

Sentire la materia della coscienza

Marcello Massimini

*Corrispondenza: Dipartimento di Scienze Cliniche, Ospedale L. Sacco, Università di Milano
Via G.B. Grassi 74, 20157 Milano
e-mail: marcello.massimini@unimi.it

SINTESI

Tipicamente, valutiamo il livello di coscienza di altri individui basandoci sulla loro capacità di interagire con l'ambiente circostante. Tuttavia, sappiamo bene che la coscienza può essere interamente generata all'interno del cervello, in assenza di qualsiasi comunicazione con il mondo esterno; ciò accade, quasi ogni notte, quando sogniamo. A causa di questa discrepanza, la presenza di coscienza può essere misconosciuta in pazienti cerebrolesi che non comunicano. Secondo una teoria di recente formulazione, la coscienza di un sistema fisico dipende dalla sua capacità di integrare informazione. Oggi, misure empiriche, ispirate da questa teoria, ci aiutano di individuare la presenza di coscienza anche all'interno di cervelli che sono completamente isolati dal mondo esterno. Ci aiuteranno, domani, a capire come fa un chilo e mezzo di materia gelatinosa ad ospitare l'universo di un sogno?

SUMMARY

We normally assess the level of consciousness of other individuals based on their ability to interact with the surrounding environment. However, we know that consciousness can be entirely generated within the brain, even in the absence of communication with the external world; this happens almost every night, while we dream. Because of this discrepancy, the presence of conscious experience may go undetected in non communicating, brain injured patients. A recently formulated theory proposes that a physical system is conscious to the extent it can integrate information. Today, theoretically-inspired empirical measures help us in detecting consciousness in the brain of subjects that are entirely disconnected from the external world. Will they help us, tomorrow, in understanding how can three pounds of jelly matter host the universe of a dream?

PAROLE CHIAVE

Coscienza, corteccia cerebrale, TMS, EEG, sonno, coma, teoria dell'informazione integrata.

KEYWORDS

Consciousness, cerebral cortex, TMS, EEG, sleep, coma, the information integration theory.

DESCRIZIONE AUTORI

Marcello Massimini, medico neurofisiologo, è docente in Fisiologia Umana all'Università di Milano e Invited Professor presso il Coma Science Group dell'Università di Liegi (Belgio). Ha lavorato presso la Laval University - Quebec (Canada) e, successivamente, con Giulio Tononi nel Dipartimento di Psichiatria dell'Università del Wisconsin (USA). Sempre in collaborazione con l'Università del Wisconsin, sta attualmente mettendo a punto, in Italia, nuovi strumenti per lo studio della coscienza e delle sue alterazioni. Su questi argomenti ha pubblicato sulle più prestigiose riviste scientifiche internazionali, tra le quali *Science*, *Nature*, *Nature Neuroscience*, *PNAS* e *Brain*.

Marcello Massimini, physician and neurophysiologist is currently assistant professor of Human Physiology at the University of Milan and Invited Professor at the Coma Science Group of the Liege University (Belgium). He worked at Laval University - Quebec (Canada) and he subsequently moved to the Department of Psychiatry of the University of Wisconsin (USA) with Giulio Tononi. In collaboration with the University of Wisconsin he is currently developing in Italy new tools for the study of consciousness and of its alterations. On these subjects he has published in top international scientific journals such as *Science*, *Nature*, *Nature Neuroscience*, *PNAS* and *Brain*.

Sentire la materia della coscienza

“Frustra fit per plura quod fieri potest per pauciora.”

“È inutile fare con più ciò che si può fare con meno”

Guglielmo di Occam (1288 – 1349).

Il peso del cervello

Dopo aver esaminato gli organi interni di torace e addome, l'anatomopatologo incide lo scalpo, apre il cranio del cadavere con lo stridore di un seghetto e, delicatamente, estrae il cervello. Ora, il medico appoggia il cervello sulle mani aperte dello studente più vicino, che si appresta ad esaminare quest'ultimo organo. Il cervello passa, di mano in mano, da uno studente all'altro e, presto, arriva il mio turno. Tocca a me. Posso scegliere di analizzare quest'organo, come ho appena fatto con milza, fegato e cuore, per poi passarlo al mio collega. Oppure, posso fermarmi e pensare che, solo fino al giorno prima, questo pezzo di materia umida e gelatinosa, che ora pesa sul palmo della mano, ospitava un universo vasto come il mio. Tutto ciò che sono, tutto l'universo che conosco, che ricordo e sogno in un oggetto che si maneggia come un qualsiasi altro oggetto di questo mondo. Adesso, ho le vertigini; vertigini più forti di quelle che ho provato quando da bambino, prima di addormentarmi, pensavo, con tutta l'intensità di cui ero capace, all'infinità del cielo e al numero delle stelle. Forse, più forti di quelle che hanno ubriacato gli astronauti nell'istante in cui hanno visto tramontare il nostro piccolo pianeta, uno tra i tanti, dietro la luna. Fermarsi a soppesare il cervello in una mano è un'esperienza dirompente che dissolve, in un istante, il peso delle posizioni filosofiche, delle definizioni e delle trappole logiche che ci allontanano dal mistero della coscienza. Una domanda, urgente e semplice, sembra venire direttamente dai sensi, dai nervi della mano che soppesa: che cosa ha di diverso, di speciale, questo oggetto?

In piedi, di fronte al tavolo anatomico, non mi interrogo su come la materia del cervello riesca ad ospitare le contorsioni dell'autocoscienza e neppure sento il bisogno di capire come il cervello riesca a produrre la percezione di una scena complicata come quella di un quadro di Bruegel. Ho appena esaminato il fegato, il cuore e mi chiedo come possa quest'organo di un chilo e mezzo contenere un soggetto che, semplicemente, vede luce, o buio. Perché il cervello sì e gli altri organi no? Da bravo studente, mi ricordo che il cervello genera segnali elettrici, ma subito mi viene in

mente che questo lo può fare anche il cuore. Per un attimo mi illumino e penso che il cervello è composto da decine di miliardi di neuroni e da una quantità incalcolabile di sinapsi; poi, mi sovviene che il cervelletto, un organo che nulla ha a che fare con la coscienza, possiede ancora più neuroni del cervello. Così, mentre annaspo, qualcuno mi dice che il tempo a mia disposizione è scaduto; cedo la massa molliccia nelle mani del compagno al mio fianco e le vertigini mi abbandonano. Il tutto è durato poco più di un minuto, ma mai un mistero fu così intenso e tangibile. Rimane la certezza che il modesto oggetto che ha appena lasciato la mia mano ha qualcosa di speciale, di unico nell'universo, e rimane la sensazione che non sia del tutto impossibile capire cosa. Così, chi scrive (M. M.), ricorda la prima autopsia a cui ha assistito.

La coscienza dipende da come funziona il cervello; basta un trauma cranico, o una dose adeguata di anestetico, perché tutto l'universo sparisca, noi stessi inclusi. Anche chi non è mai sprofondato nel nulla dell'anestesia generale, cessa di esistere, almeno un po', ogni notte durante le fasi più profonde del sonno. Questo è di per sé un fatto straordinario ma, tipicamente, non ci facciamo molto caso. Per questo, toccare e soppesare la materia del cervello è forse il modo più diretto ed essenziale di avvicinarsi al mistero del rapporto cervello-coscienza. L'esperienza è così brutale che gli ornamenti e i labirinti della logica vengono istantaneamente spazzati via. Il risultato è che al di là delle varie definizioni di coscienza (morale, fenomenica, riflessiva, autocoscienza) e delle variegate posizioni filosofiche (dualismo, emergentismo, monismo neutrale) rimane l'istinto di misurare, capire e sentire il vero peso del cervello.

