

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:

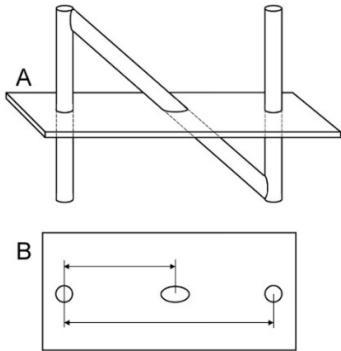
- Due punti fissi (le barre verticali)

- 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:

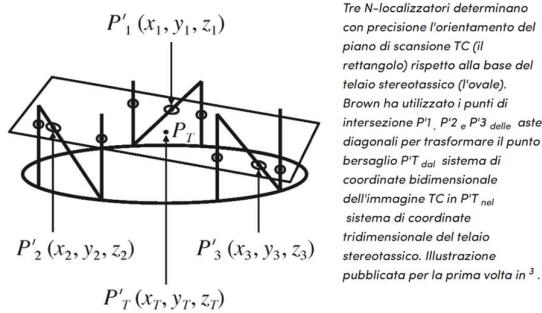
- P_{frame} è un punto qualsiasi scelto sull'immagine (es. il centro di un tumore, di una lesione) e sono le coordinate fisiche da impostare sull'arco (punto reale nello spazio stereotassico/spazio chirurgico)
- $[R]$ (**matrice di rotazione 3x3**) è una matrice 3x3 che serve a ruotare i punti nello 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 nasion, 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, è spesso necessario combinare informazioni provenienti da diverse modalità di imaging (tipicamente CT e MRI) attraverso un processo chiamato fusione multimodale o image-to-image registration. Questo allineamento permette di sovrapporre volumi 3D acquisiti con tecniche diverse, sfruttando i punti di forza di ciascuna: la **CT** offre alta precisione geometrica e ottimo contrasto per osso e strutture dense, mentre la **MRI** fornisce dettagli superiori sui tessuti molli, sui liquidi e sulle aree funzionali.

In pratica, si utilizza solitamente la CT come volume di riferimento (spazio stereotassico principale), acquisita con elevata accuratezza spaziale – nel caso frame-based con il casco in posizione, nel caso frameless in condizioni controllate. La MRI, spesso ottenuta separatamente (senza frame o fiduciali invasivi), viene poi allineata alla CT mediante algoritmi automatici, il più comune dei quali è la **Mutual Information (MI)**.

Questo algoritmo voxel-based funziona massimizzando la dipendenza statistica tra le intensità dei due volumi, senza richiedere una corrispondenza diretta tra i *valori numerici* dei voxel (che sono incomparabili tra CT e MRI). In parole semplici:

- Quando le immagini sono **allineate male** (spostate o ruotate), i voxel sovrapposti sono casuali: un voxel di osso (alta intensità in CT) potrebbe corrispondere a un voxel di liquido o tessuto grigio in MRI. Le intensità variano quindi in modo indipendente: conoscere il valore in CT non aiuta a prevedere quello in MRI → dipendenza statistica bassa → Mutual Information bassa.
- Quando le immagini sono **allineate bene**, le strutture anatomiche coincidono: ad esempio, dove c'è osso in CT (alta intensità), nella MRI corrispondente si trova spesso un contorno scuro o un segnale specifico; dove c'è ventricolo (bassa intensità in CT), in MRI T2 è molto luminoso; dove c'è sostanza bianca in MRI, in CT si osserva una densità intermedia. Le intensità co-variano in modo prevedibile: il valore in un'immagine aiuta (statisticamente) a prevedere il valore nell'altra → dipendenza statistica alta → Mutual Information alta.

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.

Poi, l'algoritmo prova diverse trasformazioni spaziali (rigide o talvolta deformabili) e sceglie quella che massimizza questa Mutual Information, ottenendo il miglior allineamento possibile

Il risultato è un volume fuso in cui il chirurgo può selezionare il target sulla MRI (più dettagliata anatomicamente), ma le coordinate di navigazione rimangono riferite allo spazio preciso definito dalla CT (e, a sua volta, registrato al paziente tramite localizzatori o fiduciali). Questo **approccio multimodale** migliora significativamente la pianificazione e la sicurezza chirurgica, combinando accuratezza geometrica e ricchezza di dettaglio tissutale.

