

NEURONAVIGAZIONE

Cosa è la neuronavigazione:

La neuronavigazione è una **tecnologia di assistenza chirurgica** che prevede l'utilizzo di un neuronavigatore, ovvero un **dispositivo di ausilio tecnologico** che ha come scopo primario quello di trasformare la neurochirurgia da una pratica basata sull'anatomia stimata ad una *scienza di precisione geometrica*, consentendo di:

- Localizzare strutture complesse e profonde in modo preciso
- Minimizzare i danni ai tessuti sani (approccio miniminvasivo)
- Ottimizzare i risultati (es. resezione tumorale completa)
- Eliminare l'approccio empirico ('a tentativi')

Il neuronavigatore orienta il chirurgo nello spazio tridimensionale, permettendo di sapere esattamente dove ci si trova rispetto alle strutture anatomiche.

Principio della Stereotassi:

Il neuronavigatore si basa sul principio della **stereotassi**, ovvero il *trattamento del cervello come un volume geometrico definito da un sistema di coordinate cartesiane (x, y, z)*: l'anatomia del paziente viene quindi mappata in uno spazio 3D dove ogni punto ha coordinate univoche e il sistema correla queste coordinate reali con quelle dell'immagine digitale, trasformando le immagini mediche in mappe 'punto-a-punto'.

La stereotassi si divide in due metodi:

1) Stereotassi Frame – Based (con casco)

La stereotassi frame-based (con casco) è una tecnica neurochirurgica di alta precisione che utilizza un apparato meccanico rigido (chiamato **frame** o **casco stereotassico**), fissato saldamente al cranio del paziente, per definire uno **spazio tridimensionale di riferimento**.

Attraverso l'utilizzo di quest'ultimo, è possibile creare un punto di riferimento preciso per guidare interventi o imaging al cervello: l'obiettivo è stabilire una corrispondenza biunivoca e rigida tra uno spazio virtuale (le immagini diagnostiche V_{img}) e lo spazio fisico reale (il cervello del paziente in sala operatoria, V_{real}).

Il sistema si basa su tre componenti meccanici fondamentali che definiscono lo spazio cartesiano:

1. **L'anello di base** (Head Ring): Viene fissato al cranio del paziente tramite viti (pins), garantendo che il casco non si muova di un millimetro, creando in questo modo un sistema di riferimento stabile.
2. **Il localizzatore** (Fiducial Box): si tratta di una struttura (solitamente in plastica trasparente) che si aggancia sopra il casco metallico prima di effettuare l'acquisizione delle immagini. Questo contiene dei 'fiduciali' (marcatori) visibili alle radiazioni o ai campi magnetici.
3. **L'arco stereotassico**: quest'ultimo viene montato in sala operatoria e si tratta di un dispositivo meccanico che permette di portare uno strumento (es. un elettrodo) in un punto (x, y, z) specifico, definito rispetto al centro dell'anello.



Il **principio geometrico** di questa procedura, e quindi il cuore bioingegneristico della trasformazione, risiede nel Localizzatore: la maggior parte dei sistemi moderni utilizza il principio dell'**N-localizer** (barre a forma di 'N').

Si tratta di un pannello trasparente attaccato a lato del casco in cui sono presenti 3 barre contenenti un liquido visibile alla TAC/Risonanza, disposti a forma di N:

- Una barra verticale a sinistra (|)
- Una barra diagonale che attraversa il pannello (\)
- Una barra verticale a destra (|)

Quando la TAC o la MRI acquisisce 'una fetta' (slice) assiale della testa del paziente, taglia anche queste barre. Ne risulta un'immagine in cui, per ogni lato del cubo, si vedono tre punti:

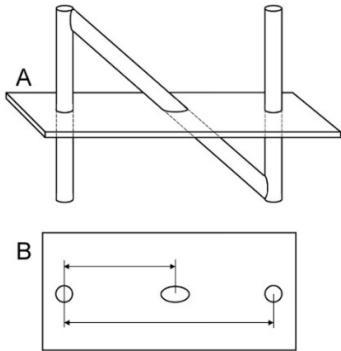
- Due punti fissi (le barre verticali)

- Un punto mobile (barra diagonale)

La posizione del punto centrale (diagonale) rispetto ai due punti laterali (verticali) varia a seconda dell'altezza a cui è stata tagliata la fetta.

