



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**

Università degli Studi di Padova

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIO-TORACO-VASCOLARI E SANITÀ PUBBLICA
DIRETTORE: PROF. FEDERICO REA
Corso di Laurea Magistrale in Medicina

TESI DI LAUREA MAGISTRALE

**Frammentazione e bassi voltaggi del complesso QRS: due
nuovi parametri da valutare nell'elettrocardiogramma del
giovane atleta?**

Relatore:

Ch.mo Prof. Alessandro Zorzi

Candidato:

Edoardo Oscar Genta

Anno Accademico 2022–2023

INDICE

Riassunto	ix
Abstract	xi
1 Introduzione e scopi	1
1.1 Contesto	1
1.1.1 <i>Screening</i> di pre-partecipazione	1
1.1.2 Criteri internazionali per l'interpretazione dell'ECG	1
1.1.3 Potenziali nuovi parametri elettrocardiografici	1
1.2 Bassi voltaggi del QRS	2
1.2.1 Potenziale ruolo dei voltaggi nello <i>screening</i> delle cardiomiopatie	2
1.2.2 Fisiologia dei voltaggi e principali fattori di variabilità noti	2
1.2.3 Le lacune da colmare	3
1.3 Frammentazione del QRS	3
1.3.1 Contesto storico	3
1.3.2 Definizione di fQRS	4
1.3.3 Significato clinico del fQRS	5
1.3.4 fQRS e <i>screening</i> di pre-partecipazione	6
1.3.5 fQRS in singole derivazioni	6
1.3.6 Le lacune da colmare	7
2 Scopo dello studio	9
3 Materiali e metodi	11
3.1 Disegno dello studio	11
3.1.1 Criteri di inclusione	11
3.2 Raccolta dei dati	11
3.2.1 Dati anamnestici	11
3.2.2 Dati antropometrici	12
3.2.3 Parametri e alterazioni elettrocardiografici	12
3.2.4 Test da sforzo e esami di secondo livello	15
3.3 Analisi statistiche	15
4 Risultati	17
4.1 Caratteristiche della popolazione	17
4.1.1 Numerosità campionaria	17
4.1.2 Età, sesso e dati antropometrici	17
4.1.3 Sport	18
4.2 ECG: dati parametrici	18
4.2.1 Differenze intergenere	18
4.3 Alterazioni secondo i criteri internazionali	19
4.3.1 Quadro generale	19
4.4 Voltaggi	20
4.4.1 Descrizione dei dati raccolti	20
4.5 Frammentazione del QRS	27
4.5.1 Quadro generale	27
4.5.2 <i>Pattern RSR'</i> nelle derivazioni in V ₁ /V ₂	28

4.5.3	Frammentazioni terminali in V ₁ /V ₂	30
4.5.4	Frammentazioni iniziali del QRS in DIII	32
4.5.5	Frammentazione in ≥ 2 derivazioni	33
5	Discussione	39
5.1	Voltaggi precordiali	39
5.1.1	Età pre-puberale	40
5.1.2	Impatto della pubertà	40
5.1.3	Normalizzazioni delle differenze intergenere nell'età post-puberale	41
5.1.4	<i>Cut-off</i> dei bassi voltaggi del QRS nelle derivazioni precordiali	42
5.2	Voltaggi periferici	42
5.2.1	Impatto di sesso ed età	42
5.2.2	Fattori antropometrici	42
5.2.3	Voltaggi periferici e asse cardiaco	43
5.2.4	<i>Cut-off</i> dei bassi voltaggi del QRS nelle derivazioni periferiche	43
5.3	Frammentazione del QRS	43
5.3.1	<i>Pattern</i> RSR' in V ₁ : iRBBB e nuove ipotesi	43
5.3.2	<i>Pattern</i> RSR'S' in V ₁ e frammentazioni terminali	45
5.3.3	Frammentazioni iniziali in DIII	46
5.3.4	fQRS in almeno due derivazioni	47
5.4	Limiti dello studio	48
6	Conclusioni	49
	Acronimi	51
	Bibliografia	52

ELENCO DELLE FIGURE

Figura 1	Classificazione delle morfologie frammentate del QRS	4
Figura 2	Schema dei voltaggi misurati durante la raccolta dei dati.	13
Figura 3	Classificazione delle onde normali e patologiche	14
Figura 4	Popolazione divisa per sesso ed età	18
Figura 5	Distribuzione dei voltaggi per sesso ed età	22
Figura 6	Medie dei voltaggi in base a età e sesso	24
Figura 7	Regressione dei voltaggi con l'età, suddivisione per sesso	25
Figura 8	Correlazione tra massimi voltaggi precordiali e periferici e volume di allenamento e altezza	26
Figura 9	Frequenza di frammentazioni per ogni derivazione	29
Figura 10	Frequenza di sottotipi di frammentazioni per ogni derivazione	29
Figura 11	Esempi di alternanza tra <i>pattern</i> RSn e RSR'S' in V1 o V2	33

ELENCO DELLE TABELLE

Tabella 1	Caratteristiche pazienti	17
Tabella 2	Parametri ECG e voltaggi	19
Tabella 3	Alterazioni ECG secondo i criteri internazionali	21
Tabella 4	Differenze intergenere dei voltaggi	23
Tabella 5	Quantificazione dei cambiamenti dei voltaggi negli atleti >12 anni rispetto agli atleti \leq 12 anni	27
Tabella 6	Differenze intergenere dei voltaggi normalizzati per età, IMC ed altezza	28
Tabella 7	Differenze intergenere dei voltaggi normalizzati per età, categoria di sport e volume di allenamento	30
Tabella 8	Differenze intergenere dei voltaggi con normalizzazione in base alla presenza/assenza di ER	31
Tabella 9	Differenze intergenere dei voltaggi normalizzati per età, durata e asse del QRS	32
Tabella 10	Analisi bivariata del pattern RSR' in V1	34
Tabella 11	Analisi bivariata dei pattern RSn e RSR'S' in V1	35
Tabella 12	Analisi bivariata del pattern Rn(S) in DIII	36
Tabella 13	Analisi bivariata del fQRS in \geq 2 derivazioni	37

RIASSUNTO

CONTESTO

Recentemente sono emersi due nuovi parametri da valutare nell'ECG del giovane atleta:

1. bassi voltaggi del QRS (LQRSV – *Low QRS Voltage*), che hanno mostrato ottime potenzialità nello screening delle cardiomiopatie,
2. le frammentazioni del QRS (fQRS), di cui il significato nei giovani atleti rimane ancora da approfondire.

SCOPO

Studiare, in un'ampia popolazione di atleti in età pediatrica e adolescenziale, la distribuzione fisiologica e i principali determinanti dei voltaggi precordiali e periferici del QRS, in modo da valutare l'adeguatezza dei *cut-off* utilizzati per definire i LQRSV, e la prevalenza e il possibile significato dei fQRS in ogni singola derivazione.

METODI

Sono stati selezionati retrospettivamente atleti con età ≤ 18 anni che hanno partecipato alla visita annuale per l'idoneità agonistica. L'ECG a riposo è stato valutato con i criteri internazionali del 2017. Sono state misurate le onde R e S in V₁, V₅ e V₆ e le ampiezza massime del QRS nelle derivazioni periferiche unipolari e bipolari. Le morfologie frammentate del QRS sono state codificate e rilevate in ogni singola derivazione e poi raggruppate in cinque *pattern*.

RISULTATI

Il campione comprendeva 2146 atleti (età media $12,45 \pm 2,61$ anni; 48,9% maschi). Le medie dei massimi voltaggi periferici erano di $(1,43 \pm 0,42)$ mV nei maschi e $(1,81 \pm 0,49)$ mV nelle femmine. Il *cut-off* dei LQRSV periferici cadeva nel 0,25° percentile. E' emersa una correlazione significativa tra LQRSV periferici e aritmie al test da sforzo ($p = 0.010$). L'ampiezza massima del

QRS in V₁/V₅/V₆ era (2,36 ± 0,59) mV nei maschi e (1,81 ± 0,49) mV nelle femmine. Diversamente dai voltaggi periferici, pubertà e sesso si associavano a importanti differenze. Nessun atleta presentava LQRSV precordiali. Le derivazioni maggiormente coinvolte da frammentazioni del QRS erano V₁, V₂ e DIII, dove erano presenti dei pattern ricorrenti. In totale, 1,3 % degli atleti presentava fQRS in ≥ 2 derivazioni contigue, tuttavia questi erano solo 0,14 % se si escludono tutti i *pattern* ricorrenti e associati a ritardi di conduzione. Nessuna correlazione è emersa tra fQRS e aritmie al test da sforzo.

CONCLUSIONI

I LQRSV periferici definiti con il *cut-off* di 0,5 mV sono un parametro elettrocardiografico raro e poco influenzato da età e sesso. Questo ne rafforza le potenzialità come parametro da inserire nello *screening*. I fQRS sono presenti nei giovani atleti, ma potrebbero essere dovuti a ritardi di conduzione e variabilità dell'asse. Il loro eventuale interesse clinico rimane ancora da scoprire.

ABSTRACT

BACKGROUND

Two new parameters have recently emerged as possible new markers to evaluate in the ECG of the young athlete:

1. Low QRS voltages (LQRSV), which have shown good potentialities in screening of cardiomyopathies;
2. fragmentation of the QRS (fQRS), the significance of which in young athletes needs further investigations.

PURPOSE

To study, in a large population of pediatric and adolescent athletes, the physiological distribution and major determinants of precordial and peripheral QRS voltages, so as to assess the adequacy of the cut-offs used to define LQRSV, and the prevalence and possible significance of fQRS.

METHODS

Athletes with age ≤ 18 years who had participated in the annual examination for competitive fitness were selected. The resting ECG was assessed with the 2017 international criteria. R waves and S waves in V₁, V₅, and V₆ and the maximum QRS amplitudes in peripheral leads were measured. Fragmented QRS morphologies were coded and detected in each lead and then grouped into five patterns.

RESULTS

The sample included 2146 athletes (mean age $12,45 \pm 2,61$ years; 48,9% males). The averages of maximum voltages in peripheral leads were $(1,43 \pm 0,42)$ mV in males and $(1,35 \pm 0,39)$ mV in females. The cut off of peripheral LQRSVs fell in the 0,25th percentile. A significant correlation emerged between peripheral LQRSVs and exercise-induced arrhythmias ($p = 0.010$). The maximum QRS amplitude in V₁/V₅/V₆ was $(2,36 \pm 0,59)$ mV in males and

($1,81 \pm 0,49$) mV in females. In contrast to peripheral voltages, puberty and sex were associated with important differences. No athletes had precordial LQRSV. The leads most affected by QRS fragmentations were V₁, V₂ and DIII, where recurrent patterns were present. In total, 1,3 % of the athletes had fQRS in ≥ 2 contiguous leads, however these were only 0,14 % if recurrent patterns were excluded. No correlation emerged between fQRS and exercise-induced arrhythmias.

1.1 CONTESTO

1.1.1 *Screening* di pre-partecipazione

Lo *screening* di pre-partecipazione all'attività agonistica (*pre-participation screening*, PPS) può prevenire la morte improvvisa [7]. In Italia viene eseguito annualmente a tutta la popolazione che pratica attività agonistica. Si basa principalmente sulla raccolta di dati anamnestici e sull'esecuzione di un elettrocardiogramma a riposo e sotto sforzo.

1.1.2 Criteri internazionali per l'interpretazione dell'ECG

L'ECG è un metodo utile perché può presentare spie di patologie sottostanti. Le alterazioni sospette permettono di selezionare gli atleti che necessitano di esami di secondo livello, quali ecocardiografia, ECG sec. Holter o RMN.

Tuttavia non è sempre facile dirimere tra alterazioni benigne e alterazioni degne di essere approfondite. I reperti elettrocardiografici utilizzati dovrebbero avere una sensibilità sufficientemente alta da non perdere i casi patologici. D'altronde il problema della specificità è rilevante, soprattutto se si pensa alle particolarità elettrocardiografiche che possono conseguire all'allenamento, configurando il cosiddetto *cuore d'atleta*, o semplicemente alle peculiarità fisiologiche del cuore in fase di sviluppo.

Per questo motivo l'interpretazione dell'ECG è basata su criteri internazionali del 2017 [16]. Questi suddividono le alterazioni elettrocardiografiche in 3 categorie: sport-correlate, *borderline* e anormali. Le alterazioni sport-correlate sono frequenti negli atleti e considerate clinicamente irrilevanti. Viceversa, la presenza di almeno due alterazioni *borderline* o di almeno una alterazione anormale indica l'approfondimento diagnostico.

1.1.3 Potenziali nuovi parametri elettrocardiografici

Recentemente in letteratura sono emersi due nuovi potenziali marcatori da utilizzare nello *screening*: i bassi voltaggi del QRS (LQRSV – *Low QRS Voltage*) e le frammentazioni del QRS (fQRS). L'utilità dei LQRSV è stata accertata e il loro inserimento nei prossimi criteri internazionali è probabile e caldeggiato [56].

Viceversa, il significato del fQRS nella popolazione sottoposta allo *screening* rimane ancora da definire. Finora nessuno studio ha valutato la sua potenziale utilità in tale contesto.

1.2 BASSI VOLTAGGI DEL QRS

1.2.1 Potenziale ruolo dei voltaggi nello *screening* delle cardiomiopatie

L'idea di utilizzare i voltaggi del QRS a fini di *screening* è tutt'altro che recente. Gli estremi alti dei voltaggi del QRS sono stati valutati come possibile spia di patologie. Alcuni autori li hanno descritti come marcatore di CMI, anche se con scarsa sensibilità [4, 21]. Tuttavia, nei criteri internazionali, la rilevanza clinica delle somme per l'ipertrofia ventricolare sinistra o destra (Rispettivamente LVH e RVH – *Left Ventricle Hypertrophy* e *Right Ventricle Hypertrophy*) è stata screditata, a fronte dei numerosi fattori di variabilità e dell'importante complessità di elementi che contribuiscono a determinare l'ampiezza dei voltaggi: un aumento isolato dei voltaggi non è considerato un'indicazione sufficiente per l'approfondimento diagnostico. Inoltre, diversi studi hanno reso meno sicura la correlazione tra ampi voltaggi precordiali e ingrandimento ventricolare misurato ecograficamente [39].

L'interesse per i voltaggi non è tuttavia svanito. Infatti, recentemente l'attenzione si è spostata dagli estremi alti agli estremi bassi. I LQRSV sono definiti come un'ampiezza picco-a-picco del QRS <1 mV in tutte le derivazioni precordiali e/o <0,5 mV in tutte le derivazioni periferiche. Hanno mostrato una buona sensibilità per l'individuazione di cardiomiopatie [38, 56]. In particolare Zorzi *et al.* auspicano la futura inserzione dei LQRSV nei prossimi criteri internazionali per lo *screening*.

1.2.2 Fisiologia dei voltaggi e principali fattori di variabilità noti

L'idea di utilizzare i voltaggi per lo *screening* degli atleti non può tuttavia prescindere da una conoscenza accurata della loro fisiologia. Da questo punto di vista, è già noto che nella fascia d'età pediatrica e adolescenziale esistono importanti fattori che influenzano lo sviluppo cardiologico e che hanno quindi ripercussioni anche sull'ECG superficiale. Tra questi vanno sicuramente presi in considerazione il sesso e la pubertà.

Per quanto riguarda il sesso, è stato messo in evidenza che i maschi hanno voltaggi precordiali maggiori. Tuttavia nella maggior parte degli studi le differenze intergenere sono state valutate sulla base della presenza/assenza di LVH e RVH, definite rispettivamente con le somme $S_{V1} + R_{V5/6}$ e $R_{V1} + S_{V5/6}$ [2, 19, 27, 34]. Pochi lavori hanno studiato i voltaggi come variabile continua

[8]. In particolare Kumar *et al.* hanno misurato alcune onde del QRS in un campione di 181 atleti con età di $16,1 \pm 1,1$ anni [32]. Recentemente Harris *et al.* hanno studiato la distribuzione fisiologica di diversi voltaggi in un'ampia popolazione di sole femmine, con età media di $17,3 \pm 2,5$ anni [23]. L'unico studio in cui vengono riportati i voltaggi di una popolazione con media di età <12 anni è quello di Molinari *et al.* [41].

Un secondo fattore di variabilità è la pubertà. Questa è responsabile di importanti cambiamenti che si verificano a livello cardiaco e che sono stati descritti in studi basati su misurazioni ecografiche [14, 40]. Lo studio dei cambiamenti elettrocardiografici e dei voltaggi, invece, è stato considerato da pochissimi studi e su popolazioni esigue [42].

1.2.3 Le lacune da colmare

Al fine di migliorare l'utilizzo dei voltaggi nello *screening* delle cardiomiopatie diventa utile arricchire la conoscenza della loro fisiologia. In effetti, per quanto riguarda i voltaggi precordiali, anche se è noto che sussistono differenze intergenere, queste non sono ancora mai state valutate e quantificate in un'ampia popolazione di atleti sani in età pre- e post-puberale.

Inoltre, per quanto riguarda i voltaggi precordiali, nessuno studio ha valutato la distribuzione fisiologica dei voltaggi periferici nella fascia d'età maggiormente sottoposta allo screening. È noto tuttavia che il riscontro più frequente di LQRSV riguarda proprio le derivazioni periferiche [36].

1.3 FRAMMENTAZIONE DEL QRS

1.3.1 Contesto storico

La scoperta della frammentazione del QRS (fQRS) risale al 1973, quando Boineau *et al.* sperimentavano l'occlusione coronarica in cuori canini [3]. Gli autori hanno osservato la comparsa di nuove morfologie del QRS nelle aree sottoposte ad ischemia.

Il vero successo del fQRS si deve tuttavia a un lavoro molto più recente: nel 2006, Das *et al.* riportano che le morfologie frammentate del QRS correlano con le cicatrici miocardiche rilevate con SPECT e che il loro valore diagnostico è migliore rispetto a quello della diagnosi *standard* basata sulla comparsa di onde Q [10].

