

بررسی تاثیر اکسیژن درمانی شبانه بر روی *QT dispersion* در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن قلب

محمد اسد پورپیرانفر

گروه قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: هایپوکسی شبانه یکی از عوامل قوی در بالا بردن احتمال مرگ و میر در بیماران دچار نارسایی مزمن قلبی (CHF) و با افزایش بروز آریتمی های بطنی و دهلیزی همراه است. *QT dispersion* (QTd) معیاری برای بررسی عملکرد قلب است و افزایش آن نشان دهنده احتمال بروز آریتمی بطنی و مرگ ناگهانی است. با توجه به تناقضات در مورد تاثیر اکسیژن درمانی شبانه (NOT) و کاستی های تحقیقات قبلی در این مطالعه تاثیر اکسیژن درمانی شبانه (NOT) بر عملکرد الکتروفیزیولوژیک قلب و QTd در بیماران دچار CHF بررسی شد. **روش بررسی:** در تحقیق با طراحی کارآزمایی بالینی روی ۵۴ بیمار دچار CHF ($EF \leq 40\%$) تحت NOT قرار گرفتند. قبل و پس از درمان، توسط الکتروکاردیوگرافی میزان QTd محاسبه شد. در نهایت مقدار QTd قبل و پس از درمان با استفاده از آزمون t زوجی مقایسه گردید. **یافته ها:** مقدار QTd قبل از اکسیژن درمانی، $118/3 \pm 56/3$ msec و پس از اکسیژن درمانی، $117/3 \pm 46/3$ msec به دست آمد و مشاهده گردید که اختلاف در مقدار QTd در دو حالت اندازه گیری، از نظر آماری معنی دار است ($p = 0/001$). **نتیجه گیری:** به نظر می رسد NOT در بیماران دچار CHF می تواند باعث کاهش مقدار QTd شود و در نتیجه می تواند احتمال بروز آریتمی های بطنی و مرگ ناگهانی را کمتر کند. البته مکانیسم های اثر این روش درمانی بدرستی مشخص نیست و برای شناخت آنها نیاز به انجام یک کارآزمایی بالینی کامل می باشد. **واژگان کلیدی:** نارسایی مزمن قلبی، *QT dispersion*، اکسیژن درمانی شبانه.

مقدمه

(mortality) و موربیدیت (morbidity) در این بیماران همچنان بالاست. این وضعیت باعث گردیده است تا بیشتر متخصصین و محققین به دنبال تعیین و درمان عواملی باشند که می توانند باعث تشدید بیماری گردند (۴-۲). امروزه شواهد فراوانی در دست است که اختلالات تنفسی در زمان خواب (SDB) (sleep disordered breathing; SDB) شامل Obstructive sleep apnea (OSA) و Central sleep apnea (CSA) به همراه CHF دیده می شوند و تاثیر فراوانی بر پیش آگهی بیمار، پیشرفت بیماری و موربیدیت و مورتالیت ناشی از آن دارند (۹-۵). مطالعات آینده نگر نشان داده اند که CSA در ۸۲-۳۳ درصد از بیماران دچار CHF دیده می شود (۱۰، ۴-۲). CSA

نارسایی مزمن قلبی (Chronic heart failure; CHF) ترکیب پیچیده ای از تغییرات بیولوژیکی، عملکردی و ساختاری است که باعث از دست رفتن پیشرونده فعالیت و عملکرد قلب می گردد (۱). با بالا رفتن سن جامعه، CHF به طور فزاینده ای رو به گسترش است و به یکی از چالش های مهم سیستم بهداشت و درمان در جوامع امروزی تبدیل گردیده است (۱، ۲). علیرغم ساخت داروهای فراوان برای بیماران دچار CHF، میزان مورتالیت

