis, and 3 with severe tricuspid regurgitation. Additionally, there were 15 patients with corrected valvular defects. Patients after valvular corrections had set a slightly higher UTR, USR and ADL values.

In the analysis regarding indications for implantation, RedVP functions were most often active in patients with SSS (61%). In some cases of SSS where RedVP was not active, the reason was the inability to apply this settings due to technological limitations of the device. Of the 80 patients with a pacemaker implanted for SSS, 62 had >50% pacing, and some of them also had conduction block, which developed over the subsequent years after pacemaker implantation.

A UTR >130/min is rare, which makes it difficult to reproduce the physiological ranges of exercise-appropriate rhythm rates in those with conduction block, especially young patients. The most frequently programmed USR values of less than 110 bpm may also be insufficient for patients who maintain physical activity.

A lower rate of 60/min is most often used in all patients. The myPACE study showed that personalized selection of the base pacing rate in HF patients reduced HF symptoms, and reduced the risk of atrial high rate episodes [8]. Previous studies, along with our findings, suggest the need for more individualized pacing settings in daily practice. In Supplementary Table 6, we present our proposed approach to the individualization of rate response parameters.

Study limitations

The data were obtained from two centers, where team attitudes may differ. Due to the retrospective nature of the study, it is difficult to indicate clinical implications based on these results. Analysis of one manufacturer's features may not be directly transferable to other manufacturers. Diagnosis overlap should be considered when analyzing patient group results.

CONCLUSIONS

Rate responsive parameters are rarely adjusted according to age, despite the fact that the maximum HR — used as a reference for adjusting exercises in cardiac rehabilitation and assessing patients' physical fitness — is proportionally calculated based on age. It seems reasonable to select parameters related to the RR function in a more detailed and individualized manner, taking into account the patient's age, comorbidities, lifestyle, and individual needs.

Supplementary material

Supplementary material is available at https://journals.viamedica.pl/polish_heart_journal.

Article information

Conflict of interest: None declared.

Funding: This work was financed by the “Application and Optimization of the Rate Response Function in Dual-Chamber Pacemakers” project, funded under grant No. Z/MB/10/22, allocated to the Medical University of Warsaw from the research subsidy.

Open access: This article is available in open access under Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, which allows downloading and sharing articles with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially. For commercial use, please contact the journal office at polishheartjournal@ptkardio.pl

REFERENCES

1. Świerżyńska E, Głowczyńska R, Sterliński M, et al. Application and optimization of the rate response function in dual-chamber pacemakers: Prospective, randomized, cross-over clinical trial study protocol. *Kardiol Pol.* 2022; 80(11): 1139–1141, doi: 10.33963/KP.a2022.0230, indexed in Pubmed: 36172994.
2. Khan MN, Pothier CE, Lauer MS. Chronotropic incompetence as a predictor of death among patients with normal electrograms taking beta blockers (metoprolol or atenolol).

- Am J Cardiol. 2005; 96(9): 1328–1333, doi: 10.1016/j.amjcard.2005.06.082, indexed in Pubmed: 16253608.
3. Sterliński M, Świerzyńska E. Permanent cardiac pacing: Evidence, beliefs, and habits. *Pol Arch Intern Med.* 2023; 133(12): 16631, doi: 10.20452/pamw.16631, indexed in Pubmed: 38126243.
 4. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Reduced ejection fraction, sudden cardiac death, and heart failure death in the mode selection trial (MOST): Implications for device selection in elderly patients with sinus node disease. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008; 19(11): 1160–1166, doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01209.x, indexed in Pubmed: 18554201.
 5. Somma V, Ha FJ, Palmer S, et al. Pacing-induced cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis of definition, prevalence, risk factors, and management. *Heart Rhythm.* 2023; 20(2): 282–290, doi: 10.1016/j.hrthm.2022.09.019, indexed in Pubmed: 36356656.
 6. Zhang S, Yang W, Wang S, et al. New-onset atrial high-rate episodes in left bundle branch area pacing versus right ventricular pacing for patients with atrioventricular block. *Pol Heart J.* 2024; 82(6): 632–639, doi: 10.33963/v.phj.100403, indexed in Pubmed: 38712772.
 7. Lach J, Śliż D, Wiecha S, et al. How to calculate a maximum heart rate correctly? *Folia Cardiol.* 2022; 17(5): 289–292, doi: 10.5603/fc.2022.0057.
 8. Infeld M, Wahlberg K, Cicero J, et al. Effect of personalized accelerated pacing on quality of life, physical activity, and atrial fibrillation in patients with preclinical and overt heart failure with preserved ejection fraction: The myPACE randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2023; 8(3): 213–221, doi: 10.1001/jamacardio.2022.5320, indexed in Pubmed: 36723919.

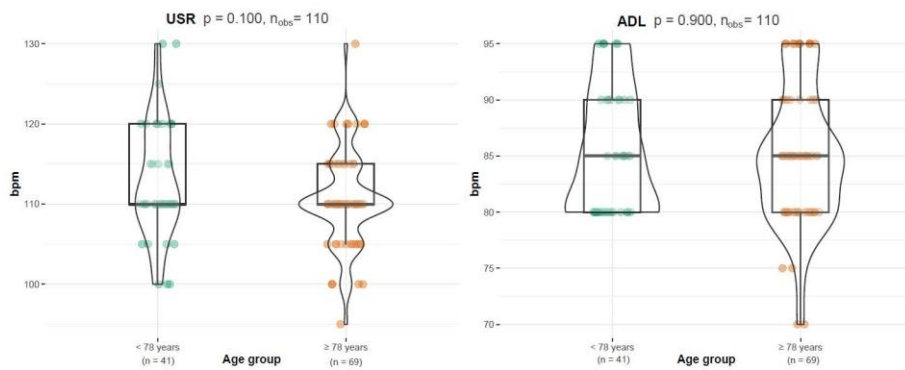


Figure 1. Distributions of upper sensor rate (USR) and activity of daily living rate (ADL) (bpm) stratified by age groups (based on the sample median), with reported between-group differences. The figure presents a violin-box plot: the violin shape illustrates the density distribution along the Y-axis, while the box visualizes measures of central tendency (median) and dispersion (IQR). Individual points represent values from individual observations. The P -values in the top row ($P = 0.10$ for USR; $P = 0.90$ for ADL) indicate no significant differences in USR and ADL between age groups

Supplementary material

Świerżyńska-Wodarska E, Głowczyńska R, Kołodzińska A, et al. Approaches to rate response and atrioventricular delay management in dual-chamber pacemaker programming: Insights from a retrospective multicenter study. Pol Heart J. 2025.

Please note that the journal is not responsible for the scientific accuracy or functionality of any supplementary material submitted by the authors. Any queries (except missing content) should be directed to the corresponding author of the article.

Table S1. Characteristics of the study group

Patients characteristics	n = 200
Male	101 (50.5%)
Age, median, years	78 (78–84)
Coronary artery disease	106 (53%)
Hypertension	158 (79%)
Heart failure	93 (46.5%)
Severe valvular diseases	5 (2.5%)
Corrected valvular diseases	15 (7.5%)
Atrioventricular block II ^o	44 (22%)
Atrioventricular block III ^o	29 (14.5%)
Atrial fibrillation + Atrioventricular block	15 (7.5%)
Sick sinus syndrome	80 (40%)
Atrial pacing, median, %	64.1 (29–85.5)
Ventricular pacing, median, %	68 (1.6–99.35)
Beta-blockers	170 (85%)
Propafenone	22 (11%)
Amiodarone	7 (3.5%)

Table S2. Applied pacing parameters relative to selected clinical parameters

Parameter	Group (n=200)	Hypertension (n=158)	Coronary artery disease						Heart failure				Valvular diseases		
			CAD all (n=105)	CAD CCS I (n=61)	CAD CCS II (n=24)	CAD CCS III (n=17)	CAD CCS IV (n=3)	Post MI (n=35)	Heart failure I-III (n=93)	HF NYHA I (n=24)	HF NYHA II (n=56)	HF NYHA III (n=13)	Valvular diseases all (n=104)	Severe valvular defects (n=5)	Corrected valvular defects (n=15)
Rate response sensor active (on/off)	115 (58%)	95 (60%) p=0.17 OR = 1.654 (CI 95%: 0.7894 - 3.489)	65 (62%) p=0.02 OR = 2.041 (CI 95%: 1.114 - 3.779)	35 (57%) p=0.01 OR = 2.041 (CI 95%: 1.114 - 3.779)	16 (67%) p=0.51 OR = 0.587 (CI 95%: 0.0904 - 2.8)*	10 (59%) p=0.99 OR = 0.587 (CI 95%: 0.0904 - 2.8)*	2 (67%) p=0.03 OR = 2.041 (CI 95%: 1.114 - 3.779)*	24 (69%) p=0.12 OR = 1.769 (CI 95%: 0.7738 - 4.278)	55 (59%) p=0.77 OR = 0.8866 (CI 95%: 0.481 - 1.74)*	10 (42%) p=0.88 OR = 0.917 (CI 95%: 0.481 - 1.74)*	35 (63%) p=0.26 OR = 0.665 (CI 95%: 0.328 - 1.32)*	8 (62%) p=0.77 OR = 0.8866 (CI 95%: 0.481 - 1.624)*	21 (63%) p=0.19 OR = 0.675 (CI 95%: 0.368 - 1.23)	1 (20%) p=0.17 OR = 0.179 (CI 95%: 0.00358 - 1.85)	4 (27%) p=0.048 OR = 0.274 (CI 95%: 0.0591 - 1.02)
Lower rate [bpm]	60 (50-75)	60 (50-75) p=0.31	60 (50-75) p=0.01	60 (60-75) p=0.047	60 (60-70) p=0.51	60 (60-70) p=0.87	60 (60-70) p=0.65	60 (55-75) p=0.047	60 (55-75) p=0.63	60 (60-75) p=0.07	60 (55-75) p=0.036	60 (55-70) p=0.52	60 (50-75) p=0.046	60 (50-70) p=0.96	60 (55-75) p=0.28
Upper track rate (UTR) [bpm]	130 (105-160)	130 (105-160) p=0.19	120 (105-160) p=0.38	130 (105-150) p=0.23	120 (110-125) p=0.005	125 (120-130) p=0.99	115 (110-130) p=0.19	120 (105-160) p=0.67	130 (105-150) p=0.49	130 (110-150) p=0.36	130 (110-150) p=0.95	120 (115-140) p=0.26	130 (105-150) p=0.08	130 (110-130) p=0.6	130 (120-150) p=0.02
Upper sensor rate (USR) [bpm]	110 (95-130)	110 (95-130) p=0.74	110 (95-130) p=0.97	110 (100-130) p=0.47	110 (105-115) p=0.83	115 (110-120) p=0.32	110 (110-115) p=0.78	110 (105-130) p=0.29	110 (95-130) p=0.25	110 (105-115) p=0.95	110 (95-125) p=0.61	110 (110-125) p=0.33	110 (95-130) p=0.67	105 (n=1)	125 (110-130) p=0.02
Activity of daily living rate (ADL) [bpm]	85 (70-95)	85 (70-95) p=0.5	85 (70-95) p=0.49	85 (80-95) p=0.4	85 (80-95) p=0.6	85 (80-95) p=0.5	90 (85-95) p=0.3	85 (75-95) p=0.8	85 (75-95) p=0.54	85 (80-95) p=0.68	85 (75-95) p=0.18	85 (80-95) p=0.54	85 (70-95) p=0.07	85 (n=1)	90 (90-95) p=0.02
USR*10 0%/HR max (220-age)	79% (63%-94%)	79% (67%-94%) p=0.37	80% (67%-94%) p=0.17	81% (68%-92%) p=0.19	80% (69%-92%) p=0.44	85% (75%-94%) p=0.2	88% (86%-90%) p=0.04	81% (67%-94%) p=0.12	80% (69%-94%) p=0.16	81% (75%-92%) p=0.7	80% (70%-94%) p=0.09	84% (69%-94%) p=0.09	80% (67%-94%) p=0.26	85% (n=1)	83% (73%-92%) p=0.65
ADL*10 0%/HR max (220-age)	60% (42%-78%)	61% (48%-78%) p=0.03	61% (48%-78%) p=0.15	62% (55%-74%) p=0.5	62% (50%-75%) p=0.6	62% (58%-67%) p=0.62	71% (64%-78%) p=0.06	61% (48%-78%) p=0.5	61% (50%-78%) p=0.41	61% (50%-75%) p=0.6	62% (50%-75%) p=0.36	62% (53%-78%) p=0.63	62% (50%-78%) p=0.04	69% (n=1)	62% (60%-67%) p=0.73
RedVP active (on/off)	98 (49%)	79 (50%) p=0.6 OR = 1.21	41 (39%) p=0.045 OR = 1.629 (CI 95%: 0.783)	p=0.27 OR = 1.6 7 (CI 95%: 0.466)*	p=0.33 OR = 2.0 9 (CI 95%: 1.33)*	p=0.62 OR = 2.04 9 (CI 95%: 1.022)*	P = 0.045 (CI 95%: 0.215 - 1.16)	12 (34%) p=0.09	40 (43%) p=0.12	p=0.13 OR = 1.58 (CI 95%: 0.839 - 3.02)*	p=0.26 OR = 1.5 (CI 95%: 0.77 - 2.97)*	p=0.12 OR = 1.5 (CI 95%: 0.77 - 2.97)*	p=0.63 OR = 0.672 (CI 95%: 0.122)	2 (40%) p=0.0689	4 (27%) p=0.17 OR = 0.41

