



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA  
Dipartimento di Psicologia Generale  
Corso di Laurea Triennale in Scienze Psicologiche Cognitive e  
Psicobiologiche

Elaborato finale

Teoria dell'Informazione Integrata: modello teorico e applicazioni  
per misurare la coscienza durante il sonno e in pazienti con disordini  
di coscienza

*Integrated Information Theory: a theoretical model and its  
applications for assessing consciousness during sleep and in patients  
with disorders of consciousness*

*Relatore:*

Prof. Nicola Cellini

*Laureanda:* Penelope Ferrari

*Matricola:* 2066872

Anno Accademico 2024/2025



Introduzione.....	4
Capitolo 1 Teoria dell'informazione integrata.....	5
1.1 Quantità della coscienza.....	6
1.2 Qualità della coscienza.....	8
1.3 Substrato fisico della coscienza .....	9
1.4 TMS-EEG: misurare sperimentalmente la coscienza .....	10
Capitolo 2 Sonno e coscienza .....	13
2.1 Integrazione dell'informazione durante il sonno .....	15
2.2 Bistabilità e correlati neurali della coscienza.....	16
Capitolo 3 Disordini di coscienza .....	19
3.1.1 Coma e morte cerebrale .....	19
3.1.2 Sindrome da veglia aresponsiva .....	20
3.1.3 Stato di minima coscienza .....	20
3.2 <i>Wakefulness</i> : regolazione del ciclo sonno-veglia .....	21
3.3 <i>Awareness</i> : correlati neurali della consapevolezza.....	22
3.4 Diagnosi dei disordini di coscienza .....	23
3.4.1 Scale comportamentali.....	24
3.4.2 Risonanza magnetica funzionale .....	25
3.4.3 <i>Perturbational Complexity Index (PCI)</i> .....	26
Conclusione .....	29
Bibliografia.....	31

## Introduzione

La coscienza è uno dei temi più complessi e affascinanti nell'ambito della psicologia e delle neuroscienze. Uno dei quesiti fondamentali consiste nel comprendere in che modo l'esperienza cosciente possa emergere da un substrato puramente fisico come il cervello e in che modo sia possibile studiare scientificamente un fenomeno tanto complesso e non direttamente osservabile.

Tra le teorie della coscienza proposte negli ultimi anni, una delle più influenti è la Teoria dell'Informazione Integrata (*Integrated Information Theory*, IIT) di Giulio Tononi (2004).

Questo elaborato si propone di esaminare i principi teorici fondamentali della IIT e di approfondire come tali principi possano essere applicati allo studio delle alterazioni della coscienza nei diversi stadi del sonno e nei disordini di coscienza.

Il primo capitolo introduce i concetti teorici di base della IIT, concentrandosi soprattutto sul concetto di informazione integrata e introducendo una metodologia sperimentale per lo studio della coscienza: la combinazione di TMS-EEG. Il secondo capitolo analizza il rapporto tra sonno e coscienza, evidenziando come il modello proposto dalla IIT aiuti a comprendere le fluttuazioni dello stato cosciente tra veglia e sonno. Infine, il terzo capitolo descrive le principali caratteristiche cliniche dei disordini di coscienza e analizza le attuali metodologie diagnostiche.

L'obiettivo dell'elaborato è mostrare come il modello teorico proposto dalla IIT non solo contribuisca in modo significativo alla comprensione dei meccanismi della coscienza, ma possa avere importanti implicazioni anche in ambito clinico e diagnostico.

# Capitolo 1

## Teoria dell'informazione integrata

La Teoria dell'Informazione Integrata (*Integrated Information Theory*, IIT) di Tononi (2004) è stata ideata con l'obiettivo di elaborare una teoria formale della coscienza che possa rispondere a due quesiti fondamentali: in che misura un sistema può generare coscienza (quantità o livello di coscienza) e che tipo di coscienza genera (qualità o contenuto della coscienza). Il termine "sistema" si riferisce a qualsiasi ente preso in considerazione come possibile substrato fisico della coscienza. Nel contesto della IIT, il cervello è uno tra i tanti possibili substrati della coscienza, ma non necessariamente l'unico.

Ogni sistema in grado di generare coscienza deve rispettare delle caratteristiche fondamentali, la più importante delle quali è la capacità di integrare informazioni.

Per poter inferire i due concetti chiave della teoria, ossia l'integrazione e l'informazione, la IIT parte dall'analisi delle proprietà fondamentali comuni a ogni esperienza cosciente per poi tradurre queste proprietà in requisiti che il substrato fisico deve soddisfare.

Un'esperienza può dirsi cosciente se è ricca di informazione, intesa come "riduzione dell'incertezza tra diversi possibili risultati nel momento in cui se ne verifica uno" (Shannon, 1984). Poniamo come esempio l'aver esperienza del colore rosso: nel momento in cui si è coscienti del colore rosso, si stanno escludendo innumerevoli altre alternative possibili, come vedere il colore blu o vedere un oggetto in movimento, ma anche sentire un particolare suono o percepire dolore. L'informazione quindi si riferisce all'eliminazione di tutte le possibilità che non si sono realizzate.

Similmente, il substrato fisico deve essere altamente differenziato, cioè possedere un repertorio di stati diversi sufficientemente ampio, così da poter escludere numerose alternative possibili. In questo modo ad ogni esperienza cosciente viene associata una particolare configurazione del sistema: per poter avere esperienza del colore rosso rispetto ad una qualunque altra alternativa, il cervello deve trovarsi in una precisa configurazione, data dall'attivazione o non attivazione dei neuroni e dalle specifiche connessioni tra essi.

Ogni alternativa possibile selezionata dal nostro cervello non solo è ricca di informazione, ma è esperita in modo unitario e indivisibile. In assenza di patologie, l'osservazione di un oggetto genera un'esperienza unitaria e coesa di esso: non possiamo percepire la sua forma indipendentemente dal colore, né essere coscienti separatamente di ciò che vediamo nel campo visivo destro rispetto a quello sinistro.

Il cervello (o un qualsiasi substrato della coscienza), oltre a possedere un vasto repertorio di stati, deve lavorare come un unico sistema integrato, non divisibile in sottosistemi indipendenti:

l'integrazione dell'informazione è possibile grazie alla moltitudine e alla specificità delle connessioni con cui sono legati i neuroni. Ognuno di essi, infatti, è causalmente dipendente dagli altri elementi del sistema: ciò significa che lo stato in cui si trova ciascun neurone (ad esempio attivo o non attivo) è influenzato da connessioni specifiche con altri neuroni e, a sua volta, influenza lo stato di ulteriori neuroni a cui è connesso.

Il principio cardine della IIT può essere così riassunto: “Il substrato della coscienza deve essere un'entità integrata capace di differenziare tra un numero straordinariamente grande di stati diversi – ossia, un sistema fisico è cosciente nella misura in cui è in grado di integrare informazione” (Tononi & Massimini, 2013).

## 1.1 Quantità della coscienza

La IIT propone una nuova misura per calcolare l'informazione integrata in un sistema, chiamata  $\Phi$  (*phi*) ed espressa in bit, unità di misura dell'informazione. Il formalismo matematico più recente della teoria è esplicitato nella versione di Albantakis et al. (2023).

La misura della quantità di coscienza si basa su due principi fondamentali: perturbare e sezionare il sistema.

Perturbare in tutti i modi possibili le unità che costituiscono un sistema equivale a manipolare ripetutamente lo stato iniziale di una o più unità e osservare l'effetto di tale manipolazione sulle restanti, per poter evidenziare eventuali rapporti di causa-effetto.

Prendiamo come esempio un semplice sistema di due unità A e B, in cui ogni unità ha due stati possibili ON e OFF: l'unità A si spegne (stato OFF) a seguito di una specifica perturbazione e questa perturbazione provoca sistematicamente l'attivazione dell'unità B (stato ON).

Per inferire che tra A e B ci sia un'interazione causale, la IIT adotta un ragionamento probabilistico (Hendren et al., 2024): esiste un rapporto di causa-effetto tra le due unità se la probabilità che B si trovi nello stato ON è significativamente superiore alla semplice casualità nel momento in cui A si trova nello stato OFF.

L'analisi dei rapporti causali permette di conoscere il grado di informazione all'interno di un sistema: l'informazione è bassa se il sistema, a seguito di perturbazioni diverse, risponde in modo stereotipato, al contrario una risposta complessa e differenziata si associa ad un contenuto elevato di informazione.

Mentre il principio di perturbazione serve per analizzare le relazioni causali, la verifica della capacità di integrazione avviene tramite il sezionamento del sistema in parti indipendenti, eliminando connessioni esistenti. Successivamente si confronta il contenuto di informazione delle singole parti

rispetto al contenuto generato dal sistema come un tutt'uno: il sistema non è integrato quando una sua divisione non comporta perdita significativa di informazione, al contrario il sistema può essere considerato integrato. La perdita di informazione si verifica solo nel caso in cui le diverse parti siano connesse tra loro e quindi la perturbazione di una di esse coinvolga anche le altre.

Tuttavia un sistema può essere suddiviso in molti modi diversi. Un esempio di come ottenere una partizione del sistema valida è illustrato nella Figura 1.1. Supponiamo di avere un sistema composto da tre unità interconnesse: A, B e C. Si osserva che il taglio effettuato per isolare A da BC comporta una maggiore perdita di informazione rispetto al taglio che isola B da AC.

