



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



NOTES TECHNIQUES

Prédiction du réveil et détection de la conscience : intérêt des potentiels évoqués cognitifs

Prediction of awakening and detection of consciousness: Utility of cognitive evoked potentials

B. Rohaut^{a,*}, F. Faugeras^a, T.-A. Bekinschtein^a, A. Wassouf^a,
N. Chausson^a, S. Dehaene^b, L. Naccache^a

^a INSERM (IFR70), CR-ICM, pav. enfant-adolescent, hôpital Pitié-Salpêtrière, groupe Cohen, 2^e étage, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

^b Inserm U562, neuro-imagerie cognitive, CEA/SAC/DSV/I2BM/NeuroSpin Gif/Yvette, France

Reçu le 1^{er} juin 2009 ; accepté le 15 juin 2009

Disponible sur Internet le 8 juillet 2009

MOTS CLÉS

Conscience ;
Trouble de conscience ;
État végétatif persistant ;
État de conscience minimal ;
Potentiels évoqués ;
Potentiels évoqués cognitifs ;
Pronostic

KEYWORDS

Consciousness;
Consciousness disorders;
Persistent vegetative state;
Minimally conscious state;

Résumé Les potentiels évoqués (PE) cognitifs participent aujourd'hui à l'exploration neuropsychologique des patients non communicants. Ils permettent par exemple de prédire le retour à la conscience de patients comateux et de détecter un état conscient chez des patients chez lesquels les données de l'examen clinique ne permettent pas de trancher avec certitude. Des développements de ces techniques issues des neurosciences de la cognition sont attendus afin d'améliorer l'aide au pronostic cognitif chez ces patients et permettre une communication bidirectionnelle avec ceux d'entre eux qui sont conscients mais non communicants (interfaces cerveau-ordinateur).

© 2009 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Event-related potentials participate to the neuropsychological exploration of non-communicating patients. For example, they may allow to predict the return to consciousness of comatose patients, and to detect awareness in patients for whom clinical examinations do not allow a precise diagnosis. Developments of these techniques, which are stemming from cognitive neurosciences, are expected to improve cognitive prognosis in these patients, and to allow communication with those of them who are conscious but unable to communicate behaviourally (brain-computer interfaces).

© 2009 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : b.rohaut@gmail.com (B. Rohaut).

Evoked potentials;
Event-related
potentials;
Prognosis

La conscience et ses troubles

La conscience

Définir la conscience demeure aujourd'hui un problème scientifique et philosophique difficile aux conséquences médicales majeures. En 1972, Plum et Posner écrivaient : « les limites de la conscience sont difficiles à définir avec satisfaction et nous pouvons uniquement estimer la conscience de soi et des autres par leur apparence et par leurs actes » [1]. Au-delà de cette approche clinique, il est possible de s'intéresser à une dimension particulière de la conscience : la « rapportabilité », autrement dit la propriété psychologique fondamentale qui accompagne la prise de conscience. Lorsque nous prenons conscience d'une information qu'elle quelle soit (visuelle, mnésique, intentionnelle, émotionnelle...), nous pouvons nous la rapporter à nous-mêmes : « je vois X, j'entends Y, je ressens Z... ». Une définition simple mais opérationnelle de la conscience pourrait donc reposer sur la mise en évidence de ces rapports conscients internes que le sujet peut effectuer, et qu'il peut (ou non) communiquer à autrui par le biais d'une réponse comportementale (verbale ou gestuelle). Et lorsque ces rapports conscients ne sont pas communicables par le moyen d'une réponse comportementale (ex : paralysie périphérique ou centrale, trouble de l'initiation du mouvement...), la neurophysiologie cognitive pourrait à terme nous permettre de détecter la signature neurophysiologique de ces opérations mentales conscientes. Identifier l'état conscient, pronostiquer le retour à la conscience, pronostiquer le handicap cognitif et établir une communication fonctionnelle avec un patient non communicant, tels sont les grands défis posés à cette discipline.

Conditions neurophysiologiques de l'état conscient.

