

NEURONAVIGAZIONE

Cosa è la neuronavigazione:

La neuronavigazione è una tecnologia di assistenza chirurgica che prevede l'utilizzo di un neuronavigatore, ovvero un dispositivo/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 mininvasivo)
- 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:

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.

Si tratta di un problema di registrazione spaziale e trasformazione di coordinate, in cui 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 (I)
- Una barra diagonale che attraversa il pannello (\)
- Una barra verticale a destra (I)

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 $d1$ la distanza tra la prima barra verticale e quella diagonale, e con $d2$ 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'):

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

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} sono le coordinate fisiche da impostare sull'arco (punto reale nello spazio stereotassico/spazio chirurgico)
- $[R]$ 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 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.

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, il frame fissato al cranio del paziente serve come base fisica per il tracking degli strumenti chirurgici (questo frame ha una posizione fissa e nota nello spazio reale, che il computer conosce con precisioni, quindi tutti i calcoli di coordinate, trasformazioni e percorsi chirurgici sono riferiti ad esso). Il software, sfruttando la posizione del frame, mostra in tempo reale dove si trova lo strumento rispetto al target pianificato e rispetto alle strutture anatomiche circostanti, garantendo precisione e sicurezza: infatti, tutti gli strumenti chirurgici, come aghi o sonde, sono dotati di sensori o marcatori che il sistema di neuronavigazione può rilevare. Il chirurgo può così avanzare con l'ago o con gli strumenti senza rischiare di deviare dal percorso previsto, con la certezza che le coordinate corrispondano alla realtà anatomica del paziente. Prima della fase finale dell'azione chirurgica, il sistema permette di effettuare un controllo visivo in cui viene confrontata la posizione reale dello strumento con la rappresentazione sulle immagini: se tutto è corretto, il target è raggiunto con precisione millimetrica.

Nonostante l'elevata precisione della stereotassi frame-based, questa tecnica presenta alcuni limiti intrinseci. Il frame rigido fissato al cranio impone un certo disagio al paziente, limita la flessibilità della pianificazione chirurgica e rende più complesso integrare immagini provenienti da diverse modalità diagnostiche. Inoltre, il frame impedisce aggiornamenti in tempo reale della posizione intraoperatoria, costringendo il chirurgo a fare affidamento esclusivamente sulle immagini acquisite in precedenza.

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.

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 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 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 mostrarne 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**, cioè la costruzione di un sistema di riferimento tridimensionale virtuale che correli le immagini preoperatorie del paziente con la sua anatomia reale sul lettino operatorio. Questa registrazione avviene utilizzando punti fiduciali o landmark anatomici scelti sulle immagini diagnostiche (CT, MRI o multimodali) e identificati sul paziente mediante strumenti tracciati. I punti fiduciali possono essere marcatori riflettenti o LED attivi posizionati sulla testa del paziente, oppure punti anatomici riconoscibili come nasion, apice del processo mastoideo o altre strutture superficiali, rilevati dal sistema di tracking ottico o elettromagnetico. 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 e un vettore di traslazione T , definisce lo spazio virtuale tridimensionale in cui ogni punto dell'immagine ha una corrispondenza nello spazio reale del paziente (uguale a quanto visto prima).

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, e le loro coordinate vengono automaticamente convertite dallo spazio reale in quello virtuale mediante la stessa trasformazione rigida R, T calcolata nella fase di registrazione. In questo modo, la posizione virtuale dello strumento viene aggiornata in tempo reale e visualizzata sul software di pianificazione, consentendo al chirurgo di confrontare costantemente la realtà anatomica del paziente con le immagini preoperatorie. La sovrapposizione tra mondo reale e mondo virtuale avviene quindi grazie a una combinazione di calcoli matematici e aggiornamenti dinamici: il software aggiorna le coordinate tridimensionali dello strumento in funzione dei dati provenienti dai sensori, mantenendo la precisione millimetrica necessaria per interventi delicati.

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.

La precisione della registrazione viene misurata tramite un concetto chiamato **Target Registration Error (TRE)** o **Fiducial registration error (FRE)**:

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

Questo errore si calcola confrontando la posizione reale dei punti fiduciali sul paziente con la loro posizione virtuale trasformata dal sistema. Se chiamiamo i punti fiduciali reali P_{real} e i corrispondenti punti nelle immagini P_{img} , e la trasformazione rigida stimata è $[R \mid T]$, allora per ogni punto:

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

(questa formula è il calcolo della posizione virtuale di un punto nel sistema di coordinate del paziente a partire dal punto corrispondente nell'immagine).

L'errore per quel punto è la distanza euclidea tra $P_{virtual}$ e P_{real} . La media di questi errori per tutti i fiduciali dà il FRE.

$$FRE = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \|P_{virtual,i} - P_{real,i}\|^2}$$

Un FRE basso (tipicamente <1–2 mm) indica una buona registrazione.

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

Questo è più clinicamente rilevante, perché misura quanto accurata sarà la navigazione nel punto target effettivo, non sui fiduciali ma non si tratta di un vero e proprio calcolo. Il TRE è un valore stimato basato sulla geometria dei fiduciali e sugli errori di registrazione (FRE) e **misura quanto l'errore si traduce nel punto target effettivo** (dove vogliamo operare). Anche se l'FRE è basso, il TRE può essere più alto se il target è lontano dai fiduciali o se i fiduciali non sono ben distribuiti. In generale, TRE dipende dalla geometria dei fiduciali e dalla distanza dal target: più i fiduciali sono vicini e spazialmente distribuiti intorno al target, più basso sarà il TRE.

Per stimare il TRE occorre considerare la propagazione degli errori dei punti rigidi (fiduciali): ovvero come questi piccoli errori sui fiduciali si trasferiscono (propagano) nel calcolo della posizione di altri punti nello spazio, come il target chirurgico.

Supponiamo di avere:

- n fiduciali: F_1, F_2, \dots, F_n
- La trasformazione rigida R , che allinea i fiduciali tra spazio reale e virtuale

- Per ogni fiduciale, calcoli la differenza tra posizione reale e posizione calcolata nella registrazione $\rightarrow FRE_i$
- La registrazione usa tutti i fiduciali insieme per trovare **la migliore trasformazione rigida** (rotazione + traslazione) che minimizza la somma dei quadrati delle FRE.
- Una volta ottenuta R, t , il software **propaga** la variazione dei fiduciali al target T , cioè calcola quanto l'incertezza sui fiduciali influenzerà il target.

Matematicamente, se la posizione del target è T e il baricentro dei fiduciali è C , la varianza dell'errore sul target (TRE) cresce con la distanza tra T e C e con gli errori FRE dei fiduciali.

Una formula semplificata (da Fitzpatrick et al., 1998) è:

$$TRE(T) \approx \sqrt{FRE^2 \cdot \left(1 + \frac{\text{distanza}^2(T, C)}{\text{inertia dei fiduciali}}\right)}$$

- $FRE^2 \rightarrow$ errore medio sui fiduciali
- $\text{distanza}(T, C) \rightarrow$ quanto il target è lontano dal baricentro dei fiduciali
- $\text{inertia dei fiduciali} \rightarrow$ quanto i fiduciali sono distribuiti nello spazio (più distribuiti, minore il TRE)

Allineamento tra immagini

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).

Oververo:

- Una MI alta \rightarrow indica una più alta correlazione tra le due immagini = sovrapposizione migliore
- Una MI bassa \rightarrow 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 \rightarrow 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 conduttive 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 chirurgicamente (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