

Neurobiología de la conciencia

Tristán A. Bekinschtein

*Instituto de Neurología Cognitiva (INECO)
Impaired Consciousness Research Group, University of Cambridge, Cambridge, UK*

Facundo F. Manes

*Instituto de Neurología Cognitiva (INECO)
Instituto de Neurociencias, Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina
E-mail: fmanes@neurologiacognitiva.org*

Introducción

Durante muchos años la visión prevalente fue que la conciencia no podría estudiar algo tan subjetivo como la conciencia. Sin embargo, recientemente, un número creciente de neurocientíficos, psicólogos y filósofos han rechazado la idea de que la conciencia no puede estudiarse científicamente y están intentando desenmascarar sus secretos. Como es de esperar para un campo relativamente nuevo, hay teorías divergentes (2). Desde el rango de teorías reduccionistas que sostienen que la conciencia puede ser explicada por los métodos de las neurociencias hasta las posiciones escépticas que afirman que nunca se entenderá la conciencia. Creemos que la verdad descansa seguramente en el medio de

ambas posiciones. En contra de las teorías reduccionistas sostenemos que las neurociencias, aunque tienen mucho para aportar, no pueden explicar totalmente la experiencia consciente. En contra de las posiciones escépticas creemos que la conciencia podría ser explicada en el futuro por una nueva teoría general.

Las neurociencias pueden medir conductas que acompañan la conciencia: por ejemplo, las escalas para los pacientes en coma y con estado vegetativo evalúan la presencia o ausencia de conductas como la apertura ocular o lenguaje que generalmente indican la presencia de conciencia. Las neurociencias pueden también medir procesos en el cerebro que acompañan la con-

Resumen

Los desórdenes de la conciencia continúan fascinando a neurólogos, neurocientíficos y filósofos pero durante décadas no han sido objeto de estudios consistentes debido a su dificultad en el abordaje experimental. En los últimos años, un creciente número de grupos de investigación en neurociencias cognitivas están abordando el estudio de la neurofisiología de la conciencia desde una perspectiva experimental a pesar de la complejidad metodológica y epistemológica del tema. Aunque es difícil de describir la conciencia, ésta podría ser definida como una combinación entre la capacidad de estar en vigilia (*wakefulness*) y el hecho de estar consciente (*awareness*). Desde una perspectiva neurobiológica se ha propuesto que el sistema de la formación reticular ascendente y sus proyecciones talámicas serían críticos en modular el ciclo sueño vigilia y el alerta (*wakefulness*). La capacidad de darse cuenta conscientemente (*awareness*) sería una función de las redes neurales entre la corteza y el tálamo y el sistema cortico-cortical. Distintos modelos se han utilizado al atacar este difícil problema; estudios *in vivo* no invasivos, en personas conscientes con lesiones cerebrales, en animales y en personas en estados de conciencia disminuida. En este artículo revisamos la evidencia científica de los correlatos neurales de los procesos conscientes e inconscientes en diferentes estados de conciencia haciendo hincapié en pacientes en estado de conciencia disminuida.

Palabras clave: Conciencia - Estado vegetativo - Coma - Estado de mínima conciencia.

NEUROBIOLOGY OF CONSCIOUSNESS

Summary

Disorders of consciousness have captivated neurologists, neuroscientists, and philosophers for decades, but few consistent studies have been conducted on these conditions due to their difficult experimental approach. In recent years, an increasing number of cognitive neuroscience research groups have examined the physiology of consciousness from an experimental perspective, despite the methodological and epistemological complexities of the field. While describing consciousness can be challenging, a close definition must acknowledge a combination of wakefulness and awareness. From a neurobiological standpoint, it has been argued that the ascending reticular system and its thalamic projections are critical in modulating awareness and wakefulness sleep cycles. Awareness may be a function of the neural networks within the cortex, the thalamus, and the cortico-cortical system. Different models have been employed to tackle this difficult problem, including non-invasive *in vivo* studies, examination of conscious patients with brain lesions, and studies on both animals and patients with disorders of consciousness. This article reviews the scientific evidence for the neural basis of conscious and unconscious processes in different states of consciousness, focusing on patients in the vegetative and minimally conscious state.

Key words: Consciousness - Awareness - Wakefulness - Vegetative state - Minimally conscious state.

ciencia: por ejemplo, la actividad eléctrica y metabólica que distingue el estar despierto de estar dormido o la actividad que ocurre en diferentes regiones cerebrales durante experiencias diferentes (por ejemplo: cuando escuchamos música o miramos una cara). Las neurociencias están, exitosamente, intentando explicar cómo un sujeto puede discriminar un estímulo sensorial y reaccionar ante ellos apropiadamente, cómo el cerebro integra información de diferentes fuentes y cómo usa esta información para controlar la conducta. Todas estas cuestiones están asociadas con la conciencia y son mecanismos objetivos del sistema cognitivo. El problema para las neurociencias es cómo medir la conciencia intrínsecamente privada, invisible, esa experiencia subjetiva y cómo estudiar cómo los procesos cerebrales dan lugar a la experiencia subjetiva. Por ejemplo, las neurociencias pueden describir satisfactoriamente cómo es el proceso cerebral que uno tiene al leer esta página, cómo llega la información a la retina y desde ahí hasta diferentes áreas del cerebro. Sin embargo, cuando uno lee esta página es consciente de esto, experimenta las palabras y frases como parte de su vida mental privada, tiene vívidas impresiones de las frases e imágenes, siente emociones y se forman pensamientos íntimos. Todo esto junto forma la conciencia subjetiva, la vida privada de la mente que la neurociencia todavía no puede describir. El problema "duro" del estudio de la conciencia está más allá de cómo las funciones cerebrales son realizadas. Aun si cada función cognitiva relacionada con la conciencia es descripta, todavía quedaría sin resolver el misterio principal: por qué el rendimiento en estas funciones cognitivas se acompaña de la experiencia, subjetiva e íntima, consciente.

Recientemente varios científicos han ensayado algunas teorías sobre los posibles correlatos neuronales de la conciencia y los modelos de explicación han sido muy variados. Dehaene y cols. (11) han definido tres observaciones empíricas que cualquier teoría sobre el funcionamiento de la conciencia debiera cumplir: 1) una considerable cantidad de procesamiento es posible sin conciencia, 2) la atención es un prerequisite de la conciencia, y 3) la conciencia es necesaria para tareas cognitivas específicas. De acuerdo con estos autores, la evidencia neurofisiológica, anatómica y de imágenes cerebrales apunta a un rol preponderante de la corteza prefrontal en la orquestación de la integración cerebral que origina el estado consciente. Otra idea formal recientemente retomada por Crick y Koch (8) se basa en que la corteza es una red neural densa y específicamente interconectada que posee muchos tipos de interneuronas excitatorias e inhibitorias y actúa formando coaliciones de neuronas que se soportan entre sí y provocan el aumento de actividad de sus vecinas. En un determinado momento la coalición que "va ganando" se sustenta un tiempo y encarna aquello de que somos conscientes en ese momento, éste sería el foco de activación cortical que se observa en la resonancia magnética funcional. Esta hipótesis podría explicar cómo la información se inte-

gra en el cerebro. Sin embargo, no explica cómo estas coaliciones dan lugar a la experiencia visual.