Se indichiamo con d_1 la distanza tra la prima barra verticale e quella diagonale, e con d_2 la distanza tra la diagonale e la seconda barra verticale, il rapporto tra queste distanze ci permette di calcolare la coordinata Z (altezza) di quella specifica fetta di immagine rispetto alla base dell'anello (dove H è l'altezza totale della 'N'):

$$Z_{slice} = H \cdot \frac{d_1}{d_1 + d_2}$$



- A) Mostra la combinazione a forma di N dei bastoncelli e l'intersezione di questi bastoncelli con il piano di scansione TC
- B) Mostra l'immagine TC risultante: i cerchi e l'ellisse sono prodotti dalle intersezioni dei bastoncelli con il piano di scansione TC.
Man mano che questo piano si muove verso l'alto rispetto al bastoncello diagonale, l'ellisse si allontana da un cerchio e si avvicina all'altro.
La misurazione delle distanze tra i cerchi e l'ellisse fornisce informazioni per orientare l'immagine TC rispetto al frame stereotassico.

Il problema matematico consiste quindi nel mappare un punto target $P_{img}(u, v, k)$ (dove u, v sono coordinate pixel e k è il numero della slice) in un punto fisico $P_{real}(x, y, z)$ nello spazio stereotassico.

Il software di pianificazione costruisce una *matrice di trasformazione* omogenea T per il volume acquisito.

Per ottenere le coordinate fisiche del target (P_{frame}), il punto dell'immagine (P_{image}) viene prima ruotato tramite la matrice $[R]$ per correggere l'inclinazione della testa rispetto al frame, e poi traslato con un vettore $[T]$ per far coincidere l'origine dell'immagine con il centro stereotassico dell'anello.

L'equazione fondamentale è:

$$P_{frame} = [R] \cdot P_{image} + [T]$$

dove:

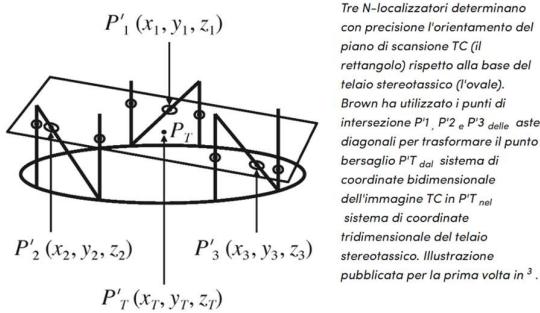
- P_{frame} è un punto qualsiasi scelto sull'immagine (es. il centro di un tumore, di una lesione) e sono le coordinate fisiche da impostare sull'arco (punto reale nello spazio stereotassico/spazio chirurgico)
- $[R]$ (**matrice di rotazione 3x3**) è una matrice 3x3 che serve a ruotare i punti nello spazio tridimensionale: questo serve perché quando si acquisisce la testa nello scanner, quest'ultima può essere inclinata o girata rispetto al sistema di riferimento del casco stereotassico. Applicando R, si corregge questa inclinazione: tutti i punti nell'immagine vengono ruotati nello stesso orientamento dello spazio reale del paziente.
- $[T]$ dove $T = (t_x, t_y, t_z)$ è un **vettore di traslazione** che serve a spostare tutti i punti nello spazio, cioè aggiunge una certa quantità/un valore fisso* alle coordinate di ogni punto. Questo avviene perché lo scanner considera un'origine dei suoi assi (di solito un angolo del volume acquisito), mentre il casco stereotassico ha come origine il centro definito dal localizzatore. Applicando T si trasla tutto il volume in modo che l'origine dell'immagine coincida con il centro stereotassico, garantendo che le coordinate calcolate dal computer corrispondano alla realtà chirurgica.

*Questo valore è calcolato automaticamente dal software di pianificazione chirurgica: dopo l'acquisizione delle immagini, lo scanner "vede" i localizzatori (N-localizer) e li identifica come punti noti nello spazio reale del casco. Dopodiché il software confronta:

- L'origine dello spazio immagine (un punto arbitrario scelto dallo scanner, spesso in un angolo del volume acquisito)
- L'origine dello spazio stereotassico (definita dai localizzatori, tipicamente il centro geometrico del frame).

Da questo confronto, il software calcola $[T]$ come la differenza vettoriale tra le due origini:

$$\vec{T} = \vec{O}_{frame} - \vec{O}_{image}$$



In questo modo, le coordinate calcolate sono direttamente riferite allo spazio reale e possono essere utilizzate per guidare con precisione lo strumento chirurgico lungo la traiettoria pianificata.

Lo strumento viene quindi posizionato tramite l'arco stereotassico, che mantiene la direzione e la profondità corrette rispetto al centro del frame, consentendo al chirurgo di raggiungere il target con accuratezza millimetrica.

Nel metodo frame-based classico, la CT acquisita con il frame è la principale fonte di informazioni, perché fornisce una rappresentazione geometrica precisa del cranio e permette di calcolare le coordinate reali del target. Le strutture circostanti visibili al chirurgo sono quelle chiaramente evidenziate dalla CT, come l'osso e alcune strutture ad alto contrasto; altre strutture, come tessuti molli o nuclei cerebrali, non sono direttamente visualizzabili senza ulteriori immagini o atlas anatomici, e quindi non fanno parte del calcolo delle coordinate nello spazio reale. L'intera procedura si basa quindi sulla **precisione geometrica fornita dal frame e dalle immagini CT**, senza fusione con altre modalità o algoritmi statistici, garantendo comunque una navigazione affidabile e rigorosa nel cervello del paziente.