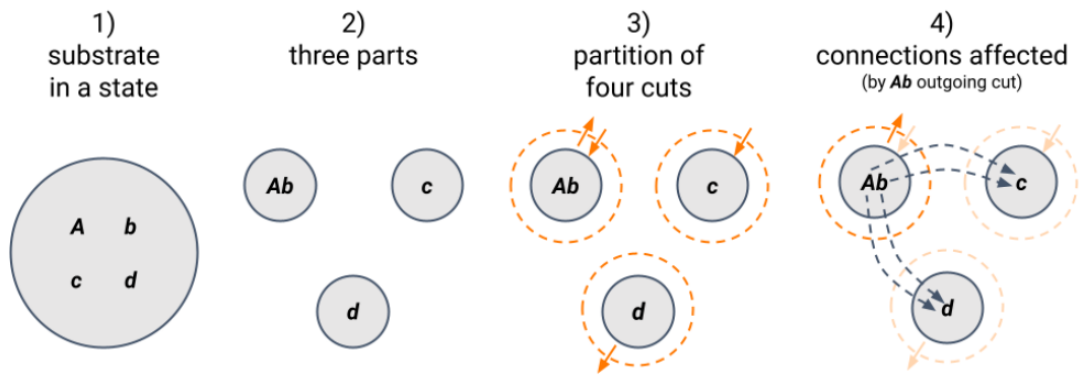
Il taglio più utile per calcolare il grado di informazione integrata è quello che passa per l'anello debole del sistema, ovvero la connessione più fragile, la cui eliminazione comporta la perdita minima di informazione possibile. Questo tipo di taglio è definito partizione minima (*minimum partition*, MIP). La rimozione della connessione più debole è essenziale per capire il grado di integrazione dell'informazione: infatti, un'elevata perdita di informazione anche a livello di taglio minimo indica un alto grado di integrazione tra le parti del sistema.

Il valore di  $\Phi$  è espresso tramite un numero non negativo che misura l'informazione integrata intesa come "l'informazione generata da un sistema al di sopra di quella generata dalle parti che lo compongono, dove le parti sono identificate da un taglio che passa per l'anello più debole" (Tononi & Massimini, 2013).

Maggiore è la capacità di un sistema di integrare informazione, maggiore è il valore di  $\Phi$ .

All'interno di un sistema posso esistere più complessi, cioè sottoinsiemi in grado di integrare informazione che non sono inclusi in sottoinsiemi con  $\Phi$  maggiore (Tononi, 2004). Il complesso all'interno di un sistema con il grado maggiore di  $\Phi$  viene chiamato complesso principale. La coscienza quindi può emergere non solo a livello globale del sistema, ma anche tramite sottosistemi con un valore  $\Phi$  sufficientemente elevato.

Inoltre è importante specificare che i complessi sono sovrapponibili, ovvero un elemento può appartenere a più di un complesso, e possono presentare connessioni di input (*ports-in*) o di output (*ports-out*) con elementi che non ne fanno parte.



**Figura 1.1** Le unità Abcd che compongono il sistema (1) vengono suddivise in tre parti non sovrapponibili, ciascuna contenente almeno una unità. Esistono quattordici modi diversi per effettuare tale suddivisione. In questo caso, le tre parti sono: Ab, c e d (2). Le tre parti devono essere anche causalmente separate, rimuovendo tutte le possibili connessioni di input e di output. Le frecce arancioni indicano i tagli eseguiti (3): in totale, quattro tagli unidirezionali che eliminano le connessioni in entrata verso c, in uscita da d e sia in entrata che in uscita da Ab. Le frecce grigie (4) mostrano quali connessioni sono state interrotte a seguito del taglio delle connessioni in uscita da Ab. Immagine tratta da Hendren et al. (2024).

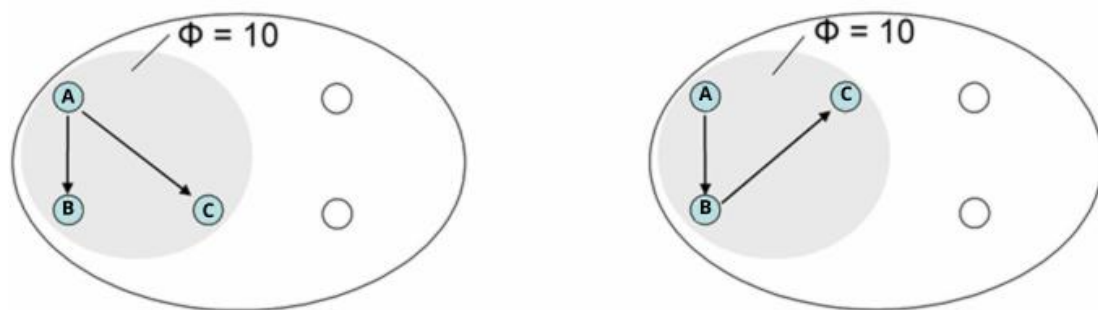
## 1.2 Qualità della coscienza

Una volta verificata la capacità di un sistema di integrare informazioni, occorre stabilire che tipologia di esperienza cosciente genera. Per la IIT la qualità della coscienza dipende dalla specifica organizzazione delle connessioni causali tra gli elementi del sistema. Ad esempio due complessi con lo stesso numero di elementi A, B, C e con il medesimo valore di  $\Phi$ , possono differire nel tipo di esperienza prodotta se le connessioni tra le unità sono organizzate in modo diverso. Come illustrato nella Figura 1.2, in una struttura divergente A è collegato sia a B che a C, mentre in una struttura a catena A è collegato a B, e B a sua volta è collegato con C. Pur avendo lo stesso valore di  $\Phi$ , le diverse configurazioni dei due complessi portano a esperienze coscienti qualitativamente diverse.

Nel cervello le connessioni che coinvolgono specifiche aree altamente specializzate contribuiscono a diverse qualità dell'esperienza cosciente: ad esempio l'area V4 è coinvolta nella percezione dei colori, l'area MT nella percezione del movimento e la FFA (*fusiform face area*) nell'identificazione dei volti (Kanwisher & Yovel, 2006c). Tutte queste aree, e molte altre, danno origine ad una precisa qualità dell'esperienza grazie allo sviluppo di connessioni altamente specializzate. Danni a queste aree possono provocare un riarrangiamento delle connessioni nel sistema senza compromettere l'esperienza cosciente in sé, cioè non viene persa la capacità di integrare informazioni. Ad esempio, l'acromatopsia è una condizione caratterizzata da una perdita parziale o

completa della visione dei colori a seguito di un danno esteso ad aree corticali visive che coinvolgono l'area V4 (Bear, Connors & Paradiso, 2016). Nei casi più gravi del disturbo viene compromessa non solo la percezione ma anche l'abilità di ricordare o sognare a colori, ma il soggetto che soffre di tale condizione è comunque pienamente cosciente: secondo la visione della IIT, il danno ha quindi provocato la perdita di connessioni specifiche legate ad una qualità dell'esperienza.

È interessante notare come nei casi di cecità non congenita, invece, lesioni alla retina non intaccano la capacità di sognare o pensare a colori: le connessioni sensoriali afferenti (*ports-in*), quindi, non contribuiscono all'emergere dell'esperienza cosciente.



**Figura 1.2** Diagrammi che mostrano le interazioni causali, rappresentate dalle frecce, tra tre elementi A, B, C in una struttura divergente (a sinistra) e in una struttura a catena (a destra). I complessi all'interno del sistema, delimitati dal cerchio grigio, presentano entrambi un valore di  $\Phi=10$ . Immagine adattata da Tononi (2004).

### 1.3 Substrato fisico della coscienza

Dopo aver analizzato le proprietà fondamentali di un sistema in grado di generare coscienza, è necessario individuare il miglior candidato come substrato fisico della coscienza. Nei paragrafi precedenti, in modo intuitivo, questa funzione è stata ricondotta al cervello.

Tuttavia il ruolo del cervello come sede della coscienza non è sempre stato condiviso: filosofi antichi, come Aristotele, hanno identificato il cuore come organo adatto a svolgere tale funzione.

Secondo la prospettiva IIT, il cuore è un organo ben integrato dato che lavora come un tutt'uno e, se diviso nelle sue componenti, non potrebbe funzionare correttamente. Inoltre, le cellule del miocardio generano impulsi elettrici e sono legate da forti connessioni, così come lo sono i neuroni nel cervello. Tuttavia, il cuore genera poca informazione rispetto al cervello, poiché risponde a

qualsiasi tipo di perturbazione in modo prevedibile e ripetitivo, senza la possibilità di produrre un repertorio di stati ampio e variegato. L'attività elettrica nel cuore, infatti, segue uno schema ben preciso e stereotipato: il risultato di una perturbazione, come può essere la scarica indotta da un pacemaker, produce una risposta di contrazione prevedibile e ripetitiva.

Nonostante il cuore sia un organo ben integrato, il cervello è strutturato in modo tale da essere il principale candidato come substrato della coscienza. Tuttavia, non tutte le diverse parti del cervello sembrano avere un ruolo significativo per la coscienza.

Il cervelletto, ad esempio, è coinvolto in processi di regolazione della postura, equilibrio, coordinazione e apprendimento motorio, ma il suo alterato funzionamento non compromette l'esperienza cosciente.

Il cervelletto costituisce circa un decimo del volume del cervello e contiene più della metà dei neuroni cerebrali. Per questo motivo è una componente del cervello capace di ricevere ed elaborare un'ampia varietà di segnali in ingresso: l'elaborazione delle informazioni, tuttavia, avviene attraverso centinaia di moduli indipendenti tra loro che lavorano in parallelo. Mancano connessioni che mettano in relazione e possano influenzare moduli confinanti o distanti e manca quindi la capacità di integrare informazione.