De todas formas, las neurociencias son fundamentales en el estudio de la conciencia ya que pueden revelar sus correlatos neurales (los procesos cerebrales asociados con la experiencia consciente), localizar neuronas o áreas que mejor correlacionan con conciencia y describir cómo se relacionan con neuronas o áreas en otras partes del cerebro. Sin dudas, con estos datos provenientes de las neurociencias nos acercaremos al problema fundamental: cómo se construye la experiencia subjetiva a partir de los procesos cerebrales.

Un número importante de nuevos paradigmas están intentando abordar la neurobiología de la conciencia. Entre ellos, el estudio de los correlatos neurales de cambios en la experiencia perceptual que ocurren en ausencia de un cambio de estímulo, la mejor definición de procesos neurales implícitos (ej. hábito), la capacidad de tener conciencia de la mente de los otros (cognición social), y pacientes neurológicos con anosognosia o ciertas formas de epilepsia. En este trabajo revisaremos la evidencia científica de los correlatos neurales de los procesos conscientes e inconscientes en diferentes estados de conciencia haciendo hincapié en pacientes con estados de conciencia disminuida.

Procesos y estados

Una de las características básicas de los procesos conscientes es la necesidad de "tomar una decisión" (proceso que requiere de evaluación de posibilidades). Esta decisión se considera la marca cognitiva que desencadena el reporte verbal o motor (movimiento voluntario). Este paso de procesamiento neural sirve de límite y criterio para definir qué es un estado consciente y qué no lo es (39). Desde una perspectiva neurobiológica el estado de "conscious awareness" (darse cuenta conscientemente) es una propiedad emergente de una red neural distribuida de la que participan el tálamo y la corteza cerebral (6, 7).

La definición operacional de conciencia que utilizaremos en este artículo se basa en la reportabilidad (respuesta motora o verbal) como estándar para probar procesamiento consciente, por lo tanto definiremos conciencia como: *"un dominio cognitivo del cerebro humano que permite la evaluación de situaciones del contexto externo o interno del individuo desde la perspectiva del individuo mismo; y permite a éste reportar una percepción, recuerdo, emoción, intención o decisión en forma verbal o mediante el comportamiento"*.

La definición de estado de estar consciente conlleva a suponer cierta permanencia en el tiempo como así también cambios significativos en el sistema (el cerebro) al pasar de un estado a otro; y por esto difiere del proceso consciente. En ciencias cognitivas se asume que es posible pasar de procesamiento inconsciente a consciente en unos cientos de milisegundos (53) y que los dos tipos de procesos pueden ocurrir en forma paralela (54). En los experimentos clásicos de presentación rápida de

objetos en una pantalla, en el límite de la reportabilidad del sujeto, puede observarse que los correlatos neurales del procesamiento visual primario permanecen inalterados (47), independientemente de si el sujeto reporta haber visto el objeto. Sin embargo si el sujeto lo reporta, se observan además componentes de las ondas electroencefalográficas más frontales y tardíos, o mayor activación frontal por resonancia funcional. Este resultado es consistente con la interpretación de que la sola percepción consciente de un estímulo invariante desencadena procesos neurales extendidos en la corteza cerebral. En este tipo de experimentos los sujetos alternan entre procesamiento consciente y no consciente en unos pocos segundos, apoyando la noción de que estos dos procesos conviven en un mismo estado, el estado de alerta.

Los estados de conciencia toman prestado de la neurofisiología del sueño y de la anestesia el concepto de niveles de conciencia. Así es como estar despierto, independientemente de la capacidad atencional, es estar consciente; y estar dormido, independientemente de la etapa de sueño, es estar inconsciente. Lo mismo pasa con personas que reciben anestesia, en el momento que dejan de responder se las considera inconscientes.

Examinaremos los correlatos neurales de los procesos conscientes e inconscientes en diferentes estados de conciencia.

Sueño

En el sueño se diferencian clásicamente cinco etapas llamadas 1, 2, 3, 4 y REM (Rapid Eye Movement). Pasamos alrededor de un 50% del tiempo de sueño en etapa 2 y un 20% en etapa REM, el tiempo restante se divide entre las otras etapas. Estos niveles de conciencia (de inconciencia) se encuentran caracterizados comportamental y electroencefalográficamente (22) (ver Figura 1).

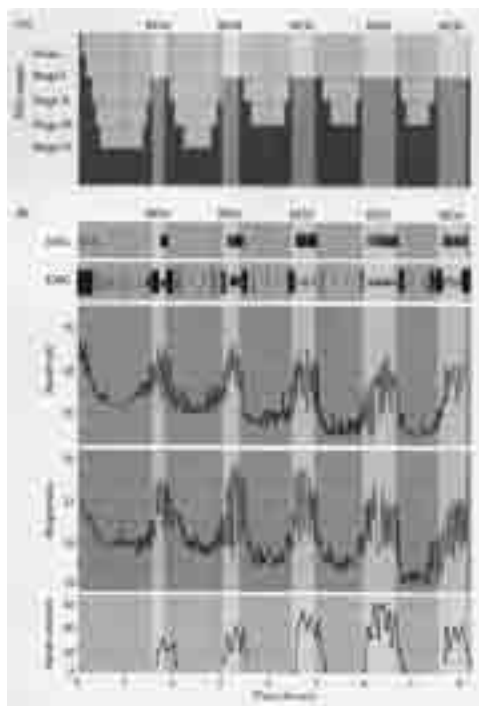


Figura 1

Cambios fisiológicos en un sujeto varón durante las etapas del sueño. (A) electroencefalograma. (B) electrooculograma (EOG) y electromiograma (EMG) en los dos primeros paneles. Ritmo cardíaco, ritmo respiratorio y ritmo de erecciones penianas. Nótese que excepto por algunos pocos movimientos lentos en etapa I, los ojos se mueven casi exclusivamente en etapa REM. La tasa cardíaca y respiratoria aumenta durante el REM, cuando también ocurren las erecciones, hasta niveles similares a la vigilia. (Tomado de Schmidt *et al.*, 1983. En Purves (46))

Las distinciones del ciclo de sueño permiten definir sus etapas de conciencia según las marcas electrofisiológicas, la serie temporal y algunas características comportamentales. Estas son, hasta el momento, las marcas mejor estudiadas para caracterizar los cambios de estado del cerebro. Algunos autores señalan que el sueño es un estado natural de descanso y no un estado de inconciencia (19), caracterizado por la disminución de los movimientos voluntarios y una menor "capacidad de darse cuenta" (*awareness*) de los estímulos del entorno. Como para ellos conciencia es la capacidad de darse cuenta de los estímulos del entorno, entonces el sueño es un estado de conciencia alterado; diferente al de estar inconsciente.