ماهه دوم سال ۱۳۹۰ به بیمارستان آیت ... طالقانی مراجعه نموده بودند، شرکت داده شدند. قبل از انجام مطالعه، اندازه گیری فشار خون، آزمایش های خونی معمول رادیوگرافی سینه، اکوکاردیوگرافی، ECG و آنالیز گازهای خون (ABG) انجام شد تا وضعیت سیستم کاردیوواسکولار بیماران مورد بررسی، ارزیابی شود. معیارهای خروج عبارت بودند از نارسایی مزمن کلیوی کلاس ۴ و ۵ ($GFR < 30 \text{ mL/min/1.73}$), acute coronary syndrome، بیماری درجه‌ای متوسط و شدید، بارداری، عدم تحرک، فیبریلاسیون دهلیزی و سایر آریتمی‌ها و بلوک هدایتی شاخه‌های راست و چپ (RBBB و LBBB). همچنین بیماران دچار سردرد صبحگاهی، بیماری نورولوژیک یا تنفسی مهم و انفارکتوس میوکارد در سه ماه گذشته از مطالعه خارج شدند. بدین ترتیب در نهایت ۵۴ بیمار در مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. تمام این بیماران دچار محدودیت در فعالیت های خود بودند و نقص عملکرد سیستمولیک ($EF \leq 40\%$) آن ها با استفاده از اکوکاردیوگرافی دو بعدی تایید شده بود. هیچیک از این بیماران دچار آریتمی نبودند و از داروهای آنتی آریتمیک کلاس I و III استفاده نمی کردند.

البته لازم به ذکر است که ۲۵ نفر از بیماران مورد بررسی دچار فشار خون بالا (hypertension) بودند که البته با استفاده از داروهای مناسب از یک ماه قبل از انجام مطالعه کنترل شده بودند.

برای اندازه گیری QTd از ECG با ۱۲ لید استفاده شد. ECG با فرکانس 50 Hz انجام گردید و آنالیز ECG به صورت دستی انجام شد. QTd به صورت میانگین اختلاف بین بیشترین و کمترین QT interval در ۱۲ الکتروود در تمام سیکل ها تعریف و محاسبه شد.

محاسبه QTd دو بار انجام شد. در نوبت اول، بیماران پس از خواب شبانه و بدون استفاده از NOT، با ECG مورد ارزیابی قرار گرفتند. در نوبت دوم، بیماران پس از استفاده از NOT به مدت ۸ ساعت و با حجم ۳L/min ارزیابی شدند. برای انجام NOT از یک concentrator که از طریق کاتولاهایی که در بینی قرار می گرفت، اکسیژن رسانی را انجام می داد. انجام ECG و محاسبه QTd بر عهده فردی بود که از نحوه انجام مطالعه اطلاعی نداشت. اطلاعات زمینه ای و بالینی بیماران مورد بررسی در جدول ۱ ارائه گردیده است.

در نهایت مقدار QTd قبل و پس از NOT با استفاده از آزمون t زوج (paired t-test) در نرم افزار آماری SPSS مقایسه گردید. سطح معنی داری در این مطالعه کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

از hyperventilation دوره‌ای و افت فشار CO2 شریانی به پایین - تر از حد آستانه آپنه ناشی می‌گردد (۱۰) و با ایجاد هایپوکسی در بافت‌ها، بیدار شدن ناگهانی از خواب و فعال کردن سیستم عصبی سمپاتیک تاثیرات مخربی بر عملکرد سیستم کاردیوواسکولار بر جای می‌گذارد و احتمال مرگ را افزایش می‌دهد (۷، ۱۱). گزارش شده که حتی اگر وضعیت بیماران دچار CHF ($EF \leq 40\%$) به خوبی کنترل شود در حد مطلوب نگاه داشته شود، باز هم میزان بروز هایپوکسی شبانه (nocturnal hypoxia) بسیار بالا و بین ۵۰-۴۵ درصد است (۱۲). هایپوکسی شبانه یکی از عوامل قوی در بالا بردن احتمال مرگ و میر در بیماران دچار CHF با وضعیت بالینی ثبات یافته است و با افزایش بروز آریتمی‌های بطنی و دهلیزی همراه است (۷، ۱۳).

تاثیرات اکسیژن درمانی شبانه (nocturnal oxygen therapy; NOT) برای اولین بار در سال ۱۹۰۸ توسط Pembrey توضیح داده شد (۱۴). اگرچه در مطالعات مختلفی نشان داده شده است که NOT در بیماران دچار CHF می‌تواند از بروز هایپوکسی جلوگیری کند، CSA را تسکین دهد و سطح نوراپی نفرین شبانه را پایین بیاورد (۱۷-۱۵)، اما به طور کلی مطالعات مربوط به تاثیرات NOT بر SDB و جنبه های مختلف آن و نیز مکانیسم اثر گذاری آن محدود هستند. در بسیاری از گزارش ها نیز تعداد کمی از بیماران مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند و نتایج مطالعات متفاوت و غیر کاربردی است (۴). همچنین تاثیر NOT بر موربیدیتیه و مورتالیتیه بیماران دچار CHF ناشناخته باقی مانده است (۱).

