

POLITECNICO DI MILANO
FACOLTÀ DI INGEGNERIA DEI SISTEMI
Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica



**Studio e sviluppo
di un pianificatore intelligente per biopsia tele-encefalica
in neurochirurgia mini-invasiva**

Relatore:
Prof. Giancarlo FERRIGNO

Correlatore:
Ing. Alberto VACCARELLA

Tesi di Laurea di:
Antonella CAPPELLETTI
Matricola 736582

Anno Accademico 2010-2011

POLITECNICO DI MILANO
FACOLTÀ DI INGEGNERIA DEI SISTEMI
Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica



**Studio e sviluppo
di un pianificatore intelligente per biopsia tele-encefalica
in neurochirurgia mini-invasiva**

Relatore:

Prof. Giancarlo FERRIGNO

Correlatore:

Ing. Alberto VACCARELLA

Tesi di Laurea di:

Antonella CAPPELLETTI

Matricola 736582

Anno Accademico 2010-2011

Alla mia famiglia

SOMMARIO

Il cancro al cervello è tutt'oggi una tra le prime dieci cause di morte dovuta a tumore (1). Si tratta di una patologia molto aggressiva e invalidante. Il 25,6% dei pazienti malati ha una aspettativa di vita che non supera i cinque anni (2). Il 60% dei tumori primari sono gliomi, essi presentano ancora un alto tasso di mortalità a causa della scarsa efficacia dei trattamenti ad oggi disponibili. Le tecniche convenzionali neurochirurgiche per l'asportazione di tumori cerebrali tramite craniotomia risultano talvolta inapplicabili. Intervenire in maniera invasiva su zone profonde del cervello o su aree anatomico-funzionali sensibili, potrebbe comportare gravi deficit e lesioni per il paziente. Le terapie attuabili in campo neuro-oncologico (come ad esempio la radioterapia, la radiocirurgia o la chemioterapia) sono specifiche per la tipologia di tumore trattato, serve quindi un'indagine preliminare istologica per scegliere la strategia di trattamento ottimale (3). La biopsia cerebrale si inserisce in questo contesto, permettendo di effettuare indagini istologiche in zone difficilmente accessibili altrimenti. Nonostante il tasso di successo di questo intervento sia molto elevato (95%), una cattiva esecuzione dell'intervento può indurre serie complicazioni, lesioni o addirittura la morte del paziente (tassi di lesioni neurologiche 3,2%, mortalità dello 0,6%) (3).

La biopsia neurochirurgica adotta di consueto tecniche mini-invasive (MIS, Minimally Invasive Surgery). Le tecniche MIS (dette anche *keyhole*) hanno infatti riscosso molto successo in ambito neurochirurgico; esse permettono di minimizzare l'impatto sul paziente di un intervento chirurgico, operando attraverso piccole aree di accesso in modo da salvaguardare il più possibile le strutture sane. Una piccola area di accesso comporta una visibilità diretta ridotta delle strutture su cui si interviene. Il chirurgo non può verificare visivamente su quali strutture sta agendo, rischiando di recidere vasi o fasci nervosi. Interventi di questo tipo richiedono un'attenta e accurata pianificazione pre-operatoria, per determinare la migliore strategia, a minor rischio per il paziente.

La fase di pianificazione di un intervento neurochirurgico può avvenire in modo manuale o automatico. I pianificatori manuali supportano il medico nel determinare la strategia d'intervento basandosi sull'analisi di un *dataset* di immagini diagnostiche del paziente, tramite *software* di elaborazione e visualizzazione delle immagini. Essi spesso integrano informazioni provenienti da atlanti anatomici, per determinare una rigorosa classificazione di tutti i distretti cerebrali (4) (5) (6) (7). Lo scopo è

un'accurata localizzazione delle strutture su cui intervenire ottenendo anche relazioni spaziali tra target, area di accesso e strutture anatomico-cerebrali. Il neurochirurgo deve però tracciare di persona la traiettoria ottimale, una volta determinato target e area di ingresso, verificando personalmente (*slice per slice*), dalle immagini 2D, che il percorso scelto non entri in collisione con strutture sensibili. I pianificatori automatici supportano attivamente il neurochirurgo nella scelta della strategia operativa (8) (9). Compito degli sviluppatori è quello di individuare dei criteri sulla base dei quali effettuare una scelta e giudicare la bontà di una traiettoria, attraverso opportuni algoritmi di ricerca automatica. Il *NeuroPath planner* (8) ad esempio è un pianificatore neurochirurgico per MIS che compie una ricerca automatica del percorso ottimo, considerando la presenza di tessuti sensibili e vasi sanguigni. La scelta di una strategia di intervento ottimale da parte di un neurochirurgo non si basa però unicamente su dati di immagini diagnostiche; il medico integra una serie di informazioni che provengono dalle sue conoscenze ed esperienze pregresse, utili anch'esse ai fini della pianificazione.

Il lavoro di tesi sviluppato si colloca all'interno di un progetto finanziato dalla Comunità Europea, ROBOCAST (FP7 ICT 215190), acronimo di ROBOt and sensor integration for Computer Assisted Surgery and Therapy, conclusosi nel Dicembre 2010 e coordinato dal Dipartimento di Bioingegneria del Politecnico di Milano. Il progetto ha portato alla realizzazione di un sistema robotico in grado di assistere il chirurgo durante tutte le fasi dell'intervento, dalla pianificazione fino alla sua esecuzione. Lo scopo del lavoro di tesi è consistito nello studio e nella realizzazione di un software esperto per la pianificazione preoperatoria di interventi di biopsia tele-encefalica. Rispetto ai pianificatori automatici esistenti, che utilizzano come criteri per discriminare la traiettoria ottimale unicamente informazioni provenienti da immagini diagnostiche, esso permette di integrare informazioni date dall'esperienza del chirurgo stesso, codificando la conoscenza del medico in un modo comprensibile da calcolatore. Sono state introdotte tecniche di intelligenza artificiale, per supportare il neurochirurgo nella scelta del piano operatorio, cercando di ottimizzare e velocizzare la procedura. Il sistema simula il processo decisionale umano, applicando una conoscenza medica espressa sotto forma di regole (un approccio risolutivo a un ipotetico problema di tipo euristico). Le regole sono relative ad una specifica area anatomica, e il comando associato può essere di divieto di attraversamento dell'area indicata oppure di attraversamento (imposto o consigliato). Tramite un'interfaccia grafica l'operatore carica le immagini diagnostiche del caso clinico da analizzare, selezionando il target da raggiungere e un'area di ingresso. Il software consente inoltre di accedere alle regole contenute in un database, potendo modificarle, rimuoverle o aggiungerne di nuove. Ad ogni traiettoria calcolata, il pianificatore associa un valore di rischio, indice del potenziale danneggiamento, da parte della sonda, nell'attraversare le strutture cerebrali

incontrate. Il pianificatore determina qual è il percorso ottimale da seguire tramite una funzione di costo. Il fattore di rischio calcolato è dato dal contributo di diversi elementi. Ogni pianificazione considera come criterio per determinare la criticità di una traiettoria la vicinanza ai vasi sanguigni da parte della sonda (mappa delle distanze dai vasi), l'attraversamento di aree anatomico-funzionali più o meno critiche e la lunghezza complessiva di inserimento dello strumento per biopsia. A queste informazioni è poi possibile affiancare una serie di elementi aggiuntivi utili alla pianificazione, come ad esempio la vicinanza a fasci nervosi (mappa delle distanze dai fasci nervosi) oppure la presenza di eventuali aree lesionate da evitare. Per valutare l'efficacia dell'algoritmo, è stata eseguita una validazione su più livelli. Innanzitutto si è verificato come l'algoritmo affronta la scelta del percorso ottimale usando come unica informazione disponibile la mappa delle distanze vascolari. Si è poi verificato il comportamento aggiungendo l'informazione relativa al rischio di attraversamento di aree anatomico-funzionali, per poi verificare l'effettivo funzionamento del sistema esperto di gestione delle regole. Per quanto riguarda la gestione del rischio associato ai vasi, il pianificatore scarta tutte le traiettorie che entrano in collisione con una struttura vascolare. E' stato considerato un margine di sicurezza assegnando un valore di rischio decrescente in maniera esponenziale con la distanza del voxel considerato dal vaso sanguigno più vicino. E' stata introdotta anche una soglia (caratteristica per ogni paziente), imposta sul valore di rischio del singolo voxel considerato. Al di sopra della soglia il valore di rischio del voxel viene incrementato di un fattore proporzionale al suo stesso valore di rischio. Il pianificatore è così in grado di pesare opportunamente il valore di rischio in caso di eccessiva vicinanza a un vaso, oppure di considerare maggiormente altri fattori, come ad esempio la lunghezza della traiettoria o le aree anatomiche attraversate, nel caso in cui la traiettoria sia a una distanza dalle strutture vascolari considerata sicura. Il pianificatore è stato sottoposto al giudizio di un neurochirurgo, in termini di efficacia dell'algoritmo, facilità di utilizzo dell'interfaccia e stima dei tempi di pianificazione. I risultati dimostrano che l'algoritmo è in grado di proporre la traiettoria a minor rischio per il paziente. L'interfaccia è stata giudicata intuitiva e i tempi di pianificazione accettabili (circa 15 minuti per ogni caso sottoposto al pianificatore) anche se riducibili ottimizzando l'algoritmo.

Sviluppi al pianificatore descritto riguardano l'estensione del software ad altre applicazioni MIS come ad esempio la Stereo Elettroencefalografia (SEEG, Stereo ElectroEncephaloGraphy), o la Stimolazione Profonda del Cervello (DBS, Deep Brain Stimulation), permettendo la gestione di più traiettorie contemporaneamente e verificando il valore di rischio complessivo dato dalla configurazione, evitando possibili collisioni tra i diversi percorsi proposti.

A seguire si analizzerà nel primo capitolo lo stato dell'arte relativo alla MIS (in particolare relativo biopsia neurochirurgica) ed ai pianificatori (manuali ed automatici); nel secondo, invece, si descriverà nel dettaglio la

funzione di costo per la scelta della traiettoria ottimale e come è strutturato l'algoritmo di calcolo del fattore di rischio. Si passerà quindi ad approfondire l'algoritmo che si occupa della gestione delle regole associate alle diverse aree anatomiche e come vengono risolti eventuali conflitti logici dati dalla presenza di regole tra loro in contrapposizione. Nella parte finale di tale capitolo si descriverà la validazione effettuata. Nel terzo capitolo verranno descritti i risultati ottenuti dalla validazione stessa, per concludere con discussioni e sviluppi futuri.

ABSTRACT

Brain cancer is one of the first ten reason of cancer death (1). It is a malignant and invalidating pathology. About 25.6% of the patients have a five years survival rate (2). About 60% of primary brain tumors are gliomas. They have an high mortality rate due to the ineffectiveness of the available treatments. Conventional neurosurgical techniques for brain tumors removal through craniotomies are sometimes not feasible. Invasive surgery in deep brain structures could involve serious lesions to functional areas of the patients. Other neuro-oncological therapies (like radiotherapy radiosurgery or chemotherapy) are tumor specific, therefore a preliminary histological analysis is needed (3). Brain biopsy is a widely used technique to carry out histological diagnosis also difficult access structures. The success rate of brain biopsy is 95%. Nevertheless, literature reveals an overall morbidity rate of 3.2% and a mortality rate of 0.6%.

Brain biopsy is commonly carried out with Minimally Invasive Surgery techniques, also referred to as *keyhole neurosurgery* due to the small aperture on the skull. This reduces the surgical trauma but on the other hand a smaller incision means a limited field of view of the operative site for the surgeon; discriminating internal structures, like the presence of blood vessels can be difficult or not possible. For these reasons, MIS requires an accurate preoperative planning phase, to determine the best intervention strategy with the lowest risk for the patient.

The preoperative planning phase involves the localization of the target structure through diagnostic images. There are many imaging software that support the surgeon with manual or automatic planning systems. Manual planning software aids the surgeon with 3D and 2D visualization providing a rich set of functions as atlas-based anatomical targeting or stereotactic trajectory planning (4) (5) (6) (7). The aim is to obtain accurate topographic relationships between target, entry area and other brain structures (e.g. functional areas, blood vessels etc.). Once target point and entry area are defined, the neurosurgeon has to manually draw the best trajectory and verify on 2D image slices that such path doesn't cross sensible structures. Automatic planners sustain actively the neurosurgeon in choosing the operative strategy (8)(9). Developers try to indentify evaluation criteria and rules for path selection based on automatic research algorithm. For example the *Neuroath planner* (8) is a MIS neurosurgical planner that automatically searches for the best trajectory taking into account sensible tissues and blood vessels. However, the best surgical strategy is not based only on diagnostic images. In fact neurosurgeons integrate information based on their own knowledge and experience to accomplish the planning.

This work was carried out within the European Community funded project ROBOCAST (FP7 ICT 215190) which stands for ROBOt and sensor integration for Computer Assisted Surgery and Therapy. ROBOCAST came to his end in February 2010 and was coordinated by the Bioengineering Department of the Politecnico di Milano. The project aim was to develop a robotic system to assist the surgeon during keyhole neurosurgery. In particular, within the ROBOCAST framework, the goal of this work was to realize an intelligent software for the pre-operative planning of telencephalon biopsy interventions. Most of the available automatic planners use only diagnostic images information (such as proximity to a vessel or limited crossing of brain structures) to determine the best path. The planner presented in this work is also able to integrate information based on neurosurgeon experience. Artificial Intelligence (AI) techniques were introduced to support the surgeon in choosing the path. The system is able to simulate the human decision-making process, coding medical knowledge into a set of rules. Each rule has effect on a specific anatomic area, and can prohibit, impose or advise the crossing. Through a graphical interface the operator loads the diagnostic images of the patient, and is able to select the target and one or more entry areas. Rules are stored in a database and can be easily modified, added or removed.. The planner associates a risk value to each path taking into account the potential damage that the probe would cause on the brain structures. The planner chooses the best path evaluating a cost function that includes contribution from different kind of risk related to each voxel. The parameters considered by the planner to identify the goodness of a path are the proximity of the probe to a blood vessel (vessel distance map), the crossing of critical anatomical areas and the total insertion length of the biopsy probe. It is also possible to add other useful information like the proximity of a nerve bundle (nerve distance map) or the presence of damaged structures.

In order to evaluate the effectiveness of the algorithm a multilevel validation was performed. First, the best path was verified taking into account only the vessel distance map. Then the information about crossed areas was added to verify the effectiveness of the rules. The planner automatically discard all the paths in collision with a vessel while the risk value decreases exponentially with the distance from the nearest blood vessel. A patient-specific threshold was introduced based on single voxel risk. Exceeding such threshold the risk value is increased proportionally to the risk itself. In such a way the vessel distance contribution is dominant in case of proximity to a blood vessel, whereas, in case the vessel distance is considered safe, other factors such as the path length or the crossed areas will outweigh the vascular risk. An experienced neurosurgeon was asked to validate the planner, considering the effectiveness of the algorithm, user friendliness of the graphical interface and planning time. The interface was judged as intuitive and the planning time reasonable (about 15 minutes) although it can be reduced optimizing the algorithm.

Future work involves the extension of the algorithm to other MIS applications like SEEG (Stereo ElectroEncephaloGraphy) or DBS (Deep Brain Stimulation), where multi-trajectory planning is needed and possible path collisions need to be avoided.

In the first chapter of this manuscript the state of the art of MIS (in particular neurosurgical biopsy applications) and of automatic and manual planners will be described. In the second chapter the cost function will be analyzed in detail and the structure of the algorithm used to calculate the risk value will be described. The rules governing the algorithm and the management of possible logical conflict will also be presented. At the end of the chapter the validation protocol will be summarized. In the third chapter the results will be introduced with consequent discussion analyzing possible future works in chapter four.

INDICE

Sommario	I
Abstract	V
Indice	i
Indice delle Figure:.....	ii
Indice delle Tabelle:	iv
Lista degli acronimi:.....	v
1 Stato dell'arte	1
1.1 Biopsia Cerebrale.....	1
1.2 Chirurgia Mini-invasiva	4
1.2.1 Neurochirurgia mini-invasiva Navigata e Robotica	6
1.3 Pianificazione Preoperatoria Neurochirurgica	15
1.3.1 Pianificazione preoperatoria manuale	16
1.3.2 Pianificazione preoperatoria automatica.....	18
1.4 Progetto Robocast.....	20
1.5 Scopo del Lavoro	22
2 Materiali e Metodi.....	23
2.1 Materiali	23
2.1.1 Raccolta delle Immagini e Dati in Ingresso.....	23
2.1.2 Software Design	26
2.1.3 CLIPS.....	31
2.2 Metodi.....	32
2.2.1 Registrazione e Sistemi di Coordinate in Applicazioni Medicali.....	32
2.2.2 Mappe di Rischio e Funzione di Costo.....	35
2.2.3 Volumi di No-Go e Cross Region.....	40
2.2.4 Look Up Table (LUT).....	41
2.2.5 Spessore della Sonda e Margine di Sicurezza	42
2.2.6 Pianificatore Intelligente.....	43
2.2.7 Gestione dei Conflitti	57
2.3.1 Dataset Disponibili	58
2.3.2 Validazione Algoritmo e Ottimalità delle Traiettorie Proposte.....	59
3 Risultati.....	64
4 Discussioni e Sviluppi Futuri	69
Bibliografia.....	72

INDICE DELLE FIGURE

Figura 1: Sonda per biopsia al cervello, NeuroCut (29)	2
Figura 2: Sonda in posizione durante un intervento di SBB (30)	3
Figura 3: Intervento di laparoscopia MIS.....	5
Figura 4: Confronto tra Craniotomia classica e Keyhole.....	7
Figura 5: Schema di un sistema CAS (32)	8
Figura 6: Esempio di casco stereotassico. (34).....	9
Figura 7: Registrazione di immagini CT.....	10
Figura 8: Esempio di sistema di navigazione neurochirurgico	11
Figura 9: Dispositivo robotico per procedure neurochirurgiche....	14
Figura 10: Intervento neurochirurgico di biopsia, simulazione	14
Figura 11: Sistema per la visualizzazione di Neuroimmagini	16
Figura 12: Processo di generazione della mappa di accesso	18
Figura 13: Pianificatore proposto da Navkar et al.	19
Figura 14: Scopo del progetto ROBOCAST.....	20
Figura 15: Modulo Fiducials.....	25
Figura 16: 3DSlicer, Architettura.....	27
Figura 17: Esempio di Scena e organizzazione in nodi MRML.....	27
Figura 18: Architettura SurgicalPlanning.....	29
Figura 19: Sistema di riferimento anatomico e dell'immagine.....	33
Figura 20: Modello di un immagine volumetrica.....	33
Figura 21: Proposizione in linguaggio xml.....	47
Figura 22: Form inserimento proposizioni.....	48
Figura 23: <i>PropositionCombo.xml</i>	49
Figura 24: Workflow, applicazione delle regole alle traiettorie.....	50
Figura 25: Workflow, regole e azioni associate.....	51
Figura 26: Architettura CLIPS.....	53
Figura 27: Workflow, inference engine	55
Figura 28: Vista 3D delle aree di ingresso e del target scelti dal neurochirurgo (1).....	60
Figura 29: Vista 3D delle aree di ingresso e del target scelti dal neurochirurgo (2).....	61
Figura 30: Modello 3D per la validazione dell'algoritmo di gestione delle regole.....	63
Figura 31: Form di inserimento di una regola	63
Figura 32: Distanza minima tra la sonda vaso sanguigno più vicino per le traiettorie scelte dal planner	64
Figura 33: Rappresentazione della distanza minima sonda-Vaso sanguigno per ogni traiettoria giudicata percorribile dal planner.....	64
Figura 34: Andamento della distanza della sonda dal vaso più vicino lungo l'intera traiettoria.....	65
Figura 35: Traiettoria ottima ed Entry Points.....	65

Figura 37: Vista 3D dell'area di ingresso e del target scelti dal neurochirurgo.....	67
Figura 38: Visualizzazione della prima traiettoria scartata dal pianificatore, e relativa GUI.....	68

INDICE DELLE TABELLE

Tabella 1: Valori di rischio delle lesioni.....	39
Tabella 2: Caratteristica immagine del protocollo di validazione ...	58
Tabella 3: Coordinate del target rispetto al sistema di riferimento di visualizzazione di 3DSlicer (RAS) (1).....	59
Tabella 4: Coordinate dei punti di ingresso rispetto al sistema di riferimento di visualizzazione di 3DSlicer (sistema di coordinate RAS), e raggio della corrispondente area di accesso (1).....	59
Tabella 5: Elenco delle aree anatomiche prese in considerazione per il corrente test di validazione e rispettivi valori di rischio associati.	60
Tabella 6: Coordinate del target rispetto al sistema di riferimento di visualizzazione di 3DSlicer (RAS) (2).....	61
Tabella 7: Coordinate dei punti di ingresso rispetto al sistema di riferimento di visualizzazione di 3DSlicer (sistema di coordinate RAS), e raggio della corrispondente area di accesso (2).....	61
Tabella 8: Coordinate del target rispetto al sistema di riferimento di visualizzazione di 3DSlicer (RAS) (3).....	62
Tabella 9: Coordinate dei punti di ingresso rispetto al sistema di riferimento di visualizzazione di 3DSlicer (sistema di coordinate RAS), e raggio della corrispondente area di accesso (3).....	62
Tabella 10: traiettorie ordinate secondo grado di rischio crescente, calcolato dal planner in funzione della sola distanza dai vasi. si riportano il valore di rischio associato, la lunghezza e l'area di ingresso (Entry Point) di riferimento per ogni traiettoria.	64
Tabella 11: Valori di rischio e numero progressivo di due traiettorie con distanza minima sonda-vaso inferiore al valore di soglia, in caso di pianificazione con soglia e senza soglia.	66
Tabella 12: Distanza sonda-vaso per le traiettorie considerate per la validazione funzionale.	67

LISTA DEGLI ACRONIMI

CAS	Computer Aided Surgery
CLIPS	C Language Integrated Production System
CT	Computed Tomography
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EP	Entry Point
FC	Funzione di Costo
FOV	Field Of View
FP	Fine Positioner
GP	Gross Positioner
GPS	Global Positioning System
GUI	Graphic User Interface
ITK	Insight Segmentation and Registration ToolKit
LPS	Left Posterior Superior
LUT	Look Up Table
MIN	Mini Invasive Neurosurgery
MIS	Mini Invasive Surgery
MRA	Magnetic Resonance Angiography
MRML	Medical Reality Modeling Language
MRI	Magnetic Resonance Imaging
RAS	Right Anterior Superior
ROBOCAST	ROBOt and sensor integration for Computer Assisted Surgery and Therapy
SBB	Stereotactic Brain Biopsy
SEEG	StereoElettroEncephaloGraphy
STB	Software Technology Branch
VTK	Visualization ToolKit
XML	eXstensible Markup Language

1 STATO DELL'ARTE

1.1 BIOPSIA CEREBRALE

Nonostante i notevoli progressi ottenuti in campo scientifico e tecnologico riguarda la diagnosi e il trattamento del cancro, il tumore al cervello è tutt'oggi una tra le prime dieci cause di morte. Si tratta di una patologia molto aggressiva e invalidante. Il 25,6% dei pazienti malati ha una aspettativa di vita che non supera i cinque anni. Il 60% dei tumori primari sono gliomi¹; essi presentano ancora un alto tasso di mortalità a causa della scarsa efficacia dei pochi trattamenti ad oggi disponibili. La resezione chirurgica di un'area tumorale viene effettuata durante interventi di craniotomia². Questa può risultare inapplicabile in alcuni casi: se la lesione è posta in una zona profonda del cervello o se interessa aree anatomico-funzionali sensibili, la cui resezione potrebbe portare a gravi deficit per il paziente, o ancora in particolari casi di metastasi (3). Le terapie attuabili in campo neuro-oncologico (come ad esempio la radioterapia, la radiochirurgia o la chemioterapia) sono specifiche per la tipologia di tumore trattato e le tecniche diagnostiche per immagini, sebbene permettano di riconoscere un tumore ad uno stadio prematuro della sua fase evolutiva, non sono sufficienti per scegliere la strategia di trattamento ottimale (3). E' quindi fondamentale eseguire un'indagine di tipo istologico per definire un corretto protocollo di cura e la biopsia è la tecnica definita *gold standard*. (1). Con il termine biopsia si definisce "La rimozione e l'indagine di tessuti, cellule o fluidi presenti nel corpo umano" (10). La procedura standard è la Biopsia Stereotassica (SBB, Stereotactic Brain Biopsy) (Figura 2), che può essere eseguita con tecnica *Frame Based* o *Frameless* (1.2.1). Si tratta di una procedura mini invasiva (1.2).