		(CI 95%: 0.579 - 2.55)	95% 0.233-0.783	95% 0.632-4.66)*	95% 0.429-13.3)*	0.104-122)*	0.429 (CI 95%: 0.233-0.783)*	OR=0.509 (CI 95%: 0.215 - 1.16)	OR=0.639 (CI 95%: 0.351 - 1.16)	95% 0.839-3.02)*	0.761-2.97)*	0.351-1.16)*	95% 0.37-1.22)	(CI 95%: 0.0564-6.15)	(CI 95%: 0.0885-1.52)
Paced A-V delay	205 (140-320)	220 (140-320) p=0.03	220 (140-300) p=0.47	220 (150-300) p=0.19	220 (140-240) p=0.55	200 (200-250) p=0.98	200 (170-250) p=0.56	200 (170-270) p=0.76	210 (140-320) p=0.84	210 (150-250) p=0.98	215 (140-300) p=0.98	200 (170-320) p=0.57	200 (150-320) p=0.9	220 (190-250) p=0.9	200 (150-250) p=0.13
Sensed A-V delay	190 (120-320)	200 (120-320) p=0.01	190 (120-280) p=0.41	200 (120-260) p=0.07	195 (140-260) p=0.55	175 (170-230) p=0.82	150 (150-250) p=0.49	180 (150-270) p=0.86	190 (120-320) p=0.45	190 (120-250) p=0.77	195 (120-260) p=0.77	180 (150-320) p=0.46	200 (120-320) p=0.32	200 (170-250) p=0.61	180 (120-250) p=0.32

For observation "Rate response sensor active (on/off)" table present n, %, P-value, OR, CI. For the remaining variables, table present median (min-max), P-value
 *The P-value, OR and CI for ordinal variables with imprecise limits assessed by the Wilcoxon test were expressed in groups, taking into account lower grades — i.e. 3 and below, 2 and below and 1 and below, to assess the effect of the stage of disease advancement on the selection of parameters related to the rate response or RedVP functions
 Each column in the tables contains a comparison of patients belonging to the subgroup described in the first row to the overall patient group. The P-values refer to these comparisons, indicating the statistical significance between the subgroup and the total group of patients. Fisher's exact test was used to estimate the P-values for nominal variables, such as whether the rate response function or RedVP function was active (yes/no). For ordinal variables (e.g., ADL, USR, etc.), the Mann-Whitney U test was applied. Bolded values represent the statistically significant results

Table S3. Applied pacing parameters relative to age, gender and pacing percentages

Parameter	Group (n=200)	Female (n=99)	Male (n=101)	Age <65 n=22	Age 66-80 n=96	Age >80 n=82	Ap <50% Vp <50% n=35	Ap <50% Vp ≥50% n=43	Ap ≥50% Vp <50% n=59	Ap ≥50% Vp ≥50% n=63
Rate response sensor active (on/off)	115 (58%)	55 (56%) p=0.67 OR=0.855 (CI 95%: 0.469-1.56)	60 (59%) p=0.67 OR=1.1695 (CI 95%: 0.641-2.132)	11 (50%) p=0.50 OR=0.7128 (CI 95%: 0.2645-1.92)	50 (52%) p=0.05 OR=0.5582 (CI 95%: 0.3028-1.022)	54 (66%) p=0.01 OR=2.063 (CI 95%: 1.12-3.847)	12 (34%) p=0.002 OR=3.216 (CI 95%: 1.419-7.636)	17 (40%) p=0.002 OR=2.914 (CI 95%: 1.382-6.321)	42 (71%) p=0.02 OR=0.4597 (CI 95%: 0.2227-0.9188)	46 (73%) p=0.003 OR=0.3824 (CI 95%: 0.1861-0.7591)
Lower rate [bpm]	60 (50-75)	60 (50-75) p=0.17	60 (50-75) p=0.17	60 (60-70) p=0.25	60 (50-75) p=0.09	60 (60-75) p=0.02	60 (50-70) p=0.002	60 (60-75) p=0.004	60 (60-70) p=0.08	60 (60-75) p=0.001
Upper track rate (UTR) [bpm]	130 (105-160)	130 (110-160) p=0.54	130 (105-160) p=0.54	130 (110-160) p=0.003	130 (110-150) p=0.005	125 (105-140) p=0.048	125 (110-140) p=0.71	125 (110-160) p=0.31	130 (110-160) p=0.36	125 (105-150) p=0.14

Upper sensor rate (USR) [bpm]	110 (95-130)	110 (100-210) p=0.94	110 (95-130) p=0.94	110 (105-130) p=0.5	110 (100-130) p=0.5	110 (95-130) p=0.26	105 (100-120) p=0.94	110 (100-120) p=0.26	110 (100-130) p=0.78	110 (95-130) p=0.30
ADL [bpm]	85 (70-95)	85 (70-95) p=0.68	85 (75-95) p=0.68	85 (80-95) p=0.88	85 (70-95) p=0.81	85 (75-95) p=0.74	80 (80-95) p=0.4	85 (80-90) p=0.01	85 (70-95) p=0.09	85 (70-95) p=0.54
USR*100%/HR max (220-age)	79% (63%-94%)	78% (63%-94%) p=0.09	80% (67%-92%) p=0.09	69% (63%-75%) p<0.001	78% (67%-92%) p=0.001	83% (70%-94%) p=0.04	79% (66%-90%) p=0.86	78% (63%-86%) p=0.44	79% (67%-92%) p=0.95	80% (68%-94%) p=0.55
ADL*100%/HR max (220-age)	60% (42%-78%)	60% (42%-78%) p=0.73	61% (51%-75%) p=0.73	52% (42%-60%) p<0.001	59% (49%-67%) p<0.001	64% (50%-78%) p=0.04	59% (50%-73%) p=0.29	58% (42%-69%) p=0.26	61% (48%-78%) p=0.29	61% (50%-74%) p=0.68
RedVP active (on/off)	98 (49%)	59 (60%) P=0.005 OR= 2.33 (CI 95% 1.28 4.3)	39 (39%) P=0.005 OR= 0.428 (CI 95% 0.232-0.781)	P=0.5 OR= 0.69 (CI 95% 0.248-1.86)	P=0.67 OR= 1.17 (CI 95% 0.647-2.12)	P=0.99 OR= 0.985 (CI 95% 0.539-1.8)	27 (77%) P<0.001 OR 5.07 (CI 95% 2.01-14.6)	7 (16%) P<0.001 OR 0.14 (CI 95% 0.0495-0.345)	54 (92%) P<0.001 OR 29.2 (CI 95% 9.89-118)	10 (16%) P<0.001 OR 0.1 (CI 95% 0.0415-0.221)
Paced A-V delay	205 (140-320)	220 (170-320) p=0.07	200 (140-300) p=0.07	200 (150-280) p=0.12	220 (150-300) p=0.1	200 (140-320) p=0.47	220 (180-300) p=0.15	200 (140-280) p=0.007	240 (150-320) p<0.001	200 (160-300) p=0.006
Sensed A-V delay	190 (120-320)	200 (130-320) p=0.09	180 (120-280) p=0.09	175 (120-280) p=0.19	200 (120-300) p=0.10	180 (140-320) p=0.41	200 (140-280) p=0.59	180 (120-280) p=0.009	220 (130-320) p<0.001	180 (140-280) p=0.049

Bolded values represent the statistically significant results. For observation "Rate response sensor active (on/off)" table present n, %, P-value, OR; CI. For the remaining variables, table present median (min-max), p-value. Each column in the tables contains a comparison of patients belonging to the subgroup described in the first row to the overall patient group. The P-values refer to these comparisons, indicating the statistical significance between the subgroup and the total group of patients. Fisher's exact test was used to estimate the P-values for nominal variables, such as whether the rate response function or RedVP function was active (yes/no). For ordinal variables (e.g., ADL, USR, etc.), the Mann-Whitney U test was applied

Bolded values represent the statistically significant results

Table S4. Applied pacing parameters relative to the indication to pacemaker implantation

Parameter	Group (n=200)	Indication to pacemaker implantation				
		Atrioventricular block II ^s (n= 44)	Atrioventricular block III ^s (n=29)	Atrial fibrillation and atrioventricular block (n=15)	Sick sinus syndrome (n=80)	Others indication to pacemaker (n=9)

Rate response sensor active (on/off)	115 (58%)	16 (36%) P=0.003 OR = 0.346 (CI 95%: 0.158-0.737)	12 (41%) P=0.1 OR = 0.497 (CI 95%: 0.201-1.19)	7 (47%) P=0.59 OR = 0.667 (CI 95%: 0.196- 2.22)	58 (72.5%) P= <0.001 OR = 3.57 (CI 95%: 1.83- 7.17)	6 (67%) P=0.73 OR = 1.61 (CI 95% 0.33-10.3)
Lower rate [bpm]	60 (50-75)	60 (50-75) p=0.03	60 (50-75) p=0.63	60 (60-70) p=0.2	60 (55-75) p=0.017	60 (55-75) p=0.62
Upper track rate (UTR) [bpm]	130 (105-160)	130 (105-160) p=0.7	130 (115-150) p=0.048	130 (11-160) p=0.75	130 (110-160) p=0.2	120 (115-130) p=0.11
Upper sensor rate (USR) [bpm]	110 (95-130)	110 (100-130) p=0.57	110 (95-120) p=0.41	105 (100-120) p=0.13	110 (100-130) p=0.48	110 (105-130) p=0.69
Activity of daily living rate (ADL) [bpm]	85 (70-95)	85 (70-95) p=0.9	85 (75-95) p=0.67	80 (80-90) p= 0.33	85 (70-95) p=0.75	85 (80-95) p=0.22
USR*100%/HR max (220-age)	79% (63%-94%)	80% (70%-92%) p=0.69	80% (69%-85%) p=0.63	73% (63%-82%) p=0.01	80% (67%-94%) p=0.25	80% (75%-86%) p=0.75
ADL*100%/HR max (220-age)	60% (42%-78%)	60% (50%-72%) p=0.77	61% (53%-73%) p=0.8	57% (42%-63%) p=0.18	61% (48%-78%) p=0.88	63% (58%-71%) p=0.34
RedVP active (on/off)	98 (49%)	20 (45%) p=0.87 OR = 0.926 (CI 95% 0.439-1.94)	4 (14%) p <0.001 OR = 0.141 (CI 95% 0.034-0.437)	4 (27%) p= 0.11 OR = 0.384 (CI 95% 0.0856- 1.36)	49 (61%) p <0.001 OR = 2.91 (CI 95% 1.52-5.67)	6 (67%) P=0.31 OR = 2.35 (CI 95% 0.483- 15)
Paced A-V delay	205 (140-320)	225 (180-300) p=0.11	200 (150-300) p=0. <0.001	200 (150-280) p=0.2	220 (140-320) p=0.07	210 (180-250) p=0.99
Sensed A-V delay	190 (120-320)	200 (140-300) p=0.31	180 (120-280) p=0.02	170 (120-280) p=0.23	200 (130-320) p=0.05	180 (140-230) p=0.27

For observation "Rate response sensor active (on/off)" table present n, %, P-value, OR; CI. For the remaining variables, table present median (min-max), P-value. Each column in the tables contains a comparison of patients belonging to the subgroup described in the first row to the overall patient group. The P-values refer to these comparisons, indicating the statistical significance between the subgroup and the total group of patients. Fisher's exact test was used to estimate the P-values for nominal variables, such as whether the rate response function or RedVP function was active (yes/no). For ordinal variables (e.g., ADL, USR, etc.), the Mann-Whitney U test was applied

Bolded values represent the statistically significant results

Table S5. Coefficients of the fitted logistic regression model examining the effects of individual exposures, adjusted for age and sex, on the activity of rate response (DDDR pacing mode)

Exposure	n _{obs}	Rate response activity (DDDR pacing mode)		
		OR	95% CI	P-value
Lower rate, bpm	200	1.06	1.00 – 1.12	0.055
Upper track rate, bpm	200	0.96	0.92 – 0.99	0.015
Atrial pacing, %	199	1.03	1.02 – 1.04	< 0.001
Ventricular pacing, %	100	1.00	0.99 – 1.01	0.767
Myocardial infarction	200	1.66	0.74 – 3.95	0.229
Coronary artery disease	200	1.08	1.13 – 3.88	0.020
Hypertension	200	1.24	0.59 – 2.60	0.566
Heart failure	200	1.04	0.58 – 1.85	0.895
Heart valve disease	200	0.73	0.41 – 1.29	0.280
Indications for pacemaker implantation				
AV block second degree	177	0.27	0.13 – 0.57	0.001
AV block third degree	177	0.54	0.23 – 1.22	0.141
Total block	177	0.92	0.29 – 2.91	0.880
Sick sinus syndrome	177	3.93	2.03 – 7.87	< 0.001
Other	177	1.25	0.31 – 6.21	0.758

Note: n_{obs} – number of observations (events + non-events); OR — odds ratio; 95% CI — 95% confidence interval; P — value of Wald z test

Patients with sick sinus syndrome or high atrial pacing burdens may benefit from careful sensor-driven pacemaker adjustments. Sick sinus syndrome (OR, 3.93; $P < 0.001$) and higher atrial pacing proportions (OR, 1.03; $P < 0.001$) are strongly associated with sensor activation, whereas second-degree AV block reduces this likelihood (OR, 0.27; $P = 0.001$)

Table S6. Recommendations for rate response settings in cardiac pacemakers

Sensor sensitivity adjustment	<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivity should be tailored to the patient’s activity level • Lower sensitivity is recommended for less active patients to avoid excessive responses • For younger or more active individuals, higher sensitivity may be beneficial to ensure a faster heart rate response to increased demands • In patients with sick sinus syndrome, higher sensor sensitivity and shorter response times may be beneficial for those with delayed chronotropic response to exercise
Acceleration and deceleration settings (rate smoothing)	<ul style="list-style-type: none"> • Acceleration rate should be adjusted based on the patient’s activity profile — higher for individuals with sudden activity increases (e.g., younger patients) and lower for elderly or less active individuals • Deceleration rate (deceleration time) should prevent abrupt drops in heart rate after activity to avoid symptoms like dizziness or fatigue • Consider setting a slower acceleration and deceleration time for patients with coronary artery disease or heart failure
Lower and upper rate limits	<ul style="list-style-type: none"> • Lower rate limit: Typically set between 50–60 bpm to ensure adequate perfusion at rest, adjusted based on patient tolerance. In selected group of patients (patients with atrial