Più nel dettaglio:

L'obiettivo della fusione multimodale è trovare una **trasformazione spaziale T** (tipicamente rigida: combinazione di rotazioni e traslazioni) che allinei al meglio il volume MRI al volume CT di riferimento. Matematicamente, si cerca T tale che, per ogni punto $\mathbf{p} = (x, y, z)$ nello spazio della CT:

$$\text{MRI}_{\text{trasformata}}(\mathbf{p}) = \text{MRI}_{\text{originale}}(T(\mathbf{p}))$$

In altre parole, il valore di intensità del voxel MRI nel punto trasformato $T(\mathbf{p})$ viene “ripostizionato” nella griglia della CT, ottenendo un volume MRI allineato nello stesso sistema di coordinate 3D della CT.

Si hanno quindi due volumi di dati:

- $V_{CT}(x, y, z) \rightarrow$ intensità dei voxel nella CT (unità Hounsfield)
- $V_{MRI}(x, y, z) \rightarrow$ intensità dei voxel nella MRI (scala arbitraria, dipendente dalla sequenza)

Essendo che la Mutual information (MI) è una misura di similarità usata per guidare l'allineamento ed essa quantifica quanto una immagine "informa" sull'altra anche quando le scale di intensità sono completamente diverse, questo algoritmo di ottimizzazione prova diverse trasformazioni T e seleziona quella che massimizza la Mutual Information, ottenendo la sovrapposizione ottimale senza bisogno di corrispondenza diretta tra i valori numerici dei voxel.

La Mutual Information (MI) è strettamente legata al concetto di entropia (una misura statistica dell'incertezza o del "disordine" in una distribuzione di valori). La formula classica della MI tra due immagini A (tipicamente la CT) e B (la MRI) è:

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

Dove:

- H è l'entropia (il disordine)
- $H(A)$ è l'entropia dell'immagine A (CT) \rightarrow misura quanta incertezza (o informazione) è contenuta nella distribuzione delle intensità dei voxel della CT da sola.
- $H(B)$ è l'entropia dell'immagine B (MRI) \rightarrow misura incertezza (o informazione) è contenuta nella distribuzione delle intensità della MRI da sola.
- $H(A, B)$ = entropia congiunta di A e B \rightarrow misura l'incertezza totale quando si considerano contemporaneamente le intensità dei voxel sovrapposti nelle due immagini.

L'informazione mutua $I(A, B)$ rappresenta quindi **quanto la conoscenza di un'immagine riduce l'incertezza sull'altra**.

In termini intuitivi:

- Quando le immagini sono **allineate male**, i voxel sovrapposti sono casuali \rightarrow l'entropia congiunta $H(A, B)$ è alta (quasi la somma di $H(A) + H(B)$, perché le due distribuzioni sono indipendenti) \rightarrow la MI è **bassa**.
- Quando le immagini sono **allineate bene**, le strutture anatomiche coincidono \rightarrow le intensità co-variano in modo prevedibile \rightarrow l'entropia congiunta $H(A, B)$ è **più bassa** (c'è ridondanza di informazione tra le due immagini) \rightarrow la MI è **alta** (massima riduzione dell'incertezza reciproca).

L'algoritmo di ottimizzazione procede in modo iterativo: applica diverse trasformazioni spaziali rigide (rotazioni e traslazioni 3D) al volume MRI, ricalcola la MI per ogni trasformazione e converge verso quella che la massimizza. Al punto di massimo, le immagini sono ottimamente allineate: le strutture anatomiche coincidono al meglio possibile, e le coordinate di un punto selezionato sulla MRI (es. il centro di un tumore) corrispondono con precisione alla posizione anatomica reale nel sistema di riferimento della CT (e, di conseguenza, nello spazio stereotassico del paziente).