QT dispersion (QTd) به صورت اختلاف در مدت QT interval در الکتروکاردیوگرافی (ECG) با ۱۲ لید اندازه گیری می‌گردد. QTd در واقع به صورت غیرمستقیم و غیرتهاجمی میزان عدم همگن بودن (inhomogeneity) ریولاریزاسیون بطنی را اندازه گیری می‌کند. در مطالعات مختلفی بیان شده است که این ایندکس در بسیاری از مشکلات قلبی از جمله نارسایی قلبی افزایش پیدامی کند. QTd در ارزیابی احتمال بروز حملات قلبی به کار می‌رود و گفته می‌شود که افزایش آن ($QT \text{ dispersion} > 80 \text{ ms}$) با پیش آگهی بد بیماری همراه است و نشان دهنده احتمال بروز آریتمی بطنی و مرگ ناگهانی است (۲۶-۱۸). لذا ما در این مطالعه با استفاده از محاسبه مقدار QTd، به تعیین تاثیر NOT بر فعالیت الکتروفیزیولوژیک قلب در بیماران دچار CHF پرداختیم.

مواد و روشها

تحقیق با طراحی کارآزمایی بالینی از نوع مقایسه قبل و بعد انجام گرفت. تعداد ۵۴ بیمار دچار CHF ($EF \leq 40\%$) که در ۶

یافته‌ها

تحقیق روی تعداد ۵۴ بیمار مبتلا به CHF انجام گرفت. خصوصیات بیماران در جدول ۱ ارائه گردیده و نشان می‌دهد که سن بیماران $56/3 \pm 7/4$ سال، $53/7\%$ مرد و مدت ابتلا به CHF برابر $5/5 \pm 3/8$ سال بود.

جدول ۱- اطلاعات زمینه‌ای و بالینی بیماران مورد بررسی

سن (سال)	$56/3 \pm 7/4$ (۳۶-۷۰)
جنس	
مرد	۲۹ (۵۳/۷٪)
زن	۲۵ (۴۶/۳٪)
BMI (Kg/m ²)	$27 \pm 2/8$ (۲۱/۷-۳۲/۱)
مدت ابتلا به CHF (سال)	$5/5 \pm 3/8$
علت ابتلا به CHF	
Hypertensive heart disease	۱۱
بیماری ایسکمیک	۳۴
Dilated cardiomyopathy	۹
فشار خون (mmHg)	
سیستولیک	$123/3 \pm 20$ (۹۵-۱۶۰)
دیاستولیک	$76 \pm 10/8$ (۶۰-۹۰)
هیپرتانسیون	
سیستولیک	۱۷
دیاستولیک	۸
EF (%)	31 ± 10 (۱۵-۴۰)

گردیده است. البته برخی مطالعات مقدار 65 msec را به عنوان حد نرمال بیان نموده اند (۲۹). QTd در وضعیت‌های بالینی متفاوتی از جمله CHF (۲۴)، long QT syndrome (۳۰)، کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک (۳۱) و acute myocardial infarction (۳۲) محاسبه شده است. به طور کلی گفته می‌شود که بیماران با QTd بیشتر از 65 msec در معرض آریتمی‌های بطنی یا مرگ قلبی ناگهانی به دلیل انفارکتوس میوکارد، CHF و cardiomyopathy قرار دارند (۳۳).

