

I DISTURBI DELLO STATO DI COSCIENZA
COME MODELLO DI STUDIO DEI SUOI CORRELATI NEURALI

Stanziano M.¹, Soddu A.², Papa M.¹, Laureys S.^{2,3} e Noirhomme Q.²

¹Medicina Pubblica Clinica e Preventiva, Second University of Naples, Naples, Italy

²Coma Science Group, Cyclotron Research Centre, University of Liège, Belgium

³Neurology Department, CHU Sart Tilman Hospital, University of Liège, Belgium

Corresponding author:

Soddu Andrea

Coma Science Group
Cyclotron Research Center & Neurology Dept
University of Liège
Allée du 6 août n° 8
Sart Tilman B30 - 4031 Liège – Belgium

E-mail address: Andrea.Soddu@ulg.ac.be

Il progresso delle tecniche di terapia intensiva garantisce oggi, ad un numero sempre maggiore di persone, la sopravvivenza a gravi insulti cerebrali. Se indubbiamente si tratta di una vittoria per la medicina, ciò ha tuttavia modificato artificialmente la storia naturale e lo spettro di manifestazioni dei disturbi della coscienza (*DOC*) nei pazienti post comatosi, in senso di una loro cronicizzazione. Questo nuovo stato di cose ci ha spinto ad abbandonare i vecchi criteri di morte fondati sulla indispensabilità delle funzioni cardio-respiratorie, in favore di una visione più neurocentrica, e ci ha

consentito, fatto straordinario, di studiare il funzionamento del cervello come un'entità separata [1]. La gestione dei pazienti in Stato Vegetativo (*Vegetative State, VS*) e di Minima Coscienza (*Minimally Conscious State, MCS*) solleva una serie di problemi di ordine pratico, in termini di diagnosi, prognosi e trattamento, nonché problemi di ordine etico, di cui la comunità scientifica ha il dovere di occuparsi [2].

Lo studio dei *DOC* potrebbe essere affrontato da molteplici punti di vista, rischiando ogni volta di non essere esaustivi, non solo per la vastità dell'argomento in questione, ma soprattutto per la reale mancanza di conoscenze definitive, che sembra purtroppo essere, a tal riguardo, uno dei pochi punti certi disponibili.

In questo articolo si è ritenuto di voler evidenziare il ruolo importante che inaspettatamente i *DOC* stanno assumendo per la comprensione dei correlati neurali della coscienza stessa. Essi offrono, infatti, un modello di studio privilegiato, cui altrimenti non avremmo mai potuto accedere, al quale applicare la grande portata innovativa delle moderne tecniche di *neuroimaging* funzionale.

In particolare si è scelto di concentrarsi sullo studio delle funzioni cerebrali residue caratterizzanti il *VS* e il *MCS*, le due condizioni più propriamente croniche, che presentano enormi difficoltà di diagnosi differenziale [3], trascurando volontariamente altri aspetti come quelli prognostici e terapeutici sicuramente non meno importanti.

Dopo una serie di definizioni, al fine di chiarire non soltanto nei termini, ma nella sostanza, ciò di cui si parla, prenderemo in considerazione i metodi attualmente disponibili e utilizzati per la valutazione dei *DOC*: l'“esame clinico”, che, per quanto ancora insostituibile, necessita della codificazione di criteri convalidati, gli “esami funzionali”, che possono fornire criteri di diagnosi più oggettivabili e ripetibili (l'elettrofisiologia; lo studio del metabolismo cerebrale a riposo e studi

di attivazione con la Tomografia a Emissione di Positroni, *PET*; gli studi di attivazione e di connettività funzionale nello stato di riposo in Risonanza Magnetica Funzionale, *fMRI*) e gli “studi anatomici” di Diffusione Tensoriale (*Diffusion Tensor Imaging, DTI*).

Una simile impostazione del discorso è necessaria se non ci si vuole attenere soltanto alla riferibilità della coscienza [4]. Ribadiamo però fin da ora che nemmeno deve essere confusa con i suoi meccanismi fisiopatologici.

L'esperienza dell'essere coscienti è un fenomeno propriamente soggettivo, che può essere ricondotto a due maggiori componenti: lo “stato di veglia” (*wakefulness*) e “l'allerta consapevole” (*awareness*). Con il termine “stato di veglia” ci riferiamo al livello della coscienza, che dipende dall'integrità anatomo-funzionale del tronco encefalico, lungo il quale si sviluppa il sistema reticolare ascendente che, direttamente o attraverso i nuclei talamici intralaminari, proietta ai neuroni della corteccia. Si pensi ad esso come alla “condizione necessaria ma non sufficiente” alla coscienza, come ad uno stato, che come tale o c'è o non c'è, formalmente costante a se stesso nell'unità di tempo. Per quanto riguarda “l'allerta consapevole”, essa si riferisce ai contenuti della coscienza e può essere suddivisa a sua volta nella consapevolezza “di sé” e “dell'ambiente circostante”. Questa proprietà è funzione della corteccia cerebrale, o meglio delle sue connessioni intra-emisferiche, inter-emisferiche e subcorticali [5-6]. E' intuibile che sono i contenuti ad apportare la variazione qualitativa alla coscienza, poiché essi sono relativamente stabili in tempi brevi, ma caratteristicamente variabili in tempi lunghi; spaziano dall'introspezione alla percezione del mondo esterno e sono responsabili dell'aspetto irriducibilmente soggettivo della nostra prospettiva sul mondo[7]. Se è pur vero che la coscienza viene empiricamente sentita come un processo unitario, dobbiamo però riconoscere che questo modello “parcellizzato” non solo trova riscontro in precisi

