

**ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITA' DI BOLOGNA
SEDE DI CESENA**

SECONDA FACOLTA' DI INGEGNERIA CON SEDE A CESENA

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TITOLO DELL' ELABORATO

**METODO DI STIMA DELLA PORTATA CARDIACA
MEDIA BASATO SU MODELLO**

Elaborato in
BIOINGEGNERIA

Relatore
Prof. Gianni Gnudi

Presentata da
Marco Colasurdo

Sessione **III**
Anno Accademico **2011/2012**

A Ines, Nino, Teresa, Vincenzo...

INDICE

INTRODUZIONE	6
1 STATO DELL'ARTE	7
2 METODO	11
2.1 Modello Windkessel.....	11
2.2 Modello Battito-Battito.....	13
2.3 Stima.....	16
2.4 Calibrazione.....	16
2.5 Dataset.....	17
3 RISULTATI	19
4 CONCLUSIONI	23
BIBLIOGRAFIA	24
RINGRAZIAMENTI	26

INTRODUZIONE

Questo testo si propone di illustrare i modelli utilizzati nel creare un metodo matematico per la stima della portata cardiaca (quantità di sangue espulsa da un ventricolo cardiaco in un minuto) e della resistenza periferica totale, in particolare quello utilizzato da T.A. Parlikar, T. Heldt, G.V. Ranade e G.C. Verghese nel 2007. L'importanza di questa operazione è dovuta a ragioni di tipo:

fisiologico come ad esempio potrebbe essere il verificare la regolazione intrinseca (o autoregolazione) della portata da parte del cuore, stabilire i parametri cardiaci, approfondendo così le conoscenze al riguardo;

clinico in quanto la portata cardiaca è una variabile chiave emodinamica che viene comunemente utilizzata per stabilire diagnosi differenziali, monitorare la progressione delle malattie e le relative terapie utilizzate in molte condizioni cardiovascolari;

industriale in quanto il trovare un modello matematico adatto allo scopo può aiutare notevolmente nella produzione di dispositivi preposti alla misurazione della portata cardiaca stessa.

La resistenza periferica totale è una importante variabile cardiovascolare definita, in ambito clinico, come il rapporto tra la pressione arteriosa media e la portata cardiaca media.

In questo elaborato verranno inizialmente illustrati brevemente gli attuali standard clinici utilizzati per la misura della portata cardiaca (termodiluizione, principio di Fick, curve di diluizione). Successivamente verrà analizzato, allo stesso scopo, il modello Windkessel della circolazione arteriosa e il modello battito-battito, che costituiscono il metodo analizzato da Parlikar, Heldt, Ranade e Verghese, al fine di ottenerne una stima. Infine verranno valutati i risultati ottenuti.

Capitolo 1

STATO DELL'ARTE

L'attuale standard clinico per la misurazione della portata cardiaca é la tecnica della termodiluizione: la portata cardiaca viene misurata sfruttando la capacità di un termistore, posto nella parte distale di un apposito catetere posizionato in arteria polmonare, di misurare la riduzione della temperatura del sangue provocata dall'iniezione di soluzione fisiologica a 4°C attraverso la via prossimale dello stesso catetere. La portata cardiaca, rilevata attraverso un apposito computer, é inversamente correlata alla riduzione della temperatura del sangue in arteria polmonare, ovvero all'entità della diluizione del sangue con la soluzione fisiologica. Si ha:

- T_s : temperatura del sangue;
- T_i : temperatura dell'indicatore;
- $T(t)$: temperatura della soluzione sangue+indicatore;
- C_s : calore specifico del sangue;
- C_i : calore specifico dell'indicatore;
- ρ_s : densità del sangue;
- ρ_i : densità dell'indicatore;
- $c(t)$: volume di concentrazione dell'indicatore;
- Q : volume della portata cardiaca (costante per ipotesi).