Il sistema talamocorticale, così come il cervelletto, è in grado di generare un contenuto alto di informazione, ma ciò che lo differenzia è la possibilità di mettere in comunicazione aree anche molto lontane all'interno del sistema nervoso. Le fibre commissurali sono necessarie per la comunicazione tra i due emisferi e le fibre associative legano aree distanti all'interno di uno stesso emisfero. Inoltre le fibre di proiezione, sensoriali o motorie, connettono il sistema talamocorticale al midollo spinale.

Nell'ambito della IIT, le vie sensoriali afferenti contribuiscono a determinare il contenuto della coscienza e le vie motorie efferenti producono risposte comportamentali differenziate, tuttavia entrambe le vie non sono direttamente implicate nella formazione dell'esperienza cosciente in sé. Infatti, aggiungere o rimuovere vie afferenti (o efferenti) tramite *ports-in* (o *ports-out*) non modifica la struttura del complesso principale e provoca solo una minima variazione di  $\Phi$ .

## **1.4 TMS-EEG: misurare sperimentalmente la coscienza**

In un sistema estremamente articolato, come il cervello, calcolare matematicamente il valore esatto di  $\Phi$  comporta una serie di computazioni troppo complesse rispetto alle risorse attuali. Per trovare empiricamente la misura dell'informazione integrata bisogna servirsi di un mezzo in grado di perturbare direttamente il cervello e osservare sia l'estensione (integrazione) che la complessità (informazione) della risposta scaturita.

Perturbare direttamente l'attività cerebrale equivale a indurre un cambiamento controllato nell'attività dei neuroni. Senza perturbazione, l'attività spontanea nel cervello può fornire informazioni sulla *functional connectivity*, definita da Friston et al. (1993) come “correlazioni temporali tra eventi neurofisiologici distanti”, ma non chiarisce la presenza di legami di tipo causale che riguardano invece l'*effective connectivity*.

In aggiunta, è importante che la perturbazione sia diretta e non coinvolga gli organi di senso. In questo modo si può agire anche in condizioni in cui la coscienza è disconnessa dall'ambiente esterno: ad esempio, si è coscienti mentre si sogna, ma non si è in grado di interagire o avere esperienza di ciò che ci circonda (Sanders et al., 2012).

La stimolazione magnetica transcranica (*transcranial magnetic stimulation*, TMS) è una tecnica di neurostimolazione non invasiva che permette di perturbare direttamente l'attività cerebrale: si basa sul principio di induzione elettromagnetica, noto anche come Legge di Faraday. È costituita da uno o più generatori di corrente elettrica e da una bobina di rame (*coil*) di forma variabile: tramite un generatore, viene prodotta una breve e intensa scarica elettrica che attraversa il *coil*, inducendo un campo magnetico variabile che agisce perpendicolarmente alla superficie della corteccia. Questo campo magnetico è in grado di provocare un cambiamento nell'attività dei neuroni corticali, ma non è in grado di raggiungere strutture cerebrali più profonde.

La TMS, inoltre, è priva di effetti dolorosi poiché il campo magnetico non attiva i nocicettori del cranio e della pelle: i soggetti spesso riportano di non essere consapevoli dell'impulso magnetico, perciò è utile tenere in considerazione che gli effetti della perturbazione non sono alterati da possibili reazioni dovute alla consapevolezza della scarica (Massimini et al., 2005).

La perturbazione di un sistema presenta ulteriori vantaggi, in quanto consente una manipolazione sperimentale dell'attività cerebrale. Questa manipolazione può essere precisamente collocata sia nel tempo che nello spazio e permette di trarre inferenze causali, grazie all'alterazione mirata dell'attività di un'area corticale e all'osservazione della risposta in aree non perturbate (Lee et al., 2003). Dopo aver perturbato il sistema, occorre registrare l'estensione e la complessità della risposta, cioè verificare in che misura avviene l'integrazione dell'informazione.

La TMS viene accoppiata, quindi, all'elettroencefalogramma (EEG), uno strumento non invasivo e indolore che fornisce una rappresentazione dell'attività corticale grazie alla registrazione dell'attività elettrica a livello di scalpo.

Il paradigma di TMS a singolo impulso stimola in modo focale una determinata area e con l'EEG viene misurata sia la risposta locale dell'attività corticale sia l'*effective connectivity* a lunga distanza. Inoltre è necessario un sistema di neuronavigazione per selezionare e mantenere la precisa

localizzazione dell'area corticale stimolata, in modo da garantire riproducibilità della condizione in sessioni differenti.

L'uso combinato di TMS-EEG permette di verificare in modo diretto in che misura le informazioni vengono integrate anche in stati fisiologici o patologici in cui il livello e/o contenuto di coscienza risulta alterato.

## Capitolo 2

### Sonno e coscienza

Il sonno costituisce uno scenario privilegiato per lo studio della coscienza, poiché la coscienza può scomparire del tutto durante il sonno profondo, per poi riemergere durante i sogni, nonostante la persistente disconnessione dall'ambiente esterno. Per questo motivo la coscienza viene anche definita da Tononi et al. (2024) come “ciò che scompare quando cadiamo in un sonno senza sogni”. Da un punto di vista comportamentale, il sonno è uno stato reversibile caratterizzato da immobilità e da ridotta responsività agli stimoli esterni (Siegel, 2005). È caratterizzato dall'alternanza ciclica di stadi distinti, ciascuno dei quali si differenzia per l'attività corticale e per alcuni parametri fisiologici.

La distinzione principale tra gli stadi del sonno è quella tra sonno REM (*Rapid Eye Movement*) e sonno non-REM (NREM). Durante la fase NREM si registra, tramite EEG, attività corticale lenta e sincronizzata. Da un punto di vista fisiologico prevale l'attività parasimpatica del sistema nervoso autonomo (SNA) che si manifesta con un rallentamento della frequenza cardiaca e della respirazione, una graduale diminuzione del tono muscolare e un aumento delle funzioni digestive (Bear, Connors & Paradiso, 2016).

Nello specifico la fase NREM si compone a sua volta di tre stadi, secondo la suddivisione proposta dall'*American Academy of Sleep Medicine* (Moser et al., 2009): N1, N2 e N3. Questi tre stadi descrivono una progressiva sincronizzazione dell'attività corticale. Lo stadio N1 rappresenta la transizione tra veglia e sonno. In questa fase il risveglio è ancora facile e il tracciato EEG mostra la scomparsa di onde *alpha* (8-12 Hz), tipiche della veglia rilassata, e un aumento dell'attività *theta* (4-8 Hz). Sono ancora presenti movimenti oculari lenti e contrazioni muscolari fasciche.

L'inizio del successivo stadio N2 è visibile sul tracciato EEG per la comparsa di due elementi: i complessi K, ampie onde bifasiche, e i fusi del sonno, treni di onde a bassa ampiezza.

Lo stadio N3, infine, rappresenta il sonno più profondo: è caratterizzato dalla predominanza di onde lente e ad alta ampiezza, le onde *delta* (0.5-4 Hz).

Diversamente dagli stadi NREM, il sonno REM si distingue per ritmi EEG veloci e desincronizzati, simili a quelli registrati in condizioni di veglia: sono presenti prevalentemente onde *theta* o *alfa* e, occasionalmente, attività *beta* (12-30 Hz). A livello fisiologico, il sonno REM è accompagnato da atonia muscolare e disregolazione della pressione arteriosa, frequenza cardiaca e respirazione.

Per indagare le variazioni nel livello e nel contenuto della coscienza durante il sonno, Siclari et al. (2013) hanno adottato un paradigma di risvegli seriali. Lo studio ha coinvolto sette partecipanti monitorati per 44 notti sperimentali: durante ciascuna sessione i partecipanti venivano svegliati ad

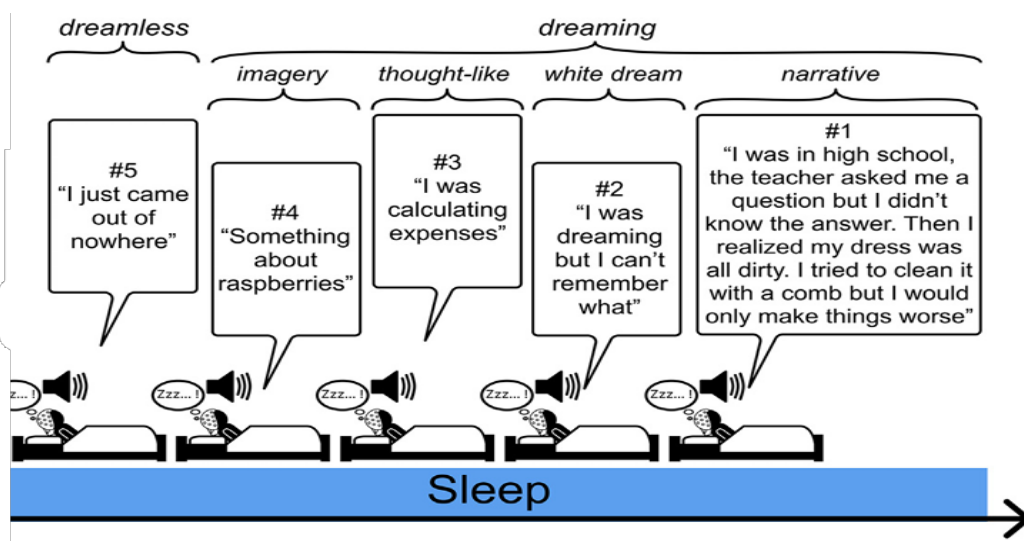
intervalli variabili di 15-30 minuti, mediante uno stimolo acustico. Il risveglio è stato indotto indipendentemente dallo stato di veglia o sonno e dal particolare stadio del sonno.