¹ I tumori della glia costituiscono da soli il 40% dei tumori a carico del Sistema Nervoso Centrale (SNC); in letteratura si è quindi soliti operare la distinzione tra tumori gliali e non gliali.

² Apertura chirurgica della scatola cranica, in genere praticata nel corso d'interventi diretti sul cervello o sulle meningi. (31)



FIGURA 1: SONDA PER BIOPSIA AL CERVELLO, NEURO CUT (29)

La sonda per biopsia è costituita da una canula esterna e da un mandrino interno (Figura 1). Ruotando il mandrino, una volta raggiunta la zona target (area della quale si vuole effettuare l'analisi istologica) si preleva il tessuto e il campione viene aspirato in una sacca. La procedura può essere eseguita sotto sedazione parziale del paziente o con anestesia totale. Il chirurgo incide la pelle del paziente e opera un foro attraverso la scatola cranica. Egli procederà in seguito all'apertura della dura madre e all'inserimento della sonda per biopsia attraverso una guida precedentemente posizionata sul foro.

Le sonde biottiche presentano solitamente *marcatori*³, rigidamente fissati allo strumento chirurgico, che permettono al neurochirurgo di seguire la sonda lungo il suo inserimento nel cervello del paziente grazie a dispositivi di navigazione intra-operatoria (non avendo egli una visione diretta della zona oggetto dell'intervento).

Generalmente si tratta di una procedura a basso rischio di lesioni neurologiche o di mortalità per il paziente. La bontà di un intervento di biopsia non si giudica solo dal conseguimento del prelievo del tessuto da analizzare senza complicanze post-operatorie; il successo dell'analisi istologica è altresì obiettivo dell'intervento. Il tasso di successo di questa tecnica raggiunge il 95% (tassi di lesioni neurologiche 3,2%, mortalità dello 0,6%) (3). Si tratta comunque di una procedura delicata che può causare danni e gravi deficit al paziente o, in casi estremi, anche la sua morte. Ecco perché un intervento di biopsia richiede un'attenta e accurata fase di pianificazione pre-operatoria dell'intervento e l'utilizzo di strumenti di navigazione intra-operatori (Figura 2).

Tra le più frequenti complicanze, a seguito di un intervento di biopsia, c'è sicuramente l'insorgere di emorragie, soprattutto a carico della zona target da cui si vuole prelevare tessuto (tasso di complicazioni da emorragia 1,5%, (3)). L'attraversamento del cervello da parte di una sonda, soprattutto se

³ Dispositivi di localizzazione, visibili da parte di un sistema di localizzazione ottico. Possono essere attivi (ad esempio emettitori a infrarossi) o passivi (riflettono luce Infrarossa)

ripetuto più volte, può portare a danni o deficit neurologici, nonché a lesioni a carico dei vasi incontrati lungo il percorso verso il target. Ecco perché, durante la pianificazione di un intervento di questo tipo, i principali criteri seguiti nel determinare la strategia ottima sono (in ordine di importanza):

- ✓ Attenzione a **non causare danni a livello dei vasi sanguigni** (caso pessimo, la resezione di un vaso) lungo tutta la traiettoria che verrà percorsa dalla sonda e si pone particolare attenzione alla scelta del target (dato che spesso i tumori sono fortemente vascolarizzati).
- ✓ Attenzione a **non attraversare aree anatomo-funzionali vitali o sensibili** (che, se danneggiate, portano a deficit fortemente disabilitanti per il paziente).
- ✓ Scelta di una **traiettoria breve**, in modo attraversare il meno possibile le strutture cerebrali.



FIGURA 2: SONDA IN POSIZIONE DURANTE UN INTERVENTO DI SBB (30)

1.2 CHIRURGIA MINI-INVASIVA

La medicina e la chirurgia si prefiggono da sempre come di un intervento la mini-invasività e l'apportare il minor trauma possibile, agendo però con la massima efficienza.

“*Primum non nocere*” [IPPOCRATE]

Con questa frase Ippocrate, già duemila anni fa, esprimeva il medesimo concetto. Un intervento medico-chirurgico che non si attiene a questa regola, può avere un effetto peggiore del decorso naturale della malattia stessa.

La chirurgia tradizionale non pone attenzione alle dimensioni dell'incisione; essa deve avere una dimensione sufficiente da permettere un'adeguata illuminazione delle strutture interne e consentire al chirurgo di poter agire sulle strutture operate. Più il target dell'intervento è profondo, più questo sarà scarsamente illuminato e, in generale, l'incisione dovrà essere maggiore per permetterne l'esposizione e l'accesso. Un'incisione ampia significa però un danno maggiore al paziente e un periodo di degenza prolungato, oltre che problemi di natura estetica dati dalla conseguente cicatrice.

Gli sviluppi nel campo della diagnostica per immagini, dell'elettronica e dell'ottica hanno permesso notevoli progressi portando allo sviluppo di tecniche di chirurgia mini-invasiva (MIS, *Minimally Invasive Surgery*) (11; 12). Questo però non significa che qualsiasi intervento effettuato attraverso una piccola incisione è definibile mini-invasivo; se il target dell'intervento non è raggiunto a pieno, pur con una piccola incisione, l'intervento sarà maxi-invasivo.

Il concetto di mini-invasività di un intervento non è riferito al solo tentativo di arrecare il minor trauma possibile nei pressi della zona target, bensì a un'attenzione generale rivolta a tutti i tessuti e le aree anatomiche coinvolte. L'efficacia dell'operazione rimane il primo obiettivo da perseguire e la mini-invasività viene giudicata partendo dal minimo impatto imputabile, dato l'obiettivo dell'intervento (12).

Riassumendo, gli scopi principali delle tecniche MIS sono:

- limitare i danni a tessuti e alle strutture anatomico-funzionali attraversate
- ridurre il dolore, il trauma e il rischio di possibili infezioni, riducendo il più possibile l'area di accesso dell'intervento
- una minore degenza in ospedale (il che riduce anche i costi da parte della struttura ospedaliera)

Un intervento chirurgico con una piccola area di ingresso comporta una ridotta visibilità diretta delle strutture su cui si sta intervenendo; è quindi

fondamentale introdurre appositi strumenti mini-invasivi (Figura 3), sistemi di pianificazione pre-operatoria (1.3) e di navigazione chirurgica (1.2.1) come supporto durante l'intervento per aumentare l'accuratezza dell'operato del chirurgo e avere quindi una maggiore sicurezza per il paziente.

Un altro fattore da considerare nel momento in cui si passa a tecniche MIS, è che lo stesso chirurgo necessita di un particolare training in quanto le conoscenze necessarie in MIS differiscono da quelle comunemente acquisite per la chirurgia tradizionale. Esse comprendono aspetti cognitivi, ergonomici, relazioni spaziali e tattili (13). Ad esempio una normale procedura chirurgica richiede l'integrazione di informazioni di diversa natura come ad esempio la percezione spaziale, velocità del movimento e la forza inferta. La chirurgia assistita tramite monitor richiede un'abilità aggiuntiva; il chirurgo deve integrare come informazione visiva quella proveniente da un'immagine bidimensionale, fornita da una videocamera, il cui angolo di vista è in continuo movimento. E' quindi facile perdere il contatto visivo con gli strumenti operatori. Gli strumenti mini-invasivi spesso hanno un ristretto campo di movimento in quanto ancorati a strutture fisse, solidali con il paziente. Questo può portare a problemi ergonomici e quindi a una posizione scomoda per il chirurgo e un conseguente affaticamento muscolare.



FIGURA 3: INTERVENTO DI LAPAROSCOPIA, E RELATIVI STRUMENTI MINI-INVASIVI.

1.2.1 NEUROCHIRURGIA MINI-INVASIVA NAVIGATA E ROBOTICA

Un ambito in cui le tecniche MIS hanno riscosso molto successo è proprio quello della neurochirurgia. Prima che ci fossero significativi sviluppi nel campo della diagnosi per immagini e della strumentazione chirurgica, gli interventi di neurochirurgia erano affetti da un alto tasso di mortalità e spesso erano causa di grossi deficit a danno del paziente (14). Il cervello presenta infatti una gran quantità di strutture sensibili; strutture nervose, vasi sanguigni, aree funzionali cruciali o addirittura vitali. L'esposizione del target operatorio, tale da renderlo visibile e manipolabile direttamente dal neurochirurgo, è difficoltosa se il target è localizzato in strutture cerebrali molto profonde. E' stato inoltre dimostrato (14) che l'esposizione delle strutture cerebrali per lungo tempo causa danni a livello corticale, ad esempio il fenomeno del *brain retraction*⁴, conduce a un aumento della pressione dei tessuti cerebrali con conseguente riduzione della perfusione degli stessi (15). Tutte queste caratteristiche hanno determinato l'importanza della MIN (*Minimally Invasive Neurosurgery*) e quindi a un intenso studio e sviluppo sia di strumenti chirurgici mini-invasivi, sia di tecniche di navigazione e pianificazione pre-operatoria. La svolta è avvenuta soprattutto grazie ai grossi passi avanti fatti negli ultimi due decenni in campo della diagnosi per immagini (pre- e intra-operatorie); essi hanno permesso una pianificazione degli interventi sempre più accurata, nonché la possibilità di eseguire interventi con sistemi di navigazione che supportano il neurochirurgo durante l'intero intervento. La navigazione intra-operatoria permette infatti di confrontare costantemente ciò che sta avvenendo in sala con quanto pianificato in fase pre-operatoria, garantendo un controllo costante sulla correttezza dell'operato.

⁴ Retrazione del cervello effettuata con spatole, per permettere il raggiungimento di zone profonde.

KEYHOLE NEUROSURGERY

Spesso quando ci si riferisce a un approccio MIN “*keyhole*”, si pensa a un tipo di neurochirurgia mini-invasiva finalizzata a ridurre al minimo l’area di accesso di un intervento. Lo scopo della neurochirurgia *keyhole* invece è quello di minimizzare il numero delle strutture cerebrali sane coinvolte nell’intervento (14). In questo modo una limitata craniotomia non è più il fine dell’applicazione ma ne diventa una diretta conseguenza. La zona d’accesso dovrà essere abbastanza piccola da minimizzare il trauma per il paziente ma allo stesso tempo abbastanza grande da permettere di eseguire correttamente l’intervento (raggiungimento del target).

Alla base di questa metodologia vi è il concetto che il campo di vista offerto da un’area di ingresso estesa può essere visto come l’insieme dei campi di vista offerti da molteplici piccole aree di accesso (Figura 4(B)). Durante la fase di pianificazione, il neurochirurgo dovrà quindi scegliere accuratamente quale tra le tante piccole aree di accesso offre il campo di lavoro migliore, data la posizione del target (Figura 4 (C)).

I vantaggi sono un minor danno alla dura madre, una minore esposizione delle strutture cerebrali e una ridotta *brain retraction*. Tutti questi fattori abbassano la probabilità di complicazioni come ad esempio il sanguinamento, il deterioramento cerebrale o possibili infezioni (14).

Siccome l’area di accesso e il campo di lavoro sono molto ristretti, non è possibile cambiare strategia di intervento durante l’operazione. Questo significa che la fase di pianificazione preoperatoria è fondamentale e dovrà essere la più accurata possibile in accordo con l’esatta anatomia del paziente in esame. Inoltre, non avendo un feed-back visivo di quanto avviene in sala operatoria, è fondamentale disporre di sistemi di navigazione chirurgici che monitorino la situazione e la confrontino con quanto pianificato in precedenza.

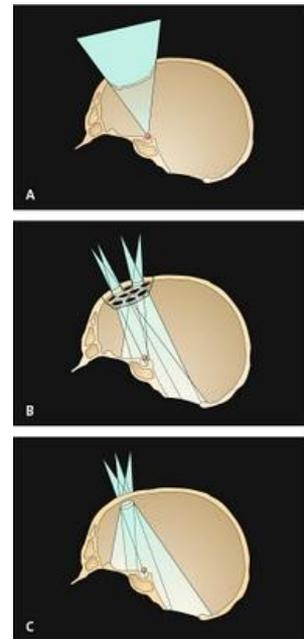


FIGURA 4:

(A) CLASSICA CRANIOTOMIA CON AMPIA AREA DI ACCESSO ALLA LESIONE. IL CAMPO DI ESPOSIZIONE DELLA LESIONE DECRESCE PIÙ LA LESIONE SI TROVA IN PROFONDITÀ.

(B) UNA CRANIOTOMIA CLASSICA PUÒ ESSERE VISTA COME UN COMBINAZIONE DI PIÙ APPROCCI KEYHOLE.

(C) LA SCELTA CORRETTA DELL’AREA DI ACCESSO PERMETTE UN BUON CAMPO DI VISTA DEL TARGET, NONOSTANTE LA LIMITATA APERTURA. (14)

COMPUTER AIDED SURGERY (CAS)

Con il termine CAS si indica un sistema complesso progettato per assistere il medico durante tutta la procedura chirurgica, grazie a una stretta collaborazione tra chirurgo, computer e macchine. I sistemi CAS permettono di superare alcuni limiti della tradizionale chirurgia, estendono le capacità del chirurgo sia in fase di pianificazione pre-operatoria, sia nella fase intra-operatoria, garantendo un'esecuzione dell'intervento più accurata e meno invasiva. Queste caratteristiche fanno dei sistemi CAS la base per ogni procedura MIN.

Le tecniche CAS comprendono la fase di pianificazione preoperatoria, la registrazione tra piano pre- e intra-operatorio, la combinazione dell'utilizzo di dispositivi controllati manualmente con sistemi robotici, e una fase di verifica e *follow-up* post-operatorio (16) (Figura 5).

Essi puntano a:

- ✓ Riuscire a gestire condizioni altrimenti non trattabili
- ✓ Ridurre il trauma al paziente e l'incidenza nel commettere errori
- ✓ Ridurre i tempi di operazione

Nei paragrafi a seguire sono descritte nel dettaglio tutte le fasi costituenti una procedura di CAS.

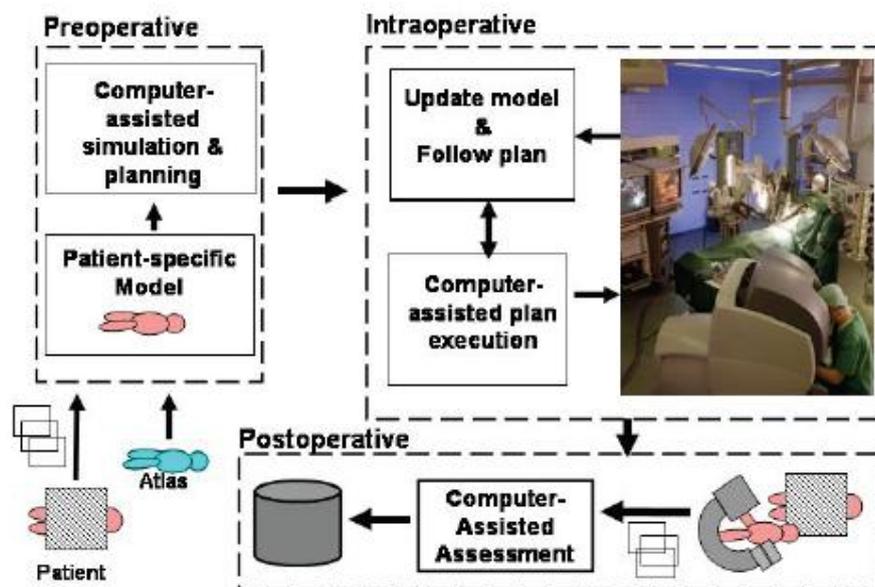


FIGURA 5: SCHEMA DI UN SISTEMA CAS (32)

APPROCCIO STEREOTASSICO

Già nei primi anni del 1900 si può osservare la nascita di strumenti per la localizzazione delle strutture cerebrali rispetto a un sistema di riferimento noto. La definizione di un sistema di riferimento solidale al paziente, e quindi solidale a tutte le strutture anatomiche cerebrali è un approccio di tipo stereotassico (dal greco “disporre nello spazio”).

L’**approccio stereotassico** è una tecnica molto usata in neurochirurgia tutt’oggi per la registrazione: se si utilizza un casco stereotassico, l’approccio sarà di tipo *Frame-based*, se non si utilizza un dispositivo fisico solidale al paziente l’approccio sarà di tipo *Frame-less*.

Nella tecnica *Frame-based* (concepita e sviluppata presso il *Centre Hospitalier Sainte Anne* di Parigi nel 1947 (17)), si utilizza un casco fissato al cranio del paziente prima dell’acquisizione delle immagini pre-operatorie che viene mantenuto nella stessa posizione anche durante l’intervento; la sua visibilità nel set di immagini preoperatorie è garantita dalla presenza di marcatori radio-opachi sul casco. Il casco costituisce un sistema di localizzazione solidale al paziente, al quale riferire qualsiasi struttura anatomica o lesionale all’interno del volume cerebrale (sistema di riferimento *Talairach Ac-Pc* (18)). Il casco inoltre fa da riferimento per la strumentazione della sala operatoria (19) ed offre una funzione di supporto e guida per strumenti chirurgici, che vengono così posizionati correttamente e stabilmente rispetto al cranio del paziente per il raggiungimento del target, evitando imprecisioni date dal tremore dell’operatore (Figura 6).

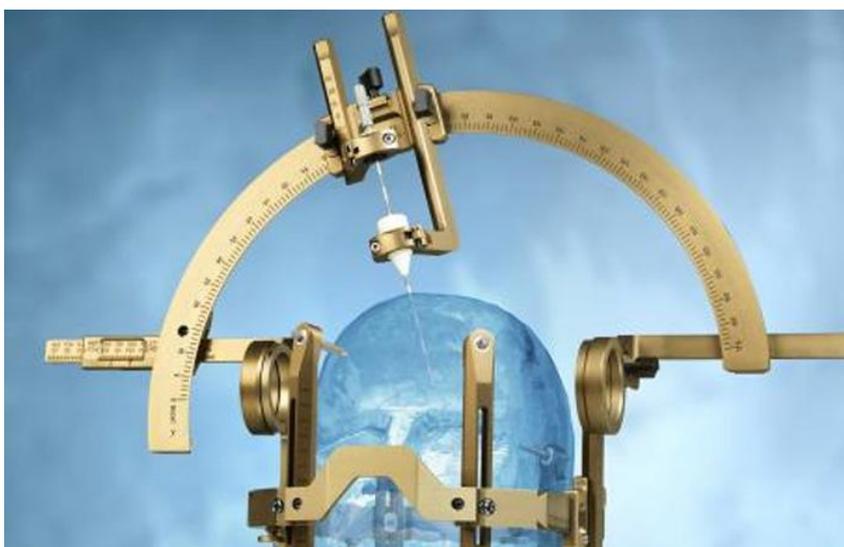


FIGURA 6: LEKSELL STEREOTACTIC SYSTEM® , ESEMPIO DI CASCO STEREOTASSICO. (34)

La modalità *Frame-less* è uno sviluppo successivo della chirurgia stereotassica. Essa non richiede l’impiego di un dispositivo solidale al paziente al quale riferire le strutture cerebrali; esso sfrutta per eseguire il

mapping, l'apposizione di marcatori radio-opachi come punti cospicui sulla superficie del paziente (Figura 7) e la loro localizzazione successiva in sala operatoria con un *tracker* (19). E' una metodologia sicuramente meno accurata della *Frame-based* ma risulta meno invasiva per il paziente e offre un ingombro minore in sala operatoria.



FIGURA 7: REGISTRAZIONE DI IMMAGINI CT CON TECNICA FRAME-LESS ATTRAVERSO L'USO DI MARKERS ADESIVI USATI COME PUNTI FIDUCIALI, ATTACCATI ALLO SCALPO DEL PAZIENTE. (35)

SISTEMI DI NAVIGAZIONE NEUROCHIRURGICA

La navigazione intra-operatoria è uno dei punti cardine delle applicazioni MIN e, più in generale, MIS. L'idea alla base della navigazione chirurgica è quella di riportare su un monitor (realtà virtuale) in tempo reale, ciò che sta avvenendo in sala operatoria, visualizzando l'azione degli strumenti chirurgici. Si opera acquisendo immagini in sala e confrontandole in real-time con quelle pre-operatorie, avendo un *feedback* continuo di quanto sta avvenendo rispetto a quanto pianificato (Figura 8). Il concetto alla base è simile al sistema di navigazione tramite GPS, che visualizza costantemente la posizione dell'auto rispetto a una mappa stradale (20). E' quindi necessario un modello del distretto oggetto dell'intervento, ottenuto in fase pre-operatoria acquisendo un set di immagini del paziente (TAC, MRI, MRA...). Una pianificazione preoperatoria accurata non è efficace ai fini dell'intervento se non è possibile trasferire le informazioni preoperatorie in un sistema di riferimento intra-operatorio; è quanto fa l'operazione di registrazione. Le immagini pre-operatorie adottano un sistema di coordinate interno allo scanner di acquisizione delle immagini, ed è necessario mappare in uno spazio fisico quanto acquisito. Mappare i punti da un'immagine volumetrica a un'altra oppure a uno spazio fisico, significa registrare i due mondi tra loro. La registrazione permette quindi di avere un'esatta corrispondenza tra i punti nei due diversi sistemi di riferimento, fornendo uno strumento di navigazione chirurgica preciso e accurato.



FIGURA 8: POLESTAR® , SISTEMA DI NAVIGAZIONE NEUROCHIRURGICO, BASATO SU IMMAGINI DI RISONANZA MAGNETICA. NELL'IMMAGINE È POSSIBILE VEDERE IL SISTEMA DI ACQUISIZIONE DI IMMAGINI MRI INTRA-OPERATORIO, IL SISTEMA DI LOCALIZZAZIONE OTTICO E IL SISTEMA DI VISUALIZZAZIONE . (33)

Durante un intervento neurochirurgico è inoltre fondamentale che il medico abbia una precisa percezione delle relazioni anatomiche complesse tra le varie strutture, a livello tridimensionale.

La navigazione neurochirurgica, affinché sia efficace e affidabile, deve assolvere a tre requisiti fondamentali:

- ✓ Un dataset di immagini ad alta risoluzione su cui basare lo studio della neuro-anatomia del paziente
- ✓ La possibilità di effettuare misure precise ed accurate delle strutture cerebrali, potendo così ottenere modelli 3D anatomici
- ✓ Definire un sistema di coordinate rispetto al quale localizzare le varie aree anatomiche e gli strumenti neurochirurgici. Le coordinate di uno specifico target possono così essere trasferite in un opportuno sistema di riferimento stereotassico.

NEUROCHIRURGIA ROBOTICA

Un importante sviluppo nel campo della chirurgia assistita (CAS) consiste nell'introduzione di sistemi robotici in ambito chirurgico. I robot⁵ sono in grado di svolgere la stessa funzione di *feedback* data dai sistemi di navigazione chirurgica grazie a sensori di posizione posti sull'end-effector, e offrono inoltre una movimentazione attiva e controllata degli stessi strumenti chirurgici. Le caratteristiche di elevata accuratezza, ripetibilità e resistenza all'affaticamento fanno dei robot dei perfetti candidati come assistenti in chirurgia MIN (21; 22) e gli sviluppi tecnologici potrebbero portare alcune applicazioni (come ad esempio la laparoscopia (22)) alla sostituzione del chirurgo da parte del robot. Essi sono in grado di operare da remoto, eseguono un movimento stazionario, non sono affetti da tremore e offrono un accurato controllo della forza esercitata sulle strutture su cui si interviene (21; 22). La letteratura mostra come l'uso dei robot si stia diffondendo in ambito chirurgico solo negli ultimi anni (22; 21). Le principali cause della loro lenta diffusione in sala operatoria sono un ridotto *feedback* sensoriale al neurochirurgo durante l'intervento, la perdita di una visione 3D della scena, gli alti costi e una difficile compatibilità con gli strumenti chirurgici standard (21).