Il peso della logica

Se una mattina ci svegliamo e ci ricordiamo di un sogno particolarmente piacevole, ci piace richiamarlo, ripensarlo e manipolarlo nella nostra mente. Tuttavia, i sogni sono impressi su una pellicola molto labile e basta toccarli con il pensiero che perdono di colore e intensità. La stessa cosa accade con il mistero della coscienza; a volte, lo possiamo sentire in tutta la sua potenza, poi però, se ci pensiamo troppo, il mistero sbiadisce e l'istinto a svelarlo si indebolisce. Questo accade non di rado. Per esempio, alcuni filosofi (Chalmers, 1995) hanno pensato alla possibilità logica che esistano degli "zombies", ovvero, creature che sono, dal punto di vista fisico, identiche a noi che, tuttavia, agiscono in modo del tutto automatico, meccanico, non consapevole e privo di coscienza. Questi zombies chiaramente non esistono, ma se esistessero, sarebbero esseri incapaci di provare e sentire soggettivamente qualcosa. Questo argomento logico è spesso utilizzato per dimostrare che l'esperienza cosciente non sarà mai riducibile agli stati fisici del cervello. Un altro esperimento logico (Jackson, 1986) viene impiegato per supportare una simile conclusione: Mary è una scienziata esperta dei processi cerebrali che sottendono la visione a colori. Mary sa tutto quello che

c'è da sapere sui meccanismi fisici, biologici del cervello coinvolti nella visione a colori: conosce come il cervello sia in grado di discriminare tra lunghezze d'onda diverse lungo lo spettro della luce e di come sia in grado di elaborare gli stimoli visivi integrando le varie informazioni. Conosce tutti i nomi dei colori. Tuttavia, Mary, ha sempre vissuto in un ambiente dove può vedere solo il bianco, il nero e le tonalità di grigio. E, infatti, c'è solo una cosa della quale Mary non è ancora a conoscenza: della sensazione di vedere un colore. Questo “argomento della conoscenza” viene spesso utilizzato, così come l'argomento dello “zombie filosofico”, per sostenere l'idea che l'esperienza cosciente non può essere ridotta agli stati fisici del cervello, né tantomeno può essere spiegata. Queste (e molte altre) argomentazioni, sono logicamente sostenibili, suscitano dibattiti accesi e interessanti ma, alla lunga, rischiano di appesantire ed offuscare il nostro istinto a capire. Durante l'autopsia, con il cervello in mano, incrociamo lo sguardo vuoto del cadavere, e sentiamo che quello era un essere speciale, uno come noi. In quel momento, non possiamo fare a meno di sentire che anche l'oggetto fisico che teniamo in mano ha qualcosa di speciale, qualcosa di grossolanamente misurabile, che lo rende diverso dagli altri oggetti fisici. Allo stesso modo, non possiamo fare a meno di cercare i segni della coscienza nella materia quando ci troviamo di fronte ad un paziente che, uscito dal coma, giace immobile e muto in un reparto di terapia intensiva. Questa, però, non è più una questione di istinto, è una questione etica.

Una questione etica

Nelle settimane che seguono un grave insulto cerebrale (di origine traumatica, vascolare, o anossica) capita che il paziente entri in coma. Il coma è uno stato transitorio, che dura poche settimane, durante il quale il paziente giace, ad occhi chiusi, in uno stato simile al sonno; un sonno da cui, tuttavia, non può essere risvegliato. Nel giro di qualche settimana, tipicamente, i pazienti in coma, o precipitano verso un quadro di morte cerebrale, o si svegliano e aprono gli occhi. Quando questo ritorno della vigilanza è solamente associato a movimenti riflessi, in assenza di qualsiasi segno di interazione volontaria con l'ambiente, il paziente viene clinicamente classificato come “vegetativo” (Jennett and Plum, 1972; Royal College of Physicians, 1994). Lo stato vegetativo è una condizione in cui si presume che la coscienza sia completamente abolita. Lo stato vegetativo può rappresentare uno stato di transizione verso un ulteriore recupero, o può persistere per anni. Segni, anche labili, di attività motoria volontaria caratterizzano l'evoluzione verso lo stato di minima coscienza. Questa condizione, di recente definizione (Giacino et al., 2002, 2004), identifica quei pazienti che sono emersi dallo stato vegetativo ma che sono ancora incapaci di comunicare i propri pensieri e le proprie emozioni. L'uscita dallo stato di minima coscienza è segnato dal recupero della capacità di instaurare una comunicazione verbale, o non verbale, funzionale. In rari

casi, alcuni pazienti emergono dal coma direttamente in uno stato di piena coscienza ma rimangono completamente paralizzati, eccetto che per i movimenti oculari verticali (sindrome locked-in; Plum e Posner, 1972).

In pratica, la distinzione clinica tra stato vegetativo (assenza di coscienza) e le altre condizioni, in cui è presente un livello variabile di esperienza cosciente, è tutt'altro che facile. Questo perché, normalmente, valutiamo la presenza di coscienza nei nostri simili in un modo che, a pensarci bene, è piuttosto superficiale. Essenzialmente, nella vita quotidiana, e nella pratica clinica, valutiamo il livello di coscienza di altri soggetti basandoci sulla loro capacità di interagire e comunicare con l'ambiente circostante. Facciamo questo anche se sappiamo bene che la coscienza può essere interamente generata all'interno del cervello, in assenza di qualsiasi interazione con il mondo esterno; ciò accade, quasi ogni notte, quando sogniamo (durante la fase REM del sonno siamo disconnessi dall'ambiente esterno, siamo paralizzati, ma siamo coscienti). A causa di questa discrepanza, non di rado, può accadere che la presenza di coscienza venga misconosciuta, o sottovalutata, in pazienti portatori di gravi lesioni cerebrali, i quali sono pienamente coscienti, ma completamente paralizzati. Un articolo recentemente pubblicato sulla rivista scientifica *Science* (Owen et al., 2006) ha portato questo problema all'attenzione dei media e dell'opinione pubblica. L'articolo riporta il caso di una giovane donna che, a seguito di un evento traumatico cerebrale, era stata dichiarata in stato vegetativo persistente. Qualche mese dopo, la paziente era stata sottoposta ad una registrazione dell'attività cerebrale in risonanza magnetica funzionale (f-MRI), mentre le venivano somministrate delle istruzioni verbali ("immagina di giocare a tennis", oppure, "immagina di camminare nel tuo appartamento"). Per quanto incapace di comunicare con l'esterno e di compiere qualsiasi atto motorio finalizzato, la paziente risultava sorprendentemente in grado di rispondere alle istruzioni producendo volontariamente schemi di attività cerebrale specifici. In altre parole, il cervello di questa donna aveva conservato, profondamente nascosta al suo interno, una significativa capacità di comprendere e di produrre attività volontaria che era stata misconosciuta, nonostante mesi di attenta valutazione clinica. Questo test nello scanner f-MRI rivela la nostra incapacità di vedere la coscienza quando questa non si manifesta apertamente tramite gesti e parole (Boly et al. 2007; Owen e Coleman, 2008) ma non risolve il problema di fondo. Infatti, esistono molti pazienti, che per quanto coscienti, non sono in grado di dare segni di sé anche quando esaminati nello scanner f-MRI. In particolare, pazienti cerebrolesi affetti da afasia, mutismo acinetico, depressione catatonica o ancora diffuse lesioni dopaminergiche (Boly et al. 2007) possono non capire le istruzioni dell'esaminatore, non aver la motivazione, le risorse attentive o cognitive per immaginare di giocare a tennis e per portare a termine con successo questo compito.