بر خلاف saturation شریانی نرمال در زمان بیداری، CHF به ویژه در مواردی که با CSA همراه باشد می‌تواند باعث هایپوکسمی شدید در زمان خواب گردد (۱). هایپوکسمی شدید فرد را در معرض هایپوکسی بافت‌های محیطی بدن قرار می‌دهد که نتیجه آن افزایش مقدار مقاومت محیطی و اختلال در عملکرد بطن چپ خواهد بود (۳۴). حتی در افراد سالم نیز اختلال گازهای خونی شامل هایپوکسمی و hypercapnia می‌تواند باعث افزایش QTd شود (۳۵). همچنین گزارش گردیده است که افزایش فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک در CHF می‌تواند مسئول افزایش QTd باشد (۳۶، ۳۷) و بدین ترتیب است که درمان با β -blocker در بیماران دچار CHF می‌تواند باعث کاهش QTd شود (۳۸). این عوامل باعث می‌شوند تا میزان بروز آریتمی‌های بطنی و دهلیزی در بیماران مبتلا به CHF که دچار هایپوکسمی شبانه می‌شوند، بالاتر باشد (۷، ۱۳). گفتنی است که این اختلالات بر فعالیت الکتروفیزیولوژیک قلب تاثیر دارند و می‌توان با استفاده از پارامترهای ECG از جمله QTd آنها را مشاهده نمود.

برای درمان آپنه در زمان خواب از (Continuous positive airway pressure; CPAP) و اکسیژن درمانی استفاده می‌شود. CPAP بسیار گسترده‌تر مورد استفاده قرار می‌گیرد (۳۹)، اما از آنجا که در برخی مطالعات میزان مقبولیت آن نزد بیماران پایین گزارش شده است (۴۰)، ما در این مطالعه به بررسی NOT پرداختیم. در مطالعات فراوانی نشان داده شده است که اکسیژن درمانی شبانه در بیماران دچار CHF و CSA الگوی تنفس شبانه، ظرفیت فعالیت، saturation شبانه و کیفیت زندگی را بهبود می‌بخشد، اپیزودهای آپنه و Hypopnea و تعداد کلی ضربان قلب در خواب را کاهش می‌دهد و از پیشرفت CHF همراه با CSA جلوگیری می‌کند (۴۱، ۳۹، ۴-۱). اکسیژن از طریق مکانیسم‌های چندگانه‌ای بر کاهش CSA تاثیر دارد. گروه Hanley پیشنهاد کردند که تاخیر در پاسخ گیرنده‌های شیمیایی شریانی و مرکزی به تغییر در فشار

با توجه به تغییرات QT interval، مقدار QTd قبل از NOT، $56/3 \pm 18/2$ msec و پس از آن $46/3 \pm 17$ msec تعیین گردید که میزان ۱۰ واحد و یا $17/8$ درصد کاهش یافت و آزمون t زوجی نشان داد که اختلاف در مقدار QTd در دو حالت از نظر آماری معنی‌دار است و پس از انجام NOT مقدار QTd به طور معنی‌داری کاهش یافته است ($p=0/01$).

بحث

تحقیق نشان داد که اکسیژن درمانی شبانه در کوتاه مدت باعث کاهش قابل توجه QTd و در نتیجه افزایش همگنی ریپولاریزاسیون بطنی می‌شود.

بیان شده است که QTd می‌تواند نشانه ریپولاریزاسیون ناهمگن و بی‌ثباتی الکتریکی باشد. مطالعات تجربی نشان داده اند که افزایش QTd باعث کاهش آستانه فیبریلاسیون بطنی می‌گردد و در نتیجه بروز آریتمی‌های بطنی را تسهیل می‌نماید (۲۷، ۲۸). مقدار QTd در افراد نرمال بین $50-60$ msec تعیین

کاهش تنفس Cheyne-Stokes شد و دفع نورآدرنالین شبانه را در بیماران دچار CHF و CSA کاهش داد. این محققین نتیجه گرفتند که NOT می‌تواند سبب بهبود عملکرد و فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک گردد (۱۷).

تا آنجا که ما می‌دانیم و در منابع جستجو نمودیم تنها یک مطالعه به بررسی تاثیر اکسیژن درمانی بر QTd پرداخته است. در این مطالعه Kardesoglu و همکارانش به بررسی تاثیر استنشاق اکسیژن ۱۰۰٪ تحت فشار بیشتر از یک اتمسفر مطلق (hyperbaric oxygen therapy) بر مقدار QTd در بیماران دچار دیابت پرداختند. در این مطالعه ۳۰ بیمار برای بهبود زخم های دیابتی در مدت ۲ هفته تحت ۱۰ جلسه اکسیژن درمانی قرار گرفتند و محققین مشاهده نمودند که این روش باعث کاهش QTd شد. Kardesoglu و همکارانش نتیجه گرفتند که hyperbaric oxygen therapy می‌تواند با کاهش احتمال بروز آریتمی های بطنی بدخیم و مرگ قلبی ناگهانی در بیماران دیابتی که در معرض انواع مشکلات نورروواسکولار قرار دارند (آریتمی و مرگ قلبی)، همراه باشد (۴۷). گفتنی است که یافته‌های Kardesoglu و همکارانش مطابقت دارد و همان گونه که پیشتر ذکر شد در مطالعه ما نیز اکسیژن درمانی باعث کاهش QTd شد.