Al risveglio, i partecipanti riportavano verbalmente tutto ciò che avevano pensato negli istanti immediatamente precedenti. Le risposte ottenute sono state classificate in tre categorie: (1) assenza di esperienza cosciente, (2) sensazione di aver sognato qualcosa ma non ricordarne il contenuto e (3) esperienza cosciente ben definita. Questa classificazione ha permesso di mettere in relazione sia la presenza, sia il contenuto di coscienza con i diversi stadi del sonno.

I risultati mostrano che il 34% dei risvegli in fase NREM e il 77% in fase REM sono associati a presenza di esperienze coscienti, tuttavia le caratteristiche di queste esperienze variano notevolmente.

Come presentato da Tononi et al. (2024), un terzo dei risvegli durante la fase NREM corrisponde a resoconti privi di contenuto cosciente (resoconto #5, Figura 2.1). Nei restanti casi, i risvegli durante questa fase riflettono la presenza dei cosiddetti “sogni bianchi”, ossia la sensazione di sognare senza riuscire a ricordare il contenuto del sogno (resoconto #2), oppure di contenuti di coscienza più semplici, come un singolo pensiero o immagine (resoconto #3 e #4). Al contrario, i partecipanti svegliati durante la fase REM riportano frequentemente scene vivide, con un’organizzazione narrativa complessa (resoconto #1).

Questi risultati confermano come la coscienza sia un fenomeno complesso e dinamico che si manifesta anche in assenza di interazioni col mondo esterno.



**Figura 2.1** Illustrazione tratta da Tononi et al. (2024) in cui vengono mostrati alcuni esempi delle diverse tipologie di resoconti ottenuti tramite un paradigma di risvegli seriali.

## 2.1 Integrazione dell'informazione durante il sonno

La IIT propone una spiegazione del cambiamento del livello di coscienza durante il sonno in termini di integrazione di informazione: nonostante il cervello durante la notte rimanga attivo, la riduzione di coscienza sembra essere dovuta ad una compromissione della capacità del sistema di integrare informazioni.

Massimini et al. (2005) hanno verificato questa ipotesi con l'uso combinato di TMS-EEG, il cui funzionamento è stato discusso nel capitolo precedente. L'obiettivo dello studio è indagare le differenze nell'*effective connectivity* tra la veglia e il sonno NREM. La TMS è stata posizionata in modo da perturbare la porzione rostrale della corteccia premotoria destra, un'area con estese connessioni corticocorticali. La stimolazione di quest'area, inoltre, presenta il vantaggio di non indurre artefatti di movimento, cioè movimenti involontari che potrebbero alterare la registrazione del segnale EEG.

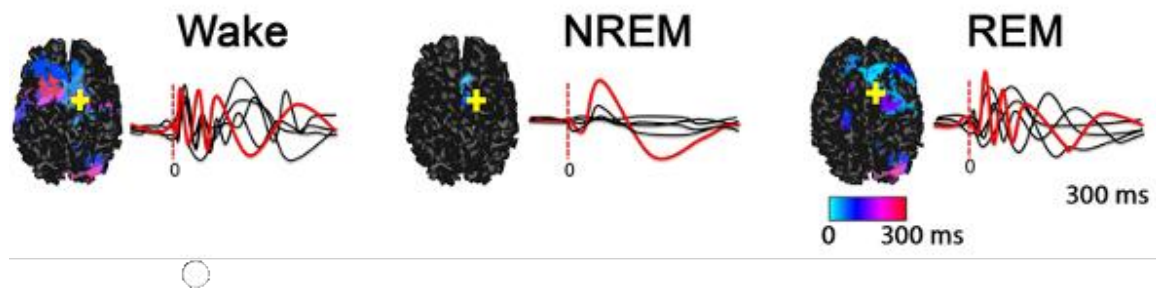
Durante la veglia l'impulso della TMS genera pattern di attivazione temporalmente e spazialmente complessi, con risposte sostenute nel tempo: in particolare si registrano oscillazioni ad alta frequenza (20-35 Hz) per i primi 100 ms, seguite da oscillazioni più lente fino a 300 ms (8-12 Hz). L'impulso, inoltre, si propaga verso aree corticali distanti, suggerendo la presenza di *effective connectivity* tra le aree coinvolte.

Al contrario nel sonno NREM, in particolare durante N3, si registra un picco positivo iniziale di ampiezza doppia rispetto a quello in veglia, seguito poi solo da deboli *rebound* negativi a 80 e 140 ms. L'attività corticale durante questa fase ritorna rapidamente al livello base dopo 150 ms.

In entrambi i casi, la TMS ha indotto una rapida ed ampia risposta iniziale localizzata al di sotto del *coil*; tuttavia solo durante la veglia la risposta risulta complessa e diffusa lungo le connessioni anatomiche. Nel sonno NREM lo stimolo elicitava una risposta stereotipata e localizzata, indicativa della mancanza sia di informazione che di integrazione: la mancanza di *effective connectivity* potrebbe spiegare perché i risvegli durante le fasi profonde del sonno sono accompagnati da report soggettivi con contenuto cosciente assente o limitato.

I risvegli durante il sonno REM, invece, sono più frequentemente accompagnati da contenuti di coscienza vividi e complessi: una stimolazione tramite TMS durante questa fase induce una risposta con componenti oscillatorie rapide, simili a quelle osservate nella veglia, in particolare nei primi 100-150 ms (Massimini et al., 2010). Si ipotizza quindi che, nella fase REM, si verifichi un parziale ripristino dell'*effective connectivity*.

La Figura 2.2 riassume le differenze tra veglia, sonno NREM e REM osservate tramite TMS-EEG.



**Figura 2.2** Le mappe cerebrali, in cui la croce gialla indica la posizione della stimolazione, mostrano le aree attive a seguito dell'impulso TMS. Il colore rappresenta il tempo di attivazione: in blu le attivazioni precoci, mentre in rosso le attivazioni tardive. Viene preso in considerazione un intervallo da 0 a 300 ms. A fianco di ogni mappa cerebrale è raffigurata la risposta registrata tramite EEG: in rosso il tracciato di un canale EEG vicino al sito di stimolazione, in nero altri quattro canali rappresentativi più distanti. Immagine tratta da Tononi et al. (2024).

## 2.2 Bistabilità e correlati neurali della coscienza

Comprendere come varia il funzionamento cerebrale tra veglia e sonno è fondamentale per identificare i meccanismi alla base della coscienza. Una distinzione fondamentale tra la veglia (o il sonno REM) e il sonno NREM è la presenza, in quest'ultimo, di onde lente (1-4 Hz) osservabili nel tracciato EEG.

Queste onde lente riflettono fluttuazioni sincrone nel potenziale di membrana dei neuroni corticali (Steriade et al., 2001), caratterizzate da brevi periodi di depolarizzazione (stati *up*), intervallati a più lunghe fasi di iperpolarizzazione (stati *down*). Durante gli stati *up*, la frequenza di scarica dei neuroni corticali è elevata, comparabile a quella registrata durante la veglia o il sonno REM. Al contrario, negli stati *down* i neuroni risultano silenti a causa di un potenziale di membrana fortemente negativo.

La IIT ipotizza che tale condizione di bistabilità, cioè la tendenza dei neuroni corticali ad assumere uno stato di generale iperpolarizzazione a seguito di una breve attivazione, provochi la diminuzione di coscienza osservata nel sonno NREM (Tononi et al., 2024). Questa dinamica comporta perdita di informazione: a ogni perturbazione il sistema può assumere solo due configurazioni alternative, in cui o la maggior parte dei neuroni è attiva oppure silente. Ne risulta anche una perdita di integrazione, poiché la diminuzione di responsività durante gli stati *down* compromette le connessioni causali all'interno del complesso. Tononi (2004) illustra tale concetto attraverso una metafora: "è come guardare brevi frammenti di un film, intervallati da ripetuti 'vuoti' in cui non è possibile vedere, pensare e ricordare nulla, e quindi si ha poco da riportare".

La bistabilità può quindi influenzare in modo significativo il valore  $\Phi$ , nonostante le connessioni anatomiche del cervello rimangano invariate: il sistema non lavora più come un'unica entità integrata, ma si frammenta in moduli causalmente indipendenti.

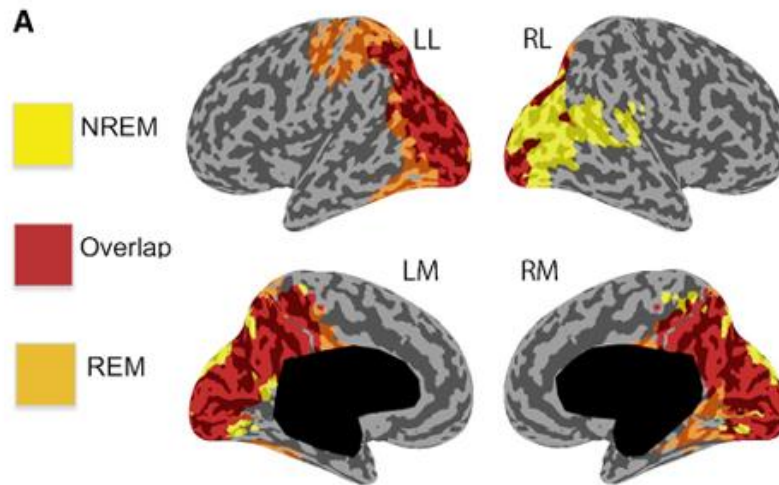
Il grado di bistabilità può essere stimato in base ad alcuni parametri, tra cui il numero e l'ampiezza delle onde lente (Vyazovskiy et al., 2007). Onde lente ampie e frequenti sono indice di elevata bistabilità, tipica della fase N3 del sonno, in cui spesso non vengono riportati contenuti coscienti. Al diminuire della sincronia delle oscillazioni (fasi N2 e N1), la bistabilità si riduce, fino a risultare quasi completamente assente durante la maggior parte del sonno REM.