Attualmente, grazie ad esempio all'introduzione di dispositivi che offrono un feedback aptico⁶ e visivo, i robot vengono utilizzati in ambito chirurgico in modo più diffuso (22); non sostituiscono l'operatore ma ne ampliano e migliorano le capacità.

Una possibile classificazione (22) dei robot in chirurgia li suddivide in:

- ✓ Robot passivi: si tratta di dispositivi movimentati da un operatore. Essi possono anche fare da *holder*⁷, aumentando la destrezza del chirurgo.
- ✓ Autonomia parziale: stabilizzatori meccanici che riducono le derive di movimento e il tremore dell'operatore. Il movimento è quindi in cooperazione con il chirurgo.
- ✓ Autonomia completa: dispositivi che realizzano un piano operatorio (o parte di esso) senza l'intervento umano. Esempi di robot con completa autonomia sono il NeuroMate (21) (Figura 9) e il Pathfinder (Figura 10), per biopsie neurochirurgiche oppure il CyberKnife (22) usato per irradiare svariate tipologie di tumori

⁵ Un Robot è un dispositivo meccanico riprogrammabile e controllato da un computer, dotato di sensori e attuatori. (22)

⁶ Un Feedback aptico dà la possibilità di avere una percezione sensoriale della resistenza incontrata da un sistema robotico entrando in contatto con un data struttura.

⁷ Dispositivo che permette di mantenere in posizione strumenti chirurgici, aumentando l'accuratezza dell'intervento e riducendo la fatica muscolare del chirurgo.



FIGURA 9: NEUROMATE (RENISHAW) È UN DISPOSITIVO ROBOTICO PER PROCEDURE NEUROCHIRURGICHE. (36)



FIGURA 10: PATHFINDER (ARMSTRONG). NELL'IMMAGINE È POSSIBILE VEDERE IL PATHFINDER USATO NEL PROGETTO ROBICAST, IN AZIONE. (SIMULAZIONE DI UN INTERVENTO NEUROCHIRURGICO DI BIOPSIA)

1.3 PIANIFICAZIONE PREOPERATORIA NEUROCHIRURGICA

Un'accurata pianificazione preoperatoria e localizzazione intraoperatoria, sono attualmente i due cardini della neurochirurgia. Questo poiché i principali problemi con cui ci si scontra durante un intervento neurochirurgico sono la difficoltà nel determinare l'esatta posizione di lesioni profonde oltre che la presenza di numerose aree sensibili nel cervello. Nella neurochirurgia tradizionale non si ha una visione completa delle strutture su cui si sta intervenendo e il neurochirurgo non può attuare una strategia di operazione a minor rischio per il paziente, basata unicamente sulla scena operatoria che gli si presenta. Gli sviluppi nel campo dell'*imaging* hanno poi permesso di affinare le tecniche di pianificazione preoperatoria dell'intervento, consentendo una sempre più accurata localizzazione delle strutture su cui intervenire e riuscendo a determinare anche relazioni topografiche tra il target e le strutture anatomiche cerebrali. L'avvento poi di tecniche MIS, ha rafforzato il ruolo centrale della pianificazione preoperatoria in campo neurochirurgico.

Fino a pochi anni fa l'unico vero metodo disponibile per supportare il chirurgo in questo tipo di interventi consisteva nella tradizionale chirurgia stereotassica (1.2.1); le immagini ottenute in fase preoperatoria dovevano essere acquisite con un sistema di riferimento rigido solidale con il cranio del paziente. Durante l'intervento questo frame offriva poi la possibilità di fare da guida per sonde o altri strumenti mini-invasivi, che dovevano raggiungere una posizione stabilita in fase preoperatoria.

Attualmente, la possibilità di ottenere immagini e informazioni in fase intraoperatoria permette di acquisire immagini preoperatorie senza l'uso di frame e di poter registrare la scena operatoria con il *dataset* preoperatorio, in modo da guidare il chirurgo durante tutto l'intervento permettendogli di avere un feedback tra quanto sta avvenendo e quanto pianificato.

1.3.1 PIANIFICAZIONE PREOPERATORIA MANUALE

Le tradizionali tecniche di pianificazione neurochirurgica manuali sfruttano immagini diagnostiche di diversa natura (CT, MRI, MRA, f-MRI, DTI) per definire una strategia chirurgica ottima sulla base delle informazioni anatomo/funzionali ottenute. I classici sistemi di visualizzazione di immagini offrono la possibilità di analizzare sezioni (immagini 2D) di volumi acquisiti. Il neurochirurgo deve quindi compiere uno sforzo notevole per ricostruire mentalmente le strutture 3D partendo dalle immagini 2D, verificando slice per slice se la traiettoria definita attraversa o meno zone sensibili. Nel campo della pianificazione preoperatoria una grossa parte degli studi effettuati riguarda lo sviluppo di metodi computazionali per permettere l'integrazione di informazioni provenienti da immagini di diversa natura e generare modelli grafici 3D che possano facilitare i processi decisionali del neurochirurgo in fase di pianificazione (5).

Molti studi hanno dimostrato l'importanza dell'uso di atlanti anatomici, oltre alle classiche immagine diagnostiche, per migliorare il riconoscimento dei vari distretti, richiedendo quindi una fedele classificazione dei tessuti cerebrali (23). Questo è il caso ad esempio di pianificatori quali il *NeuroPlanner* (7), il *Brain Bench* (6) e il *Brain Deep Tracer* (24).

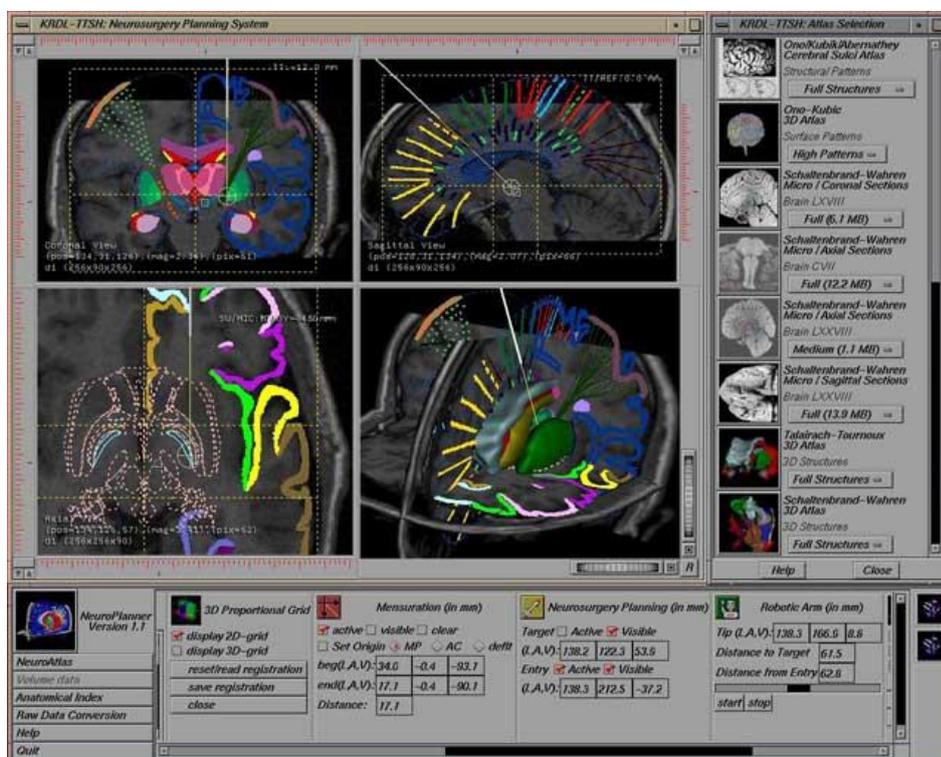


FIGURA 11: NEUROPLANNER (A*STAR), SISTEMA PER LA VISUALIZZAZIONE DI NEUROIMMAGINI BASATO SU ATLANTI ANATOMICI DEL CERVELLO. (37)

Il *Neuroplanner* (Figura 11) è un pianificatore multi-funzione basato su atlante anatomico; esso permette il training, assiste durante procedure intra-operatorie ed esegue un'analisi post-operatoria dei dati, offrendo una serie di funzioni (come ad esempio la possibilità di simulare l'inserimento di microelettrodi nel cervello, registrazione interattiva delle immagini del paziente con un atlante anatomico oppure la possibilità di scegliere il target dell'intervento basandosi su un atlante anatomico) e dispositivi di simulazione.

Il *Brain Bench* ed il *Brain Deep Tracer* permettono di simulare l'intervento chirurgico grazie ad avanzate tecniche di visualizzazione grafica 3D (basate sull'uso di atlanti anatomici 3D). Questi software richiedono però la selezione manuale, da parte del neurochirurgo, dei punti di ingresso e del target, che ne determinano la traiettoria. E' compito del chirurgo stesso la verifica attraverso le immagini dell'attraversamento di strutture critiche da parte della traiettoria. Si tratta quindi di procedure molto lunghe, che richiedono grande attenzione da parte del neurochirurgo e che non gli offrono alcun tipo di aiuto o informazione aggiuntiva oltre alla semplice visualizzazione.

1.3.2 PIANIFICAZIONE PREOPERATORIA AUTOMATICA

I pianificatori automatici, a differenza di quelli manuali, hanno come obiettivo quello di supportare attivamente il neurochirurgo nella scelta della strategia operativa da intraprendere. Compito degli sviluppatori è quello di individuare dei criteri sulla base dei quali effettuare una scelta e giudicare la bontà di una traiettoria, attraverso opportuni algoritmi di ricerca.

Un esempio di software sviluppato in questa direzione è il *NeuroPath planner* (8). Si tratta di un pianificatore neurochirurgico per MIS che compie una ricerca automatica del percorso ottimo, considerando la presenza di tessuti sensibili e vasi sanguigni. L'algoritmo effettua la sua ricerca sulla base di valori di importanza dati ai tessuti molli presenti in un database (attraverso l'uso di immagini anatomiche e sfruttando l'esperienza dei neurochirurghi). Come ulteriore criterio, il pianificatore considera la necessità di far passare le traiettorie ad una distanza giudicata sicura rispetto ai vasi sanguigni. Viene quindi generata una *distance map* dei vasi, usata come supporto per la ricerca della traiettoria ottima. L'algoritmo implementa quindi una funzione di costo, i cui fattori di rischio sono i valori di importanza dati alle diverse aree anatomiche e la distanza dai vasi sanguigni.

Esistono poi pianificatori che associano un valore di rischio ad ogni traiettoria percorribile, dato target e area di ingresso, associando tale valore ad ogni possibile punto ingresso sulla superficie della testa del paziente (Figura 12, Figura 13); è il caso di Vaillant et al. (9) e di Navkar et al. (25).

Il primo pianificatore sfrutta anch'esso l'informazione proveniente da un atlante anatomico opportunamente registrato con la MRI del paziente, e note le coordinate del target, proietta sul punto di ingresso il valore di costo associato alla traiettoria considerata. Il valore di costo viene determinato valutando tutte le regioni anatomiche attraversate dalla traiettoria. La funzione di costo implementata da questo pianificatore è di tipo non lineare (è presente un termine di penalità per le traiettorie nel caso queste attraversino delle regioni particolarmente sensibili).

Il secondo software presenta invece una funzione di costo lineare e indica come punti di accesso non utilizzabili tutti quegli ingressi che, per raggiungere il target, attraversano vasi sanguigni o aree anatomiche indicate

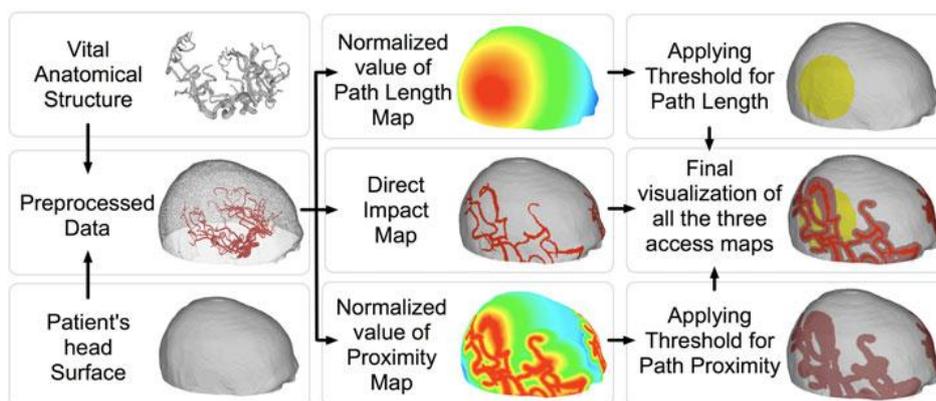


FIGURA 12: PROCESSO DI GENERAZIONE DELLA MAPPA DI ACCESSO (NAV KAR ET AL) (25)

come da evitare. Lo scopo è quindi quello di minimizzare il trauma potenziale per il paziente.

Tutti i pianificatori visti fino ad ora basano la scelta della traiettoria ottima su informazioni estraibili dalle immagini diagnostiche, senza utilizzare criteri aggiuntivi di altra natura. Bourbakis et al. (4) ha invece proposto un metodo che cerca di mimare il processo decisionale umano al problema della scelta del miglior punto di ingresso per un intervento neurochirurgico. Per far ciò è però richiesto l'inserimento di appropriati parametri da applicare poi al processo di selezione.

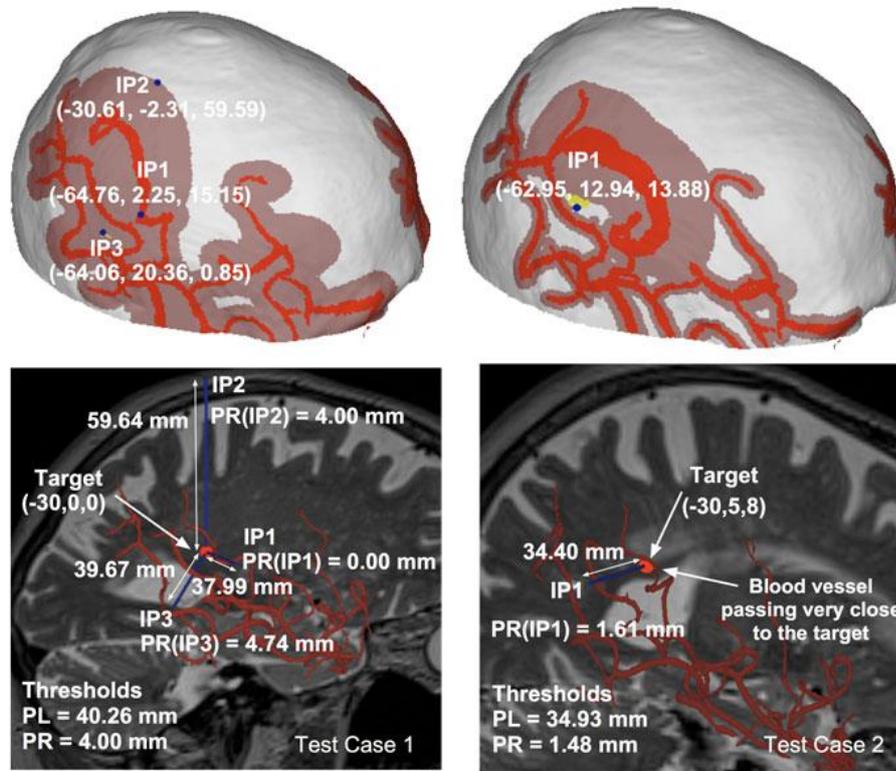


FIGURA 13 PIANIFICATORE PROPOSTO DA NAVKAR ET AL. NELLA FIGURA È POSSIBILE VEDERE LA PIANIFICAZIONE FATTA IN DUE CASI DIVERSI (DUE DIVERSE POSIZIONI DEL TARGET). NELLA PARTE SUPERIORE DELLA FIGURA SI VEDE IL MODELLO 3D DELLA TESTA DEL PAZIENTE CON UNA MAPPA DI ACCESSO E DEI PUNTI DI INGRESSO SELEZIONATI. LE FIGURE SOTTOSTANTI MOSTRANO LA MORFOLOGIA DELLA ZONA TARGET, OTTENUTA CON MRI. (25)

1.4 PROGETTO ROBOCAST

ROBOCAST (FP7 ICT 215190) è l'acronimo di *ROBOt and sensors integration for Computer Assisted Surgery and Therapy*, un progetto di ricerca finanziato dalla Comunità Europea e coordinato dal Dipartimento di Bioingegneria del Politecnico di Milano, conclusosi nel Dicembre 2010. Lo scopo di questo progetto è quello di sviluppare un sistema di neurochirurgia assistita *keyhole* che permetta di eseguire interventi al cervello in modo mini-invasivo e con alta efficienza, supportando il chirurgo dalla fase di pianificazione pre-operatoria dell'intervento (scopo di questo lavoro, 1.5), fino ad arrivare alla sua esecuzione intra-operatoria. Il sistema è costituito da una parte meccatronica e una parte intelligente. La parte meccatronica è composta da un sistema multi-robot in catena (un gross positioner, GP, e un fine positioner, FP), e un sistema aptico per l'inserimento nel cervello di strumenti chirurgici tramite un attuatore lineare. La parte intelligente comprende invece un'interfaccia computer-operatore, un pianificatore preoperatorio automatico intelligente (per la pianificazione di traiettorie) e un sistema di controllo ad alto livello (Figura 14). Nel complesso il sistema opera cercando di massimizzare l'accuratezza del sistema robotico e la

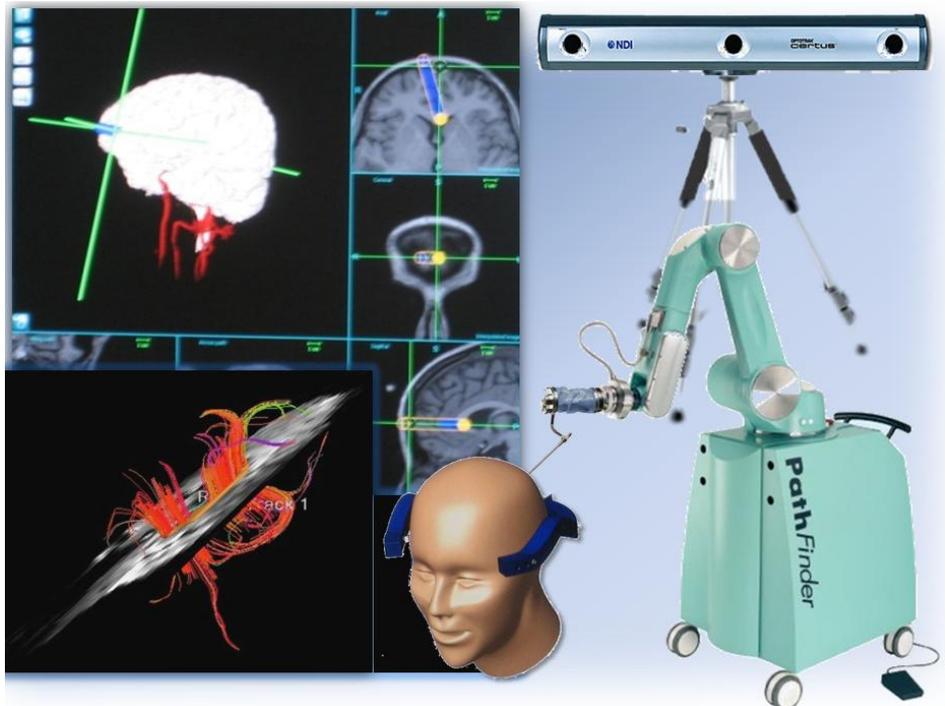


FIGURA 14: L'IMMAGINE RIASSUME LO SCOPO ALLA BASE DEL PROGETTO ROBOCAST, CON I SUOI PRINCIPALI COMPONENTI. SULLA SINISTRA VI È RAPPRESENTATO IL SISTEMA DI PIANIFICAZIONE PREO-PERATORIA E DI VISUALIZZAZIONE DELLE IMMAGINI. A DESTRA VI È IL SISTEMA ROBOTICO COSTITUITO DA PATHFINDER E MARS, IL CERTUS (SISTEMA DI LOCALIZZAZIONE OTTICO) E UN MODELLO DELLA TESTA DEL PAZIENTE SU CUI IL SISTEMA ROBOTICO STA AGENDO.

sicurezza del paziente. Il sistema è inoltre in grado di fronteggiare eventi inattesi decidendo autonomamente se procedere nell'esecuzione di un task o se terminare l'operazione.

Per quanto riguarda il pianificatore, l'obiettivo è quello di sviluppare un software automatico per la pianificazione preoperatoria di interventi neurochirurgici che, rispetto ai pianificatori automatici citati precedentemente (1.3.2), includa nel dataset immagini di fMRI e DTI delle fibre, per determinare la traiettoria ottimale avendo a disposizione un quadro più completo delle strutture critiche. La scelta del percorso ottimale da parte di un neurochirurgo non si basa però semplicemente su informazioni estraibili dall'analisi di immagini diagnostiche; esso opera anche sulla base di criteri e informazioni dati dall'esperienza del chirurgo stesso. Il progetto ROBOCAST si pone quindi l'obiettivo di sviluppare un sistema esperto, in grado di codificare la conoscenza del neurochirurgo e renderla comprensibile al sistema di pianificazione in modo che questo simuli il processo decisionale umano, integrando conoscenze mediche ai fini della pianificazione. Una volta che il medico avrà scelto la strategia d'intervento, vagliando le alternative possibili presentate dal software, il sistema dovrà essere in grado di fornire le informazioni utili al robot, per l'esecuzione dell'intervento. Nello specifico, le coordinate del punto d'accesso della sonda chirurgica e le coordinate del target, il tutto in un sistema di riferimento noto al robot.

1.5 SCOPO DEL LAVORO

Lo scopo del lavoro consiste nello studio, sviluppo e validazione di un software di pianificazione pre-operatoria automatico ed esperto, per applicazioni mini-invasive di biopsie intracraniche. Esso dovrà integrare informazioni di diversa natura; immagini diagnostiche, atlante anatomico e esperienza stessa del medico sulla base della quale determinare la traiettoria a minor rischio per il paziente; quella che provoca il minor danno possibile alle strutture cerebrali. Essa dovrà evitare l'attraversamento di vasi sanguigni, evitare aree anatomico-funzionali cruciali per la sopravvivenza del paziente (vitali oppure ad alto gradi di handicap se danneggiate), e cercare di attraversare il meno possibile le strutture cerebrali incontrate.

Il pianificatore deve essere in grado di interfacciarsi con il neurochirurgo, in modo da tradurre la conoscenza del medico, espressa in linguaggio naturale, con una codifica comprensibile al software. Esso dovrà essere di supporto nella decisione della strategia ottimale, simulando il processo decisionale umano, e cercando di risolvere problemi che altrimenti richiederebbero un'analisi approfondita da parte del neurochirurgo.

2 MATERIALI E METODI

2.1 MATERIALI

2.1.1 RACCOLTA DELLE IMMAGINI E DATI IN INGRESSO

La procedura di pianificazione pre-operatoria per un intervento neurochirurgico richiede per il calcolo delle possibili traiettorie percorribili la localizzazione, in un sistema di riferimento noto, delle coordinate del target e del punto di accesso, verificando quali aree anatomiche e strutture cerebrali vengono attraversate lungo il percorso considerato. Per fare questo è necessario disporre di un set di immagini multimodali del paziente, opportunamente registrati tra loro, in modo da massimizzare le informazioni disponibili ai fini della pianificazione. Slicer3D (2.1.2), una piattaforma software open source per la visualizzazione e l'analisi delle immagini (all'interno del quale è stato integrato il pianificatore), organizza le immagini e i dati relativi a un unico paziente raccogliendole in un'unica *scena* (2.1.2).