D'un point de vue physiologique, la conscience nécessite l'intégrité d'au moins deux systèmes fonctionnels différents :

- le système de l'éveil (« arousal » en anglais) qui est sous le contrôle de neurones situés dans le tronc cérébral (dans la substance réticulée activatrice ascendante [SRAA]) qui régulent le niveau de vigilance entre l'éveil, le sommeil lent et le sommeil paradoxal par des projections diffuses sur l'ensemble du cortex cérébral ;
- un système en réseau dont le substrat anatomique reste débattu, mais qui implique probablement des neurones à connexions longues, situés en grande partie dans les régions associatives frontales et pariétales (théorie de « l'espace de travail global conscient » ou « global works-

pace » développée par Baars et par Dehaene et al., Dehaene et Naccache [2–4].

Altérations pathologiques de la conscience

L'atteinte d'au moins un de ces deux systèmes peut altérer la conscience. Dans le cas d'une atteinte du système de l'éveil, on observe généralement un trouble de la vigilance avec au maximum un coma : le patient est immobile, les yeux fermés, non réveillable. Dans le cas d'une atteinte cérébrale diffuse qui atteint des zones clés du « global workspace » mais qui respecte le système de l'éveil, on observe un trouble de la conscience sans trouble de la vigilance, ce qui correspond à l'état végétatif : le patient a les yeux ouverts, un cycle veille/sommeil préservé (intégrité de la SRAA), mais aucun signe de perception consciente.

En plus du coma et de l'état végétatif, on distingue aujourd'hui une nouvelle entité : l'état de conscience minimale « minimally conscious state » (MCS) [5] ou état paucirelationnel dans lequel les patients sont éveillés et récupèrent de façon transitoire un espace de travail global fonctionnel leur permettant de reprendre conscience d'informations extérieures ou d'eux-mêmes. Cet état tend à regrouper d'autres entités comme le mutisme akinétique. Enfin, on cite souvent ici le « locked-in syndrome » bien qu'il ne s'agisse pas à proprement parlé d'un trouble de la conscience puisque le patient est à la fois éveillé et conscient mais ne peut interagir avec l'environnement que par les seuls gestes volontaires qui restent possibles : les mouvements oculaires verticaux et le clignement des paupières. Il s'agit d'un diagnostic différentiel des maladies de la conscience, le délai diagnostique moyen de cet état si particulier étant souvent de plusieurs semaines [6].

Ces différentes entités cliniques sont regroupées sous le terme générique de « patients disorders of consciousness » (DOC). Les situations cliniques pouvant aboutir à ces troubles de la conscience sont nombreuses ; mais schématiquement, les principales causes aiguës sont les traumatismes crâniens, les ischémies/anoxies cérébrales, les encéphalites, les encéphalopathies médicamenteuses et métaboliques. Les questions qui peuvent alors se poser, en plus de l'origine du trouble et des moyens thérapeutiques envisageables, sont : quel est le niveau de conscience résiduel ? Quelles sont les performances cognitives résiduelles ? Quel est le pronostic en termes de réveil et de handicap ?

Pour répondre à ces questions, le clinicien a aujourd'hui à sa disposition, en plus de l'examen clinique et de l'imagerie morphologique, de nouvelles techniques d'imagerie et d'électrophysiologie, telle que les potentiels évoqués (PE) cognitifs.

L'examen clinique garde une place fondamentale dans la prise en charge de ces patients. Ainsi, pour rendre compte de tels tableaux cliniques, des signes d'atteinte du tronc cérébral orienteront vers une lésion de la SRAA alors que des signes d'atteinte télencéphalique orienteront vers des lésions bihémisphériques diffuses lésant l'espace de travail global conscient. Dans les deux cas, ces lésions peuvent être réversibles ou non selon le processus pathologique en cause. Pour le suivi des comas à la phase aiguë, l'échelle de Glasgow tend à être remplacée par des échelles plus adaptées au patient ventilé chez lesquels la réponse verbale ne peut être appréciée. Ainsi, la « full outline of unresponsiveness score » (FOUR) présente l'avantage de la simplicité et a récemment été validée en français [7]. Pour préciser le diagnostic du niveau de conscience et suivre l'évolution, on peut s'aider d'échelles standardisées adaptées à ces situations comme la « coma recovery scale-revised » (CRS-R) ou la « sensory modality assessment and rehabilitation technique » (SMART). La CRS-R est la plus accessible en pratique (www.coma.ulg.ac.be/medical/chronic.html) et a l'avantage de dépister facilement les MCS, elle a par ailleurs été également validée en français [8,9]. Quelle que soit l'échelle utilisée, l'examen doit être répété le plus souvent possible, car les performances sont souvent très fluctuantes en fonction du niveau de vigilance. Les stimulations visuelles et auditives sont plus sensibles si l'on utilise un stimulus saillant pour l'individu : ainsi, en pratique il est préférable d'appeler le patient par son prénom et d'utiliser un miroir pour rechercher une poursuite visuelle [10].