مطالعه حاضر محدودیت‌هایی در بر داشت؛ از جمله اینکه ما به بررسی تاثیر کوتاه مدت NOT در بیماران دچار CHF پرداختیم. روشن است که ارائه نظر بهتر در مورد نتایج NOT به انجام مطالعات با دوره درمانی طولانی‌تر نیاز دارد. همچنین در این مطالعه ما گروه کنترل نداشتیم و مطالعه حاضر به صورت یک مطالعه کارآزمایی بالینی از نوع مقایسه قبل و بعد بود.

به نظر می‌رسد که در بیماران مبتلا به CHF، اکسیژن تراپی شبانه (NOT) سبب کاهش QT dispersion می‌شود که این یافته در نهایت موجب کاهش آریتمی قلبی و نیز وقفه قلبی می‌شود. با توجه به تعداد نمونه کم، جهت این یافته لازم است تحقیقات دیگری به صورت کارآزمایی بالینی کامل در سطح وسیع‌تری و در مدت زمان بیشتری انجام شود. البته مکانیسم های اثر این روش درمانی به درستی مشخص نیست و شناخت آنها به مطالعات جداگانه‌ای نیاز دارد.

شریانی اکسیژن و دی اکسید کربن که در نتیجه افزایش مدت گردش خون بین کاروتید و شش‌ها در بیماران دچار CHF ایجاد می‌شود، مسئول بروز CSA است. بدین ترتیب اکسیژن درمانی با افزایش ذخیره اکسیژن و saturation باعث کاهش حساسیت سیستم تنفسی شده و PaCO₂ شریانی به بالای حد آستانه آپنه می‌رسد (۴۲). Franklin و همکارانش بیان نمودند که اکسیژن درمانی با افزایش PaO₂ و کاهش PaCO₂ باعث از بین رفتن آپنه می‌گردد (۱۶). Javaheri به بیان سه دلیل عمده برای تاثیرگذاری اکسیژن درمانی پرداخت که عبارتند از افزایش PaCO₂، سرکوب پاسخ سیستم تنفسی به hypercapnia و افزایش ذخیره اکسیژن (۴۳).

برخی مطالعات نیز به بررسی تاثیر اکسیژن درمانی بر سیستم عصبی سمپاتیک پرداخته‌اند. در چند کارآزمایی بالینی کوچک که به بررسی تاثیر اکسیژن درمانی کوتاه مدت پرداخته بودند نشان داده شده است که اکسیژن شبانه می‌تواند همراه با افزایش کیفیت خواب بیماران دچار CHF و CSA، تحریک شبانه سمپاتیک را کاهش دهد (۱۷، ۴۲، ۴۴). همچنین Sakakibara و همکارانش بیان نمودند که NOT تاثیر مختصری بر سیستم عصبی اتونوم دارد (۴۱). Toyama و همکارانش نیز بیان نمودند که NOT با تضعیف فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک باعث بهبود CSA در بیماران شد (۳) و از آنجایی که فعال شدن سمپاتیک نشانه پیش آگهی بد در بیماران دچار CHF است (۴۵)، بهبود در فعالیت آن می‌تواند با کاهش میزان مورتالیتیه همراه باشد (۴۶). البته ارتباط بین QTd و عملکرد سیستم عصبی سمپاتیک مورد بحث و اختلاف نظر است و برخی محققین بیان نموده‌اند که احتمالاً در تنظیم QTd علاوه بر زنجیره عصبی سمپاتیک قلبی که در اثر هایپوکسمی فعال می‌گردد، عوامل دیگری نیز دخیل هستند (۲۶). Nakamura و همکارانش در بررسی تاثیر درمان بیماران دچار CHF و obstructive sleep apnea- hypopnea syndrome با استفاده از CPAP بیان نمودند که کاهش QTd مستقل از عملکرد سیستم سمپاتیک می‌باشد (۲۶).