Consideramos la noción de diferentes estados de conciencia más clara, pues lleva consigo la idea de cambio cualitativo multidimensional en términos de la capacidad de procesamiento neural que en cada uno de estos se puede realizar.

Anestesia

Durante el estado de anestesia general la persona pierde, en forma reversible, la conciencia (de la vigilia) y la sensibilidad al dolor. Estas dos características resultan esenciales debido a que el paciente no debe sentir dolor cuando se le practica la cirugía y además no debe tener recuerdos de este evento (potencialmente traumático). Miles de casos de conciencia durante anestesia general se reportan anualmente y las causas son mayormente mala praxis durante la anestesia, pero también la incapacidad de determinar la pérdida de conciencia en forma confiable (58).

Las escalas de capacidad de respuesta y de conciencia utilizadas en anestesia son variadas (36), algunas basándose en variables comportamentales y otras en electrofisiológicas.

En términos generales, la depresión del sistema nervioso producido por drogas anestésicas se divide habitualmente en tres etapas: etapa I) período donde el paciente experimenta analgesia, pero aún es capaz de responder a estímulos en forma voluntaria; etapa II) período de excitación, caracterizado por actividad espontánea refleja y pérdida de conciencia; y etapa III) final de los movimientos espontáneos y el comienzo de la anestesia quirúrgica. Esta descripción y los signos que siguen en el texto se aplican a barbituratos y anestésicos por inhalación, pero no a narcóticos o ketamina.

Para evaluar en qué etapa se encuentra el paciente y qué grado de respuesta posee, se le solicitan movimientos voluntarios, se prueban reflejos, se monitorean signos autonómicos y se calcula un índice electroencefalográfico. Si el paciente ya no responde a comandos verbales simples (ej. mueva su mano), se considera que ha perdido la capacidad de responder voluntariamente y se lo califica de pérdida de conciencia. Estos signos fisiológicos y comportamentales se complementan con el BIS (*Bispectral Index*), que es un derivado del EEG que es utilizado para cuantificar el componente hipnótico del estado de anestesia. El método se basa en una cuantificación de componentes de tiempo y frecuencia del EEG con información espectral.

A diferencia que durante el sueño, en anestesia es necesario determinar si existe conciencia del entorno o de uno mismo en un momento determinado y no siempre es posible esperar a evaluar el EEG. Por esto es que generalmente la evaluación final es comportamental y relacionada a la capacidad de responder a órdenes simples y a estímulos de dolor. Sin embargo, cada vez más frecuentemente se utiliza el BIS en forma "online" para determinar el nivel de conciencia.

Los distintos niveles de conciencia en sueño y anestesia son habitualmente determinados en función de la capacidad de respuesta de la persona frente a determinados estímulos, por marcas electrofisiológicas o por observación comportamental. Estos métodos que se han desarrollado para cambios de estado de conciencia temporarios, han sido modificados para poder evaluar estados patológicos de conciencia más permanentes como coma, estado vegetativo y de mínima conciencia.

Los desórdenes de conciencia

Los desórdenes de la conciencia han sido estudiados por neurólogos, neurocientíficos y filósofos (52, 59) pero debido a su dificultad en el abordaje experimental, no han sido objeto de estudios consistentes para determinar las características neurofisiológicas y cognitivas de estos estados, salvo excepciones (33). En el *continuum* de deterioros cerebrales resultantes de daño neuronal difuso por trauma, hipoxia, isquemia y diversas enfermedades neurodegenerativas (23), un puñado de condiciones neurológicas han sido aceptadas por la comunidad neurológica.

En el extremo está la muerte cerebral, definida como el cese total y permanente de todas las funciones neurales, con una total dependencia externa de las funciones vitales excepto el funcionamiento del corazón, caracterizado también por un electroencefalograma "plano". En la gradación clínica, el estado siguiente, el coma, es el estado agudo del paciente luego de un daño cerebral severo y se caracteriza por la total falta de respuestas (incluso algunos reflejos) y la incapacidad del paciente de abrir los ojos espontáneamente o frente a estímulos (45). Es un estado de corta duración, entre una y dos semanas, a menos que haya complicaciones como infecciones o inestabilidad clínica general.

También se llama coma al estado de baja capacidad de respuesta inducido por fármacos en el que es mantenido un paciente en la unidad de terapia intensiva.

Siguiente a este estado (del punto de vista clínico) está el Estado Vegetativo (VS), cuyas características principales fueron definidas por Plum y Jennet en el año 1972. De acuerdo a este trabajo clásico, en el VS se disocian dos elementos cardinales de la conciencia: La capacidad de estar en vigilia o dormido y la capacidad de "tomar conciencia" (*wakefulness without awareness*); la idea principal es que en el VS permanece la capacidad de alternar entre la vigilia y el sueño pero no existe conciencia de sí mismo ni del entorno. Por esta diferencia conceptual es que resulta un modelo útil para estudiar los correlatos neuronales de la conciencia. Los autores especulan con la hipótesis de una conservación de las funciones del sistema reticular ascendente, que controla parte del ciclo sueño-vigilia, y una disrupción en la comunicación entre el tálamo y los hemisferios cerebrales (24, 25).

La definición del VS es comportamental e independiente de las causas que lo produjeron y por esto es que es un modelo estrictamente funcional (no neuroanatómico) para el estudio neurocientífico de la conciencia.

En el caso de las descripciones electroencefalográficas en VS, en general se encuentran ondas lentas con aumentos de amplitud en ritmos theta y delta, o en otros casos muy baja amplitud, casi actividad isoeléctrica. La característica de estos pacientes de tener ciclos de sueño vigilia, períodos largos de apertura ocular con cambios electroencefalográficos no significa que su EEG vaya a ser normal, sino que se observa el cambio comportamental pero sin signos de respuesta consciente.

En VS los pacientes conservan, en forma variable, algunos de sus comportamientos reflejos como el palpebral (cierre del ojo frente a un estímulo aversivo), el sobresalto (súbita tensión muscular frente a un ruido fuerte), el de amenaza (cierre de los ojos por aproximación rápida de un objeto frente ellos), o el de retirada frente al dolor (movimiento de los miembros por una aplicación de un estímulo doloroso). Algunos pacientes son también capaces de comportamientos más complejos como la orientación de la cabeza frente a un estímulo o el seguimiento visual de un objeto brillante en forma inconsistente. Estos comportamientos se consideran no conscientes aunque para algunos autores serían predictivos de un pasaje de VS a Estado de Mínima Conciencia (18).

La definición clínica del Estado de Mínima Conciencia o MCS (16), establece que el paciente debe tener un mínimo estado de conciencia de sí mismo o del entorno. Debe presentar, en forma consistente o no consistente, al menos un comportamiento que manifieste presencia de conciencia. Este comportamiento, si ocurre inconsistentemente, debe poder ser reproducido o sostenido por un tiempo largo para ser diferenciado de un comportamiento reflejo. Como el MCS ha sido caracterizado recientemente (octubre del 2002), sólo

unos pocos trabajos científicos han sido publicados estudiando este tipo de pacientes (3, 4, 28, 33, 51). Una persona puede estar en MCS luego de salir de coma o VS y por esto las causas que llevan a este estado son las mismas que para el VS.