	<p>fibrillation or heart failure or brady-dependent arrhythmias) individually set higher base rate can be beneficial</p> <ul style="list-style-type: none"> • Upper rate limit: Set to a level compatible with the patient's age and physical capacity. Consider setting upper rate limit at the 80% of age-predicted maximum heart rate (220-age)
Age and patient condition adaptation	<ul style="list-style-type: none"> • For older patients, consider more conservative settings to minimize rapid heart rate changes • Younger, active patients may require settings allowing quicker heart rate adaptation to vigorous activities • In some devices the programmed parameter of the heart rate level for typical daily activity should take into account the patient's daily activity and related needs
Devices with blended sensors	<ul style="list-style-type: none"> • In general, devices with blended sensors are programmed with default settings designed to meet the needs of most patients. However, in specific cases (such as patients with muscle tremors, chronic obstructive pulmonary disease, mechanical ventilation, or those simultaneously using other devices that could interfere with the pacemaker's sensors), these settings may require adjustment. In some device models, it is possible to modify the settings of each sensor individually (e.g., the sensitivity of the minute ventilation sensor and the accelerometer-based sensor) • In case of difficulties in adjusting the rate response settings to the specific needs of a patient with an implanted device featuring a blended rate response sensor, consider the potential limitations of the employed sensors. Assess the individual contributions and drawbacks of each sensor type and, if necessary, switch to a single sensor mode that aligns best with the patient's physiological demands and activity profile
Individualized settings	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical and technical evaluations (during follow-up appointments) should be conducted to adjust rate response settings based on symptoms such as exercise intolerance or fatigue • Routinely, empirical confirmation of the correct physical capability and quality of life is expected for the programmed parameters. After significant changes in parameters, patients are asked to resume their usual activities and to report back after 1–7 days • In specific cases of unusual patient needs or unexplained symptoms related to physical activity, consider performing an exercise test to calibrate the pacemaker settings

15.4 Artykuł 4 - Application and optimization of the rate response function in dual-chamber pacemakers: Prospective, randomized, cross-over clinical trial study protocol

■ SHORT COMMUNICATION

Application and optimization of the rate response function in dual-chamber pacemakers: Prospective, randomized, cross-over clinical trial study protocol

Ewa Świerzyńska¹⁻³, Renata Głowczyńska¹, Maciej Sterliński², Natasza Krauze¹, Andrzej Cacko⁴, Agnieszka Kołodzińska¹, Grzegorz Opolski¹, Łukasz Szumowski², Marcin Grabowski¹

¹Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, Warszawa, Poland

²Department of Arrhythmia, National Institute of Cardiology, Warszawa, Poland

³Doctoral School, Medical University of Warsaw, Warszawa, Poland

⁴Department of Medical Informatics and Telemedicine, Medical University of Warsaw, Warszawa, Poland

Correspondence to:

Ewa Świerzyńska, MSc,
1st Department of Cardiology,
Medical University of Warsaw,
Zwirki i Wigury 61, 02-097
Warszawa, Poland,
phone: +48 0 22 599 19 58;
e-mail: eswierzynska@ikard.pl
Copyright by the Author(s), 2022
DOI: 10.33963/KPa2022.0230

Received:

July 12, 2022

Accepted:

September 7, 2022

Early publication date:

September 29, 2022

INTRODUCTION

Pacemakers are equipped with a function that adjusts the pacing frequency to the patient's current needs ("rate response" function) [1]. However, the impact of this function in dual-chamber pacemakers on the physical performance remains to be fully elucidated [2–3]. Results from previously conducted studies are inconsistent as to the method of optimal programming of the rate response function [4–9]. The European Society of Cardiology guidelines do not contain exhaustive recommendations on how to program, and for which parameters to optimize, the rate response function in patients with cardiological disorders coexisting with chronotropic insufficiency [2–3].

METHODS

Aim

This study aims to assess the impact of rate-responsive pacing on physical performance and to compare benefits and side effects of the rate response function with numerous clinical parameters, with different settings of rate response function used at each stage of the study. The results of the study will reveal which patients benefit the most from pacing with rate response functions.

Study group eligibility criteria

The study group will consist of 100 patients who have had a transvenous dual chamber pacemaker implanted, with more than 50% atrial pacing at study entry. All participants

of the study will be at least 18 years of age. Exclusion criteria include the presence of cardiac contraindications, conditions limiting participants' ability to perform an electrocardiographic exercise test or the 6-minute walk test (6MWT), persistent atrial fibrillation, and using a pacing mode other than dual chamber sequential pacing (DDD) for any reason. Patients with conduction system pacing will not be included in the study.

Study endpoints

The primary endpoints of the study are a change in the distance in the 6MWT, a change in the maximum metabolic equivalent of task (MET) achieved during the exercise test, and a change in quality of life assessed by the 36-Item Short Form Survey (SF-36). Secondary endpoints include changes in the percentage of atrial and ventricular pacing, changes in atrial arrhythmia burden, and a change in the New York Heart Association (NYHA) classification when comparing the results of tests performed in DDD and rate-responsive dual chamber sequential pacing (DDDR) modes.

Trial design

At each stage of the trial (visits at 0, 3, and 6 months), patients will have the following tests: 6MWT, International Physical Activity Questionnaire, SF-36 questionnaire, electrocardiographic exercise test (Bruce Protocol), and pacemaker follow-up. The parameters of the rate response function will be set as appropriate to the randomly selected group.

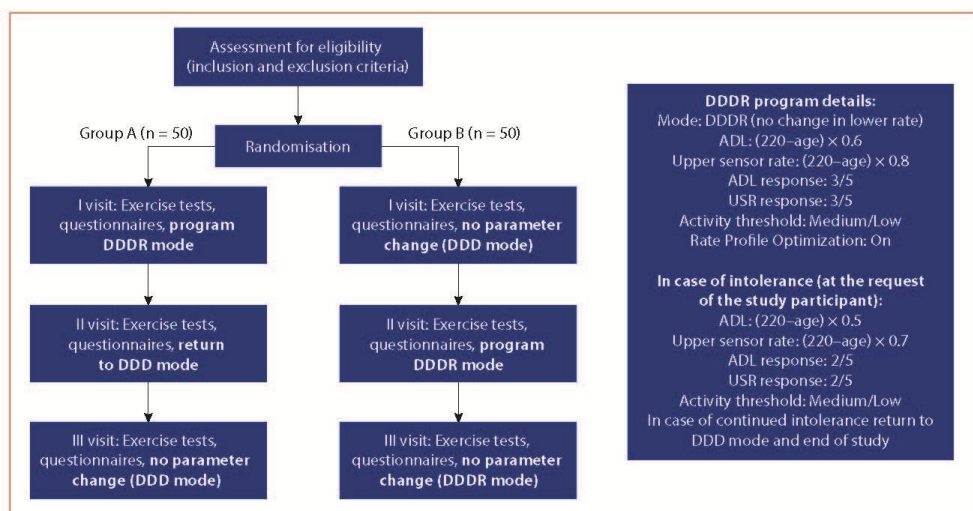


Figure 1. Follow-up and pacemaker programming flowchart

Abbreviations: ADL, Activities of Daily Living Rate; DDD, dual chamber sequential pacing; DDDR, rate-responsive dual chamber sequential pacing; USR, Upper Sensor Rate

The results of those tests will be analyzed in groups with comparable age, sex, body mass index, NYHA class, Canadian Cardiovascular Society class left ventricular ejection fraction, diseases (myocardial infarction, coronary artery disease, hypertension, heart failure, valvular diseases, cardiomyopathies, congenital heart diseases), pharmacotherapy, indications for pacemaker implantation, percentage of pacing, and atrial arrhythmias burden. The study is a single-blinded cross-over trial. Each participant of the study will have repeated diagnostic tests included in the scheme, both in the DDD and DDDR stimulation modes, to objectify the results of exercise tests and questionnaires. The A and B arms of the study groups differ in the order of introducing the same modification of the pacing mode from DDD to DDDR and vice versa. Details of rate response pacing parameters and the order of parameter changes in both groups are provided in **Figure 1**.

At the end of participation in the study, the decision to leave the pacemaker in DDD or DDDR mode will be made by the patient with support and consultation of a cardiologist, taking into account the results of all diagnostic tests performed during their participation.

Follow-up and pacemaker parameters

At each visit, the following data will be retrieved from the pacemaker device: pacing mode, lower rate, atrio-ventricular delay after pacing and sensing, percentage of atrial and ventricular pacing, heart rate histograms, and the number of recorded arrhythmias in the device's memory (duration/percentage of episodes). Apart from the rate response function settings, no other parameters are expected to be standardized. Any changes to other param-

eters, if necessary, will be recorded and considered for any possible impact on the test results. The effect of native or paced rhythm during exercise tests will be considered for impact on the test results. This study includes pacemaker models with accelerometric sensors. Due to technological differences in the algorithms and functioning of pacemakers from different companies, the study will be conducted only on Medtronic and Vitatron pacemakers. Parameters selected for use in this study are partly in line with those described in previous original studies in this area and with the programming recommendations described in review papers [1, 10, 11].

Statistical analysis

Assuming a 350 (127) m standardized mean difference in the 6MWT and 6.0 (1.5) MET standardized mean difference in the exercise test, with a significance level of 5%, a power of 80%, and a drop-out rate of 10%, 100 patients are needed in both groups. Initial statistical analysis of results will consist of validation of the appropriateness of the randomization method and analysis of the distribution of continuous data. Randomization will be carried out using the functionality of the statistical program (R version 4.0.3), with the matching of variables for the purpose of this study. Patients will be randomly assigned to groups A or B, maintaining similarity of the compared arms in terms of the number, age, and sex. Continuous data will be represented as arithmetic means and standard deviation or as medians and interquartile ranges. The distribution of data will be assessed for normality using the Shapiro-Wilk test. Comparison of continuous data between the groups will be based on Student's t-test or the Mann-Whitney U test,

as determined by normality of distribution. Ordinal data will be evaluated by the Kruskal-Wallis H test. An analysis of variance for repeated measures will be performed to compare the groups (either the non-parametric equivalent of the Friedman test or the aligned rank analysis of variance). For multiple comparisons, Bonferroni or Holm-Bonferroni correction will be applied.

Registration and ethics

This study will be performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Ethics Committee Medical University of Warsaw No. KB/173/2021.

Expected results

Our hypothesis assumes an improvement in physical capacity (expressed as an improvement of maximum MET achieved in an electrocardiographic exercise test) with rate-responsive pacing, in comparison with DDD mode pacing with constant base rate.

RESULT AND DISCUSSION

The current state of knowledge on the use and optimization of the function of frequency adaptation in pacemakers is insufficient due to the small number of studies available and the contradictory results that have been recorded [4–9]. Furthermore, specific recommendations in the guidelines of the European Society of Cardiology on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy are limited [2, 3]. Many studies rely on the electrocardiographic treadmill exercise test as an objective method of assessment of physical performance and progress in cardiac rehabilitation or for optimization of settings of implantable devices and cardiac [7, 12, 13]. Therefore, this study will deepen the research on the impact of the rate response function on physical performance in a homogeneous group of patients and will reveal which patients would benefit the most from rate-adapted pacing.

Article information

Conflict of interest: None declared.

Funding: This work is financed under the project "Application and optimization of the rate response function in dual-chamber pacemaker" No. Z/MB/10/22 from the subsidy allocated to science, obtained by the Medical University of Warsaw.

Open access: This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially. For commercial use, please contact the journal office at kardiologiapolska@ptkardio.pl.

REFERENCES

1. Trohman RG, Huang HD, Larsen T, et al. Sensors for rate-adaptive pacing: How they work, strengths, and limitations. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020; 31(11): 3009–3027. doi: 10.1111/jce.14733, indexed in Pubmed: 32877004.
2. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace.* 2013; 15(8): 1070–1118. doi: 10.1093/europace/eut206, indexed in Pubmed: 23801827.
3. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2021; 42(35): 3427–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehab364, indexed in Pubmed: 34455430.
4. Gierula J, Paton MF, Lowry JE, et al. Rate-Response programming tailored to the force–frequency relationship improves exercise tolerance in chronic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2018; 6(2): 105–113. doi: 10.1016/j.jchf.2017.09.018, indexed in Pubmed: 29226818.
5. Sharma AD, Richards M, Olshansky B, et al. Heart rate score, a measure related to chronotropic incompetence in pacemaker patients. *Heart Rhythm O2.* 2021; 2(2): 124–131. doi: 10.1016/j.hrro.2021.02.002, indexed in Pubmed: 34113914.
6. Gierula J, Lowry JE, Paton MF, et al. Personalized rate-response programming improves exercise tolerance after 6 months in people with cardiac implantable electronic devices and heart failure: A phase II study. *Circulation.* 2020; 141(21): 1693–1703. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045066, indexed in Pubmed: 32299222.
7. Proff J, Merkely B, Papp R, et al. Impact of closed loop stimulation on prognostic cardiopulmonary variables in patients with chronic heart failure and severe chronotropic incompetence: a pilot, randomized, crossover study. *Europace.* 2021; 23(11): 1777–1786. doi: 10.1093/europace/euab110, indexed in Pubmed: 33982093.
8. Nägele H, Rödiger W, Castel MA. Rate-responsive pacing in patients with heart failure: long-term results of a randomized study. *Europace.* 2008; 10(10): 1182–1188. doi: 10.1093/europace/eun213, indexed in Pubmed: 18723519.
9. Lamas GA, Knight JD, Sweeney MO, et al. Impact of rate-modulated pacing on quality of life and exercise capacity—evidence from the Advanced Elements of Pacing Randomized Controlled Trial (ADEPT). *Heart Rhythm.* 2007; 4(9): 1125–1132. doi: 10.1016/j.hrthm.2007.05.021, indexed in Pubmed: 17765608.
10. van Hemel NM, Holwerda KJ, Slegers PC, et al. The contribution of rate adaptive pacing with single or dual sensors to health-related quality of life. *Europace.* 2007; 9(4): 233–238. doi: 10.1093/europace/eum021, indexed in Pubmed: 17350981.
11. Freedman RA, Hopper DL, Mah J, et al. Assessment of pacemaker chronotropic response: implementation of the Wilkoff mathematical model. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001; 24(12): 1748–1754. doi: 10.1046/j.1460-9592.2001.01748.x, indexed in Pubmed: 11817808.
12. Smarż K, Jaxa-Chamiec T, Bednarczyk T, et al. Electrocardiographic exercise testing in adults: performance and interpretation. An expert opinion of the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology. *Kardiol Pol.* 2019; 77(3): 399–408. doi: 10.5603/KP.a2018.0241, indexed in Pubmed: 30566222.
13. Jegier A, Szalewska D, Mawlichanów A, et al. Comprehensive cardiac rehabilitation as the keystone in the secondary prevention of cardiovascular disease. *Kardiol Pol.* 2021; 79(7–8): 901–916. doi: 10.33963/KP.a2021.0066, indexed in Pubmed: 34268725.