همچنین در برخی مطالعات فعالیت سیستم سمپاتیک با استفاده از غلظت نوراپی نفرین ادرار یا پلاسما تخمین زده شده است. Staniforth و همکارانش گزارش نمودند که NOT باعث

REFERENCES

1. Paul B, Joseph M, De Pasquale CG. Domiciliary oxygen therapy improves sub-maximal exercise capacity and quality of life in chronic heart failure. *Heart Lung Circ* 2008;17:220-23.
2. Seino Y, Imai H, Nakamoto T, Araki Y, Sasayama S; CHF-HOT. Clinical efficacy and cost-benefit analysis of nocturnal home oxygen therapy in patients with central sleep apnea caused by chronic heart failure. *Circ J* 2007;71:1738-43.

3. Toyama T, Seki R, Kasama S, Isobe N, Sakurai S, Adachi H, et al. Effectiveness of nocturnal home oxygen therapy to improve exercise capacity, cardiac function and cardiac sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circ J* 2009;73:299-304.
4. Sasayama S, Izumi T, Matsuzaki M, Matsumori A, Asanoi H, Momomura S, Seino Y, Ueshima K; CHF-HOT Study Group. Improvement of quality of life with nocturnal oxygen therapy in heart failure patients with central sleep apnea. *Circ J* 2009;73:1255-62.
5. Corrà U, Pistono M, Mezzani A, Braghiroli A, Giordano A, Lanfranchi P. Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure: Prognostic importance and interdependence. *Circulation* 2006;113:44-50.
6. Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, Wexler L. Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2028-34.
7. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure. Part II: Central sleep apnea. *Circulation* 2003; 107:1822-26.
8. Lanfranchi PA, Virend KS, Braghiroli A, Corra U, Eleuterie E, Giannuzzi P. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction, prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation* 2003;107:727-32.
9. Stuart FQ, Bernard JG. Cardiovascular consequences of sleep disordered breathing: past, present and future Report of a workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2004;109:951-57.
10. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Sériès F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Tomlinson G, Floras JS; CANPAP Investigators. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005 10;353(19):2025-33.
11. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000;102:61-66.
12. Sin DD, Man GC, Jones RL. Central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2000;342:293-94.
13. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998;97:2154-59.
14. Pembrey MS. Observations on Cheyne-Stokes respiration. *J Pathol Bacteriol* 1908;12:259-66.
15. Arzt M, Schulz M, Wensel R, Montalván S, Blumberg FC, Riegger GA. Nocturnal continuous positive airway pressure improves ventilatory efficiency during exercise in patients with chronic heart failure. *Chest* 2005;127:794-802.
16. Franklin KA, Eriksson P, Sahlin C, Lundgren R. Reversal of central sleep apnea with oxygen. *Chest* 1997;111:163-69.
17. Staniforth AD, Kinnear WJ, Starling R, Hetmanski DJ, Cowley AJ. Effect of oxygen on sleep quality, cognitive function and sympathetic activity in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Eur Heart J* 1998;19:922-28.
18. Schmidt M, Schneider C, Theissen P, Erdmann E, Schicha H. QT dispersion in comparison to TI-201-SPECT for detection of myocardial ischaemia. *Int J Cardiol* 2006 18;113:327-31.
19. Lazar J, Busch D, Wirkowski E, Clark LT, Saliccioli L. Changes in QT dispersion after thrombolysis for stroke. *Int J Cardiol* 2008;125:258-62.
20. Jain H, Avasthi R. Correlation between dispersion of repolarization (QT dispersion) and ventricular ectopic beat frequency in patients with acute myocardial infarction: a marker for risk of arrhythmogenesis? *Int J Cardiol* 2004;93:69-73.
21. Haseroth K, Seyffarth K, Wehling M, Christ M. Effects of progestin-estrogen replacement therapy on QT-dispersion in postmenopausal women. *Int J Cardiol* 2000;75:161-66.
22. Chauhan VS, Tang AS. Dynamic changes of QT interval and QT dispersion in non-Q-wave and Q-wave myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2001;34:109-17.
23. Christensen PK, Gall MA, Major-Pedersen A, Sato A, Rossing P, Breum L, et al. QTc interval length and QT dispersion as predictors of mortality in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:323-32.
24. Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994;343:327-29.