Di fatto, una percentuale elevatissima (90%) di pazienti che si trovano in uno stato clinico di minima coscienza falliscono questo test (Monti et al., 2009).

Questi casi drammatici (tuttavia, non rari) situati ai confini della neurologia clinica sollevano un problema di carattere generale (Laureys e Boly, 2007): sappiamo bene che la coscienza non dipende dalla capacità di interagire con l'ambiente esterno e di comunicare e sappiamo che l'esperienza cosciente è interamente generata all'interno del cervello; tuttavia, non abbiamo modo di estrarre, direttamente dal cervello, un indice oggettivo (un correlato neurale) della presenza di coscienza. Questo dato si traduce in un'elevata incidenza (fino al 43%) di diagnosi errate in pazienti che non sono in grado di comunicare (Majerus et al. 2005; Laureys, 2005; Laureys et al. 2005) e mette in luce un sostanziale problema etico: non possiamo permetterci il lusso di non riconoscere la coscienza, e magari la sofferenza, là dove ci sono.

Una sfida non facile

I problemi posti dai pazienti sottolineano la necessità di identificare, e misurare, i meccanismi fondamentali che rendono il cervello capace di coscienza. Forse è bene assecondare la curiosità istintiva del povero studente di medicina che si trova con il cervello in mano e mettere da parte lo scetticismo del filosofo; forse, vale veramente la pena di imbarcarsi in un'avventura alla ricerca delle proprietà di base che rendono un particolare chilo e mezzo di materia capace di immaginare e di sognare. Conviene cominciare questo viaggio dagli ostacoli più grandi, ovvero, da tre paradossi (irrisolti) del rapporto cervello-coscienza, quelli che giustificano un certo scetticismo anche nello studioso più pragmatico. Il primo paradosso riguarda il confronto tra due particolari pezzi di materia, la corteccia cerebrale ed il cervelletto. Sappiamo da tempo che la corteccia cerebrale, che riveste gli emisferi del cervello, è essenziale per la coscienza (Plum, 1991): lesioni diffuse della corteccia cerebrale e dei nuclei talamici sottostanti portano invariabilmente alla scomparsa, temporanea, o irreversibile, della coscienza. Il cervelletto è un altro pezzo di cervello situato nella fossa cranica posteriore. Quando, per un trauma o per un tumore, si asporta l'intero cervelletto, la coscienza non è affatto alterata. Nonostante un paziente senza cervelletto abbia gravi problemi di coordinazione motoria, il flusso della sua esperienza cosciente continua come prima, con la stessa ricchezza, e con la stessa intensità. Chiaramente, è cruciale capire le ragioni di questa paradossale asimmetria tra il contributo dato alla coscienza da due strutture nervose apparentemente altrettanto complicate. Il cervelletto ha infatti persino più neuroni della corteccia cerebrale (50 miliardi contro 30 miliardi), dispone di una rete di comunicazioni altrettanto abbondante e sofisticata, contiene altrettante sostanze chimiche, ed ha intensi rapporti con il mondo esterno: importa segnali visivi,

acustici, tattili e vari altri, ed esporta comandi motori che sono in grado di regolare molti aspetti del comportamento. Perché quindi la corteccia cerebrale genera la coscienza, ma il cervelletto no?

Un secondo problema consiste nel capire cosa cambia nel cervello quando ci addormentiamo (o quando veniamo anestetizzati) e la coscienza svanisce. Perché a volte la materia del cervello genera un universo di coscienza e altre volte no? Cosa fa la differenza? Sappiamo che la scatola cranica è affollata da miliardi di neuroni e sappiamo che ciascuno di questi neuroni può emettere, ogni secondo, una quantità variabile di segnali elettrici (da zero a circa 400, ogni secondo), detti potenziali d'azione. Fino a qualche decennio fa si pensava che la coscienza svanisse durante sonno perché il cervello si "spegneva". Ora, però, sappiamo che le cose non stanno così: registrazioni dell'attività elettrica e del metabolismo (Laureys et al. 2004) ci dicono che i neuroni sono tutto fuorché spenti durante sonno. Anche durante le fasi più profonde del sonno NREM, quando la coscienza si restringe fino a sparire, è possibile osservare livelli di attività neuronale più alti di quelli tipici della veglia (Steriade et al., 2001). Qualcosa di molto simile accade con alcuni anestetici (Alkire e Miller, 2005), come la ketamina, e durante le crisi epilettiche generalizzate (Blumenfeld et al., 2003), quando la coscienza abbandona un cervello che è addirittura iperattivo. Recentemente, grande attenzione è stata dedicata al fenomeno della sincronizzazione del ritmo "gamma" (Cantero et al., 2004), ovvero alla capacità di diversi gruppi neuronali emettere in modo coordinato segnali ad una frequenza piuttosto elevata (circa 40 impulsi al secondo). In particolare, l'idea che ci sia un legame causale tra la sincronizzazione "gamma" e la coscienza deriva dall'osservazione sperimentale che la percezione cosciente di un oggetto complesso, come un volto, è accompagnata dalla produzione di onde rapide di attività elettrica che sono sincrone in diverse aree del cervello. Questa interessante osservazione ci dice che per percepire un oggetto complesso è importante che i neuroni si coordinino tra di loro. Tuttavia, anche la sincronizzazione, così come il livello di attività neuronale, non correla in tutto e per tutto con la presenza di coscienza; infatti, ritmi di scarica neuronale veloci ed iper-sincroni possono essere ancora presenti durante anestesia (Vanderwolf, 2000), durante crisi epilettiche generalizzate e in stato di coma (Tononi e Laureys, 2008). Di fatto, sfortunatamente, la misura di queste due proprietà fisiche (livelli di attività e sincronizzazione) non ci aiutano a decidere se un paziente che giace muto ed immobile in un letto di terapia intensiva è cosciente, o meno.

Un terzo paradosso è il sogno. Mentre, come abbiamo appena visto, durante le fasi profonde del sonno NREM della prima parte della notte la coscienza abbandona il cervello, più tardi durante il sonno della mattina, e in particolare durante il sonno REM, questa ritorna più vivida e cangiante che mai, nella forma di un sogno (Hobson et al., 2000). Nel sogno, il cervello, completamente disconnesso dal mondo esterno, diventa regista e produce un intero universo fatto di luoghi,

animali, persone, colori e di cose mai viste prima. La coscienza onirica è completamente invisibile all'osservatore esterno, la può solo rivelare il soggetto al risveglio, ammesso che se ne ricordi. In principio, l'esperienza di un sogno potrebbe essere prodotta da un cervello senza un corpo, isolato in una bacinella e perfuso da un'appropriata soluzione di ossigeno e nutrienti. Più realisticamente, è possibile che molti soggetti con gravi lesioni dei sistemi motori e sensoriali si trovino in uno stato onirico, isolati e coscienti di un mondo a noi del tutto inaccessibile. Fondamentalmente, il sogno ci insegna che la coscienza può esistere indipendentemente dai sensi e dalla capacità di agire e in assenza un mondo esterno. Chiaramente, le proprietà fisiche fondamentali della materia cosciente, quelle di cui siamo alla ricerca, devono essere presenti e misurabili in un cervello che sogna.