Grazie a questa fusione multimodale, il chirurgo può selezionare il target direttamente sull'immagine MRI, sfruttando l'alto contrasto e il dettaglio dei tessuti molli, mentre il software converte automaticamente le coordinate nello spazio chirurgico reale - sia esso determinato dal frame (frame-based) o dal sistema di tracking e registrazione iniziale (nella tecnica frameless). Una volta ottenuto il volume fuso, è possibile pianificare percorsi chirurgici tridimensionali ottimali, evitando strutture critiche come vasi sanguigni, fibre nervose o nuclei funzionali, con la certezza che tutte le misurazioni e le traiettorie condividano lo stesso sistema di riferimento rigoroso. Questo approccio integra il meglio delle due modalità, migliorando significativamente precisione, sicurezza e outcome clinico della procedura.

Applicazioni cliniche: guida neuronavigata alla TMS per stimolazioni cerebrali precise

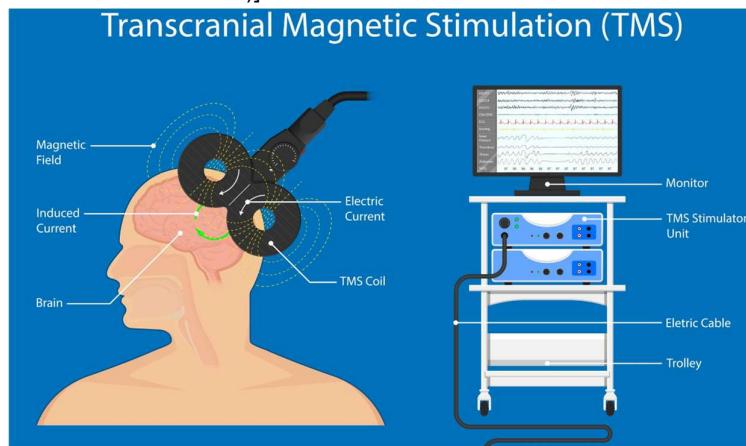
La **Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS)** è una tecnica di neuromodulazione non invasiva che permette di stimolare in modo focalizzato specifiche aree corticali mediante l'applicazione di un campo magnetico variabile nel tempo. Dal punto di vista fisico e ingegneristico, la TMS si basa sulla **legge di Faraday dell'induzione elettromagnetica**: una rapida variazione di corrente all'interno di una bobina genera un campo magnetico transiente che 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 alla sua direzione – innescando potenziali d'azione o modulando transitoriamente l'eccitabilità corticale.

Meccanismo fisico in dettaglio:

Il sistema TMS è costituito principalmente da un **generatore di impulsi** che eroga impulsi di corrente molto intensi (dell'ordine di diversi kA) che scorrono per tempi estremamente brevi (tipicamente 100–300 μ s) all'interno di una **bobina di stimolazione** posizionata a contatto con lo scalpo. La bobina più comune è quella a figura-8 (figure-of-eight coil), progettata per concentrare il campo magnetico e il campo elettrico indotto in una regione corticale relativamente focalizzata (risoluzione spaziale di circa 5–10 mm).

Il cranio, la cute e il liquor offrono elevata resistenza al passaggio di corrente elettrica diretta, ma sono praticamente trasparenti al campo magnetico, che penetra quindi indisturbato fino alla corteccia. Poiché la corrente nella bobina varia rapidamente nel tempo, genera un campo magnetico pulsante il cui rapido cambiamento (dB/dt elevato) induce, secondo la legge di Faraday, un campo elettrico nello spazio circostante. È questo campo elettrico indotto a interagire direttamente con i neuroni, superando la soglia di depolarizzazione e producendo gli effetti neuromodulatori desiderati.

[‘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)].



In assenza di sistemi di guida, la TMS tradizionale si basa su riferimenti anatomici approssimativi (es. misure antropometriche secondo il sistema EEG 10-20 o coordinate craniche standard), con conseguente variabilità significativa tra soggetti e limitata precisione spaziale. È proprio per superare questi limiti che viene introdotta la **neuronavigazione frameless applicata alla TMS**, trasformando la tecnica da una procedura empirica in una stimolazione spazialmente precisa, personalizzata e riproducibile.