Il pianificatore richiede come dati in ingresso, necessari ai fini della pianificazione:

- ✓ Una **mappa anatomica**, ottenuta registrando opportunamente un atlante anatomico con le immagini del paziente. Ciò permette di ottenere un volume parcellizzato delle strutture anatomiche del paziente considerato (valore del voxel riconducibile, tramite Look Up Table, LUT, (2.2.4) all'area anatomica contenuta dallo stesso).
- ✓ Una **mappa vascolare**, estratta automaticamente dall'immagine MRA, che deve essere convertita in una **mappa delle distanze dai vasi** (2.2.2).
- ✓ Volume delle **aree di accesso** sulla superficie della testa del paziente. Questo volume è ricavato partendo dall'immagine MRI pesata in T1, sfruttando due moduli integrati nel software 3DSlicer, sviluppati entrambi nell'ambito del progetto ROBOCAST. Il *primo modulo* si occupa di estrarre la superficie della testa, a partire da una immagine volumetrica MRI pesata in T1. Il *secondo modulo* integra un'informazione clinica aggiuntiva data dal neurochirurgo. Esso restringe il campo di ricerca del punto di accesso della sonda,

dando la possibilità al medico di indicare da una a tre possibili aree di ingresso. Sfrutta l'MRI pesata in T1 e il modello della superficie della testa del paziente (generato con il modulo precedente). Su quest'ultimo il neurochirurgo indica fino a tre punti fiduciali (centro dell'area che si vuole selezionare) e un raggio in millimetri. Il modulo estrarrà l'area di accesso sulla superficie della testa del paziente facendo l'intersezione tra la superficie stessa e una sfera centrata nel punto fiduciario e con raggio il valore indicato dal medico. Il volume in uscita sarà di tipo binario, con caratteristiche pari al volume MRI pesato in T1 (in termini di campo di vista⁸) e con valore dei voxel pari a '1' se appartenenti all'area di ingresso e '0' se non appartenenti.

- ✓ **Target**, selezionato dal neurochirurgo come punto fiduciario (sfruttando un modulo interno a 3DSlicer: modulo *Fiducials*⁹) (Figura 15).

E' inoltre possibile inserire informazioni aggiuntive, opzionali, se si dispone dei seguenti volumi:

- ✓ **Mappa delle fibre**, estratta dal volume DTI, espressa come volume parcellizzato. Il valore di ogni voxel rappresenta (in modulo) la distanza tra il centro del voxel e la fibra più vicina. (2.2.2)
- ✓ **Mappe funzionali**, estratte dal volume fMRI del paziente, ed espresse come volumi binari, con valore '1' per i voxel appartenenti all'area funzionale e '0' per i voxel non appartenenti.
- ✓ **Volume di NO-GO area**. E' possibile indicare delle aree attraverso le quali è vietato il passaggio della traiettoria. Il volume può essere creato attraverso un modulo interno a 3DSlicer (modulo *Editor*¹⁰), segmentando l'area interessata e creando un volume binario con valore '1' per i voxel appartenenti all'area segmentata e '0' per i non appartenenti.
- ✓ **Volume di Cross area**. Dualmente al volume di NO-GO, è possibile creare un volume dove si vogliono indicare delle aree per

⁸ Field Of View (FOV)

⁹ Pagina Web di riferimento per il modulo Fiducials:

<http://www.slicer.org/slicerWiki/index.php/Modules:Fiducials-Documentation-3.6>

¹⁰ Pagina Web di riferimento per il modulo Editor:

<http://www.slicer.org/slicerWiki/index.php/Modules:Editor-Documentation>

le quali si vuole forzare il passaggio della sonda. Solitamente si tratta di traiettorie già percorse in precedenza o aree di cui si è già persa la funzionalità.

- ✓ **Volume delle Lesioni.** E' possibile indicare delle zone lesionate a 3 valori differenti di rischio di attraversamento (alto – medio – basso) (2.2.2) codificati con un opportuno valore all'interno del voxel. Questo volume è anch'esso ottenibile con il modulo *Editor*.

Il formato delle immagini richiesto dal pianificatore è NRRD, tutti i volumi appartenenti a una stessa scena devono essere omogenei; stessa risoluzione e stesso FOV.

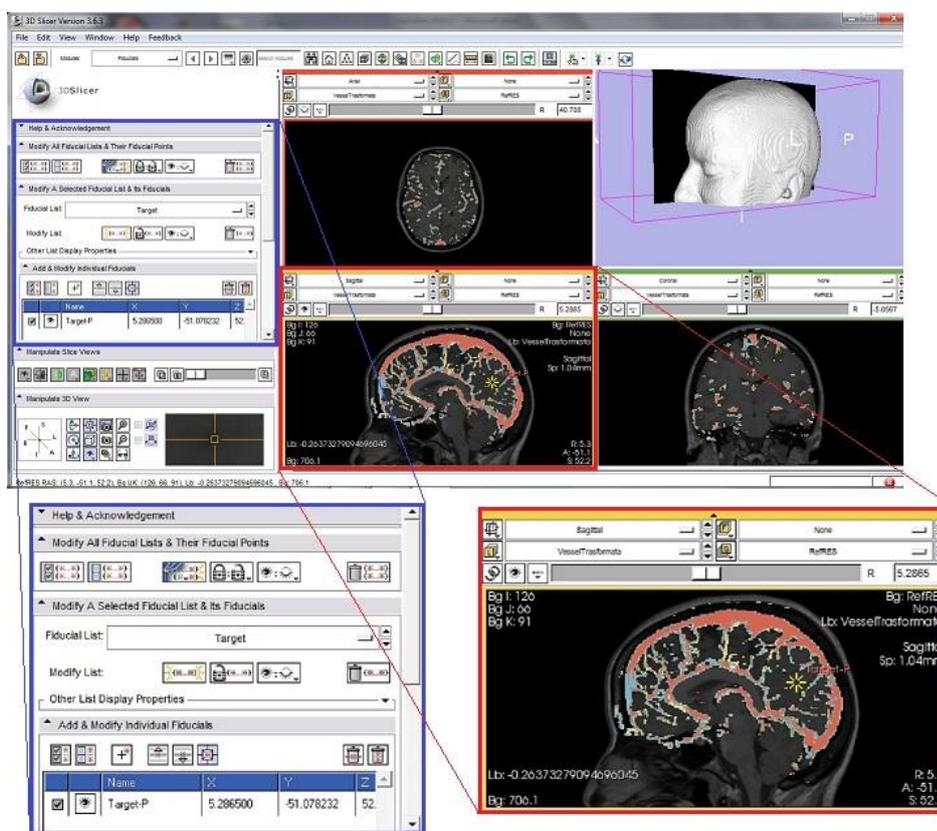


FIGURA 15: MODULO FIDUCIALS. COME È POSSIBILE VEDERE DALLA FIGURA, IL TARGET PUÒ ESSERE SELEZIONATO BASANDOSI SULLE VISTE 2D. NEL CASO IN QUESTIONE IL TARGET È STATO SELEZIONATO USANDO COME SUPPORTO L'IMMAGINE MRI PESATA IN T1 E LA MAPPA DI DISTANZE DEI VASI.

2.1.2 SOFTWARE DESIGN

3DSLICER: ARCHITETTURA E LIBRERIE

Il *SurgicalPlanning* è stato concepito e sviluppato come un modulo interattivo di 3DSlicer¹¹ (versione 3.6.1), una piattaforma software open source per la visualizzazione e l'analisi delle immagini rivolta sia a ricercatori in campo clinico, sia a sviluppatori di software. Essa infatti si presta ad eventuali estensioni e integrazione di moduli esterni da parte di sviluppatori che vogliono utilizzarla come base per il loro lavoro; il nuovo modulo può accedere a tutte le componenti del software in quanto parte integrante del sistema.

3DSlicer viene usato in molte applicazioni medicali come ad esempio nello studio dell'autismo, della sclerosi multipla, in radioterapia oppure in applicazioni neurochirurgiche. Questa piattaforma infatti dispone di molte funzionalità quali ad esempio moduli per la segmentazione (manuale o automatica), registrazione e visualizzazione 3D di dati e algoritmi avanzati per l'analisi delle immagini (ad esempio il calcolo del tensore di diffusione).

Il software è stato scritto per la maggior parte in linguaggio C++ e comprende una serie di librerie che gli conferiscono grande versatilità; 3DSlicer è compilabile in modo tale da poter essere utilizzato su molteplici piattaforme (Windows, Linux e OSX). Esso supporta tutti i principali formati di immagini usati in campo biomedicale (tra cui Dicom, NIfTI, VTK, JPEG, NRRD).

La parte di visualizzazione, elaborazione delle immagini e di grafica 3D è affidata a VTK¹² (Visualization ToolKit), un software open source basato su linguaggio C++ che implementa algoritmi di *modeling*¹³ e *image rendering*¹⁴. La parte di registrazione e segmentazione delle immagini sfrutta le librerie e gli algoritmi di ITK¹⁵ (Insight Segmentation and Registration Toolkit), anch'essa una piattaforma open source che offre un set di strumenti utili per l'analisi delle immagini.

L'interfaccia grafica (Graphic User Interface, GUI) è realizzata tramite la libreria open source KWWidgets¹⁶, anch'essa in linguaggio C++.

Infine il software sfrutta RapidXml¹⁷, un decodificatore XML scritto in C++, che permette la lettura e scrittura di file XML.

¹¹ <http://www.slicer.org/>

¹² <http://www.vtk.org/>

¹³ Con il termine *modeling* si indicano tutta quella serie di processi che a partire da un set di immagini 2D, permettono di ottenere un'immagine volumetrica.

¹⁴ L'*image rendering* permette di ottenere una resa grafica di un certo modello (immagine volumetrica), avendo determinato il punto di vista desiderato.

¹⁵ <http://www.itk.org/>

¹⁶ <http://www.kwwidgets.org/Wiki/KWWidgets>

¹⁷ <http://rapidxml.sourceforge.net/index.htm>

Per quanto riguarda l'architettura del software (Figura 16), il sistema è composto principalmente da una parte che si occupa dell'interfaccia grafica (GUI), una parte di gestione delle immagini e dei dati (Medical Reality Modeling Language, MRML) e una che gestisce gli algoritmi di calcolo (LOGIC).

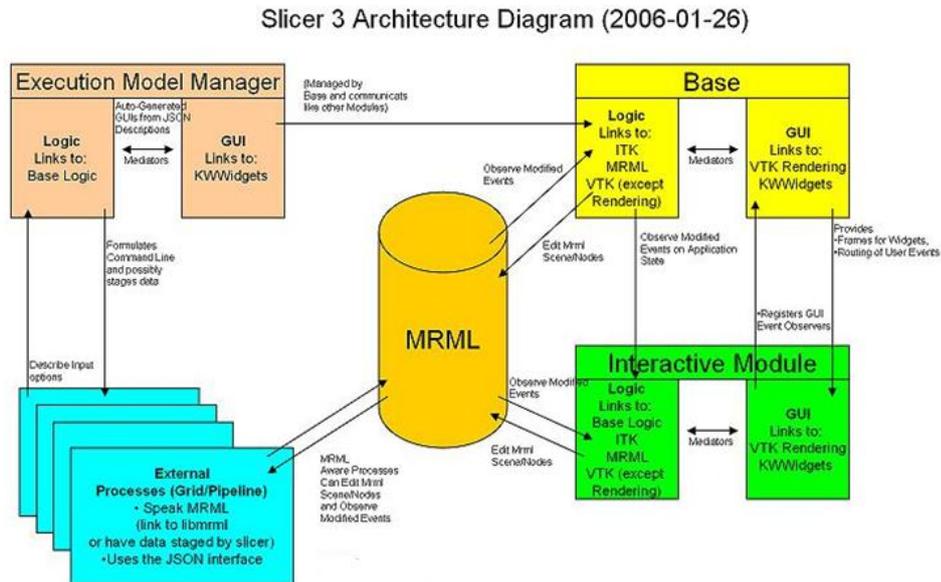


FIGURA 16: 3DSLICER, ARCHITETTURA.

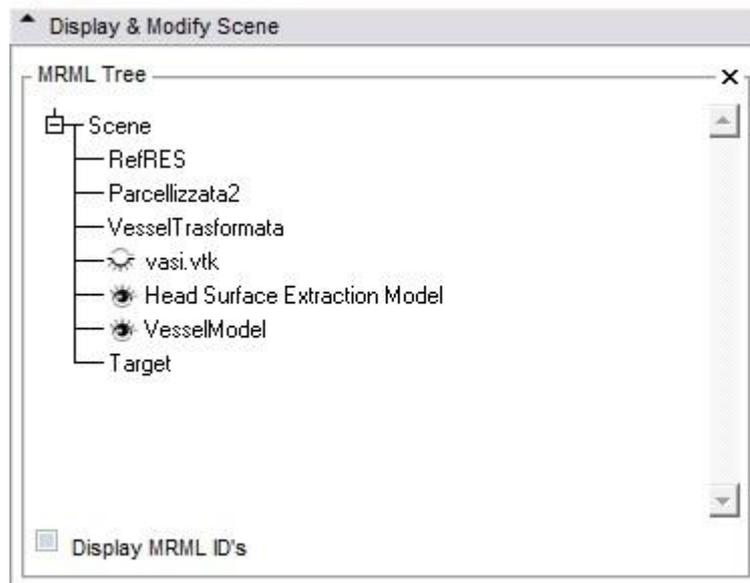


FIGURA 17: ESEMPIO DI SCENA, E SUA ORGANIZZAZIONE IN NODI MRML. SI PUÒ VEDERE COME ESSA SIA COMPOSTA DA ELEMENTI DI DIVERSA NATURA. AD ESEMPIO È COMPOSTA DA IMMAGINI VOLUMETRICHE (REFRES È AD ESEMPIO UN VOLUME MRI PESATO IN T1), MODELLI VTK (VASI.VTK, MODELLO 3D DEI VASI SANGUIGNI), E PUNTI FIDUCIARI (TARGET).

Come anticipato nel paragrafo precedente, 3DSlicer organizza i volumi e i dati appartenenti ad uno stesso paziente in scene (MRML scene) (Figura 17). Ogni tipo di dato viene rappresentato dal software come un nodo

MRML¹⁸, concepito per gestire e memorizzare informazioni; esso memorizza sia parametri di visualizzazione che Raw Data¹⁹. Una scena MRLM è una collezione di nodi MRML, i quali possono essere immagini volumetriche, modelli 3D, trasformate, punti fiduciali etc.

¹⁸ http://www.slicer.org/slicerWiki/index.php/Slicer3:Data_Model

¹⁹ Dati che non sono soggetti ad alcun tipo di elaborazione o manipolazione.

ARCHITETTURA SURGICALPLANNING

Il modulo che compone il *SurgicalPlanning* rispecchia l'architettura di 3DSlicer descritta precedentemente. E' anch'esso organizzato in unità grafica (GUI), unità Logica (Logic) e parte di gestione dei dati (Node). Essendo il *SurgicalPlanning* un modulo di 3DSlicer, esso può accedere alle librerie di 3DSlicer, come le VTK, ITK, KWWidgets e RapidXML (Figura 18).

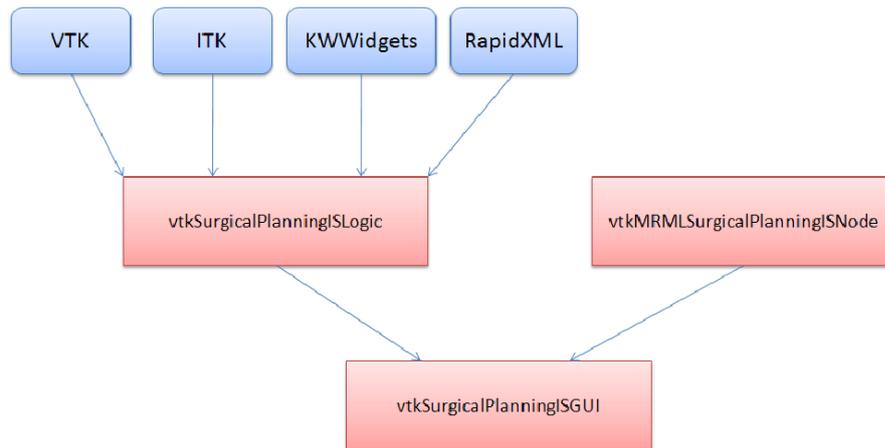


FIGURA 18: ARCHITETTURA SURGICALPLANNING. SI PUÒ VEDERE DALLO SCHEMA COME COMUNICANO TRA LORO LE TRE PARTI PRINCIPALI DI CUI È COSTITUITO IL MODULO (LOGIC, GUI E NODE), E COME LA PARTE DI ELABORAZIONE E CALCOLO (LOGIC) SI BASI SULLE LIBRERIE VTK, ITK, KWWIDGETS E RAPIDXML

I principali file costituenti il modulo del *SurgicalPlanning* sono:

- ✓ SurgicalPlanning.txt: Contiene il nome del modulo e del modulo di GUI principale, necessari per permettere a 3DSlicer di integrare il modulo all'interno del sistema.
- ✓ vtkMRMLSurgicalPlanningNode (.cxx, .h): si occupano della parte di gestione di immagine e dati relativi al *PathPlanning*, che si interfacciano con il software 3DSlicer. Ogni tipo di dato costituisce un nodo MRML (secondo la struttura di gestione dei dati di 3DSlicer, 0).
- ✓ SurgicalPlanning.h: Contiene delle particolari direttive che permettono l'inclusione del nuovo modulo all'interno di 3DSlicer.
- ✓ SurgicalPlanningGUI (.cxx, .h): Contiene il codice del pianificatore necessario per gestire le GUIs, come ad esempio la GUI principale che riceve i dati in ingresso al

SurgicalPlanning oppure l'interfaccia per gestire le soluzioni trovate (0).

- ✓ SurgicalPlanningLogic (.cxx, .h): Gestisce gli algoritmi di calcolo, come ad esempio l'algoritmo per il calcolo della traiettoria (2.2.5).
- ✓ SurgicalPlanningWin32Header (.cxx, .h): Include delle direttive specifiche per l'integrazione del modulo all'interno di 3DSlicer.

2.1.3 CLIPS

La parte di intelligenza artificiale del *SurgicalPlanning* è affidata a CLIPS²⁰ (C Language Integrated Production System), un linguaggio di programmazione che permette di scrivere *Sistemi Esperti*. Un Sistema Esperto è un programma sviluppato con lo scopo di mimare i processi decisionali umani basati sull'esperienza. Esso offre un ambiente di sviluppo completo, includendo ad esempio un sistema di *debug*²¹. Fu sviluppato inizialmente dalla Software Technology Branch (STB), NASA/Lyndon B. Johnson Space Center.

Esistono tre differenti modi per rappresentare la conoscenza in CLIPS:

- ✓ **Uso di Regole:** permette di implementare un approccio alla soluzione di tipo euristico, basato sull'esperienza.
- ✓ **Metodo Procedurale:** implementa un processo risolutivo che è molto simile agli algoritmi sviluppati in linguaggi come ad esempio C o Java.
- ✓ **Programmazione Object-oriented:** Permette di descrivere sistemi complessi attraverso componenti modulari.

CLIPS permette di sviluppare applicazioni software basandosi unicamente sull'uso di regole o solo attraverso oggetti, oppure combinando oggetti e regole.

Un vantaggio considerevole di CLIPS sta nel fatto che è stato scritto in C; questo permette di utilizzarlo con diversi sistemi operativi senza modificare il codice, conferendogli quindi una grande portabilità.

Altra caratteristica fondamentale, sta nel fatto che CLIPS può essere integrato all'interno di linguaggi procedurali come una qualsiasi *subroutine*²². Il programma principale chiamerà CLIPS che eseguirà le sue funzioni, dopodiché il controllo tornerà al programma principale. Allo stesso modo è possibile scrivere funzioni esterne (procedurali) che verranno chiamate da CLIPS come *subroutine*.

²⁰ <http://clipsrules.sourceforge.net/>

²¹ Operazione di verifica di un programma, per simulare la sua funzionalità ed intercettare possibili errori di scrittura.

²² Sequenza di istruzioni che può essere chiamata in qualsiasi momento dal programma principale, per essere eseguita.

2.2 METODI

2.2.1 REGISTRAZIONE E SISTEMI DI COORDINATE IN APPLICAZIONI MEDICALI

Quando si trattano immagini medicali, il primo problema da affrontare consiste nella diversa convenzione che ogni applicazione o strumento di acquisizione adotta come sistema di riferimento. Nelle immagini medicali ci sono tre sistemi di riferimento comunemente usati:

- ✓ Sistema di riferimento dell'ambiente
- ✓ Sistema di riferimento anatomico
- ✓ Sistema di riferimento dell'immagine

Il *sistema di riferimento dell'ambiente* è tipicamente di tipo cartesiano e serve per determinare la posizione del paziente rispetto allo scanner di acquisizione dell'immagine.

Il *sistema di riferimento anatomico* (o sistema di riferimento del paziente) si basa sulla posizione anatomica standard dell'individuo, sfruttando la convenzione data dai piani assiale-coronale-sagittale (Figura 19).

Molte applicazioni medicali basano la definizione del proprio sistema di riferimento sfruttando questi tre piani anatomici. Le convenzioni più diffuse sono le seguenti:

- ✓ **Sistema di coordinate LPS** (Left - Posterior - Superior) (vedi Figura 19), usato principalmente come convenzione per le immagini di tipo DICOM e dalla libreria ITK.
- ✓ **Sistema di coordinate RAS** (Right - Anterior - Superior) (vedi Figura 19), usato come convenzione ad esempio dal software 3DSlicer.

Il *sistema di riferimento dell'immagine* (i,j,k) serve per descrivere la posizione di un qualsiasi punto dell'immagine rispetto all'immagine stessa. L'origine di tale sistema di riferimento è posto solitamente in un vertice dell'immagine volumetrica con l'asse i che cresce verso destra, l'asse j che cresce verso il basso e l'asse k in direzione posteriore (Figura 19).

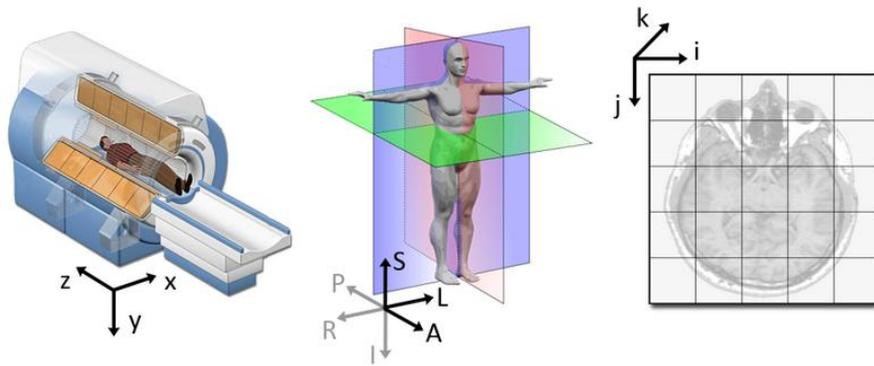


FIGURA 19: SISTEMA DI RIFERIMENTO DELL'AMBIENTE A SINISTRA, SISTEMA DI RIFERIMENTO ANATOMICO AL CENTRO E SISTEMA DI RIFERIMENTO DELL'IMMAGINE A DESTRA (38).

Il software 3DSlicer adotta come sistema di riferimento il sistema di coordinate RAS, ponendo convenzionalmente l'origine al centro del volume o dell'immagine visualizzata (Figura 20). Il *SurgicalPlanning*, all'interno del modulo di calcolo (*SurgicalPlanningLogic*) (2.1.2), sfrutta le librerie ITK per la gestione dei volumi; è quindi necessario applicare una matrice di rototraslazione che permetta di passare dal sistema di riferimento di VTK (sistema di coordinate RAS) con cui si caricano i volumi all'interno del modulo, al sistema di riferimento LPS adottato invece dalle librerie ITK (Figura 20).