substrati anatomico- fisiologici, ma risulta molto utile per il compito non facile del medico alle prese con i *DOC*. Lo “stato di veglia” si manifesta clinicamente con l’apertura degli occhi, mentre la “consapevolezza dell’ambiente circostante” può essere valutata in base alla capacità di recepire ed eseguire dei semplici comandi ed in base a risposte motorie non riflesse. La “consapevolezza” che il paziente può avere di “se stesso” può essere valutata in base ad una risposta ad uno stimolo autoreferenziale, come ad esempio la vista del proprio volto allo specchio.

In condizioni fisiologiche queste due componenti sono tra loro irrimediabilmente sincrone. L’alterazione del loro rapporto rende conto delle diverse modulazioni patologiche della coscienza [5,8-9]. Il paziente in coma non può essere svegliato anche se viene stimolato intensamente, e non è consapevole dell’ambiente circostante, né di se stesso; si tratta quindi di uno stato in cui le due componenti, *wakefulness* e *awareness*, sono entrambe azzerate. Per essere chiaramente distinto dalla sincope o da altri stati transienti di incoscienza, il coma deve durare per almeno un’ora. Ci sono due cause principali di coma: un danno biemisferico alla corteccia cerebrale, che può riguardare sia la componente neuronale che la componente assonale, o un danno che bilateralmente interessa il sistema reticolare ascendente. Il coma è una condizione acuta che può durare da alcuni giorni fino a diverse settimane, periodo oltre il quale o c’è il completo recupero di entrambe le componenti della coscienza oppure, molto più frequentemente, si assiste alla sua evoluzione in *VS*, in cui il paziente recupera totalmente lo “stato di veglia” (apre gli occhi spontaneamente anche se non costantemente e mantiene il ciclo sonno-veglia), ma non recupera la “consapevolezza dell’ambiente e di se stesso”, cioè non mostra segni evidenti di percezione degli stimoli o attività motoria intenzionale. Il *VS* viene definito “persistente” se dura per più di un mese, mentre comincia

ad essere definito “permanente” dopo un anno, se l’eziologia è traumatica, o dopo tre mesi, se l’eziologia non è traumatica [10].

Coma e *VS* si differenziano per quanto riguarda lo “stato di veglia”; al contrario entrambi mostrano assenza di consapevolezza e di comunicazione intenzionale. Sia il coma sia il *VS* possono evolvere nel *MCS*, in cui lo “stato di veglia” è pienamente recuperato e cominciano ad esserci segni saltuari, sporadici, inconsistenti, ma riproducibili di “consapevolezza di sé e dell’ambiente”, segni di attività motoria intenzionale e un variabile recupero della capacità comunicativa. Anche quest’ultimo può essere una condizione transitoria, con notevoli margini di recupero, o può persistere come stato cronico. Attualmente la valutazione del clinico al letto del paziente affetto da *DOC* è in grado soltanto di stabilire la presenza/assenza dello “stato di veglia” e di identificare la “consapevolezza” correlandola all’intenzionalità della risposta motoria del paziente.

La differenziazione del *VS* dal *MCS* attraverso l’esame obiettivo non solo è di notevole complessità per i problemi di natura motoria, respiratoria, cardiovascolare che affliggono il paziente, ma è gravata da una grande responsabilità anche sul piano terapeutico, ad esempio per quanto riguarda il trattamento del dolore, che viene avvertito dai pazienti in *MCS* (con tutti i rischi connessi a una sottostima del loro dolore nel caso vengano diagnosticati come *VS*), o per quanto riguarda la prognosi, che per il *MCS* è significativamente più favorevole rispetto al *VS*. Si pone quindi un problema di accuratezza diagnostica in questa sorta di “zona grigia”[6] dei disturbi dello stato di coscienza, per far fronte al quale si sta cercando di incoraggiare l’uso di scale di valutazione standardizzate, come ad esempio la *JFK Coma Recovery Scale- Revised*, che sembra ridurre l’errore e l’incertezza diagnostica più delle altre [11].

Non bisogna però dimenticare che qualsiasi fenomeno biologico, e in particolare questo di cui parliamo, non risponde alla legge del tutto/nulla, ma si manifesta secondo spettri variabili e fluttuanti, e che quindi una scienza, che voglia davvero definirsi tale, deve munirsi di *markers* oggettivi di supporto e di convalida dell'osservazione diretta.