La neuronavigazione per TMS utilizza immagini anatomiche tridimensionali del paziente, solitamente MRI strutturali ad alta risoluzione (T1-weighted), per costruire un modello virtuale del cervello e del cranio. Il passaggio fondamentale è la registrazione tra lo spazio delle immagini (virtuale) e lo spazio reale della testa del paziente, ottenuta tramite:

- punti fiduciali cutanei (adesivi con marker riflettenti o sensori),
- landmark anatomici (es. nasion, tragno, vertice),
- o tecniche surface-based (matching della superficie dello scalpo).

Questa registrazione definisce una trasformazione geometrica rigida che mette in corrispondenza le coordinate della MRI con la posizione reale del soggetto.

Una volta completata, il sistema di tracking (ottico o elettromagnetico) traccia in tempo reale la posizione e l'orientamento della bobina TMS, equipaggiata con marker o sensori. Sul monitor, il clinico visualizza la bobina virtuale sovrapposta al modello 3D del cervello, osservando esattamente:

- quale area corticale viene stimolata,
- l'angolazione della bobina rispetto ai giri e solchi corticali,
- la distanza dalla superficie cerebrale.

Questo è cruciale, poiché l'intensità e la direzione del campo elettrico indotto dipendono non solo dalla posizione sullo scalpo, ma anche dall'orientamento della bobina rispetto alla morfologia corticale locale e alla conduttività dei tessuti.

Dal punto di vista ingegneristico avanzato, i sistemi moderni integrano **modelli computazionali del campo elettrico indotto** (basati su equazioni di Maxwell e proprietà conduttrive individuali), stimando la distribuzione reale del campo nel tessuto cerebrale e permettendo un'ottimizzazione del target e dell'intensità prima della stimolazione.

Applicazioni cliniche:

La TMS neuronavigata trova impiego in numerosi contesti diagnostici e terapeutici:

- **Diagnostico:** mappatura funzionale della corteccia motoria con elevata precisione (es. identificazione del “hand knob” per elicitare risposte motorie specifiche). È particolarmente utile in fase pre-chirurgica per tumori cerebrali, per delimitare aree eloquenti e preservarle durante la resezione. Rispetto alla TMS non navigata, riduce drasticamente la variabilità inter- e intra-operatore.
- **Terapeutico:** trattamento di disturbi psichiatrici e neurologici, tra cui:
 - depressione maggiore resistente ai farmaci (rTMS ad alta frequenza sulla corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra),
 - disturbo ossessivo-compulsivo,
 - dolore neuropatico cronico,
 - riabilitazione motoria e afasia post-ictus,
 - tinnitus, morbo di Parkinson e altre condizioni emergenti.

In questi protocolli, la neuronavigazione garantisce la riproducibilità del target tra sessioni multiple – essenziale per l’efficacia cumulativa – e permette di adattare la stimolazione alla variabilità anatomica individuale, superando l’approccio “one-size-fits-all” basato su coordinate standard.

In conclusione, la TMS fornisce il mezzo fisico per modulare l’attività cerebrale attraverso l’induzione elettromagnetica, mentre la neuronavigazione frameless fornisce il sistema di riferimento geometrico, computazionale e di tracking che rende questa modulazione precisa, personalizzata, riproducibile e clinicamente affidabile. L’integrazione delle due tecnologie rappresenta uno degli avanzamenti più significativi nella neuromodulazione non invasiva, con evidenze crescenti di efficacia e sicurezza in ambito clinico e di ricerca.

Limiti e sfide della neuronavigazione: il Brain Shift

Uno dei principali limiti della neuronavigazione, in particolare nella tecnica frameless (ma presente anche nella frame-based in misura minore), è il fenomeno chiamato **brain shift**: lo **spostamento intraoperatorio delle strutture cerebrali** rispetto alla posizione registrata sulle immagini preoperatorie

Durante l’intervento, dopo la craniotomia o la rimozione parziale di una lesione, il cervello può deformarsi e spostarsi a causa di diversi fattori:

- perdita di liquido cerebrospinale (CSF) attraverso l’apertura durale
- effetto della gravità sul tessuto cerebrale esposto,
- edema o gonfiore post-traumatico,
- rimozione di massa (debulking di un tumore),
- manipolazione chirurgica diretta,
- variazioni di pressione intracranica o effetti farmacologici dell’anestesia.