De acuerdo con Schiff (51) este estado está caracterizado por la disociación entre los comportamientos simples (de los que es capaz en forma inconsistente) y la capacidad de comunicarse y organizar comportamientos determinados por metas. El límite superior del MCS es la comunicación, que lo separa de los pacientes con discapacidades motoras y cognitivas muy severas.

Resulta esencial diferenciar el MCS del VS por su mejor pronosis y por las implicancias neurofisiológicas en cuanto a los niveles de conciencia como modelo para estudiar sus correlatos neuronales.

Por último, el Estado de Enclaustramiento (*Locked-in syndrome*) es un síndrome producto, en general, de un accidente cerebrovascular que involucra la destrucción de los pares craneales asociados a los movimientos de casi todo el cuerpo exceptuando ciertos movimientos oculares. Se considera que la persona está atrapada en su cuerpo; teóricamente posee conservada la entrada sensorio-perceptual y el procesamiento cognitivo pero su salida motora está lesionada. Desde el punto de vista neurofisiológico, el síndrome de enclaustramiento es ideal para compararlo con los otros dos desórdenes de conciencia mencionados y con los controles normales, debido a que sólo estaría dañado el último módulo del modelo, el de salida.

Los desórdenes de conciencia han sido clasificados con diferentes criterios; el que actualmente se considera útil, tanto para la investigación clínica como para la básica, es aquel que posiciona a los distintos síndromes en dos ejes, nivel de función cognitiva y nivel de funcionamiento motor (ver Figura 2). En este artículo estamos particularmente interesados en aportar conceptos teóricos, resultados y pruebas prácticas para determinar los límites entre VS y MCS.

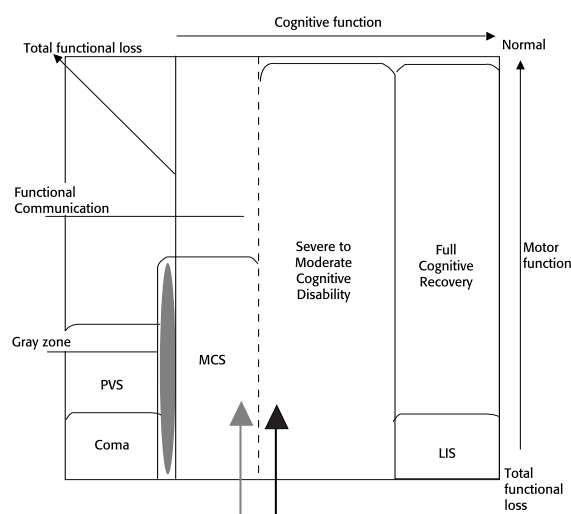


Figura 2

Esquema conceptual de los desórdenes de conciencia. PVS (estado vegetativo persistente), MCS (estado de conciencia mínima), LIS (síndrome de enclaustramiento). Las flechas indican la frontera de MCS a disfunción severa pero con posibilidad de comunicación (51).

Neuroimágenes y neurofisiología

En los últimos años ha habido una explosión en la investigación de la conciencia en neurociencias cognitivas, en psicología experimental y en otras áreas relacionadas. Una de las razones principales para este avance en el conocimiento de los procesos cognitivos complejos, ha sido el desarrollo de nuevas técnicas de neuroimágenes durante las décadas de los 80' y 90' (9, 17). Estas herramientas para mapear el funcionamiento de la corteza facilitan el estudio neurofisiológico de los límites del proceso consciente, y proveen los datos neurofisiológicos para asociar con las variables comportamentales y el reporte verbal de los experimentos cognitivos.

Este tipo de experimentos han sido realizados, en su mayoría, en sujetos normales y despiertos o en pacientes con algún desorden cognitivo específico (ej. *blindsight*, *neglect*) (14, 57). Sólo un pequeño grupo de investigadores ha tomado las preguntas relacionadas con estados de conciencia en sujetos dormidos, anestesiados o vegetativos. Resultan evidentes dos razones para que se hayan dejado de lado este subárea de estudio: la primera fue la dificultad de realizar estudios cognitivos en personas que no pueden responder ni demostrar comportamiento; la segunda es que las bases teóricas de la conciencia fueron estudiadas mayormente por psicólogos y filósofos, quienes se concentraron en los procesos sin tener en cuenta los estados.

Imaginería funcional en sueño y anestesia

Las neuroimágenes han crecido enormemente en los últimos veinte años, en particular la resonancia magnética funcional (fMRI) ha generado una revolución en el entendimiento del funcionamiento del cerebro a escala de órgano de procesamiento mental. Esta técnica se basa en la medición del cambio de señal de RM de la hemoglobina desoxigenada a oxigenada en la comparación de una tarea cognitiva con otra.

Realizar estudios de imaginería funcional en otros estados de conciencia resulta dificultoso pues es necesario tener en cuenta los cambios metabólicos que ocurren en estos estados. Hasta ahora muy pocos estudios funcionales han tenido en cuenta las diferencias de dinámica neurovascular en las distintas regiones cerebrales (34), y la mayoría de los investigadores ha confiado en el método de sustracción de tareas para inferir la actividad relativa de la zona en estudio (5).

En los estudios de tomografía de emisión de positrones -PET- realizados en la década de los 90' los resultados en común mostraron que durante los estadios 3 y 4 (sueño de ondas lentas) existe una desactivación en áreas rostrales del tronco encefálico, núcleos talámicos, ganglios de la base, hipotálamo, cortezas prefrontal y cingulada, y regiones mediales del lóbulo temporal. Sin embargo, durante las etapas REM del sueño, se ha reportado activación significativa en el tegmento pontino, núcleos talámicos, corteza occipital, lóbulos prefrontales mediobasales y sistema límbico asociado (amígdala, hipocampo y corteza anterior del cíngulo). En contraste con estas activaciones, la corteza dorsolateral prefrontal, corteza parietal y cíngulo posterior parecen desactivarse durante las fases de REM.

Durante los 90' también se realizaron algunas investigaciones comparando procesamiento cortical en la vigilia y distintas etapas del sueño. Utilizando electroencefalografía, varios grupos observaron MMN (*Mismatch Negativity*) y P300 en personas en REM, aunque menor en amplitud. En etapas no REM, los resultados son dispares y no parece haber acuerdo entre los distintos experimentos (1). Pero el cambio sobrevino en el año 2000 con un estudio combinado de EEG y fMRI en sujetos despiertos y luego en distintas fases del sueño, donde se les presentaron sonidos simples y el nombre del propio participante. Este estudio permitió localizar y comparar local y globalmente los procesamientos frente a estímulos externos de una misma persona dormida y despierta. La activación encontrada en etapas no REM y durante la vigilia fue similar en el giro temporal superior, tálamo y caudado; pero durante la vigilia se observó mayor activación de las cortezas prefrontal, parietal, cingulada y la región periamigdalina. Quizás este resultado refleja los circuitos activos en niveles de conciencia "mayores". El nombre, al comparar con los sonidos simples, generó más activación en el giro orbitofrontal y el giro temporal medial en los dos estados. Y más aún, se encontró mayor activación en la amígdala y regiones prefrontales izquierdas en no REM que en vigilia. Es interesante pensar que, a pesar de que el sistema amigdalino se desactiva durante el sueño, puede ser reactivado por un estímulo auditivo saliente (el nombre).