Durante l'intervento, frame fissato al cranio funge da riferimento meccanico rigido e noto nello spazio reale: il chirurgo imposta manualmente sull'arco stereotassico gli angoli e la profondità calcolati dal software sulla base delle immagini preoperatorie; una volta bloccato l'arco, l'ago o la sonda scorre lungo una guida meccanica fissa, in un sistema essenzialmente passivo e meccanico.

Il controllo della traiettoria rimane quindi manuale e visivo: il chirurgo avanza lo strumento passo dopo passo, confrontando la progressione con le immagini pre-acquisite e, se necessario, ricorrendo a verifiche intraoperatorie come la fluoroscopia o imaging supplementare. Questo garantisce una precisione sub-millimetrica, ma di tipo statico: la rigidità del frame impedisce movimenti relativi tra paziente e riferimento, ma non consente correzioni dinamiche in tempo reale durante l'avanzamento dello strumento.

La tecnica frame-based (come i sistemi Leksell, BRW/CRW o simili) è storicamente considerata il **gold standard** per **precisione sub-millimetrica**, grazie alla rigidità meccanica del frame fissato direttamente al cranio con pin, che elimina errori di registrazione o spostamenti relativi durante l'intervento. Tuttavia, questa tecnica presenta alcuni limiti:

- **Disagio per il paziente:** Il frame rigido, applicato sotto anestesia locale, causa dolore significativo durante il posizionamento (pin che penetrano la pelle e osso), pressione prolungata sulla testa e disagio psicologico, specialmente se il paziente deve rimanere con il frame per ore (dall'imaging alla chirurgia).
- **Limitata flessibilità nella pianificazione:** Una volta fissato il frame, è difficile modificare il piano chirurgico in corso d'opera; l'ingresso del burr hole è determinato dall'arco meccanico, e integrare immagini multimodali (es. MRI + CT + PET) richiede registrazioni aggiuntive complesse.
- **Mancanza di aggiornamenti in tempo reale intraoperatori:** Non c'è tracking dinamico automatico degli strumenti (no marker ottici o EM rilevati dal software durante l'avanzamento); il chirurgo si affida esclusivamente alle immagini pre-acquisite e al calcolo statico delle coordinate. Qualsiasi deviazione (es. edema cerebrale o brain shift) non può essere corretta dinamicamente senza imaging intra-op supplementare.

Questi vincoli hanno portato allo sviluppo della **stereotassi frameless**, una tecnica pensata per superare le rigidità della frame-based, garantendo maggiore comfort al paziente e flessibilità operativa.

2) Stereotassi frameless

La **stereotassi frameless** rappresenta un'evoluzione moderna della neuronavigazione, nata per superare i limiti del metodo frame-based classico, garantendo precisione chirurgica senza l'ingombro di un frame fisico fissato al cranio. La caratteristica fondamentale della frameless è che la localizzazione del target e il tracking degli strumenti vengono effettuati in uno **spazio tridimensionale virtuale**, creato pre-operatoriamente dalle immagini e aggiornato in tempo reale tramite sistemi di tracking, senza la necessità di un supporto meccanico rigido.

La neuronavigazione frameless si basa quindi sulla **fusione di più sistemi di rilevamento**: sensori ottici o magnetici, software di registrazione e strumenti chirurgici tracciati. Il calcolo delle coordinate tridimensionali è continuo e dinamico: il software confronta in tempo reale la posizione rilevata dai sensori con le immagini diagnostiche preregistrate, aggiornando la traiettoria dello strumento.

In questo caso, l'accuratezza dipende dalla calibrazione dei sensori e dalla precisione della registrazione iniziale delle immagini.

Il sistema frameless si compone di diversi elementi chiave, che interagiscono tra loro per garantire la corretta registrazione dello spazio virtuale rispetto all'anatomia reale del paziente:

1. **Sistema di tracking**, che può essere di due tipi principali:
 - **Tracking ottico** → utilizza delle telecamere che rilevano la posizione di marcatori riflettenti o LED attivi posti sulla testa del paziente e sugli strumenti chirurgici. Il sistema calcola le coordinate tridimensionali dei marcatori in tempo reale, generando uno spazio virtuale di riferimento.
Il tracking ottico richiede una linea di vista libera.
 - **Tracking elettromagnetico** → sfrutta un campo magnetico generato da un trasmettitore posizionato vicino al paziente e sensori inseriti negli strumenti e sulla testa rilevano la posizione e l'orientamento all'interno del campo. Questo sistema è utile quando la linea di vista tra telecamera e marcatori ottici non è libera, ad esempio in interventi complessi con ostacoli ma risulta essere sensibile a metalli vicino al campo.
2. **Marcatori fiduciali o Sensori**: sono dei piccoli dispositivi non invasivi fissati sulla testa del paziente e sugli strumenti. Nel caso del tracking ottico si tratta di LED o sfere riflettenti, mentre nel tracking elettromagnetico si tratta di sensori magnetici che rilevano la posizione e l'orientamento, in modo da mappare lo spazio reale nel sistema virtuale del software.
3. **Software di registrazione e pianificazione**: il software si occupa di acquisire le immagini diagnostiche (CT, MRI o multimodali) e costruisce la mappa tridimensionale virtuale dello spazio anatomico. Questo permette di identificare il target, pianificare percorsi chirurgici e aggiornare la posizione degli strumenti in tempo reale, integrando in real time i dati dei sensori.
4. **Strumenti chirurgici tracciati**: aghi, elettrodi o pinze dotati di marcatori o sensori che permettono al software di mostrare la posizione e l'orientamento nello spazio virtuale.
5. **Unità di calcolo e visualizzazione**: calcola continuamente le coordinate dello strumento rispetto alle immagini registrate e visualizza la posizione del target e la traiettoria pianificata su un monitor, fornendo feedback visivo in tempo reale al chirurgo.

Nella neuronavigazione frameless, oltre alla distinzione tecnologica legata al tipo di tracking (ottico o elettromagnetico), esiste una classificazione fondamentale basata sull'**interfaccia utente**, cioè sul modo in cui l'informazione di navigazione viene presentata al chirurgo:

- Nel **sistema screen-based (o pointer/instrument-based con monitor)**, il chirurgo osserva il campo operatorio reale guardando il paziente, mentre la posizione dello strumento viene visualizzata **su un monitor separato**. Sullo schermo compaiono le immagini preoperatorie (CT e soprattutto MRI), su cui è sovrapposta in tempo reale la posizione del pointer o dello strumento tracciato, rappresentata come un cursore o una linea che attraversa le sezioni assiali, sagittali e coronali. In questo caso, il chirurgo deve compiere un'operazione cognitiva non banale: **integrare mentalmente** ciò che vede nel campo chirurgico con ciò che vede sullo schermo. In altre parole, deve continuamente "tradurre" la posizione virtuale mostrata nelle immagini radiologiche nella posizione reale all'interno del cervello del paziente.
- Nel **sistema microscope-based**, invece, l'informazione di navigazione viene **integrata direttamente nella visione del microscopio operatorio**. Il microscopio è tracciato nello spazio e il sistema conosce in ogni istante la posizione, l'orientamento e il fuoco ottico. In questo modo, il software può sovrapporre al campo visivo reale delle **informazioni virtuali**, come il contorno di un tumore, i limiti di una lesione, la traiettoria pianificata o la profondità residua rispetto a una struttura critica.

La fase iniziale della neuronavigazione frameless è la **registrazione**, che consiste nella costruzione di un sistema di riferimento tridimensionale virtuale capace di correlare con precisione le immagini preoperatorie del paziente (CT, MRI o multimodali) con la sua anatomia reale sul lettino operatorio. Questa registrazione avviene identificando un insieme di **punti fiduciali o landmark anatomici** sulle immagini diagnostiche e localizzandoli corrispondentemente sul paziente mediante un puntatore o strumento tracciato dal sistema di tracking (ottico o elettromagnetico).

I punti fiduciali sono tipicamente marcatori adesivi cutanei riflettenti o LED attivi posizionati strategicamente sulla testa del paziente (almeno 6-8 per ottimizzare l'accuratezza), mentre i landmark anatomici includono strutture superficiali riconoscibili come il naso, l'apice del processo mastoideo, la glabella o altre strutture superficiali.

Il software confronta la posizione dei punti nelle immagini con la posizione reale rilevata dai sensori, calcolando una **trasformazione rigida** che minimizza l'errore complessivo tra i due insiemi di punti. Questa trasformazione, espressa matematicamente da una **matrice di rotazione** $[R]_{3x3}$ e un **vettore di traslazione** $[T]_{3x1}$, definisce lo **spazio virtuale tridimensionale** in cui ogni punto dell'immagine ha una corrispondenza nello spazio reale del paziente, analogo a quanto avviene nella stereotassia frame-based.

$$P_{virtual} = R \cdot P_{img} + T$$

Una volta completata la registrazione, il sistema frameless consente di monitorare in tempo reale la posizione degli strumenti chirurgici all'interno dello spazio virtuale. Gli strumenti, dotati di marcatori o sensori rilevati dal sistema di tracking, vengono tracciati continuamente: le loro coordinate reali rilevate dai sensori vengono convertite automaticamente nello spazio delle immagini mediante la stessa trasformazione rigida calcolata inizialmente. In questo modo, la posizione virtuale dello strumento si aggiorna in tempo reale e viene visualizzata sul software di pianificazione, consentendo al chirurgo di confrontare costantemente la realtà anatomica intraoperatoria del paziente con le immagini preoperatorie.