15.5 Artykuł 5 - Application and optimization of the rate response function in dual-chamber cardiac pacemakers- results from prospective, randomized, cross-over clinical trial



Ewa Świerzyńska-Wodarska^{1, 2, 3}, Renata Głowczyńska¹, Maciej Sterliński², Ewa Szczerba¹, Michalina Dworak⁴, Ilona Kowalik⁵, Andrzej Cacko⁶, Agnieszka Kołodzińska¹, Łukasz Szumowski², Marcin Grabowski¹

¹1st Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

²2nd Department of Arrhythmia, National Institute of Cardiology, Warsaw, Poland

³Doctoral School, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

⁴Students' Scientific Society affiliated with the National Institute of Cardiology, Warsaw, Poland

⁵Clinical Research Support Center, National Institute of Cardiology, Warsaw, Poland

⁶Department of Medical Informatics and Telemedicine, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Application and optimization of the rate response function in dual-chamber cardiac pacemakers — results from prospective, randomized, cross-over clinical trial

Corresponding author:

Ewa Świerzyńska-Wodarska, MSc
¹1st Department of Arrhythmia,
National Institute of Cardiology,
42 Alpejska Street,
04-628, Warsaw, Poland,
eswierzyńska@ikard.pl

ABSTRACT

Introduction: The rate response function in cardiac implantable electronic devices aims to adjust the pacing rate in response to exertion based on physiological changes detected by sensors during activities. Despite many years of availability of those functions, knowledge about the strategy of programming those parameters is lacking.

Aims: This prospective, randomized, single-blinded, cross-over study aimed to evaluate the impact of rate-responsive pacing on physical performance and quality of life in patients with dual-chamber pacemakers using rate response parameters individually adjusted to patients' age.

Material and methods: Seventeen patients with chronotropic incompetence defined at entry as > 50% atrial pacing (base pacing rate 60 bpm) were enrolled. Tests included a 6-minute walk distance, a treadmill exercise test, the 36-item Short Form Survey (SF-36), the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), and pacemaker follow-up. Parameters were tested in dual-chamber sequential (DDD) and dual-chamber sequential rate-responsive (DDDR) pacing modes with accelerometer-based settings adjusted to age-predicted maximum heart rate.

Results: Significant improvements were observed in the treadmill test in achieved metabolic equivalent of task (MET) units ($p = 0.002$) and exercise duration ($p = 0.005$) with DDDR mode compared to DDD mode. Fatigue after the 6-minute walk test decreased significantly ($p = 0.002$), while SF-36 scores slightly improved ($p = 0.046$).

Conclusions: Rate-responsive pacing tailored to age-predicted maximum heart rate enhances exercise tolerance in dual-chamber pacemaker patients with predominantly atrial pacing. Individualized parameter adjustment is crucial for optimizing outcomes in patients with limited exercise tolerance.

Keywords: cardiac pacemaker, chronotropic incompetence, exercise capacity, rate response function

Med Res J 2025; 10 (1): 31–39

Medical Research Journal 2025;
Volume 10, Number 1, 31–39
DOI: 10.5603/mrj.104098
Copyright © 2025 Via Medica
ISSN 2451-2531
e-ISSN 2451-4101

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

Introduction

Permanent cardiac pacing is a recognized and widely used method for treating bradyarrhythmic disorders [1, 2]. In patients with sick sinus syndrome, it protects against dangerous and symptomatic bradycardia episodes. One of the sick sinus syndrome manifestations is chronotropic incompetence where heart rate cannot be adjusted to physical activity properly [3–5]. It may increase the risk of complications of different diseases and mortality [3, 6–9]. The rate response function adjusts selected pacing parameters when the patient engages in physical activity. Sensors detecting motion are based on vibrations, movement, changes in intracardiac or intrathoracic impedance, variability of the Q-T interval, changes in minute ventilation, or other parameters recognition, and depend on the type of the implanted cardiac pacemaker [10–11]. Subsequently, the cardiac pacemaker adjusts pacing parameters according to the applied settings, adequately matching the intensity of physical exertion. The most common technological solution related to motion sensing involves recording signals from an accelerometer (vibrations, movement) placed in the pulse generator case of the implanted device. The rate response function has been used in implanted pacing devices for decades. However, its use is based mostly on treating physicians' preferences and attitudes, and evidence from randomized, prospective clinical studies is still lacking. The study protocol aimed to assess whether using this function in patients with a dual-chamber cardiac pacemaker and predominantly chronotropic incompetent sick sinus improves physical performance and which settings may be potentially most beneficial for which patient groups [11].

Material and methods

Endpoints and eligibility criteria

This prospective, randomized, single-blinded, crossover study aimed to assess the impact of rate-responsive pacing on physical performance and quality of life. The primary endpoints of the study were:

- a change in the distance in the 6-minute walk test (6MWT),
- a change in the maximum metabolic equivalent of task (MET) achieved during the treadmill exercise test,
- a change in the quality of life assessed by the 36-Item Short Form Survey (SF-36).

Secondary endpoints included:

- changes in the rating of perceived exertion (Borg scale) after 6MWT,
- exertion time in treadmill exercise test,
- changes in the metabolic equivalent (MET-min/week) of daily life activities based on the results of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ),
- changes in the percentage of atrial and ventricular pacing,
- a change in atrial arrhythmia burden when comparing the results of tests performed in dual chamber sequential (DDD) and dual chamber sequential rate-responsive pacing (DDDR) modes.

The study included patients with a transvenous dual chamber pacemaker implanted with classical, non-conductive system right ventricular pacing, with more than 50% atrial pacing at study entry. All participants of the study will be at least 18 years of age. The exclusion criteria were:

- contraindications for performing an exercise electrocardiography test: recent myocardial infarction, unstable coronary artery disease, symptomatic arrhythmias, symptomatic aortic valve stenosis, recent pulmonary embolism or pulmonary infarction, acute pericarditis or myocarditis, or acute aortic dissection,
- conditions limiting participants' ability to perform an electrocardiographic exercise test or the 6MWT (especially mobility problems),
- persistent atrial fibrillation,
- using a pacing mode other than dual chamber sequential pacing (DDD/DDDR) for any reason.

Study design

Patients underwent the following tests at each study visit: 6MWT, IPAQ, SF-36 questionnaire, electrocardiographic exercise test (Bruce Protocol), and pacemaker follow-up. All tests were performed thrice for each patient, with a 7–14-day interval between study visits. The first test was performed with initial pacing parameters (as found in the study entry), and then, depending on the randomly selected group, on the second and third study visits with DDD mode (rate response inactive) and "study" DDDR mode and vice versa. Study DDDR set of rate response parameters were as follows: upper sensor rate (USR) was calculated using formula $(220 - \text{patient age}) \times 0.8$ and activity of daily living rate (ADL) was calculated using formula $(220 - \text{patient age}) \times 0.6$. The slope was set on a "medium" level in

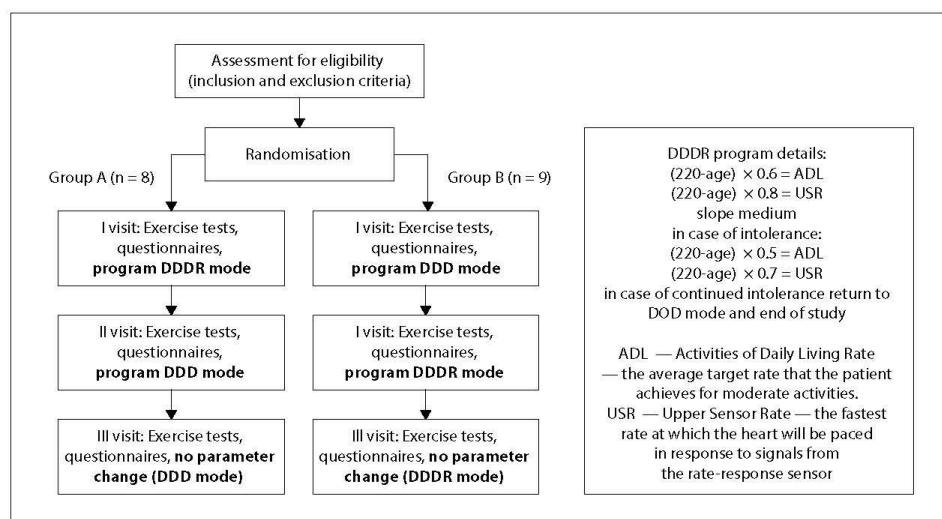


Figure 1. Flowchart depicting the sequence of adjustments in pacing parameters designed for study participants; DDD — dual-chamber sequential; DDDR — dual-chamber sequential rate-responsive

each patient. A flowchart depicting the sequence of adjustments in pacing parameters designed for study participants is presented in Figure 1.

The results of those tests were analyzed in groups with comparable age, sex, and number of participants. The A and B arms of the study groups differ in the order in which the same modification of the pacing mode from DDD to DDDR was introduced.

Gathered was data concerning coronary artery disease, hypertension, heart failure, valvular diseases, cardiomyopathies, indications for pacemaker implantation, percentage of pacing, and atrial arrhythmias burden.

To enhance homogeneity the study included pacemaker models with rate response algorithms based on accelerometers. Due to technological differences between companies, it was conducted only on Medtronic™ and Vitatron™ pacemakers.

Statistical analysis

Statistical analysis of results consists of validation of the appropriateness of the randomization method and analysis of the distribution of continuous data. The authors employed block randomization stratified by confounding variables — gender, age (in 10-year intervals), and the number of participants already assigned to each group — to maintain a similar number of participants. Randomization and statistical analysis

of the results were done using the program R version 4.0.3. statistical analysis of the results was carried out using the SAS system. Continuous data were represented as arithmetic means and standard deviation or as medians. The distribution of data was assessed for normality using the Shapiro–Wilk test. A comparison of continuous data between the groups was based on the students' t-test (paired) or the Wilcoxon test, as determined by the normality of distribution. Ordinal data was evaluated using the McNemar test.

Results

Group characteristics

Seventeen patients were enrolled in the study. At the study entry, the mean atrial pacing was 67%, and the mean ventricular pacing was 54%. The mean age was 70 years. The baseline clinical characteristics of the study population are described in Table 1.

Exercise tests with three different pacemaker settings showed a statistically significant difference in the exertion capacity — measured in MET units achieved during the treadmill exercise electrocardiography test (details presented in Table 2). In the DDD pacing mode, patients achieved an average of 9.5 (3.4) METs, while in the DDDR mode with the settings tested in this study,

Table 1. Baseline clinical characteristics of the study population

	N = 17
Age (years), mean (SD)	70.4 ± 3,9
Male sex, n (%)	6 (35.3%)
Body weight (kg), mean (SD)	70.8 ± 15,8
Height (m), mean (SD)	1.67 ± 0,11
Myocardial infarction, n (%)	0 (0%)
Coronary artery disease, n (%)	3 (17.6%)
Hypertension, n (%)	12 (70.6%)
Heart failure, n (%)	6 (35.3%)
Valvular defects, n (%)	4 (23.5%)
Pacing indication, n (%)	
Symptomatic pauses	1 (5.9%)
Atrioventricular block II°	4 (23.5%)
Atrioventricular block III°	3 (17.6%)
Bradycardia, Morgagni-Adams-Stokes syndrome	2 (11.8%)
Sick sinus syndrome	7 (41.2%)

SD — standard deviation

they achieved 11.6 (3.1) METs ($p = 0.002$). Additionally, an improvement in the duration of the exercise phase of the treadmill exercise electrocardiography test was observed. In the DDD mode, the average exercise duration was 8.25 (4.1) minutes, whereas, in the DDDR mode, it was 10.3 (3.9) minutes ($p = 0.005$) — details are presented in Figure 2. Examples of the impact of changes in pacing parameters (from DDD to DDDR and from DDDR as set before study participation and accordingly to study design) on exercise test results are presented in Figures 3 and 4.

The comparison of the 6MWT results did not provide evidence of a statistically significant difference in the distance. In the DDD mode, the average distance was 443 (98) meters, while in the DDDR mode, it was 455 (63) meters ($p = 0.472$). However, a statistically significant reduction in reported fatigue on the Borg scale was observed during tests conducted in the DDDR pacing mode [3 (0) vs. 4 (1), $p = 0.002$]. Details are presented in Figure 5.