Per il principio di conservazione della quantità di calore:

$$Q T_s \rho_s C_s + Q c(t) T_i \rho_i C_i = Q T(t) \rho_s C_s + Q c(t) T(t) \rho_i C_i \quad (1.1)$$

$$Q T_s \rho_s C_s - Q T(t) \rho_s C_s = Q c(t) T(t) \rho_i C_i - Q c(t) T_i \rho_i C_i \quad (1.2)$$

$$\rho_s C_s [T_s - T(t)] = \rho_i C_i c(t) [T(t) - T_i] \quad (1.3)$$

Siccome la quantità di volume dell'indicatore usualmente iniettata é di decine di ml, ed é tale da determinare un raffreddamento del sangue nel punto di prelievo al piú di 2°C, risulta che $T_s - T(t) \ll T_s - T_i$, ovvero $T(t) - T_i \simeq T_s - T_i$. Con questa approssimazione, dall'equazione precedentemente enunciata si puó ricavare la concentrazione in funzione della temperatura $T(t)$, ottenendo:

$$c(t) \simeq \frac{\rho_s C_s [T_s - T(t)]}{\rho_i C_i [T_s - T_i]} \quad (1.4)$$

Quindi, noto $\Delta T_i = T_s - T_i$, dalla misura di $\Delta T(t) = T_s - T(t)$ é possibile risalire alla concentrazione dell'indicatore. Indicando con M il volume di soluzione fredda iniettata e sostituendo nella formula:

$$Q = \frac{M}{\int_0^\infty c(t) dt} \quad (1.5)$$

si ottiene:

$$\rho_i C_i \Delta T_i M = Q \rho_s C_s \int_0^\infty \Delta T(t) dt \quad (1.6)$$

da cui si ricava la portata Q.

A causa del suo alto grado di invasività, la tecnica della termodiluizione é di solito riservata solo ai pazienti piú gravi, e anche in terapia intensiva il suo vantaggio é sempre piú messo in discussione.[1]

Un'alternativa é il metodo basato sul principio di Fick, che permette la misura del flusso sanguigno attraverso un organo. Per applicare questo principio é necessaria la presenza nel sangue di una sostanza esogena o endogena la cui concentrazione possa variare al passaggio del sangue attraverso l'organo in questione. La quantità di sostanza che arriva col sangue arterioso é data dal prodotto della concentrazione arteriosa (mg/ml) per il flusso arterioso (ml/min). Per calcolare la portata cardiaca media, si prende in esame la circolazione polmonare e la quantità di sangue che attraversa i polmoni. La sostanza che funge da indicatore é l' O_2 . Avremo:

$$Q_a = C_a * F_a \quad (1.7)$$

dove Q_a sta ad indicare la portata arteriosa di O_2 , C_a rappresenta la concentrazione arteriosa dell'ossigeno e F_a il flusso di sangue arterioso. Lo stesso vale considerando $Q_v = C_v * F_v$ nel tratto venoso.

Per cui, scrivendo il bilancio dell'ossigeno:

$$Q = Q_a - Q_v = (C_a * F_a) - (C_v * F_v) \quad (1.8)$$

in cui Q sta ad indicare il volume di ossigeno scambiato a livello polmonare. Ma poiché il sangue non si accumula in un organo, avremo $F_a = F_v = F$, e quindi

$$Q = F(C_a - C_v) \quad (1.9)$$

$$F = \frac{Q}{C_a - C_v} \quad (1.10)$$

calcolabile poiché, oltre alle misurazioni di C_a e C_v , é possibile misurare il consumo di O_2 (Q), il cui valore solitamente si attesta attorno ai 250 ml/min. Infine, il metodo delle curve di diluizione permette di valutare la quantità di sangue espulso dal cuore ad ogni battito e

consiste nella introduzione nel torrente circolatorio di una sostanza estranea (colorante, sostanza radioattiva, ecc.) di cui viene seguita la progressiva diluizione in vari punti del sistema circolatorio.[2]

Capitolo 2

METODO

2.1 Modello Windkessel

Il modello Windkessel consente di ricavare la morfologia della pressione arteriosa.[3] Concentra le proprietà distribuite resistive e capacitive dell'intero albero arterioso in due elementi: un resistore R che rappresenta la resistenza periferica totale (TPR) e un condensatore C che simboleggia le proprietà elastiche dei rami arteriosi del sistema.