Il tracciato elettroencefalografico mostra in entrambe le condizioni un diffuso rallentamento dell'attività elettrica cerebrale, assumendo spesso nel *VS* un ritmo delta polimorfico generalizzato o un ritmo theta [12], ma non è di grande aiuto nella loro diagnosi differenziale. Più adatti sembrano invece i potenziali evocati (*ERPs*), che non registrano l'attività elettrica spontanea come l'*EEG*, ma ne valutano la variazione indotta da stimoli di vario tipo nell'intervallo di tempo opportuno a che tale variazione si manifesti, e che riescono ad identificare residui di capacità cognitive nei pazienti in *MCS* clinicamente sottostimati. I potenziali esogeni a breve latenza, quelli cioè rilevati in un range da 0 a 100 ms dalla stimolazione, corrispondono all'attivazione di un'area sensitivo-sensoriale primaria dopo la ricezione di uno specifico stimolo, che, attraverso tutta la via ascendente, arriva dalla periferia al centro. I potenziali endogeni o cognitivi, registrati dopo i 100 ms, riflettono l'attivazione delle aree associative secondarie. Lo studio dei potenziali evocati si basa sulla registrazione di diversi tipi di componenti (N100, MMN, P300, N400), ciascuna con valore informativo più rilevante a seconda dell'obiettivo diagnostico o prognostico dello studio, e può avvenire secondo due tipi di paradigmi: passivo e attivo [13-14]. Ad esempio la presentazione passiva di uno stimolo uditivo complesso, come l'ascolto del proprio nome, permette di registrare un diverso comportamento al tracciato della risposta P300 (un'onda positiva che compare intorno ai 300 ms). Una P300 più larga, però, può essere registrata sia nel gruppo dei controlli sani, sia nei pazienti in *MCS*, in alcuni *VS*, sia durante periodi di anestesia e sonno profondo. Ciò suggerisce in

primo luogo che l'elaborazione del linguaggio a livello cerebrale possiede una certa quota di automatismo, che le consente di prescindere dalla volontarietà del processo cognitivo, e in secondo luogo l'inadeguatezza dei paradigmi passivi nell'identificare la partecipazione intenzionale alla base della differenza tra *VS* e *MCS*.

Nei paradigmi attivi, invece, il paziente è invitato a focalizzare l'attenzione su uno stimolo preciso e ad ignorarne altri. Anche in questo caso, per il tipo di risposta della P300, il gruppo dei controlli risulta assimilabile a quello dei pazienti in *MCS*, ma stavolta non ai *VS*. Di non poco conto è la possibilità che questo tipo di paradigma riesca a riconoscere come *MCS* pazienti precedentemente diagnosticati come *VS*, con tutte le conseguenze terapeutiche e diagnostiche che questo comporta. D'altra parte, un test non riuscito non necessariamente implica assenza di coscienza, poiché il soggetto potrebbe non voler essere collaborativo [15].

L'Indice Bispettrale (*BIS*) è un metodo addizionale mutuato dall'anestesiologia, solitamente usato per misurare la profondità della sedazione. Si tratta di una variabile statisticamente e automaticamente calcolata dal tracciato elettroencefalografico a livello delle derivazioni frontali, che varia da 0 (segnale isoelettrico) a 100 (soggetto completamente sveglio), e che durante gli interventi chirurgici viene mantenuto intorno ai 40-55.

Recenti osservazioni dimostrano un'effettiva utilità di questa tecnica nella distinzione dei diversi livelli di coscienza in pazienti con severi danni cerebrali, poiché l'Indice appare più basso nei *VS* rispetto al gruppo dei *MCS* [16].

Un'altra possibile chiave di lettura dei fenomeni che stiamo analizzando consiste nell'osservare il metabolismo cerebrale basale, in questo tipo di pazienti, attraverso la *PET*.