I fatti riguardanti il rapporto cervello-coscienza appena descritti sono tanto reali quanto paradossali. Chiaramente, se non risolviamo questi paradossi fondamentali, non saremo mai in grado di dire alcunché di significativo sul rapporto materia-coscienza; tantomeno, saremo capaci di dire se un paziente che si sveglia dal coma muto e immobile è cosciente. Se le osservazioni empiriche ci stimolano e ci confondono allo stesso tempo, da dove partiamo? Che cosa dobbiamo cercare nella materia del cervello? Per orientarci in questo panorama complicato possiamo fare un passo indietro e guadagnare un po' di prospettiva. Questo passo lo possiamo fare grazie a una teoria della coscienza, la teoria dell'informazione integrata (IIT), recentemente proposta da Giulio Tononi (Tononi, 2004, 2005, 2008). La IIT si pone proprio l'obiettivo di formulare una legge generale, che permetta di dare coerenza alle osservazioni sperimentali accumulate, di formulare predizioni specifiche e di proporre una misura oggettiva della coscienza. Dopotutto, l'istinto che seguiamo è quello di pesare, di misurare anche grossolanamente, ciò che conta perché la materia generi coscienza.

La luce di una teoria

Secondo la teoria dell'informazione integrata, un sistema fisico è cosciente nella misura in cui è in grado di integrare informazione. Questa definizione apparentemente piuttosto astratta prende origine proprio dalla fenomenologia della coscienza, ovvero dall'osservazione delle due caratteristiche fondamentali dell'esperienza soggettiva: 1) l'esperienza cosciente è ricchissima di informazione nel senso che è differenziata, ovvero il repertorio potenziale di diversi stati di coscienza è straordinariamente grande 2) l'esperienza cosciente è integrata, ovvero ogni stato di coscienza è esperito come una singola entità. Ricchezza di informazione e integrazione sono due caratteristiche talmente necessarie e talmente connaturate al fluire della nostra esperienza quotidiana che faticiamo a riconoscerle. Per metterne in evidenza l'importanza Tononi ricorre a due esperimenti immaginari che riportiamo di seguito.

Informazione. Immaginiamo di trovarci di fronte ad uno schermo omogeneo che cambia ogni pochi secondi da acceso a spento, e di doverne comunicare lo stato dicendo “chiaro” o “scuro”. Di fronte allo schermo c’è anche un fotodiiodo, un semplicissimo congegno elettronico che sa indicare la presenza o assenza di luce. Il primo problema della coscienza si riduce a questo: quando distinguiamo tra schermo acceso e spento, ciascuno di noi ha l’esperienza soggettiva di chiaro e di scuro: “vediamo” uno schermo chiaro o scuro. Il fotodiiodo sa distinguere altrettanto bene tra chiaro e scuro, ma presumibilmente non ha alcuna esperienza soggettiva. Qual è la differenza fondamentale che rende noi coscienti ed il fotodiiodo no?

Secondo la teoria, la differenza fondamentale è la seguente: quando il fotodiiodo indica “chiaro”, distingue solamente tra due stati; quando noi diciamo “chiaro”, distinguiamo in realtà non solo tra chiaro e scuro, ma tra chiaro e miliardi di miliardi di alternative. Per esempio, lo schermo potrebbe inaspettatamente mostrare, anziché una superficie omogenea chiara o scura, un qualunque fotogramma tratto da un qualunque film. Ci sono milioni di fotogrammi e milioni di film eppure, senza alcuno sforzo, e nel giro di una frazione di secondo, ciascuno di essi indurrà in noi un’esperienza cosciente diversa. Il fotodiiodo invece non può far altro che continuare ad indicare uno o l’altro di due stati. Questo esperimento immaginario suggerisce che la differenza fondamentale tra noi ed il fotodiiodo sta nella quantità di *informazione* a disposizione. L’informazione, classicamente (Shannon e Weaver, 1963), è una misura di quanto è grande il repertorio di alternative: quanto maggiore è il numero di alternative, tanto maggiore sarà il numero di bit di informazione prodotta. Per noi, la visione di uno schermo chiaro esclude un numero straordinariamente grande di alternative, ed è pertanto straordinariamente informativa (anche se tipicamente non ci facciamo caso). Per il fotodiiodo, invece, uno schermo chiaro esclude soltanto uno schermo scuro, e l’informazione è pari ad un solo bit. L’ informatività, sostiene la teoria, è una proprietà fondamentale dell’esperienza cosciente. E’ infatti così fondamentale che la diamo tutti per scontata.

Integrazione. L’ informatività, tuttavia, non basta a spiegare la coscienza se non va di pari passo con l’*integrazione*. Consideriamo infatti una macchina fotografica digitale idealizzata, con un sensore costituito da un milione di fotodiiodi. Sembrerebbe che, con un gran numero di fotodiiodi, sia possibile distinguere tra un’ enorme numero di alternative: basta puntare l’obbiettivo in direzioni diverse, ed il sensore è in grado di “rispondere” in modo diverso a miliardi di scene diverse. L’informazione a disposizione del milione di fotodiiodi del sensore è enormemente maggiore di quella a disposizione di un singolo fotodiiodo, eppure nessuno penserebbe che la macchina “veda” coscientemente. Qual è, allora, la differenza fondamentale tra noi e la macchina fotografica?

La risposta è che il sensore della macchina fotografica non è che una collezione di un milione di fotodiodi indipendenti, ciascuno in grado di distinguere tra chiaro e scuro, e non un sistema integrato capace di distinguere tra miliardi di immagini. Questo perché tra i fotodiodi non è possibile alcuna interazione causale – alcuno scambio di informazione. E infatti, se il sensore venisse tagliato longitudinalmente in due parti (o in un milione di parti), il funzionamento della macchina fotografica non cambierebbe. Non è così nel nostro caso: se le cellule del nostro cervello venissero mantenute in grado di funzionare, ma fossero disconnesse le une dalle altre, non c'è dubbio che la coscienza scomparirebbe. Basta pensare a cosa accade quando si divide il cervello in due parti tagliando il corpo calloso. Come dimostrato dai famosi studi condotti dal premio Nobel Roger Sperry (1961), ciò che accade è che si divide in due anche la coscienza, col risultato che due coscienze indipendenti finiscono per condividere lo stesso cranio.

In sintesi, la teoria proposta da Tononi prende spunto dalla fenomenologia e suggerisce che la capacità di un sistema fisico di generare coscienza dipende da un bilancio ottimale tra informazione e integrazione, ovvero, da un delicato ed improbabile equilibrio tra diversità e unità. La teoria propone anche una misura dell'informazione integrata, chiamata phi (Φ , dove la barra verticale della lettera greca indica informazione e il cerchio l'integrazione). Per misurare Φ occorre stimolare in tutti i modi possibili i vari elementi che costituiscono il sistema e osservare le risposte che vengono generate tramite le interazioni tra questi elementi. In questo modo Φ misura la quantità di stati che un sistema fisico è in grado di discriminare come un tutt'uno. Simulazioni al computer, effettuate su sistemi estremamente semplici hanno dimostrato che l'integrazione dell'informazione è ottimizzata (valore di Φ elevato) quando gli elementi di un insieme sono connessi in modo tale da essere allo stesso tempo funzionalmente specializzati (i pattern di connessione sono differenti per elementi differenti) e funzionalmente integrati (tutti gli elementi possono essere raggiunti da tutti gli altri elementi del network). Se la specializzazione funzionale è persa sostituendo una connettività eterogenea con una omogenea, oppure se l'integrazione funzionale è persa riarrangiando le connessioni a formare piccoli moduli indipendenti, il valore di Φ diminuisce considerevolmente (Tononi e Sporns, 2003).