L'equazione del sistema é:

$$C \frac{dP(t)}{dt} + \frac{P(t)}{R} = Q(t) \quad (2.1)$$

Dove $P(t)$ rappresenta la pressione aortica al tempo t e $Q(t)$ rappresenta l'azione di pompaggio del cuore. Definiamo ora la costante di tempo $\tau = RC$ [s]. Essa viene utilizzata spesso nello studio dei circuiti elettrici, in particolare nei circuiti RC, e caratterizza il periodo di tempo necessario per la carica (o la scarica) di un condensatore.

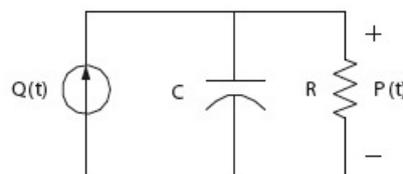


Figura 2.1: Circuito rappresentante il modello Windkessel

Esauriti gli effetti degli stati transitori, il circuito può considerarsi a regime dopo un tempo di 5τ .
L'equazione (2.1) ci mostra chiaramente come la τ governi le dinamiche intracicliche del sistema Windkessel. Nel generico ciclo cardiaco n , il cuore eietta un volume SV_n di sangue nel sistema arterioso. Approssimando si ottiene:

$$Q(t) = \sum_n SV_n \cdot \delta(t - t_n) \quad (2.2)$$

dove t_n è il tempo iniziale del battito e $\delta(t)$ è l'impulso di Dirac.

Integrando la (2.1) nell'infinitesimale fase di eiezione, ottengo:

$$\int_{\text{inizio}_{eie}}^{\text{fine}_{eie}} Q dt = SV_n$$

$$\int_{\text{inizio}_{eie}}^{\text{fine}_{eie}} C \frac{dP}{dt} dt = C(P_f - P_i)$$

$$\int_{\text{inizio}_{eie}}^{\text{fine}_{eie}} \frac{P(t)}{R} dt = 0$$

Ne consegue che:

$$SV_n = C \cdot PP_n \quad (2.3)$$

con PP_n che sta ad indicare la differenza tra la pressione sistolica e diastolica nell' n -esimo ciclo cardiaco.

Definiti infatti SAP_n e DAP_n rispettivamente come le pressioni sistolica e diastolica nello stesso ciclo:

$$PP_n = SAP_n - DAP_n \quad (2.4)$$

Definiamo ora T_n come la durata del ciclo cardiaco n , cioè il battito che comincia al tempo t_n e finisce al tempo t_{n+1} , quindi $T_n = t_{n+1} - t_n$.

Per definizione, la portata cardiaca media nel ciclo n è

data da:

$$CO_n = \frac{SV_n}{T_n}$$

sostituendo dalla (2.3):

$$CO_n = C \frac{PP_n}{T_n} \quad (2.5)$$

2.2 Modello Battito-Battito

Quest'ultima relazione può essere usata per stimare i valori di portata cardiaca. Tuttavia notiamo che la relazione (2.3) riguarda il periodo di espulsione istantaneo assunto in questo modello, e di conseguenza la stima di CO ottenuta tramite la (2.5) non tiene conto delle informazioni contenute nel resto del ciclo cardiaco che potrebbero essere sfruttate per fornire una stima migliore, in particolare il fatto che la (2.1) vale per qualunque istante durante l'intero ciclo.