Il VS mostra una riduzione del 40-50% rispetto ai valori normali riscontrati nei soggetti sani [17-20], una riduzione che aumenta quanto più lo stato si cronicizza [21]. Fatto ancora più importante, spesso l'evoluzione positiva di un VS, che può manifestarsi con un variabile recupero della "consapevolezza", avviene senza un sostanziale incremento del metabolismo corticale complessivo, e questo ci indica che probabilmente alcune aree cerebrali sono più importanti di altre nel determinare l'emergenza della coscienza e che la relazione tra metabolismo cerebrale globale e coscienza non è lineare né univoca [19]. In particolare alcuni studi hanno individuato come elemento sistematicamente presente una disfunzione metabolica a livello di alcune aree associative multimodali (regione Prefrontale Bilaterale, area di Broca, giunzioni parieto-temporali, Precuneus e regioni adiacenti, che nell'insieme costituiscono una *network* "fronto-parietale", il "*global work space*"), che, con le loro connessioni subcorticali, formano un più ampio circuito "cortico-talamo-corticale"[18,22]. Queste regioni sono importanti in varie funzioni necessarie alla coscienza e all'esperienza della coscienza, come l'attenzione, la memoria, il linguaggio [23-24]. Non è noto se il problema alla base della disfunzione metabolica in questa *network* sia irreversibile o potenzialmente reversibile, tuttavia, nei casi in cui si è assistito ad un miglioramento del VS, la PET ha mostrato che il recupero funzionale ha interessato soprattutto queste regioni e non altre [19]. Secondo tale prospettiva il VS appare definirsi come una "sindrome da disconnessione" dei rapporti funzionali tra le parti costituenti il circuito[8]. Nei pazienti in MCS il metabolismo cerebrale è ridotto a valori leggermente più alti ma comparabili a quelli osservati nei VS [25]. Nondimeno, il Precuneus e le adiacenti cortecce Retro-Spleniale e Cingolata Posteriore, che nei soggetti sani sono tra le regioni metabolicamente più attive [26], sembrano consentirci la differenziazione dei pazienti in VS, in cui invece sono le regioni metabolicamente meno attive, da quelli in MCS, in cui il loro

comportamento è simile a quello dei soggetti sani, ma con valori più bassi. Interessante è inoltre notare che una disfunzione metabolica del Precuneus/Cingolato posteriore è comune anche ad altre condizioni di alterazione della coscienza, come l'anestesia, lo stato ipnotico, o le sindromi dementigene [5]. Evidentemente questa regione, in virtù della sua localizzazione mediale, agisce come un crocevia delle connessioni che potrebbero essere sottese alla coscienza [23-24,27-31].

Veniamo ad un'altra questione cruciale. La coscienza non si identifica con la capacità comunicativa (verbale o motoria) di un soggetto, benché questa ne sia l'unica testimonianza apprezzabile. Nei pazienti in *VS* e *MCS* la coesistenza di deficit motori e di fluttuazioni dello "stato di veglia" (comprensibili in un Sistema Nervoso che si sta riorganizzando per fronteggiare il danno ricevuto) rende sempre molto incerta una diagnosi osservazionale basata sull'assenza di comunicazione [32]. L'uso della *PET* e della *fMRI* in studi cosiddetti "di attivazione" si sta rivelando al riguardo un supporto molto utile [33]. Da diversi decenni ormai la comunità scientifica è impegnata in questo tipo di studi in soggetti volontari sani, ai quali viene chiesto di eseguire un compito cognitivo (*task*), mentre viene registrata la loro attività cerebrale in termini di variazione metabolica (*PET*) o di variazione emodinamica (*fMRI*). In ogni paradigma proposto si alternano periodi di svolgimento del *task* a periodi di inattività, in modo da poter essere sicuri che quanto si registra abbia un significato. Nel tempo si è arrivati ad una vera e propria mappatura funzionale di quasi tutte le aree cerebrali. Dal 1997 in poi gli "studi di attivazione" sono stati effettuati anche in pazienti con *DOC*, con lo scopo di elicitare in loro attività cerebrale residua nelle regioni attivabili da uno stimolo preciso previsto dal *task* [34]. Anche qui, come per gli *ERPs*, bisogna differenziare paradigmi passivi e attivi. Con i primi si cerca di capire quali aree possano essere coinvolte nell'elaborazione sensitivo-sensoriale di uno stimolo, e fino a che livello di complessità esso venga elaborato, senza richiedere

la collaborazione al paziente. Con i secondi si valutano i segni oggettivi di una qualunque forma di comunicazione volontaria e si richiede quindi al paziente di collaborare. I *task* utilizzati negli studi di attivazione “passivi” (per chiarezza, “studi di attivazione”, perché si cerca di evocare attività cerebrale, “passivi”, perché non richiedono partecipazione del paziente) possono coinvolgere diverse funzioni, ma prevalentemente la visione (di forme colorate in movimento, di facce familiari, di flash luminosi)[35-37], l’udito (ascolto di un semplice click, di rumore, di sole parole, di un discorso di senso compiuto, di discorsi senza senso o ambigui, del proprio nome)[36,38-43] e la percezione del dolore[20,38]. Questo tipo di stimoli nei pazienti in *VS* attiva aree “tipiche”(somatosensoriali, uditive, visive) primarie, mentre nei pazienti in *MCS* e nei controlli sani gli stessi stimoli comportano il coinvolgimento, assieme a quelle primarie, di aree secondarie associative superiori.

E’ come se nel *VS* l’emergenza dell’atto percettivo si fermasse al livello della discriminazione sensoriale, senza procedere alla sua valutazione cognitiva e all’elaborazione affettivo-motivazionale. Dunque di nuovo il *VS* torna ad essere rappresentato come una condizione in cui le aree secondarie associative sono disconnesse dal circuito neuronale in cui sono inserite, e ciò determina per il circuito una perdita in senso di complessità dell’elaborazione delle informazioni.