Da allora una miriade di studi ha esaminato le potenzialità del fQRS in popolazioni con diverse tipologie di cardiopatie [5, 6, 11, 43, 46, 51, 53]. Ad oggi le pubblicazioni non si sono fermate e gli ambiti di applicazione del fQRS si sono allargati oltre le problematiche primitivamente cardiache, spazian-

do alle problematiche ipertensive, endocrino-metaboliche, autoimmunitarie, oncologiche, infettive e psichiatriche [30, 35, 49, 52].

Non poteva mancare quindi un interesse anche nell'ambito dello *screening* di pre-partecipazione all'attività fisica. In effetti, negli ultimi anni sono usciti i primi studi di prevalenza [1, 45]. Tuttavia, prima di sintetizzarne i risultati, è opportuno evidenziare alcune criticità che riguardano la definizione classica di fQRS e il suo significato nelle varie popolazioni studiate.

1.3.2 Definizione di fQRS

La definizione adottata dalla maggior parte degli autori è quella proposta dallo stesso Das [10]: il fQRS viene definito come la presenza di ≥ 1 incisura nella parte ascendente dell'onda R, a livello del picco dell'onda R o in qualsiasi parte dell'onda S o dalla presenza di un'onda R aggiuntiva chiamata R'. La durata del QRS deve essere <120 ms. Inoltre le morfologie frammentate devono essere presenti in almeno due derivazioni contigue.

Das ha proposto anche una categorizzazione del fQRS in sei diverse tipologie. Queste sono riportate nella fig. 1 (A-B).

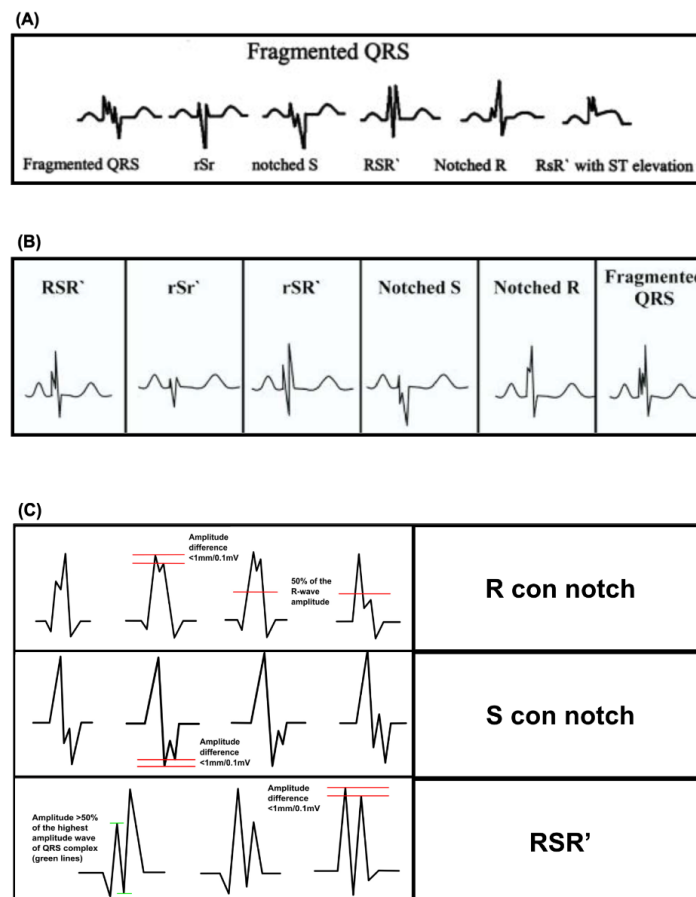


Figura 1: Classificazione delle morfologie frammentate del QRS secondo (A) Das (2006), (B) Das (2009) e (C) Haukilhati (2016)

I criteri modificati

Le criticità dell'interpretazione del fQRS e il problema della forte variabilità inter-osservatore sollevato da alcuni autori [37] ha spinto Haukilahti *et al.* ad elaborare nuovi criteri più oggettivi [24]: gli autori hanno proposto un sistema di codifica dettagliato e complesso che può essere utilizzato a fini di ricerca per eliminare le ambiguità della definizione classica. In questi criteri, i fQRS vengono suddivisi in cinque principali categorie. Queste sono rappresentate nella fig. 1 (C) a pag. 4.

1.3.3 Significato clinico del fQRS

Come suggerito da Das, l'eziologia del fQRS è attribuibile alla presenza di una zona cicatriziale di miocardio che va ad interagire con la fisiologica conduzione dell'impulso elettrico [10]. In questo senso diversi lavori hanno studiato le frammentazioni che possono insorgere come esito di infarti miocardici [17, 28]. Inoltre altri studi hanno rilevato la possibile presenza di frammentazioni del QRS in patologie come la sarcoidosi, la sindrome del QT lungo, la cardiomiopatia ipertrofica, la cardiomiopatia aritmogena e la sindrome di Brugada [5, 18, 22, 26].

Alcuni autori suggeriscono che il fQRS ha valore prognostico in diverse patologie, come la sindrome di Brugada e le cardiomiopatie, e che correla con il rischio di eventi aritmici [43, 55].

Il problema dei fQRS benigni e dei ritardi di conduzione

Nella popolazione generale non è raro osservare un fQRS privo di significato patologico presente in una singola derivazione. Per questo motivo, l'estensione della morfologia frammentata ad almeno due derivazioni permette di migliorare la distinzione tra forme patologiche e forme legate a possibili variabilità fisiologiche di conduzione dell'impulso.

Tuttavia, secondo alcuni autori, i ritardi di conduzione del sistema His-Purkinè rappresentano comunque un indebolimento del valore clinico del fQRS [37]. A questo proposito, Haukilahti *et al.* sottolineano la necessità di studiare più dettagliatamente le morfologie del QRS per poter distinguere le forme benigne da quelle maligne [24].

Alcuni studi hanno valutato la prevalenza di fQRS in popolazioni di adulti sani [50]. Il fQRS non sembra essere un reperto raro. Le deviazioni dell'asse cardiaco potrebbero essere un fattore di variabilità della morfologia fisiologica del QRS e associarsi alla comparsa di fQRS privi di significato patologico nelle derivazioni inferiori.

1.3.4 fQRS e *screening* di pre-partecipazione

L'idea di valutare la prevalenza di $fQRS_{\geq 2der}$ negli atleti nasce quindi con lo scopo di verificare se questo potrebbe essere la spia di alterazioni morfo-funzionali del miocardio, nel contesto ad esempio di problematiche cardiomiopatiche. In questo senso la frequenza attesa di $fQRS_{\geq 2der}$ è molto bassa, in modo da selezionare un piccolo numero di atleti da sottoporre ad esami di secondo livello. Tuttavia i primi studi di prevalenza hanno individuato frequenze tutt'altro che rare di $fQRS_{\geq 2der}$ negli atleti, comprese tra 4,05%–8% [1, 45].

È difficile pensare che un numero così elevato di atleti presenti problematiche cicatriziali del miocardio. Verosimilmente intervengono condizioni non patologiche di variabilità inter-individuale, come i ritardi di conduzione e la direzione dell'asse elettrico. Tuttavia la morfologia fisiologica del QRS nelle varie derivazioni è stata ad oggi poco studiata.

1.3.5 fQRS in singole derivazioni

Alcuni studi si sono dedicati a specifiche morfologie di fQRS in una singola derivazione. Tra queste il *pattern* di frammentazione più conosciuto e studiato è la morfologia RSR' in V₁. Recentemente, l'interpretazione classica che attribuisce tale *pattern* esclusivamente al blocco di branca destro incompleto è stata messa in discussione da Diaz-Gonzalez *et al.* [15]. In un ampio studio su una popolazione pediatrica, gli autori valutano la prevalenza di un nuova condizione secondo loro correlabile alla morfologia RSR', il *pattern* della *cresta supraventricularis* (CSP).

In un altro studio recente è stato descritto un nuovo *pattern* di frammentazione in V₁, il *pattern* quadrifasico RSR'S' [44]. Questo correla con maggiori diametri ecografici del tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT) e con il volume di allenamento. Gli autori ipotizzano quindi che il *pattern* RSR'S'V₁ sia un'alterazione sport-correlata e potenziale spia di rimodellamenti anche patologici. Tuttavia nell'*abstract* di un lavoro ancora non pubblicato è emerso che questo *pattern* non correla con aritmie al test da sforzo.

Al di là dell'effettivo significato clinico di queste morfologie di QRS descritte in V₁, si può affermare che esiste un filone di ricerca che ha spostato l'attenzione da una definizione generica di $fQRS_{\geq 2der}$ all'individuazione di specifiche morfologie in una singola derivazione. Infatti sembrerebbero esistere dei *pattern* ricorrenti di frammentazione negli atleti. Proprio perché ricorrenti questi *pattern* sono difficilmente attribuibili a problematiche cicatriziali, ma sono verosimilmente conseguenza di meccanismi di adattamento fisiologico o patologico, o frutto di variabilità inter-individuale nella conduzione dell'impulso elettrico a livello ventricolare.

1.3.6 Le lacune da colmare

Il significato del fQRS negli atleti rimane ancora da scoprire. Alla luce dei recenti risultati che hanno evidenziato la presenza di morfologie benigne legate a variabilità dell'asse elettrico e la ricorrenza di *pattern* frammentati in specifiche derivazioni, diventa naturale interrogarsi sulla correttezza dell'applicazione della definizione di $fQRS_{\geq 2der}$ senza approfondire prima la conoscenza delle morfologie ricorrenti in ogni singola derivazione. In effetti l'individuazione di eventuali altri *pattern* ricorrenti permetterebbe di valutare il loro possibile significato clinico e sottrarli alla definizione di $fQRS_{\geq 2der}$ qualora privi di interesse.

2 | SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo lavoro è studiare i voltaggi e le morfologie frammentate del QRS in un'ampia popolazione di atleti in età sia pre- che post-puberale, in modo da esaminare l'appropriatezza e le potenzialità delle definizioni di LQRSV e di fQRS.

In particolare, per quanto riguarda i voltaggi del QRS, lo scopo principale è quello di descrivere la loro distribuzione fisiologica nelle derivazioni precordiali e periferiche e valutare l'influenza di sesso e pubertà in modo da verificare l'adeguatezza dei *cut-off* utilizzati per i LQRSV. Tra gli scopi secondari: formulare ipotesi sui meccanismi che determinano l'ampiezza dei voltaggi valutando l'influenza dei parametri antropometrici, legati allo sport e elettrocardiografici.

Per quanto riguarda la frammentazione del QRS, lo scopo principale è quello di descrivere in modo sistematico le morfologie del QRS in ogni singola derivazione in modo da individuare eventuali *pattern* ricorrenti e valutare l'adeguatezza della definizione di fQRS nei giovani atleti. Tra gli scopi secondari: valutare l'eventuale significato clinico delle morfologie ricorrenti individuate e considerare l'impatto di un'esclusione di tali morfologie dalla definizione di fQRS.

3

MATERIALI E METODI

3.1 DISEGNO DELLO STUDIO

È stata eseguita un'analisi retrospettiva di dati estratti dallo *screening* di pre-partecipazione, obbligatorio in Italia per la partecipazione ad attività agonistiche. I dati sono stati raccolti nei centri di medicina dello sport di Padova e Noale. La costruzione dello studio prevedeva un duplice schema in base all'oggetto studiato. In particolare, per lo studio dei voltaggi sono state paragonate quattro sottopopolazioni suddivise per sesso e età \leq o >12 anni.

Per lo studio delle frammentazioni, sono state rilevate le specifiche morfologie in ogni singola derivazione in modo da ricercare i *pattern* ricorrenti. Ognuno di questi è poi stato studiato in analisi bivariata.

3.1.1 Criteri di inclusione

La popolazione studiata era costituita da giovani atleti italiani non di élite. I criteri di selezione erano i seguenti:

- età ≤ 18 anni;
- assenza di patologia cardiaca nota;
- pratica di uno sport agonistico a livello regionale, nazionale o internazionale.

Gli atleti sono stati inclusi indipendentemente dalla frequenza di allenamento settimanale e dal numero di anni di allenamento, in modo da ottenere una popolazione mista, comprendente atleti che eseguivano la prima visita e non si erano ancora allenati e atleti con alti volumi di allenamento.

3.2 RACCOLTA DEI DATI

3.2.1 Dati anamnestici

Ogni cartella comprendeva una scheda anamnestica compilata durante la visita medico-sportiva. Da questa sono stati raccolti dati anamnestici relativi a familiarità per patologie cardiovascolari e cardiomiopatie, relativi a sintomi

quali sincopi, cardiopalmi e toracoalgie e relativi al tipo di sport praticato, la frequenza e gli anni di allenamento.

Gli sport sono successivamente stati classificati in tre categorie di impegno cardiovascolare: destrezza, *endurance* e misti, secondo la classificazione COCIS 2017.

Il prodotto della frequenza e degli anni di allenamento ha permesso di ottenere una stima delle ore totali di allenamento (volume di allenamento).

In particolare è stata applicata la seguente formula:

$$\text{Volume di allenamento} = \text{frequenza di allenamento (h/sett)} \times \text{anni di allenamento} \times 50$$

Per le ragazze è stata raccolta anche la presenza di menarca e l'età alla quale si è verificato.

3.2.2 Dati antropometrici

Durante la visita ogni atleta veniva misurato e pesato. I dati venivano inseriti dal medico nella cartella. Sono stati raccolti peso e altezza da cui sono poi stati calcolati indice di massa corporea (IMC) e superficie corporea (BSA) con formula di Montpellier.

3.2.3 Parametri e alterazioni elettrocardiografici

Ogni atleta è stato sottoposto ad un ECG a riposo in posizione supina. Gli elettrodi delle derivazioni periferiche venivano posizionati a livello di spalle e anche. La velocità era standard (25 mm/s) con un'amplificazione di 10 mm/mV. L'ECG è stato registrato a riposo con un filtro passa-basso a 30 Hz per 10 s.

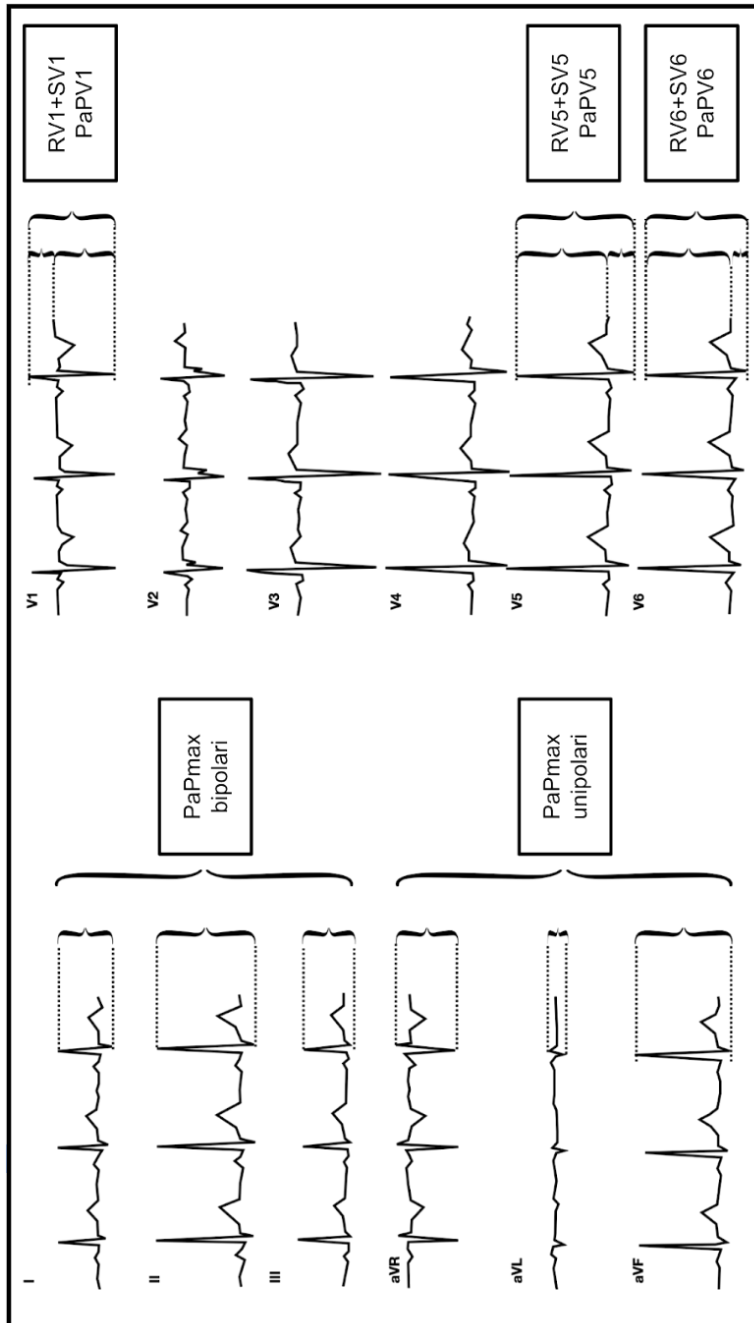
I dati elettrocardiografici sono stati valutati direttamente sull'ECG stampato e presente in ogni cartella. Alcuni dati parametrici, quali la frequenza cardiaca, la durata del QRS, il QT e l'asse cardiaco, venivano riportati automaticamente, altri, quali la durata dell'onda P e l'intervallo PR, venivano invece misurati manualmente. Il QTc è stato calcolato applicando la formula di Bazett.

Le alterazioni elettrocardiografiche sono state valutate applicando i criteri internazionali del 2017 [16]. Inoltre sono state rilevate le inversioni di onda T in ogni singola derivazione.

Misurazione dei voltaggi

Nella fig. 2 a pag 13 sono schematizzati i voltaggi che sono stati misurati. In particolare, in ogni ECG sono stati considerati: R_{V1} , S_{V1} , R_{V5} , S_{V5} , R_{V6} ,

S_{V6} , R_{aVR} , R_{aVL} , R_{aVF} , ampiezza picco-a-picco massima del QRS nelle derivazioni periferiche unipolari ($PaPmax_{unip}$) e bipolari ($PaPmax_{bipol}$). Questo ha permesso di calcolare successivamente le ampiezze picco-a-picco del QRS in V_1 (PaP_{V1}), V_5 (PaP_{V5}) e V_6 (PaP_{V6}), oltre che l'ampiezza delle somme usate per definire la LVH (Σ_{LVH}) e la RVH (Σ_{RVH}), definite secondo i criteri internazionali rispettivamente da $S_{V1} + R_{V5/6}$ e $R_{V1} + S_{V5/6}$.