L'imagerie morphologique classique permet de préciser le mécanisme de l'altération de la conscience et donne d'emblée une idée du pronostic. Mais de nouvelles techniques permettent aujourd'hui une analyse beaucoup plus fine des deux systèmes nécessaires à la conscience. La viabilité de la SRAA et de ses relais thalamiques peuvent être évalués en spectroscopie par résonance magnétique nucléaire. L'intégrité des grands faisceaux de substance blanche peut être, quant à elle, étudiée grâce à l'imagerie en tenseur de diffusion [11].

Enfin, des explorations fonctionnelles par IRM, tomographie par émission de positons (TEP) et PE tardifs ou cognitifs peuvent venir enrichir ce bilan. Il devient ainsi possible de tester l'intégrité de fonction importante comme le langage et de détecter une perception consciente du monde, même en l'absence de rapport verbal ou moteur du patient.

La technique des potentiels évoqués

L'électro-encéphalogramme (EEG) représente l'activité électrique générée par la sommation temporelle et spatiale des dépolarisations postsynaptiques des neurones pyramidaux du néocortex. Lors d'une stimulation sensorielle, il existe une infime variation de l'EEG d'environ 5 à 10 μ V d'amplitude, en rapport avec cette stimulation, mais celle-ci est invisible car noyée dans le « bruit » de l'EEG (50 à 100 μ V d'amplitude). La technique des PE consiste donc à moyenniser une série de segments d'EEG en les calant sur le stimulus en question. Ainsi, seules les variations de potentiel ayant un rapport temporel avec la stimulation se dégagent, tout le reste tendant à s'annuler car survenant de manière aléatoire par rapport au stimulus.

Les PE auditifs (PEA) précoces (< 100 ms) ou exogènes traduisent les étapes de traitement du tronc cérébral et du cortex sensoriel primaire, auditif, visuel ou somesthésique. Ce sont par exemple dans le domaine auditif, des étapes de traitement acoustique relativement sommaires. Ainsi, l'abolition bilatérale des PEA du tronc cérébral qui indexent les dix premières millisecondes du traitement auditif est de très mauvais pronostic avec une valeur prédictive de non-réveil de l'ordre de 90 à 100% selon l'étiologie [12]. En revanche, leur présence ne prédit pas forcément une bonne évolution. Les potentiels plus tardifs correspondent à des étapes de traitement plus complexes, c'est cela qu'on appelle les PE cognitifs ou endogènes. Pour augmenter le rapport signal/bruit et extrapoler à partir de l'enregistrement de surface les sources des potentiels enregistrés, on utilise de plus en plus des systèmes à haute densité d'électrode (256 électrodes).

Pronostiquer le réveil : la *mismatch negativity* (MMN) et la P300

Un des paradigmes des PE cognitifs le mieux connu et utilisé en clinique est celui dit du « odd/ball » où des stimuli rares s'intercalent de manière aléatoire dans une suite de stimuli fréquents. Stimuli rares et fréquents se distinguent d'une part par leur probabilité d'occurrence (habituellement 20% des stimuli sont des stimuli rares) et d'autre part par au moins une caractéristique physique (intensité, fréquence, localisation de la source émettrice...). En modalité auditive (mais c'est vrai dans toute les modalités sensorielles), on observe pour les stimuli rares une négativité localisée au niveau frontocentral avec une latence entre 100 et 250 ms (MMN) qui traduit une détection automatique inconsciente de la nouveauté qui a la particularité de pouvoir survenir en dehors de toute focalisation attentionnelle. La présence d'une MMN chez un patient comateux est donc possible et traduit alors l'intégrité d'un système complexe impliquant le cortex auditif secondaire et des connexions à longue distance avec le lobe préfrontal [13]. Plus un mécanisme est complexe, plus les chances qu'il soit endommagé par un processus pathologique sont grandes, ainsi si ce système a été épargné par le processus lésionnel à l'origine du trouble de la conscience, il est logique de penser que d'autres systèmes de complexité similaires le sont, ce qui devrait être de bon pronostic. De fait, chez un patient comateux, la MMN a une valeur prédictive positive de réveil de 85%, toutes étiologies confondues, et ces patients n'évoluent pas vers un état végétatif chronique [14–17].