Secondo la IIT, questo è esattamente il motivo per cui, tra le varie strutture del cervello (e non solo), il sistema talamo-corticale è così speciale: è naturalmente organizzato in un modo che sembra enfatizzare contemporaneamente sia la specializzazione funzionale sia l'integrazione funzionale. Infatti il sistema talamo-corticale, comprende un vasto numero di elementi che sono funzionalmente specializzati, attivandosi in differenti circostanze (Bartels e Zeki, 2005). Questo è vero a molteplici livelli, dai differenti sistemi corticali che si occupano della vista, dell'udito, alle differenti aree corticali che si occupano di forma, colore, movimento, ai differenti gruppi di neuroni che

rispondono a differenti direzioni di moto. Allo stesso tempo, gli elementi specializzati del sistema talamo-corticale sono integrati attraverso un esteso network di connessioni intracorticali il quale permette una rapida ed efficace interazione tra le aree (Engel et al., 2001). Il concetto di informazione integrata spiega anche perché il cervelletto non ha alcun peso per la coscienza: il cervelletto è costituito da una miriade di moduli specializzati (con diverse competenze) che sono però segregati. Il cervelletto è chiaramente modulare, non possiede connessioni a lunga distanza al suo interno e neppure un corpo calloso (il voluminoso fascio di fibre che connette i due emisferi cerebrali). Dal punto di vista dell'informazione integrata (e della coscienza), il cervelletto ha un peso simile a quello di una telecamera. In questa prospettiva il primo paradosso del rapporto cervello-coscienza risulta molto più comprensibile. E che cosa possiamo dire riguardo ai paradossi del sonno, del sogno e dell'anestesia? A questo riguardo, la teoria predice esplicitamente che il dissolversi della coscienza nel sonno e nell'anestesia dovrebbe essere associato ad una riduzione dell'integrazione all'interno del sistema talamo-corticale (che si disgregherebbe in moduli causalmente indipendenti), o ad una riduzione dell'informazione (il restringimento del repertorio possibile ad un piccolo numero di stati stereotipati), o a entrambe. Questa specifica predizione è però difficile da testare nell'uomo, dal momento che, in pratica, a tutt'oggi Φ può essere misurata rigorosamente solo per piccoli sistemi simulati. E' però possibile, almeno in principio, approssimare la misura teorica per ottenere una valutazione grossolana della capacità del cervello di integrare informazione. Tanto basta per verificare empiricamente alcune predizioni di base, per affrontare alcuni paradossi irrisolti e, magari, per svelare un barlume di coscienza nel buio di un reparto di terapia intensiva.

Una misura empirica

Alla luce della teoria, per apprezzare in modo affidabile la capacità del cervello di generare coscienza (definita come informazione integrata), non basta misurare quanto i neuroni sono spontaneamente attivi e neppure basta misurare la sincronizzazione tra gruppi distanti di neuroni. Infatti, è difficile dire se degli elementi costituiscono davvero un sistema integrato o meno semplicemente osservando l'attività spontanea che essi generano: tutti gli orologi del mondo, per quanto ben sincronizzati, non costituiscono certo un sistema unitario. Di fatto, l'abilità di integrare informazione può essere dimostrata con certezza solo da un punto di vista causale. Per fare ciò, è necessario utilizzare un approccio di tipo perturbazionale ed esaminare in che misura i diversi elementi che compongono un sistema sono in grado di interagire causalmente come un tutt'uno (integrazione) per produrre risposte che sono complesse e differenziate (informazione). Tra l'altro, questa indagine dovrebbe essere condotta stimolando direttamente la corteccia cerebrale per evitare possibili filtri o blocchi sottocorticali. Infine, poiché le interazioni causali tra neuroni

talamocorticali si sviluppano su una scala di frazioni di secondo, (proprio come la coscienza fenomenica), è molto importante registrare gli effetti neurali della perturbazione con l'appropriata risoluzione temporale. In sostanza, si dovrebbe trovare un modo di stimolare un sottoinsieme di neuroni corticali e misurare, con buona risoluzione spazio-temporale, gli effetti prodotti da questa perturbazione locale nel resto del sistema talamocorticale. Oggi, questa misurazione può essere effettuata in modo non invasivo nell'uomo, grazie allo sviluppo di una nuova tecnica elettrofisiologica, basata sulla combinazione di stimolazione magnetica transcranica (TMS) ed elettroencefalografia ad alta densità (hd-EEG) (Ilmoniemi et al., 1997) (Figura 1). Questa metodica rende finalmente possibile la misura diretta delle interazioni causali all'interno della corteccia cerebrale (Massimini et al., 2005, 2007; Ferrarelli et al., 2010). Mediante la TMS, è infatti possibile stimolare direttamente la corteccia cerebrale tramite un breve e forte impulso magnetico (<1 ms, 2 T) indotto da un solenoide di rame applicato alla superficie dello scalpo. Il rapido cambiamento nella forza del campo magnetico induce un flusso di corrente nel tessuto cerebrale, che risulta nell'attivazione della sottostante popolazione neuronale. La raffica sincrona di potenziali d'azione così ottenuta si propaga lungo le vie di connessione disponibili, producendo attivazioni nelle regioni corticali bersaglio. Integrando la TMS con sistemi di neuro-navigazione ad infrarossi basati sulla ricostruzione digitale del cervello del soggetto è anche possibile rendere la perturbazione controllabile e riproducibile. Infine, usando amplificatori EEG a canali multipli, compatibili con la TMS (Virtanen et al., 1999), è possibile registrare, a partire da pochi millisecondi dopo la stimolazione magnetica, l'impatto che la perturbazione, applicata localmente, ha nel resto del sistema.

INSERIRE QUI FIG.1

Dunque, almeno in linea di principio, la TMS/hd-EEG potrebbe rappresentare uno strumento appropriato per approssimare la misura teorica di informazione integrata nel cervello di un uomo. Se la coscienza ha a che fare con la capacità del cervello di integrare informazione, si dovrebbe dimostrare che le attivazioni evocate dalla TMS sono diffuse (integrazione) e complesse (informazione) in un cervello cosciente. A maggior ragione, si dovrebbe dimostrare che queste attivazioni divengono locali (rivelando una perdita di integrazione) e/o semplici (rivelando una perdita di informazione) quando la coscienza abbandona il cervello durante il sonno NREM e l'anestesia. Poi, dovremmo osservare un recupero dell'estensione e della complessità della risposta alla TMS quando la coscienza risorge in un cervello che, seppur disconnesso dall'ambiente sogna.

Nella prossima sezione verranno sinteticamente descritti i risultati di misurazioni effettuate mediante TMS/hd-EEG durante sonno, sogno e anestesia.

Il cervello nel sonno, nel sogno e nell'anestesia.

La stimolazione diretta di un'area corticale applicata in un soggetto sveglio e cosciente risulta tipicamente in un pattern di risposta neuronale diffuso e complesso (Massimini et al., 2005; Rosanova et al., 2009). Come mostrato nella Figura 2, durante lo stato di veglia, la TMS innesca un pattern di attività dove aree corticali diverse e lontane tra loro si attivano in tempi diversi (fino a 300 millisecondi). Questo schema di attivazione è precisamente quello che ci si attenderebbe da un sistema composto da moduli differenziati che sono tuttavia in grado di interagire efficacemente tra loro; in sostanza, la perturbazione iniziale mette in modo un sistema complesso (differenziato e integrato) che produce una risposta complessa. Le cose cambiano drammaticamente quanto lo stesso cervello, stimolato con gli stessi parametri (grazie al sistema di neuronavigazione), entra nel sonno NREM e perde coscienza. In questa condizione, osserviamo una forte risposta dell'area direttamente stimolata (a testimonianza del fatto che il cervello dormiente rimane attivo e re-attivo) che, tuttavia, non propaga alle altre zone della corteccia, rimanendo locale. Il sistema talamocorticale, incosciente, è diventato un sistema modulare, un po' come la telecamera e il cervelletto. Non solo: la risposta dell'area stimolata è ora composta da un'onda semplice e se, sempre durante sonno NREM, provando a stimolare aree diverse otteniamo sempre la stessa risposta stereotipata. Al contrario, durante veglia, stimolazioni di aree diverse danno luogo a risposte elettriche molto differenziate (Rosanova et al., 2009). In conclusione, quando il sistema talamocorticale perde coscienza non solo perde l'integrazione, ma anche l'informazione (Massimini et al., 2007; 2009; Tononi e Massimini, 2008). In sintesi, le misure TMS/hd-EEG mostrano una differenza molto netta tra veglia e sonno, una differenza che è in accordo con le predizioni teoriche.