PaP_x = ampiezza picco-a-picco del QRS nella derivazione X; $PaPmax_{unipol}$ = ampiezza picco-a-picco massima del QRS nelle derivazioni periferiche unipolari/bipolari.

Figura 2: Schema dei voltaggi misurati durante la raccolta dei dati.

Codifica e classificazione delle frammentazioni del QRS

Le morfologie frammentate del QRS sono classificate con un sistema ispirato ai criteri modificati di Haukilhati *et al.* [24].

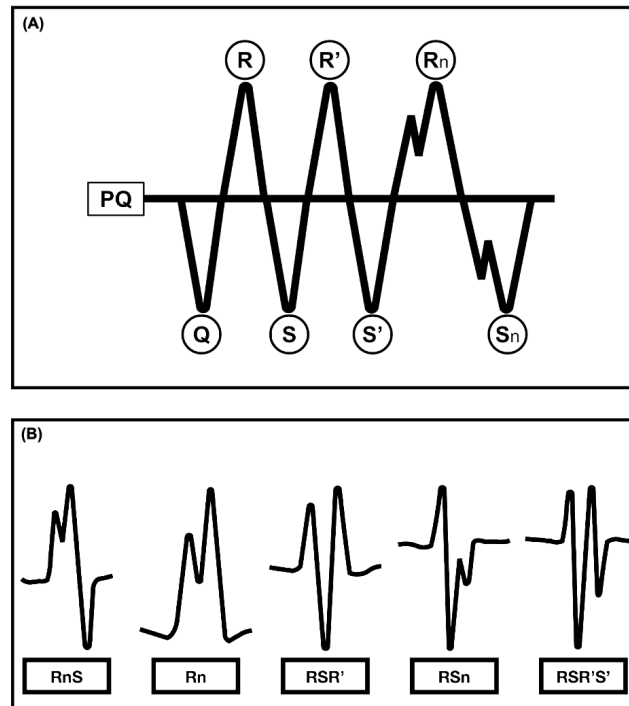


Figura 3: (A) Regole per indicare le singole onde all'interno del complesso QRS e (B) classificazione dei *pattern* di frammentazione

Le regole per la codifica delle varie onde è schematizzata nella fig. 3(A). In particolare, le onde venivano considerate come positive o negative in base al superamento o meno della linea isoelettrica, definita come prolungamento del tratto PQ. La prima onda negativa veniva indicata con la lettera Q, la prima onda positiva con la lettera R e la prima onda negativa successiva all'onda R con la lettera S. Eventuali ulteriori onde positive o negative venivano indicate con la designazione R' o S'. Le onde aggiuntive che non oltrepassassero la linea isoelettrica venivano considerate incisive dell'onda sulla quale si manifestavano e indicate con la lettera *n* (*notch*). Ad esempio un'incisura di qualsiasi parte dell'onda R veniva indicata con Rn. Negli elettrocardiogrammi in cui era presente un'alternanza di due morfologie all'interno della stessa derivazione, la morfologia scelta era quella più frequentemente rappresentata.

Questo sistema ha permesso di classificare le morfologie frammentate in cinque diversi *pattern*, rappresentati nella fig. 3(B). Il *pattern* RSR' comprendeva quindi qualsiasi morfologia con due onde positive e un'onda negativa. Il *pattern* R con *notch* (Rn) comprendeva qualsiasi incisura dell'onda R che non oltrepassasse la linea isoelettrica. Questo *pattern* poteva essere seguito da un'onda S, dando origine al *pattern* RnS. Similmente, il *pattern* S con *notch* (RSn) comprendeva qualsiasi incisura dell'onda S che non oltrepassasse la

linea isoelettrica. Infine, il *pattern* RSR'S' comprendeva qualsiasi morfologia quadrifasica di QRS, con due onde positive e due onde negative.

Le morfologie frammentate sono state definite ricorrenti, qualora la loro prevalenza fosse >1 % in una specifica derivazione.

3.2.4 Test da sforzo e esami di secondo livello

Ogni atleta è stato sottoposto a un test da sforzo su cicloergometro. Sono stati raccolti i dati relativi alla massima frequenza cardiaca ottenuta e alla presenza di aritmie da sforzo, definite come insorgenza di battiti ectopici sopraventricolare e/o battiti ectopici ventricolare.

Inoltre è stata rilevata l'esecuzione di esami di secondo livello, quali ecocardiogramma, ECG sec.Holter e risonanza magnetica, il motivo e le conclusioni clinicamente rilevanti di tali esami.

3.3 ANALISI STATISTICHE

Le variabili nominali sono state espresse come frequenza e percentuale e le variabili continue come medie \pm deviazioni standard.

Le caratteristiche demografiche, antropometriche e anamnestiche dei partecipanti e le alterazioni elettrocardiografiche secondo i criteri internazionali sono state comparate tra maschi e femmine.

Per ogni *pattern* ricorrente di fQRS in una specifica derivazioni, i principali dati raccolti sono stati comparati tra atleti con il *pattern* e atleti senza il *pattern*.

La normalità delle variabili continue è stata valutata con test di Shapiro-Wilk e con grafici Q-Q.

Le variabili dicotomiche sono state esaminate usando un test del χ^2 o test esatto di Fisher quando appropriati. Le variabili continue sono state esaminate con test *t* di Student o test *U* di Mann-Withney quando appropriati. I voltaggi sono stati messi in relazione con alcune variabili continue con regressione di Pearson o di Spearman quando appropriate. Una analisi multivariata è stata eseguita per i voltaggi con normalizzazioni per terzili per le principali variabili continue correlate ai voltaggi.

Per tutti i test, una $p < 0.05$ è stata considerata statisticamente significativa.

Le analisi statistiche sono state eseguite con il software Jamovi versione 2.3.21.0.

4

RISULTATI

4.1 CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE

4.1.1 Numerosità campionaria

Sono stati raccolti i dati di 2160 atleti studiati tra il 2019 e il 2022. Di questi, 8 sono stati eliminati perché non soddisfacevano i criteri di selezione come età o assenza di cardiopatie congenite rilevanti. Il campione sul quale sono state fatte le analisi comprendeva quindi 2152 atleti fra cui 1350 afferivano al centro di Noale e 802 a quello di Padova.

4.1.2 Età, sesso e dati antropometrici

I maschi rappresentano il 49,0% del totale. L'intervallo di età è 7–18 anni, con una media di $12,45 \pm 2,61$ anni. La fig. 4 mostra la distribuzione della numerosità campionaria in base a sesso e età. Quasi tutti gli atleti sono caucasici (98,5%). Ulteriori dati antropometrici e anamnestici sono riassunti nella tab. 1.

Tabella 1: Caratteristiche demografiche, antropometriche e cliniche dei pazienti

	Maschi (n = 1047)	Femmine (n = 1092)	p-value
<i>Dati anagrafici e antropometrici</i>			
Età (anni)	12.79 ± 2.45	12.13 ± 2,71	< 0.001
Altezza (cm)	160.96 ± 14.25	153.40 ± 12,95	< 0.001
Peso (kg)	53.39 ± 15.57	47.08 ± 13.70	< 0.001
IMC (kg/m ²)	20.19 ± 3.52	19.58 ± 3.59	< 0.001
BSA (Mosteller) (m ²)	1.53 ± 0.28	1.40 ± 0.25	< 0.001
<i>Dati anamnestici</i>			
Freq. allen. (h/sett)	4(3)	4(3)	0.200
Allenamento (anni)	3(4)	2(4)	< 0.001
Volume di allen. (h)	600000(1000)	450000(1050)	0.005
Menarca n(%)	-	454(41)	-
Età menarca (anni)	-	11.93 ± 1.22	-
Sincopi, n(%)	9(0.9)	11(1)	0.723
Palpitazioni, n(%)	11(1.1)	17(1.6)	0.303
Toracoalgie, n(%)	9(0.9)	9(0.6)	0.390
Familiarità, n(%)	19(2.4)	19(2.2)	0.746

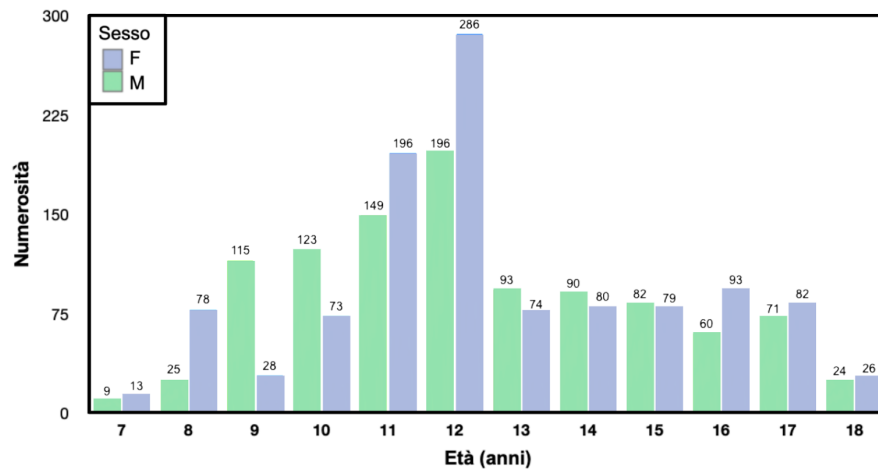


Figura 4: Distribuzione della numerosità campionaria in base a sesso ed età

4.1.3 Sport

Per quanto riguarda l'allenamento, non ci sono differenze di frequenza settimanale, ma i maschi si sono allenati per un numero di anni maggiore rispetto alle femmine. Per questo il volume di allenamento è maggiore nei maschi. Nei maschi i quattro sport più praticati sono calcio (32,0%), pallacanestro (24,4%), atletica leggera (6,3%) e pattinaggio corsa (49,5%). Nelle femmine prevalgono ginnastica (23,3%), pallavolo (23,0%), danza (11,2%) e atletica leggera (8,7%). Classificando gli sport secondo le categorie di impegno cardiovascolare, prevale la categoria mista sia nei maschi che nelle femmine (rispettivamente 76,8% e 45,7%), seguita dalla categoria di *endurance* (rispettivamente 20,7% e 36,9%).

4.2 ECG: DATI PARAMETRICI

4.2.1 Differenze intergenere

I dati parametrici dell'ECG a riposo sono riassunti nella tab. 2. Tutti i parametri appaiono significativamente diversi tra maschi e femmine, tranne l'asse del QRS.

Normalizzazione per età

Per annullare le possibili differenze legate all'età, le differenze intergenere sono state valutate suddividendo gli atleti per fasce omogenee (≤ 9 anni; 10–12 anni; 13–15 anni; ≥ 16 anni). In questo modo non sussistono più differenze significative di durata dell'intervallo PR, il quale è simile tra maschi e femmine in ogni fascia di età. La durata del QRS rimane invece significativamente diversa tra maschi e femmine, indipendentemente dall'età. La frequenza

Tabella 2: Parametri ECG e voltaggi

	Maschi (n = 1047)	Femmine (n = 1092)	p-value
<i>Dati parametri</i>			
FC (bpm)	72.85 ± 11.33	78.71 ± 11.861	< 0.001
Durata P (ms)	94.17 ± 15.63	136.40 ± 20.83	0.005
Durata PR (ms)	139.87 ± 21.88	88.78 ± 9.21	< 0.001
Durata QRS (ms)	95.57 ± 10.89	19.58 ± 3.59	< 0.001
Durata QTc (ms)	401.13 ± 15.63	409.08 ± 27.02	< 0.001
Asse QRS (°)	72.81 ± 18.12	74.59 ± 14.00	< 0.029
<i>Voltaggi</i>			
S_{V1} (mV)	1.04 ± 0.45	0.93 ± 0.37	< 0.001
R_{V5} (mV)	1.86 ± 0.57	1.48 ± 0.48	< 0.001
R_{V6} (mV)	1.42 ± 0.43	1.21 ± 0.37	< 0.001
R_{V1} (mV)	0.43 ± 0.23	0.32 ± 0.19	< 0.001
S_{V5} (mV)	0.41 ± 0.26	0.25 ± 0.18	< 0.001
S_{V6} (mV)	0.24 ± 0.18	0.15 ± 0.12	< 0.001
R_{aVR} (mV)	0.09 ± 0.07	0.07 ± 0.06	< 0.001
R_{aVL} (mV)	0.11 ± 0.10	0.08 ± 0.09	< 0.001
R_{aVF} (mV)	1.0 ± 0.39	1.04 ± 0.35	0.062
PaP_{V1} (mV)	1.48 ± 0.57	1.25 ± 0.48	< 0.001
PaP_{V5} (mV)	2.27 ± 0.61	1.73 ± 0.50	< 0.001
PaP_{V6} (mV)	1.66 ± 0.45	1.36 ± 0.37	< 0.001
Σ_{LVH} (mV)	2.92 ± 0.78	2.42 ± 0.69	< 0.001
Σ_{RVH} (mV)	0.85 ± 0.34	0.57 ± 0.26	< 0.001
$PaP_{max_{unip}}$ (mV)	1.27 ± 0.40	1.20 ± 0.37	< 0.001
$PaP_{max_{bip}}$ (mV)	1.45 ± 0.42	1.34 ± 0.39	< 0.001

cardiaca è minore nei maschi in tutte le fasce di età, tranne negli atleti più giovani. Il QTc ha un valore significativamente minore nei maschi solo dopo i 12 anni. Non appaiono differenze per quanto riguarda l'asse del QRS.

4.3 ALTERAZIONI SECONDO I CRITERI INTERNAZIONALI

4.3.1 Quadro generale

Applicando i criteri internazionali del 2017, appare una prevalenza di 53,6 % di alterazioni normali (TRA cui ER, ipertrofie ventricolari, blocco di branca destra incompleto, inversione dell'onda T, ritmo di scappamento giunzionale, ritmo atriale ectopico, blocco atrio-ventricolare, bradicardia sinusale), 1,9 % di alterazioni *borderline* (tra cui deviazione assiale sinistra, ingrandimento atriale sinistro, deviazione assiale destra e ingrandimento atriale destro) e 0,7 % di alterazioni anormali (tra cui aritmie ventricolari, inversioni patologiche

dell'onda T, blocco di branca sinistra completo, pre-eccitamento ventricolare, battito ventricolare prematuro, blocchi avanzati). Le alterazioni normali e *borderline* hanno una prevalenza significativamente maggiore nei maschi. I dettagli sono esposti nella tab. 3 a pag. 21.

Alterazioni normali

All'interno delle alterazioni normali, prevalgono la ripolarizzazione precoce (ER – *Early Repolarization*), presente nel 14,8% di tutti gli atleti, il blocco di branca destra incompleto, osservato nel 22,8%, la LVH, nel 13,8%, e la RVH, nel 10,7%. Le alterazioni che mostrano una prevalenza significativamente maggiore nei maschi sono la ER, la LVH, la RVH e la bradicardia sinusale (tab. 3 a pag. 21).

Alterazioni borderline

Anche la prevalenza delle alterazioni *borderline* è maggiore nei maschi nel nostro campione (tab. 3 a pag. 21). Questo vale soprattutto per l'ingrandimento atriale destro (RAE – *Right Atrium Enlargement*) e in misura minore per il blocco di branca destra completo (cRBBB – *Right Bundle Branch Block*). Solo 1 dei 33 atleti con alterazione *borderline* ha presentato 2 alterazioni.

Alterazioni anormali

Nessuna alterazione anormale mostra differenze intergenere significative (tab. 3 a pag. 21). I 14 atleti con alterazioni anormali sono stati sottoposti ad esami di secondo livello.

4.4 VOLTAGGI

4.4.1 Descrizione dei dati raccolti

Le medie dei voltaggi sono elencate nella tab. 2 a pag. 19. Per semplificare, le successive analisi si focalizzano principalmente sui seguenti voltaggi:

- Derivazioni precordiali: $PaP_{V1}, PaP_{V5}, PaP_{V6}, \Sigma_{LVH}, \Sigma_{RVH}$
- Derivazioni periferiche: $PaP_{max_{unip}}, PaP_{max_{bipol}}$

ove PaP_n indica l'ampiezza picco-a-picco del QRS nella derivazione n . PaP_{max_g} indica la massima ampiezza picco-a-picco nel gruppo di derivazioni g .

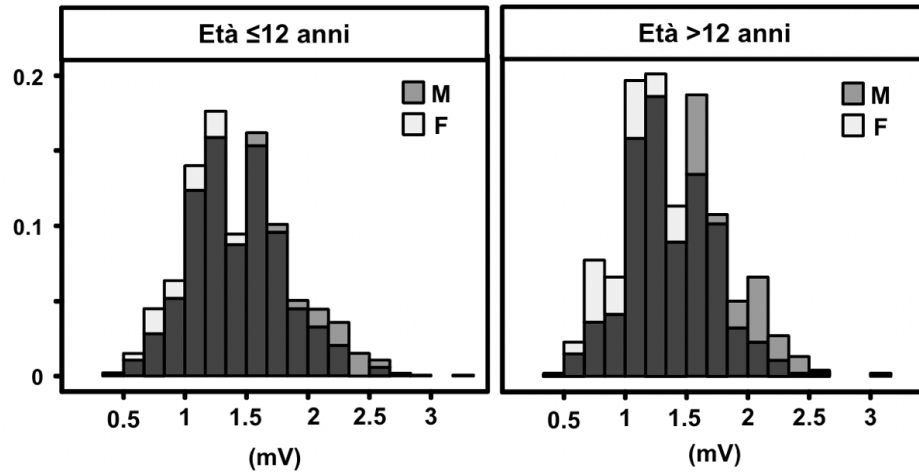
Distribuzione dei voltaggi in base a sesso e età

Le figg. 5A e 5B a pag. 22 mostrano rispettivamente la distribuzione dei maggiori voltaggi periferici e precordiali nei quattro gruppi di età e sesso.