La sovrapposizione tra mondo reale e mondo virtuale avviene quindi grazie a una combinazione di calcoli matematici continui e aggiornamenti in tempo reale: il software aggiorna le coordinate tridimensionali dello strumento in funzione dei dati provenienti dai sensori, garantendo la precisione millimetrica essenziale per interventi su strutture delicate.

Il vantaggio di questo approccio frameless è che, pur non avendo un supporto meccanico rigido, il sistema permette una navigazione chirurgica altamente accurata, con la flessibilità di integrare dati provenienti da diverse modalità di imaging e di aggiornare la posizione intraoperatoria in tempo reale. Tuttavia, l'accuratezza finale dipende dalla precisione della registrazione iniziale, dalla calibrazione dei sensori e dalla qualità del tracking.

Tuttavia, l'accuratezza finale dipende criticamente dalla qualità della registrazione iniziale (misurata tipicamente tramite FRE e TRE, con valori ottimali intorno a 1-2 mm), dalla calibrazione dei sensori, dalla stabilità dei fiduciali e dalla minimizzazione di fenomeni come il brain shift (spostamento cerebrale durante l'intervento), che possono richiedere re-registrazione o integrazione con imaging intraoperatorio (ecografia, iMRI, iCT) per mantenere la precisione nel tempo.

FRE (Fiducial Registration Error) e **TRE (Target Registration Error)** sono due indicatori fondamentali per valutare la qualità della registrazione in neuronavigazione frameless:

- **FRE (Fiducial Registration Error):**

Misura quanto bene la *trasformazione rigida* (formula vista prima e in stereotassia con casco) *allinea i punti fiduciali* (o landmark) *tra lo spazio delle immagini e lo spazio reale del paziente*. È l'errore medio sui fiduciali stessi, quindi è facile da calcolare direttamente dopo la registrazione.

Matematicamente, per N fiduciali:

$$FRE = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \| \mathbf{r}_i - T(\mathbf{f}_i) \|^2}$$

dove:

- \mathbf{r}_i = posizione reale del fiduciale i-esimo (misurata sul paziente con il puntatore tracciato).
- \mathbf{f}_i = posizione corrispondente del fiduciale nelle immagini.
- T = trasformazione rigida stimata (rotazione + traslazione) che minimizza l'errore complessivo.
- $\| \cdot \|$ = distanza euclidea (in mm).

Un FRE basso (tipicamente <1-2 mm) indica una buona registrazione sui fiduciali, ma non garantisce che l'errore sia basso anche sul target chirurgico.

- **TRE (Target Registration Error):**

È l'errore stimato sulla posizione del punto target effettivo (dove il chirurgo deve operare, es. il centro di un tumore) ed è quindi clinicamente più rilevante in quanto misura quanto accurata sarà la navigazione nel punto target effettivo. Il TRE non si misura direttamente (non c'è una formula esatta ma si tratta di una stima statistica), ma si stima propagando (cioè trasferendo/trasmettendo) l'incertezza dai fiduciali (punti fissi) al target: ovvero si stima considerando come questi piccoli errori sui fiduciali si trasferiscono (propagano) nel calcolo della posizione di altri punti nello spazio, come il target chirurgico.

Questa propagazione dipende da:

- Quanto è lontano il target dal "centro medio" dei fiduciari (se è molto distante, l'errore cresce)
 - Come sono distribuiti i fiduciali (se sono tutti raggruppati in un angolo e il target è dall'altra parte, l'errore si amplifica; se sono ben sparsi intorno al target, allora l'errore resta basso).
 - Il numero di fiduciali (più punti = meno propagazione dell'incertezza)
- Il TRE è quindi una stima statistica calcolata dal software sulla base della geometria dei fiduciali, della loro distribuzione spaziale e dell'errore di registrazione (FRE).

I due indicatori FRE e TRE non sono correlati, quindi un FRE basso non implica un TRE basso o viceversa, specialmente se il target è lontano dai fiduciali o se i fiduciali sono mal distribuiti.

Fusione multimodale di immagini (image-to-image registration)

In neuronavigazione, sia frame-based che frameless, il corretto utilizzo delle immagini preoperatorie richiede che esse siano allineate con precisione allo spazio reale del paziente sul lettino operatorio. Questo processo, noto come **image registration** o fusione di immagini, consente di sovrapporre CT e MRI in modo che ogni punto dell'immagine virtuale corrisponda esattamente alla posizione anatomica reale, permettendo una navigazione chirurgica accurata e sicura.