Per riflettere meglio il comportamento intra-ciclo e inter-ciclo, si applica la (2.1) integrando su tutto il ciclo cardiaco e non sulla sola fase di espulsione, considerando R e C come costanti all'interno di ogni ciclo cardiaco, ma permettendo loro di variare da ciclo a ciclo:

$$\frac{1}{T_n} \int_{\text{inizio}_{\text{ciclo}}}^{\text{fine}_{\text{ciclo}}} Q dt = CO_n$$

$$\frac{1}{T_n} \int_{\text{inizio}_{\text{ciclo}}}^{\text{fine}_{\text{ciclo}}} C \frac{dP}{dt} dt = C_n \frac{\Delta P_n}{T_n}$$

$$\frac{1}{T_n} \int_{\text{inizio}_{\text{ciclo}}}^{\text{fine}_{\text{ciclo}}} \frac{P(t)}{R} dt = \frac{\bar{P}_n}{R_n}$$

da questa stima si ottiene la seguente relazione su un qualsiasi ciclo n-esimo[4]:

$$C_n \frac{\Delta P_n}{T_n} + \frac{\bar{P}_n}{R_n} = CO_n \quad (2.6)$$

dove

$$\Delta P_n = P(t_{n+1}) - P(t_n) \quad (2.7)$$

é la variazione di pressione in ogni singolo battito alla fine, meno quella all'inizio dei periodi, e

$$\bar{P}_n = \frac{1}{T_n} \int_{t_n}^{t_{n+1}} P(t) dt \quad (2.8)$$

é la pressione arteriosa media nel ciclo in esame. La (2.6) rappresenta l'equazione (2.1) discreta nel tempo.

I primi due termini rappresentano rispettivamente la portata media attraverso il condensatore e la resistenza nel ciclo cardiaco.

Combinando la (2.5) e la (2.6) si ottiene:

$$\frac{\Delta P_n}{T_n} + \frac{\bar{P}_n}{\tau_n} = \frac{PP_n}{T_n} \quad (2.9)$$

ovvero un'equazione in cui si conoscono tutti i termini tranne l'unica incognita, rappresentata da $\tau_n = R_n C_n$. Siccome é problematico determinare PP_n in aorta dalla forma d'onda della pressione periferica a causa della riflessione delle onde, si usa l'espressione presentata in [5] per stimare PP_n in relazione alla pressione media \bar{P}_n nell'n-esimo ciclo e della DAP_n :

$$PP_n = \alpha (\bar{P}_n - DAP_n) \quad (2.10)$$

dove α é una costante data dalla forma d'onda.

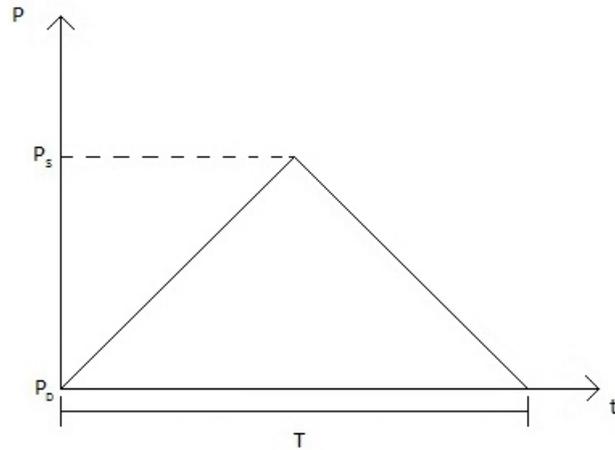


Figura 2.2: Esempio di forma d'onda triangolare rappresentante la pressione in funzione del tempo, con valore minimo rappresentante la pressione diastolica, e valore massimo rappresentante la pressione sistolica

Ad esempio, assumendo una forma d'onda triangolare (figura 2.2), si ottiene:

$$\bar{P} = \frac{1}{T} \left(P_D \cdot T + \frac{T \cdot (P_S - P_D)}{2} \right) = P_D + \frac{P_S - P_D}{2}$$

da cui:

$$P_S - P_D = (\bar{P} - P_D) \cdot 2$$

che per risultare vere necessitano di un valore di $\alpha = 2$. Detto questo, i risultati di Parlikar, Heldt, Ranade e Verghese per la stima di CO non dipendono significativamente dal valore di α .

2.3 Stima

Come detto in precedenza, nell'equazione (2.9) l'unico termine incognito é rappresentato da τ_n . Si può quindi sfruttare l'equazione stessa per trovarne il valore conoscendo le quantità rimanenti.