Tabella 3: Alterazioni ECG secondo i criteri internazionali

	Maschi (n = 1047)	Femmine (n = 1092)	p-value
≥ 1 alt. normale, n(%)	678(64.8)	469(42.9)	< 0.001
≥ 1 alt. <i>borderline</i> , n(%)	23(2.2)	17(1.6)	0.275
≥ 1 alt. anormale, n(%)	5(0.5)	11(1.0)	0.155
<i>Alterazioni normali</i>			
ER, n(%)	188(18.0)	128(11.7)	< 0.001
iRBBB, n(%)	254(24.3)	234(21.4)	0.119
LVH, n(%)	222(21.2)	74(6.8)	< 0.001
RVH, n(%)	192(18.3)	37(3.4)	< 0.001
TWI e ≤ 16 anni, n(%)	47(4.5)	62(5.7)	0.213
BS 30–60 bpm, n(%)	68(6.5)	10(0.9)	< 0.001
JE Rhythm, n(%)	1(0.1)	1(0.1)	0.976
EA Rhythm, n(%)	22(2.1)	14(1.3)	0.141
1° AVB, n(%)	11(1.1)	6(0.5)	0.192
Mobitz type I, n(%)	0(0)	0(0)	–
<i>Alterazioni borderline</i>			
LAD, n(%)	1(0.1)	1(0.1)	0.976
LAE, n(%)	7(0.7)	0(0)	0.007
RAD, n(%)	5(0.5)	1(0.1)	0.092
RAE, n(%)	7(0.7)	15(1.4)	0.107
cRBBB, n(%)	3(0.3)	0(0)	0.077
<i>Alterazioni anormali</i>			
Pathol. TWI, n(%)	3(0.3)	6(0.5)	0.348
ST depression, n(%)	0(0)	0(0)	–
Pathol. Q wave, n(%)	0(0)	0(0)	–
cLBBB, n(%)	0(0)	0(0)	–
QRS ≥120 ms, n(%)	1(0.1)	0(0)	0.307
ε wave, n(%)	0(0)	0(0)	–
VPE, n(%)	1(0.1)	0(0)	0.307
Prolonged QTc, n(%)	0(0)	0(0)	–
Brugada 1, n(%)	0(0)	0(0)	–
BS <30 bpm, n(%)	0(0)	0(0)	–
PR ≥400 ms, n(%)	0(0)	0(0)	–
Mobitz type II, n(%)	0(0)	0(0)	–
3° AVB, n(%)	0(0)	0(0)	–
≥ 1 PVC, n(%)	1(0.1)	5(0.5)	0.113
Atrial tachy, n(%)	0(0)	0(0)	–
Ventric arrhy, n(%)	0(0)	0(0)	–
<i>Altro</i>			
LQRSV, n(%)	3(0.3)	2(0.2)	0.620

(a) Distribuzione dei voltaggi periferici secondo sesso ed età



(b) Distribuzioni dei voltaggi precordiali secondo sesso ed età

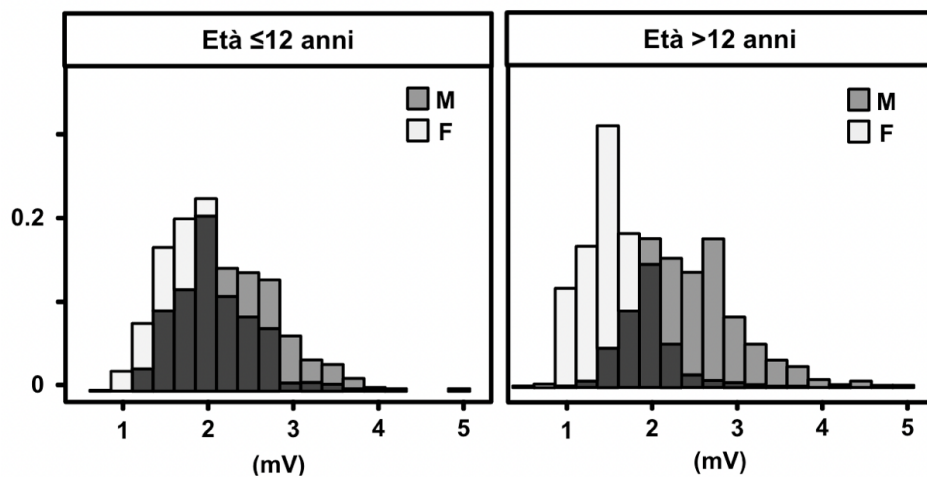


Figura 5: Distribuzione dei voltaggi per sesso ed età

Per quanto riguarda le derivazioni precordiali, i valori riportati sono quelli della massima ampiezza picco-a-picco del QRS nelle tre derivazioni studiate, ovvero PaP_{V1} , PaP_{V5} o PaP_{V6} . Nel 80,86 % degli atleti, la massima ampiezza del QRS era presente in V_5 . Per quanto riguarda i voltaggi periferici, i valori riportati sono quelli della massima ampiezza picco-a-picco del QRS nelle derivazioni periferiche. Questa corrisponde $PaP_{max_{bipol}}$ nel 96,88 % degli atleti. I grafici Q-Q mostrano una distribuzione dei valori vicina a una distribuzione normale.

Differenze in base a sesso

La tab. 4 riporta le medie dei voltaggi suddivise per sesso e età \leq o >12 anni. Le differenze intergenere sono significative per tutti i voltaggi misurati. Tuttavia le dimensioni dell'effetto sono maggiori quando si considerano i

voltaggi precordiali negli atleti >12 anni. Inoltre valutando la significatività della differenza delle medie in quattro fasce d'età (≤ 9 anni; 10–12 anni; 13–15 anni; ≥ 16 anni), appare che le differenze intergenere sono meno significativa o assente per quasi tutte le ampiezze misurate negli atleti più giovani. Negli atleti >12 anni, tutti i voltaggi misurati diventano significativamente maggiori nei maschi.

Tabella 4: Differenze intergenere dei voltaggi nelle fasce \leq e >12 anni.

	Maschi (n = 1047)	Femmine (n = 1092)	p-value	Dim. effetto
<i>Età ≤ 12 anni</i>				
PaP_{V1} (mV)	1.50 ± 0.57	1.38 ± 0.51	< 0.001	0.22
PaP_{V5} (mV)	2.20 ± 0.61	1.85 ± 0.53	< 0.001	0.59
PaP_{V6} (mV)	1.61 ± 0.46	1.40 ± 0.38	< 0.001	0.50
Σ_{LVH} (mV)	2.59 ± 0.71	2.87 ± 0.78	< 0.001	0.37
Σ_{RVH} (mV)	0.83 ± 0.34	0.64 ± 0.26	< 0.001	0.63
$PaP_{max_{unip}}$ (mV)	1.22 ± 0.38	1.28 ± 0.42	0.007	0.15
$PaP_{max_{bip}}$ (mV)	1.46 ± 0.43	1.38 ± 0.40	< 0.001	0.20
<i>Età > 12 anni</i>				
PaP_{V1} (mV)	1.46 ± 0.57	1.05 ± 0.35	< 0.001	0.86
PaP_{V5} (mV)	2.40 ± 0.60	1.54 ± 0.40	< 0.001	1.67
PaP_{V6} (mV)	1.74 ± 0.44	1.31 ± 0.34	< 0.001	1.09
Σ_{LVH} (mV)	2.99 ± 0.80	2.14 ± 0.57	< 0.001	1.24
Σ_{RVH} (mV)	0.87 ± 0.35	0.47 ± 0.23	< 0.001	1.36
$PaP_{max_{unip}}$ (mV)	1.27 ± 0.39	1.18 ± 0.37	0.001	0.23
$PaP_{max_{bip}}$ (mV)	1.43 ± 0.40	1.30 ± 0.37	< 0.001	0.34

Differenze in base all'età

Nell'età ≤ 12 anni la maggior parte dei voltaggi non si modificano sensibilmente fino alla pubertà. È presente tuttavia un calo di R_{V1} che era già stata osservata in un altro studio eseguito su un'ampia popolazione pediatrica [41]. Nei maschi la diminuzione di R_{V1} si associa ad aumento di S_{V1} con conseguente conservazione dell'ampiezza di PaP_{V1} .

Nell'età >12 anni molti voltaggi cambiano rispetto all'età ≤ 12 anni. Il cambiamento più importante è la forte diminuzione dei voltaggi precordiali nelle femmine. Viceversa, nei maschi le medie dei voltaggi sono simili a quelle dei maschi più giovani o tendono ad aumentare. Le figg. 6 a pag. 24 e 7 a pag. 25 riportano le medie e l'andamento dei principali voltaggi in base all'età.

La quantificazione dei cambiamenti dei voltaggi in entrambi i sessi ha mostrato delle diminuzioni nell'ordine del 20 % per quanto riguarda i voltaggi precordiali femminili. I dettagli sono mostrati nella tab. 5 a pag. 27.

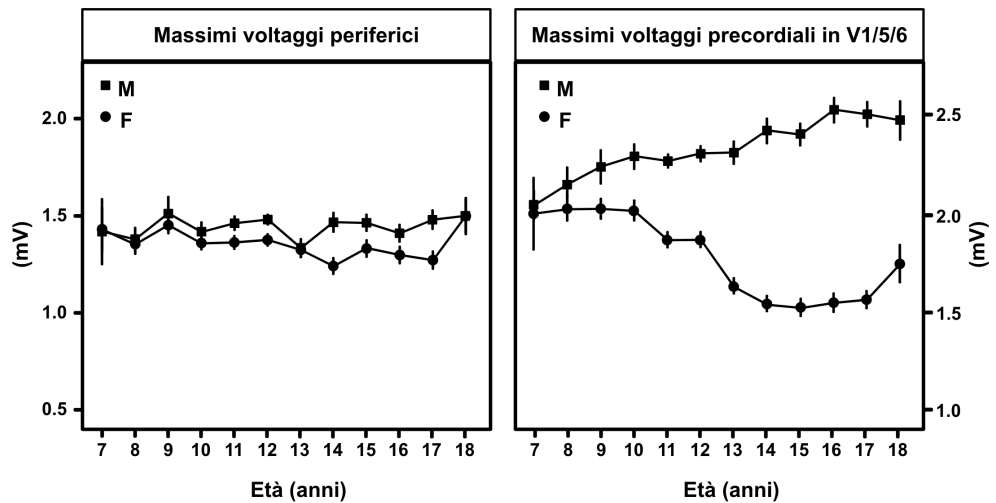


Figura 6: Medie dei voltaggi in base a età e sesso

Influenza dei parametri antropometrici

Nel nostro campione l'Indice di massa corporea (IMC) dei maschi è maggiore di quello delle femmine (tab. 1 a pag. 17). Considerando terzili omogenei di IMC, le differenze dei voltaggi tra maschi e femmine rimangono significative per i voltaggi precordiali. Viceversa, quelle dei voltaggi periferici perdono in parte significatività (tab. 6 a pag. 28). Inoltre considerando terzili omogenei di altezza, la significatività viene praticamente annullata nei voltaggi periferici (tab. 6 a pag. 28).

Influenza del tipo di sport e del volume di allenamento

Nel nostro campione i maschi sono significativamente più allenati delle femmine (tab. 1 a pag. 17). Le differenze dei voltaggi tra maschi e femmine non vengono annullate quando si omogeneizzano gli atleti in base alla categoria di sport praticato secondo il grado di impegno cardiovascolare o in base a tre diversi gruppi di volume di allenamento (tab. 7 a pag. 30).

Inoltre, confrontando direttamente voltaggi e volume di allenamento, emerge che l'ampiezza dei voltaggi non varia significativamente in base al volume di allenamento sia nei voltaggi precordiali che nei voltaggi periferici.

Influenza della ripolarizzazione precoce

Come è noto, i voltaggi sono significativamente maggiori negli atleti in cui è presente anche ER [29, 54]. Questo è vero anche nel nostro campione con un $p < 0.001$ per tutti i voltaggi misurati, con l'eccezione delle onde negative precordiali laterali. S_{V5} e S_{V6} sono infatti gli unici due voltaggi misurati ad essere significativamente minori negli atleti con ER.

La ER è più frequente nei maschi rispetto alle femmine (tab. 3 a pag. 21). Per questo la tab. 8 a pag. 31 riporta le differenze intergenere in categorie

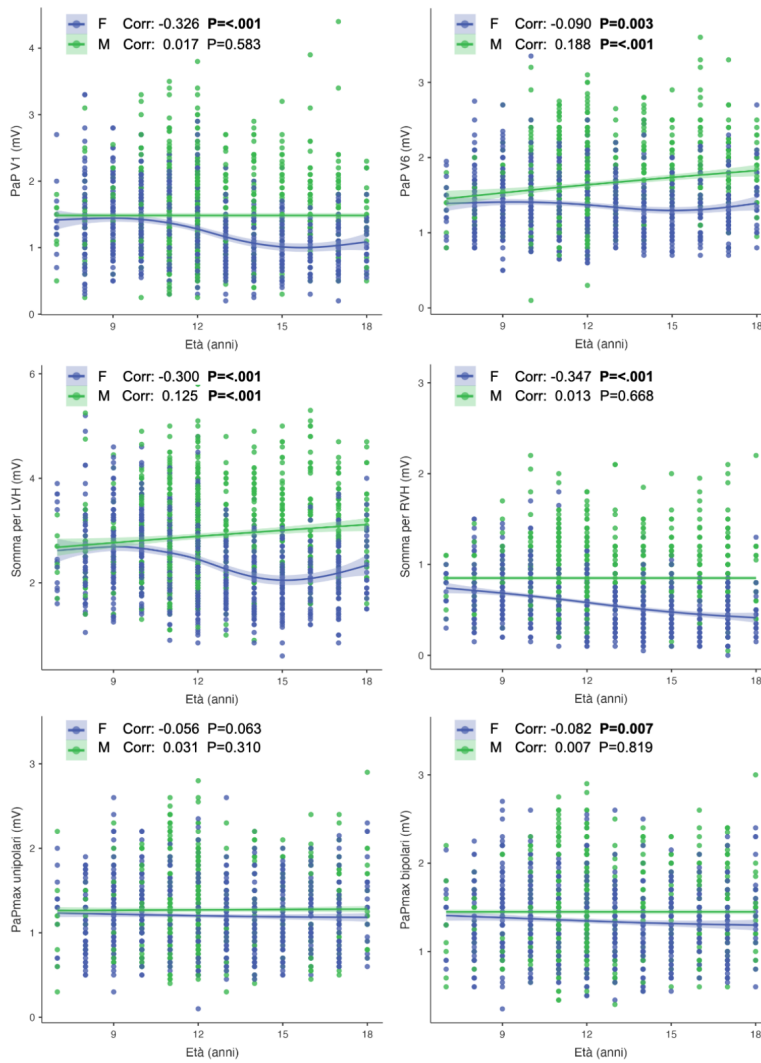


Figura 7: Regressione dei voltaggi con l'età, suddivisione per sesso

omogenee di presenza/assenza di ER. Questa normalizzazione non ha portato ad annullamento delle differenze intergenere. Le dimensioni d'effetto si sono leggermente ridotte.

Altri parametri correlati ai voltaggi e normalizzazioni

La fig. 8 a pag. 26 mostra le correlazioni che sono emerse tra voltaggi e altri parametri. Tutti questi parametri presentano differenze significative tra maschi e femmine. Per questo, per ognuno di essi, il confronto tra voltaggi maschili e femminili è stato normalizzato per terzi. I risultati sono riportati 9 a pag. 32.

Tra gli elementi significativi che sono emersi va citata la correlazione tra asse cardiaco e massimi voltaggi periferici misurati. La relazione è bifasica, con un aumento dei voltaggi all'aumentare dell'asse fino a 90° , seguito da una diminuzione quando l'asse aumento $>90^\circ$.