Tipicamente, si acquisisce una **CT** geometrica e accurata, che fornisce la struttura spaziale precisa, e una **MRI**, con alto contrasto dei tessuti molli, spesso ottenuta senza frame o prima dell'intervento. La CT definisce lo **spazio stereotassico** (nel caso frame-based, grazie al casco o frame; nel caso frameless, grazie al sistema di tracking e alla registrazione iniziale), mentre la MRI viene sovrapposta alla CT mediante un algoritmo di **Mutual Information (MI)**. Questo algoritmo calcola la trasformazione spaziale necessaria per allineare i due volumi tridimensionali, permettendo al chirurgo di selezionare il target sulla MRI, ma garantendo che le coordinate siano riferite allo spazio reale determinato dalla CT o dal sistema di tracking.

La CT, basata sulla densità, evidenzia con precisione osso e strutture ad alto contrasto, mentre la MRI mette in risalto tessuti molli e liquidi, fornendo maggiori dettagli funzionali e anatomici. Poiché i valori di intensità tra CT e MRI differiscono e non sono direttamente confrontabili, l'algoritmo **voxel-based** non richiede corrispondenza diretta tra i valori dei voxel; si basa invece sulle **distribuzioni statistiche delle intensità**. In pratica, l'algoritmo valuta come i valori dei voxel nelle due immagini "co-variano" nello spazio 3D, sovrapponendo le strutture anatomiche in modo statistico piuttosto che puntuale.

Si hanno due volumi di dati:

- $V_{CT}(x, y, z) \rightarrow$ intensità voxel della CT
- $V_{MRI}(x, y, z) \rightarrow$ intensità voxel della MRI

e lo scopo è trovare una trasformazione rigida T (rotazioni e traslazioni) tale che:

$$V_{MRI_allineata}(x, y, z) = V_{MRI}(T(x, y, z))$$

cioè la MRI sia sovrapposta alla CT nello stesso sistema di coordinate 3D.

La Mutual Information misura quanto una immagine 'informa' sull'altra, anche se hanno scale di intensità diverse (CT vs MRI hanno valori differenti per lo stesso tessuto).

Ovvero:

- Una MI alta → indica una più alta correlazione tra le due immagini = sovrapposizione migliore
- Una MI bassa → indica immagini non allineate = trasformazione sbagliata.

La MI correlata all'entropia (misura dell'incertezza) è data dall'equazione sottostante, che è quella che l'algoritmo cerca di massimizzare:

$$I(A, B) = H(A) + H(B) - H(A, B) \quad (2)$$

Dove:

- H è l'entropia (il disordine)
- $H(A)$ è l'entropia dell'immagine A (CT) = misura quanta informazione è contenuta in CT
- $H(B)$ è l'entropia dell'immagine B (MRI) = misura quanta informazione è contenuta in MRI
- $H(A, B)$ = entropia congiunta → misura quanta informazione **non condivisa** tra A e B

- *I* è l'informazione Mutua.

In questo modo la MI misura quanto la conoscenza di A riduce l'incertezza su B, quindi più sono allineate e più la MI aumenta. L'algoritmo procede applicando rotazioni e traslazioni 3D alla MRI, calcolando la MI ad ogni passo, fino a massimizzarla. Questo indica che le immagini sono ottimamente allineate e che le coordinate dei punti selezionati sulla MRI corrispondono precisamente alle posizioni anatomiche reali del paziente.

Grazie a questa registrazione, il chirurgo può selezionare il target direttamente sulla MRI, sfruttando l'alto contrasto dei tessuti, mentre il software converte automaticamente le coordinate nello spazio chirurgico reale, sia esso determinato dal frame (frame-based) o dal sistema di tracking (frameless). Successivamente, è possibile pianificare percorsi chirurgici tridimensionali, evitando strutture critiche come vasi o nuclei funzionali, con la certezza che tutte le misurazioni condividano lo stesso sistema di riferimento.

Applicazioni cliniche: guida alla TMS per stimolazioni cerebrali precise

La **Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS)** è una tecnica di neuromodulazione non invasiva che consente di stimolare in modo focalizzato specifiche aree corticali mediante l'applicazione di un campo magnetico variabile nel tempo. Dal punto di vista fisico e ingegneristico, la TMS si basa direttamente sulla **legge di Faraday dell'induzione elettromagnetica**: una rapida variazione di corrente all'interno di una bobina genera un campo magnetico transiente, il quale attraversa senza significativa attenuazione il cranio e induce, nei tessuti cerebrali sottostanti, un **campo elettrico***. Questo campo elettrico è in grado di depolarizzare le membrane neuronali, in particolare quelle degli assoni orientati parallelamente al campo indotto, innescando potenziali d'azione o modulando l'eccitabilità corticale.