In alcuni studi è stato osservato anche un pattern di attivazione “atipico” in pazienti accertati come *VS*, poiché si è trovato il coinvolgimento inatteso di alcune aree secondarie, e questo sorprendentemente per certi pazienti si è tradotto in un successivo recupero della propria condizione [41]. Non bisogna però attribuire a questi dati un valore predittore assoluto, in quanto esistono situazioni in cui alla rilevazione del pattern “atipico” non è seguito alcun miglioramento[44].

Recenti lavori sottolineano come probabilmente la percezione e la consapevolezza di uno stimolo dipendano dallo stato di attivazione delle aree cerebrali secondarie “precedentemente” allo stimolo stesso[45-46]. Gli studi di attivazione con paradigmi attivi prevedono *task* di tipo immaginativo, motorio (si chiede al paziente di immaginare di giocare una partita a tennis) o di navigazione spaziale (immaginare di camminare per le stanze della propria abitazione), che, esaltando il ruolo della volontà del soggetto ad eseguire il comando impartitogli, possono fornire prove davvero convincenti della presenza della coscienza in pazienti clinicamente diagnosticati come VS. D’altra parte un riscontro negativo può non significare assenza di coscienza, dato che questi pazienti, immersi nello stress psicomotorio di una condizione percettivo- cognitiva alterata, potrebbero non voler collaborare [43,47].

Dobbiamo però ammettere che, in un cervello che spende la quasi totalità della propria riserva energetica a riposo, verosimilmente c’è molto di più di quello che si riesce ad elicitar con temporanee stimolazioni ambientali, e molto di più oltre la sola volontà o capacità di comunicare l’esperienza di tali stimolazioni [48-49]. Questa considerazione ha spinto gran parte della ricerca degli ultimi anni ad occuparsi con più interesse rispetto al passato di un particolare tipo di studi funzionali in *fMRI*, quelli in “*resting*”, quelli cioè in cui al soggetto non viene chiesto di compiere alcun *task* cognitivo, e viene registrata l’attivazione cerebrale semplicemente a riposo. E’ evidente che in questo caso non si può valutare la variazione dell’attività tra una condizione A (il *task*) ed una B (*resting*), ma si analizzano le caratteristiche intrinseche del segnale cerebrale di fondo, di ciò che negli studi basati sui *task* viene scartato come “rumore” e che serve solo come confronto sperimentale. In realtà il “*resting*” si è rivelato molto più di una condizione artefattuale, poiché le fluttuazioni spontanee del segnale *BOLD* in *fMRI* mostrano non solo di non essere casualmente

distribuite, ma addirittura di possedere una precisa coerenza spaziale [49-51]. Per essere chiari, il cervello a riposo consuma gran parte della sua energia per mantenere costantemente e intrinsecamente un'organizzazione funzionale tale da permettergli un'interazione con l'ambiente interno/esterno più rapida ed efficiente possibile. Quando diciamo "organizzazione", intendiamo che aree cerebrali deputate ad una specifica funzione hanno un'attività a riposo diversa da aree deputate ad altre funzioni. Questa sorta di "separazione a priori dei compiti" ci induce a parlare di diverse *network* funzionali, che interagiscono tra loro secondo rapporti di correlazione e anticorrelazione, per molti aspetti non ancora chiariti [52-53]. E' indubbio che trasferire questo tipo di analisi allo studio dei *DOC* ha i suoi vantaggi, perché *VS* e *MCS* possono essere considerati condizioni di "riposo forzato" e perché negli studi in "*resting*", essendo anche i controlli a riposo, il confronto tra i due gruppi è reso più omogeneo. Tra queste *network* funzionali, due sono di particolare interesse per i *DOC*: la *default mode/Intrinsic Network, DMN* (regioni Frontali Ventrali, Precuneus/Cingolato Posteriore/Corteccia Retro Spleniale, Lobulo Parietale Inferiore, Ippocampo e alcune zone del Cervelletto), maggiormente attiva quando l'attenzione di un soggetto è orientata verso pensieri autoreferenziali, e l'*Extrinsic Network* (regioni Frontali Orbitali, solco Prefrontale, regioni Temporal Mediali, solco Intraparietale e alcune regioni del Cervelletto), maggiormente attiva quando l'attenzione è orientata verso il mondo esterno [54-58]. Questi due sistemi tra loro anticorrelati, potrebbero rappresentare la naturale competizione tra "l'intrinseca autoreferenzialità del pensiero" (*DMN*) e "l'accesso cosciente agli stimoli esterni" (*Extrinsic network*), oppure, per dirla con altre parole, potrebbero incarnare la differenza tra consapevolezza "di sé" e "dell'ambiente circostante".