INSERIRE QUI FIG.2

Che cosa accade quando la coscienza riemerge nella forma di un sogno nel cervello di un soggetto che giace immobile con gli occhi chiusi? Come illustrato nella Figura 3, durante il sonno REM il sistema talamo-corticale, insieme alla coscienza, recupera la capacità di produrre risposte integrate e differenziate (Massimini et al., 2010).

INSERIRE QUI FIG.3

La TMS/hd-EEG svela in questa condizione il recupero di un complesso dialogo interno al cervello, nonostante il dialogo del soggetto con l'ambiente circostante sia momentaneamente abolito. Queste misure ci dicono che, in principio, possiamo svelare segni di coscienza anche in assenza di qualsiasi interazione del soggetto con il mondo esterno; chiaramente, questa possibilità sarà particolarmente rilevante quando ci troveremo davanti al letto di un paziente cerebroleso.

Le misure effettuate durante veglia, sonno NREM e sonno REM sembrano confermare la predizione teorica; tuttavia, se la teoria è corretta, la capacità del cervello di integrare informazione dovrebbe ridursi non solo quando la coscienza cambia in condizioni fisiologiche ma dovrebbe ridursi ogniqualvolta la coscienza viene ridotta; come, per esempio, durante anestesia generale. Non ci addentriamo nei dettagli a questo riguardo, se non per dire che recenti esperimenti (Ferrarelli et al., 2010) dimostrano che anche durante anestesia generale la risposta del cervello alla TMS è semplice e locale, molto simile a quella osservata durante sonno NREM. Questi risultati ci incoraggiano a portare le misure TMS/hd-EEG al letto del paziente in coma. Alla fin fine, l'identificazione di un marker oggettivo della capacità del cervello di generare coscienza, che non dipenda dalla capacità del soggetto di comprendere, comunicare o muoversi, è uno degli obiettivi principali per far fronte alla necessità clinica ed etica di valutare correttamente, in modo sensibile e affidabile, il livello di coscienza nei pazienti portatori di gravi lesioni cerebrali.

Il cervello dopo il coma

Una volta al letto del paziente, ci possiamo chiedere prima di tutto come si presenta il pattern di risposta alla TMS in quei soggetti che si trovano in uno stato di coscienza minima (Giacino et al., 2002, 2004), ovvero in quei soggetti che hanno recuperato un certo grado di coscienza ma che, a causa della loro incapacità di comunicare, sono spesso confusi con i pazienti vegetativi. Una serie di misure recentemente condotte su un numero significativo di pazienti cerebrolesi dimostrano che la TMS/hd-EEG è invariabilmente in grado di distinguere i pazienti in stato di coscienza minima da quelli in stato vegetativo (Rosanova et al., 2012). Nell'esempio riportato in Figura 4 sono paragonati i pattern di attivazione cerebrale tipicamente riscontrati nelle diverse condizioni; mentre il cervello dei pazienti in stato vegetativo risponde come il cervello di un soggetto dormiente o anestetizzato, le risposte registrate nei pazienti in stato di coscienza minima sono diffuse e complesse.

INSERIRE QUI FIG.4

Sorprendentemente, queste risposte non sono molto diverse da quelle che possiamo registrare in un soggetto sveglio o che sogna; sicuramente queste attivazioni sono simili a quelle registrate nei pazienti locked-in, i quali sono completamente paralizzati, ma pienamente coscienti.

Se la capacità delle diverse aree corticali di interagire tra loro (integrazione) ha effettivamente un ruolo causale nell'emergere di un barlume di coscienza, ci aspettiamo che un recupero del dialogo intracorticale sia chiaramente osservabile prima ancora che sia manifesta la capacità del paziente di comunicare con l'esterno. La Figura 5, mostra un caso paradigmatico a questo riguardo; misure ripetute nel tempo in un soggetto in evoluzione dal coma mostrano una netta ripresa dell'estensione e della complessità della risposta corticale alla TMS quando il paziente clinicamente sembra ancora vegetativo; solo una settimana dopo il paziente sarà in grado di comunicare che era cosciente.

INSERIRE QUI FIG.5

Le misure empiriche condotte al letto del paziente confermano ancora una volta le predizioni teoriche e promettono lo sviluppo di un nuovo approccio diagnostico e prognostico al problema della coscienza nei pazienti portatori di gravi lesioni cerebrali. Soprattutto, queste misure ci costringono a riflettere sui meccanismi che sottendono il recupero della capacità del sistema talamocorticale di integrare informazione, e il recupero della coscienza. Dopotutto, il sogno inconfessabile di ogni neurologo è quello di essere in grado, un giorno, di promuovere questo recupero.

Conclusioni

In questo capitolo siamo partiti da uno studente di medicina, perplesso, con un cervello in mano; poi, abbiamo sorvolato velocemente e molto superficialmente i campi della filosofia, della clinica, della neurofisiologia e delle neuroscienze teoriche per finire con delle misure sperimentali molto grossolane e decisamente perfettibili. Cosa può dire il povero studente dopo questo tour-de-force? Sicuramente, dirà che la strada per capire la materia della coscienza è molto lunga e difficile. Magari, penserà che qualcuno questa strada la deve pur intraprendere (a dispetto dello scetticismo), se non per altro, in nome dei pazienti. Allo studente potrebbe anche venire il sospetto che la materia molliccia che tiene in mano è, in fondo, veramente unica. Esiste un altro oggetto fisico così unitario e allo stesso tempo così ricco? Per un attimo, lo sfiora l'idea che, un giorno, a forza di raffinare teorie e misure, ci accorgeremo che non esiste nell'universo qualcosa di più grande del sistema talamocorticale di un essere umano.

hd-EEG TMS NBS

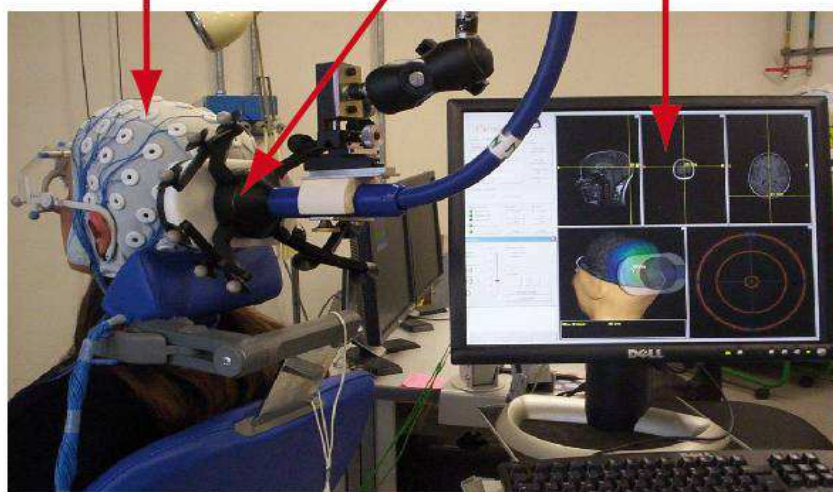


Fig.1. Set-up sperimentale: TMS/hd-EEG. Utilizzando un sistema di neuro navigazione (NBS) e uno stimolatore magnetico transcranico (TMS), è possibile attivare direttamente un' area corticale selezionata. Allo stesso tempo, tramite elettrodi elettroencefalografici applicati allo scalpo (hd-EEG), registrare la risposta prodotta da questa perturbazione nel resto del cervello.