*come funziona: il generatore TMS fa passare, per pochissimo tempo (microsecondi), una corrente molto intensa dentro una bobina appoggiata sulla testa. Quando una corrente è molto intensa e cambia molto rapidamente, produce un campo magnetico variabile attorno alla bobina: l'osso del cranio blocca bene la corrente elettrica ma non blocca il campo elettromagnetico; quindi, il campo magnetico passa attraverso cute, osso e liquor quasi indisturbato.

Essendo che la corrente cambia rapidamente nel tempo e, di conseguenza, induce un campo magnetico variabile che anch'esso cambia nel tempo, si verifica quello che viene detto dalla 'Legge di Faraday': ogni volta che un campo magnetico cambia nel tempo, genera un campo elettrico nello spazio intorno (per questo si crea un campo elettrico nel cervello).

Il sistema TMS è costituito principalmente da un **generatore di impulsi**, in grado di erogare correnti molto intense (dell'ordine dei kA) per tempi estremamente brevi (centinaia di microsecondi), e da una **bobina di stimolazione**, tipicamente a forma di "8" (figure-of-eight coil), progettata per concentrare il campo magnetico in una regione relativamente focalizzata della corteccia. La geometria della bobina, la sua posizione e il suo orientamento rispetto alla superficie cranica determinano in modo critico la distribuzione spaziale del campo elettrico indotto e, quindi, la specificità della stimolazione.

In assenza di sistemi di guida, la TMS tradizionale si basa su riferimenti anatomici approssimativi (ad esempio coordinate craniche standard o misure antropometriche), con una variabilità significativa tra soggetti e una precisione limitata. È proprio per superare questi limiti che viene introdotta la **neuronavigazione applicata alla TMS**, che consente di trasformare la stimolazione magnetica da una procedura "grossolana" a una tecnica **spazialmente precisa e riproducibile**.

La neuronavigazione per TMS utilizza immagini anatomiche tridimensionali del paziente, solitamente **MRI strutturali ad alta risoluzione**, per costruire un modello virtuale del cervello e del cranio. Il primo passaggio fondamentale è la **registrazione** tra lo spazio delle immagini (spazio virtuale) e lo spazio reale del paziente (spazio fisico). Questa registrazione avviene tramite punti di riferimento anatomici (fiducial points) o tramite tecniche surface-based, e consente di definire una trasformazione geometrica che mette in corrispondenza le coordinate della MRI con la posizione reale della testa del soggetto sul lettino. Una volta completata la registrazione, il sistema di neuronavigazione è in grado di **tracciare in tempo reale** la posizione e l'orientamento della bobina TMS rispetto al cervello del paziente, grazie a sistemi di tracking (ottici o elettromagnetici). Sullo schermo, il clinico visualizza la bobina virtuale sovrapposta alla MRI del paziente e può osservare esattamente quale area corticale viene stimolata, con quale angolazione e a quale distanza dalla superficie cerebrale. Questo passaggio è cruciale perché il campo elettrico indotto non dipende solo dalla posizione sullo scalpo, ma anche dall'orientamento della bobina rispetto alla morfologia corticale locale (giri e solchi).

Dal punto di vista ingegneristico, il sistema non si limita a mostrare "dove si stimola", ma può anche stimare la **distribuzione del campo elettrico indotto** nel tessuto cerebrale, integrando modelli computazionali che tengono conto della geometria individuale del cervello e delle proprietà conduttrive dei tessuti. In questo modo, la neuronavigazione consente di passare da una stimolazione empirica a una stimolazione **basata su modelli fisici e anatomici personalizzati**.

Le **applicazioni cliniche della TMS guidata da neuronavigazione** sono numerose e in continua espansione.

In ambito diagnostico: la TMS neuronavigata viene utilizzata per la **mappatura funzionale della corteccia motoria**, permettendo di identificare con elevata precisione le aree responsabili del controllo di specifici gruppi muscolari. Questo è particolarmente rilevante in fase pre-chirurgica, ad esempio prima della resezione di tumori cerebrali, dove è fondamentale preservare le aree eloquenti. Rispetto alla TMS non navigata, la neuronavigazione riduce la variabilità inter- e intra-operatore e aumenta l'affidabilità della mappatura.

In ambito terapeutico: la TMS neuronavigata trova applicazione nel trattamento di **disturbi neurologici e psichiatrici**, come la depressione maggiore resistente ai farmaci, il disturbo ossessivo-compulsivo, il dolore neuropatico e la riabilitazione post-ictus. In questi contesti, la possibilità di stimolare in modo riproducibile una specifica regione corticale (ad esempio la corteccia prefrontale dorsolaterale) è fondamentale per ottenere effetti clinici consistenti. La neuronavigazione consente di adattare il target di stimolazione alla variabilità anatomica individuale, superando l'approccio "one-size-fits-all" basato su coordinate standard.