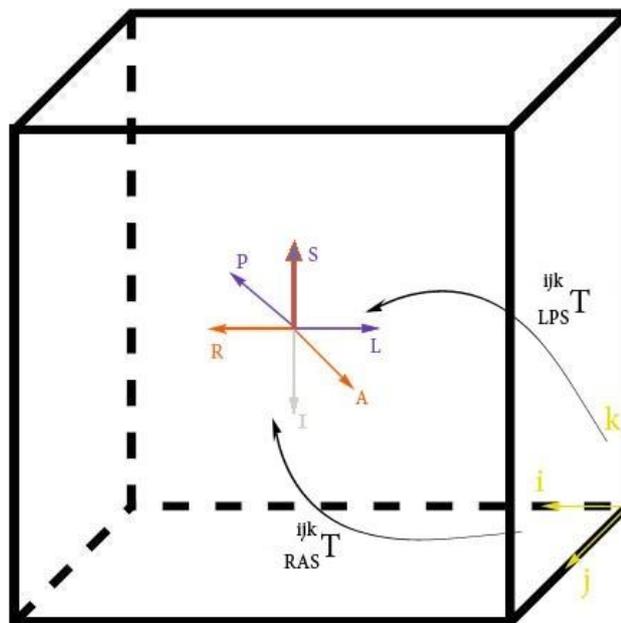


FIGURA 20: MODELLO DI UN'IMMAGINE VOLUMETRICA. E' POSSIBILE VEDERE IN ROSSO IL SISTEMA DI RIFERIMENTO RAS, IN BLU IL SISTEMA DI RIFERIMENTO LPS E IN GIALLO IL SISTEMA DI RIFERIMENTO DELL'IMMAGINE.

Per fare ciò si sfrutta una funzione della libreria di VTK che permette di ottenere la matrice di trasformazione omogenea tra il sistema di coordinate del volume (ijk) e il sistema di coordinate RAS adottato da Slicer (${}^{RAS}_{ijk}T$). Per semplice inversione di matrice si ottiene così la matrice di trasformazione omogenea ${}^{ijk}_{RAS}T$.

E' poi noto che il sistema di coordinate RAS rispetto al sistema di coordinate LPS differisce per una semplice rotazione di π radianti attorno all'asse S (Figura 20).

$${}^{RAS}_{LPS}T = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (2.1)$$

Concatenando le due matrici di trasformazione ${}^{ijk}_{RAS}T$ e ${}^{RAS}_{LPS}T$ si ottiene così la matrice di rototraslazione omogenea che porta dal sistema di riferimento ijk a al sistema LPS ${}^{ijk}_{LPS}T$.

$${}^{ijk}_{LPS}T = {}^{ijk}_{RAS}T \times {}^{RAS}_{LPS}T \quad (2.2)$$

2.2.2 MAPPE DI RISCHIO E FUNZIONE DI COSTO

Il *SurgicalPlanning* valuta una funzione di costo (FC) per determinare qual è la traiettoria ottima da seguire (che arreca il minor danno possibile alle strutture cerebrali del paziente). La FC si basa sulla minimizzazione di un fattore di rischio (R) calcolato come somma dei valori di rischio (r) associati alle diverse mappe di rischio considerate. Il pianificatore, come già detto, considera come criteri indispensabili per una buona pianificazione il criterio di non attraversamento dei vasi da parte della traiettoria e la minimizzazione del danno arrecato alle aree anatomico-funzionali, pesandole in maniera differente in base al grado di handicap che comporta un loro danneggiamento. E' poi possibile tenere in considerazione una serie di altri fattori come la presenza di aree lesionali o fasci di fibre da evitare. Informazioni di questo tipo sono racchiuse all'interno di immagini volumetriche (vedi paragrafi a seguire) che vengono dati in ingresso al pianificatore.

VOLUME DI RISCHIO ANATOMICO E VALORE DI RISCHIO ANATOMICO ASSOCIATO

Il *SurgicalPlanning* costruisce un volume di rischio anatomico sulla base delle informazioni ottenute dalla mappa anatomica ricevuta come volume in ingresso (2.1.1), e dotando il sistema di una Look Up Table (LUT) (2.2.4) che associa ad ogni area anatomica il valore di rischio r_a (valore di rischio associato a una particolare area anatomica).

Questo volume considera l'area anatomica di appartenenza di ogni voxel e il valore associato ad ognuno quantifica, attraverso un valore da '0' (nessun danno) a '100' (danno elevato), il danno causato dalla sonda nell'attraversamento del voxel considerato.

Ogni neurochirurgo potrà quindi personalizzare il pianificatore costruendo la propria LUT.

Dal volume di rischio anatomico, si può calcolare il valore di rischio anatomico r_a associato ad ogni traiettoria calcolata dal pianificatore. Il valore di rischio r_a si ottiene nel seguente modo:

$$r_a = \frac{1}{L_{media}} \sum_{i=1}^N r_i \quad (2.3)$$

Con L_{media} = media della lunghezza di tutte le traiettorie percorribili (generate dal pianificatore, date le aree di ingresso e il target selezionati), N = numero di voxel appartenenti alla traiettoria considerata, r_i = valore di rischio anatomico associato al voxel i -esimo.

In questo modo il valore di rischio anatomico associato ad ogni traiettoria dipende dalla criticità delle aree anatomiche attraversate dalla traiettoria, e dal grado di attraversamento delle stesse. Infatti all'aumentare del grado di attraversamento di un'area anatomo-funzionale, aumenta la probabilità di danneggiare la corrispondente funzione, e di conseguenza il rischio di arrecare un deficit al paziente.

VOLUME DI RISCHIO DEI VASI E DELLE FIBRE

I vasi sanguigni sono strutture da tenere in grande considerazione durante la pianificazione di un intervento chirurgico in quanto la loro recisione può causare emorragie che talvolta possono portare alla morte del paziente (1.1). Per quanto riguarda invece i fasci nervosi, la loro recisione potrebbe comportare la perdita di funzionalità fondamentali per la persona. Per questa ragione è fondamentale, oltre che evitare di reciderli (scartando traiettorie che entrano in contatto con tali strutture), considerare un margine di sicurezza misurato come distanza tra la traiettoria considerata e il vaso o il fascio nervoso. Il volume di rischio dei vasi e delle fibre è stato quindi concepito come una mappa delle distanze, dove il fattore di rischio (rispettivamente $r_v(i)$ e $r_f(i)$) è tanto più basso quanto più il voxel i -esimo considerato dista dal vaso sanguigno (o dal fascio nervoso) più vicino. Nello specifico il volume in ingresso richiesto presenta un valore positivo per tutti quei voxel contenuti all'interno della regione sensibile, e un valore negativo per quelli esterni, con valore in modulo pari alla distanza dal vaso/fascio più vicino.

Le immagini diagnostiche di partenza per ottenere questi volumi sono solitamente MRA (per i vasi sanguigni) e DTI (per i fasci nervosi). 3DSlicer fornisce alcuni moduli che, partendo da queste tipologie di immagini volumetriche, sono in grado di estrarre un volume binario con valore dei voxel indicante l'appartenenza o meno all'area sensibile.

E' stato invece necessario implementare un algoritmo in grado di creare una mappa delle distanze partendo da immagini volumetriche binarie. Per ogni voxel appartenente al volume binario parcellizzato, l'algoritmo considera un intorno dello stesso pari a 2 cm^3 , e verifica la presenza o meno di vasi/fibre in quella regione. Se si riscontra la presenza di una struttura sensibile nell'intorno, il voxel assumerà in modulo il valore pari alla distanza (calcolata come distanza euclidea, in millimetri) tra il centro del voxel stesso e il centro del voxel appartenente all'area sensibile più vicina (con segno negativo). Se non sono presenti zone sensibili nell'intorno considerato, il voxel assume un valore di default. Il *valore di rischio* viene quindi calcolato, partendo dai volumi delle distanze, nel modo seguente:

$$r_v(i) = \begin{cases} -\frac{1}{d_v(i)}, & d_v(i) < 0 \\ 100, & d_v(i) \geq 0 \end{cases} \quad (2.4)$$

$$r_f(i) = \begin{cases} -\frac{1}{d_f(i)}, & d_f(i) < 0 \\ 100, & d_f(i) \geq 0 \end{cases} \quad (2.5)$$

Con i indicante il voxel i -esimo considerato. Il valore di rischio per un dato voxel assume valore massimo ('100') se interno all'area sensibile (interno al vaso o al fascio nervoso), altrimenti assumerà un valore proporzionale all'inverso della distanza $d_v(i)$ o $d_f(i)$.

E' stata inoltre introdotta una soglia th_j , calcolata dal pianificatore per ogni mappa considerata, ottenuta come media dei valori di rischio $r_j \neq 0$ appartenenti alla mappa di rischio j -esima.

Se il valore di rischio del voxel i -esimo relativo alla mappa j -esima supera il valore di soglia th_j , il suo contributo nel determinare il valore di rischio r_j per l' i -esimo voxel aumenterà di una certa percentuale λ'_j rispetto al suo stesso valore.

$$r_j(i) = \begin{cases} r_j(i), & r_j(i) < th_j \\ r_j(i) + \lambda'_j r_j(i), & r_j(i) \geq th_j \end{cases} \quad (2.5)$$

Dalla mappa di rischio vascolare e della mappa delle fibre nervose si ottiene il valore di rischio r_v e r_f , rispettivamente valore di rischio vascolare e valore di rischio delle fibre nervose, associati ad ogni traiettoria considerata. Essi vengono calcolati nel seguente modo:

$$r_v^k = \frac{1}{l_k} \sum_{i=0}^N r_v(i) \quad (2.6)$$

$$r_f^k = \frac{1}{l_k} \sum_{i=0}^N r_f(i) \quad (2.7)$$

Dove r_v^k e r_f^k sono rispettivamente i valori di rischio vascolare e delle fibre nervose, associati alla k -esima traiettoria considerata.

Il valore di rischio va normalizzato rispetto alla lunghezza della traiettoria (l_k) in modo da non pesare la lunghezza della traiettoria (fattore non partecipante al rischio vascolare e delle fibre) e considerare solo l'effettivo rischio dato dalla vicinanza alle strutture sensibili.

VOLUME DELLE LESIONI

Come informazione opzionale in ingresso al *SurgicalPlanning*, è stata introdotta la possibilità di considerare come elemento aggiuntivo nel calcolo della traiettoria ottimale, un *volume delle lesioni* (come ad esempio una zona tumorale). Il *SurgicalPlanning* riceve in ingresso un volume parcellizzato, i cui voxel possono assumere quattro diversi possibili valori:

- ✓ '0' = nessun rischio
- ✓ '1' = area a basso rischio
- ✓ '2' = area a medio rischio
- ✓ '3' = area a alto rischio

Il pianificatore converte poi il valore del volume parcellizzato in un valore di rischio nel range 0 : 100. In particolare:

TABELLA 1: VALORI DI RISCHIO DELLE LESIONI

Valore volume parcellizzato	Valore di rischio (r_j)
0	0
1	20
2	60
3	100

FUNZIONE DI COSTO

Per determinare qual è il percorso ottimo, a minor rischio per il paziente, si minimizza una Funzione di Costo (FC), che pesa i valori di rischio associati ai diversi volumi in ingresso al pianificatore.

La FC implementata è la seguente:

$$FC(N, x_e, y_e, z_e, x_t, y_t, z_t) = \frac{1}{M} \sum_{j=1}^M (\lambda_j * r_j) \quad (2.8)$$

Con N = numero di voxel appartenenti alla traiettoria considerata, (x_e, y_e, z_e) coordinate dei punti di ingresso della traiettoria, (x_t, y_t, z_t) coordinate punto di target, j = indice relativo al volume considerato (anatomico, vasi, lesioni, aree funzionali, fibre), M = numero di mappe considerate per il calcolo del fattore di rischio globale. Nel lavoro sviluppato sono stati introdotti degli elementi di non linearità nella FC. Nello specifico è stato introdotto un peso λ_j caratteristico per ogni volume considerato. λ_j determina il contributo che

ogni mappa apporta alla FC globale. Questo perché, ogni volume, ha un range standard del valore di rischio r del tipo 0:100, ma ad esempio il danno causato dall'attraversamento di un vaso sanguigno è maggiore rispetto al danno causato attraversando un'area anatomica a pari fattore di rischio. Il neurochirurgo potrà così personalizzare il pianificatore, costruendo una propria LUT che determina quale peso hanno le diverse mappe rispetto al calcolo del fattore di rischio globale.

2.2.3 VOLUMI DI NO-GO E CROSS REGION

Oltre ai volumi citati precedentemente, usati dal *SurgicalPlanning* per creare un volume di rischio globale, vi è la possibilità di caricare altri due volumi che possono apportare ulteriore contenuto informativo alla pianificazione. Si tratta, come anticipato nel paragrafo 2.2.3 di un volume di NO-GO e uno di CROSS. Questi danno la possibilità di segmentare zone del cervello sulla base di un criterio diverso da quello anatomico.

Prendiamo in considerazione, ad esempio, il volume di *CROSS-Region*. Il paziente potrebbe aver già subito un intervento con conseguente lesione di zone del cervello. Il neurochirurgo può così segmentare la traiettoria già percorsa e passare l'informazione al pianificatore. La zona interessata assumerà quindi un valore di rischio nullo all'interno del volume di rischio globale.

Altro caso possibile, potrebbe essere la presenza di pace-maker cerebrali o altri dispositivi impiantati, assolutamente da evitare durante l'intervento. Come per il Volume di CROSS, il neurochirurgo può segmentare la zona interessata e caricare quindi il volume nel pianificatore. Questo volume viene preso in considerazione direttamente nella fase di definizione di ogni traiettoria percorribile. Durante il calcolo di ogni traiettoria, se il voxel considerato appartiene a una delle zone segmentate nel volume, il pianificatore interrompe direttamente il computo della stessa, senza portare a termine l'operazione. Questa operazione riduce il tempo di stima delle traiettorie, apportando altresì una minore allocazione di dati in memoria.

2.2.4 LOOK UP TABLE (LUT)

Per permettere al neurochirurgo di personalizzare il Pianificatore e di adattarlo ai propri criteri di validazione, sono state create delle LUT che contengono informazioni utili alla pianificazione. Una volta settati i valori, queste verranno caricate ogni volta dal pianificatore in modo automatico. Il neurochirurgo può comunque accedere al database delle LUT e modificarle in qualsiasi momento lo ritenesse opportuno. Nello specifico le LUT determinano il peso e il contributo di ogni singola mappa e regione sensibile al calcolo del valore di rischio R associato ad ogni traiettoria. Esse sono state concepite come file XML che vengono gestiti dalla libreria RapidXML (2.1.2). Hanno tutte la stessa struttura: nome della regione/mappa considerata come *tag*, e valore di rischio associato o peso da considerare contenuto tra tag.

Le LUT utili alla pianificazione sono:

- ✓ RegionandRisk.xml: I *tags* indicano ogni area anatomica presente nel volume parcellizzato, e il valore contenuto tra *tags* esprime il valore di rischio associato.
- ✓ FiberandWeights.xml: I *tags* indicano una delle possibili aree funzionali contenute nella mappa funzionale, il valore contenuto tra *tags* esprime il valore di rischio associato alla stessa area funzionale.
- ✓ FunctionalWeights.xml: I *tags* indicano ogni area anatomica presente nel volume parcellizzato, e il valore contenuto tra *tags* esprime il valore di rischio associato.
- ✓ WeightMaps.xml: I *tags* indicano ogni mappa che il pianificatore può ricevere in ingresso come volume caricato, il valore contenuto tra *tags* esprime il contributo (sotto forma di peso) che la mappa apporta al valore di rischio per ogni voxel del volume di rischio globale.
- ✓ WarningTable.xml: Contiene un elenco di regioni o strutture sensibili che se attraversate da una traiettoria, vengono indicate con un messaggio di *warning* nel momento in cui si va a visualizzare le caratteristiche della stessa.

2.2.5 SPESSORE DELLA SONDA E MARGINE DI SICUREZZA

Il pianificatore considera come traiettoria una linea retta, calcolata sfruttando l'algoritmo di Bresenham (26) esteso al caso 3D, con uno spessore delle dimensioni del voxel (per i volumi considerati in fase di validazione ciò significa uno spessore di 1 mm). Gli strumenti neurochirurgici usati durante gli interventi, seppur mini-invasivi, hanno comunque in generale uno spessore superiore. E' stato quindi necessario introdurre una funzione che, sulla base del diametro della sonda considerata per lo specifico intervento, considerasse come appartenenti alla traiettoria calcolata anche i voxel in un intorno della traiettoria stessa (dipendente dalle dimensioni dello strumento). Questi voxel, dati dallo spessore dello strumento, vanno integrati all'interno del calcolo del fattore di rischio ed è necessario valutare la presenza di eventuali regole associate (2.2.6).

Altro elemento da prendere in considerazione, è un margine di sicurezza dato dall'accuratezza del sistema/operatore che esegue l'intervento. Nel caso specifico del progetto ROBOCAST, il robot GP ha un errore di posizionamento sub-millimetrico, ma l'accuratezza di altri sistemi non è sempre così elevata e quindi da non sottovalutare.

2.2.6 PIANIFICATORE INTELLIGENTE

La maggior parte dei pianificatori pre-operatori sviluppati fino ad ora (manuali o automatici) basa il calcolo della miglior traiettoria da seguire durante l'intervento usando come unica fonte di informazione il dataset di immagini diagnostiche raccolte in fase pre-operatoria e, all'occorrenza, sfruttando l'informazione contenuta in atlanti anatomici (1.3). L'obiettivo principale è quello di ottenere un modello del paziente ad alta risoluzione e con un alto contenuto informativo, in modo da individuare in maniera accurata e precisa il target e determinare una traiettoria che non entri in collisione con strutture sensibili, come ad esempio vasi o aree anatomiche vitali. Tuttavia, durante la fase di pianificazione pre-operatoria il neurochirurgo considera una serie di informazioni, utili alla pianificazione e spesso vincolanti la stessa, che non sono derivabili dalla semplice analisi delle immagini diagnostiche. L'idea alla base del *SurgicalPlanning* è quella di ottenere un **sistema automatico esperto**, in grado di integrare l'informazione contenuta all'interno delle immagini con l'informazione data dall'esperienza del medico, cercando così di simulare il processo decisionale umano e applicarlo al problema della pianificazioni pre-operatoria neurochirurgica. Nasce così la necessità di convertire delle informazioni di natura euristica in un linguaggio accessibile e gestibile da un computer e inoltre il bisogno di utilizzare un linguaggio, per l'interfaccia medico-sistema, il più possibile simile al linguaggio naturale.

Il pianificatore affida la parte di *ragionamento* a un sistema di inferenza (CLIPS, 2.1.3) che rappresenta la conoscenza sotto forma di regole.

KNOWLEDGE DATABASE: CONOSCENZA TRASMESSA AL PIANIFICATORE

Durante il processo decisionale, il medico combina informazioni di varia natura per determinare i criteri in base ai quali selezionare il percorso migliore per un intervento neurochirurgico. Principalmente sfrutta:

- ✓ Conoscenze riguardo anatomia e funzionalità delle varie regioni del cervello
- ✓ La propria esperienza sviluppata nel campo, affrontando precedentemente problemi di natura simile
- ✓ Informazioni sulle condizioni correnti del paziente derivanti dall'anamnesi dello stesso e da eventuali esami clinici.

Per quanto riguarda il pianificatore sviluppato, il tipo di conoscenza gestito dal sistema di inferenza tratta unicamente informazioni collegate a

regioni anatomiche del cervello. Le nozioni inserite rappresentano una serie di casi per cui è sconsigliato oppure è consigliato l'attraversamento della traiettoria per una certa regione anatomica, indicandone la motivazione.

Il neurochirurgo inserisce quindi le informazioni anatomiche-specifiche attraverso una serie di proposizioni in linguaggio naturale, che verranno successivamente tradotte dal pianificatore in un set di regole, in una forma tale da poter essere gestite dal sistema di inferenza.

Nello specifico è possibile inserire regole di:

- ✓ **Avoid to cross always:** una regola di questo tipo indica che per certe condizioni specifiche, che verranno indicate dal medico, è proibito l'attraversamento da parte della traiettoria per una certa area anatomica (vedi REGOLE E AZIONI ASSOCIATE).
- ✓ **Avoid to cross as long as possible:** una regola di questo tipo indica che per certe condizioni specifiche è sconsigliato l'attraversamento da parte della traiettoria per una certa area anatomica (vedi REGOLE E AZIONI ASSOCIATE).
- ✓ **Cross always:** una regola di questo tipo indica che per certe condizioni specifiche è necessario il passaggio della traiettoria per una certa area anatomica (vedi REGOLE E AZIONI ASSOCIATE).
- ✓ **Cross as long as possible:** una regola di questo tipo indica che per certe condizioni specifiche è consigliato il passaggio della traiettoria per una certa area anatomica (vedi REGOLE E AZIONI ASSOCIATE).

PROPOSIZIONI

La conoscenza euristica del neurochirurgo viene inserita dallo stesso nel pianificatore nella forma di un set di proposizioni. Le proposizioni sono sentenze in linguaggio naturale che vengono tradotte nelle regole codificate da CLIPS (vedi CLIPS E LA GESTIONE DELLE REGOLE).

STRUTTURA DI UNA PROPOSIZIONE

Le proposizioni inserite all'interno del Path Planning hanno la forma seguente:

<precondizione> <condizione> <azione> <attributo> <target> <spiegazione>

Che rappresentano rispettivamente:

<precondizione>: Rappresenta una condizione preliminare rispetto al verificarsi di una certa condizione. Esempi di precondizioni sono i seguenti: "If the patient is", "If the patient is affected by", "If you want", "If the patient job is".

<condizione>: Rappresenta la particolare condizione che, se verificata, influenza i criteri con cui verrà effettuata la scelta della traiettoria ottima. Esempi di condizione sono: "aged", "drug one", "related to the motor capabilities", "related to the sensor capabilities", "related to the visual capability", "related to the intellectual capability", "to preserve the emotional impact and sense of danger", "to preserve the sleep-wake cycle", "to avoid memory impairment".

<azione>: Indica l'azione da eseguire nel caso si verifichi la condizione (precondizione + condizione) collegata. Si tratta quindi delle azioni di "avoid to cross" e "cross" (vedi REGOLE E AZIONI ASSOCIATE).

<attributo>: L'attributo può avere la forma "always" o "as long as possible". Questo perché l'azione indicata dalla proposizione può avere un carattere stringente di obbligo di passaggio o non-attraversamento, oppure tradursi in una condizione più o meno sfavorevole rispetto a una situazione standard. Successivamente verrà spiegato in cosa si traduce l'attributo collegato a una certa regola (vedi AVOID TO CROSS E CROSS, ALWAYS).

<target>: Come introdotto precedentemente, ogni proposizione inserita si riferisce a una specifica area anatomica. La lista di possibili regioni anatomiche alle quali è possibile associare regole, è collegata all'atlante anatomico utilizzato dal pianificatore, e quindi alla lista delle aree considerate dallo stesso. Un medesimo target può avere associate più regole (2.2.7) ma, per ogni regola, è possibile indicare un unico target.

<spiegazione>: Nel momento in cui un neurochirurgo inserisce una regola all'interno del Path Planning, esso ha la possibilità di commentare il motivo per il quale è necessario applicare la regola corrente al target indicato, date le condizioni verificate.

Esiste un tipo particolare di proposizione, per la quale non è necessario inserire la condizione (precondizione + condizione); si tratta di proposizioni indicate come *unconditionally*. Esse vengono applicate e considerate in ogni pianificazione esaminata, senza chiedere al neurochirurgo se ha intenzione o meno di considerare la regola per il paziente corrente. Se la proposizione è non-*unconditionally*, la sua partecipazione al processo decisionale è determinato dal verificarsi della condizione espressa; sarà compito del medico indicare il verificarsi o meno della condizione per il caso clinico preso in esame (vedi REGOLE E AZIONI ASSOCIATE).