Questi spostamenti, spesso dell’ordine di millimetri fino a 1–2 cm nei casi più pronunciati, rendono le coordinate calcolate pre-operatoriamente (su MRI o CT) non più perfettamente corrispondenti alla realtà anatomica intraoperatoria. Di conseguenza, anche se la registrazione iniziale presenta un Target Registration Error (TRE) molto basso (1–2 mm), il brain shift può aumentare significativamente l’errore effettivo, portando a possibili deviazioni dello strumento dal target pianificato e a un maggior rischio di danno a strutture critiche (vasi, fibre nervose, aree eloquenti).

Per contrastare questo limite, sono state sviluppate diverse soluzioni, spesso integrate nei sistemi di neuronavigazione moderni:

- **Imaging intraoperatorio** → acquisizione e aggiornamento delle immagini durante l’intervento per “ricalibrare” il sistema: queste permettono di aggiornare il volume di riferimento e ricalcolare la registrazione sulla nuova anatomia deformata.
- **Modelli computazionali 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.

Sebbene nessuna soluzione elimini completamente il brain shift, queste strategie hanno ridotto significativamente l’errore intraoperatorio, rendendo la neuronavigazione più affidabile anche in interventi lunghi o complessi (es. resezioni di gliomi in aree eloquenti). La scelta della tecnica dipende dal contesto clinico, dalle risorse disponibili e dalla tolleranza all’errore accettabile per la specifica procedura.

Sviluppi futuri della neuronavigazione

Gli sviluppi futuri della neuronavigazione mirano a superare i limiti attuali – come il brain shift, la gestione di dati multimodali eterogenei e la precisione intraoperatoria – per rendere la tecnica più accurata, sicura, flessibile e accessibile. Le principali direzioni di ricerca e innovazione includono:

- **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.
La sfida tecnica è significativa: ogni modalità ha risoluzione spaziale e temporale diversa, scale di intensità non confrontabili direttamente e distorsioni proprie (es. suscettibilità magnetica in MRI o artefatti da movimento). Per ottenere un allineamento preciso si utilizzano trasformazioni rigide iniziali seguite da registrazioni non rigide (deformabili), correzioni di distorsione e algoritmi di similarità multimodale avanzati (es. mutual information normalizzata o metriche basate su deep learning). Anche piccoli errori di registrazione possono sommarsi, spostando millimetricamente vie neurali critiche o centri eloquenti, con potenziali conseguenze sulla sicurezza chirurgica..
- **Neuronavigazione guidata da intelligenza artificiale:** algoritmi di AI e il machine learning potrebbero analizzare immagini e dati intraoperatori in tempo reale per suggerire traiettorie ottimali o evidenziare aree di rischio, prevedendo anche lo spostamento dei tessuti basandosi su modelli biomeccanici del cervello.
- **Integrazione con robotica e guida automatizzata:** 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 tramite occhiali AR o microscopi navigati, in modo che il chirurgo veda in sovrimpressione la traiettoria ottimale e pianificata, le aree da evitare e strutture critiche senza distogliere lo sguardo dal paziente.
La VR è utile anche in fase di pianificazione pre-operatoria per simulazioni immersive.
- **Sistemi mini-invasivi, portatili e rapidi:** sviluppo e utilizzo di sistemi più compatti e rapidi da installare, che riducano tempi ed ingombro in sala operatoria, rendendo la neuronavigazione disponibile anche in contesti più urgenti o complessi.

Questi avanzamenti, spesso combinati tra loro (es. robotica + AI + AR), promettono di rendere la neuronavigazione sempre più personalizzata, predittiva e integrata, migliorando esiti clinici e sicurezza del paziente in procedure sempre più complesse su strutture cerebrali delicate.