→ La TMS fornisce il mezzo fisico per modulare l'attività cerebrale attraverso l'induzione elettromagnetica, mentre la neuronavigazione fornisce il sistema di riferimento geometrico e computazionale che rende questa modulazione **precisa, personalizzata e clinicamente affidabile**. Grazie a questa integrazione, la stimolazione cerebrale diventa non solo più efficace, ma anche più controllabile, riproducibile e scientificamente fondata.

Limiti e sfide della neuronavigazione: il Brain Shift

Uno dei principali limiti della neuronavigazione, sia frame-based che frameless, è il fenomeno chiamato **brain shift**, cioè lo **spostamento reale del cervello** rispetto alla posizione rilevata dalle immagini preoperatorie.

Quando il paziente viene aperto chirurgicalmente (craniotomia) o quando viene rimossa una lesione, il cervello può **cambiare leggermente posizione** a causa di diversi fattori: perdita di liquido cerebrospinale, rimozione di massa (tumore), effetto della gravità, manipolazione chirurgica. Inoltre, anche variazioni di pressione intracranica o anestesia possono causare piccoli decentramenti millimetrici o centimetrici.

→ questo comporta che le coordinate calcolate prima dell'intervento (su MRI o CT) non corrispondono più esattamente alla realtà anatomica e si ha quindi una riduzione della precisione della neuronavigazione, una possibile deviazione dello strumento dal target pianificato e un maggior rischio di danneggiare delle strutture critiche (anche se la registrazione iniziale ha un TRE molto basso (1–2 mm), il brain shift può far aumentare l'errore intraoperatorio di diversi millimetri).

Alcune possibili strategie adottate per gestire il Brain Shift sono:

- Aggiornamento intraoperatorio delle immagini → tecniche come MRI o CT intraoperatorie permettono di 'ricalibrare' il sistema rispetto alla nuova posizione del cervello.
- Modelli predittivi di deformazione → alcuni software bioingegneristici utilizzano degli algoritmi per stimare come il cervello si sposterà durante l'intervento, basandosi su proprietà fisiche e geometria del tessuto, permettendo così di aggiornare le coordinate senza acquisire continuamente nuove immagini.

Sviluppi futuri della neuronavigazione

Gli sviluppi futuri della neuronavigazione puntano a migliorare precisione, sicurezza e flessibilità, superando limiti come il brain shift o la difficoltà di integrare dati multimodali in tempo reale:

- Integrazione multimodale avanzata: combinazione di CT, MRI, fMRI, DTI (diffusion tensor imaging) e altre mappe funzionali in un unico modello tridimensionale, consentendo di visualizzare non solo la struttura anatomica, ma anche le vie neurali, i centri funzionali e la perfusione sanguigna. Ognuna di queste immagini ha una risoluzione spaziale e temporale differente, scala di intensità diversa e distorsioni specifiche, per questo quindi non è banale sovrapporle perfettamente.
Per combinare tutte le immagini in un modello unico, bisogna calcolare trasformazioni tridimensionali rigide e non rigide, correggere distorsioni e massimizzare la correlazione statistica tra volumi diversi: ogni piccolo errore si somma e può far spostare millimetricamente vie neurali o centri funzionali, compromettendo la sicurezza dell'intervento.
- Neuronavigazione guidata da intelligenza artificiale: algoritmi di AI potrebbero analizzare immagini e dati in tempo reale per suggerire traiettorie ottimali o evidenziare aree di rischio, prevedendo anche lo spostamento dei tessuti basandosi su modelli biomeccanici del cervello.
- Robotica e sistemi di guida automatizzati: l'integrazione di **bracci robotici** con neuronavigazione permetterebbe di posizionare strumenti chirurgici con **precisione sub millimetrica**, riducendo errori manuali, e reagire dinamicamente alle correzioni della posizione cerebrale

- Realtà aumentata e virtuale (AR/VR): visualizzazione del cervello e delle strutture critiche direttamente sul campo operatorio o attraverso occhiali AR, in modo che il chirurgo veda in sovrapposizione la traiettoria ottimale e le aree da evitare senza staccare lo sguardo dal paziente.
- Neuronavigazione mini-invasiva e portatile: utilizzo di sistemi più compatti e rapidi da installare, che riducano tempi e ingombro in sala operatoria, rendendo la neuronavigazione disponibile anche in interventi più urgenti o complessi.

Manca da trattare:

- Applicazioni cliniche: guida alla **TMS** per stimolazioni cerebrali precise
- Limiti e sfide: Brain Shift e necessità di aggiornare le immagini intraoperatorie per mantenere l'accuratezza
- Cosa prevedono gli sviluppi futuri