En anestesia existe ya una gran bibliografía relacionada con procesamiento cerebral de estímulos auditivos pero solo recientemente ha comenzado a utilizar diseño experimental cognitivo (21). Parece ser que si bien el procesamiento auditivo cortical no se pierde completamente, la habilidad para diferenciar estímulos es bastante limitada; varios grupos han encontrado P300 pero no MMN (40, 48). En un trabajo reciente, se compararon sonidos vocales humanos vs. sonidos ambientales, y palabras vs. palabras con ruido, observándose activación auditiva primaria en los sonidos en todos los estados. La activación disminuyó un 50% durante las etapas de sedación y anestesia. Los anestesiados perdieron la activación secundaria en el giro temporal superior, al comparar palabras con palabras ruidosas, que los sedados y despiertos conservaron. Se

asume que las cortezas primaria y de asociación secundaria permanecen respondientes a los estímulos externos pero en forma inespecífica, perdiendo la capacidad de realizar los procesos de lenguaje (44). Un trabajo reciente ha demostrado que bajo anestesia el procesamiento de componentes simples del lenguaje parece estar conservado pero que las redes frontotemporales necesarias para la decodificación semántica no estarían preservadas y por lo tanto la pérdida de conciencia por anestesia se vería reflejada en la capacidad de procesar diferentes componentes del lenguaje.

Neurofisiología de los pacientes con trastornos de la conciencia

La electroencefalografía tiene más de un siglo de antigüedad (46) pero sólo con el advenimiento de los avances técnicos en los amplificadores, los electrodos y los métodos post-análisis comenzó a utilizarse en neurociencias básicas. Se basa en la medición de la actividad eléctrica de la corteza cerebral a través del cráneo. Ha sido una de las herramientas más importantes en la definición de las etapas del sueño y se continúa utilizando para caracterizar las ondas cerebrales en distintos estados y patologías. El verdadero desarrollo para las ciencias cognitivas sobrevino con la creación de los potenciales evocados corticales (ERP). Los potenciales evocados cognitivos se basan en una respuesta electrofisiológica estereotipada frente a un estímulo interno o externo, más importante aún, es una medida de la dinámica neural con respecto a un pensamiento o acto (56). Debido a la gran resolución temporal, del orden de milisegundos, los ERP pueden medir ciertas características simples de las actividades del cerebro humano (43).

Una de las respuestas ERP más robustas se obtiene al presentar un estímulo novedoso e inesperado en una serie de estímulos similares. Esta respuesta se conoce como p300, una deflexión positiva en voltaje alrededor de 300 milisegundos después de que el estímulo es presentado. Algunas otras respuestas han sido caracterizadas, como la MMN, los N100 y P100, y el N400 (una medida de procesamiento de lenguaje); sin embargo en la investigación básica se tiende a caracterizar las respuestas del ERP según el tipo de estímulo y sus diferencias con los estímulos control y no asignarle una categoría fija de tipo de estímulo.

Si bien el VS fue definido en 1972, muy pocos neurofisiólogos se animaron a hacer preguntas fuera de la clínica neurológica hasta que en 1997, De Jong y cols. publicaron un caso, mostrando que existe un procesamiento cortical diferente al escuchar la voz de la madre, comparado con sonidos no relacionados al lenguaje. Ellos, utilizando PET, vieron una mayor activación del giro medial temporal, la corteza anterior del cíngulo y el giro precentral (10). Si bien este experimento no fue correctamente controlado, pues no realizaron estudios en sujetos normales y la comparación entre la voz de la madre y sonidos simples no resulta la más adecuada (32), inauguró los estudios con neuroimagen y tras-

tornos de conciencia. Poco después, Menon, Owen y cols. (el Coma Study Group original) estudiaron un caso (37) al que le presentaban fotos familiares y, como tarea pasiva control, fotos con un tratamiento que no permite reconocer las figuras o el fondo de las fotos pero manteniendo las características de luminosidad y color. Tanto en el trabajo de De Jong como en el de Menon, se observa un procesamiento más allá de la corteza primaria, en el primero una activación en áreas corticales auditivas secundarias y del lóbulo frontal, presuntamente debida al procesamiento diferencial de lenguaje vs. sonidos; y en el segundo una activación del "área de las caras" del giro fusiforme (*fusiform face area*) mostrando la capacidad inconsciente de reconocimiento de rasgos en un paciente vegetativo. Aunque también discutido en una serie de cartas (38, 49) el caso de Cambridge sí presenta un mejor control en términos de estímulos y de área de activación en sujetos normales. Poco después el estudio fue repetido en otro caso confirmando los resultados (41).

Al poco tiempo, y en un estudio más descriptivo (49), se mostró tres pacientes en VS utilizando PET y magnetoencefalografía como medidas fisiológicas. Uno de los pacientes en particular, era un caso que a pesar de cumplir con los criterios de estado vegetativo por más de 20 años, era capaz de decir palabras sueltas. Según la descripción de los autores este comportamiento ocurría al azar, cada unas 48-72 horas, y el paciente profería palabras aisladas, sin sentido ni coherencia entre sí, ni estaban ligadas a ningún estímulo. En el FDG-PET de este paciente se observó una marcada reducción del metabolismo cerebral general (menos del 50%) en casi todo el cerebro, excepto en algunas áreas corticales izquierdas (giro de Heshl, área de Wernicke y área de Broca) relacionadas con la producción del lenguaje (50) (ver Figura 3). Apoyando el estudio de PET se observaron grandes lesiones en los ganglios de la base del lado derecho y en el tálamo en forma bilateral sugiriendo que la producción de palabras aisladas estaba asociada a la corteza izquierda. También utilizando magnetoencefalografía con click auditivos como estímulo, los autores mostraron una respuesta a estímulo en el rango de ondas gama (20-50Hz) en áreas auditivas primarias del lado izquierdo pero no derecho.

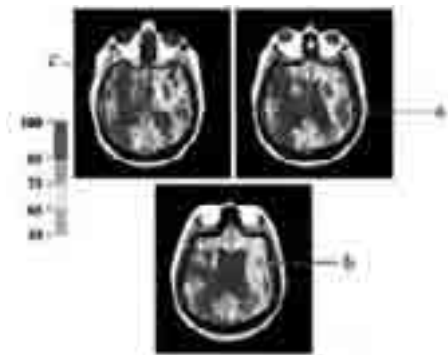


Figura 3
Imagen FDG-PET superpuesta a una RMN estructural del paciente 3 de Schiff *et al*, 2002 (50). Saturación al 100% en la escala corresponde a 12mg/100g/min de metabolismo de glucosa. a) giro de Heshl y área de Wernicke, b) área de Broca, y c) núcleo caudado izquierdo.