La presenza di attività corticale a bassa frequenza, attribuibile a meccanismi intrinseci di bistabilità, è quindi associata ad una diminuzione del livello e del contenuto di coscienza.

A partire da questa osservazione, Siclari et al. (2017) hanno indagato i possibili correlati neurali associati ai sogni. I sogni, come osservato nei paragrafi precedenti, riflettono la presenza di esperienza cosciente durante il sonno. Attraverso un paradigma di risvegli seriali, viene analizzata l'attività EEG in tre condizioni: sogni (DE, *dreaming experience*), sogni bianchi e sonno senza sogni (NE, *no experience*).

Lo studio ha evidenziato che una riduzione di attività a onde lente in aree corticali posteriori correla con la presenza di coscienza. Nello specifico, le regioni coinvolte comprendono aree bilaterali parieto-occipitali, inclusi il lobo occipitale mediale e laterale, il precuneo e il giro cingolato posteriore. In queste regioni si registra attività a onde lente significativamente più bassa in condizioni di DE rispetto a NE. Analogamente, i resoconti di sogni bianchi sono preceduti da una minore attività a onde lente rispetto a resoconti in cui non viene riportata alcuna esperienza. Anche durante il sonno REM con DE si osserva una minore attività ad onde lente nelle aree corticali posteriori. La Figura 2.3 illustra la localizzazione dell'attività a onde lente durante il sonno REM e NREM nel caso di assenza di contenuti coscienti.

Inoltre nel sonno NREM, la presenza di contenuti coscienti è associata ad un aumento dell'attività corticale ad alta frequenza (20-50 Hz) nelle medesime regioni parieto-occipitali in cui si registra una diminuzione di attività a bassa frequenza.



**Figura 2.3** Illustrazione delle aree corticali in cui si osserva un aumento significativo di attività a onde lente durante il sonno senza sogni, rispetto al sonno con sogni, nella condizione di sonno NREM (in giallo) e sonno REM (arancione). Il marrone indica la sovrapposizione (*overlap*) tra le due condizioni, ovvero regioni in cui si osserva un aumento significativo dell'attività a onde lente sia nel sonno NREM che nel sonno REM, in assenza di contenuti coscienti. LL, vista laterale sinistra (*left lateral view*); LM, mediale sinistra (*left medial*); RL, laterale destra (*right lateral*); RM, mediale destra (*right medial*). L'aumento di attività a onde lente, durante il sonno senza sogni, è localizzato principalmente nelle regioni posteriori-centrali della corteccia.

Illustrazione tratta da Siclari et al. (2017).

## **Capitolo 3**

### **Disordini di coscienza**

Dopo aver verificato che la combinazione TMS-EEG consente di misurare il grado di integrazione di informazione in condizioni fisiologiche di alterazione di coscienza, è possibile indagare in che modo i principi della IIT contribuiscano alla comprensione e alla valutazione dei disordini di coscienza.

Prima di analizzare le caratteristiche di alcuni disordini di coscienza è utile tenere presente che in neurologia la coscienza è definita come “lo stato di piena consapevolezza di sé e della propria relazione con l’ambiente” (Posner et al., 2008). Il livello di coscienza viene quindi valutato in base a due fattori: veglia (*wakefulness*) e consapevolezza (*awareness*).

Il concetto di veglia è strettamente legato alla capacità dell’organismo di mantenere per un lungo periodo di tempo un buon livello di attenzione (vigilanza) e un’adeguata attivazione fisiologica (*arousal*), necessaria per rispondere prontamente a stimoli esterni o interni. La consapevolezza riguarda invece l’insieme dei processi cognitivi che sottendono percezioni, pensieri ed emozioni che permettono un’interazione efficace con l’ambiente.

Le principali strutture anatomiche coinvolte nella veglia sono l’ipotalamo e il tronco encefalico. La consapevolezza invece, sebbene necessiti di un RAS funzionante, è sostenuta dall’attività di estesi *network* fronto-parietali che comprendono cortecce associative e connessioni funzionali con il talamo.

La compromissione di una o più di queste strutture e dei relativi circuiti può determinare l’insorgere di un disordine di coscienza.

Di seguito vengono descritte le caratteristiche cliniche di coma, sindrome da veglia areponsiva (*unresponsive wakefulness syndrome, UWS*) e stato di minima coscienza (*minimally conscious state, MCS*).

#### **3.1.1 Coma e morte cerebrale**

Il coma è definito come “uno stato di non responsività in cui il paziente giace con occhi chiusi e non può essere risvegliato né risponde in modo appropriato agli stimoli, nemmeno in presenza di stimolazioni intense” (Posner et al., 2008). Questa condizione può derivare da un danno assonale diffuso, che coinvolge la materia bianca di entrambi gli emisferi, oppure da lesioni bilaterali del tronco encefalico che coinvolgono il sistema reticolare attivante. I pazienti in coma non sono né svegli né consapevoli di sé e presentano gravi compromissioni delle funzioni vitali come respirazione, termoregolazione, attività cardiaca e pressoria.

Per essere distinto da altri stati transitori di incoscienza, il coma deve persistere per almeno un'ora. In genere ha una durata limitata da pochi giorni a due settimane, nonostante in rari casi (ad esempio in seguito a induzione farmacologica) possa protrarsi fino a cinque settimane (Gosseries et al., 2014).

L'evoluzione del coma può condurre a morte cerebrale oppure al recupero parziale della coscienza, con possibile transizione verso uno stato di UWS o MCS.

Secondo l'Art. 1 della legge n. 578 del 1993, in Italia la morte è definita come “cessazione irreversibile di tutte le funzioni dell'encefalo”. Nel caso di soggetti con lesioni encefaliche, sottoposti a rianimazione, l'accertamento di morte cerebrale richiede precise verifiche: (1) assenza di vigilanza, coscienza e dei riflessi del tronco encefalico, insieme a mancanza di respirazione spontanea, (2) EEG piatto che confermi assenza di attività cerebrale elettrica e (3) assenza di flusso ematico cerebrale.

### **3.1.2 Sindrome da veglia aresponsiva**

Una possibile evoluzione del coma è la sindrome da veglia aresponsiva, caratterizzata dal ripristino del ciclo sonno-veglia in assenza di consapevolezza. Il termine UWS è stato proposto da Laureys et al. (2010) in sostituzione dei termini “stato vegetativo” o “sindrome apallica”.

Un segno del recupero del ciclo sonno-veglia è l'apertura spontanea degli occhi durante la veglia e la loro chiusura in condizioni di sonno. Tuttavia non sono evidenti comportamenti che indichino comprensione o comunicazione intenzionale: i pazienti manifestano solo una serie di risposte riflesse come digrignare i denti, muovere gli occhi, deglutire, masticare e sbadigliare (Gosseries et al., 2014).

La UWS deriva da un grave danno cerebrale diffuso che coinvolge entrambi gli emisferi, ma che solitamente risparmia alcune strutture, tra cui il tronco encefalico, la formazione reticolare, l'ipotalamo e il proencefalo basale (Laureys et al., 2004). La funzionalità preservata di queste strutture consente il mantenimento di un livello sufficiente di *arousal* e delle funzioni autonome di base: a differenza dei pazienti in coma, infatti, i pazienti con UWS sono in grado di respirare autonomamente.

### **3.1.3 Stato di minima coscienza**

Uno stato clinico caratterizzato da un livello di consapevolezza parzialmente preservato rispetto alla sindrome da veglia aresponsiva è lo stato di minima coscienza. I pazienti mostrano segni limitati e intermittenti di consapevolezza di sé e dell'ambiente (Bernat, 2006). Possono, ad esempio, rispondere verbalmente o con gesti appropriati a stimoli esterni, eseguire semplici comandi, raggiungere intenzionalmente oggetti, seguire visivamente un oggetto o una persona in movimento o

manifestare reazioni emotive congruenti a stimoli esterni. Questi comportamenti, seppur volontari, sono spesso sporadici o ambigui, rendendo complessa la diagnosi di questa condizione.

Lo stato di MCS è solitamente associato a danno assonale diffuso, accompagnato da lesioni multifocali a livello corticale, con un minore coinvolgimento del talamo rispetto a pazienti con UWS. Il mantenimento delle connessioni corticotalamiche a lungo raggio potrebbe spiegare la parziale responsività osservata in questi pazienti (Giacino et al., 2014).

### **3.2 *Wakefulness*: regolazione del ciclo sonno-veglia**

La comprensione dei meccanismi alla base del ciclo sonno-veglia è fondamentale in ambito clinico, per distinguere e classificare i disordini di coscienza: il coma si distingue da altre condizioni meno gravi proprio per la perdita del ciclo sonno-veglia.

Fondamentale per il mantenimento dello stato di veglia è una struttura di grandi neuroni a livello del ponte rostrale, organizzata in due vie principali, nota come sistema reticolare attivante (*reticular activating system*, RAS),

La prima via origina, nella porzione superiore del ponte, da due gruppi di neuroni colinergici: il nucleo peduncolo-pontino (PPT) e il nucleo tegmentale laterodorsale (LDT), che proiettano verso il talamo. Questi neuroni sono particolarmente attivi durante la veglia e il sonno REM, facilitando la trasmissione talamo-corticale necessaria per lo stato di veglia; al contrario durante il sonno NREM la loro attività diminuisce significativamente (Saper et al., 2005).