Recentemente è stato proposto un nuovo interessante modello di interpretazione dei *DOC* sulla base dell'alterazione del rapporto tra queste due *network* [59]. Sorprendentemente, se considerato in termini di localizzazione spaziale, l'insieme delle due *network* corrisponde alla *network* "fronto-parietale" che gli altri tipi di studi avevano portato alla nostra attenzione. Poiché la *DMN* comprende la regione del Precuneus/ Cingolato Posteriore, già individuata come possibile sede di un'anomalia metabolica caratterizzante *VS* e *MCS*, essa è attualmente diventata privilegiato oggetto di studio per tutti quei ricercatori che vogliano mettere alla prova la potenziale importanza di questo "territorio cerebrale" nella definizione dei correlati funzionali specifici della coscienza, con lo scopo di poterli utilizzare come *markers* da applicare anche alla diagnosi dei *DOC*. E se alcune patologie neuro-psichiatriche hanno davvero individuato nell'alterazione della *DMN* uno strumento di diagnosi precoce e non invasiva [60-62], tuttavia, per quanto riguarda i *DOC*, recenti evidenze dimostrano la presenza della *DMN* anche nel *VS*, in stati di anestesia e di sonno profondo, suggerendo quindi che questa *network* non rifletterebbe il contenuto della coscienza, bensì un'altra proprietà alla base del funzionamento del cervello, qualcosa di più basilare della coscienza stessa [63-64].

Il contributo di informazioni ottenibili con gli studi "anatomici", in special modo la *DTI* (che analizzando la direzione delle molecole di acqua nelle fibre nervose permette di ottenerne meravigliose riproduzioni tridimensionali) è per ora poco più che potenziale per quanto attiene i *DOC*. Bisogna però ricordare che nel caso di un paziente da 19 anni in *MCS* è stato possibile documentare, grazie a questa tecnica, la ricrescita delle sue fibre assonali nella regione occipito-parietale mediale [65]. Inoltre è stato dimostrato che specifici fasci di fibre cerebrali sottendono le diverse *network* funzionali evidenziate dagli studi in "resting" [66-67] e che le manifestazioni

cliniche di alcune patologie neuro-psichiatriche trovano riscontro in evidenti modificazioni dello spessore della sostanza bianca cerebrale.

Dobbiamo rinunciare ad una visione unitaria della coscienza, non facilmente approcciabile, sforzandoci di capire il contributo che ciascuna area cerebrale con la sua “funzione” o “alterazione della sua funzione” apporta alla nostra conoscenza sull’argomento.

Ci preme ribadire il ruolo, secondo noi indispensabile per la coscienza, dell’integrità anatomico-funzionale dei circuiti cortico-talamo-corticali di cui ci siamo occupati, sottolineando l’importanza di una buona connettività tra le diverse aree, più che il ruolo di una in particolare, poiché esse per funzionare al meglio necessitano della loro continua e reciproca modulazione, “come i singoli componenti di un’orchestra impegnata ad interpretare la melodia cosciente” [7].

Referenze Bibliografiche:

1. Laureys S, Boly M. (2008) The changing spectrum of coma.
Nature Clinical Practice Neurology, 4: 544-546.
2. Fins JJ, Illes J, Bernat JL, Hirsch J, Laureys S, Murphy E.(2008). Neuroimaging and Disorders of Consciousness: Envisioning an Ethical Research Agenda.
American Journal of Bioethics, 8: 3-12.
3. Laureys S, Boly M.(2007).What is it like to be vegetative or minimally conscious?
Curr Opin Neurol 20: 609-13.
4. Zeman A. (2009). The problem of unreportable awareness.
Prog Brain Res.177:1-9.

5. Laureys S, Owen A, Schiff N. (2004).Brain function in coma, vegetative state, and related disorders.
Lancet Neurology 3: 537–46.
6. Laureys S, Boly M, Moonen G, Maquet P. (2009).Coma.
In Squire L. (Ed) *Encyclopedia of Neuroscience*. Academic Press, Oxford 2:1133-1142
7. Edelman G.M. (2006). Second nature. (Brain Science and Human knowledge).
Yale University Press.
8. Laureys S. (2005).The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state.
Trends Cogn Sci, 9: 556-559.
9. Laureys S, Perrin F, Schnakers C, Boly C, Majerus S.(2005).Residual cognitive function in comatose, vegetative and minimally conscious states.
Current Opinion in Neurology, 18:726-733.
10. Bernat JL. (2006). Chronic disorders of consciousness.
Lancet 367 (9517):1181-92. Review.
11. Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, Ventura; 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: 35
12. Demertzi A, Laureys S and Boly M.(2009).Coma, Persistent Vegetative States, and Diminished Consciousness.
In Banks WP (Ed) *Encyclopedia of Consciousness*. Elsevier, Oxford 147-156