La P300 est un autre potentiel tardif survenant 300 ms après un stimulus inattendu dans le même genre de paradigme que celui utilisé pour la MMN. Cette P300 présente deux principales composantes à savoir une composante P300a qui fait partie du réflexe d'orientation automatique vers un stimulus saillant et une composante P300b qui nécessite que le patient ait une tâche à réaliser sur le stimulus rare comme par exemple compter mentalement les stimuli rares ou appuyer sur un bouton à chaque fois qu'un stimulus rare est perçu. La valeur prédictive de réveil de la composante P300a semble aussi bonne que celle de la MMN mais la sensibilité et donc la valeur prédictive négative semble plus grande (71% versus 42%) [18].

Détecter la conscience : le paradigme « local global »

En l'absence de rapportabilité verbale ou motrice, il devrait être possible de détecter qu'un sujet est conscient en recueillant chez lui une composante de type P300b, traduisant le fait que celui-ci a bien appliqué la consigne qui lui a été fournie (par exemple compter mentalement des stimuli rares). Afin de dissocier de manière plus spécifique les composantes des PE cognitifs qui indexent des processus conscients des réponses non conscientes, nous avons récemment élaboré un nouveau paradigme de stimulation.

On présente à un sujet une suite de cinq sons dont le cinquième est différent des quatre premiers (XXXXY). Le cinquième son va activer, comme nous l'avons vu, les processus de détection automatique de la nouveauté. Ce phénomène pourra être retrouvé chez la majorité des sujets qu'ils soient conscients ou non et être à l'origine de la MMN, que l'on appellera ici effet « local », en référence à la mise en jeu d'un réseau cérébral localisé et à l'aspect temporellement local de cette nouveauté (nouveauté intra-essai). Inversement, une suite de cinq sons identiques ne provoquera pas d'effet « local ». Il faut noter que ces processus de détection non consciente de la violation d'une régularité auditive ne sont capables de traiter que les sons délivrés au cours des dernières secondes de traitement (évanescence des représentations auditives non consciente).

L'originalité de ce paradigme consiste à construire une régularité globale dont la compréhension nécessite d'intégrer la ressemblance entre les essais successifs (régularité interessais). Ainsi, la régularité « globale » peut être opposée à la régularité « locale ». Par exemple, si la série de son XXXXY correspond à la règle en cours, alors le son XXXXX constituera une violation de cette régularité, tandis qu'il ne correspondra pas à une violation de la régularité « locale ». Si l'on demande à un sujet de faire attention à cette règle « globale », et qu'au bout d'un certain temps on lui fait entendre des violations de cette règle (par exemple, un cinquième son identique dans l'exemple donné), on observe alors une positivité pariétale plus tardive, plus longue dans le temps et mettant en jeu un vaste réseau neuronal distribué, dénommé « effet global » et correspondant très probablement à une topographie et à un aspect de P3b. Nous avons montré que cette signature électrophysiologique exigeait deux conditions :

- que le sujet soit conscient ;
- qu'il ait pris conscience de la violation de la règle.

Autrement dit si un patient a un « effet global », alors il est très certainement conscient, en revanche l'inverse n'est pas vrai, puisqu'il peut penser à autre chose et ne pas prêter attention au stimuli [19].

Prenons maintenant l'exemple d'un patient présentant un coma rapidement progressif. L'examen neurologique ne retrouve comme anomalie que des réflexes ostéotendineux diminués aux quatre membres, l'imagerie est normale et l'EEG est ralenti mais réactif aux stimulations verbales. L'hypothèse d'une polyradiculonévrite aiguë est évoquée, la ponction lombaire est normale et l'électromyogramme compatible mais non typique. Comment savoir si le patient

est conscient ? Seul un test comme le « local global » permet d'affirmer, s'il est positif, que le sujet est conscient.