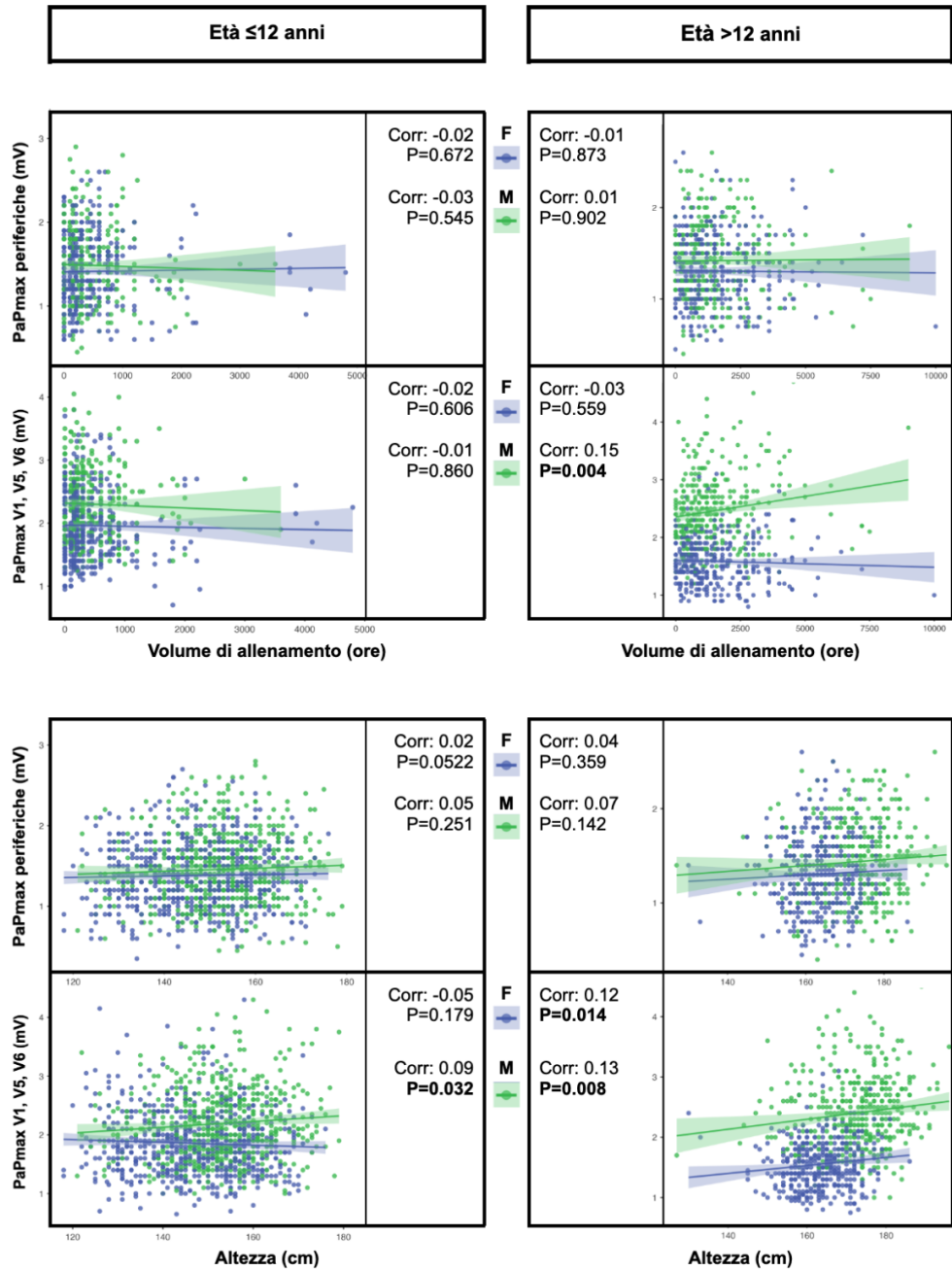


Figura 8: Correlazione tra massimi voltaggi precordiali e periferici e volume di allenamento e altezza

Tabella 5: Quantificazione dei cambiamenti dei voltaggi negli atleti >12 anni rispetto agli atleti ≤ 12 anni

	Δ (mV)	medie	p-value	Diminuz. effetto	% cambia- mento
<i>Femmine</i>					
PaP_{V1} (mV)	-0.33		< 0.001	-0.73	-23.9
PaP_{V5} (mV)	-0.31		< 0.001	-0.63	-16.7
PaP_{V6} (mV)	-0.08		< 0.001	-0.22	-5.7
Σ_{LVH} (mV)	-0.46		< 0.001	-0.69	-17.8
Σ_{RVH} (mV)	-0.17		< 0.001	-0.69	-26.6
$PaP_{max_{unip}}$ (mV)	-0.04		0.092	-0.10	-3.3
$PaP_{max_{bip}}$ (mV)	-0.08		< 0.001	-0.20	-5.8
<i>Maschi</i>					
PaP_{V1} (mV)	-0.04		0.258	-0.07	-2.7
PaP_{V5} (mV)	0.21		< 0.001	0.34	+9.6
PaP_{V6} (mV)	0.13		< 0.001	0.29	+8.1
Σ_{LVH} (mV)	0.13		0.010	0.16	+4.5
Σ_{RVH} (mV)	0.04		0.075	0.11	+4.8
$PaP_{max_{unip}}$ (mV)	-0.01		0.645	-0.03	-0.8
$PaP_{max_{bip}}$ (mV)	-0.03		0.328	-0.06	-2.1

LQRSV: cut-off e significato clinico

Nessun atleta aveva ampiezze <1 mV nei voltaggi precordiali. Mentre considerando il massimo voltaggio picco-a-picco del QRS nelle tre derivazioni studiate (V1, V5 e V6), sono emersi 16 atleti con voltaggi <1 mV. Il 100% di questi erano femmine e solo quattro di queste (25,0%) avevano un'età ≤ 12 anni. Non è emersa nessuna correlazione con altri reperti elettrocardiografici o con dati clinicamente significativi, quali aritmie al test da sforzo.

Per quanto riguarda i voltaggi periferici, il *cut-off* di 0,5 mV corrisponde al 0,25° percentile nel nostro campione. In totale 5 atleti presentavano LQRSV isolati. Ognuno dei quattro gruppi considerati sulla base del sesso e dell'età ≤ 12 o >12 anni presentava almeno un LQRSV. Dei cinque atleti coinvolti, due hanno avuto aritmie al test da sforzo, con conseguente correlazione significativa tra LQRSV periferici e aritmie al test da sforzo ($p = 0.010$).

4.5 FRAMMENTAZIONE DEL QRS

4.5.1 Quadro generale

Le morfologie frammentate del QRS sono frequenti nel nostro campione. Trascurando il rapporto di ampiezza tra ogni componente all'interno della morfologia frammentata, è stato possibile classificare tutte le morfologie ri-

Tabella 6: Differenze intergenere dei voltaggi nelle fasce \leq e >12 anni: normalizzazione per terzili di IMC e altezza

	Terzili di IMC			Terzili di altezza		
	1°	2°	3°	1°	2°	3°
<i>Età ≤ 12 anni</i>						
PaP_{V1} (mV)	0.008	0.152	0.005	0.543	0.039	< 0.001
PaP_{V5} (mV)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
PaP_{V6} (mV)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.002	< 0.001	< 0.001
Σ_{LVH} (mV)	0.002	< 0.001	< 0.001	0.288	0.004	< 0.001
Σ_{RVH} (mV)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
$PaP_{max_{unip}}$ (mV)	0.116	0.155	0.180	0.712	0.082	0.107
$PaP_{max_{bip}}$ (mV)	0.033	< 0.077	0.080	0.419	0.046	0.017
<i>Età > 12 anni</i>						
PaP_{V1} (mV)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.022	< 0.001	< 0.001
PaP_{V5} (mV)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
PaP_{V6} (mV)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Σ_{LVH} (mV)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.003	< 0.001	< 0.001
Σ_{RVH} (mV)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
$PaP_{max_{unip}}$ (mV)	0.275	0.026	0.019	0.095	0.201	0.544
$PaP_{max_{bip}}$ (mV)	0.041	0.001	0.001	0.043	0.005	0.140

levate nei cinque *pattern* schematizzati nella fig. 3B a pag. 14. Ad esempio, il *pattern* RSR' comprende indistintamente tutti i QRS con due onde positive separate da un'onda negativa, ovvero RSR', RSr', RsR', Rsr', rSR', rSr' e rSR'. Le derivazioni aVR e aVL non sono state incluse nelle presenti analisi. In effetti erano spesso interessate dalla morfologia rSr', speculare a qRs e ritenuta fisiologica in tali derivazioni, e non presentavano mai altre tipologie di frammentazioni.

In totale il 26,6% degli atleti presentava almeno una derivazione con una frammentazione. La fig. 9 a pag. 29 mostra la frequenza di coinvolgimento di ogni singola derivazione. In particolare, tre derivazioni presentavano una prevalenza di frammentazione $>1\%$: V1, V2 e DIII. Sono quindi state considerate derivazioni con frammentazioni ricorrenti e degne di essere studiate singolarmente. La fig. 10 a pag. 29 riporta la prevalenza di ognuno dei cinque *pattern* in ogni singola derivazione. In particolare in V1 e V2 prevalgono in ordine di frequenza i *pattern* RSR', RSn, RSR'S' e Rn(S) mentre in DIII i *pattern* Rn(S) e RSn. Questi quattro *pattern* ricorrenti sono l'oggetto dei prossimi paragrafi.

4.5.2 *Pattern* RSR' nelle derivazioni in V1/V2

La morfologia frammentata più frequente nel nostro campione è il *pattern* RSR' in V1 (RSR'_{V1}), presente nel 17,9% degli atleti. Esso correla significativamente con la presenza dello stesso *pattern* anche in V2 ($p < 0.001$), dove è presente nel 10,5% degli atleti.

La tab. 10 a pag. 34 riporta le principali correlazioni tra *pattern* RSR'_{V1} e altri

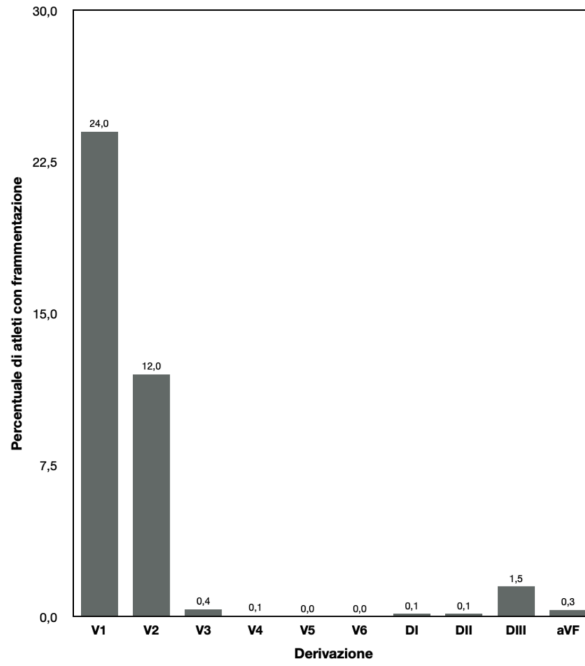


Figura 9: Frequenza di frammentazioni per ogni derivazione

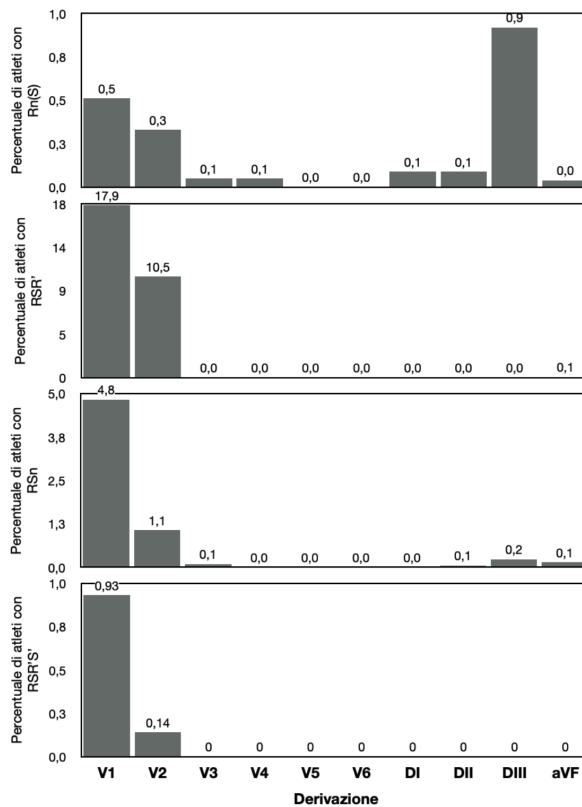


Figura 10: Frequenza di frammentazioni per ogni derivazione, suddivise per tipo di frammentazione

Tabella 7: Differenze intergenerere dei voltaggi nelle fasce \leq e >12 anni: normalizzazione in base alla categoria di sport e al volume di allenamento

	Categoria di sport			Volume di allenamento		
	Destrezza	Endurance	Misto	Nulla	Scarso ^a	Ampio ^b
<i>Età ≤ 12 anni</i>						
PaP_{V1} (mV)	0.443	0.062	< 0.001	0.270	< 0.001	< 0.146
PaP_{V5} (mV)	0.120	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
PaP_{V6} (mV)	0.436	< 0.001	< 0.001	0.002	< 0.001	< 0.001
Σ_{LVH} (mV)	0.749	0.065	< 0.001	0.057	< 0.001	< 0.001
Σ_{RVH} (mV)	0.042	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
$PaP_{max_{unip}}$ (mV)	0.793	0.935	0.010	0.721	0.0332	0.541
$PaP_{max_{bip}}$ (mV)	0.864	< 0.499	0.002	0.393	0.048	0.317
<i>Età > 12 anni</i>						
PaP_{V1} (mV)	0.428	< 0.001	< 0.001	0.138	< 0.001	< 0.001
PaP_{V5} (mV)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
PaP_{V6} (mV)	0.045	< 0.001	< 0.001	< 0.019	< 0.001	< 0.001
Σ_{LVH} (mV)	0.031	< 0.001	< 0.001	0.089	< 0.001	< 0.001
Σ_{RVH} (mV)	0.010	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
$PaP_{max_{unip}}$ (mV)	0.860	0.011	0.067	0.180	0.125	0.176
$PaP_{max_{bip}}$ (mV)	0.887	< 0.001	0.001	0.085	0.008	0.006

a Volume di allenamento ≤ 300 h se età ≤ 12 anni; Volume di allenamento ≤ 1200 h ore se età 12 anni

b Volume di allenamento > 300 h se età ≤ 12 anni; Volume di allenamento > 1200 h ore se età 12 anni

dati raccolti. Gli atleti interessati hanno un'età significativamente maggiore rispetto a quelli senza RSR'_{V1} . I maggiori valori di altezza e peso sembrano legati a un *bias* di età, perché non sono più significativamente diversi se i risultati vengono normalizzati per categorie omogenee di età (≤ 12 anni e > 12 anni). Non ci sono correlazioni con il volume di allenamento.

Per quanto riguarda le altre caratteristiche elettrocardiografiche, è emersa una maggior durata del QRS negli atleti con *pattern* RSR'_{V1} . Tuttavia, similmente alle differenze antropometriche, anche questa sembra legata a un *bias* di età, siccome scompare quando si considerano separatamente le fasce ≤ 12 anni e > 12 anni. Alcuni voltaggi sono significativamente minori, in particolare l'ampiezza del QRS in $V1$ e le somme per LVH e RVH. Per quanto riguarda le alterazioni secondo i criteri internazionali emergono minori prevalenze di LVH, RVH e ER rispetto agli altri atleti. Infine, appare una correlazione significativa tra RSR'_{V1} e inversione dell'onda T in $V2$ e $V3$.

La frequenza di aritmie al test da sforzo e esami di 2° livello non è maggiore rispetto agli altri atleti.

4.5.3 Frammentazioni terminali in $V1/V2$

Due altre morfologie frammentate ricorrenti nel nostro campione sono il *pattern* RSn in $V1/2$ e il *pattern* quadrifasico $RSR'S'$ in $V1$. Questo secondo

Tabella 8: Differenze intergenere dei voltaggi con normalizzazione in base alla presenza/assenza di ripolarizzazione precoce

	Maschi (n = 1047)	Femmine (n = 1092)	p-value	Dim. effetto
<i>Presenza di ER</i>				
PaP_{V1} (mV)	1.62 ± 0.52	1.31 ± 0.47	< 0.001	0.31
PaP_{V5} (mV)	2.55 ± 0.62	1.85 ± 0.53	< 0.001	0.70
PaP_{V6} (mV)	1.85 ± 0.44	1.49 ± 0.39	< 0.001	0.35
Σ_{LVH} (mV)	3.40 ± 0.74	2.66 ± 0.73	< 0.001	0.74
Σ_{RVH} (mV)	0.78 ± 0.33	0.51 ± 0.25	< 0.001	0.27
$PaP_{max_{unip}}$ (mV)	1.39 ± 0.42	1.36 ± 0.39	0.470	0.03
$PaP_{max_{bip}}$ (mV)	1.57 ± 0.42	1.46 ± 0.42	0.036	0.10
<i>Assenza di ER</i>				
PaP_{V1} (mV)	1.45 ± 0.58	1.25 ± 0.48	< 0.001	0.39
PaP_{V5} (mV)	2.22 ± 0.60	1.72 ± 0.50	< 0.001	0.91
PaP_{V6} (mV)	1.62 ± 0.45	1.35 ± 0.37	< 0.001	0.67
Σ_{LVH} (mV)	2.81 ± 0.76	2.39 ± 0.69	< 0.001	0.59
Σ_{RVH} (mV)	0.87 ± 0.35	0.59 ± 0.26	< 0.001	0.91
$PaP_{max_{unip}}$ (mV)	1.25 ± 0.40	1.18 ± 0.37	< 0.001	0.16
$PaP_{max_{bip}}$ (mV)	1.42 ± 0.42	1.33 ± 0.38	< 0.001	0.23

pattern è stato descritto in una recente pubblicazione, la quale ha messo in evidenza una correlazione tra RSR'S'V₁ e maggiori dimensioni ecografiche del ventricolo destro, in particolare a livello del tratto di efflusso, oltre maggior carico di allenamento e sport di *endurance* [44].

In diversi atleti del nostro campione è emersa un'alternanza di morfologie RSR'S' e RSn all'interno dello stesso ECG. La fig. 11 a pag. 33 riporta alcuni esempi. Questo permette di ipotizzare una stretta relazione tra le due morfologie. Per questo sono descritte in parallelo in questo capitolo e indicate con il termine *frammentazione terminale*. La tab. 11 a pag. 35 riporta le principali correlazioni tra i due *pattern* di frammentazione terminale e gli altri dati raccolti. Entrambi i *pattern* sono più frequenti nei maschi. Non ci sono né differenze significative di età rispetto agli altri atleti, né correlazioni con il volume di allenamento. A livello elettrocardiografico emerge che negli atleti con frammentazione terminale la frequenza cardiaca tende ad essere più alta rispetto agli altri atleti. Alcuni voltaggi differiscono significativamente: l'ampiezza del QRS in V₁ e la somma per LVH sono minori, mentre l'ampiezza in V₅, V₆ e la somma per RVH sono maggiori. Questo corrisponde a una maggior frequenza di RVH secondo i criteri internazionali, anche se significativa solo per RSn.

La maggior parte delle correlazioni sono quindi simili in entrambi i *pattern*. L'unica differenza che emerge riguarda l'asse cardiaco. Nel *pattern* RSR'S' l'asse è significativamente più verticale rispetto agli altri atleti, mentre nel *pattern*

Tabella 9: Differenze intergenere dei voltaggi nelle fasce \leq e >12 anni: normalizzazione per terzili di durata e asse del QRS

	Terzili di durata del QRS			Terzili di asse del QRS		
	1°	2°	3°	1°	2°	3°
<i>Età \leq 12 anni</i>						
PaP_{V1} (mV)	0.002	0.002	0.138	0.046	0.024	0.136
PaP_{V5} (mV)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
PaP_{V6} (mV)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Σ_{LVH} (mV)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.288	0.004	< 0.001
Σ_{RVH} (mV)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
$PaP_{max_{unip}}$ (mV)	0.652	0.102	0.017	0.369	0.006	0.012
$PaP_{max_{bip}}$ (mV)	0.226	0.033	0.005	0.106	0.007	0.008
<i>Età $>$ 12 anni</i>						
PaP_{V1} (mV)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
PaP_{V5} (mV)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
PaP_{V6} (mV)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Σ_{LVH} (mV)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Σ_{RVH} (mV)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
$PaP_{max_{unip}}$ (mV)	0.366	0.777	< 0.001	< 0.001	0.217	0.240
$PaP_{max_{bip}}$ (mV)	0.071	0.125	< 0.001	< 0.001	0.058	0.037

RSn tende ad essere più orizzontale anche se non in modo statisticamente significativo rispetto agli atleti senza tale *pattern*. Confrontando i due *pattern* tra di loro, appare che l'asse è significativamente più verticale nel *pattern* RSR'S' ($p = 0.019$).