13. Vanhaudenhuyse A, Laureys S, Perrin F.(2008).Cognitive event-related potentials in comatose and post-comatose states.
Neurocrit Care 8: 262-70
14. Qin P, Di H, Yan X, Yu S, Yu D, Laureys S Weng X.(2008). Mismatch negativity to the patient's own name in chronic disorders of consciousness.
Neuroscience Letters, 448: 24–28
15. Schnakers C, Perrin F, Schabus M, Majerus S, Ledoux D, Damas P, Boly M, Vanhaudenhuyse A, Bruno MA, Moonen G, Laureys S.(2008).Voluntary brain processing in disorders of consciousness.
Neurology, 71:1614-1620
16. Schnakers C, Ledoux D, Majerus S, Damas P, Damas F, Lambermont B, Lamy M, Boly M, Vanhaudenhuyse A, Moonen G, Laureys S. (2008).Diagnostic and prognostic use of bispectral index in coma, vegetative state, and related disorders.
Brain Injury, 22: 926-931.
17. Schiff ND, Ribary U, Moreno DR, Beattie B, Kronberg E, Blasberg R, Giacino J, McCagg C, Fins JJ, Llinás R, Plum F.(2002).Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain.
Brain, 125:1210-34.
18. Laureys S, Goldman S, Phillips C, Van Bogaert P, Aerts J, Luxen A, Franck G, Maquet P.(1999). Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET.
Neuroimage, 9(4):377-82.

19. Laureys S, Lemaire C, Maquet P, Phillips C, Franck G.(1999).Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness.
J Neurol Neurosurg Psychiatry, 67(1):121.
20. Boly M, Faymonville ME, 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: differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state.
Arch Neurol.,61(2):233-8.
21. Tommasino C, Grana C, Lucignani G, Torri G, Fazio F.(1995).Regional cerebral metabolism of glucose in comatose and vegetative state patients.
J Neurosurg Anesthesiol.,7(2):109-16.
22. Laureys S, Faymonville ME, Luxen A, Lamy M, Franck G, Maquet P.(2000).Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state.
Lancet, 355 (9217):1790-1.
23. Baars BJ, Ramsøy TZ, Laureys S.(2003).Brain, conscious experience and the observing self.
Trends Neurosci., 26(12):671-5. Review.
24. Baars BJ, Laureys S. (2005).One, not two, neural correlates of consciousness.
Trends Cogn Sci., 9(6):269.
25. Laureys S, Faymonville M, Ferring M et al. (2003).Differences in brain metabolism between patients in coma, vegetative state, minimally conscious state, and locked-in syndrome.
Eur J Neurol., 10:224.

26. Gusnard DA, Raichle ME, Raichle ME.(2001).Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain.
Nat Rev Neurosci., 2(10):685-94.
27. Vogt BA, Laureys S.(2005).Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness.
Prog Brain Res., 150:205-17. Review.
28. Vogt BA, Vogt L, Laureys S.(2006).Cytology and functionally correlated circuits of human posterior cingulate areas.
Neuroimage, 29(2):452-66.
29. Fransson P, Marrelec G.(2008).The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis.
Neuroimage, 42(3):1178-84.
30. Cavanna AE. (2007).The precuneus and consciousness.
CNS Spectr., 12(7):545-52. Review.
31. Cavanna AE, Trimble MR.(2006).The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates.
Brain, 129:564-83. Review.
32. Majerus S, Gill-Thwaites H, Andrews K, Laureys S.(2005). Behavioral evaluation of consciousness in severe brain damage.
Prog Brain Res, 150:397–413.
33. Di H, Boly M, Weng X, Ledoux D, Laureys S. (2008).Neuroimaging activation studies in the vegetative state: predictors of recovery?

- Clinical Medicine*, 8: 502-507.
34. de Jong B, Willemsen AT, Paans AM.(1997).Regional cerebral blood flow changes related to affective speech presentation in persistent vegetative state.
Clin Neurol Neurosurg., 99:213–6.
35. Giacino JT, Hirsch J, Schiff N, Laureys S.(2006).Functional neuroimaging applications for assessment and rehabilitation planning in patients with disorders of consciousness.
Arch Phys Med Rehabil., 87:67–76.
36. Owen AM, Menon DK, Johnsrude IS et al.(2002).Detecting residual cognitive function in persistent vegetative state.
Neurocase 8:394–403.
37. Menon DK, Owen AM, Williams EJ et al.(1998).Cortical processing in persistent vegetative state.
Lancet, 352:200.
38. Laureys S, Faymonville ME, Peigneux P et al.(2002).Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state.
Neuroimage,17:732–41.
39. Laureys S, Faymonville ME, Degueldre C et al.(2000).Auditory processing in the vegetative state.
Brain,123:1589–601.
40. Coleman MR, Rodd JM, Davis MH *et al.*(2007). Do vegetative patients retain aspects of language comprehension? Evidence from fMRI.
Brain, 30:2494–507.