Une technique similaire utilisant comme stimuli huit pré-noms différents (dont le prénom du sujet) avec comme consigne de détecter et de compter la survenue d'un de ces huit pré-noms permet également de détecter la conscience par la survenue d'une P300 plus ample lorsque le sujet compte effectivement le prénom considéré, comparativement à la P300 survenant lorsque le sujet écoute passivement ce même prénom [20].

Enfin une technique d'IRM fonctionnelle dite volitionnelle dans laquelle on demande au sujet de réaliser deux tâches d'imagerie mentale mettant en jeu des régions cérébrales bien distinctes (« imaginez que vous jouez une partie de tennis » versus « imaginez que vous visitez votre maison ») permet également de faire le diagnostic de conscience [21].

Prédiction du handicap cognitif : la N400

Il n'est pas évident de tester des fonctions cognitives complexes comme le langage chez des patients comateux ou végétatifs. En réalité, de nombreuses expériences réalisées dans un premier temps avec des patients présentant le phénomène de vision aveugle (ou « blindsight »), des patients agnosiques ou présentant une connexion calleuse puis avec des sujets sains à l'aide de techniques comme l'amorçage masqué (stimulus subliminal) ou le clignement attentionnel ont montré qu'un grand nombre de tâches cognitives pouvaient se faire en l'absence de conscience. De plus, on sait aujourd'hui que des capacités cognitives élaborées peuvent être préservées chez des patients inconscients [22,23]. Il est donc en théorie possible de tester ces hauts niveaux d'intégration chez des patients souffrant de troubles de la conscience.

Parmi les PE sensibles aux paradigmes manipulant le langage, la N400 est la mieux connue. Il s'agit d'une onde négative enregistrée au vertex entre 200 et 500 ms lorsque le dernier mot d'une phrase est non congruent avec celle-ci, par exemple « je vais aller me baigner dans "l'autoroute" » versus « je vais aller me baigner dans la "piscine" » [24]. La N400 est une réponse normale à un mot mais son amplitude est inversement proportionnelle au niveau de contextualisation. Les stimulations visuelles (mots, images et langue des signes) génèrent des ondes semblables à la N400, même si leur distribution spatiale varie un peu, c'est donc vraiment le contenu sémantique qui contrôle l'amplitude de la N400. Au final, on peut voir ce potentiel comme le reflet de la difficulté à intégrer l'information conceptuelle d'un nouveau stimulus dans le contexte actuel.

Le principal générateur de la N400 semble être dans le gyrus temporal supérieur gauche et à un moindre degré dans le droit. D'autres structures seraient également impliquées comme la partie antérieure du gyrus fusiforme et la partie latérale du gyrus parahippocampique. La N400 a pu être observée chez 15 % des patients en état végétatif et 18 à 90 % des patients paucirelationnels ou MCS ; néanmoins, les auteurs ne lui attribuent pas de valeur pronostique [25,26]. Il est cependant probable que la présence d'une N400 soit prédictive d'un faible handicap cognitif, notamment en ce qui concerne les capacités de communication verbale (données non publiées).

Conclusion

On voit donc qu'il est aujourd'hui possible d'explorer de plus en plus finement les patients présentant des troubles de la conscience ou non communicants. Les nouvelles techniques d'imagerie et d'électrophysiologie permettent de classer plus précisément les patients, en allant au-delà des classifications cliniques. Les valeurs pronostiques de ces outils sont encore mal connues, mais il est fort probable qu'un patient cliniquement végétatif gardant une capacité de détection automatique de la nouveauté (MMN), une capacité de traitement sémantique (N400) et une intégration consciente de l'environnement (effet Global) n'aura pas les mêmes chances d'évolution favorable qu'un patient qui n'aurait aucune de ces capacités résiduelles. Une meilleure caractérisation et suivi de ces patients pourraient aussi permettre de détecter des améliorations infracliniques, ce qui peut avoir une certaine importance quand l'on sait le temps que peut mettre un patient pour émerger d'un état végétatif. Ils pourraient enfin permettre d'apporter des réponses à certaines questions fréquemment posées par l'entourage familial et soignant tel que : « Nous entend-il ? Cela sert-il à quelque chose de lui parler ? » D'autre part, ces techniques devraient être utiles dans les évaluations thérapeutiques, les études à venir pouvant alors insister sur les possibilités de communiquer en temps réel avec ces patients « brain computer interface » (BCI).