ATLANTE PROPOSIZIONALE

L'atlante proposizionale (o database proposizionale) consiste in un file .xml (*propositional_DB.xml*) all'interno del quale le proposizioni, inserite attraverso una GUI dal neurochirurgo, sottoforma di linguaggio naturale, vengono rappresentate in formato xml.

Qui di seguito vi è un esempio di proposizione tradotta in linguaggio xml.(Figura 21)

```
<propositions> (1)
  <proposition id="0" state="invalid" temporary="no"> (2)
    <precondition>If the patient is</precondition> (3)
    <condition>aged</condition> (4)
    <action>avoid to cross</action> (5)
    <attribute>as long as possible</attribute> (6)
    <target> POSTCENTRAL GYRUS LEFT</target> (7)
    <explanation>because is dangerous.</explanation> (8)
  </proposition> (9)
  <proposition id="1" state="valid" temporary="no"> (10)
    <precondition>none</precondition> (11)
    <condition>unconditionally</condition> (12)
    <action>avoid to cross</action> (13)
    <attribute>always</attribute> (14)
    <target> THIRD VENTRICLE</target> (15)
    <explanation>because is dangerous.</explanation> (16)
  </proposition> (17)
</propositions> (18)
```

FIGURA 21: PROPOSIZIONE IN LINGUAGGIO XML.

I metodi che un neurochirurgo può applicare a una proposizione sono:

- ✓ Inserimento all'interno del database proposizionale
- ✓ Inserimento all'interno del database proposizionale unicamente per il paziente corrente
- ✓ Cancellazione della proposizione dal database
- ✓ Cancellazione della proposizione dal database unicamente per il paziente corrente

Il tutto viene gestito rispettivamente dagli attributi *state* e *temporary*. Se una regola viene inserita nel database ed è abilitata per ogni paziente, il suo stato verrà indicato come valido e non sarà indicata come temporanea. Se invece la regola inserita vale solo per il paziente corrente, il suo stato sarà valido ma l'attributo *temporary* sarà settato come *yes*. Per quanto riguarda la cancellazione di una regola dal database, essa non comporta la sua eliminazione fisica dall'atlante proposizionale, ma consiste nell'invalidare la stessa (indicando la temporaneità o meno della sua cancellazione).

INTERFACCIA: GESTIONE DELLE PROPOSIZIONI

Nel momento in cui un neurochirurgo si appresta a lanciare il modulo di pianificazione, il *SurgicalPlanning* gli offre la possibilità di intervenire sull'atlante proposizionale per adattare le regole al caso in esame attraverso una finestra di pop-up. Questa, in caso il medico volesse effettivamente intervenire sul database, gli permette di accedere all'interfaccia di gestione dell'atlante proposizionale (e quindi di applicare i metodi sopra descritti, vedi KNOWLEDGE DATABASE: CONOSCENZA TRASMESSA AL PIANIFICATORE).

The image shows a screenshot of a software window titled "Surgeon Interface". The window has a menu bar with "File" and "Help". Below the menu bar are three tabs: "Good Solutions", "Discarded Solution", and "Propositional Interface", with the latter being the active tab. The main area is divided into several sections:

- Propositional Composer:** This section contains five dropdown menus: "Pre-Conditions:" (set to "If the patient is"), "Conditions:" (set to "aged"), "Actions:" (set to "avoid to cross"), "Attributes:" (set to "as long as possible"), and "Targets:" (set to "ORBITAL_GYRI_GYRUS_RECTUS_R"). Below these is a text area for "Explanation:" containing the text "because it is dangerous." At the bottom of this section are a checkbox labeled "Only for this patient." and a button labeled "CREATE PROPOSITION".
- The Created Proposition:** This section displays a text box containing the generated proposition: "If the patient is aged avoid to cross as long as possible ORBITAL_GYRI_GYRUS_RECTUS_R because it is dangerous."
- Propositional Database:** This section contains a list box with one entry: "0) If the patient is aged avoid to cross as long as possible ORBITAL_GYRI_GYRUS_RECTUS_R". Below the list box are a checkbox labeled "Only for this patient." (which is checked) and a button labeled "REMOVE PROPOSITION".

At the bottom right of the window is a button labeled "SAVE".

FIGURA 22: FORM INSERIMENTO PROPOSIZIONI

A fine della pianificazione, una volta visualizzate tutte le possibili traiettorie, si offre nuovamente al neurochirurgo la possibilità di modificare le regole inserite nel database, nel caso in cui le traiettorie indicate non risultassero soddisfacenti e volesse modificare i criteri di ricerca.

Dalla Figura 22 è possibile vedere la *form* di inserimento con tutti i campi indicati nel paragrafo STRUTTURA DI UNA PROPOSIZIONE. Il medico può selezionare ogni voce attraverso un menu a tendina, mentre la spiegazione può essere inserita grazie ad un campo apposito di scrittura.

Esiste una funzione all'interno del Path Planning, che controlla la coerenza tra la precondizione e la condizione inserite dal medico; tutte le possibili voci di ogni campo sono contenute all'interno di un file xml

```

<propositionalComboBoxes> (1)
  <preconditions> (2)
    <item id="1">none</item> (3)
    <item id="2">If the patient is</item> (4)
    <item id="3">If the patient is under treatment with</item> (5)
    <item id="4">If you want</item> (6)
    <item id="5">If the patient job is</item> (7)
  </preconditions> (8)
  <conditions> (9)
    <item id="1">unconditionally</item> (10)
    <item id="2">aged</item> (11)
    <item id="3">drug one</item> (12)
    <item id="5">related to the motor capabilities</item> (13)
    <item id="5">related to the sensor capabilities</item> (14)
    <item id="5">related to visual capability</item> (15)
    <item id="5">related to intellectual capability</item> (16)
    <item id="4">to preserve the sleep-wake cycles</item> (17)
    <item id="4">to avoid memory impairment</item> (18)
  </conditions> (19)
  <actions> (20)

```

... **FIGURA 23:** PROPOSITIONCOMBO.XML

(*PropositionCombo.xml*), e la coerenza tra i vari campi viene verificata confrontando l'attributo di identificazione relativo (ID). Come mostrato in Figura 23, ogni precondizione è indicata con un ID distintivo, e tutte le possibili condizioni coerenti con una certa precondizione hanno lo stesso valore identificativo.

COME IL PATH PLANNING APPLICA LE REGOLE ALLE TRAIETTORIE: WORKFLOW

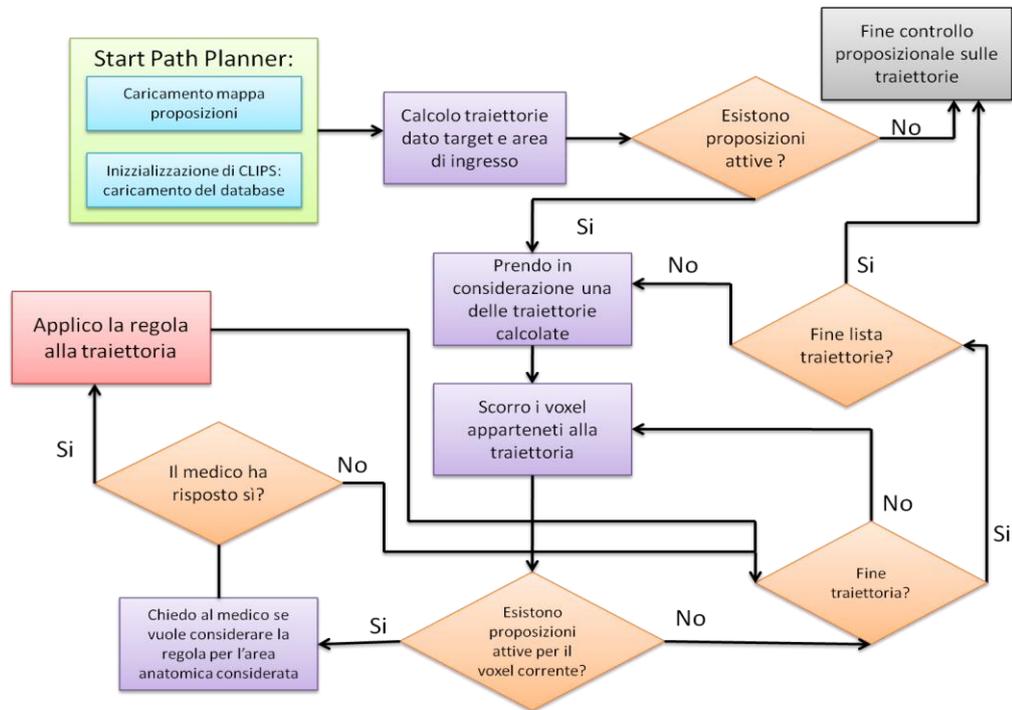


FIGURA 24: WORKFLOW, COME VENGONO APPLICATE LE REGOLE ALLE TRAIETTORIE

Nel momento in cui si avvia la pianificazione, per prima cosa il *SurgicalPlanning* si occupa di caricare tutti i dati: volumi in ingresso, LUT, mappa delle proposizioni e database delle regole di CLIPS. Una volta calcolate tutte le traiettorie percorribili (verificato che queste non attraversino eventuali aree di NO-GO e/o appartengano ad aree di CROSS), il pianificatore prende in considerazione tutte le regole attive presenti nel database proposizionale. Il pianificatore, per ogni traiettoria, scorre tutti i voxel appartenenti alla stessa determinandone l'area anatomica corrispondente. Se la regione anatomica ha una regola associata, una finestra di pop-up si apre nell'interfaccia-utente, chiedendo al neurochirurgo se sono verificate le condizioni per le quali la regola ha validità. In caso affermativo il pianificatore applicherà l'azione associata alla suddetta regola.

REGOLE E AZIONI ASSOCIATE

Come detto in precedenza (vedi KNOWLEDGE DATABASE: CONOSCENZA TRASMESSA AL PIANIFICATORE), le regole associabili ad una determinata area anatomica del cervello sono di tipo *avoid to cross always*, *cross always*, *avoid to cross as long as possible*, *cross as long as possible*.

Il *SurgicalPlanning* gestisce le regole in due tempi: prima verifica per ogni traiettoria se vi è una regola associata e, in caso affermativo, applica una “etichetta” alla traiettoria indicando l’azione corrispondente da applicare (*CheckMark* per le regole di *Avoid to Cross* e *CkeckMarkCross* per quelle di *Cross*).

Di seguito verrà spiegato nel dettaglio come viene gestita ognuna delle tipologie di regola sopra elencate.

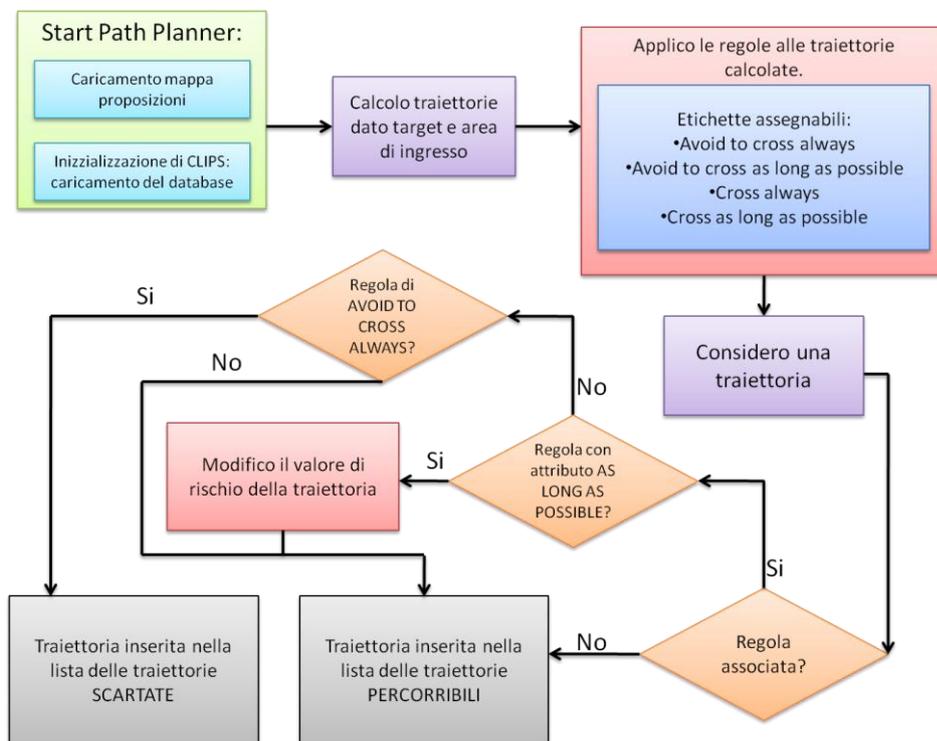


FIGURA 25: WORKFLOW, REGOLE E AZIONI ASSOCIATE

AVOID TO CROSS E CROSS, ALWAYS

L’attributo **always** comporta un comando di tipo imperativo, sia che si tratti di scartare una certa traiettoria, sia che si tratti di considerarla come percorribile. Se all’interno di un set di traiettorie vi è una regola di *Avoid to Cross always* attiva, il pianificatore inserirà tutte le traiettorie interessate da questa regola in una lista di traiettorie scartate, selezionando come

percorribili tutte le altre non interessate. Nel caso invece vi sia una regola di *Cross always* associata, il pianificatore inserirà nella lista delle traiettorie percorribili solo le traiettorie con associata la suddetta regola, scartando invece le restanti.

AVOID TO CROSS E CROSS, AS LONG AS POSSIBLE

L'attributo *as long as possible* non costituisce tanto un obbligo di attraversamento/non-atteversamento, quanto più un'indicazione di area anatomica più o meno favorevole per un possibile passaggio. Questo viene quindi tradotto dal pianificatore come modifica del valore di rischio associato alle aree anatomiche interessate da una regola con un attributo di questo tipo. Come risultato finale, le traiettorie che attraversano una regione con regola associata di Avoid to Cross as long as possible avranno un valore di rischio R aumentato rispetto al caso in cui la regola non fosse presente, e nel caso di regola di Cross as long as possible, un valore di R complessivo più basso. La modifica di R è quindi proporzionale all'entità di attraversamento dell'area anatomica con regola associata.

Considerando il valore di rischio $r_j(i)$ del singolo voxel *i-esimo* appartenente alla regione anatomica *j-esima* di avrà:

$$r_{new}^j(i) = r_{old}^j + 0.5 \times r_{old}^j \quad (2.9)$$

Nel caso di regola di Avoid to Cross as long as possible associata all'area anatomica *j-esima* è

$$r_{new}^j(i) = r_{old}^j - 0.5 \times r_{old}^j \quad (2.10)$$

nel caso di regola di Cross as long as possible associata all'area anatomica *j-esima*.

CLIPS E LA GESTIONE DELLE REGOLE

Uno dei risultati degli studi nell'ambito dell'IA è stato lo sviluppo di sistemi esperti (attraverso lo studio di linguaggi e/o software) che permettono di rappresentare informazioni ad un alto livello di astrazione. Essi mimano il ragionamento logico umano nei processi decisionali per la risoluzione di problemi in un ambito specifico.

Il *SurgicalPlanning* affida la parte di “ragionamento intelligente” a CLIPS (2.1.3) e, in particolare, gestisce la conoscenza euristica sotto forma di regole. Ogni regola rappresenta un set di azioni da eseguire se si verifica una certa condizione.

Una regola è composta da una porzione *antecedente* e da una *conseguente*. La parte antecedente di una regola consiste in un set di condizioni (atomi) che, se soddisfatti, generano l'attivazione della regola e quindi l'applicazione della stessa. La parte conseguente consiste invece in un set di azioni da eseguire nel caso la regola venga attivata. In CLIPS le regole vengono raccolte in un database (*knowledge-based*) mentre i fatti²³ vengono raccolti in una *fact-list*. Il verificarsi di un fatto è determinato dalla sua asserzione, cioè il suo inserimento all'interno della *fact-list*. Il processo di inferenza non avviene finché il software non riceve il messaggio di inizio esecuzione; solo a questo punto il meccanismo di inferenza (*inference engine*) comincia un processo di confronto tra i fatti che sono stati asseriti (elementi della *fact-list*), e gli atomi relativi ad ogni regola contenuta nel *knowledge-based*. Affinchè una regola venga attivata, si deve verificare la corrispondenza concorrente tra tutti gli atomi costituenti l'antecedente di una regola, e le corrispondenti asserzioni nella *fact-list*.

L'attivazione della regola comporta l'esecuzione immediata dell'azione contenuta nella sua parte conseguente.

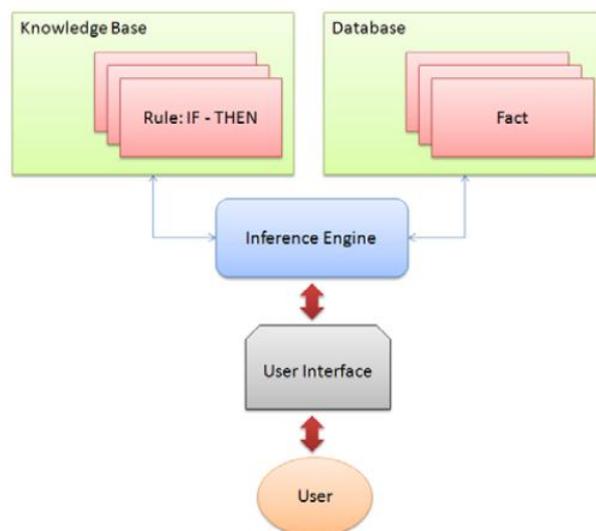


FIGURA 26: ARCHITETTURA CLIPS

²³ Un fatto è un atomo verificato.

DALLE PROPOSIZIONI ALLE REGOLE

Nel momento in cui avviene l'inserzione di una proposizione tramite GUI, oltre all'inserimento della stessa nell'atlante proposizionale (vedi ATLANTE PROPOSIZIONALE), il *SurgicalPlanning* si occupa di tradurre quanto aggiunto nelle relative regole in linguaggio CLIPS e di inserirle nel database (un file di tipo .txt) che si occupa della loro raccolta (*CLIPS_DB.txt*).

Nel caso specifico, il pianificatore genera per ogni proposizione inserita, quattro regole distinte che comportano quattro diverse possibili azioni che verranno attivate o meno a seconda di quanto stabilito dal medico e/o dalle caratteristiche del caso clinico in esame.

- ✓ **Regola 1 : domanda al neurochirurgo**
- ✓ **Regola 2 : assegnamento del mark**
- ✓ **Regola 3 : scarta traiettoria**
- ✓ **Regola 4 : seleziona traiettoria**

Le quattro regole e le azioni ad esse associate verranno descritte qui di seguito, seguendo il workflow a CLIPS associato.

AZIONE DELL'INFERENCE ENGINE

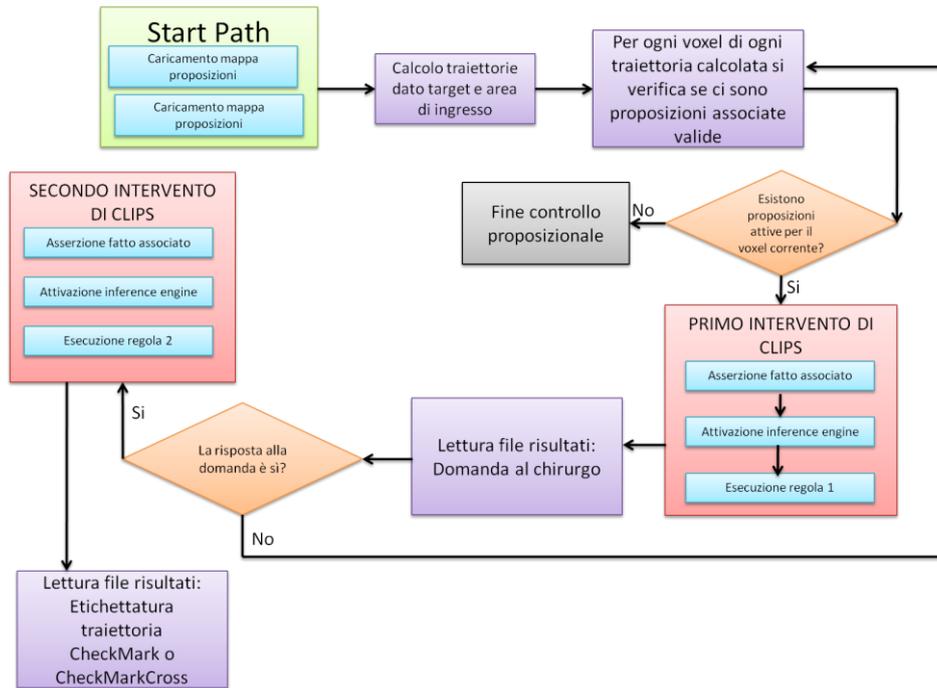


FIGURA 27: WORKFLOW, INFERENCE ENGINE

Nel momento in cui per un certo voxel della traiettoria considerata, si verifica l'associazione tra una regola e l'area anatomica a cui il voxel si riferisce, il *SurgicalPlanning* asserisce il fatto e aziona il meccanismo di *inference engine* (vedi CLIPS E LA GESTIONE DELLE REGOLE). CLIPS attiva quindi la regola i cui atomi della parte antecedente verificano la corrispondenza con i fatti asseriti. L'azione corrispondente, consiste nella comparsa di una finestra di pop-up per il neurochirurgo dove gli si chiede se sono verificate le condizioni per le quali è considerabile valida la proposizione associata. **(Regola 1 –domanda al neurochirurgo-)**

A seguito dell'attivazione della regola precedente (con una risposta affermativa da parte del neurochirurgo alla domanda che gli è stata posta), il Path Planning opera una seconda asserzione e il conseguente azionamento dell' *inference engine*. Questo provocherà l'attivazione della regola numero due associata alla regione anatomica interessata dalla proposizione. L'azione che ne consegue, è l'assegnazione per qualsiasi traiettoria collegata alla proposizione considerata, dell'etichetta di *CheckMark* o *CheckMarkCross* che ne indica rispettivamente l'associazione a una regola di Avoid to Cross o Cross. **(Regola 2 -assegnamento del mark-)**

Una volta scorse tutte le traiettorie, e assegnate tutte le opportune etichette, il *SurgicalPlanning* verifica se, tra le traiettorie considerate, c'è almeno una traiettoria marcata con una o entrambe le possibili etichette. Se è presente unicamente l'etichetta di *CheckMark*, il pianificatore asserirà il verificarsi

dell'etichetta di solo Avoid To Cross. Se sono presenti unicamente traiettorie con etichetta *CheckMarkCross*, il pianificatore asserirà il verificarsi dell'etichetta di solo Cross, altrimenti opererà entrambe le asserzioni. A questo punto il Path Planning attiva per la terza volta l' *inference engine*.

Se tra le traiettorie considerate vi sono regole associate di solo Avoid to Cross, allora l' *inference engine* verificherà la corrispondenza per la sola regola **Regola 3 (scarta traiettoria)**. Se invece tra le traiettorie vi sono solo regole di Cross, allora l' *inference engine* verificherà la corrispondenza per la sola **Regola 4 (seleziona traiettoria)** e azionerà unicamente questa regola. Se invece il set di traiettorie presenta sia etichette del tipo *CheckMark* che *CheckMarkCross*, verranno azionate entrambe le regole.

2.2.7 GESTIONE DEI CONFLITTI

La regola di *cross always* viene considerata come un obbligo di passaggio stringente; l'introduzione di questa regola comporta la possibilità di entrare in conflitto con una proposizione del tipo *avoid to cross always*. Il conflitto può essere di due tipologie:

- ✓ una stessa traiettoria potrebbe attraversare due regioni distinte, una interessata dalla regola di *cross always* e una interessata da quella di *avoid to cross always*
- ✓ il medico introduce due regole in conflitto tra loro interessanti una stessa regione anatomica.