25. Bilan A, Witczak A, Palusiński R, Ignatowicz A, Hanzlik J. Circadian rhythm of the QT interval dispersion in healthy subjects. Correlation with heart rate variability circadian pattern. *J Electrocardiol* 2005;38:36-42.
26. Nakamura T, Chin K, Hosokawa R, Takahashi K, Sumi K, Ohi M, et al. Corrected QT dispersion and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2004;125:2107-14.
27. Hart J, Moe GK. Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle. *Circ Res* 1964;14:44.
28. Kuo CS, Munakata K, Reddy CP, Surawicz B. Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations. *Circulation* 1983;67:1356.
29. Surawicz B. Will QT dispersion play a role in clinical decision-making? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:777.
30. Shimizu W, Kamakura S, Ohe T. Diagnostic value of recovery time measured by body surface mapping in patients with congenital long QT syndrome. *Am J Cardiol* 1994;74:780.
31. Buja G, Miorelli M, Turrini P. Comparison of QT dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death. *Am J Cardiol* 1993;72:973.
32. Leitch J, Basra M, Dobson A. QT dispersion does not predict early ventricular fibrillation after acute myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995;18:45.
33. Antzelevitch C, Shimizu W, Yan GX, Sicouri S. Cellular basis for QT dispersion. *J Electrocardiol* 1998;30:S168-75.
34. De Boer RA, Pinto YM, Van Veldhuisen DJ. The imbalance between oxygen demand and supply as a potential mechanism in the pathophysiology of heart failure: the role of microvascular growth and abnormalities. *Microcirculation* 2003;10:113-26.
35. Sarubbi B, Esposito V, Ducceschi V. Effect of blood gas derangement on QTc dispersion in severe chronic obstructive pulmonary disease: evidence of an electropathy? *Int J Cardiol* 1997;58:287-92.
36. Bonnar CE, MacFadyen RJ, Robson JM. QT dispersion is related to autonomic tone in patients with stable chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:200.
37. Ishida S, Nakagawa M, Fujino T. Circadian variation of QT interval dispersion: correlation with heart rate variability. *J Electrocardiol* 1997; 30:205-10.
38. Bonnar CE, Davie AP, Caruana L. QT dispersion in patients with chronic heart failure: β blockers are associated with a reduction in QT dispersion. *Heart* 1999;81:297.
39. Shigemitsu M, Nishio K, Kusuyama T, Itoh S, Konno N, Katagiri T. Nocturnal oxygen therapy prevents progress of congestive heart failure with central sleep apnea. *Int J Cardiol* 2007;115:354-60.
40. Köhnlein T, Welte T, Tan LB, Elliott MW. Central sleep apnea syndrome in patients with chronic heart disease: a critical review of the current literature. *Thorax* 2002;57:547-54.
41. Sakakibara M, Sakata Y, Usui K, Hayama Y, Kanda S, Wada N, et al. Effectiveness of short-term treatment with nocturnal oxygen therapy for central sleep apnea in patients with congestive heart failure. *J Cardiol* 2005;46:53-61.
42. Hanly PJ, Millar TW, Steljes DG, Baert R, Fraix MA, Kryger MH. The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1989;111:777-82.
43. Javaheri S. Pembrey's dream: the time has come for a long-term trial of nocturnal supplemental nasal oxygen to treat central sleep apnea in congestive heart failure. *Chest* 2003;123:322-25.
44. Andreas S, Clemens C, Sandholzer H, Figulla HR, Kreuzer H. Improvement of exercise capacity with treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1486-90.
45. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma nor-epinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:8198-23.
46. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Wilhelmson L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality: Consensus Trial Study Group. *Circulation* 1990;82:1730-36.
47. Kardesoglu E, Aparci M, Uzun G, Suleymanoglu S, Uz O, Onem Y, et al. Hyperbaric oxygen therapy decreases QT dispersion in diabetic patients. *Tohoku J Exp Med* 2008;215:113-17.