La seconda via, invece, coinvolge neuroni monoaminergici che proiettano direttamente alla corteccia cerebrale, senza passare per il talamo. Anche questi neuroni sono attivi durante la veglia e mostrano una riduzione di attività durante il sonno NREM, ma sono silenti durante la fase REM.

Lesioni al tronco encefalico che interessano il RAS possono compromettere l'arousal, ma l'alternanza sonno-veglia dipende anche da altre strutture, in particolare l'ipotalamo.

Durante la veglia i neuroni monoaminergici del RAS inibiscono l'area preottica ventrolaterale dell'ipotalamo (VLPO, *ventrolateral preoptic nucleus*), un gruppo di neuroni GABAergici principalmente attivi durante il sonno. A loro volta, i neuroni del VLPO, quando attivi, inibiscono i neuroni del RAS, determinando l'insorgenza del sonno.

Un altro elemento fondamentale è rappresentato dai neuroni orexinergici dell'ipotalamo laterale (LHA, *lateral hypothalamus*), attivi esclusivamente in veglia. L'ipotalamo laterale ha un'azione eccitatoria sui neuroni monoaminergici e colinergici del RAS, aumentando l'eccitabilità corticale e contribuendo all'inibizione dei neuroni del VLPO. Nonostante connessioni reciproche tra

VLPO e LHA, i neuroni del VLPO non sembrano essere direttamente inibiti dall'ipotalamo laterale, poiché privi di recettori dell'orexina.

Durante il sonno, invece, la maggiore attività del VLPO inibisce sia i neuroni del RAS, sia i neuroni orexinergici, così da favorire il mantenimento dello stato di sonno.

Questo meccanismo di reciproca inibizione tra RAS e ipotalamo, noto come “*flip-flop switch*”, permette una transizione rapida e stabile tra stato di sonno e veglia. Vengono così evitati possibili transizioni intermedie che potrebbero risultare disadattive ed è fondamentale per il mantenimento di un adeguato livello di coscienza.

### **3.3 Awareness: correlati neurali della consapevolezza**

La seconda componente utile per valutare il grado di coscienza nei pazienti con disordini di coscienza è la consapevolezza (*awareness*). Secondo Vanhaudenhuyse et al. (2010) è possibile distinguere due dimensioni: consapevolezza esterna e consapevolezza interna.

La consapevolezza esterna si riferisce alla percezione cosciente dell'ambiente mediata dalle modalità sensoriali come la percezione visiva, uditiva, somestesica e olfattiva. La consapevolezza interna, invece, riguarda processi mentali indipendenti da stimoli esterni o input sensoriali.

Queste due dimensioni sembrano essere sostenute da due *network* cerebrali distinti: l'*executive control network* (ECN) e il *default mode network* (DMN).

L'ECN è principalmente attivo durante compiti cognitivi ad alta richiesta attentiva o finalizzati al raggiungimento di un obiettivo (*goal-directed task*). Questo *network* coinvolge ampie regioni frontoparietali laterali, tra cui i campi oculari frontali, il solco intraparietale, le regioni prefrontali dorsolaterali e ventrali, e l'area motoria supplementare (Fox et al., 2005).

Il DMN, al contrario, è attivo prevalentemente in condizioni di riposo e include regioni mediali come la corteccia prefrontale ventromediale e dorsomediale, la corteccia cingolata posteriore e il precuneo (Raichle, 2015).

In condizioni fisiologiche, l'attività di questi due *network* è anticorrelata: a riposo il DMN è maggiormente attivo rispetto all'ECN; al contrario, durante l'esecuzione di compiti cognitivi, l'ECN si attiva e l'attività del DMN diminuisce (Fox et al., 2005).

L'importanza di questo equilibrio per la coscienza è dimostrata da studi che evidenziano una riduzione dell'anticorrelazione sia durante il sonno profondo, sia nei pazienti con UWS (Di Perri et al., 2013).

Inoltre, nei pazienti con UWS o con MCS si osserva una ridotta connettività funzionale all'interno del DMN, simile a quanto si osserva durante il sonno profondo: questi risultati suggeriscono che il DMN svolga un ruolo cruciale per il mantenimento della consapevolezza.

Parallelamente, nei pazienti con disordini di coscienza è stata rilevata un'aumentata connettività nelle strutture profonde del sistema limbico (area tegmentale ventrale, insula, corteccia orbitofrontale e ipotalamo): l'effetto appare più marcato in condizioni di UWS rispetto a MCS e potrebbe interferire con la normale dinamica tra *network* corticali, incluso il DMN, contribuendo alla perdita di consapevolezza (Di Perri et al., 2013).

La consapevolezza dipende inoltre dalla connettività funzionale tra corteccia e talamo. Nei pazienti con UWS, oltre a disconnessioni cortico-corticali, si riscontra frequentemente compromissione delle connessioni talamo-corticali, che sono invece risparmiate in condizioni di MCS (Laureys, 2005).

Infine, seppur le corteccie sensoriali primarie siano necessarie per la consapevolezza, non sono sufficienti: in condizioni di UWS, ad esempio, la corteccia uditiva primaria si attiva in risposta a stimoli sonori, ma rimangono inattive le corteccie associative di ordine superiore, responsabili dell'integrazione ed elaborazione delle informazioni necessarie per la percezione cosciente (Laureys, 2000). In linea con questi risultati, uno studio di Boly et al. (2004) ha dimostrato che nei pazienti con MCS esiste una maggiore connettività funzionale tra la corteccia uditiva secondaria e corteccie associative prefrontali e temporali.

I pazienti in stato di veglia aresponsiva, in sintesi, mostrano un certo grado di attività cerebrale che però risulta limitata a strutture sottocorticali e aree corticali primarie, disconnesse da un ampio *network* frontoparietali necessari per la consapevolezza.

### **3.4 Diagnosi dei disordini di coscienza**

Grazie ai progressi della medicina intensiva, un numero sempre maggiore di pazienti sopravvive a gravi lesioni cerebrali. Nella pratica clinica, disporre di strumenti diagnostici accurati è essenziale per formulare una prognosi affidabile e progettare un piano terapeutico adeguato. Tuttavia, proprio a causa della difficoltà nel definire e quantificare la coscienza, il rischio di errori diagnostici rimane elevato. Uno studio di Schnakers et al. (2009) ha evidenziato che, in assenza dell'uso di scale standardizzate appropriate, come la *Coma Recovery Scale Revised* (CRS-R), 18 pazienti su 44 (pari al 41%) vengono erroneamente classificati in una condizione di UWS, nonostante fossero presenti segni comportamentali compatibili con una diagnosi di MCS.

Attualmente, in ambito clinico, la diagnosi dei disordini di coscienza si basa prevalentemente sull'impiego di scale comportamentali, in quanto strumenti semplici, rapidi ed economici. Nei paragrafi seguenti viene discusso l'uso di queste scale, i loro limiti e i possibili metodi alternativi o integrativi.

### 3.4.1 Scale comportamentali

Le scale comportamentali rappresentano lo standard di riferimento per la valutazione e la diagnosi differenziale dei disordini di coscienza, poiché consentono di inferire il livello di coscienza a partire dall'osservazione del comportamento del paziente.

La CRS-R (Kalmar & Giacino, 2005) è lo strumento maggiormente raccomandato dall'*American Congress of Rehabilitation Medicine* (Seel et al., 2010) sulla base di solide proprietà psicometriche, tra cui buona affidabilità inter-rater, buona coerenza interna ed eccellente affidabilità test-retest.

La CRS-R si compone di sei sottoscale, ciascuna delle quali valuta una funzione specifica: uditiva, visiva, motoria, verbale, comunicativa e *arousal*. Ogni sottoscala include item organizzati gerarchicamente, ai quali è assegnato un punteggio crescente: si parte da zero (in caso di assenza di comportamento), fino ad arrivare a punteggi più alti che riflettono comportamenti gradualmente più complessi e intenzionali. Ad esempio, nella sottoscala dell'*arousal*, un punteggio pari a zero indica mancanza di risposta, mentre punteggi più alti vengono assegnati a comportamenti come l'apertura degli occhi in seguito a stimolazione (punteggio 1), apertura spontanea degli occhi (punteggio 2) e attenzione sostenuta (punteggio 3). La Tabella 1 riassume i criteri per la valutazione di UWS e MCS.

È importante tenere presente che il comportamento osservato è solo un indicatore indiretto della coscienza e diversi fattori possono interferire con una diagnosi accurata. Un paziente potrebbe non essere in grado di elicitare risposte comportamentali adeguate, non per una mancanza di consapevolezza, ma a causa di deficit sensoriali, complicanze neuromuscolari, fluttuazioni nel livello di *arousal*, disfunzioni cognitive, crisi epilettiche subcliniche o patologie non identificate (Giacino et al., 2014).

Inoltre, possono ostacolare la diagnosi sia elementi ambientali, come l'uso di sedativi, sia i bias soggettivi dell'osservatore, che possono portare a interpretare gesti riflessi come intenzionali o comportamenti volontari come riflessi. L'accuratezza della diagnosi dipende anche dalla quantità e dalla qualità dei campioni comportamentali raccolti, così come dalla frequenza con cui vengono effettuate le valutazioni.