In addition to the exercise tests, the results of questionnaire studies were compared. Regarding the quality of life assessment using the SF-36 questionnaire,

Table 2. Differences in results from exercise tests and questionnaires in DDD and DDDR pacing modes

	Before changes (study entry)		DDD		DDDR		DDDR-DDD		
	After changes	After-before difference	After changes	After-before difference	After changes	After-before difference	After changes	After-before difference	
IPAQ results MET-min/week	5204 ± 2330	4646 ± 3371	-558 ± 3067	0.478	5914 ± 4197	710 ± 3985	0.487	1268 ± 3290	0.144
QOL SF-36 scoring (total)	82 [76-94]	88 [84-94]	2.0 [0.0-6.0]	0.025	94 [89-97]	6.0 [0.0-12.0]	0.007	2.0 [(-1.0) - 8.0]	0.046
QOL SF-36 scoring (physical)	42.5 [33-47]	42.5 [40-47]	1.0 [(-2.0) - 4.0]	0.424	45.5 [38-48]	-0.5 [(-3.5) - 4.5]	0.669	0.0 [(-2.5) - 4.5]	0.662
QOL SF-36 scoring (mental)	48 [37.5-51.5]	48 [40-52]	1.5 [(-1.5) - 6.0]	0.283	49.5 [47.0-53.5]	4.0 [(-1.5) - 10.0]	0.020	2.0 [0-5.5]	0.009
6MWT Distance	430 ± 66	443 ± 98	13 ± 62.7	0.438	455 ± 63	25 ± 47.5	0.055	12 ± 66.1	0.472
6MWT Perceived exertion (Borg scale)	3.0 [2.5-3.5]	4.0 [3.0-4.5]	1.0 [0-2]	0.022	3.0 [2-4]	0 [(-1.0) - 0]	0.463	-1.0 [(-1.5) - (-1)]	0.002
Exercise test: MET	9.4 ± 3.4	9.5 ± 3.4	0.1 ± 1.9	0.797	11.6 ± 3.1	2.2 ± 1.9	< 0.001	2.1 ± 2.3	0.002
Exercise test: Exercise duration	463 ± 236	495 ± 246	32 ± 121	0.308	620 ± 234	158 ± 110	< 0.001	126 ± 152	0.005

Bolded values represent the statistically significant results; 6MTW — 6-minute walk test; DDD — dual-chamber sequential pacing mode; DDDR — dual-chamber sequential rate-responsive pacing mode; MET — metabolic equivalent of task; IP AQ — International Physical Activity Questionnaire; QOL — quality of life (measured by SF-36); SF-36 — 36-item Short Form Survey

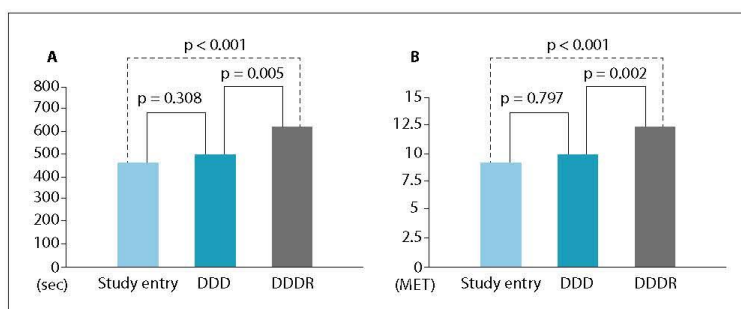


Figure 2. Results from the treadmill exercise test: average exertion time [seconds] (bar chart A) and average (METs) achieved (bar chart B), measured at study entry and during DDD and DDDR pacing modes; DDD — dual-chamber sequential; DDDR — dual-chamber sequential rate-responsive; MET — metabolic equivalent of task

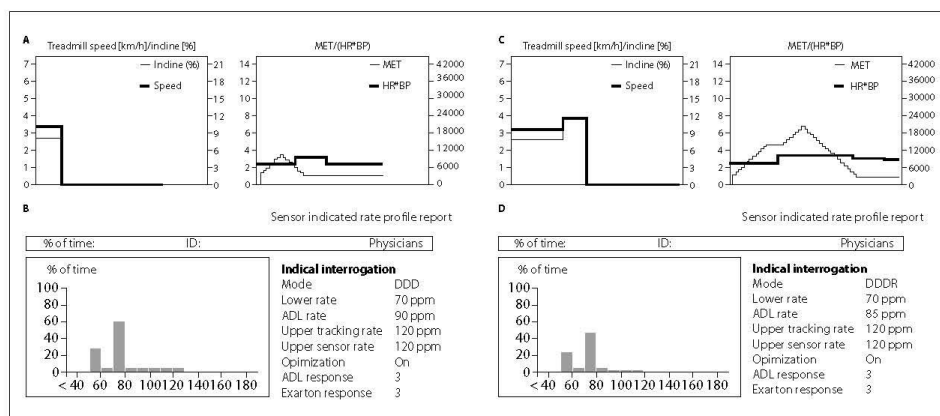


Figure 3. A comparison of exercise test results (MET and heart rate multiplied by blood pressure during the test, shown in a time graph, and treadmill speed, and incline): **A)** with pacing settings in DDD mode, and **C)** after switching to DDDR mode. Graphs of heart rate profiles (histograms) recorded in the pacemaker's memory during pacing in **B)** DDD mode and **D)** DDDR mode; DDD — dual-chamber sequential; DDDR — dual-chamber sequential rate-responsive; MET — metabolic equivalent of task. Comparing panels A and C, it can be observed that after the pacing mode change, the exercise phase in the test was longer, a higher MET was achieved, and the distribution of blood pressure changes during exercise was more physiological, proportional to the metabolic load. The comparison of graphs B and D shows slightly greater heart rate variability — before the changes, the heart rate remained at 50 bpm (during nighttime due to the active night rate mode set to 50 bpm) and 70 bpm during daytime due to the set base rate (base rate 70 bpm). After changing the parameters to DDDR, greater heart rate variability appeared, ranging from 50 to 100 bpm.

a statistically significant but slight difference was noted in favor of the DDDR mode (94 vs. 88 points, $p = 0.046$). For the IPAQ questionnaire results, a difference was recorded in the reported metabolic load in daily activities [4646 (3371) MET-min/week vs. 5914 (4197) MET-min/week]. However, this difference was not statistically significant ($p = 0.144$).

Moreover, the consequences of changing the rate response programming on the pacing percentages were assessed. Compared was the number of atrial (AHR) and ventricular (VHR) high-rate episodes recorded by the pacemaker. In these measurements, the only statistically significant correlation was an increase in the pacing percentage after switching from DDD to DDDR

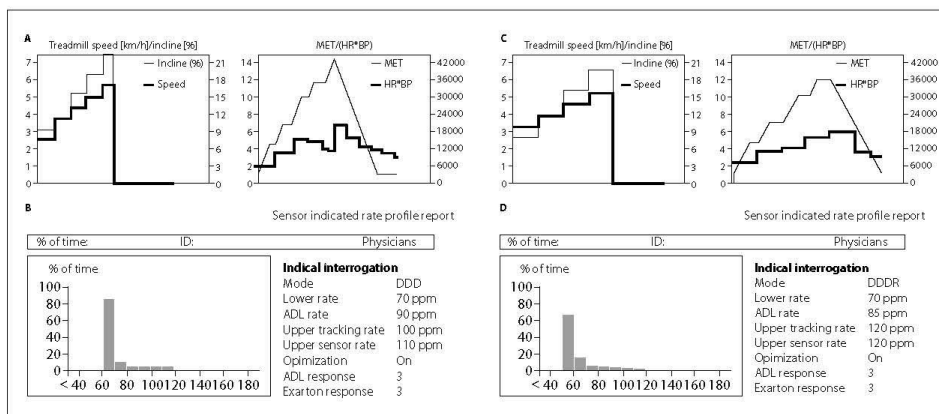


Figure 4. A comparison of exercise test results (MET and heart rate multiplied by blood pressure) during the test, shown in a time graph and treadmill speed and incline) with pacing settings in DDDR mode: **A)** before changes according to the study design, and **C)** after switching to DDDR mode with parameters adjusted based on the study design (changes in ADL rate, Upper Sensor Rate, ADL Response, Exertion Response). Additionally, graphs of heart rate profiles recorded in the pacemaker's memory during pacing in DDDR mode **B)** before changes and **D)** after changes are presented; ADL — activities of daily living; DDD — dual-chamber sequential; DDDR — dual-chamber sequential rate-responsive; MET — metabolic equivalent of task. Comparing panels A and C, it can be observed that after the rate response settings change, the exercise phase in the test was longer, a higher MET was achieved, and blood pressure during exercise was lower. Additionally, before the changes, the decrease in heart rate after exercise was sudden and resulted in increased blood pressure. After the changes, the decrease in heart rate from the upper sensor rate to the base rate after exercise was more gradual. The comparison of graphs B and D shows greater heart rate variability — before the changes, the heart rate mainly remained at 60 bpm (as the base rate was set at 60 bpm). After changing the parameters to DDDR as proposed in the study, slightly greater heart rate variability appeared, ranging from 60 to 100 bpm.

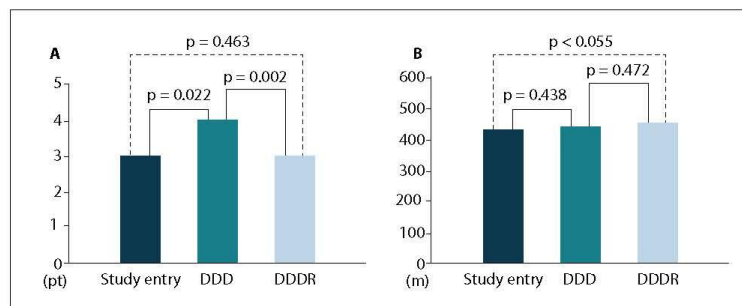


Figure 5. Results from the 6-minute walk test: average exertion after the test on the Borg scale (bar chart A) and average distance covered (bar chart B), measured at study entry and during DDD and DDDR pacing modes; DDD— dual-chamber sequential; DDDR — dual-chamber sequential rate-responsive

mode (average 56.5 vs. 67.9, $p = 0.028$). No significant impact of the rate response function on the increase in ventricular pacing percentage (average 79.7 vs. 77.6, $p = 0.531$) was observed.

The comparison of the quantity of AHR and VHR episodes recorded did not yield any significant results — such episodes did not occur in the vast majority of patients during the observation period, regardless of the pacing mode used.

Study limitation

When interpreting the results of this study, it is essential to consider its limitations. The study involved 17 participants, but this study group has been calculated to provide statistical significance for the most important observed differences. However, with this number of participants, it is impossible to accurately determine which patients benefit the most from DDDR pacing in subgroups, considering the indications for implantation and other comorbidities. The observation period for each stage was 7–14 days, which could potentially have influenced the results, especially in questionnaire studies evaluating quality of life and daily activity levels. Additionally, this short period may have prevented the observation of potential long-term effects (particularly in assessing arrhythmia occurrence).

The results of the exercise tests could have been influenced by potential confounding factors, such as feeling unwell on the day of the follow-up visits, weather, mood/motivation, and other health conditions. The study observed the functioning of pacemakers from only one manufacturer. Therefore, the results may be barely transferable to devices from other companies, especially regarding programming capabilities, device sensitivity, and the intensity of the device's response to recorded exertion. Only one method of programming the rate response function was evaluated; different settings might affect the patient differently than described in these results.

Discussion

The present prospective, randomized, single-blinded, cross-over study, successfully confirmed and demonstrated the positive impact of changing the programming parameters of the rate response function on physical performance. Certainly, this result is not particularly surprising and this effect can be likely observed in patients in daily practice. These technological capabilities have been used for many years; however,

as experience shows, this often involves using settings through trial and error or leaving the device on factory settings, universally adjusted for the 'average' patient.

This study is unique in the context of contemporary evidence-based medicine methods. Previous studies have demonstrated, among other things, the positive impact of single-chamber ventricular rate-responsive pacing (VVIR) mode versus single-chamber ventricular pacing without rate adaptation (VI) [12], the positive effect of stimulation using the closed-loop stimulation (CLS) system in traditional cardiac pacemakers [13–15], as well as in resynchronization systems [15–16]. These benefits include improved exercise tolerance and the prevention of vasovagal syncope, improved ventilatory efficiency, and quality of life.

In the available literature, there is a lack of contemporary studies on the impact of using an accelerometer-based rate response function in patients with dual-chamber pacing systems. This need was highlighted in the European Society of Cardiology (ESC) guidelines for cardiac pacing in 2013 [17], which prompted the decision to conduct this study. The 2021 ESC pacing guidelines have not been updated in this area, leaving only the recommendation to consider DDDR pacing in patients with sinus node disease or atrioventricular block in cases of chronotropic incompetence [18].

The positive impact of DDDR versus DDD pacing mode, expressed by longer exercise duration and higher MET levels in the treadmill exercise electrocardiography test, was observed despite the potential risk of reduced sensitivity of the accelerometer-based sensor due to limited shoulder movement (patients held onto the handrails in front of them while walking/running on the treadmill).

The difference in the distance during the 6MWT did not reach statistical significance; however, patients covered the distance with less fatigue. This is especially important because, in the assessment of long-term effects, this could potentially bring greater comfort in life, as the type of exertion performed during the 6MWT is more similar to the challenges, activities, and needs of daily life (especially in the older patient group) than the exertion performed during the treadmill exercise test [19].

The results of the IPAQ survey did not provide information on statistically significant differences; however, it is essential to consider the short observation window (7–14 days of functioning on each of the tested parameters). The MET-min/week results in the IPAQ survey showed a large standard deviation, making finding correlations in a small group of patients difficult. Additionally, the limitations of survey studies must be

considered — overestimating/underestimating results in self-assessment, being influenced by one's answers from surveys completed during previous visits, and discrepancies in assessing the intensity of their activities [20].

The observed differences in atrial and ventricular pacing percentages partially align with those reported in other studies [21]. Undeniably, an increase in atrial pacing percentage may be associated with faster battery depletion of the pacemaker, which could, in consequence, lead to a higher number of device replacements over the patient's lifetime. This consequence should be considered when making therapeutic decisions. Another common concern with using the rate response function is the increased percentage of ventricular pacing after switching to DDDR mode (secondary to the increased atrioventricular delay following the prolongation of the paced P-wave duration relative to the native one). However, this problem can be addressed by utilizing algorithms that promote intrinsic conduction [limiting ventricular pacing through automated adjustment of the atrioventricular (AV) interval]. This study did not observe an increased percentage of ventricular pacing despite not modifying the AV interval when switching from DDD to DDDR mode.

Another common concern before enabling the rate response function, especially among older patients, is reporting unpleasant, potentially alarming sensations of 'palpitations' and 'thumping' in the chest, which may result from faster heart rates after parameter changes. In the present group of 17 patients with a mean age of 70 years, not a single case of such complaints was observed. This may result from communication with the patient because, during patient recruitment, the study's purpose was thoroughly discussed before obtaining their consent to participate. The study was single-blinded, and patients were not informed when the activity sensor was turned on or off to avoid the influence of suggestion on increased motivation for physical exertion. However, before participating in the study, they were informed that changes in programming parameters could cause the heart to beat faster or slower than usual.