Conflits d'intérêts

Aucun.

Références

- [1] Plum F, Posner JB. The diagnosis of stupor and coma. *Contemp Neurol Ser* 1972;10:1–286.
- [2] Baars BJ. *A cognitive theory of consciousness*. Cambridge: Cambridge University Press; 1989.
- [3] Dehaene S, Kerszberg M, Changeux JP. A neuronal model of a global workspace in effortful cognitive tasks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:14529–34.
- [4] Dehaene S, Naccache L. Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. *Cognition* 2001;79:1–37.
- [5] Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:349–53.
- [6] Leon-Carrion J, Van Eeckhout P, Dominguez-Morales Mdel R, Perez-Santamaria FJ. The locked-in syndrome: a syndrome looking for a therapy. *Brain Inj* 2002;16:571–82.
- [7] Weiss N, Mutlu G, Essardy F, Nacabal C, Sauves C, Bally C et al. The French version of the FOUR score: a new coma score. *Rev Neurol (Paris)* 2009. [Epub ahead of print].
- [8] Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:2020–9.
- [9] Schnakers C, Majerus S, Giacino J, Vanhauzenhuysse A, Bruno MA, Boly M, et al. A French validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Inj* 2008;22:786–92.
- [10] Vanhauzenhuysse A, Schnakers C, Brédart S, Laureys S. Assessment of visual pursuit in postcomatose states: use a mirror. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:223.
- [11] Lescot T, Galanaud D, Puybasset L. Exploring altered consciousness states by magnetic resonance imaging in brain injury. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1157:71–80.
- [12] Robinson LR, Micklesen PJ, Tirschwell DL, Lew HL. Predictive value of somatosensory evoked potentials for awakening from coma. *Crit Care Med* 2003;31:960–7.
- [13] Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. *Neurophysiol* 2007;118:2544–90.
- [14] Kane NM, Curry SH, Butler SR, Cummins BH. Electrophysiological indicator of awakening from coma. *Lancet* 1993;341:688.
- [15] Fischer C, Luaute J, Adeleine P, Morlet D. Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. *Neurology* 2004;63:669–73.
- [16] Naccache L, Puybasset L, Gaillard R, Serve E, Willer JC. Auditory mismatch negativity is a good predictor of awakening in comatose patients: a fast and reliable procedure. *Clin Neurophysiol* 2005;116:988.
- [17] Fischer C, Luaute J, Némoz C, Morlet D, Kirkorian G, Mauguière F. Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis. *Crit Care Med* 2006;34:1520–4.
- [18] Fischer C, Dailler F, Morlet D. Novelty P3 elicited by the subject's own name in comatose patients. *Clin Neurophysiol* 2008;119:2224–30.
- [19] Bekinschtein TA, Dehaene S, Rohaut B, Tadel F, Cohen L, Naccache L. Neural signature of the conscious processing of auditory regularities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:1672–7.
- [20] Schnakers C, Perrin F, Schabus M, Majerus S, Ledoux D, Damas P, et al. Voluntary brain processing in disorders of consciousness. *Neurology* 2008;71:1614–20.
- [21] Owen AM, Coleman MR, Boly M, Davis MH, Laureys S, Pickard JD. Detecting awareness in the vegetative state. *Science* 2006;313:1402.
- [22] Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol* 2004;3:537–46.
- [23] Laureys S, Perrin F, Faymonville ME, Schnakers C, Boly M, Bartsch V, et al. Cerebral processing in the minimally conscious state. *Neurology* 2004;63:916–8.
- [24] Kutas M, Hillyard SA. Reading senseless sentences: brain potentials reflect semantic incongruity. *Science* 1980;207:203–5.
- [25] Schoenle PW, Witzke W. How vegetative is the vegetative state? Preserved semantic processing in VS patients—evidence from N400 event-related potentials. *NeuroRehabilitation* 2004;19:329–34.
- [26] Kotchoubey B, Lang S, Mezger G, Schmalohr D, Schneck M, Semmler A, et al. Information processing in severe disorders of consciousness: vegetative state and minimally conscious state. *Clin Neurophysiol* 2005;116:2441–53.