Si centra quindi nel valore n un numero dispari di battiti del cuore e, assumendo τ_n costante in questo range di dati, si riscrive l'equazione per ottenere un sistema di equazioni lineari nell'incognita $1/\tau_n$.

Per ottenere la stima desiderata per ogni battito, viene utilizzato il metodo dei minimi quadrati, ripetendo il processo su tutta la serie di dati.

La portata cardiaca si stima dalla (2.6), evidenziandone la dipendenza da $1/\tau_n$:

$$CO_n = C_n \left(\frac{\Delta P_n}{T_n} + \frac{\bar{P}_n}{\tau_n} \right) \quad (2.11)$$

in cui C_n é determinata usando le informazioni di calibrazione, come illustrato nella sezione successiva. Tenendo conto della variabilità battito-battito e del flusso transitorio rispetto alla compliance arteriosa, per il calcolo della resistenza viene prodotta un'equazione:

$$R_n = \frac{\bar{P}_n}{CO_n - C_n \frac{\Delta P_n}{T_n}} \quad (2.12)$$

Questa diverge leggermente dalla formula classica $\frac{\bar{P}_n}{CO_n}$, che vale solo quando CO_n é la stessa per ogni periodo e, trattandosi di regime periodico, si ha $\Delta P_n = 0$.

2.4 Calibrazione

Conoscendo la P e la relativa CO di riferimento, é possibile valutare la compliance C_n che verrà poi usata per ricavare CO nel caso in esame. Un metodo naturale di calibrazione si ha con il criterio degli errori nel senso dei minimi quadrati in cui, assumendo C_n come una costante

C , basta trovarne il valore che minimizza tali errori.[4] In questo modo é successivamente possibile calcolare la CO_n tramite la (2.11). Un altro criterio di calibrazione utilizzato é dato da una taratura media ottenuta dividendo la media dei valori di CO vera per la media dei valori di CO stimati in quei punti, come ha fatto Mukkamala [6]. Risultati notevolmente migliori possono essere, ad ogni modo, ottenuti utilizzando un modello dipendente dai cicli cardiaci per C_n . Una scelta semplice é quella di assumere una dipendenza di C_n da \bar{P}_n del tipo:

$$C_n = \gamma_1 + \gamma_2 \bar{P}_n \quad (2.13)$$

La calibrazione puó aver luogo applicando il metodo dei minimi quadrati ad un sistema di equazioni lineari ottenuti sostituendo la (2.13) alla (2.11).[4]

2.5 Dataset

Gli autori hanno testato l'algorithmo di cui sopra sul set di dati utilizzati da Mukkamala [6]: sei maiali Yorkshire (30-34 kg) sono stati studiati con un protocollo approvato dal Comitato del MIT sulla cura degli animali. Agli animali sono state date tiletamina-zolazepam, xilazina, e atropina intramuscolare, prima dell'intubazione endotracheale. I suini sono stati poi mantenuti in un piano profondo di anestesia per via inalatoria con isoflorane 0,5% -4%. É stata impiegata una ventilazione meccanica a pressione positiva ad una frequenza di 10-15 respiri/minuto e un volume tidalico (volume d'aria che entra o esce dall'apparato respiratorio durante un normale ciclo respiratorio) di 500 ml.

I dati contengono misure di ECG, pressione arteriosa radiale (rABP), pressione arteriosa femorale (fABP), flusso aortico (AF), tutti campionati a una frequenza di 250 Hz con risoluzione a 16 bit di ampiezza. Da queste forme d'onda si derivano pressione arteriosa media, sistolica e diastolica. La CO misurata é stata calcolata facendo la media della forma d'onda di AF su ogni battito.

Capitolo 3

RISULTATI

A meno di non scrivere diversamente, i risultati sotto riportati sono generati usando una calibrazione basata su 100 punti per ogni stato, allo scopo di ottenere C_n per ogni animale.