Los estudios de grupo en estas patologías, comienzan con un estudio de estimulación auditiva utilizando clicks administrados bilateralmente en cinco pacientes VS (30) durante un escaneo de PET por fluorodeoxiglucosa marcada, y en diez controles normales. Los resultados mostraron activación en áreas primarias de la corteza auditiva en el grupo de pacientes, sin conexión con áreas secundarias o asociativas y, a su vez disminuida en nivel de activación. Este experimento favorece la teoría de capacidades de procesamiento aisladas en la corteza de los pacientes inconscientes.

Poco tiempo después, el mismo grupo realizó un estudio con estimulación sensorial dolorosa (31) en 15 pacientes VS y 15 controles normales donde se adquirieron imágenes de PET durante la estimulación nociceptiva del nervio mediano de la muñeca. Los resultados en los pacientes mostraron activación disminuida en el tálamo contralateral y en la corteza somatosensorial primaria con respecto a los controles normales. También se observó activación parietal lateral, insular bilateral, cíngulada anterior y somatosensorial secundaria en los controles, pero no en los pacientes vegetativos. Los autores concluyen que las áreas corticales somatosensitivas primarias están conservadas parcialmente en estos pacientes y que éstos son capaces de procesar corticalmente estos estímulos pero que las áreas primarias están desconectadas funcionalmente de las áreas asociativas y que por esto el procesamiento es incompleto y no hay acceso consciente.

Al año siguiente Kotchoubey y cols. (28) mostraron que los pacientes con daño cerebral severo, incluyendo un subgrupo de pacientes con VS, procesaban con mayor amplitud y en forma más frecuente, un MMN auditivo. Los investigadores utilizaron tonos sinusoidales simples o tonos complejos para testear la capacidad automática de reconocer la novedad y observaron que obtenían resultados más potentes y confiables con los tonos considerados complejos. Este trabajo, apoyado por trabajos anteriores de MMN en VS (26) o pacientes comatosos (15), confirmó la capacidad de realizar un tipo de procesamiento cognitivo (detección automática de la novedad, MMN) con distintas clases de estímulos en pacientes VS, y la validez de usar estímulos complejos para obtener resultados en pacientes no respondientes.

Procesamiento cerebral en Estado de Mínima Conciencia

Los criterios de MCS suponen una capacidad de procesamiento neural inconsistente pero completa que permite realizar una acción voluntaria frente a una orden

simple. Implícitamente se asume que los pacientes en este estado pueden procesar parcialmente el lenguaje. Siguiendo estas premisas los grupos de investigación en trastornos de conciencia, comenzaron a diseñar experimentos que testearan la capacidad de procesamiento del lenguaje en MCS.

A principios de 2003 realizamos una serie de experimentos en pacientes VS y MCS con el objetivo de evaluar la capacidad de procesamiento de familiaridad. Los sujetos escucharon, dentro del resonador, el mismo texto leído por una voz no conocida y una voz familiar, durante una secuencia de adquisición de tipo fMRI en un diseño de bloques (3). Un paciente en MCS mostró activación menor pero equivalente a los sujetos normales en áreas auditivas primarias y secundarias y en áreas relacionadas con el procesamiento de familiaridad por vía auditiva (giro fusiforme) y procesamiento de emoción (amígdala). Dos meses más tarde, en un experimento similar al de procesamiento auditivo de clicks en PET, el grupo de Liege en Bélgica, mostró activación auditiva más extendida y con mayor conectividad funcional en cinco pacientes MCS al comparar con 15 pacientes en VS (4). Confirmando los resultados de ese año, en 2005 Laureys y cols. (33) y Schiff y cols. (51) publicaron artículos mostrando procesamiento relacionado con reconocimiento de voces familiares en uno y dos pacientes, respectivamente. Schiff y su grupo (51) mostraron activación de áreas auditivas asociativas como lóbulo temporal posterior y giro frontal inferior al comparar, en un experimento de fMRI, un texto leído por una voz familiar y el mismo texto en reverso (manteniendo algunas de las características lingüísticas pero sin sentido de contenido). Laureys y su grupo evaluaron también a pacientes en MCS con estímulos con contenido de familiaridad (32), mostrando activación extendida en lóbulo temporal y frontal inferior al comparar llantos con ruidos y una voz diciendo el nombre del paciente. En resumen parece haber una capacidad de procesamiento cognitivo mayor en pacientes en estado de mínima conciencia que en estado vegetativo, con mayor activación cortical, procesamiento de información de familiaridad y mayor conectividad entre áreas cerebrales.

Electrofisiología de los trastornos de conciencia

Paralelamente a la carrera de fMRI por probar procesamiento complejo en pacientes en MCS, otros laboratorios testeaban MMN simple y complejo y N400. También, debido a la potencia pronóstica y diagnóstica de los ERP, esta técnica se fue desarrollando para poder ser aplicada a casos únicos (26).

En los últimos años, varios grupos aprovecharon la velocidad y facilidad de aplicación de la técnica en comparación con la técnicas de imágenes y han mostrado, en grupos grandes de pacientes, que los componentes sensoriales tempranos resultan buenos predictores negativos (su ausencia indica baja probabilidad de recuperación); y que los componentes tardíos como el MMN

y el p300 tienden a ser buenos predictores positivos (su presencia indica una posible recuperación) (16, 28).

Kotchoubey y cols. (28) realizaron un análisis detallado de VS y MCS diferenciándolos en su capacidad de procesamiento cognitivo utilizando tres tipos de *oddball* de tonos y tres tipos de *oddball* de lenguaje. Ellos utilizaron tonos simples, tonos complejos y vocales (/o/ /e/ /i/) como *oddball* simple; y *oddball* semántico (categorías tipo plantas o partes del cuerpo, con una violación de categoría como estímulo raro), *oddball* de pares de palabras (pares relacionados tipo mesa-silla o no relacionadas trazo-uva), y *oddball* de frases (con 7 palabras, cada frase terminando en una última palabra coherente o incoherente) como *oddballs* complejos o de lenguaje. El análisis detallado demostró que no había diferencias entre los VS y los MCS en su perfil electrofisiológico, los dos grupos presentaban EEG patológicos, con ondas desorganizadas pero consistentes con los diagnósticos. No se observaron diferencias significativas en las ondas de los ERPs entre los grupos, tanto en VS como en MCS se observó en alrededor de un 90% de onda N1 en los *oddball* de tonos, 50% en MMN, 11% en P3 de tonos puros y 25% sinusoidales, 20% en P3 de vocales. Tampoco se observaron diferencias entre los grupos en los tests cognitivos complejos; la proporción de pacientes en que se observaron las ondas fue de 15% en *oddball* semántico, 17% en pares relacionados y 23% en frases (ver Figura 4 a manera de ejemplo).