Nessuno dei due *pattern* di frammentazione terminale correla con aritmie al test da sforzo o con maggior frequenza di esami di 2° livello.

4.5.4 Frammentazioni iniziali del QRS in DIII

La terza derivazione maggiormente coinvolta da frammentazione è DIII (fig. 9 a pag. 29). In questa derivazione la morfologia più frequente è l'incisura dell'onda R (fig. 29 a pag. 29). Questa può essere seguita o meno da un'onda S, dando origine rispettivamente al *pattern* Rn e al *pattern* RnS. Nelle presenti analisi questi due *pattern* vengono considerati come unico gruppo e indicati con Rn(S) o *frammentazione iniziale*.

La tab. 12 a pag. 36 riporta le principali correlazioni tra Rn(S)DIII e altri dati raccolti. Gli atleti con tale *pattern* sono più frequentemente maschi. Non ci sono correlazioni con l'età, mentre tutti i parametri antropometrici tendono ad essere maggiori negli atleti con Rn(S)DIII. Non ci sono correlazioni con l'allenamento. A livello elettrocardiografico emerge che l'asse elettrico è significativamente meno verticale rispetto agli atleti non interessati dal *pattern*. I voltaggi massimi periferici sono significativamente minori.

Non ci sono correlazioni con alterazioni secondo i criteri internazionali, con aritmie al test da sforzo o con esecuzione di esami di secondo livello.



Figura 11: Esempi di alternanza tra *pattern* RSn e RSR'S' in V1 o V2

4.5.5 Frammentazione in ≥ 2 derivazioni

Escludendo il *pattern* dell'iRBBB (RSR'V1), la prevalenza di fQRS presente in ≥ 2 derivazioni contigue ($fQRS_{\geq 2der}$) è di 1,3% nel nostro campione. In particolare ci sono 22 fQRS anteriori (V1, V2, V3 o V4), 6 inferiori (DII, DIII o aVF) e nessun fQRS laterale (derivazioni, V5, V6 o DI). La tab. 13 a pag. 37. riporta le correlazioni con gli altri dati raccolti. Non è emerso nessun elemento clinicamente rilevante.

Tabella 10: Analisi bivariata del pattern RSR' in V₁

	RSR' _{V₁} (n = 385)	No RSR' _{V₁} (n = 1761)	p-value
<i>Dati anamnestici ed antropometrici</i>			
Maschi n, (%)	176(45.71)	876(49.74)	0.152
Età (anni)	13.20 ± 2.72	12.29 ± 2.55	< 0.001
Altezza (cm)	160.18 ± 13.92	156.42 ± 14.05	< 0.001
Peso (kg)	51.52 ± 13.99	49.87 ± 15.19	0.008
IMC (kg/m ²)	19.60 ± 3.16	19.93 ± 3.67	0.661
BSA (Mosteller) (m ²)	1.51 ± 0.27	1.46 ± 0.28	0.005
Vol. allenamento (h)	1027.1 ± 1256.5	882.9 ± 1107.3	0.225
<i>Parametri ECG</i>			
FC (bpm)	76.35 ± 12.13	75.72 ± 11.94	0.198
Durata QRS (ms)	94.05 ± 12.36	91.78 ± 10.36	< 0.001
Durata QTc (ms)	394.78 ± 21.27	393.45 ± 18.93	0.192
Asse QRS (°)	74.61 ± 14.18	73.52 ± 16.56	0.078
<i>Voltaggi</i>			
PaP _{V₁} (mV)	1.13 ± 0.42	1.42 ± 0.55	< 0.001
PaP _{V₅} (mV)	2.04 ± 0.67	1.99 ± 0.61	0.154
PaP _{V₆} (mV)	1.54 ± 0.45	1.50 ± 0.44	0.151
Σ _{LVH} (mV)	2.50 ± 0.77	2.70 ± 0.78	< 0.001
Σ _{RVH} (mV)	0.68 ± 0.29	0.72 ± 0.34	0.037
PaPmax _{unip} (mV)	1.25 ± 0.38	1.23 ± 0.40	0.384
PaPmax _{bip} (mV)	1.43 ± 0.38	1.39 ± 0.41	0.126
<i>Altre correlazioni statisticamente significative</i>			
TW _{I_{V₁₋₂}} n(%)	127(33)	252(14)	< 0.001
TW _{I_{V₁₋₃}} n(%)	28(9)	89(5)	0.054
TW _{I_{V₃}} n(%)	39(10)	101(6)	0.003
TWI patologico, n(%)	5(1.3)	4(0.2)	0.012
ER, n(%)	30(8)	387(16)	< 0.001
LVH, n(%)	8.8(34)	263(14.9)	0.002
RVH, n(%)	24(6.2)	206(11.7)	0.002
<i>Test da sforzo ed esami di secondo livello</i>			
Aritmie sforzo, n(%)	7(2)	64(4)	0.071
Es. 2° livello, n(%)	28(8)	128(10)	0.298

Tabella 11: Analisi bivariata dei pattern RSn e RSR'S' in V1

(n)	RSR'S' _{V1} (20)	No RSR'S' _{V1} (2126)	p-value	RSn _{V1} (104)	No RSn _{V1} (2032)	p-value
<i>Dati anamnestici ed antropometrici</i>						
σ n, (%)	17(85)	1035(48.7)	0.001	79(76.0)	973(47.6)	< 0.001
Età (anni)	12.55 ± 2.89	12.45 ± 2.60	0.868	12.65 ± 2.74	12.44 ± 2.60	0.446
h (cm)	164.1 ± 16.1	157.0 ± 14.1	0.047	162.6 ± 15.6	157.1 ± 14.4	0.058
Peso (kg)	54.9 ± 15.5	53.8 ± 14.5	0.204	55.6 ± 16.0	53.7 ± 14.8	0.099
IMC	20.26 ± 4.01	19.86 ± 3.56	0.702	20.64 ± 4.01	19.36 ± 3.35	0.456
BSA (m ²)	1.47 ± 0.28	1.37 ± 0.15	0.143	1.51 ± 0.34	1.39 ± 0.13	0.076
Allen. (h)	969.2 ± 1175.4	911.4 ± 1139.9	0.814	1123.1 ± 1241.1	900.2 ± 1133,4	0.137
<i>Parametri ECG</i>						
FC (bpm)	74.0 ± 12.5	75.9 ± 12.0	0.530	74.9 ± 12.5	75.9 ± 12.0	0.514
QRS (ms)	95.6 ± 7.8	92.2 ± 10.8	0.054	96.0 ± 10.9	92.0 ± 10.7	< 0.001
QTc (ms)	386.4 ± 17.2	393.9 ± 19.6	0.110	395.8 ± 19.4	393.7 ± 19.5	0.492
Å QRS (°)	82.2 ± 11.4	73.6 ± 16.2	0.008	70.6 ± 25.6	73.9 ± 15.5	0.578
<i>Voltaggi</i>						
PaP _{V1} (mV)	0.83 ± 0.33	1.37 ± 0.54	< 0.001	1.02 ± 0.44	1.39 ± 0.54	< 0.001
PaP _{V5} (mV)	2.27 ± 0.63	2.00 ± 0.62	0.050	2.25 ± 0.61	1.99 ± 0.62	< 0.001
PaP _{V6} (mV)	1.71 ± 0.48	1.51 ± 0.44	0.044	1.65 ± 0.45	1.50 ± 0.44	0.003
Σ _{LVH} (mV)	2.31 ± 0.70	2.67 ± 0.78	0.041	2.40 ± 0.74	2.68 ± 0.78	< 0.001
Σ _{RVH} (mV)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
PaP _{max unip}	0.116	0.155	0.180	0.712	0.082	0.107
PaP _{max bip}	0.033	< 0.077	0.080	0.419	0.046	0.017
<i>Altre correlazioni statisticamente significative</i>						
LVH, n, (%)	2(10)	295(14)	0.617	6(6)	291(14)	0.013
RVH, n, (%)	2(10)	228(11)	0.917	21(20)	209(10)	0.003
<i>Test da sforzo ed esami di secondo livello</i>						
Arit. sf., n(%)	2(10)	69(3)	0.093	5(5)	66(3)	0.381
Es. 2° L, n(%)	2(11)	154(9)	0.683	4(4)	152(10)	0.241

Tabella 12: Analisi bivariata del pattern Rn(S) in DIII

	$Rn(S)_{DIII}$ (n = 20)	No $Rn(S)_{DIII}$ (n = 2126)	p-value
<i>Dati anamnestici ed antropometrici</i>			
Maschi n, (%)	18(90.0)	1034(48.6)	< 0.001
Età (anni)	12.45 ± 2.79	12.45 ± 2.61	0.827
Altezza (cm)	164 ± 11.73	157.03 ± 14.11	0.039
Peso (kg)	60.30 ± 18.29	50.07 ± 14.93	0.016
IMC (kg/m ²)	22.07 ± 4.66	19.86 ± 3.56	0.020
BSA (Mosteller) (m ²)	1.65 ± 0.29	1.47 ± 0.28	0.017
Vol. allenamento (h)	1005.9 ± 1426.6	910.8 ± 1126.7	0.615
<i>Parametri ECG</i>			
FC (bpm)	72.00 ± 10.21	75.87 ± 11.99	0.124
Durata QRS (ms)	396.50 ± 18.80	393.75 ± 19.54	0.883
Durata QTc (ms)	398.57 ± 31.63	405.28 ± 26.43	0.191
Asse QRS (°)	58.20 ± 31.79	73.86 ± 15.88	< 0.001
<i>Voltaggi</i>			
PaP_{V1} (mV)	1.63 ± 0.57	1.37 ± 0.54	0.032
PaP_{V5} (mV)	2.12 ± 0.68	2.00 ± 0.62	0.406
PaP_{V6} (mV)	1.58 ± 0.41	1.51 ± 0.44	0.450
Σ_{LVH} (mV)	2.84 ± 0.78	2.66 ± 0.78	0.320
Σ_{RVH} (mV)	0.91 ± 0.46	0.71 ± 0.33	0.043
$PaP_{max_{unip}}$ (mV)	0.88 ± 0.22	1.24 ± 0.39	< 0.001
$PaP_{max_{bip}}$ (mV)	1.20 ± 0.32	1.40 ± 0.41	0.013
<i>Test da sforzo ed esami di secondo livello</i>			
Aritmie sforzo, n(%)	2(7.4)	68(3.2)	0.224
Es. 2° livello, n(%)	3(13.6)	148(9.1)	0.459

Tabella 13: Analisi bivariata del fQRS in ≥ 2 derivazioni (con esclusione di RSR' in V₁)

	fQRS (n = 27)	No fQRS (n = 2112)	p-value
<i>Dati anamnestici ed antropometrici</i>			
Maschi n, (%)	18(90.0)	1034(48.6)	< 0.001
Età (anni)	13.48 ± 2.56	12.44 ± 2.61	0.039
Altezza (cm)	162.73 ± 14.01	157.03 ± 14.10	0.041
Peso (kg)	55.62 ± 17.39	50.10 ± 14.94	0.062
IMC (kg/m ²)	20.53 ± 3.76	19.87 ± 3.57	0.386
BSA (Mosteller) (m ²)	1.56 ± 0.30	1.47 ± 0.28	0.052
Vol. allenamento (h)	1350 ± 637	908 ± 1130	0.256
<i>Parametri ECG</i>			
FC (bpm)	71.96 ± 12.53	75.89 ± 11.96	0.090
Durata QRS (ms)	100.37 ± 11.87	92.00 ± 10.57	< 0.001
Durata QTc (ms)	398.57 ± 31.63	405.28 ± 26.43	0.191
Asse QRS (°)	71.37 ± 35.06	73.75 ± 15.79	0.447
<i>Voltaggi</i>			
PaP _{V1} (mV)	0.98 ± 0.50	1.37 ± 0.53	< 0.001
PaP _{V5} (mV)	2.24 ± 0.73	1.99 ± 0.62	0.077
PaP _{V6} (mV)	1.64 ± 0.46	1.51 ± 0.43	0.119
Σ _{LVH} (mV)	2.33 ± 0.79	2.67 ± 0.78	0.027
Σ _{RVH} (mV)	0.90 ± 0.40	0.70 ± 0.33	0.003
PaP _{max unip} (mV)	1.08 ± 0.35	1.24 ± 0.39	0.042
PaP _{max bip} (mV)	1.27 ± 0.37	1.40 ± 0.40	0.105
<i>Test da sforzo ed esami di secondo livello</i>			
Aritmie sforzo, n(%)	2(7.4)	68(3.2)	0.224
Es. 2° livello, n(%)	3(13.6)	148(9.1)	0.459

5 | DISCUSSIONE

I principali risultati di questo studio si possono riassumere nel seguente modo:

1. I voltaggi precordiali sono soggetti a importanti cambiamenti post-puberali con forti aumenti delle differenze intergenere: nelle tre derivazioni considerate si assiste a una diminuzione dei voltaggi nelle femmine, che è massima in V1 (-23,9%), e ad un aumento dei voltaggi nei maschi, che è massimo in V6 (+9,6%); nessun atleta presentava LQRSV precordiali; 16 atlete presentavano valori inferiori al *cut-off* di 1 mV nelle tre derivazioni considerate;
2. I voltaggi periferici sono soggetti a minori differenze intergenere e sono più stabili rispetto a quelli precordiali; 5 atleti presentavano LQRSV periferici ed erano omogeneamente distribuiti nei quattro gruppi di età e sesso;
3. Negli atleti sani le morfologie frammentate del QRS in singole derivazioni sono frequenti in V1, V2 e DIII, dove esistono dei *pattern* ricorrenti;
4. Nessun *pattern* ricorrente presenta correlazioni con aritmie al test da sforzo o altre condizioni clinicamente rilevanti; tra questi il *pattern* RSR'S' recentemente descritto in letteratura sembra essere una variante del *pattern* S con *notch*, negli atleti con asse elettrico più verticale;
5. Il fQRS esteso ad almeno 2 derivazioni è apparentemente privo di rilevanza clinica; inoltre escludendo i *pattern* ricorrenti, esso era presente solo in tre atleti nel nostro campione; nessuno di questi presentava elementi clinicamente rilevanti.

5.1 VOLTAGGI PRECORDIALI

I risultati di questo studio hanno permesso di comprendere meglio la distribuzione fisiologica dei voltaggi precordiali e di quantificare l'impatto di sesso e pubertà sull'ampiezza del QRS.

5.1.1 Età pre-puberale

Dai risultati è emerso che già nell'età ≤ 12 anni sono presenti differenze intergenere significative nei voltaggi precordiali. Inoltre, anche se i maggiori cambiamenti si verificano con la pubertà, è emersa una progressiva diminuzione di R_{V1} all'aumentare dell'età. Questa è stata osservata anche da Molinari *et al.* in uno studio su un'ampia popolazione pediatrica [41]. Gli altri voltaggi misurati sono invece abbastanza stabili fino alla pubertà, compresa l'ampiezza PaP_{V1} . Questo ha permesso di considerare i voltaggi precordiali costanti e individuare la loro distribuzione fisiologica (fig. 5A).

Con i dati a disposizione, i meccanismi alla base delle differenze intergenere in questa fascia di età rimangono non del tutto chiari. Le varie normalizzazioni per terzili hanno mostrato un annullamento mai completo della significatività statistica (tabb. 6 a pag. 28, tab. 7 a pag. 30, tab. 8 a pag. 31 e tab. 9 a pag. 32). Si può ipotizzare che le differenze intergenere non siano conseguenza di un unico fattore, ma piuttosto il risultato complessivo delle differenze antropometriche, di frequenza cardiaca, di asse e di durata del QRS che sussistono tra maschi e femmine pre-puberi.

5.1.2 Impatto della pubertà

Nei risultati è emerso un forte aumento delle differenze intergenere dei voltaggi precordiali negli atleti con età > 12 anni rispetto agli atleti ≤ 12 anni (tab. 3 a pag. 21, figg. 5A/B a pag. 22 e fig. 6 a pag. 24).

Cambiamenti femminili

Alcuni autori ipotizzano che le importanti differenze intergenere che compaiono con la pubertà siano legate a cambiamenti di conduzione tissutale a livello toracico che riguardano soprattutto il sesso femminile. La pubertà si associa a importanti modifiche, tra cui spicca lo sviluppo del tessuto mammario. In questo senso, LaMonte e Freiman hanno osservato un aumento dei voltaggi precordiali dopo mastectomia sinistra, e anche dopo mastectomia destra [33]. Rautaharju *et al.* hanno trovato una diminuzione dell'ampiezza della somma per LVH all'aumentare del volume mammario [48].

Un altro elemento che è stato studiato è la distanza cuore-parete toracica (CWLVD – *Chest Wall Left Ventricle Distance*). Recentemente Hedman *et al.* hanno verificato l'influenza di questo parametro sull'ampiezza dei voltaggi in una popolazione di 239 atleti, di cui 43 femmine, con età 19 ± 1 anni [25]. Contrariamente a quanto avviene nel sesso maschile, gli autori osservano un aumento dei voltaggi precordiali nelle femmine all'aumentare della CWLVD. Ipotizzano quindi possibili differenze di conduzione anche intra-toraciche.

Unendo i risultati degli articoli citati a quelli del presente studio, è possibile supporre che le importanti differenze intergenere nell'età post-puberale siano legate a differenze di conduzione tissutale intra- o extra-toraciche e che lo sviluppo mammario abbia un ruolo chiave nel condizionare l'ampiezza dei voltaggi femminili.

Il nostro campione ha permesso di paragonare le atlete post-puberi a quelle prepuberi in modo da quantificare la dimensione dell'effetto e la percentuale di riduzione dei voltaggi (tab. 4 a pag. 23). La diminuzione è significativa in tutti i voltaggi precordiali misurati. Tuttavia in V₁ i voltaggi si riducono di oltre il 20%, mentre si riducono molto meno nelle derivazioni più laterali. Questo potrebbe avvalorare il ruolo centrale dell'interposizione del tessuto mammario, presente soprattutto anteriormente.