Questo rappresenta meno dell'1% dei dati di ogni animale, ma ci sembra sufficiente poiché, pur provando a variare tra i 10 e i 1000 punti, i risultati cambiano in maniera non significativa. La tabella 3.1 riassume gli errori ottenuti per ogni animale utilizzando le forme d'onda di rABP o fABP per stimare la portata cardiaca CO. I risultati di questo studio mostrano un errore di stima dei minimi quadrati medio di circa il 12%, che è inferiore al 15% riportato in letteratura come accettabile per scopi clinici [7]. La figura 3.1 mostra la CO vera e stimata, HR, ovvero rABP,

Animale	Numero di confronti	Err. Min. Quad. (%) usando rABP	Err. Min. Quad. (%) usando fABP
1	14604	15.4	10.2
2	14404	10.6	9.4
3	12088	9.7	8.8
4	18155	11.1	-
5	14113	8.4	12.6
6	9370	15.8	19.5
Totale	82734	11.9	12.1

Tabella 3.1: Errori di CO per ogni animale usando intervalli di 360 battiti. Usando intervalli diversi si hanno errori simili.

la TPR vera e stimata e i farmaci infusi per l'animale 1. I picchi nelle forme d'onda di HR e R sono il risultato del non filtraggio di T_n . I valori stimati di CO e TPR si avvicinano molto a quelli misurati, mentre tutte le piú importanti variabili emodinamiche vengono fatte variare indipendentemente in un ampio intervallo di valori. É stato inoltre confrontato il metodo in esame con quello di Mukkamala e con alcuni metodi per la stima di CO basati su Windkessel. Per fare un confronto equo, viene usata una taratura media per tutte le stime. I risultati di questa analisi sono riportati nella tabella 3.2. Nel complesso il metodo (anche senza la calibrazione dipendente dagli stati) ed i metodi proposti da Herd e Mukkamala producono essenzialmente risultati equivalenti, e risultano migliori rispetto agli altri metodi testati.

Metodo di Stima di CO	$CO_n =$	Err. Min. Quad. (%) usando rABP	Err. Min. Quad. (%) usando fABP
Parlikar	(2.11)	13.5	15.2
Mukkamala [6]	modello A.R.M.A.	14.0	15.0
Herd [5]	$C \cdot HR_n \cdot (\bar{P}_n - DAP_n)$	14.0	15.9
Pressione Media Modificata	$C \cdot HR_n \cdot \bar{P}_n$	18.6	20.0
Modello Windkessel Statico [8]	$C \cdot HR_n \cdot (SAP_n - DAP_n)$	21.1	18.8
Liljestrand and Zander [9]	$C \cdot HR_n \cdot \frac{SAP_n - DAP_n}{SAP_n + DAP_n}$	30.0	25.1
Pressione Media	\bar{P}_n scalata	31.6	33.6

Tabella 3.2: Errori medi nel senso dei minimi quadrati della portata cardiaca (CO) stimati riportati in letteratura.

In segmenti di dati in cui la variabilità battito per battito é significativa, come risulta dal rapporto $\Delta P_n / PP_n$, il suddetto metodo si comporta comunque in un modo sostanzialmente migliore rispetto ai metodi statici del contorno della pressione arteriosa che analizzano solamente gli impulsi intrabattito [4].