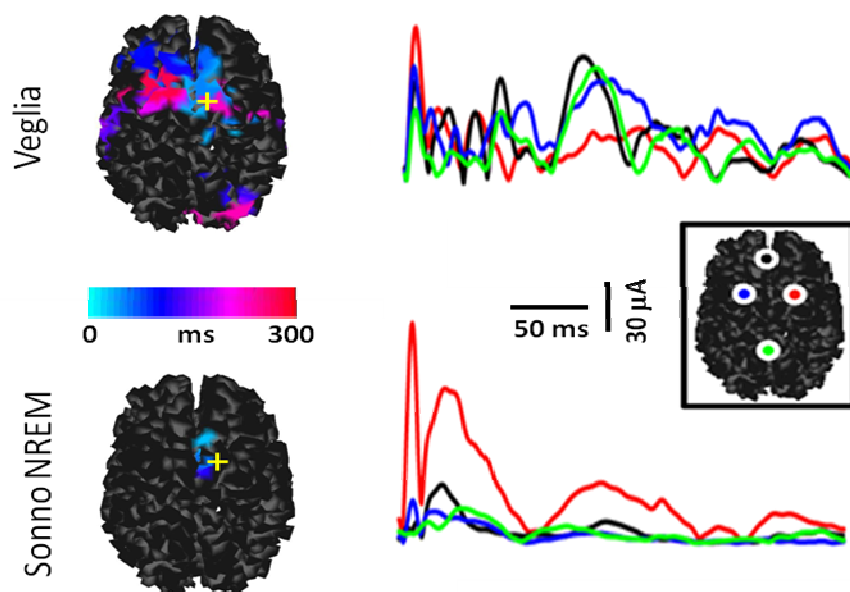


Fig. 2. Risposte indotte dalla TMS durante veglia e sonno NREM. Le mappe a sinistra rappresentano la superficie della corteccia cerebrale. La croce gialla indica la zona di stimolazione. Le aree colorate indicano le aree corticali che si attivano a seguito della stimolazione (il colore dipende dalla latenza di attivazione in millisecondi, come indicato dalla barra). Le tracce a destra mostrano l'attività neuronale indotta dalla stimolazione in quattro zone della corteccia cerebrale (localizzate in corrispondenza dai cerchi colorati). In veglia, la TMS innesca uno schema di attività corticale diffuso e complesso, dove aree diverse si attivano in tempi diversi (fino a 300 millisecondi). Durante il sonno NREM, la stessa perturbazione risulta in una risposta EEG di breve durata, semplice e stereotipata, che rimane locale e non propaga alle aree connesse.

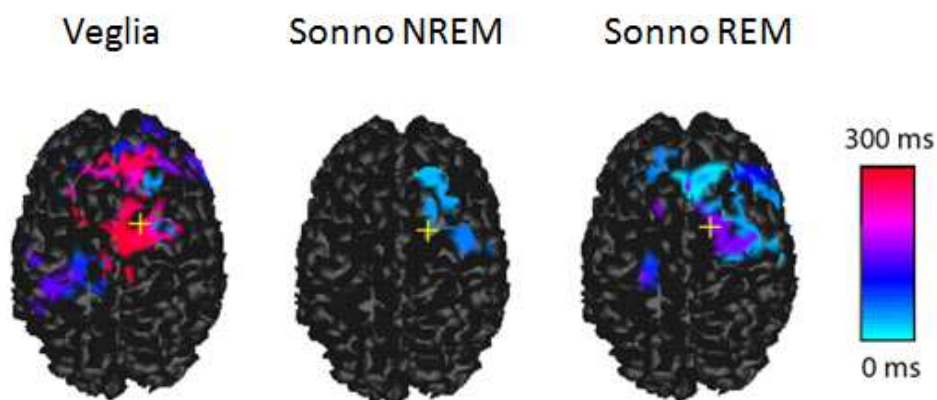


Fig. 3. Risposte indotte nel sistema talamocorticale da stimolazioni dirette, durante diversi stati di coscienza. Mentre il sistema talamo-corticale perde la sua complessità nel passaggio dalla veglia al sonno REM, durante il sonno REM, si assiste ad un sostanziale recupero dell'estensione e della complessità della risposta alla TMS.

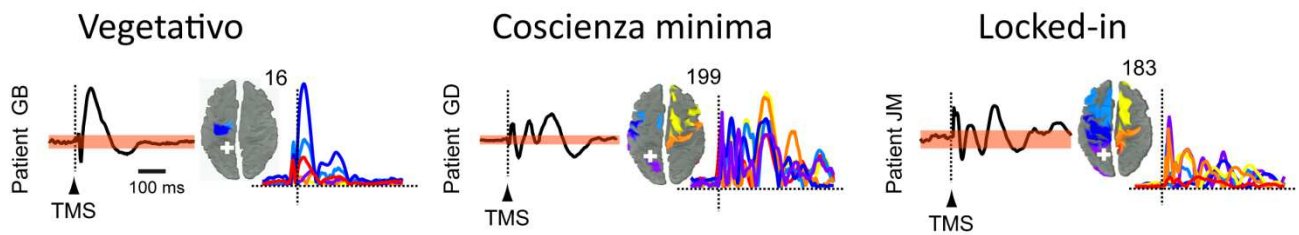


Fig. 4. Risposte indotte dalla TMS nel cervello di tre pazienti cerebrolesi. La presenza di un pattern di risposta complesso consente di discriminare i soggetti in stato di coscienza minima e i soggetti con sindrome locked-in dai pazienti in stato vegetativo.

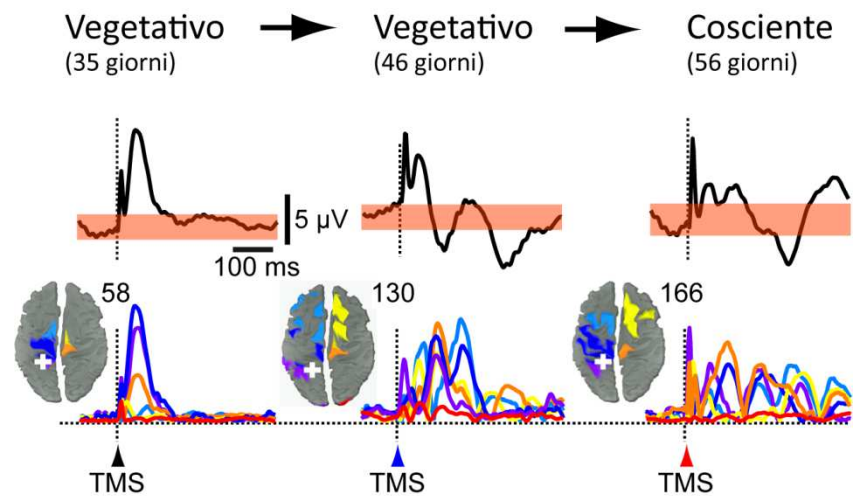


Fig. 5 Risposte indotte dalla TMS nel cervello di un paziente in evoluzione dal coma, dallo stato vegetativo al risveglio completo. Le tracce nere rappresento i potenziali registrati allo scalpo e le mappe sottostanti mostrano le attivazioni corticali massime. Durante lo stato vegetativo, la TMS mostra inizialmente uno schema di attività cerebrale locale e stereotipato, che si dissolve rapidamente. In questo caso, si assiste nei giorni successivi ad una netta ripresa dell'estensione e della complessità della risposta corticale che precede il recupero conclamato della coscienza.