Infine altri studi si sono concentrati sui cambiamenti dimensionali ecografici del cuore durante la pubertà [14, 40]. In particolare Miličević *et al.* hanno osservato una stagnazione di crescita della massa del ventricolo sinistro nelle femmine. Poco dopo il menarca sembrerebbe che l'aumento dei parametri antropometrici non sia associato a un parallelo aumento delle dimensioni cardiache. Questo potrebbe essere attribuibile a un rallentamento dell'ingrandimento dei cardiomiociti sotto effetto ormonale. Il fatto che le dimensioni corporee aumentino senza associarsi a un parallelo aumento dimensionale a livello cardiaco potrebbe costituire un'ulteriore spiegazione della diminuzione dei voltaggi nel sesso femminile.

Cambiamenti maschili

Dai risultati è emerso un aumento significativo dei voltaggi precordiali laterali (V₅, V₆) dopo la pubertà nei maschi (fig. 8 a pag. 26). L'aumento medio in V₅ e V₆ è rispettivamente di 8,1% e 9,6% dell'ampiezza picco-a-picco del QRS. Viceversa, in V₁ i voltaggi non si modificano sensibilmente. La diminuzione di R_{V1} osservata da Molinari *et al.* fino ai 14 anni continua anche dopo la pubertà.

Si potrebbe ipotizzare che l'aumento dei voltaggi sia legato al fisiologico aumento dimensionale del cuore in seguito allo *spurt* puberale nei maschi [40]. Nelle derivazioni più anteriori, l'interposizione tra elettrodi e cuore di una maggior quantità di tessuto dopo la pubertà, dovuto ad esempio allo sviluppo del muscolo gran pettorale, potrebbe impedire l'aumento dei voltaggi.

5.1.3 Normalizzazioni delle differenze intergenere nell'età post-puberale

Le diverse normalizzazioni hanno portato a lievi diminuzioni delle differenze intergenere nei voltaggi precordiali. La significatività statistica diminuisce molto meno rispetto a quanto avviene negli atleti <12 anni. Questo permette di ipotizzare che le differenze antropometriche, di frequenza cardiaca, di asse

e di durata del QRS che sussistono tra maschi e femmine abbiano un ruolo minore nel determinare le differenze post-puberale. Vengono quindi avvalorate le considerazioni fatte finora e la probabile maggior influenza di cambiamenti di conduzione tissutale locale e di massa cardiaca.

5.1.4 *Cut-off* dei bassi voltaggi del QRS nelle derivazioni precordiali

Alla luce delle pregresse considerazioni, si può concludere che i voltaggi precordiali subiscono importanti cambiamenti in età giovanile. La definizione di LQRSV può avvalersi della massima ampiezza picco-a-picco del QRS nelle derivazioni precordiali. Nessuno degli atleti del nostro campione presentava un valore picco-a-picco di QRS inferiore al *cut-off* proposto di 1 mV. Considerando invece solo i voltaggi misurati, sono emerse 16 femmine con valori <1 mV in V₁, V₅ e V₆. La maggior parte di esse era in età post-puberale.

Da questo risultato emergono due criticità relative all'applicazione della definizione di LQRSV precordiale nei giovani atleti:

- il *cut-off* di 1 mV è molto basso;
- l'utilizzo di un *cut-off* unico, senza distinzioni di età e sesso appare poco giustificato.

5.2 VOLTAGGI PERIFERICI

5.2.1 Impatto di sesso ed età

Nei risultati è emerso che i voltaggi periferici sono più stabili all'aumentare dell'età rispetto ai voltaggi precordiali (fig. 6 a pag. 24). La pubertà porta a una lieve diminuzione dei voltaggi femminili, ma non si associa a cambiamenti sostanziali. Difatti, le distribuzioni e i percentili sono molto simili tra età ≤12 anni e età >12 anni (fig. 5B a pag. 22).

Similmente ai voltaggi precordiali, anche nei voltaggi periferici sono emerse differenze intergenere, seppur meno significative. Queste hanno dimensioni d'effetto maggiori nell'età post-puberale (tab. 3 a pag. 21).

Sesso e età influenzano quindi anche i voltaggi periferici, ma l'impatto è molto minore rispetto ai voltaggi precordiali.

5.2.2 Fattori antropometrici

Diversamente da quanto osservato per i voltaggi precordiali, la normalizzazione dei risultati per terzili di IMC ha annullato buona parte delle differenze

intergenere. Considerando poi i terzili di altezza, praticamente tutte le differenze vengono annullate, sia negli atleti ≤ 12 anni che in quelli >12 anni (tab. 5 a pag. 27).

Questo permette di ipotizzare che le differenze intergenere dei voltaggi periferici siano principalmente legate a differenze antropometriche tra maschi e femmine. Tuttavia è difficile capire se l'impatto della normalizzazione sia effettivamente dovuto a una relazione tra voltaggi periferici e parametri antropometrici o se sia piuttosto l'effetto della riduzione della numerosità campionaria causata dalla suddivisione in terzili.

Rimane il fatto che la normalizzazione in base ai parametri antropometrici è quella con migliori risultati di annullamento delle differenze intergenere.

5.2.3 Voltaggi periferici e asse cardiaco

Nei risultati è emersa una correlazione bifasica tra voltaggi periferici e asse cardiaco, con un aumento dei massimi voltaggi all'aumentare dell'asse fino a 90° , con successiva diminuzione per assi $>90^\circ$. Per comprendere questa relazione, bisogna considerare che nella quasi totalità degli atleti la derivazione che presentava la maggior ampiezza di voltaggio nelle derivazioni unipolari era aVF. Siccome vettorialmente aVF punta verso il basso, appare logico che gli atleti con asse verticale abbiano maggiori ampiezze di voltaggi periferici.

5.2.4 Cut-off dei bassi voltaggi del QRS nelle derivazioni periferiche

Visto il minor impatto del sesso e pubertà sui voltaggi periferici, l'applicazione di un *cut-off* unico sembra giustificata. A favore di questo, è emersa una distribuzione omogenea degli atleti con LQRSV periferici nei quattro gruppi di età e sesso. Dai risultati è emersa anche una rilevanza clinica dei LQRSV periferici, vista la correlazione con aritmie al test da sforzo.

5.3 FRAMMENTAZIONE DEL QRS

5.3.1 Pattern RSR' in V1: blocco di branca destro incompleto e nuove ipotesi

Dai risultati è emerso che il *pattern* RSR'_{V1} è la morfologia frammentata più frequente. La sua prevalenza aumenta all'aumentare dell'età, ma non mostra correlazione con il volume di allenamento. Questo dato stona con una delle interpretazioni avvalorate della sua eziologia.

In effetti, il *pattern* RSR'_{V1} è solitamente attribuito al blocco di branca destra incompleto (iRBBB – *Incomplete Right Bundle Branch Block*). A sostegno di tale

ipotesi, Kim *et al.* hanno trovato una dimensione maggiore del ventricolo destro ed un maggior carico di allenamento negli atleti con iRBBB in una popolazione di 510 atleti con età di 19 ± 0.3 anni [31]. Gli autori hanno ipotizzato che l'ingrandimento ventricolare, risposta adattativa al carico di lavoro, porti a uno stiramento delle fibre terminali di Purkinè, risultando in un ritardo benigno di depolarizzazione del ventricolo destro. Tale ipotesi è sostenuta anche da altri autori [47].

Tuttavia l'effettiva correlazione tra *pattern* RSR'_{V_1} , ingrandimento ventricolare destro e maggior carico di allenamento non è sostenuta unanimemente in letteratura. Ad esempio, D'Ascenzi *et al.* non trovano associazioni tra iRBBB e dimensioni maggiori del ventricolo destro [9]. Sembrerebbe che questa variabilità di risultati possa essere legata alle diverse definizioni di iRBBB utilizzate: D'Ascenzi *et al.* hanno utilizzato una definizione che includeva la presenza di un QRS con durata compresa tra 90 ms–100 ms; altri autori, come Kim *et al.*, definiscono l'iRBBB quando il QRS è compreso tra 100 ms–120 ms [15, 31] o tra 110 ms–120 ms [44]. Secondo altri ancora, basta che il QRS sia <120 ms. Questa è anche la definizione inserita nei criteri internazionali [16].

Recentemente, un lavoro di De Almeida *et al.* [12] ha fatto nascere una nuova ipotesi per spiegare il *pattern* RSR'_{V_1} : gli autori hanno studiato il peculiare meccanismo di conduzione elettrica all'interno del ventricolo destro su cuori bovini, cercando di capire il motivo che porta a un'eccitazione più precoce del tratto di afflusso rispetto al tratto di efflusso. La *crista supraventricularis* è un semi-anello di tessuto muscolare localizzato tra valvola polmonare e tricuspide ed è tra le ultime strutture ventricolari destre ad essere depolarizzate. La rete di Purkinè della *crista supraventricularis* connette la rete settale antero-basale destra alla rete della parete libera antero-superiore destra e potrebbe essere una base anatomica verosimile per spiegare il meccanismo di eccitazione del tratto di efflusso.

In seguito al lavoro di De Almeida, in un recente studio è stata definita una nuova manifestazione elettrocardiografica con morfologia simile all'iRBBB. In particolare, la presenza del *pattern* RSR'_{V_1} associato a una durata del QRS ≤ 100 ms e un'onda S <40 ms in DI o V6 corrisponde al cosiddetto *pattern* della *crista supraventricularis* (CSP) [15]. Tale *pattern* potrebbe essere legato a ritardi di attivazione della *crista supraventricularis*, portando alla presenza della sindrome S₁S₂S₃ [13]. Gonzalez *et al.* sostengono l'importanza di una corretta differenziazione tra iRBBB e CSP. Hanno studiato una popolazione di 6401 atleti quasi tutti maschi con età 11.2 ± 2.9 anni, trovando una prevalenza di 13,3% di CSP e 8,6% di iRBBB.

Nel nostro campione, utilizzando le definizioni di Gonzalez *et al.*, le prevalenze di CSP e iRBBB sono simili a quelle riportate nel loro studio (16,3% e 5,4%). Tuttavia gli atleti con CSP e con iRBBB non hanno mostrato differenze significative né per quanto riguarda il carico di allenamento, né per altri

parametri elettrocardiografici. La distinzione tra CSP e iRBBB proposta da Gonzalez *et al.* è basata in parte sulla durata dell'onda S >40 ms in DI e V6. Questo parametro è risultato spesso difficile da valutare nel nostro campione e forse un elemento troppo osservatore-dipendente per distinguere due entità potenzialmente diverse dal punto di vista biologico.

Si può concludere che il *pattern* RSR' in V1 e/o V2 è la morfologia frammentata più frequente nei giovani atleti. Anche se classicamente viene attribuito all'iRBBB, la sua esatta eziologia rimane ancora controversa. Probabilmente è legata anche a fenomeni di variabilità fisiologica come la presenza di diversità conformazionale a livello della *crista supraventricularis*. Questa seconda spiegazione è quella maggiormente compatibile con i risultati del presente studio, vista la mancanza di correlazione con l'allenamento. In ogni caso, secondo la visione predominante, la rilevanza clinica di RSR'_{V1} è scarsa. Difatti, nella definizione di QRS frammentato di Das [10], il *pattern* dell'iRBBB viene escluso. Tuttavia recenti lavori hanno sottolineato che talvolta la presenza di questa frequente peculiarità elettrocardiografica può rappresentare una sfida di diagnosi differenziale con condizioni patologiche [20].

5.3.2 *Pattern* RSR'S' in V1 e frammentazioni terminali

Recentemente Ollitrault *et al.* hanno scoperto una correlazione tra il *pattern* RSR'S'_{V1} e maggiori dimensioni ecografiche del tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT – *Right Ventricle Outflow Tract*) in 125 atleti adulti (età media 27 ± 12 anni) [44]. In un lavoro ancora non pubblicato, Quinto *et al.* hanno studiato una popolazione di 684 atleti più giovani (età media 14.87 ± 1.96 anni). Gli autori confermano la correlazione tra RSR'S'_{V1} e diametri maggiori del RVOT ma non rilevano correlazioni con aritmie al test da sforzo.

Anche nel nostro campione non sono emerse correlazioni tra RSR'S'_{V1} e aritmie al test da sforzo. Inoltre non è apparsa nessuna correlazione con il volume di allenamento. Questo argomenta a sfavore dell'ipotesi che il *pattern* RSR'S'_{V1} possa essere conseguenza di cambiamenti adattativi del ventricolo destro al carico di allenamento.

Sulla base dei dati a disposizione nel nostro campione, gli elementi più significativi che riguardano il *pattern* RSR'S'_{V1} sono una correlazione con sesso maschile e con un asse cardiaco più verticale.

D'altro canto grazie alla raccolta sistematica e la codifica di tutte le morfologie frammentate, è stato possibile notare in alcuni atleti l'alternanza tra *pattern* RSR'S' e RSn (fig. 10 a pag. 29). Per questo è legittimo chiedersi se il *pattern* RSR'S'_{V1} sia un'entità a se stante o se possa essere assimilato al *pattern* RSn. A favore di questa seconda ipotesi, è emerso che quasi tutte le correlazioni con gli altri dati raccolti sono simili tra i due *pattern* (tab. 11 a pag. 35.).

Alla luce di queste considerazioni è possibile ipotizzare che i due *pattern* di

frammentazione terminale in $V_1/2$ siano un'unica entità biologica. Questa si potrebbe manifestare come incisura dell'onda S (RS_n) o come *pattern* $RSR'S'$ qualora l'incisura generi un'onda che oltrepassi la linea isoelettrica. Negli atleti in cui si nota un'alternanza tra i due *pattern*, la genesi di una morfologia quadrifasica potrebbe essere legata alle modificazioni toraciche generate dagli atti respiratori, i quali potrebbero modificare l'angolazione tra asse elettrico e elettrodo in modo tale da mutare la morfologia del QRS. Viceversa, negli atleti in cui la morfologia quadrifasica rimane fissa, un probabile ruolo potrebbe essere attribuito alla disposizione più verticale dell'asse elettrico, essendo questa l'unica differenza emersa tra i due *pattern*.

Il *pattern* RS_nV_1 è più frequente nel nostro campione rispetto al *pattern* $RSR'S'_{V_1}$ e coinvolge 4,8% di tutti gli atleti. A questo punto, diventa lecito chiedersi se, similmente a quanto osservato da Ollitrault per il *pattern* $RSR'S'_{V_1}$, anche questo *pattern* si associa a maggior diametri ecografici del RVOT. In ogni caso sia negli atleti con $RSR'S'_{V_1}$, che negli atleti con RS_nV_1 le ampiezze delle onde S in V_5 e V_6 sono significativamente maggiori rispetto agli atleti senza frammentazioni. Questo porta a una frequenza significativamente maggiore di RVH valutata con la somma $R_{V_1} + S_{V_5/6}$, permettendo quindi di ipotizzare dimensioni maggiori del ventricolo destro.

Infine, l'assenza di correlazioni con allenamento, aritmie e altre anomalie ECG porta a pensare che le frammentazioni terminali del QRS non siano da attribuire né a processi patologici, né a risposte adattative all'allenamento. Alla luce dei recenti lavori che correlano il *pattern* RSR' a variabilità anatomiche della *crista supraventricularis* [15], potrebbe essere coerente pensare che i complessi elementi anatomici che regolano l'eccitazione del tratto d'efflusso del ventricolo destro siano soggetti a una certa variabilità inter-individuale. In questo senso, dal punto di vista anatomico, Kosinski *et al.* hanno classificato diverse morfologie autoptiche presenti nel ventricolo destro e coinvolgenti la *crista supraventricularis*. Anche se l'esatta eziologia dei *pattern* di frammentazione terminale in $V_1/2$ rimane da scoprire, una loro esclusione dalla definizione di fQRS merita di essere presa in considerazione, vista la ricorrenza di questi *pattern* e l'apparente assenza di rilevanza clinica.

5.3.3 Frammentazioni iniziali in DIII

Il *pattern* $R_n(S)DIII$ è l'ultima morfologia frammentata ad essere ricorrente nel nostro campione. Dal punto di vista eziologico, è possibile ipotizzare che la disposizione anatomica del cuore possa avere un ruolo nella sua morfogenesi. In effetti è emersa una correlazione con un asse tendenzialmente meno verticale.

Un'ipotesi simile è già stata formulata da Tian *et al.* a proposito delle frammentazioni inferiori in generale. Gli autori hanno studiato 1500 adulti

sani e hanno osservato la correlazione tra $fQRS$ inferiore e asse $\leq 30^\circ$. Come sottolineato dagli autori, in accordo con la teoria elettrocardiografica vettoriale, nel processo di depolarizzazione un'onda può sdoppiarsi o presentare un'incisura nelle derivazioni che sono perpendicolari all'asse frontale [50].

Questo è congruente anche con il riscontro di minori voltaggi massimi nelle derivazioni periferiche degli atleti con Rn(S)DIII, essendo che questi sono di solito presenti nelle derivazioni inferiori e determinati quindi dalla componente vettoriale verticale dell'asse.

Alla peculiare disposizione cardiaca potrebbe sommarsi anche un contributo di conformazione anatomica propria del sesso maschile, visto che la quasi totalità degli atleti con Rn(S)DIII sono maschi.

Al di là di queste semplici speculazioni, la vera eziologia-morfogenesi del *pattern* Rn(S)DIII rimane ancora da approfondire. Appare tuttavia abbastanza ragionevole escludere una sua potenziale rilevanza clinica.

5.3.4 $fQRS$ in almeno due derivazioni

Dai risultati è emerso che la presenza di $fQRS_{\geq 2der}$ è principalmente dovuta al contributo di *pattern* ricorrenti e sembrerebbe non avere rilevanza clinica nel nostro campione. In effetti, ipotizzando che tale reperto sia il risultato di zone cicatriziali del miocardio, ci si potrebbe aspettare una maggior frequenza di familiarità per cardiomiopatie, sintomi riferiti in anamnesi o aritmie al test da sforzo.