Alla condizione di NON attraversamento viene data la priorità rispetto a quella di attraversamento in quanto cruciale per la salvaguardia della vita del paziente. Quindi, nel caso di un conflitto del primo tipo, se per una traiettoria si verifica la concorrente presenza di una regola di *avoid to cross always* e *cross always*, la regola di *avoid to cross always* pesa maggiormente, e la traiettoria verrà comunque scartata.

Per quanto riguarda la gestione della seconda tipologia di conflitto, la si risolve impedendo al medico di inserire nel database delle regole in conflitto con quelle già presenti. Nel caso in cui il medico stia inserendo una regola con target una regione già interessata da una regola, e se la regola è in conflitto con quella inserita, si informa il medico della regola già esistente e si chiede al medico se intende comunque procedere con l'inserimento della nuova regola. In caso affermativo, la nuova regola viene inserita con validità unicamente per il paziente considerato, e la regola in conflitto viene rimossa solo per quel paziente. In caso il medico volesse inserire definitivamente la regola nel database, deve per forza rimuovere la regola in conflitto definitivamente dal database.

2.3 PROTOCOLLO DI VALIDAZIONE

2.3.1 DATASET DISPONIBILI

Per la validazione del SuricalPlanning è disponibile una scena consistente in un set di volumi registrati appartenenti a uno stesso paziente, con stessa risoluzione e FOV (requisito richiesto dal pianificatore) (Tabella 2). Si dispone di:

- ✓ una immagine volumetrica MRI pesata in T1
- ✓ un immagine volumetrica relativa ai vasi: volume parcellizzato con valore del voxel positivo se appartenente a un vaso e negativo se esterno (con valore in modulo pari alla distanza dello stesso dal vaso, in centimetri).
- ✓ Atlante anatomico già convertito in mappa per il paziente corrente
- ✓ LUT per l'atlante anatomico
- ✓ File RegionandRisk.xml costruito consultando un neurochirurgo per l'assegnazione di un opportuno valore di rischio ad ogni regione anatomica attraversata.

Le caratteristiche del volume sono:

TABELLA 2: CARATTERISTICA IMMAGINE DEL PROTOCOLLO DI VALIDAZIONE

FOV (numero di voxel)	256x256x160
Risoluzione (mm)	1x1x1

2.3.2 VALIDAZIONE ALGORITMO E OTTIMALITÀ DELLE TRAIETTORIE PROPOSTE

Si vuole verificare che le traiettorie proposte dal pianificatore, effettivamente rispettino i criteri su cui il software basa la scelta del percorso ottimo. Nello specifico si vuole verificare:

1. **Non collisione tra ogni traiettoria e i vasi sanguigni:**
Calcolo della minima distanza sonda-vaso, considerando la minima distanza tra tutti i voxel appartenenti alla traiettoria e il voxel appartenente a un vaso sanguigno più vicino.
2. **Valutazione delle caratteristiche delle traiettorie proposte come ottimali dal pianificatore, seguendo il criterio di distanza di sicurezza dai vasi sanguigni:**
Descrizione e confronto delle caratteristiche delle traiettorie proposte come percorribili dal pianificatore. Valutazione da parte di un neurochirurgo.

Per la valutazione di questi due primi punti, si è chiesto ad un neurochirurgo esperto di determinare le caratteristiche del problema che si andrà a sottoporre al pianificatore. Nello specifico, andando a determinare la posizione del target (Tabella 3) e delle possibili aree di ingresso (Tabella 4) per un intervento di biopsia tele-encefalica. Per l'analisi è stato azzerato il valore di rischio associato alle aree anatomiche, in modo da valutare unicamente il contributo al valore di rischio dato dalla mappa delle distanze vascolari.

TABELLA 3: COORDINATE DEL TARGET RISPETTO AL SISTEMA DI RIFERIMENTO DI VISUALIZZAZIONE DI 3DSLICER (SISTEMA DI COORDINATE RAS)

X [cm]	Y[cm]	Z[cm]
-15.5848	11.5543	-9.1719

TABELLA 4: COORDINATE DEI PUNTI DI INGRESSO RISPETTO AL SISTEMA DI RIFERIMENTO DI VISUALIZZAZIONE DI 3DSLICER (SISTEMA DI COORDINATE RAS), E RAGGIO DELLA CORRISPONDENTE AREA DI ACCESSO.

	X [cm]	Y [cm]	Z [cm]	Raggio Area di Ingresso [mm]
EP1	-46.3353	22.4836	67.5141	9
EP2	-7.7596	38.6083	74.3368	9
EP3	-46.9505	-24.4768	74.2893	10

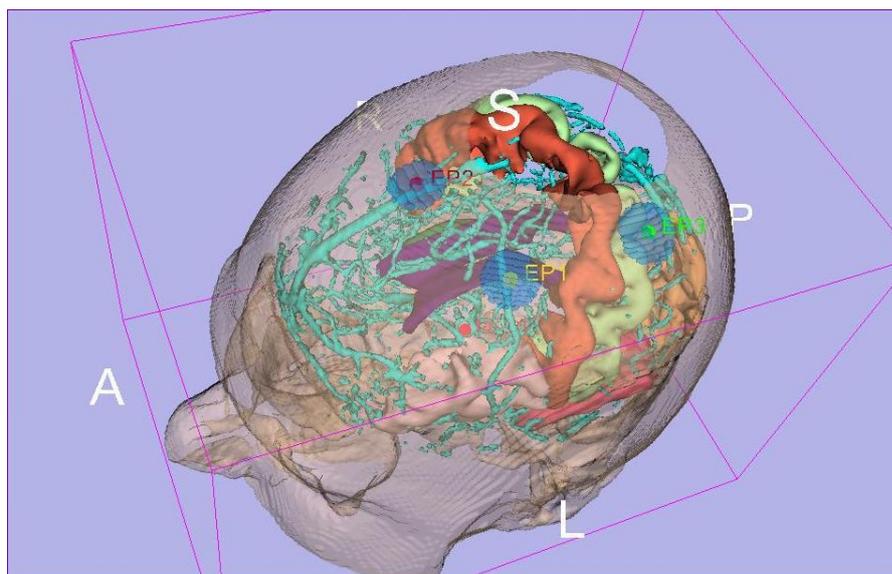


FIGURA 28: VISTA 3D DELLE AREE DI INGRESSO E DEL TARGET SCELTI DAL NEUROCHIRURGO. E' POSSIBILE VEDERE LA POSIZIONE RELATIVA DEI VASI SANGUIGNI E DI ALCUNE DELLE STRUTTURE ANATOMICHE CEREBRALI. LE AREE DI INGRESSO SONO POSTE SULLA CUTE DEL PAZIENTE.

3. **Valutazione delle caratteristiche delle traiettorie proposte come ottimali dal pianificatore, seguendo il criterio di distanza di sicurezza dai vasi sanguigni e valutazione del rischio associato alle diverse aree anatomiche:**

Descrizione e confronto delle caratteristiche delle traiettorie proposte come percorribili dal pianificatore. Valutazione da parte di un neurochirurgo.

Anche per questa valutazione il neurochirurgo ha determinato la posizione del target (Tabella 6) e delle possibili aree di ingresso (Tabella 7). Per l'analisi corrente si è chiesto al medico di assegnare un valore di rischio ad alcune aree anatomo-funzionali significative (intervallo valore di rischio, 0-100) (Tabella 5). Le aree anatomiche non prese in considerazione sono state poste tutte a rischio nullo. Il neurochirurgo ha posto l'ipotesi di paziente destrorso, quindi con area dominante del cervello l'emisfero sinistro.

TABELLA 5: ELENCO DELLE AREE ANATOMICHE PRESE IN CONSIDERAZIONE PER IL CORRENTE TEST DI VALIDAZIONE E RISPETTIVI VALORI DI RISCHIO ASSOCIATI.

	Rischio associato all'emisfero SX	Rischio associato all'emisfero DX
Giro Precentrale (Area Motoria)	80	70
Giro Postcentrale (Area Somatosensoriale)	60	60
Giro Frontale Inf. (Area del Linguaggio)	90	0
Giro Temp. Sup. Post. ²⁴ (Area del Linguaggio)	90	0
Lobo Occipitale (Area Visiva)	70	0

TABELLA 6: COORDINATE DEL TARGET RISPETTO AL SISTEMA DI RIFERIMENTO DI VISUALIZZAZIONE DI 3DSLICER (SISTEMA DI COORDINATE RAS)

X [cm]	Y[cm]	Z[cm]
-24.6335	3.2944	-5.7106

TABELLA 7: COORDINATE DEI PUNTI DI INGRESSO RISPETTO AL SISTEMA DI RIFERIMENTO DI VISUALIZZAZIONE DI 3DSLICER (SISTEMA DI COORDINATE RAS), E RAGGIO DELLA CORRISPONDENTE AREA DI ACCESSO.

	X [cm]	Y [cm]	Z [cm]	Raggio Area di Ingresso [mm]
EPI	-46.3353	22.4836	67.5141	10

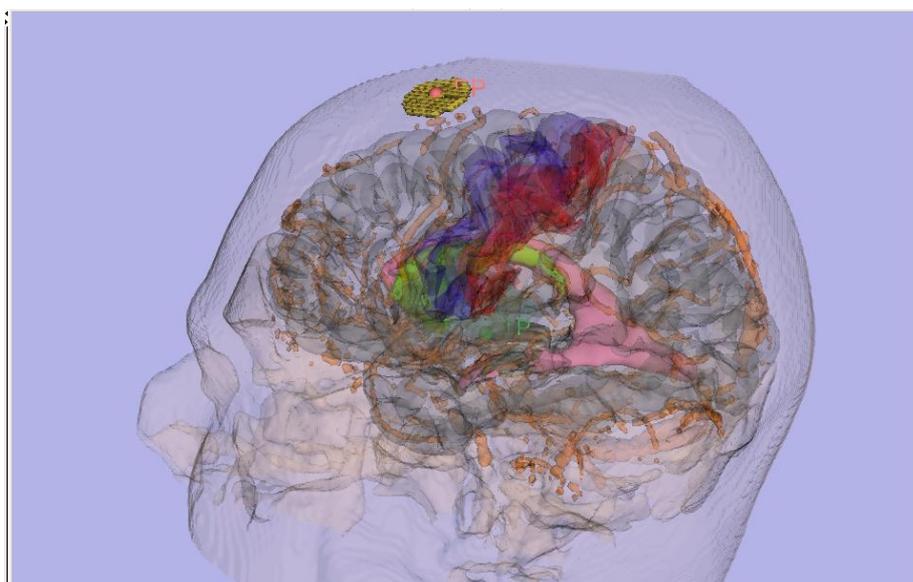


FIGURA 29: VISTA 3D DELLE AREE DI INGRESSO E DEL TARGET SCELTI DAL NEUROCHIRURGO. E' POSSIBILE VEDERE IN BLU IL GIRO PRECENTRALE, COLLEGATO ALL'AREA MOTOIA, E IN ROSSO IL GIRO POSTCENTRALE, COLLEGATO ALL'AREA SOMATOSENSORIALE.

4. Rispetto delle regole valide per il paziente corrente, associate alle corrispondenti aree anatomiche:

Verifica, attraverso la visualizzazione della traiettoria considerata e dei modelli delle aree anatomiche, che il planner rispetti le regole attive per il paziente corrente.

Il neurochirurgo ha determinato la posizione del target (Tabella 8) e delle possibili aree di ingresso (Tabella 9). Inoltre gli si è chiesto di inserire una regola, come vincolo alla pianificazione (Figura 31).

La regola inserita ordina il non attraversamento dei ventricoli laterali da parte della traiettoria per evitare il riversamento di fluido cerebrospinale il conseguente spostamento del target.

TABELLA 8 COORDINATE DEL TARGET RISPETTO AL SISTEMA DI RIFERIMENTO DI VISUALIZZAZIONE DI 3DSLICER (SISTEMA DI COORDINATE RAS)

X [cm]	Y[cm]	Z[cm]
-15.5848	11.5543	-9.1719

TABELLA 9: COORDINATE DEI PUNTI DI INGRESSO RISPETTO AL SISTEMA DI RIFERIMENTO DI VISUALIZZAZIONE DI 3DSLICER (SISTEMA DI COORDINATE RAS), E RAGGIO DELLA CORRISPONDENTE AREA DI ACCESSO.

	X [cm]	Y [cm]	Z [cm]	Raggio Area di Ingresso [mm]
EP1	-46.3353	22.4836	67.5141	7
EP2	-13.6681	40.2425	73.5091	9
EP3	-46.9505	-24.4768	74.2893	5

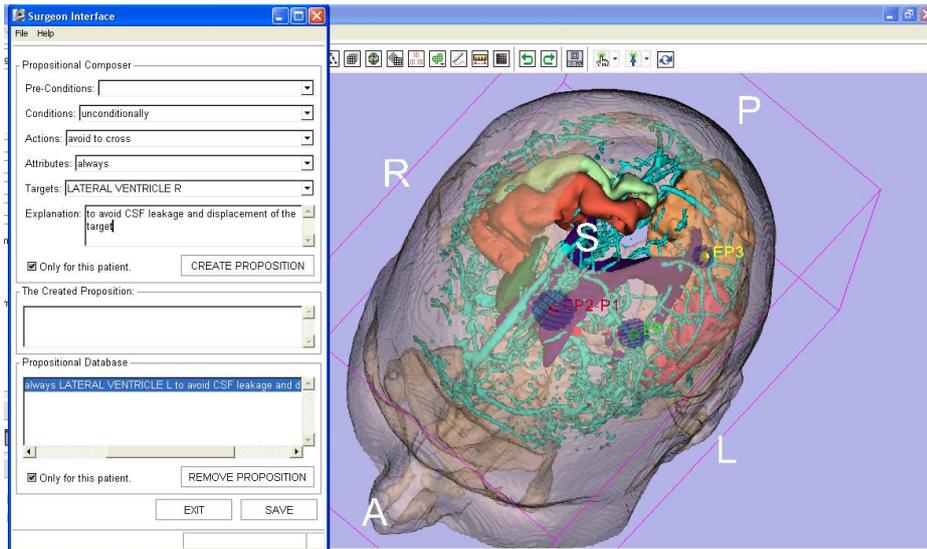


FIGURA 30: MODELLO 3D PER LA VALIDAZIONE DELL'ALGORITMO DI GESTIONE DELLE REGOLE. SULLA SINISTRA È POSSIBILE VEDERE LA FORM DI INSERIMENTO DELLA REGOLA.

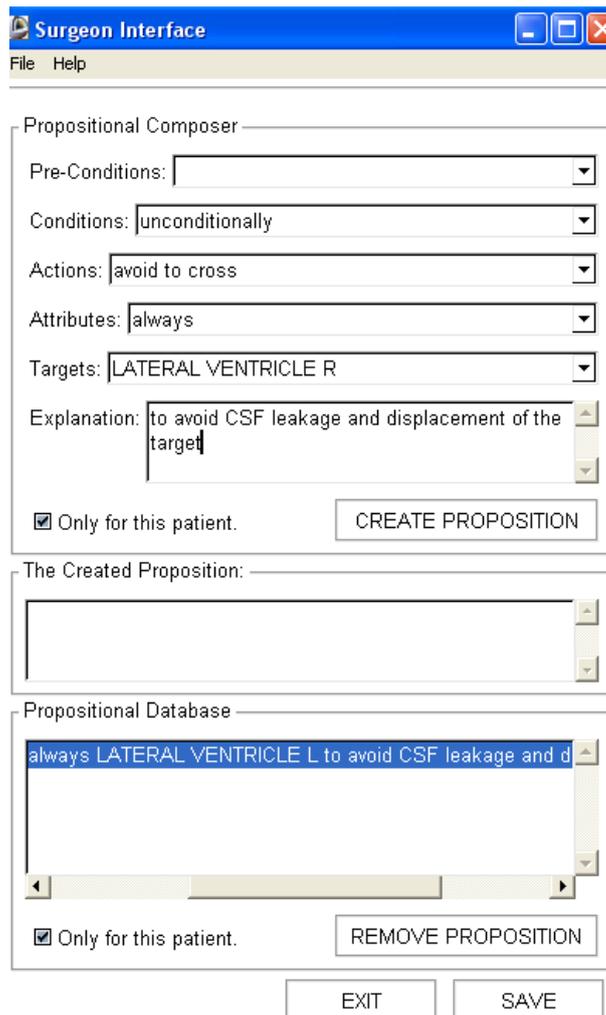


FIGURA 31: FORM DI INSERIMENTO DI UNA REGOLA

3 RISULTATI

1. VALIDAZIONE DEL CRITERIO DISTANZA SONDA-VASO E DEL CRITERIO DI NON RESEZIONE DEI VASI

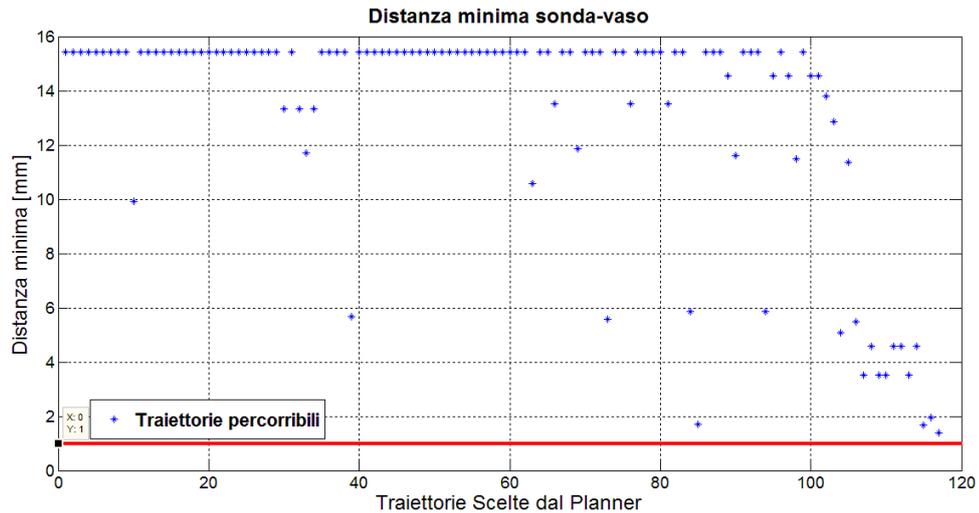


FIGURA 32: PER OGNI TRAIETTORIA GIUDICATA PERCORRIBILE DAL PLANNER, È RAPPRESENTATA LA DISTANZA MINIMA TRA LA SONDA E IL VASO SANGUIGNO PIÙ VICINO

La Figura 33 mostra che nessuna tra le traiettorie giudicate percorribili dal pianificatore, dista meno di 1 mm dal vaso più vicino.

TABELLA 10: TRAIETTorie ORDINATE SECONDO GRADO DI RISCHIO CRESCENTE, CALCOLATO DAL PLANNER IN FUNZIONE DELLA SOLA DISTANZA DAI VASI. SI RIPORTANO IL VALORE DI RISCHIO ASSOCIATO, LA LUNGHEZZA E L'AREA DI INGRESSO (ENTRY POINT) DI RIFERIMENTO PER OGNI TRAIETToria.

EP(Entry Point)	Giudizio Planner	ID	Valore di Rischio	Lunghezza [mm]
EP2	Traiettorie 1	515	250.488	97.206
EP2	Traiettorie 25	534	260.734	93.397
EP1	Traiettorie 31	732	274.276	81.222
EP1	Traiettorie 85	737	286.663	81.197
EP1	Traiettorie 117	659	341.416	82.674

La Tabella 10 riporta le caratteristiche di interesse per 5 delle 117 traiettorie valutate come percorribili dal pianificatore. Si riporta l'ordine di percorrenza, l'identificativo della traiettoria, il rischio associato, la lunghezza della traiettoria e la relativa area di ingresso. Le prime traiettorie, giudicate a

minor rischio dal pianificatore, appartengono tutte all'entry point 2 (EP2). Non ci sono traiettorie possibili con area di accesso EP3 (Dato il target selezionato) (Figura 35).

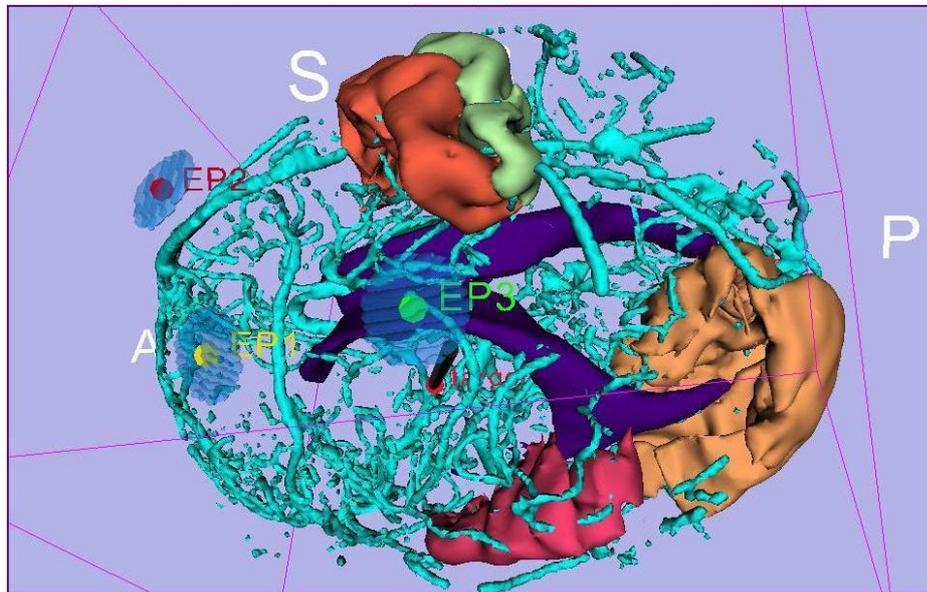


FIGURA 35: È RAPPRESENTATA IN FIGURA LA PRIMA TRAIETTORIA GIUDICATA PERCORRIBILE DAL PIANIFICATORE (TRAIETTORIA OTTIMA). IN VERDE, GIALLO E ROSSO SONO RICONOSCIBILI RISPETTIVAMENTE EP1, EP2 E EP3 (ENTRY POINT)

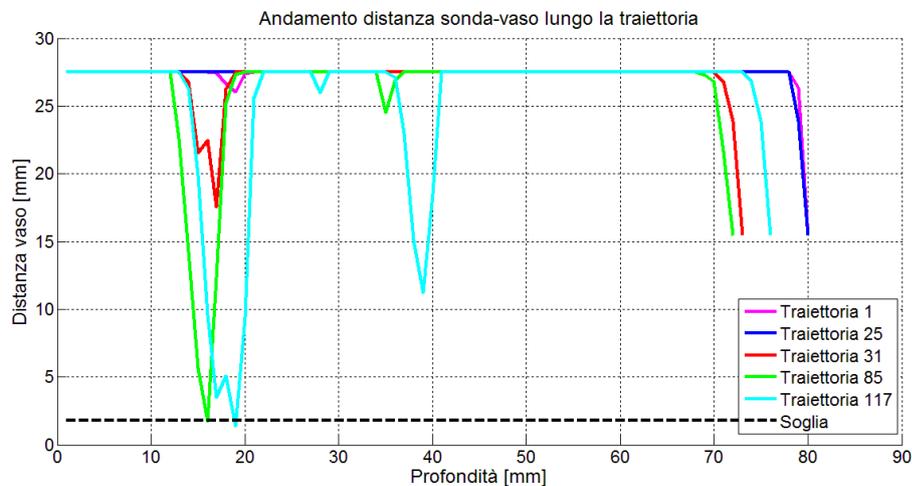


FIGURA 34: ANDAMENTO DELLA DISTANZA DELLA SONDA DAL VASO PIÙ VICINO LUNGO L'INTERA TRAIETTORIA. SONO MOSTRATE 5 TRAIETTORIE GIUDICATE DAL PIANIFICATORE COME PERCORRIBILI, CON CORRISPETTIVO ORDINE DI RISCHIO (LA TRAIETTORIA 1 È LA TRAIETTORIA GIUDICATA OTTIMA DAL PIANIFICATORE, .