Scale	VS	MCS
CRS-R		
Auditory	≤2	3-4
	and	or
Visual	≤1	2-5
	and	or
Motor	≤2	3-6
	and	or
Oromotor/verbal	≤2	3
	and	or
Communication	0	1-3

**Tabella 3.1** Tabella che mostra i criteri della CRS-R per la diagnosi differenziale tra sindrome da veglia aresponsiva (UWS) e stato di minima coscienza (MCS). La sigla VS indica il termine stato vegetativo (*vegetative state*), usato dagli autori per indicare la sindrome da veglia aresponsiva (UWS). Le sei sottoscale che compongono la CRS-R sono: uditiva, visiva, motoria, oromotoria/verbale e comunicativa. La scala dell'*arousal* non è riportata in quanto un livello minimo di arousal è condizione necessaria, ma non sufficiente per diagnosticare UWS e MCS. Tratta da Giacino et al. (2004).

### 3.4.2 Risonanza magnetica funzionale

Per superare i limiti legati alle scale comportamentali, nuovi approcci indicano l'impiego della risonanza magnetica funzionale (*Functional Magnetic Resonance Imaging*, fMRI) come strumento per inferire direttamente i processi cognitivi alla base della coscienza in assenza di risposte comportamentali. La fMRI è una tecnica di neuroimmagine non invasiva che si basa sull'analisi del segnale BOLD (*blood-oxygen-level dependent*), indice di variazioni locali nell'ossigenazione del sangue che riflettono attivazione neuronale.

Un paradigma sperimentale che impiega la fMRI in pazienti non responsivi è stato adottato da Monti et al. (2010) per valutare la capacità di generare risposte BOLD specifiche e intenzionali. Ai pazienti coinvolti nello studio sono stati proposti due compiti immaginativi: nel primo dovevano immaginare di giocare a tennis (*motor imagery*), nel secondo di esplorare mentalmente la propria abitazione stanza per stanza (*spatial imagery*). Nei soggetti sani, questi due compiti attivano specifiche aree cerebrali: rispettivamente, l'area motoria supplementare e il giro paraippocampale.

Dei 54 pazienti coinvolti nello studio, cinque hanno mostrato la capacità di modulare volontariamente l'attività cerebrale, generando risposte BOLD affidabili e ripetibili in risposta ai compiti richiesti nelle aree cerebrali attese. Questo risultato è indicativo della presenza di consapevolezza residua, in contrasto con la diagnosi di UWS formulata per quattro dei cinque pazienti.

In uno di questi casi, è stato possibile stabilire una forma di comunicazione con il paziente, mediante fMRI: al paziente è stato chiesto di rispondere a semplici domande autobiografiche con risposta si-no, utilizzando la *motor imagery* per indicare "sì" e la *spatial imagery* per indicare "no". Tale metodo ha permesso di instaurare una comunicazione interattiva e ha rivelato fluttuazioni nella consapevolezza compatibili con una condizione di MCS, sebbene il paziente fosse stato precedentemente classificato come UWS.

Tuttavia, in caso di assenza di risposta ad uno stimolo esterno, come una domanda autobiografica, non necessariamente si può escludere la presenza di consapevolezza. Il paziente potrebbe, ad esempio, trovarsi in uno stato di sonno durante lo svolgimento dei compiti, oppure presentare deficit sensoriali, come sordità, o disturbi cognitivi e linguistici (ad esempio afasia) che comportano incapacità di comprendere le istruzioni del compito.

Le tecniche basate sulla fMRI, inoltre, presentano diverse limitazioni nella pratica clinica: oltre all'elevato costo, l'utilizzo dello scanner è circoscritto all'ambiente ospedaliero ed è inaccessibile a pazienti ricoverati in terapia intensiva, o con pacemaker e impianti metallici.

### **3.4.3 *Perturbational Complexity Index (PCI)***

L'uso combinato di TMS-EEG rappresenta uno strumento promettente per la valutazione dei disordini di coscienza, poiché non richiede la collaborazione attiva del paziente, né dipende dalla capacità di elaborare stimoli sensoriali o di comprendere istruzioni.

In uno studio condotto da Gosseries et al. (2014), la stimolazione di aree frontali e parietali in pazienti con UWS ha prodotto una iniziale risposta a basso voltaggio, ampia ma non propagata, che si dissipa rapidamente senza attivare aree corticali adiacenti. Questa risposta stereotipata riflette una compromissione dell'*effective connectivity*, in modo analogo a quanto osservato durante il sonno NREM.

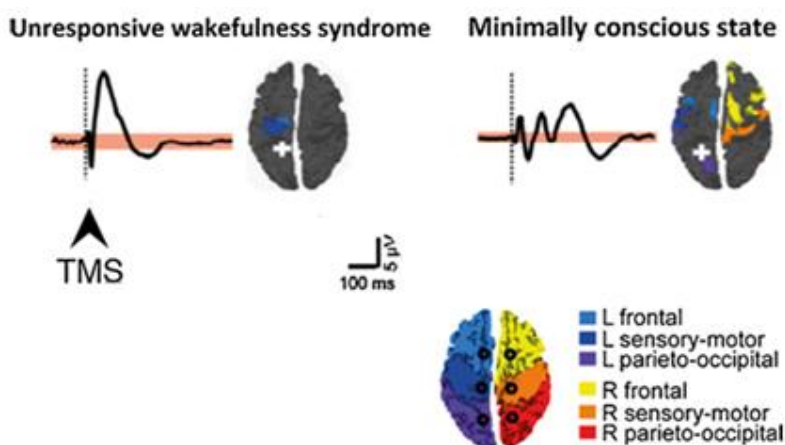
Al contrario, in pazienti MCS, la stimolazione TMS evoca onde ad ampiezza inferiore, ma a frequenza più elevata, associate all'attivazione di aree corticali più distanti, sia controlaterali che ipsilaterali al sito di stimolazione. La differenza tra le risposte evocate nei due gruppi di pazienti è illustrata nella Figura 3.1.

L'uso di TMS-EEG può quindi essere utile per la diagnosi differenziale tra UWS e MCS. Tuttavia è fondamentale che il test venga effettuato quando il paziente si trova in stato di veglia (con occhi spontaneamente aperti). Inoltre occorre considerare il potenziale rischio di indurre crisi epilettiche ed è raccomandabile l'impiego di un sistema di neuronavigazione per garantire che la stimolazione avvenga in regioni corticali integre, poiché un'area danneggiata potrebbe non generare alcuna risposta.

A partire dagli studi che usano TMS-EEG per valutare la capacità del cervello di integrare informazioni, è stato sviluppato un indice empirico, chiamato il *perturbational complexity index* (PCI) (Casali et al., 2013). Questo indice quantifica la complessità della risposta cerebrale in seguito a perturbazione.

Il PCI viene calcolato analizzando la risposta cerebrale nei primi 300 ms successivi all'impulso TMS. La risposta viene poi trasformata in una matrice binaria spazio-temporale che rappresenta la propagazione dell'attività cerebrale nel tempo e nello spazio. Tale matrice viene successivamente compressa attraverso specifici algoritmi: più facilmente è comprimibile, più basso è il PCI. Un PCI basso ( $< 0.30$ ) è indicativo sia di perdita di integrazione, cioè una ridotta interazione tra aree corticali distanti, sia di perdita di informazione, che riflette attività cerebrale stereotipata e poco differenziata. Al contrario, un PCI elevato rileva una risposta iniziale altamente differenziata e integrata, tipica degli stati coscienti.

Il PCI si è dimostrato efficace nel discriminare diversi livelli di coscienza come veglia, sonno e disordini di coscienza e si propone come una misura oggettiva e affidabile per definire dei valori soglia associabili a differenti stati di coscienza.



**Figura 3.1** Risposta TMS-EEG in pazienti con UWS (a sinistra) e MCS (a destra). Il tracciato nero rappresenta la risposta evocata dalla stimolazione TMS. La diffusione dell'attività corticale è indicata tramite la colorazione. La croce bianca segnala il sito di stimolazione TMS (corteccia parietale). Immagine adattata da Gosseries et al. (2014).



## Conclusione

La Teoria dell'Informazione Integrata è attualmente una delle teorie della coscienza più influenti e discusse. La IIT definisce la coscienza come la capacità di un sistema di integrare informazioni e propone, sulla base di presupposti teorici, una misura matematica del livello di coscienza ( $\Phi$ ). Tuttavia, il calcolo di  $\Phi$  risulta computazionalmente troppo complesso per essere applicato direttamente a sistemi biologici, come il cervello. Per verificare sperimentalmente i principi della IIT, è stato quindi adottato un approccio alternativo basato sulla combinazione TMS-EEG che ha portato all'identificazione di un indice empirico dell'integrazione dell'informazione: il *Perturbational Complexity Index*.

È importante sottolineare che  $\Phi$  e PCI non sono due misure completamente sovrapponibili (Mediano et al., 2022): ad esempio, per il calcolo del PCI viene causalmente perturbato solo un elemento del sistema (il sito di stimolazione TMS), mentre secondo i presupposti della IIT il calcolo di  $\Phi$  richiederebbe la perturbazione di tutti gli elementi del sistema, in tutti i modi possibili, per valutare le relazioni di causa-effetto.

Nonostante questa discrepanza, il PCI si è dimostrato un valido indicatore del livello di coscienza sia in condizioni fisiologiche di alterazione di coscienza (sonno REM e NREM), sia in condizioni patologiche (UWS e MCS).

In quest'ultimo ambito, i principi della IIT non solo offrono un contributo teorico alla comprensione della coscienza, ma assumono anche importanti implicazioni etiche. Un'accurata diagnosi e prognosi dei disordini di coscienza è essenziale per orientare scelte cliniche complesse: dal mantenimento del supporto vitale, all'accesso a cure palliative o percorsi riabilitativi, fino alle delicate decisioni in ambito del fine vita. La gestione dei pazienti con disordini di coscienza è spesso complicata e inadeguata e il personale sanitario può non disporre delle competenze necessarie per riconoscere segni di miglioramento della coscienza (Fins, 2013).