In the available literature, studies indicate an increased risk of AHR episodes under accelerometer-based DDDR pacing compared to using CLS pacing [22]. In the present group of patients, no such a difference was observed, but this may be due to the characteristics of the study group, as persistent atrial fibrillation was an exclusion criterion. Based on the present study, the impact of DDDR pacing on the frequency of AHR

episodes in patients with a higher burden of paroxysmal atrial fibrillation cannot be assessed.

The present analysis compared the same variant of rate response settings for all patients, considering the patient's age and adjusting the USR and ADL rate based on the age-predicted maximum heart rate (using the commonly used formula 220-age [23]).

As a result, for most patients, this formula increased the values of ADL and USR compared to those set before participating in the study. Therefore, consider the patient's age when programming maximum values and setting higher maximum values to achieve a noticeable and perceptible effect of the DDDR mode and replicate a more physiological distribution of heart rate frequencies during exercise and at rest.

Other strategies for adjusting rate response parameters, especially using different technological solutions for detecting exertion (such as minute ventilation, electrocardiographic analysis, impedance analysis, and others), require further research, especially in specific patient groups with different indications for implantation and various cardiac burdens and comorbidities [24].

Conclusions

Rate response function with settings based on upper rate limits calculated considering age-predicted maximum heart rate allows for improved exercise tolerance in patients with dual-chamber pacemakers and predominant atrial pacing. Individual adjustment of sensitivity, intensity of response, and limits related to rate response function parameters should be considered for patients with limited exercise tolerance.

Article information and declaration

Data availability statement: *the data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon request.*

Ethics statement: *the study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Ethics Committee of the Medical University of Warsaw No. KB/173/2021. Each patient provided written informed consent to participate in the study.*

Author contributions: *material preparation, data collection, and analysis — EŚW, RG, ES, AC, MD, AK, ŁS, MG, MS; statistical analysis — IK; first draft of the manuscript — EŚW, RG. All authors contributed to the study's conception and design. All authors commented on*

previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgments: The authors sincerely thank Agata Polak, MSc, for her assistance with data collection.

Funding: This work is financed under the project titled 'Application and Optimization of the Rate Response Function in Dual-Chamber Pacemakers' (No. Z/MB/10/22), funded by the subsidy allocated to science and obtained by the Medical University of Warsaw. (E.Ś-W).

Conflict of interest: None declared.

Supplementary material: Not applicable.

Disclosures: This manuscript is original, has not been published before, and is not currently being considered for publication elsewhere. There are no conflicts of interest associated with this publication, and there has been no significant financial support for this work that could have influenced its outcome.

References

- Halbfass P, Sonne K, Nentwich K, et al. Current developments in cardiac rhythm management devices. *Clin Res Cardiol.* 2018; 107(Suppl 2): 100–104, doi: 10.1007/s00392-018-1313-4, indexed in Pubmed: 29951805.
- Kuniewicz M, Stanek A, Ząbek A, et al. Permanent single-chamber atrial pacing: an obsolete or viable alternative to dual-chamber pacing in selected patients with sinus node disease? *Pol Arch Intern Med.* 2023; 133(12), doi: 10.20452/pamw.16509, indexed in Pubmed: 37227294.
- Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation.* 2011; 123(9): 1010–1020, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940577, indexed in Pubmed: 21382903.
- Głowczyńska R, Borodzicz-Jażdżyk S, Peller M, et al. Chronotropic incompetence in end-stage liver disease. *PLoS One.* 2022; 17(8): e0270784, doi: 10.1371/journal.pone.0270784, indexed in Pubmed: 35913923.
- Franciosi S, Roston TM, Perry FKG, et al. Chronotropic incompetence as a risk predictor in children and young adults with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019; 30(10): 1923–1929, doi: 10.1111/jce.14043, indexed in Pubmed: 31231889.
- Lauer MS, Francis GS, Okin PM, et al. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA.* 1999; 281(6): 524–529, doi: 10.1001/jama.281.6.524, indexed in Pubmed: 10022108.
- Okólska M, Skubera M, Matusik P, et al. Chronotropic incompetence causes multiple organ complications in adults after the Fontan procedure. *Kardiol Pol.* 2021; 79(4): 410–417, doi: 10.33963/KP.15953, indexed in Pubmed: 33687864.
- Xiao YC, Li WY, Zhang L, et al. Effect of supervised exercise training on cardiovascular function in patients with intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol.* 2024 [Epub ahead of print], doi: 10.1007/s00392-024-02423-4, indexed in Pubmed: 38451260.
- Tinggaard AB, Sørensen L, Vissing K, et al. Daily physical activity and prognostic implications in patients with heart failure: an accelerometer study. *Clin Res Cardiol.* 2024 [Epub ahead of print], doi: 10.1007/s00392-024-02508-0, indexed in Pubmed: 39222281.
- Świerzyńska E, Oręziak A, Głowczyńska R, et al. Rate-responsive cardiac pacing: technological solutions and their applications. *Sensors (Basel).* 2023; 23(3), doi: 10.3390/s23031427, indexed in Pubmed: 36772467.
- Świerzyńska E, Głowczyńska R, Sterliński M, et al. Application and optimization of the rate response function in dual-chamber pacemakers: Prospective, randomized, cross-over clinical trial study protocol. *Kardiol Pol.* 2022; 80(11): 1139–1141, doi: 10.33963/KP.a2022.0230, indexed in Pubmed: 36172994.
- Oto MA, Muderrisoglu H, Ozin MB, et al. Quality of life in patients with rate responsive pacemakers: a randomized, cross-over study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1991; 14(5 Pt 1): 800–806, doi: 10.1111/j.1540-8159.1991.tb04110.x, indexed in Pubmed: 1712957.
- Barón-Esquivias G, Moya-Mitjans A, Martínez-Alday J, et al. Impact of dual-chamber pacing with closed loop stimulation on quality of life in patients with recurrent reflex vasovagal syncope: results of the SPAIN study. *Europace.* 2020; 22(2): 314–319, doi: 10.1093/europace/euz294, indexed in Pubmed: 31713631.
- Palmisano P, Dell'Era G, Russo V, et al. Effects of closed-loop stimulation vs. DDD pacing on haemodynamic variations and occurrence of syncope induced by head-up tilt test in older patients with refractory cardioinhibitory vasovagal syncope: the Tilt test-Induced REsponse in Closed-loop Stimulation multicentre, prospective, single blind, randomized study. *Europace.* 2018; 20(5): 859–866, doi: 10.1093/europace/eux015, indexed in Pubmed: 29407148.
- Orlov MV, Gardin JM, Slawsky M, et al. Biventricular pacing improves cardiac function and prevents further left atrial remodeling in patients with symptomatic atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *Am Heart J.* 2010; 159(2): 264–270, doi: 10.1016/j.ahj.2009.11.012, indexed in Pubmed: 20152225.
- Proff J, Merkely B, Papp R, et al. Impact of closed loop stimulation on prognostic cardiopulmonary variables in patients with chronic heart failure and severe chronotropic incompetence: a pilot, randomized, crossover study. *Europace.* 2021; 23(11): 1777–1786, doi: 10.1093/europace/ebab110, indexed in Pubmed: 33982093.
- Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Document Reviewers. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J.* 2013; 34(29): 2281–2329, doi: 10.1093/eurheartj/ehh150, indexed in Pubmed: 23801822.
- Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2021; 42(35): 3427–3520, doi: 10.1093/eurheartj/ehab364, indexed in Pubmed: 34455430.
- Morbach C, Moser N, Cejka V, et al. STAAB consortium. Determinants and reference values of the 6-min walk distance in the general population—results of the population-based STAAB cohort study. *Clin Res Cardiol.* 2024 [Epub ahead of print], doi: 10.1007/s00392-023-02373-3, indexed in Pubmed: 38236418.
- Lee PH, Macfarlane DJ, Lam TH, et al. Validity of the International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF): a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2011; 8: 115, doi: 10.1186/1479-5868-8-115, indexed in Pubmed: 22018588.
- Richards M, Olshansky B, Sharma AD, et al. Addition of minute ventilation to rate-response pacing improves heart rate score more than accelerometer alone. *Heart Rhythm.* 2018; 15(11): 1730–1735, doi: 10.1016/j.hrthm.2018.06.021, indexed in Pubmed: 29908371.
- Pisanò ECL, Calvi V, Viscusi M, et al. Closed loop stimulation reduces the incidence of atrial high-rate episodes compared with conventional rate-adaptive pacing in patients with sinus node dysfunctions. *Europace.* 2024; 26(7), doi: 10.1093/europace/eaue175, indexed in Pubmed: 38938169.
- Lach J, Śliz D, Wiecha S, et al. How to calculate a maximum heart rate correctly? *Folia Cardiologica.* 2022; 17(5): 289–292, doi: 10.5603/fo.2022.0057.
- Sterliński M, Świerzyńska E. Permanent cardiac pacing: evidence, beliefs, and habits. *Pol Arch Intern Med.* 2023; 133(12), doi: 10.20452/pamw.16631, indexed in Pubmed: 38126243.

16. Kopie opinii Komisji Bioetycznych

16.1 Opinia Komisji Bioetycznej WUM dotycząca badania retrospektywnego



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

Warszawa, dnia 17 stycznia 2022r.

AKBE/28 / 2022

Dr hab. n. med. Renata Głównyńska
Katedra i Klinika Kardiologii
ul. Banacha 1a,
02-097 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 17 stycznia 2022r. przyjęła do wiadomości informację na temat badania pt:” Analiza sposobu programowania parametru rate response u pacjentów ze stymulatorem serca.” Przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 21 ust. 1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty(Dz.U. z 2018 r. poz. 617) i nie wymaga uzyskania opinii Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, o której mowa w art. 29 ust.1 ww. ustawy.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz

16.2 Opinia Terenowej Komisji Bioetycznej Narodowego Instytutu Kardiologii dotycząca badania retrospektywnego

TERENOWA KOMISJA BIOETYCZNA
przy Narodowym Instytucie Kardiologii
Stefana kardynała Wyszyńskiego
PAŃSTWOWEGO INSTYTUTU BADAWCZEGO
ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa
tel.: +48 22 343 41 58

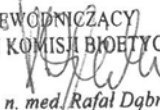
Warszawa, 23.08.2021 r.

IK.NPIA.0021.48.1926/21

Pani
Mgr Ewa Świerżyńska
I Klinika Zaburzeń Rytmu Serca
Narodowy Instytut Kardiologii
w/m

W imieniu Terenowej Komisji Bioetycznej przy Narodowym Instytucie Kardiologii w Warszawie po zapoznaniu się ze złożonymi dokumentami wyrażam zgodę na prowadzenie projektu pt. „Zastosowanie i optymalizacja funkcji adaptacji częstotliwości rytmu w stymulatorach serca” w formie pracy własnej (4.50/IV/21).

Niniejsza zgoda upoważnia kierownika badania do podjęcia planowanej pracy po zawarciu umowy z Narodowym Instytutem Kardiologii.

PRZEWODNICZĄCY
TERENOWEJ KOMISJI BIOETYCZNEJ

Prof. dr hab. n. med. Rafał Dąbrowski

16.3 Opinia Komisji Bioetycznej WUM dotycząca badania prospektywnego



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

KB/173/2021

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym
w dniu 08 listopada 2021 r. po zapoznaniu się z wnioskiem:

Dr hab. n.med. Renata Głównyńska
I Katedra i Klinika Kardiologii
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

dotyczącym: wyrażenia opinii w sprawie badania pt. „Zastosowanie i optymalizacja funkcji adaptacji częstotliwości rytmu w stymulatorach serca.”

- Badanie może być prowadzone wyłącznie w okresie obowiązywania polisy ubezpieczeniowej.


**wyraża następującą
opinię**

- stwierdza, że jest ono dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi*.
- ~~— stwierdza, że jest ono niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.*~~

Uwagi Komisji – *verte*


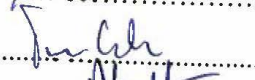

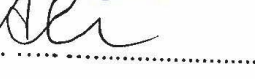


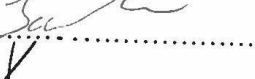
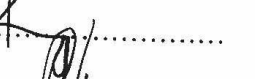
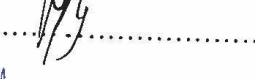
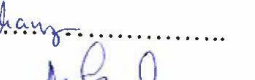

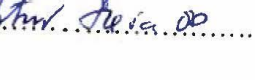

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOS z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) oraz Zarządzenie nr 56/2007 z dnia 15 października 2007r. w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.
Komisja działa zgodnie z zasadami GCP .

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej


Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma-Kozakiewicz

*niepotrzebne skreślić

strona podpisowa do uchwały Komisji Bioetycznej przy Warszawskim
Uniwersytecie Medycznym nr KB/.....¹⁷³..... z dnia 08 listopada 2021r.

1. Prof. dr hab. n.med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz 
2. Dr hab. n. med. Tomasz Grzela 
3. Dr hab. n. med. Andrea Horvath-Stolarczyk 
4. Dr hab. n. med. Urszula Ambroziak 
5. Dr hab. n.med. Maciej Siński 
6. Dr hab. n. farm. Sylwia Flis 
7. Prof. dr hab.n.med Tomasz Jakimowicz 
8. Dr n. med. Leszek Kraj 
- 9.Mec. Danuta Lewandowska 
10. Dr n .farm. Agata Maciejczyk 
11. Dr hab. n.med. Barbara Grzechocińska 
12. Dr n. med. Artur Hącia OP 
13. Mgr Anna Jasińska 

16.4 Opinia Komisji Bioetycznej WUM dotycząca badania prospektywnego (po zmianach)



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

KB/ 16 /A2023

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym
w dniu 06 marca 2023 r. po zapoznaniu się z wnioskiem:

Dr hab. n.med. Renata Głównyńska
I Katedra i Klinika Kardiologii
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

dotyczącym: akceptacji dokumentacji obejmujących:

- Projekt badania wersja 2 z dnia 01.03.2023r.
- Informacja dla Pacjenta z Formularzem Świadomej Zgody wersja nr 2.0 z dnia 01.03.2023r. do badania pt. „Zastosowanie i optymalizacja funkcji adaptacji częstotliwości rytmu w stymulatorach serca.”.

wyraża następującą opinię

- stwierdza, że są one dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi*.
- ~~— stwierdza, że są one niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.*~~

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOS z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) oraz Zarządzenie nr 56/2007 z dnia 15 października 2007r. w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.
Komisja działa zgodnie z zasadami GCP .