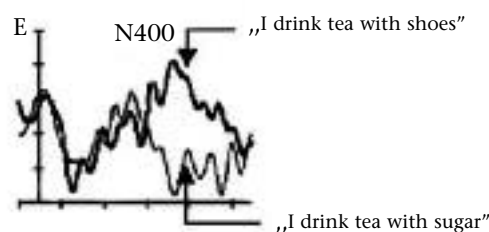


Figura 4

Ejemplo de señal electroencefalográfica en un paciente MCS. Se observa un aumento de intensidad por incongruencia sintáctica/semántica. Señal promediada de electrodo central (Cz), los ejes muestran una amplitud de escala de 10 uV en abscisas y 1 segundo en ordenadas (28).

El otro avance en la comprensión de la capacidad de procesamiento semántico en pacientes con trastornos de conciencia la aportó, nuevamente, el grupo de Bélgica, con un primer reporte de caso único en 2004 (32) en un paciente MCS. Ellos realizaron un estudio de PET donde observaron activación temporal y frontal en el paciente al escuchar su propio nombre. Y aún más importante, estos resultados se verificaron con un protocolo de ERP donde se comparó la señal EEG entre el nombre propio y otros 15 nombres, y el paciente mostró una onda tipo P3 característica de estos estudios.

Recientemente, Perrin y otros, en colaboración con el grupo de Bélgica, extendieron estos resultados electrofisiológicos en una serie de pacientes VS, MCS y síndrome de enclaustramiento (42).

Intención consciente

Las acciones son el resultado de lo que la mente realiza con el cuerpo, son lo que el sistema nervioso central realiza con los músculos. El comportamiento requiere siempre de algún movimiento del cuerpo, y requiere también una cantidad considerable de procesamiento cerebral (20).

Un movimiento es condición necesaria pero no suficiente para realizar una acción; si no me muevo, no realizo una acción. Movimientos imaginados o intentos de movimiento en personas paralizadas, no son acciones, son procesamientos cerebrales relacionados con acciones. Bajo esta premisa el grupo de Impaired Consciousness de Cambridge diseñó un experimento de imaginación mental en el que se le pide al paciente que "imagine que juega al tenis" durante 30 segundos e "imagine que camina alrededor de su casa". Dependiendo de lo imaginado, la fMRI puede mostrar activación de corteza premotora (tenis) o de corteza hipocámpal (navegación). Luego de testear el paradigma en algunos pacientes, una joven mujer que había sido clasificada en estado vegetativo mostró la misma actividad cerebral que las personas despiertas, mostrando así que en ausencia de reporte o comportamientos indicativos de actividad consciente, la actividad cerebral puede ser la herramienta para determinar conciencia.

Para fenómenos conscientes es necesaria una actividad cerebral distribuida según el modelo de espacio de trabajo neuronal (12), y varios experimentos indican que la percepción consciente está asociada con un rápido incremento en la actividad parieto-fronto-cingulada (11, 35). Estos resultados están apoyados por experi-

mentos de intención consciente que muestran aumento en el área motora suplementaria y en el surco intraparietal al comparar atención a la intención de movimiento y atención al movimiento (29), y conciencia de la intención de movimiento retrasada en pacientes con lesiones parietales (55). Desafortunadamente, la actividad encontrada en áreas frontoparietales en pacientes con trastornos de conciencia no está contemplada en la taxonomía de acceso al procesamiento consciente recientemente propuesta (13). Nuestra interpretación, nuevamente, es que puede existir un funcionamiento residual en redes frontales y parietales en estado vegetativo pero no hay suficiente amplificación y mantenimiento para generar procesos conscientes, y su respuesta motora consecuente. En el caso de niveles de conciencia, creemos que es aun temprano para poder definir una taxonomía de accesos y procesos en el límite de la conciencia pero que sin embargo el modelo de las capacidades en los distintos estados ya comienza a vislumbrarse (51, 33).

Conclusión

El nacimiento del estudio de los límites de los procesos conscientes desde las neurociencias se vio minado de escepticismo en la década pasada, pero fue aceptada, finalmente, como subdisciplina de las ciencias cognitivas (Francis Crick, Foreword, en (27)). La combinación de los estudios de los contenidos de la conciencia con la de los procesos cerebrales en distintos niveles de conciencia permitirá estudiar los procesos neurofisiológicos utilizando diferentes dinámicas de funcionamiento del cerebro, tanto la de procesos como la de cambios de estado. Creemos que en este artículo describimos distintas maneras de investigar esta fascinante área, contribuyendo así a crear un modelo de estudio de la conciencia en humanos con base en los procesos cerebrales ■

Referencias bibliográficas

1. Atienza M, Cantero JL, Domínguez-Marin E. Mismatch negativity (MMN): an objective measure of sensory memory and long-lasting memories during sleep. *Int J Psychophysiol* 2002; 46(3): 215-25.
2. Baars B and Gage N (editores). *Cognition, Brain and Consciousness: an introduction to cognitive neuroscience*. Elsevier/academic press, 2007.
3. Bekinschtein T, Leiguarda R, Armony J, Owen A, Carpintiero S, Niklison J, Olmos L, Sigman L, Manes F. Emotion processing in the minimally conscious state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(5): 788.
4. Boly M, et al. Auditory processing in severely brain injured patients: differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state. *Arch. Neurol* 2004; 61: 233-238.
5. Brett M, Johnsrude IS, Owen AM. The problem of functional localization in the human brain. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3(3): 243-9.
6. Cho SB, Baars BJ, Newman J. A Neural Global Workspace Model for Conscious Attention. *Neural Netw* 1997; 10(7): 1195-1206.
7. Crick F. *The astonishing hypothesis*. Scribners, 1994.
8. Crick F and Koch C. A framework for consciousness. *Nature Neuroscience* 2003, 6(2): 119-126.
9. Davis MH, Coleman MR, Absalom AR, Rodd JM, Johnsrude IS, Matta BF, et al. Dissociating speech perception and comprehension at reduced levels of awareness. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2007; 104(41): 16032-16037.
10. De Jong BM, et al. Regional cerebral blood flow changes related to affective speech presentation in persistent vegetative state. *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99(3): 213-6.
11. Dehaene S & Naccache L. Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. *Cognition* 2001; 79: 1-37.