La comprensione dei meccanismi della coscienza, oltre a rappresentare una sfida per il progresso scientifico, può quindi contribuire all'ideazione di strumenti diagnostici in grado di supportare scelte cliniche più consapevoli, nel rispetto della dignità di pazienti impossibilitati a prendere decisioni in modo autonomo.



## Bibliografia

Albantakis, L., Barbosa, L., Findlay, G., Grasso, M., Haun, A. M., Marshall, W., Mayner, W. G. P., Zaemzadeh, A., Boly, M., Juel, B. E., Sasai, S., Fujii, K., David, I., Hendren, J., Lang, J. P., & Tononi, G. (2023). Integrated information theory (IIT) 4.0: Formulating the properties of phenomenal existence in physical terms. *PLoS Computational Biology*, 19(10), e1011465. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1011465>

Bear, M.F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2016). *Neuroscienze. Esplorando il cervello*. Edra, Pisa

Bernat, J. L. (2006). Chronic disorders of consciousness. *The Lancet*, 367(9517), 1181–1192. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68508-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68508-5)

Boly, M., Faymonville, M., Peigneux, P., Lambermont, B., Damas, P., Del Fiore, G., Degueldre, C., Franck, G., Luxen, A., Lamy, M., Moonen, G., Maquet, P., & Laureys, S. (2004). Auditory processing in severely brain injured patients. *Archives of Neurology*, 61(2), 233. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.2.233>

Casali, A. G., Gosseries, O., Rosanova, M., Boly, M., Sarasso, S., Casali, K. R., Casarotto, S., Bruno, M., Laureys, S., Tononi, G., & Massimini, M. (2013). A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior. *Science Translational Medicine*, 5(198). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006294>

Di Perri, C., Stender, J., Laureys, S., & Gosseries, O. (2013). Functional neuroanatomy of disorders of consciousness. *Epilepsy & Behavior*, 30, 28–32. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.09.014>

Fins, J. J. (2013). Disorders of Consciousness and Disordered care: families, caregivers, and narratives of necessity. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94(10), 1934–1939. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.12.028>

Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F., & Frackowiak, R. S. J. (1993). Functional Connectivity: the Principal-Component analysis of large (PET) data sets. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 13(1), 5–14. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1993.4>

Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *102*(27), 9673–9678. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504136102>

Giacino, J. T., Kalmar, K., & Whyte, J. (2004). The JFK Coma Recovery Scale-Revised: Measurement characteristics and diagnostic utility. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *85*(12), 2020–2029. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2004.02.033>

Giacino, J. T., Fins, J. J., Laureys, S., & Schiff, N. D. (2014). Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. *Nature Reviews Neurology*, *10*(2), 99–114. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.279>

Gosseries, O., Thibaut, A., Boly, M., Rosanova, M., Massimini, M., & Laureys, S. (2014). Assessing consciousness in coma and related states using transcranial magnetic stimulation combined with electroencephalography. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, *33*(2), 65–71. <https://doi.org/10.1016/j.annfar.2013.11.002>

Hendren, J., Grasso, M., Juel, B. E., & Tononi, G. (2024). Integrated Information Theory Wiki (<https://www.iit.wiki>). Center for Sleep & Consciousness, University of Wisconsin–Madison. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14160284>

Kalmar, K., & Giacino, J. T. (2005). The JFK coma recovery scale—revised. *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*(3–4), 454–460. <https://doi.org/10.1080/09602010443000425>

Kanwisher, N., & Yovel, G. (2006c). The fusiform face area: a cortical region specialized for the perception of faces. *Philosophical Transactions of the Royal Society B Biological Sciences*, *361*(1476), 2109–2128. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1934>

Laureys, S. (2000). Auditory processing in the vegetative state. *Brain*, *123*(8), 1589–1601. <https://doi.org/10.1093/brain/123.8.1589>

Laureys, S., Owen, A. M., & Schiff, N. D. (2004). Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *The Lancet Neurology*, 3(9), 537–546. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(04\)00852-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(04)00852-x)

Laureys, S. (2005). The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(12), 556–559. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.10.010>

Laureys, S., Celesia, G. G., Cohadon, F., Lavrijsen, J., León-Carrión, J., Sannita, W. G., Sazbon, L., Schmutzhard, E., Von Wild, K. R., Zeman, A., & Dolce, G. (2010). Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Medicine*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-68>

Lee, L., Harrison, L. M., & Mechelli, A. (2003). A report of the functional connectivity workshop, Dusseldorf 2002. *NeuroImage*, 19(2), 457–465. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(03\)00062-4](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00062-4)

Massimini, M., Ferrarelli, F., Huber, R., Esser, S. K., Singh, H., & Tononi, G. (2005). Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science*, 309(5744), 2228–2232. <https://doi.org/10.1126/science.1117256>

Massimini, M., Ferrarelli, F., Murphy, M. J., Huber, R., Riedner, B. A., Casarotto, S., & Tononi, G. (2010). Cortical reactivity and effective connectivity during REM sleep in humans. *Cognitive Neuroscience*, 1(3), 176–183. <https://doi.org/10.1080/17588921003731578>

Mediano, P. A., Rosas, F. E., Bor, D., Seth, A. K., & Barrett, A. B. (2022). The strength of weak integrated information theory. *Trends in Cognitive Sciences*, 26(8), 646–655. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2022.04.008>

Monti, M. M., Vanhaudenhuyse, A., Coleman, M. R., Boly, M., Pickard, J. D., Tshibanda, L., Owen, A. M., & Laureys, S. (2010). Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *New England Journal of Medicine*, 362(7), 579–589. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0905370>

Moser, D., Anderer, P., Gruber, G., Parapatics, S., Loretz, E., Boeck, M., Kloesch, G., Heller, E., Schmidt, A., Danker-Hopfe, H., Saletu, B., Zeitlhofer, J., & Dorffner, G. (2009). Sleep Classification According to AASM and Rechtschaffen & Kales: Effects on Sleep Scoring Parameters. *Sleep*, 32(2), 139–149.

Posner, J. B., Saper, C. B., Schiff, N., & Plum, F. (2008). *Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma*. <https://doi.org/10.1093/med/9780195321319.001.0001>

Raichle, M. E. (2015). The brain's default mode network. *Annual Review of Neuroscience*, 38(1), 433–447. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030>

Sanders, R. D., Tononi, G., Laureys, S., Sleigh, J. W., & Warner, D. S. (2012). Unresponsiveness  $\neq$  unconsciousness. *Anesthesiology*, 116(4), 946–959. <https://doi.org/10.1097/aln.0b013e318249d0a7>

Saper, C. B., Scammell, T. E., & Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437(7063), 1257–1263. <https://doi.org/10.1038/nature04284>

Schnakers, C., Vanhaudenhuyse, A., Giacino, J., Ventura, M., Boly, M., Majerus, S., Moonen, G., & Laureys, S. (2009). Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurology*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2377-9-35>

Seel, R. T., Sherer, M., Whyte, J., Katz, D. I., Giacino, J. T., Rosenbaum, A. M., Hammond, F. M., Kalmar, K., Pape, T. L., Zafonte, R., Biester, R. C., Kaelin, D., Kean, J., & Zasler, N. (2010). Assessment Scales for Disorders of Consciousness: Evidence-Based Recommendations for Clinical Practice and Research. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 91(12), 1795–1813. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.07.218>

Shannon, C. E. (1948b). A mathematical theory of communication. *Bell System Technical Journal*, 27(3), 379–423. <https://doi.org/10.1002/j.1538-7305.1948.tb01338.x>

Siclari, F., LaRocque, J. J., Postle, B. R., & Tononi, G. (2013). Assessing sleep consciousness within subjects using a serial awakening paradigm. *Frontiers in Psychology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00542>

Siclari, F., Baird, B., Perogamvros, L., Bernardi, G., LaRocque, J. J., Riedner, B., Boly, M., Postle, B. R., & Tononi, G. (2017). The neural correlates of dreaming. *Nature Neuroscience*, 20(6), 872–878. <https://doi.org/10.1038/nn.4545>

Siegel, J. M. (2005). Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature*, 437(7063), 1264–1271. <https://doi.org/10.1038/nature04285>

Steriade, M., Timofeev, I., & Grenier, F. (2001). Natural waking and sleep states: a view from inside neocortical neurons. *Journal of Neurophysiology*, 85(5), 1969–1985. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.5.1969>

Tononi, G. (2004). An information integration theory of consciousness. *BMC Neuroscience*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2202-5-42>

Tononi, G., & Massimini, M. (2013). *Nulla di più grande*. Baldini & Castoldi.

Tononi, G., Boly, M., Massimini, M., & Koch, C. (2016). Integrated information theory: from consciousness to its physical substrate. *Nature Reviews. Neuroscience*, 17(7), 450–461. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.44>

Tononi, G., Boly, M., & Cirelli, C. (2024). Consciousness and sleep. *Neuron*, 112(10), 1568–1594. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2024.04.011>

Vanhaudenhuyse, A., Demertzi, A., Schabus, M., Noirhomme, Q., Bredart, S., Boly, M., Phillips, C., Soddu, A., Luxen, A., Moonen, G., & Laureys, S. (2010). Two distinct neuronal networks mediate the awareness of environment and of self. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(3), 570–578. <https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21488>

Vyazovskiy, V. V., Riedner, B. A., Cirelli, C., & Tononi, G. (2007). Sleep Homeostasis and Cortical Synchronization: II. A local field potential study of sleep slow waves in the rat. *Sleep*, 30(12), 1631–1642. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.12.1631>