Przewodniczący Komisji Bioetycznej


Prof. dr hab. n.med. Magdalena Kuźma-Kozakiewicz

*niepotrzebne skreślić

**strona podpisowa do uchwały Komisji Bioetycznej przy Warszawskim
Uniwersytecie Medycznym nr KB/.....16.1A..... z dnia 06 marca 2023**

1. Prof. dr hab. n.med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz

.....
.....

2. Dr hab. n. med. Tomasz Grzela

.....
.....

3. Dr hab. n. med. Andrea Horvath-Stolarczyk

.....
.....

4. Dr hab. n. med. Urszula Ambroziak

.....
.....

5. Dr hab. n.med. Maciej Siński

.....
.....

6. Dr hab. n. farm. Sylwia Flis

.....
.....

7. Prof. dr hab. n.med Tomasz Jakimowicz

.....
.....

8. Dr n. med. Leszek Kraj

.....
.....

9. Mec. Danuta Lewandowska

.....
.....

10. Dr n .farm. Agata Maciejczyk

.....
.....

11. Dr hab. n.med. Barbara Grzechocińska

.....
.....

12. Dr hab. nauk hum. Piotr Aszyk, SJ

.....
.....

13. Mgr Anna Jasińska

.....
.....

17. Kopia decyzji o uzyskaniu finansowania na realizację projektu



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

PRZEWODNICZĄCY RADY DYSCYPLINY NAUK O ZDROWIU

AEN/W/0725/369/2022

Warszawa, dn. 11.07.2022r.

Kierownik projektu: Ewa Świerżyńska,
Zakład Diagnostyki i Ambulatoryjnej Opieki Kardiologicznej: 1WR2
Opiekun: Dr hab. Renata Główczyńska,
Zakład Diagnostyki i Ambulatoryjnej Opieki Kardiologicznej: 1WR2

Uprzejmie informuję, że projekt numer **Z/MB/10/22** pt.: „Zastosowanie i optymalizacja funkcji adaptacji częstotliwości rytmu w stymulatorach serca”

został zakwalifikowany do realizacji.

Na realizację projektu przyznano: **20000 PLN**

Numer źródła finansowania: **1WR2/1/Z/MB/N/22**

Dysponentem środków jest: **Dr hab. Renata Główczyńska**

W trakcie realizacji projektu należy postęgiwać się ww. numerem źródła finansowania.

Środki zaplanowanego w projekcie budżetu zostaną udostępnione w dwóch transzach: 50 % w 2022 r. oraz 50 % w 2023 r.

Harmonogram wydatkowania:

31.12.2022: ostateczny termin rozpoczęcia procedur zakupu w tym np. złożenia wniosków w systemie WORKFLOW (dotyczy środków udostępnionych w 2022 r.).

30.09.2023: ostateczny termin rozpoczęcia procedur zakupu w tym np. złożenia wniosków w systemie WORKFLOW (dotyczy środków udostępnionych w 2023 r.).

31.12.2023: ostateczny termin wydania i udokumentowania poniesionych kosztów (przedstawienia faktur, rachunków do umów cywilno-prawnych, rozliczeń delegacji itp.).

Szczegółowe zasady realizacji projektu określone są w Regulaminie. Regulamin dostępny jest na stronie Pionu ds. Nauki i Transferu Technologii:

<https://pnitt.wum.edu.pl/sites/pnitt.wum.edu.pl/files/pliki/Regulamin%20konkurs%C3%B3w%20-%202022%20wersja%20ostateczna%2011.04.2022.pdf>

W sprawie realizacji projektu proszę o kontakt z Działem Nauki aen@wum.edu.pl.

Z poważaniem,

PRZEWODNICZĄCY
Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu
prof. dr hab. n. med. *Dorota Samolińska*

Do wiadomości: dr hab. Renata Główczyńska, Kierownik Zakładu Diagnostyki i Ambulatoryjnej Opieki Kardiologicznej

18. Kopia certyfikatu potwierdzającego przedstawienie tematu w sesji konkursowej



02 December 2024

Dear Mrs Świerzyńska-Wodarska

Thank you for contributing to **EPS2024**, held on 22 November 2024 in **Barcelona, Spain**.

Congratulations on being awarded as Joint Winner of the Young Investigator Competition for your abstract, "**Application and Optimisation of the Rate Response Function in Dual-Chamber Cardiac Pacemakers**." We are thrilled to present you with a £1000 prize to recognise your outstanding achievements. Please send your bank details to lyn@heartrhythmalliance.org so we can send you your prize.

Our medical media partners would like to offer the opportunity to publish your abstract on [touchCARDIO](https://www.touchcardio.com) and participate in a short Q&A interview as part of their Future Leader Initiative. The interview will be hosted on Zoom platform.

In addition, please confirm that we have your permission to share the recording of your presentation on the EPS2024 virtual platform.

Congratulations and Best Wishes

TRUDIE C A LOBBAN MBE FRCP Edin

FOUNDER

ARRHYTHMIA ALLIANCE

www.heartrhythmalliance.org

on behalf of

Dr Zachary Whinnett
London, UK

Dr Francesco Zanon
Rovigo

Dr Óscar Cano Pérez
Valencia, SP

European Pacing Symposium Course Directors
In partnership with Arrhythmia Alliance

Arrhythmia Alliance® Registered Charity Number. 1107496
Celixir House, Stratford Business & Technology Park, Innovation Way, Stratford-upon-Avon, Warwickshire, CV37 7GZ
☎ +44 (0) 1789 867 501
✉ info@heartrhythmalliance.org
🌐 www.heartrhythmalliance.org

19. Oświadczenia współautorów publikacji określające indywidualny wkład (udział merytoryczny i procentowy) każdego z nich w ich powstanie.

19.1 Artykuł 1

Warszawa, 29.01.2025
(miejsowość, data)

Dr n. med. Artur Oręziak
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Rate-Responsive Cardiac Pacing: Technological Solutions and Their Applications oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: udział w tworzeniu treści manuskryptu, udział w prowadzeniu korespondencji z Recenzentami, nadzór merytoryczny.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerżyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 65 %,


(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie tematu pracy i celu przeglądu, przegląd literatury, tworzenie treści manuskryptu, opracowanie struktury pracy, tworzenie wykresów, tabel, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerżyńskiej – Wodarskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 29.01.2025
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Renata Głowczyńska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Rate-Responsive Cardiac Pacing: Technological Solutions and Their Applications oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w opracowaniu koncepcji pracy, sformułowaniu celów, interpretacji wyników i opracowaniu wniosków. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerzyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 65 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie tematu pracy i celu przeglądu, przegląd literatury, tworzenie treści manuskryptu, opracowanie struktury pracy, tworzenie wykresów, tabel, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerzyńskiej – Wodarskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Prof. dr hab. med. Renata GŁÓWCZYŃSKA
198977
Specjalista chorób wewnętrznych
Specjalista kardiolog
Specjalista medycyny sportowej
Specjalista intensywnej terapii
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Vicenza, Italy, June 24th 2024

Antonio Rossillo
(name and surname)


STATEMENT

As a co-author of the paper entitled "Rate-Responsive Cardiac Pacing: Technological Solutions and Their Applications," published in *Sensors* (Basel). 2023 Jan 27;23(3):1427. doi: 10.3390/s23031427, I declare that my own substantive contribution to the preparation, execution, and elaboration of the research, as well as the presentation of the paper in its published form, consists of: substantive support in developing the section on technological solutions used by Italian companies producing cardiac implantable electrotherapy devices, and critical analysis of the entire text.

I estimate my percentage contribution to the preparation of the publication as 5%.

I estimate Ewa Świerzyńska-Wodarska, MSc contribution to the creation of the publication as 65%, including: topic development, team coordination, literature review, manuscript drafting, correspondence with publishers and reviewers, obtaining permissions for pre-printed illustrations.

I also consent to the use of the above-mentioned work as part of Ewa Świerzyńska-Wodarska, MSc doctoral thesis.


.....
(signature)

Warszawa, 29.01.2025
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Marcin Grabowski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Rate-Responsive Cardiac Pacing: Technological Solutions and Their Applications oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: nadzór merytoryczny, krytyczna analiza treści manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerżyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 65 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie tematu pracy i celu przeglądu, przegląd literatury, tworzenie treści manuskryptu, opracowanie struktury pracy, tworzenie wykresów, tabel, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerżyńskiej – Wodarskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

KIEROWNIK
I Katedra i Klinika Kardiologii WUM

prof. dr hab. n. med. Marcin Grabowski

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 29.01.2025
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Łukasz Szumowski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Rate-Responsive Cardiac Pacing: Technological Solutions and Their Applications oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: nadzór merytoryczny, krytyczna analiza treści manuskryptu, wskazywanie obszarów wartych pogłębienia badań, wsparcie w prowadzeniu korespondencji z Recenzentami
Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

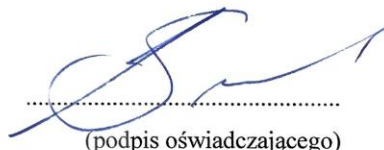
Wkład Ewy Świerżyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 65 %,
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie tematu pracy i celu przeglądu, przegląd literatury, tworzenie treści manuskryptu, opracowanie struktury pracy, tworzenie wykresów, tabel, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerżyńskiej – Wodarskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Vicenza, Italy, September 2nd 2024

Francesco Caprioglio
(name and surname)

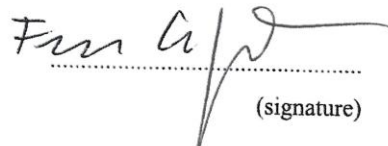
STATEMENT

As a co-author of the paper entitled "Rate-Responsive Cardiac Pacing: Technological Solutions and Their Applications," published in Sensors (Basel). 2023 Jan 27;23(3):1427. doi: 10.3390/s23031427, I declare that my own substantive contribution to the preparation, execution, and elaboration of the research, as well as the presentation of the paper in its published form, consists of: substantive support in developing the section on technological solutions used by Italian companies producing cardiac implantable electrotherapy devices, and critical analysis of the entire text.

I estimate my percentage contribution to the preparation of the publication as 5%.

I estimate Ewa Świerżyńska-Wodarska, MSc contribution to the creation of the publication as 65%, including: topic development, team coordination, literature review, manuscript drafting, correspondence with publishers and reviewers, obtaining permissions for pre-printed illustrations.

I also consent to the use of the above-mentioned work as part of Ewa Świerżyńska-Wodarska, MSc doctoral thesis.


.....
(signature)

Warszawa, 29.01.2025
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Maciej Sterliński
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Rate-Responsive Cardiac Pacing: Technological Solutions and Their Applications oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w opracowaniu koncepcji badania, współtworzenie treści manuskryptu, wsparcie w prowadzeniu korespondencji z Recenzentami.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerżyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 65 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie tematu pracy i celu przeglądu, przegląd literatury, tworzenie treści manuskryptu, opracowanie struktury pracy, tworzenie wykresów, tabel, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerżyńskiej – Wodarskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Prof. dr hab. n. med.
Maciej Sterliński
specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
.....4624177.....

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

19.2 Artykuł 2

Warszawa, 31.01.2025
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Maciej Sterliński
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Permanent cardiac pacing: evidence, beliefs, and habits oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przegląd literatury, krytyczna analiza literatury, formułowanie wniosków, tworzenie manuskryptu, prowadzenie korespondencji z recenzentami.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 60%.