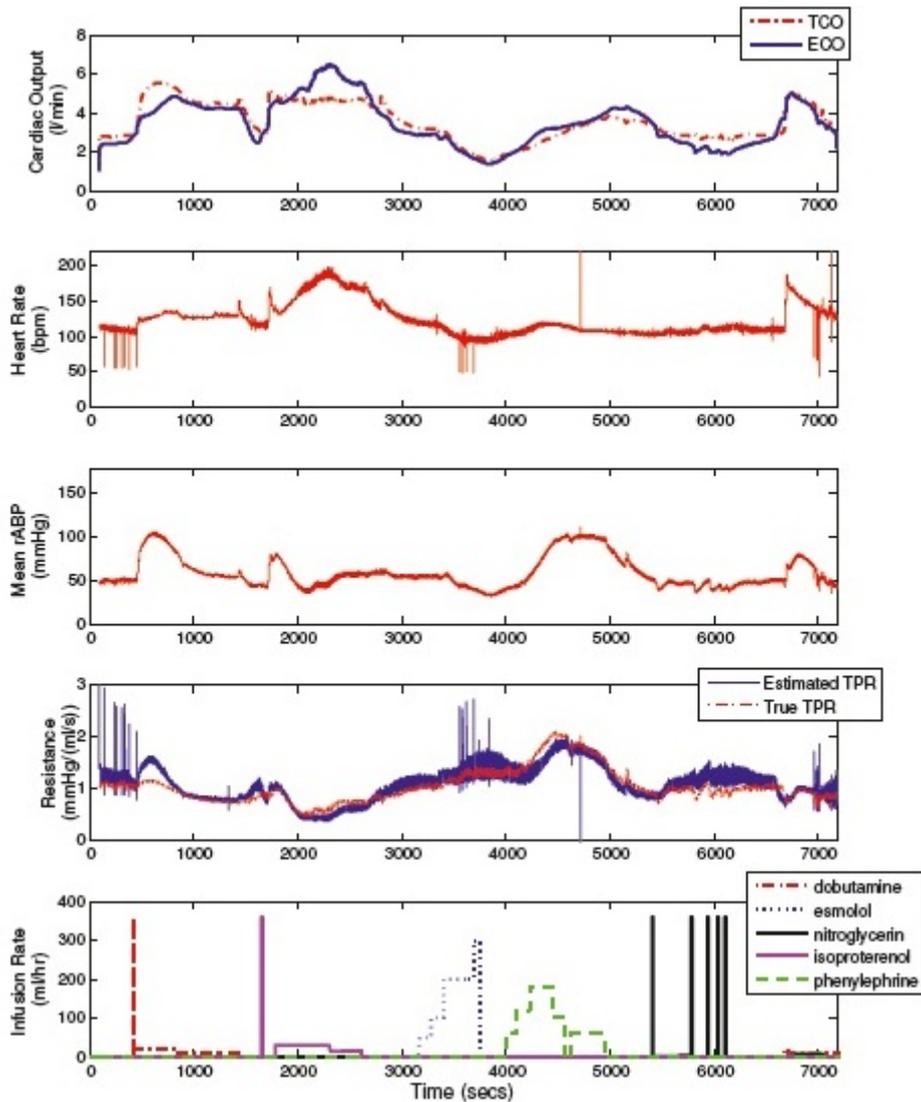


Figura 3.1: Portata cardiaca vera (TCO) e stimata (ECO), frequenza cardiaca (HR), pressione arteriosa radiale media (rABP), resistenza periferica totale (TPR) vera e stimata e frequenza di infusione di medicinali per il primo animale. [Fonte: Model-Based Estimation of Cardiac Output and Total Peripheral Resistance, TA Parlikar, T Heldt, GV Ranade, GC Verghese]

Capitolo 4

CONCLUSIONI

É stato descritto un nuovo metodo basato su modelli per la stima continua della portata cardiaca partendo da forme d'onda della pressione sanguigna arteriosa periferica. Il metodo combina le informazioni intrabattito e interbattito per ottenerne stime competitive. Queste migliorano ulteriormente sfruttando un modello di compliance stato-dipendente.