In Figura 34 è riportato l'andamento della distanza minima della sonda dal vaso più vicino, in funzione della profondità di inserimento, effettuata con un valore di soglia non nullo pari a 54 (con valore di rischio massimo 100), corrispondente a una distanza vaso-traiettorie limite di 1.8 mm. La traiettoria a minimo rischio associato (Traiettorie 1) ha una distanza minima dai vasi di 15.345mm al raggiungimento del target e non presenta altri minimi locali significativi. Si può inoltre osservare che all'aumentare del

numero progressivo indicante l'ordine di rischio per le traiettorie (dalla meno rischiosa alla più rischiosa) si verifica un aumento del numero di minimi locali lungo la traiettoria considerata e una maggiore profondità degli stessi (minore distanza vaso-sonda). Osservando infine l'andamento delle traiettorie 85 e 117 (traiettorie a rischio molto elevato), si osserva la presenza di minimi locali al di sotto del valore di soglia (rispettivamente a una distanza di 1.716 mm e 1.391 mm dal vaso più vicino). Esse presentano un valore di rischio tra i più elevati anche a livello globale (85/117 e 117/117).

TABELLA 11: VALORI DI RISCHIO E NUMERO PROGRESSIVO DI DUE TRAIETTORIE CON DISTANZA MINIMA SONDA-VASO INFERIORE AL VALORE DI SOGLIA, IN CASO DI PIANIFICAZIONE CON SOGLIA E SENZA SOGLIA.

ID	Num Prog con soglia	Num Prog senza soglia	Rischio con soglia	Rischio senza soglia
737	85	65	282.663	281.841
659	117	116	341.416	325.958

In Tabella 11 si può osservare il confronto tra il valore di rischio assunto dalle due traiettorie con identificativo 737 e 659, nel caso di pianificazione con soglia non nulla e con soglia nulla. Si può osservare in particolare che nel caso di pianificazione senza soglia, la traiettoria con ID 737 presenta un numero progressivo di 65/117. Nel caso di pianificazione con soglia non nulla questa traiettoria subisce un innalzamento del valore di rischio che la porta ad assumere la posizione 85/117.

2 VALIDAZIONE CRITERIO DI RISCHIO ANATOMICO

Dalla Figura 36 si può vedere la traiettoria giudicata a minor rischio secondo il pianificatore e la traiettoria giudicata a maggior rischio, dati i parametri in ingresso stabiliti nel protocollo di validazione. La minima distanza sonda-vaso è comparabile per entrambe le traiettorie. La traiettoria di destra (quella a maggior rischio), attraversa l'area motoria (Giro Postcentrale di sinistra).

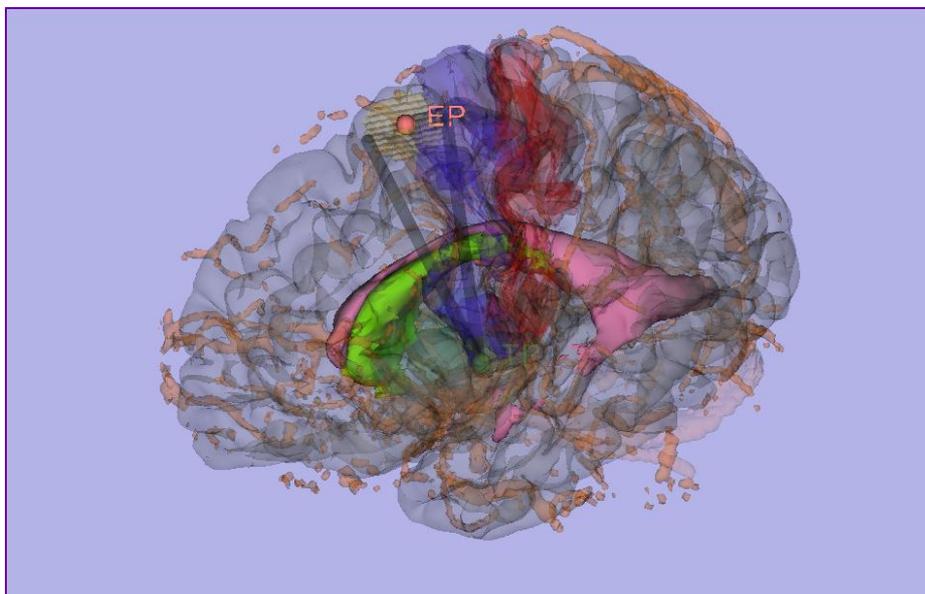


FIGURA 36: VISTA 3D DELL'AREA DI INGRESSO E DEL TARGET SCELTI DAL NEUROCHIRURGO. E' POSSIBILE VEDERE IN BLU IL GIRO PRECENTRALE, COLLEGATO ALL'AREA MOTORIA, E IN ROSSO IL GIRO POSTCENTRALE, COLLEGATO ALL'AREA SOMATOSENSORIALE. LA TRAIETTORIA DI SINISTRA È QUELLA CHE PRESENTA IL MINOR RISCHIO SECONDO IL PIANIFICATORE, MENTRE QUELLA DI DESTRA RAPPRESENTA LA TRAIETTORIA A MAGGIOR RISCHIO TRA QUELLE PERCORRIBILI.

TABELLA 12: DISTANZA SONDA-VASO PER LE TRAIETTORIE CONSIDERATE PER LA VALIDAZIONE FUNZIONALE.

NUMERO PROGRESSIVO	DISTANZA SONDA-VASO [cm]
1	0.4281
37	0.4643

3 VALIDAZIONE DELLE REGOLE

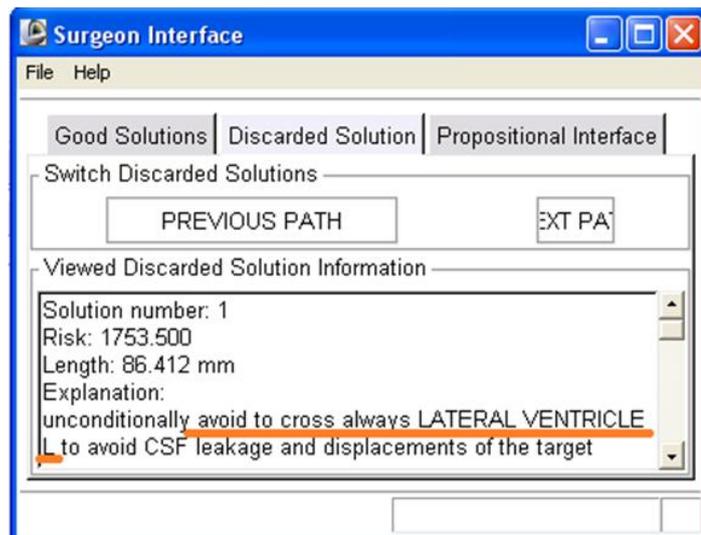
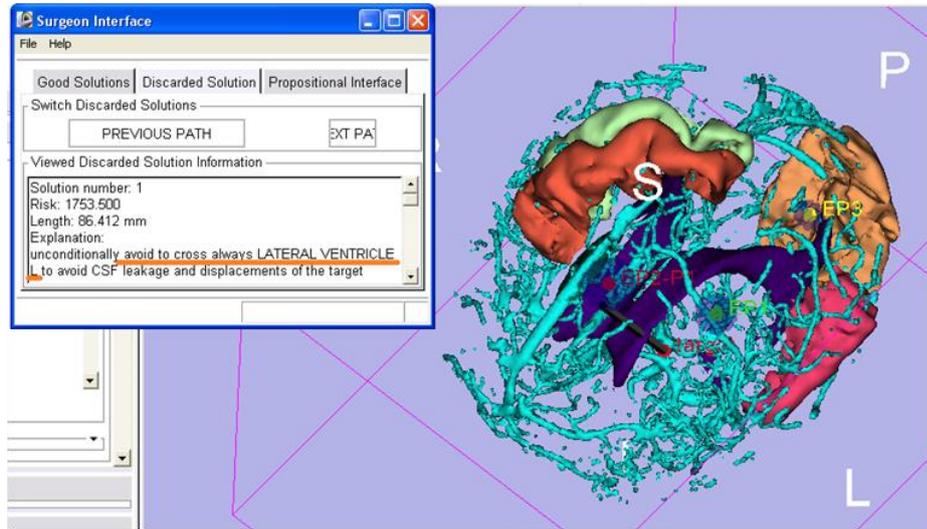


FIGURA 37: VISUALIZZAZIONE DELLA PRIMA TRAIETTORIA SCARTATA DAL PIANIFICATORE, E RELATIVA GUI. LA TRAIETTORIA ATTRAVERSO IL VENTRICOLO LATERALE SINISTRO.

A seguito di una pianificazione eseguita, con parametri in ingresso come da protocollo di validazione, il Planner ha restituito un elenco di traiettorie scartate, in quanto attraversanti il ventricolo laterale sinistro, come confermato dal neurochirurgo.

4 DISCUSSIONI E SVILUPPI FUTURI

Il lavoro di tesi svolto nell'ambito del progetto ROBOCAST riguarda la progettazione e lo sviluppo di un pianificatore automatico per biopsia tele-encefalica. Tale pianificatore è in grado di discriminare le traiettorie a minor rischio per il paziente, considerando come fattori critici la distanza dai vasi sanguigni, l'attraversamento di aree anatomiche sensibili e la distanza dai fasci nervosi. La validazione di tale pianificatore è stata affidata ad un neurochirurgo che potesse, grazie alle sue competenze, dare un giudizio sulle traiettorie identificate dal planner come ottimali.

Da quanto mostrato in Figura 18, si evince che tutte le traiettorie giudicate dal pianificatore come percorribili, hanno una distanza minima sonda-vaso maggiore di 1 mm. Questo garantisce che nessuna traiettoria proposta entri in collisione con un vaso sanguigno (requisito fondamentale per un intervento di biopsia cerebrale, 1.1).

Dalla Figura 34 si osserva che la traiettoria giudicata ottima dal pianificatore è una traiettoria che presenta come unico minimo della distanza sonda-vaso inferiore a 15.5 mm, quello in corrispondenza del target (minimo locale comune a tutte le traiettorie). Questo permette di affermare che la traiettoria si trova a una distanza sicura dai vasi sanguigni e quindi a minor rischio vascolare. Considerando le traiettorie a valore di rischio crescente, si osserva un aumento del numero dei minimi locali e si riscontra una diminuzione progressiva della distanza minima sonda-vaso relativa ad ogni traiettoria considerata. Se si osserva ad esempio l'ultima traiettoria selezionata dal pianificatore (Traiettoria 117, ID 659), si può identificare la presenza di altri tre minimi locali con distanza vaso-traiettoria inferiore ai 15.5 mm (nell'ordine 3.506 mm, 1.301 mm e 11.220 mm). In particolare, uno dei tre minimi (1.301 mm) è a una distanza inferiore della distanza soglia per il paziente considerato (valore di soglia, 1.8mm), il che conferisce alla suddetta traiettoria un alto livello di criticità vascolare. Il planner considera un valore di rischio vascolare decrescente in modo esponenziale allontanandosi man mano dai vasi sanguigni; i voxel prossimi a un vaso avranno un valore di rischio molto elevato, che però scende rapidamente allontanandosi dallo stesso. E' stato inoltre posto un valore di soglia per il rischio associato alla mappa vascolare, che porta i voxel che hanno un valore critico sopra-soglia, a incrementare ulteriormente il valore di rischio a loro assegnato, in modo da penalizzare ulteriormente l'eventuale passaggio di una sonda per quei voxel. L'efficacia della soglia è provata dai risultati mostrati in Tabella 11 in caso di pianificazione con e senza soglia. In particolare, in caso di soglia nulla, la traiettoria con ID 737 viene proposta

come soluzione numero 65/117, quindi come soluzione a minor rischio rispetto ad altre traiettorie che presentano un minimo globale distanza sonda-vaso maggiore di 1.301 mm. Questo perché traiettorie con un minimo globale maggiore (maggiore distanza sonda-vaso), potrebbero presentare un numero maggiore di minimi locali, rispetto a traiettorie con un minimo globale basso ma pochi minimi locali complessivamente. La presenza della soglia nell'algoritmo, permette di dare un peso ulteriore a tutte le traiettorie con una distanza sonda-vaso ritenuta critica. Nel caso preso in esame, infatti, la traiettoria con ID 737 viene proposta come soluzione numero 85/117, ponendola quindi tra le traiettorie a maggior rischio.

Il sistema di pianificazione, dunque, sottolinea la criticità di traiettorie molto prossime alle strutture vascolari e pesa maggiormente altri fattori, come ad esempio il passaggio per aree anatomo-funzionali critiche (ad alto rischio, ma non vitali) o la lunghezza della traiettoria (che si traduce in un maggior attraversamento delle strutture cerebrali), se la traiettoria si trova a una distanza giudicata sicura dalle strutture vascolari. Questo è dimostrato ad esempio dalla Figura 35; a pari rischio vascolare, il pianificatore giudica come più rischiosa una traiettoria passante per un'area anatomica indicata come ad alta criticità dal neurochirurgo (giro precentrale, collegato all'area motoria) (Tabella 5).

Per quanto riguarda le aree anatomo-funzionali vitali, esse vengono trattate dal pianificatore come aree a cui è associata una regola di *avoid to cross always*. In questo modo il planner scarta dall'elenco delle traiettorie percorribili tutte le traiettorie che attraversano l'area anatomica interessata dalla regola (Figura 37), garantendo la sicurezza dell'intervento.

Un evento critico in biopsia, come già detto, consiste nella resezione di un vaso; il passaggio nei pressi di una struttura vascolare di per sé non è rischioso, a meno di errori di posizionamento o di errori di localizzazione. L'errore di posizionamento commesso dal sistema robotico a cui fa riferimento il progetto ROBOCAST è sub-millimetrico. L'algoritmo considera un margine di sicurezza pari a 1 mm, nel considerare lo spessore di ogni possibile traiettoria.

Bisogna però sottolineare che il vero evento critico nel considerare il fattore di rischio vascolare, non sta tanto nella distanza sonda-vaso giudicata su tutta la lunghezza della traiettoria; quanto nella distanza dai vasi nei pressi della zona target e nei primi centimetri percorsi, subito dopo l'inserimento della sonda nel cervello. Per quanto riguarda la zona target, il rischio è limitato a quei vasi che sono posti davanti alla ghigliottina della sonda per biopsia. Essi rischiano di essere recisi al momento del prelievo del tessuto da analizzare. Per pesare correttamente il fattore distanza dai vasi, il pianificatore dovrebbe quindi disporre dell'informazione data dall'orientamento della ghigliottina (1.1) rispetto all'asse della sonda. In questo modo, un vaso vicino alla sonda ma posto in una posizione sicura rispetto alla ghigliottina, non verrebbe giudicato rischioso.

Inoltre le pareti delle strutture vascolari sono dotate di un certo grado di elasticità; il contatto di una sonda con un vaso posto in profondità, non porta necessariamente alla rottura dello stesso ma è possibile che questo venga scostato dall'avanzamento della sonda.

Bisognerebbe quindi assegnare un diverso grado di rischio a seconda che la traiettoria incontri strutture vascolari al momento del suo inserimento (evento rischioso), o nel caso le incontri più in profondità.

Per quanto riguarda il fattore di rischio associato all'attraversamento di aree anatomico-funzionali, il pianificatore calcola il rischio totale come somma dei valori di rischio dei voxel attraversati dalla sonda (dividendo per la lunghezza media delle traiettorie calcolate). Un proseguimento del presente lavoro di tesi consiste nel pesare diversamente (in modo non lineare) il grado di attraversamento di ogni struttura anatomica. Inoltre il pianificatore è concepito in modo che ogni neurochirurgo possa costruire la propria mappa di rischio anatomica, e applicarla ad ogni pianificazione in modo automatico. Un possibile sviluppo che conferirebbe robustezza al sistema, consiste invece nel dotare il pianificatore di una LUT con i valori di rischio associati alle aree anatomiche già assegnati e ottenuti da uno studio statistico delle LUT compilate in precedenza da più neurochirurghi esperti.

Per quanto riguarda la parte relativa alle regole, il neurochirurgo ha giudicato poco funzionale la parte di obbligo di passaggio per aree anatomiche (il che le porterebbe a essere considerate come target). Inoltre potrebbe risultare più pratica un'interfaccia grafica in cui le domande proposte al neurochirurgo siano relative alle singole aree anatomiche da attraversare o meno, piuttosto che sullo stato clinico/lavorativo del paziente.

Un ulteriore sviluppo, consiste nell'estendere il campo di applicazione del pianificatore a tutte le tecniche di chirurgia MIS. Ad esempio, nel caso di applicazioni di STEREO-EEG, il pianificatore dovrebbe affrontare il problema del calcolo e dell'ottimizzazione di una combinazione di traiettorie, valutando il rischio complessivo dato da ogni possibile configurazione e controllando che le diverse traiettorie non entrino in collisione tra loro.

BIBLIOGRAFIA

1. **Mehta, Minesh P.** *Principles and Practice of Neuro-Oncology: A Multidisciplinary Approach*. s.l. : Demos Medical Publishing, 2010.
2. **Yang, Hongyan and Austin., The University of Texas at.** *Functional assessment and development of treatment strategies for brain tumors: Promoting neurorestoration and reducing harm to bystander cells and neuroplasticity*. s.l. : ProQuest, 2007.
3. **Krieger, Mark D., et al.** Role of Stereotactic Biopsy in the Diagnosis and Management of Brain Tumors. *Seminars in Surgical Oncology*. 1998, Vol. 14, 13-25.
4. **Bourbakis, N. G, IEEE and Awad, M.** *A 3-D Visualization Method for Image-Guided Brain Surgery*. 5, October 5, 2003, IEEE TRANSACTIONS ON SYSTEMS, MAN, AND CYBERNETICS, Vol. 33.
5. **Köhn, A., et al.** *State-of-the-Art Computer Graphics in Neurosurgical Planning and Risk Assessment*. Bremen : Eurographics, 2007.
6. **Luis Serra, Wieslaw L. Nowinskia, Timothy Postonb, Ng Herna, Lee Choon Menga, Chua Gim Guanc and Prem Kumar Pillay.** *The Brain Bench: virtual tools for stereotactic frame neurosurgery*. 4, Singapore : s.n., September 4, 1997, Medical Image Analysis, Vol. Volume 1, pp. 317-329.
7. **Nowinski, W.L., Yang, Guo Liang and Yeo, Tseng Tsai.** *Computer-aided stereotactic functional neurosurgery enhanced by the use of the multiple brain atlas database*. January 2000, Medical Imaging, IEEE Transactions on, Vol. 19 Issue:1 , pp. 62-69. 0278-0062.
8. **Fujjia, T, et al.** *Neuropath planner—automatic path searching for neurosurgery*. s.l. : International Congress Series, 2003. pp. 587– 596.
- 9 **Vaillant, Marc, et al..** *A Path-Planning Algorithm for Image-Guided Neurosurgery*.
10. Merriam-Webster. [Online] 2003. [Cited: Luglio 21, 2011.] <http://www.merriam-webster.com/dictionary/biopsy>.
11. **Fried, Gerald M and Gill, Heather.** *Surgery through the keyhole: a new view of an old art*. s.l. : McGill Journal of Medicine, 2007. MIM 2007. Vol. 10.

12. **Perneczky, Axel.** Keyhole concept in neurosurgery: with endoscope-assisted microsurgery and case studies. *Keyhole concept in neurosurgery: with endoscope-assisted microsurgery and case studies.* s.l. : Thieme, 1999.
13. **Silvennoinen, M, et al.** *Expertise and skill in minimally invasive surgery.* 2009, Scandinavian Journal of Surger, pp. 209-213.
14. **Perneczky, Axel, Reisch, Robert and Tschabitscher, Manfred.** *Keyhole approaches in neurosurgery: Concept and surgical technique.* s.l. : Springer, 2008.
15. **Lawton, Michael T.** *Seven Aneurysms: Tenets and Techniques for Clipping.* s.l. : Thieme, 2010.
16. **Taylor, Russell H. and Stoianovici, Dan.** Medical Robotics in Computer-Integrated Surgery. *IEEE Transactions on Robotics and Automation.* October 2003, Vol. 19, 5.
17. **DEVAUX, B, et al.** *Stereotaxic technics and clinical neurosurgery.* 2, Settembre 1997, Journal of Neuroradiology, Vol. 24, pp. 116-125.
18. **Stippich, Christoph, Blatow, Maria and Delmaire, C.** *Clinical Functional MRI:Presurgical Functional Neuroimaging.* s.l. : Springer, 2007. pp. 43-44.
19. **Eggers, G., Mühlhng, J. and Marmullaa, R.** *Image-to-patient registration techniques in head surgery.* 12, Dicembre 2006, International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Vol. 35, pp. 1081-1095.
20. **Aebi, Max, Arlet, Vincent and Webb, John K.** *AOSpie manual, Volume 1.* s.l. : Thieme, 2007.
21. **Zamorano, L., et al.** *Robotics in neurosurgery: state of the art and future technological challenges.* 1, s.l. : Robotic Publications Ltd., Giugno 2004, The international journal of medical robotics and computer assisted surgery, Vol. 1, pp. 7-22.
22. **Camarillo, David B., et al.** *Robotic technology in surgery: past, present, and future.* s.l. : Excerpta Medica, Ottobre 2004, The American Journal of Surgery, pp. 2s-15s.
23. **Nowinski, Wieslaw L.** *Virtual reality in brain intervention: models and applications.* [ed.] Engineering in Medicine and Biology Society. Shangai : s.n., 2005. pp. 4164-4167.

24. **Lee, Jiann-Der, Huang, Chung-Hsien and Lee, Shih-Tseng.** Improving Stereotactic Surgery Using 3-D Reconstruction. *IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY*. November/December 2002.
25. **Navkar, Nikhil V, et al.** *Visualization and Planning of Neurosurgical Interventions with Straight Access*. s.l. : Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010. pp. 1-11.
26. **Bresenham, J. 1** *Algorithm for computer control of a digital plotter.*, s.l. : IBM Systems Journal, 1965, Vol. 4, pp. 25-30.
27. **Thomas, D G and Kitchen, N D.** *Minimally Invasive Surgery: Neurosurgery*. 6921, 1994, BMJ, Vol. 308, pp. 126-128.
28. **Shah, Rahul S., et al.** *Deep Brain Stimulation: Technology at the Cutting Edge*. 2010, J Clin Neurol, pp. 167-182.
29. *In vivo*. [Online] [Cited: Giugno 27, 2011.]
<http://www.invivocorp.com/Interventional/info.php?id=12>.
30. **SCIENCEphotoLIBRARY.** [Online]
<http://www.sciencephoto.com/media/278506/enlarge>.
31. **Treccani.** Treccani.it L'enciclopedia Italiana. *Treccani.it*. [Online] [Cited: 09 08, 2011.]
<http://www.treccani.it/vocabolario/craniotomia/>.
32. **Taylor, Russel H.** *Medical Robotics and Computer-Integrated Surgery*. s.l. : Annual IEEE International Computer Software and Applications Conference, 2008.
33. [Online] [Cited: 09 09, 2011.]
http://www.brainrepair.ca/infra_coe.htm.
34. [Online] [Cited: 08 18, 2011.]
<http://www.elektaindia.co.in/neuroscience/>.
35. [Online] [Cited: 08 18, 2011.]
<http://www.surgisphere.com/SurgRad/issues/volume-2/1-january-2011-pages-1-112/156-original-article-the-evolution-of-intraoperative-imaging-and-neuro-navigation-in-transsphenoidal-surgery.html>.

36. **Cardinale, F., et al.** *Talairach methodology in the multimodal imaging and robotics era.*

37. **A*Star, Singapore Bioimaging Consortium.** [Online]
<http://www.sbic.a-star.edu.sg/research/bil/neuro/neuroplanner.php>.

38. [Online] [Cited: 05 18, 2011.]
http://www.slicer.org/slicerWiki/index.php/Coordinate_systems.