BIBLIOGRAFIA

- Alkire, M. T., & Miller, J. (2005). General anesthesia and the neural correlates of consciousness. *Progress in brain research*, 150, 229-244.
- Bartels, A., & Zeki, S. (2005). The chronoarchitecture of the cerebral cortex. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, *Biological Sciences*, 360, 733–750.
- Boly, M., Coleman, M. R., Davis, M. H., Hampshire, A., Bor, D., Moonen, G., et al. (2007). When thoughts become action: An fMRI paradigm to study volitional brain activity in non-communicative brain injured patients. *Neuroimage*, 36, 979–992.
- Blumenfeld, H., Westerveld, M., Ostroff, R. B., Vanderhill, S. D., Freeman, J., Necochea, A., et al. (2003). Selective frontal, parietal, and temporal networks in generalized seizures. *Neuroimage*, 19, 1556-1566.
- Cantero, J. L., Atienza, M., Madsen, J. R., & Stickgold, R. (2004). Gamma EEG dynamics in neocortex and hippocampus during human wakefulness and sleep. *Neuroimage*, 22, 1271-1280.
- Chalmers, D. (1995). Il mistero dell'esperienza cosciente, in Cordeschi (a cura di), *Filosofia della mente*, Quaderni de Le Scienze, Milano 1996, 74-80.
- Engel, A. K., Fries, P., & Singer, W. (2001). Dynamic predictions: Oscillations and synchrony in top-down processing. *Nature Review, Neurosciences*, 2, 704–716.
- Ferrarelli, F., Massimini, M., Sarasso, S., Casali, A., Riedner, B. A., Angelini, G., et al. (2010). Breakdown in cortical effective connectivity during midazolam-induced loss of consciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(6), 2681-2686.
- Giacino J.T., Ashwal S., Childs N., Cranford R., Jennett B., Katz D.I., et al. (2002). The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology*, 58, 349-53.
- Giacino J.T., Kalmar K., Whyte J. (2004). The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil.*, 85, 2020-9.
- Hobson, J. A., Pace-Schott, E. F., & Stickgold, R. (2000). Dreaming and the brain: Toward a cognitive neuroscience of conscious states. *The Behavioral and Brain Sciences*, 23, 793–842.
- Ilmoniemi, R. J., Virtanen, J., Ruohonen, J., Karhu, J., Aronen, H. J., Naatanen, R., et al. (1997). Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport*, 8, 3537-3540.
- Jackson F. (1986). Ciò che Mary non sapeva. In M. Salucci (a cura di), *La teoria dell'identità. Alle origini della filosofia della mente*, Le Monnier, Firenze, 166.

Jennett B, Plum F. (1972). Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet*, 1, 734-7.

Laureys, S., Owen, A. M., & Schiff, N. D. (2004). Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol*, 3, 537-546.

Laureys S. (2005). The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends Cognitive Science*, 9, 556-9.

Laureys S. et al. (2005). The locked-in syndrome : what is it like to be conscious but paralyzed and voiceless? *Prog Brain Research*, 150, 495-511. Review.

Laureys S, Boly M. (2007). What is it like to be vegetative or minimally conscious? *Curr Opin Neurol.*, 20, 609-13.

Majerus S. et al. (2005). Behavioral evaluation of consciousness in severe brain damage. *Prog Brain Research*, 150, 397-413. Review.

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.

Massimini, M., Ferrarelli, F., Esser, S. K., Riedner, B. A., Huber, R., Murphy, M., et al. (2007). Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104, 8496-8501.

Massimini, M., Tononi, G., & Huber, R. (2009). Slow waves, synaptic plasticity and information processing: insights from transcranial magnetic stimulation and high-density EEG experiments. *Eur J Neurosci*, 29, 1761-1770.

Massimini, M., Boly, M., Casali, A., Rosanova, M., & Tononi, G. (2009). A perturbational approach for evaluating the brain's capacity for consciousness. *Prog Brain Research*, 177, 201-214.

Massimini, M., Ferrarelli, F., Murphy, M., Huber, R., Riedner, B., Casarotto, S., et al. (2010). Cortical reactivity and effective connectivity during REM sleep in humans. *Cogn Neurosci*, 1, 176-183.

Monti, M. M., Coleman, M. R., & Owen, A. M. (2009). Neuroimaging and the vegetative state: Resolving the behavioral assessment dilemma? *Annals of New York Academy of Sciences*, 1157, 81–89.

Owen A.M., Coleman M.R., Boly M., Davis M.H., Laureys S, Pickard J.D. (2006). Detecting awareness in the vegetative state. *Science*, 313, 1402.

Owen, A. M., Coleman, M. R., Boly, M., Davis, M. H., Laureys, S., & Pickard, J. D. (2008). Detecting awareness in the vegetative state. *Annals of New York Academy of Sciences*, 1129, 130–138.

- Plum, F., & Posner, J. B. (1972). The diagnosis of stupor and coma. *Contemporary Neurology Series*, 10, 1–286.
- Plum, F. (1991) Coma and related global disturbances of the human conscious state. In: *Normal and Altered States of Function Vol. 9*, 359-425. Eds. A. Peters and E. G. Jones. Plenum Press, New York
- Royal College of Physicians (1994). Medical aspects of the persistent vegetative state. The Multi-Society Task Force on PVS. *N Engl J Med.*, 330, 1499-508.
- Rosanova, M., Casali, A., Bellina, V., Resta, F., Mariotti, M., & Massimini, M. (2009). Natural frequencies of human corticothalamic circuits. *Journal of Neuroscience*, 29, 7679–7685.
- Rosanova, M., Grosser, O. et al. 2011. Recovery of cortical effective connectivity and recovery of consciousness in vegetative patients. *Brain*, in press.
- Shannon, C. E. and Weaver, W. (1963) *The mathematical theory of communication*. University of Illinois Press: Urbana.
- Sperry R.W. (1961). Cerebral organization and behavior: The split brain behaves in many respects like two separate brains, providing new research possibilities. *Science*. 2, 133, 1749-57.
- Steriade, M., Timofeev, I., & Grenier, F. (2001). Natural waking and sleep states: a view from inside neocortical neurons. *J Neurophysiol*, 85, 1969-1985.
- Tononi, G. (2004). An information integration theory of consciousness. *BMC Neuroscience*, 5, 42.
- Tononi, G. (2005). Consciousness, information integration, and the brain. *Prog Brain Research*, 150, 109-126.
- Tononi, G. (2008). Consciousness as integrated information: a provisional manifesto. *Biol Bull*, 215, 216-242.
- Tononi, G., and Laureys, S. (2008). The neurology of Consciousness: an overview *The neurology of Consciousness*, Academic Press Inc., 375-411.
- Tononi, G., and Massimini, M. (2008). Why does consciousness fade in early sleep? *Ann NY Acad Science* 1129, 330-4.
- Tononi, G., and Sporns, O. (2003). Measuring information integration. *BMC Neuroscience*, 4, 31.
- Vanderwolf, C. H. (2000). Are neocortical gamma waves related to consciousness? *Brain Res*, 855, 217-224.
- Virtanen, J., Ruohonen, J., Na'ara'nen, R., & Ilmoniemi, R. J. (1999). Instrumentation for the measurement of electric brain responses to transcranial magnetic stimulation. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 37, 322–326.