Come sottolineato da alcuni autori, una delle principali sfide nell'applicazione del $fQRS$ alla clinica è la differenziazione tra le forme patologiche e le forme benigne legate ai ritardi di conduzione [24]. Dai risultati di questo studio, è possibile immaginare che le variazioni fisiologiche nella conduzione dell'impulso all'interno del ventricolo, nella disposizione anatomica del cuore e nella conformazione toracica siano elementi plausibili per spiegare le frammentazioni ricorrenti osservate nei giovani atleti. Sottraendo quindi alla definizione di $fQRS$ non solo il *pattern* RSR' attribuito all'iRBBB ma anche gli altri *pattern* ricorrenti, solo tre atleti avevano $fQRS$. Nessuno di questi atleti presentava elementi clinicamente rilevanti.

Si può concludere che, con i dati a disposizione, non sono emerse motivazioni che potrebbero giustificare l'utilizzo del $fQRS_{\geq 2der}$ nello *screening* degli atleti. Tuttavia, per chiarire definitivamente la potenzialità e l'eventuale rilevanza clinica del $fQRS$ nel PPS, potrebbe essere opportuno formulare una nuova definizione, dalla quale siano escluse le frammentazioni ricorrenti in singole derivazioni, e applicarla a un campione ancora più ampio, vista la rarità di $fQRS_{\geq 2der}$ quando si escludono i *pattern* ricorrenti.

5.4 LIMITI DELLO STUDIO

Uno dei limiti di questo studio è l'assenza di dati di *imaging* da mettere in relazione con voltaggi e frammentazioni. I meccanismi proposti per spiegare l'impatto di sesso e pubertà sui voltaggi rimangono ipotesi formulate sulla base dei dati a disposizione nel campione e in letteratura.

Sempre a causa dell'assenza di dati ecocardiografici, anche le correlazioni clinicamente significative sono impoverite. L'unica variabile con una certa rilevanza clinica era infatti la presenza di aritmie indotte al test da sforzo. Questo studio rimane quindi fundamentalmente uno studio di fisiologia e il valore clinico di fQRS e LQRSV dovrà essere ulteriormente approfondito in studi appositi.

Infine, un ultimo possibile limite riguarda il filtro utilizzato nella registrazione dell'ECG. In effetti, secondo la definizione maggiormente accettata di fQRS, i filtri dovrebbero avere un'impostazione passa-basso a 150 Hz. Questo potrebbe avere causato la perdita di alcune frammentazioni. D'altronde, lo scopo dello studio era quello di valutare la prevalenza dei fQRS nel contesto specifico dello *screening* di pre-partecipazione. Sono stati utilizzati quindi gli ECG eseguiti in tale contesto e con le impostazioni di registrazione comunemente utilizzate nella pratica clinica.

6 | CONCLUSIONI

Il presente studio ha permesso di comprendere meglio la distribuzione dei voltaggi e la frequenza di frammentazioni del QRS in una larga popolazione di giovani atleti sottoposti a PPS. Visto l'interesse emerso negli ultimi anni per i bassi voltaggi e le frammentazioni del QRS, una migliore conoscenza della loro fisiologia è un elemento significativo al fine di valutarne le potenzialità nel contesto dello *screening*.

In particolare, è emerso che i massimi voltaggi picco-a-picco del QRS nelle derivazioni periferiche sono distribuiti in modo abbastanza omogeneo nei quattro gruppi di età e sesso, diversamente dai voltaggi precordiali che subiscono importanti cambiamenti post-puberali e differenze inter-generi. I *cut-off* utilizzati nella definizione di LQRSV periferici corrispondono al 0,25° percentile nella popolazione analizzata. È emersa una correlazione significativa tra LQRSV periferici e aritmie al test da sforzo.

Per quanto riguarda le frammentazioni del QRS, sono emerse alcune morfologie ricorrenti in specifiche derivazioni. La prevalenza di fQRS esteso ad almeno due derivazioni è del 1,3% nella popolazione studiata. Nessuna particolarità è emersa tra fQRS e altri dati raccolti nelle analisi bivariate.

Si può concludere che i LQRSV periferici siano un parametro elettrocardiografico raro e poco influenzato da età e sesso. Questo ne rafforza le potenzialità come parametro da inserire nello *screening*. Diversamente, l'eventuale significato clinico del fQRS nei giovani atleti deve ancora essere scoperto.

ACRONIMI

AVB blocco atrio-ventricolare (*atrio-ventricular block*)

BS bradicardia sinusale

BSA superficie corporea (*body surface area*)

cLBBB blocco di branca sinistra completo (*complete left bundle branch block*)

cRBBB blocco di branca destra completo (*complete right bundle branch block*)

CSP pattern della crista supraventricularis

CWLVD distanza cuore-parete toracica (*Chest Wall Left Ventricle Distance*)

EA RHYTHM ritmo atriale ectopico (*atrial ectopic rhythm*)

ECG elettrocardiogramma

ER ripolarizzazione precoce (*early repolarization*)

fQRS frammentazioni del QRS (*QRS fragmentation*)

IMC Indice di massa corporea

iRBBB blocco di branca destra incompleto (*incomplete right bundle branch block*)

JE RHYTHM ritmo di scappamento giunzionale (*junctional escape rhythm*)

LAD deviazione assiale sinistra (*left axial deviation*)

LAE ingrandimento atriale sinistro (*left atrial enlargement*)

LQRSV bassi voltaggi del QRS (*Low QRS Voltage*)

LVH ipertrofia ventricolare sinistra (*left ventricular hypertrophy*)

PPS Screening di pre-partecipazione (*pre-participation screening*)

PVC battito ventricolare prematuro (*premature ventricular contraction*)

RAD deviazione assiale destra (*right axial deviation*)

RAE ingrandimento atriale destro (*right atrial enlargement*)

RMN risonanza magnetica nucleare

RVH ipertrofia ventricolare destra (*right ventricular hypertrophy*)

RVOT tratto di efflusso del ventricolo destro (*Right Ventricle Outflow Tract*)

TWI inversione dell'onda T (*T wave inversion*)

VPE pre-eccitamento ventricolare (*ventricular pre-excitement*)

BIBLIOGRAFIA

- [1] Mark Abela et al. «The juvenile ECG pattern in adolescent athletes and non-athletes in a national cardiac screening program (BEAT-IT)». In: *International Journal of Cardiology* 371 (gen. 2023), pp. 508–515.
- [2] Bram Bessem, Matthijs C de Bruijn e Wybe Nieuwland. «Gender differences in the electrocardiogram screening of athletes». In: *Journal of Science and Medicine in Sport* 20.2 (2017), pp. 213–217.
- [3] John P Boineau e Jimmy L Cox. «Slow Ventricular Activation in Acute Myocardial Infarction». In: *Circulation* 48.4 (1973), pp. 702–713.
- [4] Chiara Calore et al. «Prevalence and clinical meaning of isolated increase of QRS voltages in hypertrophic cardiomyopathy versus athlete's heart: Relevance to athletic screening». In: *International Journal of Cardiology* 168.4 (ott. 2013), pp. 4494–4497.
- [5] Uğur Canpolat et al. «Fragmented QRS Complex Predicts the Arrhythmic Events in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia». In: *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 24.11 (2013), pp. 1260–1266.
- [6] Umut Celikyurt et al. «Number of Leads With Fragmented QRS Predicts Response to Cardiac Resynchronization Therapy». In: *Clinical Cardiology* 36.1 (2013), pp. 36–39.
- [7] Domenico Corrado et al. «Trends in Sudden Cardiovascular Death in Young Competitive Athletes After Implementation of a Preparticipation Screening Program». In: *JAMA* 296.13 (2006), pp. 1593–1601.
- [8] Richard J Czossek et al. «Relationship between Echocardiographic LV Mass and ECG Based Left Ventricular Voltages in an Adolescent Population: Related or Random?» In: *Pacing and Clinical Electrophysiology* 37.9 (2014), pp. 1133–1140.
- [9] Flavio D'Ascenzi et al. «Electrocardiographic Changes Induced by Endurance Training and Pubertal Development in Male Children.» In: *The American journal of cardiology* 119.5 (mar. 2017), pp. 795–801.
- [10] Mithilesh K. Das et al. «Significance of a Fragmented QRS Complex Versus a Q Wave in Patients With Coronary Artery Disease». In: *Circulation* 113.21 (2006), pp. 2495–2501.
- [11] Mithilesh Kumar Das et al. «Fragmented QRS on a 12-lead ECG: A predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease». In: *Heart Rhythm* 4.11 (2007), pp. 1385–1392.

- [12] Marcos C De Almeida et al. «Crista Supraventricularis Purkinje Network and Its Relation to Intraseptal Purkinje Network». In: *The Anatomical Record* 300.10 (2017), pp. 1793–1801.
- [13] P Delise et al. «Electrogenesis of the S1S2S3 electrocardiographic pattern. A study in humans based on body surface potential and right ventricular endocardial mapping.» In: *Journal of electrocardiology* 23.1 (gen. 1990), pp. 23–31.
- [14] Giovanni de Simone et al. «Gender Differences in Left Ventricular Growth». In: *Hypertension* 26.6 (1995), pp. 979–983.
- [15] Leonel Diaz-Gonzalez et al. «Young athletes' ECG: Incomplete right bundle branch block vs crista supraventricularis pattern». In: *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 30.10 (2020), pp. 1992–1998.
- [16] Jonathan A Drezner et al. «International criteria for electrocardiographic interpretation in athletes: Consensus statement». In: *British Journal of Sports Medicine* 51.9 (2017), pp. 704–731.
- [17] Hassan Fares et al. «Fragmented QRS Complexes—A Novel but Underutilized Electrocardiographic Marker of Heart Disease». In: *Critical Pathways in Cardiology* 12.4 (2013).
- [18] Francisco Femenía et al. «Fragmented QRS as a predictor of arrhythmic events in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy.» In: *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing* 38.3 (dic. 2013), pp. 159–165. ISSN: 1572-8595 (Electronic).
- [19] Gherardo Finocchiaro et al. «Effect of Sex and Sporting Discipline on LV Adaptation to Exercise». In: *JACC: Cardiovascular Imaging* 10.9 (2017), pp. 965–972.
- [20] Mariana Floria et al. «Incomplete right bundle branch block: Challenges in electrocardiogram diagnosis.» In: *Anatolian journal of cardiology* 25.6 (giu. 2021), pp. 380–384.
- [21] Karine Guerrier et al. «Correlation of Precordial Voltages to Left Ventricular Mass on Echocardiogram in Adolescent Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Compared With that in Adolescent Athletes». In: *American Journal of Cardiology* 115.7 (apr. 2015), pp. 956–961.
- [22] Kayo Haraoka et al. «Fragmented QRS is associated with torsades de pointes in patients with acquired long QT syndrome». In: *Heart Rhythm* 7.12 (2010), pp. 1808–1814.

- [23] Chelsea S Harris et al. «Guide to the Female Student Athlete ECG: A Comprehensive Study of 3466 Young, Racially Diverse Athletes». In: *The American Journal of Medicine* 135.12 (dic. 2022), 1478–1487.e4. ISSN: 0002-9343.
- [24] M Anette E Haukilahti et al. «QRS Fragmentation Patterns Representing Myocardial Scar Need to Be Separated from Benign Normal Variants: Hypotheses and Proposal for Morphology based Classification». In: *Frontiers in Physiology* 7 (2016).
- [25] Kristofer Hedman et al. «Limitations of Electrocardiography for Detecting Left Ventricular Hypertrophy or Concentric Remodeling in Athletes». In: *The American Journal of Medicine* 133.1 (2020), 123–132.e8.
- [26] Mohamed Homsy et al. «Fragmented QRS Complexes on 12-Lead ECG: A Marker of Cardiac Sarcoidosis as Detected by Gadolinium Cardiac Magnetic Resonance Imaging». In: *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 14.4 (2009), pp. 319–326.
- [27] Tochukwu F Ilodibia e James O Odia. «Evaluation of the Seattle and International Criteria in elite Nigerian athletes». In: *Journal of Electrocardiology* 68 (2021), pp. 14–23.
- [28] Rahul Jain et al. «Fragmented ECG as a Risk Marker in Cardiovascular Diseases». In: *Current Cardiology Reviews* 10.3 (2014), pp. 277–286.
- [29] M Juhani Junttila et al. «Inferolateral early repolarization in athletes.» In: *Journal of interventional cardiac electrophysiology: an international journal of arrhythmias and pacing* 31.1 (giu. 2011), pp. 33–38.
- [30] Yücel Karaca et al. «Four-dimensional speckle tracking echocardiography and fragmented QRS in detection of early left ventricular systolic dysfunction in patients with subclinical hyperthyroidism.» In: *Journal of clinical ultrasound: JCU* (apr. 2023).
- [31] Jonathan H Kim et al. «Significance of Electrocardiographic Right Bundle Branch Block in Trained Athletes». In: *American Journal of Cardiology* 107.7 (apr. 2011), pp. 1083–1089.
- [32] Nikhil Kumar, Divya Saini e Victor Froelicher. «A Gender-Based Analysis of High School Athletes Using Computerized Electrocardiogram Measurements». In: *PLOS ONE* 8.1 (2013), pp. 1–8.
- [33] Charles S Lamonte e Alvin H Freiman. «The Electrocardiogram after Mastectomy». In: *Circulation* 32.5 (1965), pp. 746–754.
- [34] Alicja Lasocka et al. «Electrocardiographic Changes in Male and Female Amateur Marathon Runners: A Comparison Study». In: *Int J Sports Med* 42.10 (2021), pp. 936–944.

- [35] Xufei Liang et al. «Electrocardiographic Characteristics of Breast Cancer Patients Treated with Chemotherapy». In: *Cardiology Research and Practice* 2020 (2020), p. 6678503.
- [36] John E Madias. «Low QRS voltage and its causes». In: *Journal of Electrocardiology* 41.6 (2008), pp. 498–500.
- [37] Marek Malik. «Electrocardiographic Smoke Signals of Fragmented QRS Complex». In: *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 24.11 (2013), pp. 1267–1270.
- [38] Federica Mango et al. «Low QRS voltages in Olympic athletes: Prevalence and clinical correlates». In: *European Journal of Preventive Cardiology* 27.14 (2020), pp. 1542–1548.
- [39] João Pedro Marcato et al. «Evaluation of Different Criteria in the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy by Electrocardiogram in Comparison With Echocardiogram.» In: *Cureus* 14.6 (giu. 2022), e26376.
- [40] G Miličević et al. «Heart 'growth stagnation' during the year following menarche». In: *Annals of Human Biology* 24.2 (1997), pp. 169–180.
- [41] Giuseppe Molinari et al. «Electrocardiograms of Children and Adolescents Practicing Non-competitive Sports: Normal Limits and Abnormal Findings in a Large European Cohort Evaluated by Telecardiology». In: *Sports Medicine* 47.3 (2017), pp. 555–563.
- [42] C Mori et al. «Basic study for computer analysis of the pediatric electrocardiogram: relation of the distance-corrected precordial electrocardiographic voltage with the echocardiographically determined left ventricular muscle volume.» In: *Japanese circulation journal* 44.10 (ott. 1980), pp. 855–858.
- [43] Hiroshi Morita et al. «Fragmented QRS as a Marker of Conduction Abnormality and a Predictor of Prognosis of Brugada Syndrome». In: *Circulation* 118.17 (2008), pp. 1697–1704.
- [44] Pierre Ollitrault et al. «Prevalence and significance of fragmented QRS complex in lead V₁ on the surface electrocardiogram of healthy athletes». In: *EP Europace* 22.4 (2020), pp. 649–656. ISSN: 1099-5129.
- [45] Goffredo Orlandi et al. «Frequency of fragmented QRS in sports activity: a pilot study.» In: *The Journal of sports medicine and physical fitness* 62.12 (dic. 2022), pp. 1748–1753.
- [46] Stefan Peters, Martina Trümmel e Brigitte Koehler. «QRS fragmentation in standard ECG as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia–cardiomyopathy». In: *Heart Rhythm* 5.10 (2008), pp. 1417–1421.

- [47] Keerthi Prakash e Sanjay Sharma. «Interpretation of the Electrocardiogram in Athletes». In: *Canadian Journal of Cardiology* 32.4 (apr. 2016), pp. 438–451.
- [48] Pentti M Rautaharju et al. «A standardized procedure for locating and documenting ecg chest electrode positions: Consideration of the effect of breast tissue on ecg amplitudes in women». In: *Journal of Electrocardiology* 31.1 (1998), pp. 17–29.
- [49] Berna Stavileci et al. «De-novo development of fragmented QRS during a six-month follow-up period in patients with COVID-19 disease and its cardiac effects». In: *Journal of Electrocardiology* 72 (2022), pp. 44–48.
- [50] Ying Tian et al. «Fragmented QRS complex in healthy adults: Prevalence, characteristics, mechanisms and clinical implications». In: *International Journal of Heart Rhythm* 2 (2017), pp. 34–9.
- [51] Kursat Tigen et al. «The utility of fragmented QRS complexes to predict significant intraventricular dyssynchrony in nonischemic dilated cardiomyopathy patients with a narrow QRS interval». In: *Canadian Journal of Cardiology* 25.9 (2009), pp. 517–522.
- [52] Ewa Tomicka et al. «Assessment of the incidence of fragmented QRS in electrocardiography in patients with systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus». In: *Journal of Electrocardiology* 77 (2023), pp. 85–89.
- [53] Kumie Torigoe et al. «The number of leads with fragmented QRS is independently associated with cardiac death or hospitalization for heart failure in patients with prior myocardial infarction». In: *Journal of Cardiology* 59.1 (2012), pp. 36–41.
- [54] Marco Vecchiato et al. «Early repolarization in adolescent athletes: A gender comparison of ECG and echocardiographic characteristics». In: *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 32.11 (2022), pp. 1581–1591.
- [55] Hafeez Ul Hassan Virk et al. «QRS fragmentation: its role in sherlocking the arrhythmogenic heart.» In: *Journal of community hospital internal medicine perspectives* 6.3 (2016), p. 31235.
- [56] Alessandro Zorzi et al. «Prevalence and clinical significance of isolated low QRS voltages in young athletes ». In: *EP Europace* 24.9 (2022), pp. 1484–1495.