12. Dehaene S, Changeux JP. Neural Mechanisms for Access to Consciousness En: Gazzaniga MS (editor). The cognitive neurosciences III. MIT Press, 2004.
13. Dehaene S, Changeux JP, Naccache L, Sackur J, Sergent C. Conscious, preconscious, and subliminal processing: a testable taxonomy. *Trends Cogn Sci* 2006; 10(5): 204-11.
14. Driver J, Vuilleumier P, Eimer M, and Rees G. Functional Magnetic Resonance Imaging and Evoked Potential Correlates of Conscious and Unconscious Vision in Parietal Extinction Patients. *NeuroImage* 2001; 14, S68-S75.
15. Fischer C, Morlet D, Bouchet P, Luaute J, Jourdan C, Salord F. Mismatch negativity and late auditory evoked potentials in comatose patients. *Clin Neurophysiol* 1999; 110(9): 1601-10.
16. Fischer C, Luaute J, Nemoz C, Morlet D, Kirkorian G, Mauguiere F. Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis. *Crit Care Med* 2006; 34(5): 1520-4.
17. Gazzaniga M. The cognitive neurosciences III. MIT Press, 2004.
18. 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: 349-353.
19. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, Resnick HE, Redline S, Baldwin CM, et al. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med* 2005; 165(8): 863-7.
20. Haggard P. The psychology of action. *Br J Psychol* 2001; 92(1): 113-128.
21. Heinke *et al.* Sequential effects of increasing propofol sedation on frontal and temporal cortices as indexed by auditory event-related potentials. *Anesthesiology* 2004; 100(3): 617-25.
22. Hobson JA. Sleep. New York, Scientific American Library, 1989.
23. Howards RS, Miller DH. The persistent vegetative state. Information on prognosis allows decisions to be made on management. *BMJ* 1995; 310: 341-342.
24. Jennett B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet* 1972; 1(7753): 734-7.
25. Jennett B. Thirty years of the vegetative state: clinical, ethical and legal problems. *Prog Brain Res* 2005; 150: 537-43.
26. Kane NM, Curry SH, Butler SR and Cummings BH. Electrophysiological indicator of awakening from coma. *Lancet* 1993; (8846)341: 688.
27. Koch C. The Quest for Consciousness: a Neurobiological Approach. Roberts & Co. Publishers, 2004.
28. Kotchoubey B, et al. Information processing in severe disorders of consciousness: vegetative state and minimally conscious state. *Clin Neurophysiol* 2005; 116(10): 2441-53.
29. Lau HC, Rogers RD, Haggard P, Passingham RE. Attention to intention. *Science* 2004; 303(5661): 1208-10.
30. Laureys S, Faymonville ME, Degueldre C, Fiore GD, Damas P, Lambermont B, et al. Auditory processing in the vegetative state. *Brain* 2000; 123 (Pt 8): 1589-601.
31. Laureys S, Faymonville ME, Peigneux P, Damas P, Lambermont B, Del Fiore G, et al. Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state. *Neuroimage* 2002; 17(2): 732-41.
32. Laureys S, et al. Cerebral processing in the minimally conscious state. *Neurology* 2004; 63(5): 916-8.
33. Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends Cogn Sci* 2005; 9(12): 556-9.
34. Logothetis NK. The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2002; 357(1424): 1003-37.
35. Lumer ED, Rees G. Covariation of activity in visual and prefrontal cortex associated with subjective visual perception. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(4): 1669-73.
36. Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR. A comparison of observational and objective measures to differentiate depth of sedation in children from birth to 18 years of age. *Anesth Analg* 2006; 102(2): 389-94.
37. Menon DK, Owen AM, et al. Cortical processing in persistent vegetative state. Wolfson Brain Imaging Centre Team. *Lancet* 1998; 352(9123): 200.
38. Menon DK, Owen AM, Pickard JD. Response to Schiff. *Trends Cogn Sci*. 1999; 3(2): 44-46.
39. Metzinger T, Gallese V. The emergence of a shared action ontology: building blocks for a theory. *Conscious Cogn* 2003; 12(4): 549-71.
40. Milligan KR, Lumsden J, Howard RC, Howe JP, Dundee JW. Use of auditory evoked responses as a measure of recovery from benzodiazepine sedation. *J R Soc Med* 1989; 82(10): 595-7.
41. Owen AM, Menon DK, Johnsrude IS, Bor D, Scott SK, Manly T, *et al.* Detecting residual cognitive function in persistent vegetative state. *Neurocase* 2002; 8(5): 394-403.
42. Perrin F, Schnakers C, Schabus M, Degueldre C, Goldman S, Bredart S, et al. Brain response to one's own name in vegetative state, minimally conscious state, and locked-in syndrome. *Arch Neurol* 2006; 63(4): 562-9.
43. Picton TW, Bentin S, Berg P, Donchin E, Hillyard SA, Johnson R Jr, et al. Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: recording standards and publication criteria. *Psychophysiology* 2000; 37(2): 127-52.
44. Plourde G, Belin P, Chartrand D, Fiset P, Backman SB, Xie G, et al. Cortical processing of complex auditory stimuli during alterations of consciousness with the general anesthetic propofol. *Anesthesiology* 2006; 104(3): 448-57.
45. Plum F and Posner JB (1972). *The diagnosis of stupor and coma*. 3rd ed. Philadelphia, FA Davis, 1980. p. 1-286.
46. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz L, et al. Neuroscience. 2nd ed. Sunderland (MA), Sinauer Associates, Inc., 2001.
47. Rees G, Lavie N. What can functional imaging reveal about the role of attention in visual awareness? *Neuropsychologia* 2001; 39: 1343-1353.
48. Scheller B, Schneider G, Dauser M, Kochs EF, Zwissler B. High-frequency components of auditory evoked potentials are detected in responsive but not in unconscious patients. *Anesthesiology* 2005; 103(5): 944-50.
49. Schiff ND, Plum F. Cortical function in the persistent vegetative state. *Trends Cogn Sci* 1999; 3(2): 43-44.
50. Schiff ND, Ribary U, Moreno DR, Beattie B, Kronberg E, Blasberg R, et al. Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain. *Brain* 2002; 125(Pt 6): 1210-34.
51. Schiff ND, et al. fMRI reveals large-scale network activation in minimally conscious patients. *Neurology* 2005; 64(3): 514-23.
52. Searle JR. Consciousness. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23: 557-78.
53. Sergent C, Baillet S, Dehaene S. Timing of the brain events underlying access to consciousness during the attentional blink. *Nat Neurosci* 2005; 8(10): 1391-400.
54. Sigman M, Dehaene S. Parsing a cognitive task: a characterization of the mind's bottleneck. *PLoS Biol.* 2005; 3(2): e37.
55. Sirigu A, Daprati E, Ciancia S, Giraux P, Nighoghossian N, Posada A, Haggard P. Altered awareness of voluntary action after damage to the parietal cortex. *Nat Neurosci* 2004; 7(1): 80-4. Epub 2003 Nov 30.
56. Vaughan HG. Jr. The relationship of brain activity to scalp recordings of event-related potentials. En: Donchin E, Lindsley DB (editors). Average evoked potentials. Methods, results and evaluations. (1969). p. 45-75.
57. Weiskrantz L. Roots of blindsight. *Prog Brain Res* 2004; 144: 229-41.
58. Willwerth J. What's up, doc? It's every surgery patient's nightmare: you're awake enough to feel the knife but not enough to scream. *Time* 1997;150(18): 96.
59. Zeman A. Consciousness. *Brain* 2001; 124(Pt 7): 1263-89.