41. Di HB, Yu SM, Weng XC et al.(2007).Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states.
Neurology, 68:895–9.
42. Owen AM, Coleman MR, Menon DK et al.(2005). Residual auditory function in persistent vegetative state: a combined PET and fMRI study.
Neuropsychol Rehabil., 15:290–306.
43. Owen AM, Coleman MR, Boly M et al.(2006). Detecting awareness in the vegetative state.
Science, 313:1402.
44. Staffen W, Kronbichler M, Aichhorn M, Mair A, Ladurner G.(2006). Selective brain activity in response to one's own name in the persistent vegetative state.
J Neurol Neurosurg Psychiatry, 77:1383–4.
45. Boly M, Balteau E, Schnakers C, Degueldre C, Moonen G, Luxen A, Phillips C, Peigneux P, Maquet P, Laureys S. (2007).Baseline brain activity fluctuations predict somatosensory perception in humans.
Proc Natl Acad Sci U S A, 104 (29):12187-92
46. Boly M, Phillips C, Balteau E, Schnakers C, Degueldre C, Moonen G, Luxen A, Peigneux P, Faymonville ME, Maquet P, Laureys S.(2008). Consciousness and cerebral baseline activity fluctuations.
Human Brain Mapping, 29: 868-74.
47. Boly M, Coleman MR, Hampshire A et al.(2007). When thoughts become action: an fMRI paradigm to study volatile brain activity in non communicative brain injured patients.
Neuroimage, 36:379–92.

48. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL.(2001).A default mode of brain function.
Proc Natl Acad Sci U S A, 98(2):676-82.
49. Fox MD, Raichle ME.(2007).Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging.
Nat Rev Neurosci., 8(9):700-11. Review.
50. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Raichle ME.(2007).Intrinsic fluctuations within cortical systems account for intertrial variability in human behavior.
Neuron, 56(1):171-84.
51. Nir Y, Hasson U, Levy I, Yeshurun Y, Malach R.(2006).Widespread functional connectivity and fMRI fluctuations in human visual cortex in the absence of visual stimulation.
Neuroimage, 30(4):1313-24.
52. Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, Beckmann CF.(2006).Consistent resting-state networks across healthy subjects.
Proc Natl Acad Sci U S A, 103(37):13848-53.
53. van den Heuvel MP, Mandl RC, Kahn RS, Hulshoff Pol HE.(2009).Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain.
Hum Brain Mapp., 30(10):3127-41.
54. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. (2005).The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks.
Proc Natl Acad Sci U S A, 102(27): 9673-8.

55. Golland Y, Golland P, Bentin S, Malach R.(2008).Data-driven clustering reveals a fundamental subdivision of the human cortex into two global systems.
Neuropsychologia, 46(2):540-53.
56. Golland Y, Bentin S, Gelbard H, Benjamini Y, Heller R, Nir Y, Hasson U, Malach R.(2007).Extrinsic and intrinsic systems in the posterior cortex of the human brain revealed during natural sensory stimulation.
Cereb Cortex, 17(4):766-77.
57. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL.(2008).The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease.
Ann N Y Acad Sci., 1124:1-38. Review.
58. Habas C, Kamdar N, Nguyen D, Prater K, Beckmann CF, Menon V, Greicius MD.(2009).Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks.
J Neurosci., 29(26):8586-94.
59. Soddu A, Boly M, Nir Y, Noirhomme Q, Vanhaudenhuyse A, Demertzi A, Arzi A, Ovadia S, Stanziano M, Papa M, Laureys S, Malach R.(2009).Reaching across the abyss: recent advances in functional magnetic resonance imaging and their potential relevance to disorders of consciousness
Progress in Brain Research, 177: 261-274.
60. Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJ.(2009).Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review.
Neurosci Biobehav Rev., 33(3):279-96.
61. Greicius M.(2008).Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders.

- Curr Opin Neurol.*, 21(4):424-30. Review.
62. Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, Miller BL, Greicius MD.(2009).Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks.
Neuron, 62(1):42-52.
63. Boly M, Phillips C, Tshibanda L, Vanhaudenhuyse A, Schabus M, Dang-Vu TT, Moonen G, Hustinx R, Maquet P, Laureys S. (2008). Intrinsic brain activity in altered states of consciousness – how conscious is the default mode of brain function?
Annals of the New York Academy of Sciences, 1129:119–129.
64. Boly M, Tshibanda L, Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Schnakers C, Ledoux D, Boveroux P, Garweg C, Lambermont B, Phillips C, Luxen A, Moonen G, Bassetti C, Maquet P, Laureys S.(2009). Functional connectivity in the default network during resting state is preserved in a vegetative but not in a brain dead patient.
Human Brain Mapping, 30: 2393-400.
65. Voss HU, Uluç AM, Dyke JP, Watts R, Kobylarz EJ, McCandliss BD, Heier LA, Beattie BJ, Hamacher KA, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ, Ballon D, Giacino JT, Schiff ND.(2006). Possible axonal regrowth in late recovery from the minimally conscious state.
J Clin Invest., 116 (7): 2005-11.
66. Greicius MD, Supekar K, Menon V, Dougherty RF.(2009).Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network.
Cereb Cortex, 19(1):72-8.
67. van den Heuvel M, Mandl R, Luigjes J, Hulshoff Pol H.(2008).Microstructural organization of the cingulum tract and the level of default mode functional connectivity.

J Neurosci., 28(43): 10844-51.