Il metodo in esame é stato applicato, assieme a molti altri riportati in letteratura, su dati in cui le misurazioni della portata cardiaca di riferimento erano disponibili su una base battito-battito. L'errore di stima aggregata delle stime di CO di questo metodo varia tra l'11% ed il 13%, ed é tra i piú bassi di tutti i metodi testati, inoltre le risposte emodinamiche attese da CO e TPR dopo l'infusione endovenosa di farmaci é stata buona. Questo metodo é tutt'ora in fase di sviluppo per poter essere applicato su piú insiemi di dati, sia animali che umani.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Rubenfeld G, McNamara-Aslin E, Rubinson L., The pulmonary artery catheter, 1967-2007: Rest in peace?, JAMA Vol. 298-luglio 2007;
- [2] Enciclopedia Italiana Treccani, Cuore, Enciclopedia Italiana III Appendice 1961;
- [3] Frank O., Die Theorie der Pulswelle, Z Biol Vol. 85-1927;
- [4] Parlikar T., Modeling and Monitoring of Cardiovascular Dynamics for Patients in Critical Care. Ph.D. Thesis, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, June 2007;
- [5] Herd J, Leclair N, Simon W., Arterial pressure pulse contours during hemorrhage in anesthetized dogs, J Appl Physiol Vol. 21-1966;
- [6] Mukkamala R, Reisner A, Hojman H, Mark R, Cohen R., Continuous cardiac output monitoring by peripheral blood pressure waveform analysis., IEEE Trans Biomed Eng Vol. 53-2006;
- [7] Lu Z, Mukkamala R., Continuous cardiac output monitoring in humans by invasive and noninvasive peripheral blood pressure waveform analysis., J Appl Physiol Vol. 101-2006;
- [8] Frank O., Schatzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens auf Grund der Wellen- und Windkesseltheorie., Z Biol Vol. 90-1930;

[9] Liljestrang G, Zander E., Vergleichende Bestimmung des Minutenvolumens des Herzens beim Menschen mittels der Stickoxydulmethode und durch Blutdruckmessung., Z Exp Med Vol. 59-1928.

Le tabelle e le figure sono prese dall'articolo di T.A. Parlikar, T. Heldt, G.V. Ranade, G.C. Verghese, **Model-Based Estimation of Cardiac Output and Total Peripheral Resistance**, 2007.

RINGRAZIAMENTI

Durante questo mio percorso universitario, sono tante le persone che mi sono state vicino e mi hanno sostenuto. A tutte queste persone mi sento di dire semplicemente "grazie" poiché tutti loro, seppur in misura diversa, hanno contribuito a far sí che riuscissi a superare le tante difficoltà che ho incontrato.

Tra tutte queste persone, ce ne sono però alcune che non posso non citare, in quanto sono certo che senza di loro avrei abbandonato gli studi da un pezzo. Quindi devo dire grazie innanzitutto a Matteo, che ha condiviso con me questi anni di studio tra Bologna e Cesena. Mi viene da sorridere pensando ai viaggi in treno, al percorso a piedi tra via Indipendenza e via Irnerio, ai piú semplici viaggi in macchina degli ultimi anni e alle giornate passate a studiare. Si é parlato tanto, ci si é aiutati parecchio. Sono contento di poter festeggiare insieme a te la conclusione di questo percorso.

Grazie a Emanuela per i quasi 4 anni passati insieme, a Ilaria, Ciro, Francesca, Riccardo, Sara, Valentina, Gemma, Fabio, Paolo, Marco C., Marco B. e Giacomo per la compagnia di tutti questi anni.

Grazie a Leonardo e Giovanni, amici carissimi ormai da piú di una decade, che nonostante non riesca a vedere spesso a causa dei numerosi impegni quotidiani e della distanza, non mancano mai di far valere le loro indiscusse qualità umane nei momenti di bisogno o anche solo in quelli in cui si beve qualcosa insieme e si condivide un sigaro. A voi mi sento inoltre di ricordare che per voi ci saró sempre.

Un ringraziamento speciale vá ai miei genitori Franca e Marcello e a mio fratello Andrea. In questi anni sono stati tanti gli scontri, dovuti anche e soprattutto ai miei cambi di umore, alla poca pazienza dimostrata in particolar modo nei momenti di nervosismo dovuti al fatto di non sentirmi realizzato. Voi mi siete sempre stati vicino e so bene, seppur talvolta me ne dimentichi, che tutto quello che avete fatto l'avete fatto per me, perché ci tenete a

vedermi felice. Spero, un giorno, di riuscire a restituirvi
quanto mi avete dato.