Wkład mgr Ewy Świerżyńskiej-Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 40%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przegląd literatury, krytyczna analiza literatury, formułowanie wniosków, tworzenie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerżyńskiej-Wodarskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Prof. dr hab. n. med.
Maciej Sterliński
specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
4624177
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

19.3 Artykuł 3

Warszawa, 17.03.2025
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Renata Głowczyńska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Approaches to rate response and atrioventricular delay management in dual-chamber pacemaker programming: Insights from a retrospective multicenter study oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w organizacji i koordynacji procesu zbierania danych, pomoc w opracowaniu koncepcji i metodyki pracy, wsparcie w uzyskiwaniu niezbędnych zgód oraz finansowania, pomoc w interpretacji wyników, nadzór merytoryczny.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerzyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 35 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerzyńskiej – Wodarskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Prof. dr hab. med. Renata GŁÓWCZYŃSKA
1989773
Specjalista chorób wewnętrznych
Specjalista kardiolog
Specjalista medycyny sportowej
Specjalista interpretacji wyników
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 17.03.2025
(miejsowość, data)

Dr hab. n. med. Agnieszka Kołodzińska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Approaches to rate response and atrioventricular delay management in dual-chamber pacemaker programming: Insights from a retrospective multicenter study oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w organizacji i koordynacji procesu zbierania danych, pomoc w interpretacji wyników, wsparcie w procesie przygotowywania manuskryptu do publikacji, nadzór merytoryczny.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerżyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 35 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerżyńskiej – Wodarskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

1987359 dr hab. n. med. Agnieszka KOŁODZIŃSKA
specjalista chorób wewnętrznych
kardiolog

.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 17.03.2025
(miejsowość, data)

Dr hab. n. med. Andrzej Cacko
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Approaches to rate response and atrioventricular delay management in dual-chamber pacemaker programming: Insights from a retrospective multicenter study oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w organizacji i koordynacji procesu zbierania danych, pomoc w opracowaniu metod badawczych, interpretacji wyników, nadzór merytoryczny.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerżyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 35 %,

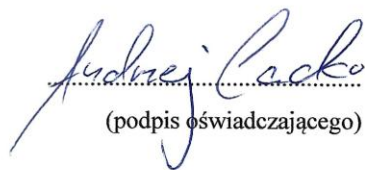
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerżyńskiej – Wodarskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 17.03.2025
(miejscowość, data)

Jakub Malinowski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Approaches to rate response and atrioventricular delay management in dual-chamber pacemaker programming: Insights from a retrospective multicenter study oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w gromadzeniu danych, współtworzenie manuskryptu, pomoc w prowadzeniu korespondencji z Redakcją i Recenzentami, przygotowanie ilustracji i tabel do artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerżyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 35 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerżyńskiej – Wodarskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 17.03.2025
(miejsowość, data)

Łukasz Nowotka
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Approaches to rate response and atrioventricular delay management in dual-chamber pacemaker programming: Insights from a retrospective multicenter study oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w gromadzeniu danych, współtworzenie manuskryptu, udział w rozpowszechnianiu wyników badań (przygotowanie abstraktu na konferencję) przygotowanie ilustracji i tabel do artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerzyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 35 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerzyńskiej – Wodarskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 17.03.2025
(miejsowość, data)

Filip Czyżewski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Approaches to rate response and atrioventricular delay management in dual-chamber pacemaker programming: Insights from a retrospective multicenter study oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w gromadzeniu danych oraz interpretacji wyników, współtworzenie manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerżyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 35 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerżyńskiej – Wodarskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 17.03.2025
(miejsowość, data)

Dr n. med. Artur Oręziak
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Approaches to rate response and atrioventricular delay management in dual-chamber pacemaker programming: Insights from a retrospective multicenter study oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w gromadzeniu danych oraz interpretacji wyników, udział w przygotowaniu treści manuskryptu, wsparcie w prowadzeniu korespondencji z recenzentami i redakcją.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerżyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 35 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerżyńskiej – Wodarskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 17.03.2025
(miejsowość, data)

Dr n. med. Przemysław Stolarz
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Approaches to rate response and atrioventricular delay management in dual-chamber pacemaker programming: Insights from a retrospective multicenter study oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w gromadzeniu danych oraz interpretacji wyników, udział w przygotowaniu treści manuskryptu, wsparcie merytoryczne.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerżyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 35 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerżyńskiej – Wodarskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 17.03.2025
(miejsowość, data)

Dr n. med. Joanna Zakrzewska-Koperska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Approaches to rate response and atrioventricular delay management in dual-chamber pacemaker programming: Insights from a retrospective multicenter study oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w gromadzeniu danych oraz interpretacji wyników, udział w przygotowaniu treści manuskryptu, wsparcie merytoryczne.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerżyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 35 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerżyńskiej – Wodarskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 17.03.2025
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Approaches to rate response and atrioventricular delay management in dual-chamber pacemaker programming: Insights from a retrospective multicenter study oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w opracowaniu koncepcji i metodyki pracy, nadzór merytoryczny.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerżyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 35 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerżyńskiej – Wodarskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

.....

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 17.03.2025
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Łukasz Szumowski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Approaches to rate response and atrioventricular delay management in dual-chamber pacemaker programming: Insights from a retrospective multicenter study oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w opracowaniu koncepcji i metodyki pracy, wsparcie w prowadzeniu korespondencji z Redakcją i Recenzentami, nadzór merytoryczny.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerżyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 35 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerżyńskiej – Wodarskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 17.03.2025
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Marcin Grabowski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Approaches to rate response and atrioventricular delay management in dual-chamber pacemaker programming: Insights from a retrospective multicenter study oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w organizacji i koordynacji procesu zbierania danych, pomoc w opracowaniu koncepcji i metodyki pracy, nadzór merytoryczny.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerżyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 35 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerżyńskiej – Wodarskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

KIEROWNIK
I Katedra i Klinika Kardiologii WUM

Prof. dr hab. n. med. Marcin Grabowski

.....

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 17.03.2025
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Maciej Sterliński
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Approaches to rate response and atrioventricular delay management in dual-chamber pacemaker programming: Insights from a retrospective multicenter study oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w organizacji i koordynacji procesu zbierania danych, pomoc w opracowaniu koncepcji i metodyki pracy, wsparcie w uzyskiwaniu niezbędnych zgód, wsparcie w prowadzeniu korespondencji z Redakcją i Recenzentami, pomoc w interpretacji wyników, nadzór merytoryczny.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerzyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 35 %,

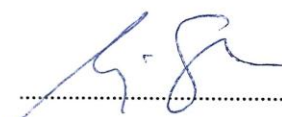
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerzyńskiej – Wodarskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

19.4 Artykuł 4

Warszawa, 20.02.2025
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Renata Głowczyńska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Application and optimization of the rate response function in dual-chamber pacemakers: Prospective, randomized, cross-over clinical trial study protocol oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w organizacji i koordynacji procesu zbierania danych, pomoc w opracowaniu koncepcji i metodyki pracy, wsparcie w uzyskiwaniu niezbędnych zgód oraz finansowania, pomoc w interpretacji wyników, nadzór merytoryczny.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %.

Wkład Ewy Świerżyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 50 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerżyńskiej-Wodarskiej

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Prof. dr hab. med. Renata GŁOWCZYŃSKA
Specjalista chorób wewnętrznych
Specjalista kardiolog
Specjalista medycyny sportowej
Specjalista intensywnej terapii
1989773
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 20.02.2025
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Maciej Sterliński
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Application and optimization of the rate response function in dual-chamber pacemakers: Prospective, randomized, cross-over clinical trial study protocol oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w opracowaniu koncepcji i metodyki pracy, wsparcie w uzyskiwaniu niezbędnych zgód, pomoc w interpretacji wyników, nadzór merytoryczny, wsparcie w prowadzeniu korespondencji z redakcją i recenzentami.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %.

Wkład Ewy Świerzyńskiej - Wodarskiej w powstanie publikacji określam jako 50 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerzyńskiej-Wodarskiej

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Prof. dr hab. n. med.
Maciej Sterliński
specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
4624177

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 20.02.2025
(miejsowość, data)

Dr n. med. i n. o zdr. Natasza Krauze
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Application and optimization of the rate response function in dual-chamber pacemakers: Prospective, randomized, cross-over clinical trial study protocol oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w opracowaniu koncepcji i metodyki pracy, pomoc w zbieraniu danych i interpretacji wyników.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerżyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 50 %,

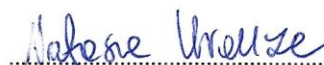
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerżyńskiej-Wodarskiej

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 20.02.2025
(miejsowość, data)

Dr hab. n. med. Andrzej Cacko
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Application and optimization of the rate response function in dual-chamber pacemakers: Prospective, randomized, cross-over clinical trial study protocol oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w opracowaniu koncepcji i metodyki pracy, pomoc w zbieraniu danych i interpretacji wyników, nadzór merytoryczny.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerżyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 50 %,

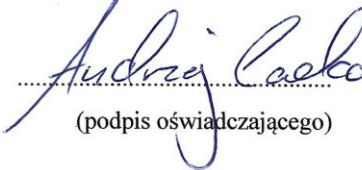
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerżyńskiej-Wodarskiej

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 20.02.2025
(miejsowość, data)

Dr hab. n. med. Agnieszka Kołodzińska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Application and optimization of the rate response function in dual-chamber pacemakers: Prospective, randomized, cross-over clinical trial study protocol oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w organizacji i koordynacji procesu zbierania danych, pomoc w opracowaniu koncepcji i metodyki pracy, pomoc w zbieraniu danych i interpretacji wyników, nadzór merytoryczny.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerżyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 50 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerżyńskiej-Wodarskiej

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

1987/255
dr hab. n. med. Agnieszka KOŁODZIŃSKA
specjalista chorób wewnętrznych
kardiolog

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 20.02.2025
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Application and optimization of the rate response function in dual-chamber pacemakers: Prospective, randomized, cross-over clinical trial study protocol oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w opracowaniu koncepcji i metodyki pracy, nadzór merytoryczny.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerżyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 50 %,


(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerżyńskiej-Wodarskiej

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 20.02.2025
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Łukasz Szumowski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Application and optimization of the rate response function in dual-chamber pacemakers: Prospective, randomized, cross-over clinical trial study protocol oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: nadzór merytoryczny, krytyczna analiza treści manuskryptu, wsparcie w prowadzeniu korespondencji z Recenzentami i redakcją.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerżyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 50 %,


(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerżyńskiej-Wodarskiej

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 20.02.2025
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Marcin Grabowski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Application and optimization of the rate response function in dual-chamber pacemakers: Prospective, randomized, cross-over clinical trial study protocol oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w organizacji i koordynacji procesu zbierania danych, pomoc w opracowaniu koncepcji i metodyki pracy, nadzór merytoryczny.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerżyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 50 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerżyńskiej-Wodarskiej

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

KIEROWNIK
I Katedra i Klinika Kardiologii WUM
prof. dr hab. n. med. Marcin Grabowski

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

19.5 Artykuł 5

Warszawa, 15.02.2025
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Renata Głównyńska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Application and optimization of the rate response function in dual-chamber cardiac pacemakers- results from prospective, randomized, cross-over clinical trial oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w organizacji i koordynacji procesu zbierania danych, pomoc w opracowaniu koncepcji i metodyki pracy, wsparcie w uzyskiwaniu niezbędnych zgód oraz finansowania, pomoc w interpretacji wyników, nadzór merytoryczny.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %.

Wkład Ewy Świerżyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 50 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerżyńskiej – Wodarskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Prof. dr hab. med. Renata GŁÓWCZYŃSKA
1989773
Specjalista chorób wewnętrznych
Specjalista kardiolog
Specjalista medycyny porannej
Specjalista intensywnej terapii
.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 15.02.2025
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Maciej Sterliński
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Application and optimization of the rate response function in dual-chamber cardiac pacemakers- results from prospective, randomized, cross-over clinical trial oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w opracowaniu koncepcji i metodyki pracy, wsparcie w interpretacji wyników, nadzór merytoryczny.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerżyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 50 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerżyńskiej – Wodarskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Prof. dr hab. n. med.
Maciej Sterliński
specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG

.....4624177.....

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 15.02.2025
(miejsowość, data)

Dr n. med. Ewa Szczerba
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Application and optimization of the rate response function in dual-chamber cardiac pacemakers- results from prospective, randomized, cross-over clinical trial oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w organizacji i koordynacji procesu zbierania danych, pomoc w interpretacji uzyskanych wyników, nadzór merytoryczny.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerzyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 50 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerzyńskiej – Wodarskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 15.02.2025
(miejsowość, data)

Michalina Dworak
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Application and optimization of the rate response function in dual-chamber cardiac pacemakers- results from prospective, randomized, cross-over clinical trial oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w gromadzeniu i analizie danych badawczych, udział w tworzeniu manuskryptu (w szczególności ilustracje, wykresy), analiza uzyskanych wyników.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerżyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 50 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerżyńskiej – Wodarskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 15.02.2025
(miejsowość, data)

Dr n. tech. Ilona Kowalik
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Application and optimization of the rate response function in dual-chamber cardiac pacemakers- results from prospective, randomized, cross-over clinical trial oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: wsparcie w opracowaniu metod badawczych, analiza statystyczna, pomoc w interpretacji uzyskanych wyników.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerżyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 50 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerżyńskiej – Wodarskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Ilona Kowalik

.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 15.02.2025
(miejsowość, data)

Dr hab. n. med. Andrzej Cacko
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Application and optimization of the rate response function in dual-chamber cardiac pacemakers- results from prospective, randomized, cross-over clinical trial oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w opracowaniu szczegółowej metodologii badawczej, pomoc w zbieraniu danych, wsparcie w tworzeniu manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerzyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 50 %,

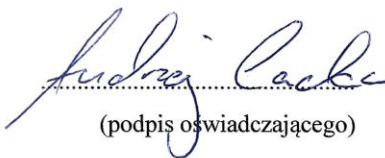
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerzyńskiej – Wodarskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników.

Warszawa, 15.02.2025
(miejsowość, data)

Dr hab. n. med. Agnieszka Kołodzińska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Application and optimization of the rate response function in dual-chamber cardiac pacemakers- results from prospective, randomized, cross-over clinical trial oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w organizacji i koordynacji procesu zbierania danych, pomoc w interpretacji uzyskanych wyników, nadzór merytoryczny.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerżyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 50 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerżyńskiej – Wodarskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

 dr hab. n. med. Agnieszka KOŁODZIŃSKA
specjalista chorób wewnętrznych
kardiolog

.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 15.02.2025
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Łukasz Szumowski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Application and optimization of the rate response function in dual-chamber cardiac pacemakers- results from prospective, randomized, cross-over clinical trial oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: nadzór merytoryczny, krytyczna analiza treści manuskryptu, wsparcie w prowadzeniu korespondencji z Recenzentami.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerzyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 50 %,

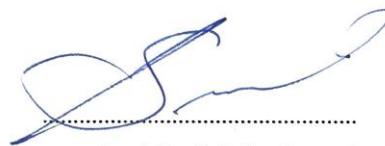
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerzyńskiej – Wodarskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 15.02.2025
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Marcin Grabowski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Application and optimization of the rate response function in dual-chamber cardiac pacemakers- results from prospective, randomized, cross-over clinical trial oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w organizacji i koordynacji procesu zbierania danych, pomoc w interpretacji uzyskanych wyników, nadzór merytoryczny.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Ewy Świerżyńskiej - Wodarskiej w powstawanie publikacji określam jako 50 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: sformułowanie problemu badawczego i celów badania, przeprowadzenie przeglądu literatury naukowej i analiza wcześniejszych badań, opracowanie szczegółowej metodologii badawczej, uzyskanie niezbędnych zgód, zbieranie danych, przygotowanie struktury i napisanie tekstu publikacji, prowadzenie korespondencji z Redakcją i Recenzentami.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr Ewy Świerżyńskiej – Wodarskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

KIEROWNIK
I Katedra i Klinika Kardiologii WUM

prof. dr hab. n. med. Marcin Grabowski

.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników