

AVANCES EN LA EVALUACIÓN DEL ESTADO DE CONCIENCIA: PAPEL DE LA EVALUACIÓN A PIE DE CAMA Y LAS TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN EN EL PROCESO DIAGNÓSTICO

Davinia Fernández-Espejo
University of Birmingham

El estado vegetativo se define clínicamente por la falta de conciencia de uno mismo y el entorno, junto con el mantenimiento de funciones básicas como la respiratoria, cardíaca, o los ciclos de sueño y vigilia. Se trata de pacientes incapaces de reaccionar de un modo intencional a la estimulación externa y que no manifiestan ninguna capacidad comunicativa. Estudios recientes han demostrado que en torno al 40% de estos pacientes han sido incorrectamente diagnosticados y se encuentran, en realidad, conscientes. Sin embargo, en los últimos años se ha producido una revolución en las herramientas disponibles para evaluar a estos pacientes. El presente artículo tiene como objetivo discutir el papel de las escalas de evaluación clínica estandarizadas, así como técnicas avanzadas de neuroimagen, en la reducción del alarmante error diagnóstico. Se revisarán el alcance y las limitaciones de cada aproximación para identificar signos de conciencia externos o encubiertos, y se presentará evidencia a favor de una evaluación multimodal, combinando la información clínica, estructural y funcional para garantizar el diagnóstico correcto en cada caso individual.

Palabras clave: Alteraciones de conciencia, Evaluación clínica, Resonancia magnética.

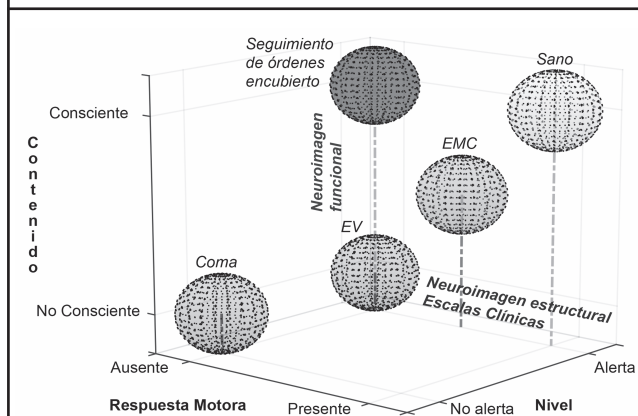
Patients in a vegetative state are considered to lack awareness of themselves or the environment, but preserve respiratory and cardiac functions, as well as sleep/wake cycles. These patients are incapable of producing intentional responses to external stimulation and do not demonstrate any communication skills. Recent studies have shown that around 40% of vegetative state patients have been misdiagnosed. However, in recent years there has been a revolution in the tools that are available for the assessment of these patients. The objective of this article is to discuss the diagnostic role of behavioural scales, as well as advanced neuroimaging techniques in reducing the misdiagnosis rate. We review the scope and limitations of these approaches for the identification of overt and covert signs of awareness, and we present evidence to support a multimodal assessment that combines information from behavioural, structural, and functional imaging tools to ensure an accurate diagnosis for each individual patient.

Key words: Disorders of consciousness, Clinical assessment, Magnetic resonance imaging.

Definir la conciencia y entender su naturaleza es uno de los grandes retos de la neurociencia contemporánea. A pesar de que la comunidad científica no posee una definición de conciencia universalmente aceptada, en el campo de la neurociencia clínica se maneja una definición operacional que puede ser utilizada en la exploración a pie de cama del paciente (Laureys, Perrin, & Bredart, 2007). En este contexto, la conciencia se considera un sistema complejo con dos dimensiones fundamentales: el nivel de conciencia, o estado de alerta (*wakefulness* en la literatura en inglés), y el contenido de la conciencia, o estado de conciencia *per sé* (*awareness*) (Plum & Posner, 1982). El primero se refiere a un estado en el que los ojos están abiertos y hay respuesta motora. El segundo abarca tanto la autoconciencia como la conciencia del entorno y se refiere a la capacidad de tener experiencias subjetivas de cualquier tipo. Cada una de estas dimensiones se relaciona con mecanismos y redes cerebrales muy diferentes. El nivel de conciencia depende del sistema reticular activador ascendente y sus conexiones corticales (Parvizi & Damasio, 2001), mientras que el contenido de la conciencia depende de complejas redes cortico-corticales y subcortico-corticales aún no completamente entendidas (Schiff, 2008). Debido a la relación jerárquica entre estos dos sistemas, se considera que un paciente ha de tener cierta preservación de las estructuras de la alerta para po-

der tener experiencias subjetivas (conciencia). Por el contrario, un paciente puede estar alerta y no por ello se ha de asumir que sea consciente de sí mismo o el entorno. Esta disociación es crucial para entender los estados de conciencia alterada en pacientes que han sufrido una lesión cerebral grave (ver Figura 1).

FIGURA 1
DIMENSIONES EN LA EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES DE LA CONCIENCIA, Y TÉCNICAS DE ELECCIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN CADA EJE



* Figura basada (con importantes modificaciones e incluyendo información adicional) en Monti, Coleman, & Owen, 2009

Correspondencia: Davinia Fernández-Espejo. Lecturer. School of Psychology. 3.43 Hills Building. University of Birmingham. B15 2TT. E-mail: D.Fernandez-Espejo@bham.ac.uk

Las causas más comunes de dichas lesiones son el traumatismo craneoencefálico (TCE) y la encefalopatía hipoxico-isquémica (EHI) (*The Multi-Society Task Force on PVS*, 1994). Los TCE que dan lugar alteraciones de conciencia graves suelen estar relacionados con accidentes de tráfico, aunque en menor porcentaje, también con caídas o agresiones. La EHI, por el contrario, ocurre tras una ausencia prolongada de oxígeno, en la mayoría de los casos tras parada cardio-respiratoria, aunque también tras ahogamiento, envenenamiento con monóxido de carbono, etc. (*The Multi-Society Task Force on PVS*, 1994). Gracias a los avances en la atención médica de urgencia, la universalización del uso de la ventilación asistida y la presencia de desfibriladores en lugares públicos, un gran número de pacientes sobreviven a ambos tipos de accidentes en la actualidad (Fernandez-Espejo & Owen, 2013). Sin embargo, debido a su extrema gravedad, muchos de ellos sostienen lesiones cerebrales graves y entran en una fase de **coma**.

El coma es un estado agudo (normalmente dura unos días o semanas) en el que el paciente no muestra signos de alerta ni conciencia: no presenta apertura ocular espontánea y no puede ser despertado con la aplicación de estimulación sensorial vigorosa (Plum & Posner, 1982). Una vez superada la fase de coma, parte de los pacientes recuperan la conciencia y evolucionan de modo favorable (aunque con secuelas cognitivas de diversa gravedad). Un porcentaje significativo de ellos, sin embargo, superan el coma (abren los ojos) pero no recuperan la conciencia y entran en lo que se conoce como **estado vegetativo (EV)**.

A diferencia del coma, el EV se define por la preservación de la alerta, manifestada por la presencia de ciclos de sueño y vigilia, en ausencia de conciencia (Jennett & Plum, 1972). Estos pacientes recuperan la función autonómica, la capacidad de regular la respiración y frecuencia cardíaca sin la ayuda de ventilación mecánica, pero no reaccionan de manera intencional a la estimulación, no responden a órdenes sencillas, ni presentan capacidad comunicativa alguna (*Royal College of Physicians*, 2003). Por ello se considera que no son conscientes de sí mismos o del entorno que les rodea. El EV se considera persistente cuando el paciente se mantiene sin cambios un mes tras el accidente, y permanente cuando no se registra mejoría tras 12 meses tras el TCE, o 3/6 meses (dependiendo de si se siguen criterios americanos o británicos respectivamente) en los casos de EHI (*Royal College of Physicians*, 2003; *The Multi-Society Task Force on PVS*, 1994). Una vez se alcanza el diagnóstico de EV permanente, se considera que este estado es irreversible y no hay posibilidad de recuperación.

Antes de alcanzar el criterio de permanente, algunos pacientes comienzan a mostrar signos fluctuantes, pero claros, de conciencia y progresan a lo que se conoce como **estado de mínima conciencia (EMC)** (Giacino et al., 2002). Esta categoría comprende a un grupo más heterogéneo de pacientes que en la parte inferior del espectro son capaces de seguir con la mirada un objeto en movimiento, y en la parte superior son capaces de seguir órdenes sencillas. En los casos en los que no existen patologías concomitantes que reduzcan la esperanza de vida, el paciente puede sobrevivir en un EV o EMC durante décadas. Algunos pacientes comienzan a ser capaces de utilizar de manera funcional objetos cotidianos, como por ejemplo una taza, o un peine, o manifiestan capacidad comunicativa funcional (es decir, son capaces

de responder de manera acertada a preguntas básicas de orientación situacional). Se considera en este caso que el paciente ha emergido del EMC (Giacino et al., 2002), y pasaría a recibir una exploración neuropsicológica completa para determinar el perfil de secuelas cognitivas y, en los casos en los que se considere apropiado, diseñar el programa de rehabilitación (Rosenbaum & Giacino, 2015; *Royal College of Physicians*, 2013).

En la actualidad no existen estadísticas oficiales sobre la incidencia o prevalencia de las alteraciones de conciencia en parte porque, a excepción del coma, estos cuadros clínicos no se encuentran recogidos en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10-ES, versión 2016¹). En 2005, se estimó que se dieron 46 nuevos casos de pacientes en EV por millón de habitantes en Estados Unidos; y 14 por millón de habitantes en el Reino Unido (Jennett, 2005). Sin embargo, estos datos están basados únicamente en casos traumáticos, ya que los casos no traumáticos tienen una etiología más variada y se derivan a distintos especialistas, lo cual dificulta su identificación. Aunque en España no contamos con cifras oficiales para el EV o EMC, en 2003 el *Institut de Neurorehabilitació Guttmann* estimó una incidencia anual de TCE con resultado de discapacidad severa de 20 casos por cada 100.000 habitantes/año (Alberdi Odriozola, Iriarte Ibarán, Mendía Gorostidi, Murgialdai, & Marco Garde, 2009). Respecto a la prevalencia, varios estudios en Austria, los Países Bajos y Francia han descrito recientemente la existencia de entre 0.2 y 6.1 pacientes en EV, y 1.5 pacientes en EMC por cada 100.000 habitantes (Lavrijsen, van den Bosch, Koopmans, & van Weel, 2005; Pisa, Biasutti, Drigo, & Barbone, 2014; Saout et al., 2010). Estas cifras son útiles como referencia, pero no pueden ser extrapoladas fácilmente a otros países, entre otras cosas porque existen diferencias importantes en las decisiones acerca de la terminación de la vida en la fase aguda, en casos como estos en los que el paciente presenta lesiones catastróficas. A pesar de que la incidencia y prevalencia son relativamente bajas, el impacto social, familiar y económico relacionado con el cuidado de estos pacientes es altísimo (Moretta et al., 2014), con lo que es necesario realizar una evaluación apropiada que permita identificar las funciones cognitivas que el paciente conserva o ha perdido, para poder garantizar una buena distribución de los recursos. En las líneas que siguen, se hará una revisión crítica de las opciones disponibles para el diagnóstico de pacientes con alteraciones de la conciencia en los ámbitos de la evaluación clínica, así como de la neuroimagen estructural y funcional. Se discutirán las aportaciones más relevantes de cada área, así como su alcance y limitaciones para identificar signos de conciencia tanto externos como encubiertos. Por último, se defenderá la necesidad de adoptar una evaluación multimodal de los pacientes con alteraciones de la conciencia para garantizar un diagnóstico correcto en cada caso individual.

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LAS ALTERACIONES DE CONCIENCIA

En la actualidad no existen biomarcadores objetivos o análisis de laboratorio para determinar si un paciente es o no consciente de sí mismo o su entorno. El diagnóstico diferencial del EV y el EMC, se basa exclusivamente en la exploración clínica del paciente, y la observación del repertorio de comportamientos que es capaz de mostrar; tanto de

¹ http://eciempms.mspci.es/ecieMaps/browser/index_10_mc.html

manera espontánea, como en respuesta a la estimulación externa proporcionada por el evaluador (*Royal College of Physicians*, 2003). La función principal del clínico es deducir si los comportamientos que muestra el paciente son reflejos o indican que es capaz de interactuar con su entorno de manera intencional. Determinar si un comportamiento es reflejo o voluntario es extremadamente complejo, y en muchos casos el proceso diagnóstico se complica aún más por la presencia de déficits motores o lingüísticos concomitantes que dificultan la evaluación (Majerus, Bruno, Schnakers, Giacino, & Laureys, 2009; Majerus, Gill-Thwaites, Andrews, & Laureys, 2005; Schnakers et al., 2015). En sendos estudios en centros de neurorehabilitación especializados en los Estados Unidos y el Reino Unido en los años 90, se encontró que, debido a estas dificultades, el 37% y el 43% (respectivamente) de pacientes que ingresaban con un diagnóstico de EV habían sido incorrectamente diagnosticados. Cuando estos pacientes fueron re-evaluados por personal cualificado con experiencia en el diagnóstico de alteraciones de conciencia, se identificaron signos de conciencia parcial, o en algunos casos incluso total (Andrews, Murphy, Munday, & Littlewood, 1996; Childs, Mercer, & Childs, 1993). Los autores apuntaron a la falta de familiaridad con los criterios diagnósticos, y la falta de evaluaciones estandarizadas como responsables principales de estos errores.

Tras estos trabajos, las comunidades científica y clínica coincidieron en recomendar que la exploración clásica a pie de cama no es suficiente para diagnosticar a estos pacientes, siendo necesario utilizar baterías estandarizadas e incorporar en el proceso a familiares y cuidadores (Bernat, 2006; Gill-Thwaites, 2006). En 2010, se creó el grupo *Brain Injury-Interdisciplinary Special Interest Group, Disorders of Consciousness Task Force*, durante el *American Congress of Rehabilitation Medicine*, con el objetivo de revisar la literatura científica y forma-

lizar una recomendación de escalas diagnósticas, en base a su validez de contenido, validez diagnóstica, fiabilidad y valor pronóstico (*American Congress of Rehabilitation Medicine, Brain Injury-Interdisciplinary Special Interest Group, Disorders of Consciousness Task Force* et al., 2010). Las principales conclusiones fueron que las únicas escalas adecuadas para diagnosticar pacientes con alteraciones de conciencia son las siguientes: *Coma Recovery Scale-Revised (CRS- R)* (Giacino, Kalmar, & Whyte, 2004), *Sensory Stimulation Assessment Measure (SSAM)* (Rader & Ellis, 1994), *Wessex Head Injury Matrix (WHIM)* (Shiel et al., 2000), *Western Neuro Sensory Stimulation Profile (WNSSP)* (Ansell & Keenan, 1989), *Sensory Modality Assessment Technique (SMART)* (Gill-Thwaites, 1997) y, aunque en este caso la recomiendan con reservas, la *Coma/Near-Coma Scale (CNC)* (Rappaport, 2005). Al mismo tiempo, se pronunciaron en contra del uso de otras escalas de uso extendido en la práctica neurológica como *The Full Outline of UnResponsiveness Score (FOUR)* (Wijdicks, Bamlet, Maramattom, Manno, & McClelland, 2005), *Comprehensive Levels of Consciousness Scale (CLOCS)* (Stanczak et al., 1984), *Innsbruck Coma Scale (INNS)* (Benzer et al., 1991), *Glasgow-Liege Coma Scale* (Born, 1988), *Swedish Reaction Level Scale-1985* (Johnstone et al., 1993), y *Loewenstein Communication Scale* (Borer-Alafi, Gil, Sazbon, & Korn, 2002), debido a su falta de validez de contenido, estandarización o fiabilidad (ver Tabla 1).

Entre las escalas recomendadas, las dos más completas, que contienen elementos específicos para el diagnóstico diferencial entre EV y EMC y, que han recibido mayor soporte en la literatura científica, son las escalas SMART y CRS-R. La escala SMART fue desarrollada por terapeutas ocupacionales en el *Royal Hospital for Neurodisability* de Londres, como una herramienta de evaluación, así como para la plani-

TABLA 1
RECOMENDACIONES DE LA DISORDERS OF CONSCIOUSNESS TASK FORCE SOBRE ESCALAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LAS ALTERACIONES DE CONCIENCIA (American Congress of Rehabilitation Medicine, Brain Injury-Interdisciplinary Special Interest Group, Disorders of Consciousness Task Force, 2010)

Escala	Nombre Completo	Referencia	Recomendación
CRS-R*	<i>Coma Recovery Scale-Revised</i>	Giacino, Kalmar & Whyte, 2004 (Version en castellano: Noé et al., 2012)	Sí
CNC	<i>Coma/Near-Coma Scale</i>	Rappaport, 2005	Con reservas
CLOCS	<i>Comprehensive Levels of Consciousness Scale</i>	Stanczak et al., 1984	No
INNS	<i>Glasgow-Liege Coma Scale</i>	Born, 1988	No
	<i>Innsbruck Coma Scale (INNS)</i>	Benzer et al., 1991	No
	<i>Loewenstein Communication Scale</i>	Borer-Alafi, Gil, Sazbon, & Korn, 2002	No
MATADOC	<i>Music Therapy Assessment Tool for Awareness in Disorders of Consciousness</i>	Magee, Siegert, Daveson, Lenton-Smith, & Taylor, 2013	No estudiada
SMART*	<i>Sensory Modality Assessment Technique</i>	Gill-Thwaites, 1997	Sí
SSAM	<i>Sensory Stimulation Assessment Measure</i>	Rader & Ellis, 1994	Sí
FOUR	<i>Swedish Reaction Level Scale-1985</i>	Johnstone et al., 1993	No
	<i>The Full Outline of UnResponsiveness Score</i>	(Wijdicks, Bamlet, Maramattom, Manno, & McClelland, 2005)	No
WHIM	<i>Wessex Head Injury Matrix</i>	Shiel et al., 2000	Sí
WNSSP	<i>Western Neuro Sensory Stimulation Profile</i>	Ansell & Keenan, 1989	Sí

* Escalas de mayor aceptación en la comunidad científica

ficación de un programa de rehabilitación y el seguimiento de sus efectos en el paciente (Gill-Thwaites & Munday, 2004). Contiene 29 sub-escalas que permiten una exploración completa de las cinco modalidades sensoriales, la función motora, la comunicación funcional y nivel de alerta. Las respuestas del paciente se clasifican jerárquicamente en base al nivel funcional que representan (ausencia de respuesta, respuesta refleja, respuesta de retirada, respuesta de localización, respuesta diferencial). Para acceder a esta escala es necesario recibir formación específica por parte del equipo desarrollador, lo cual, junto a su elevado coste, hace que en la práctica sea inaccesible para la mayor parte de clínicos e investigadores no residentes en el Reino Unido (*American Congress of Rehabilitation Medicine, Brain Injury-Interdisciplinary Special Interest Group, Disorders of Consciousness Task Force et al.*, 2010).

Con un énfasis similar en la rehabilitación, en este caso basada en la musicoterapia, el *Royal Hospital for Neurodisability* ha publicado recientemente la escala *Music Therapy Assessment Tool for Awareness in Disorders of Consciousness* (MATADOC) (Magee, Siegert, Daveson, Lenton-Smith, & Taylor, 2013). En el primer estudio de estandarización, esta escala mostró una validez interna satisfactoria y un diagnóstico consistente con el obtenido con las escalas SMART y CRS-R (Magee et al., 2013). Al no depender de estimulación lingüística, esta escala es especialmente útil en pacientes con afasia (Schnakers et al., 2015), o pacientes pediátricos (Magee, Ghetti, & Moyer, 2015). Sin embargo, sufre similares problemas de acceso que la escala SMART, con lo que su uso aún no está extendido.

La escala CRS-R evalúa específicamente todos los comportamientos descritos por el *Aspen Workgroup* para el diagnóstico diferencial del EV y EMC (Giacino et al., 2002), y cuenta con una excelente validez de contenido (*American Congress of Rehabilitation Medicine, Brain Injury-Interdisciplinary Special Interest Group, Disorders of Consciousness Task Force et al.*, 2010). Además, a diferencia de las dos escalas anteriores, es de acceso gratuito y no requiere formación reglada para su administración (Giacino et al., 2004). Esto la ha convertido en la escala de uso más extendido en la literatura científica especializada. Consiste en 25 ítems ordenados de manera jerárquica y distribuidos en 6 subescalas que evalúan procesamiento auditivo, visual, motor, oromotor, comunicación, y alerta. La puntuación en cada subescala se basa en la presencia o ausencia de comportamientos específicos en respuesta a la estimulación sensorial que el evaluador presenta de manera estandarizada. Puntuaciones bajas reflejan comportamientos reflejos, mientras que las puntuaciones más altas representan comportamientos mediados cognitivamente (Giacino et al., 2004). Esta escala ha sido recientemente adaptada al castellano por el equipo de Enrique Noé, del Servicio de neurorehabilitación y daño cerebral del Hospital NISA, en Valencia (Noé et al., 2012).

A pesar de la alta disponibilidad de estas escalas de evaluación (y en particular el fácil acceso a la CRS-R), la publicación de criterios diagnósticos diferenciales (Giacino et al., 2002), y la recomendación de realizar evaluaciones estandarizadas que aparece en las guías de práctica clínica para el manejo de pacientes con alteraciones de conciencia (*Royal College of Physicians*, 2003), un estudio reciente en el que se evaluó a 103 pacientes en Bélgica, encontró un porcentaje de error diagnóstico similar al descrito en los años 90 (Schnakers et al.,

2009). Los autores compararon el diagnóstico alcanzado por consenso clínico en el equipo médico con aquel obtenido tras evaluaciones repetidas por personal especializado usando la escala CRS-R. En el estudio se encontró que el 41% de los pacientes con diagnóstico clínico de EV se encontraban en realidad en EMC, el 10% de los pacientes con diagnóstico de EMC habían emergido de este estado y el 89% de los pacientes en los que el personal médico no había alcanzado un consenso diagnóstico, se encontraban en EMC.

EL PAPEL DE LA NEUROIMAGEN

Errores diagnósticos como los descritos en el apartado anterior pueden conllevar graves consecuencias. Por un lado, el EMC tiene un pronóstico más favorable que el EV (Giacino & Kalmar, 1997; Luaut et al., 2010), con lo que el error diagnóstico podría influir en los recursos que se ponen a disponibilidad del paciente para facilitar su recuperación. Así mismo, los pacientes en EMC retienen una capacidad de procesamiento cognitivo más elevada, y que alcanza áreas cerebrales más complejas, que los pacientes en EV (Boly et al., 2004; Laureys et al., 2000; 2002; Silva et al., 2010). Por ejemplo, varios estudios han sugerido que son capaces de sufrir dolor (Boly, Faymonville, et al., 2008a; Laureys et al., 2002), lo cual ha de tenerse en cuenta para la administración de procedimientos clínicos invasivos. Finalmente, en la actualidad y en la mayoría de las jurisdicciones de países occidentales, solo se inician procedimientos legales relativos a la retirada de soporte vital (en este caso nutrición e hidratación artificial) en los casos en los que el paciente tiene un diagnóstico de EV (Andrews, 2004; Fernandez-Espejo & Owen, 2013).

Con el objetivo de reducir el alarmante error diagnóstico, diversos grupos de investigación han comenzado a utilizar técnicas avanzadas de neuroimagen estructural para identificar biomarcadores objetivos que ofrezcan información complementaria a la evaluación clínica. Los fundamentos para esta línea de trabajo fueron establecidos en estudios neuropatológicos realizados en los años 90, antes de la explosión de la neuroimagen moderna. Tras analizar 178 casos publicados en la literatura científica hasta la fecha, Kinney y Samuel (1994) identificaron 3 patrones generales de daño cerebral: lesión axonal difusa en los casos traumáticos, destrucción del ribete cortical en los casos con etiología hipóxico-isquémica y lesiones talámicas, en ambas etiologías. Estos hallazgos fueron confirmados en una serie de estudios sucesivos (Adams, Graham, & Jennett, 2000; Adams, Jennett, McLellan, Murray, & Graham, 1999; Jennett, Adams, Murray, & Graham, 2001), que además describieron una mayor gravedad del daño axonal difuso y las lesiones traumáticas en pacientes en EV que en aquellos en EMC (Jennett et al., 2001).

Los primeros estudios morfométricos basados en imágenes de resonancia magnética (RM) confirmaron los hallazgos anteriores (Ammermann et al., 2007; Juengling, Kassubek, Huppertz, Krause, & Els, 2005; Kampfl, Franz, et al., 1998a; Kampfl, Schmutzhard, et al., 1998b). Sin embargo, no fue hasta 2011 que se publicó el primer estudio en el que se consiguió identificar biomarcadores diagnósticos *in vivo*, mediante el análisis de imágenes por tensor de difusión (Fernandez-Espejo et al., 2011). Esta modalidad de imagen permite caracterizar la microestructura del tejido cerebral por medio de la observación del movimiento de las moléculas de agua, y es especialmente sensible a la detección de cambios sutiles que no son observables con otras mo-

dalidades de RM convencionales (Bruno et al., 2011; Le Bihan et al., 2001). En primer lugar, este estudio confirmó diferencias en la gravedad del daño de la sustancia blanca y el tálamo entre pacientes en EV y EMC. No obstante, la verdadera importancia de este estudio reside en que, utilizando únicamente índices objetivos del daño en estas áreas, se consiguió diagnosticar correctamente al 95% de los pacientes analizados (Fernandez-Espejo et al., 2011).

El tálamo es una estructura de tremenda complejidad estructural y funcional, con conexiones distribuidas a través de múltiples áreas corticales (Morel, Magnin, & Jeanmonod, 1997). Varios trabajos han intentado determinar si existe especificidad regional en el daño talámico en pacientes con alteraciones de conciencia (Fernandez-Espejo, Junque, Bernabeu, et al., 2010a; Lutkenhoff et al., 2015; 2013; Maxwell, MacKinnon, Smith, McIntosh, & Graham, 2006; Maxwell et al., 2004; Schiff, 2008). Se ha demostrado que su atrofia afecta especialmente al cuerpo central (núcleo dorso-medial y lámina medular interna), y es más marcada en pacientes en EV que en aquellos en EMC (Fernandez-Espejo, Junque, Bernabeu, et al., 2010a; Maxwell et al., 2004; 2006), y en pacientes con TCE que aquellos con EHI (Lutkenhoff et al., 2015). En los casos traumáticos, también se ha relacionado el grado de atrofia aguda en los núcleos dorso-medial y antero-medial presente con el pronóstico a 6 meses (Lutkenhoff et al., 2013).

De manera similar al caso del tálamo, la distribución regional del daño en la sustancia blanca se perfiló en un estudio reciente de 52 pacientes de diversa gravedad (Fernandez-Espejo et al., 2012). Se encontró que afectaba de manera específica a los tractos que conectan las regiones corticales que forman parte de la *red neuronal por defecto* (corteza prefrontal medial, corteza cingulada posterior/precúneo, y lóbulos parietales inferiores), así como aquellos que conectan la corteza cingulada posterior/precúneo con el tálamo. Numerosos estudios han encontrado activación de esta red en periodos en los que nos encontramos en reposo, soñando despiertos, o dejando vagar el pensamiento (Buckner, Andrews-Hanna, & Schacter, 2008; Mason et al., 2007), y su integridad funcional se ha sugerido como pre-requisito para que exista experiencia consciente (Boly, Phillips, et al., 2008b; Laureys et al., 2007; Vanhaudenhuyse et al., 2010). En el estudio anterior (Fernandez-Espejo et al., 2012), la gravedad del daño en las conexiones entre los nodos posteriores y laterales de esta red, así como con el tálamo, correlacionó con la gravedad de la alteración de conciencia y el diagnóstico de los pacientes.

En conjunto, estos hallazgos abren el camino para la posible identificación de biomarcadores diagnósticos más específicos dentro de la sustancia blanca y el tálamo. Aunque hasta la fecha no ha habido intentos formales en esta dirección, es de esperar que esta mayor especificidad permita mejorar la precisión diagnóstica obtenida anteriormente (95%) (Fernandez-Espejo et al., 2011). El potencial para la aplicación clínica de estas técnicas es claro, dado que tal y como destaca el *Royal College of Physicians* en su guía más reciente (*Royal College of Physicians*, 2013), no requieren la participación del paciente y pueden realizarse fácilmente en centros no especializados y sin experiencia en investigación. De este modo, si son adoptados como parte de la evaluación clínica rutinaria, pueden ayudar a facilitar la identificación de pacientes en EMC en los casos en los que el diagnóstico no es claro, o cuando el paciente no puede ser evaluado por equipos de especialistas (Schnakers et al., 2009).

En paralelo, gracias a los avances en las técnicas de neuroimagen funcional se ha descubierto un nuevo grupo de pacientes conscientes cuya detección no es posible incluso con evaluaciones realizadas por equipos de expertos (Owen, 2013), o técnicas estructurales. Estos pacientes retienen capacidades cognitivas complejas pero son incapaces de mostrarlas con comportamientos externos y, por ello, son diagnosticados incorrectamente como EV (ver Figura 1). Su identificación solo es posible mediante el uso de técnicas como la resonancia magnética funcional (RMf) o la electroencefalografía (EEG), que permiten relacionar cambios en la activación cerebral tras la presentación de estímulos sensoriales con procesos cognitivos concretos, sin necesidad de que el paciente produzca respuestas externas verbales o motoras (Owen, Epstein, & Johnsrude, n.d.). Los primeros estudios de activación cerebral realizados en pacientes en EV o EMC se basaron en la presentación de estimulación pasiva, y demostraron que algunos de ellos conservan capacidades de procesamiento emocional, y son capaces de reaccionar por ejemplo ante su propio nombre (Di et al., 2007; Fischer, Luaute, & Morlet, 2010; Qin et al., 2010; 2008; Staffen, Kronbichler, Aichhorn, Mair, & Ladurner, 2006), voces familiares (Bekinschtein et al., 2004; de Jong, Willemsen, & Paans, 1997; Machado et al., 2007), caras familiares (Menon et al., 1998), o piezas musicales con contenido emocional personal (O'Kelly et al., 2013; Okumura et al., 2014; Varotto et al., 2012). Estudios sucesivos han encontrado también evidencia de procesamiento sensoriomotor (Moritz et al., 2001; Schiff et al., 2005), visual (Monti, Pickard, & Owen, 2013; Moritz et al., 2001; Zhu et al., 2009), y lingüístico (Bekinschtein et al., 2005; Fernandez-Espejo, Junque, Cruse, et al., 2010b; Fernandez-Espejo et al., 2008; Moritz et al., 2001; Owen et al., 2005; Schiff et al., 2005).

Varios autores han destacado la necesidad de realizar las tareas de estimulación pasiva de manera jerárquica, comenzando por estudiar los procesos cognitivos más simples y aumentando progresivamente su complejidad (Laureys, Owen, & Schiff, 2004; Owen & Coleman, 2008a). Siguiendo este razonamiento, Rodd y colaboradores desarrollaron un paradigma auditivo que avanza desde el procesamiento acústico básico de estímulos no lingüísticos, hasta el procesamiento semántico y la comprensión lingüística (Rodd, Davis, & Johnsrude, 2005). En 2009, Coleman y colaboradores utilizaron este paradigma en un grupo de 41 pacientes (22 EV, 19 EMC) (Coleman et al., 2009), revelando que 19 de ellos (7 EV, 12 EMC) demostraron evidencia de reconocimiento de los estímulos lingüísticos (comparado con otros sonidos) y 4 de ellos (2 EV, 2 EMC) evidencia de comprensión lingüística, a pesar de lo que se podría inferir por su diagnóstico. Es de destacar que los 7 pacientes en EV que mostraron respuestas lingüísticas en este paradigma progresaron a un EMC a los 6 meses, lo cual sugiere que la información obtenida en tareas de RMf puede tener valor pronóstico. De hecho, en una revisión de los 15 estudios de RMf y tomografía por emisión de positrones en pacientes en EV publicados hasta 2008, Di y colaboradores encontraron que la presencia de activación en áreas asociativas predice una evolución favorable con un 93% de especificidad y un 69% de sensibilidad (Di, Boly, Weng, Ledoux, & Laureys, 2008). En un estudio lingüístico similar al anterior pero realizado en España, también se encontró que el único paciente en EV que mostró respuestas lingüísticas en la RMf (Fernandez-Espejo et al., 2008) tuvo una progresión favorable y recuperó la conciencia un año tras la lesión inicial (Fernandez-Espejo, Junque, Cruse, et al., 2010b).

La ventaja principal de los paradigmas de RMf pasivos es que no requieren de la participación voluntaria del paciente, y por tanto pueden proporcionar información acerca de procesos cognitivos concretos, independientemente de su capacidad o intencionalidad de colaborar. Sin embargo, y a pesar de que se puedan encontrar funciones cognitivas contrarias al diagnóstico (e.j. comprensión lingüística), este tipo de paradigmas no nos permiten realizar inferencias acerca del estado de conciencia del paciente. La única excepción es el paradigma publicado recientemente por Naci y colaboradores (Naci, Cusack, Anello, & Owen, 2014), en el que se demostró que cuando varias personas ven una película (en este caso un fragmento de un cortometraje de Hitchcock), su actividad cerebral se sincroniza con la del resto de espectadores, y correlaciona con la demanda ejecutiva de la película. Se presentó el mismo fragmento a un paciente en EV y se demostró que su actividad cerebral correlacionaba altamente con la de los voluntarios sanos, lo cual fue interpretado como evidencia de que el paciente compartía la experiencia consciente del cortometraje con ellos.

Otros intentos para superar esta limitación se han basado en el uso que se hace en la práctica clínica del seguimiento de órdenes sencillas (ej. 'abre la boca', 'señala el techo', etc.) como prueba definitiva de conciencia (Giacino et al., 2004). Con esta idea en mente, se desarrollaron paradigmas de RMf *activos*, en los que se pide al paciente que, en lugar de responder a estas órdenes externamente, lo haga modulando voluntariamente su actividad neuronal (Fernandez-Espejo & Owen, 2013). Esta aproximación se basa en el hecho de que ciertas tareas de visualización mental se asocian con patrones de activación cerebral específicos. Así, la presencia de dichos patrones puede utilizarse para determinar que el paciente siguió las instrucciones y realizó la visualización cuando se le pedía (Owen & Coleman, 2008b). En concreto, el paradigma que ha demostrado mayor éxito para identificar seguimiento de órdenes en pacientes en EV se basa en la visualización motora y de navegación espacial. Se instruye al paciente a que imagine que mueve su mano para golpear una pelota de tenis repetidas veces cada vez que escucha la palabra 'tenis', o que se imagine que recorre las habitaciones de su casa e intente visualizar los objetos que se encontraría cada vez que escucha la palabra 'casa' (Boly et al., 2007). En voluntarios sanos, ambas tareas elicitan una activación cerebral muy similar a la que obtendríamos si el participante estuviera de hecho moviendo su mano (área motora suplementaria), o realizando una tarea de navegación espacial (corteza parahipocámpal, lóbulo parietal posterior, y corteza premotora lateral) (Boly et al., 2007).

En 2006, Owen y colaboradores utilizaron esta tarea con una paciente en EV y encontraron que su actividad cerebral era indistinguible de la obtenida en voluntarios sanos, lo cual demostraba que la paciente era capaz de entender las instrucciones y seguir las y, por tanto, no se encontraba realmente en EV (Owen et al., 2006). Diversos estudios posteriores han empleado con éxito este paradigma para identificar seguimiento de órdenes en pacientes no responsivos (Fernandez-Espejo & Owen, 2013; Gibson et al., 2014; Monti et al., 2010). Por ejemplo, Monti y colaboradores estudiaron un grupo de 23 pacientes en EV y encontraron evidencia de seguimiento de órdenes en el 17% de ellos (Monti et al., 2010). Lo que es aún más importante, uno de estos pacientes consiguió utilizar la activación en estas dos tareas (visualización motora y espacial) para comunicarse con los investigadores; esto

es, utilizó un tipo de visualización para responder 'sí' y el otro tipo para responder 'no', y contestó correctamente a 5 preguntas autobiográficas (e.j. "¿Tu padre se llama Alexander?") (Monti et al., 2010). Recientemente, esta técnica permitió a otro paciente, en EV desde hacía 12 años, responder preguntas con implicaciones importantes para su calidad de vida (e.j. si sufriría algún tipo de dolor) (Fernandez-Espejo & Owen, 2013). Este paciente también demostró que sabía el nombre de la persona que había sido su cuidadora principal desde el accidente, y a la cual no conocía con anterioridad, demostrando que era capaz de crear memorias de hechos ocurridos mientras se encontraba diagnosticado como EV. Aunque hasta la fecha este paradigma solo está disponible en centros de investigación especializados (*Royal College of Physicians*, 2013), se ha demostrado que puede ser realizado con éxito en un escáner de RM clínico (Fernandez-Espejo, Norton, & Owen, 2014).

Otras tareas activas que se han aplicado para evaluar seguimiento de órdenes en pacientes en EV y EMC con RMf incluyen la visualización motora de actividades como la natación (Bardin et al., 2011; Forgas et al., 2014), la preparación motora (Bekinschtein, Manes, Villarreal, Owen, & Della-Maggiore, 2011), o la atención dirigida a estímulos concretos presentados de manera auditiva (Monti et al., 2015; Naci & Owen, 2013; Naci, Cusack, Jia, & Owen, 2013), o visual (Hampshire et al., 2013; Monti et al., 2013). Hasta la fecha, la única de estas tareas que se ha utilizado con éxito para comunicarse con pacientes en EV o EMC, se basa en la atención selectiva a las palabras 'sí' o 'no' (dependiendo de la respuesta) presentadas de manera auditiva (Naci & Owen, 2013).

A pesar del gran éxito de la RMf en este campo, se trata de una técnica costosa, no disponible en muchos hospitales, y que no se puede realizar en pacientes que presenten por ejemplo una excesiva agitación, tengan determinados implantes metálicos, o sean incapaces de tumbarse en decúbito supino en una superficie plana. Por ello, varios grupos de investigación han desarrollado paradigmas activos similares a los anteriores, pero basados en la EEG (Coyle, Stow, McCreadie, McElligott, & Carroll, 2015; Cruse et al., 2011; Cruse, Chennu, Chateille, et al., 2012a; Cruse, Chennu, Fernandez-Espejo, et al., 2012b; Gibson et al., 2014; Horki et al., 2014; Lulé et al., 2013; Pan et al., 2014; Schnakers et al., 2008). Por ejemplo, Cruse y colaboradores, consiguieron identificar respuestas en dos tareas de visualización motora (imaginar que cerramos la mano y la volvemos a abrir, e imaginar que movemos los dedos de los pies) en el 19% de 16 pacientes en EV (Cruse et al., 2011). Esta técnica es portátil, con lo que no es necesario trasladar al paciente, se puede realizar con el paciente tumbado o sentado, y tiene un coste mucho menor. Sin embargo, hasta la fecha, ningún paciente en EV o EMC ha conseguido utilizar EEG para comunicarse.

CONCLUSIONES

De los estudios discutidos aquí se pueden extraer 3 conclusiones principales:

En primer lugar, la evaluación clínica para el diagnóstico de pacientes con alteraciones de conciencia ha de incluir la administración repetida de escalas estandarizadas por parte de personal especializado, para garantizar la identificación de signos sutiles de conciencia que el paciente es capaz de mostrar.

En segundo lugar, las técnicas de RM estructural han demostrado un gran potencial para asistir en el proceso diagnóstico, mediante la identificación objetiva de marcadores que permiten diferenciar entre pacientes en EV y EMC. Su aportación es de vital importancia en los casos en los que la evaluación clínica no proporciona un diagnóstico claro, o en aquellos en los que no existe un equipo de expertos disponible para evaluar al paciente.

Por último, las técnicas de neuroimagen funcional (RMf y EEG) son necesarias para identificar funciones cognitivas *encubiertas*, que algunos pacientes no son capaces de mostrar externamente. Estas funciones pueden abarcar desde el procesamiento básico de estímulos sensoriales, hasta la comprensión lingüística, funciones ejecutivas, o incluso la capacidad de seguir órdenes sencillas en algunos casos. De hecho, se estima que, como mínimo, el 17-19% de pacientes en EV son capaces de seguir órdenes en pruebas de RMf o EEG, y por tanto han sido diagnosticados incorrectamente.

Alcanzar un diagnóstico correcto e identificar adecuadamente las capacidades cognitivas del paciente tiene profundas implicaciones clínicas, pero también éticas, y morales (Weijer et al., 2014). De ello, y dado que hasta la fecha estas pruebas solo están disponibles en el marco de estudios de investigación, se deriva la necesidad de compartir los hallazgos encontrados en estos estudios con el personal médico responsable del paciente y los familiares. Con este objetivo, y en colaboración con profesionales de la bioética, varios investigadores en este área hemos desarrollado recientemente un marco ético para la divulgación de la información obtenida en nuestros estudios (Graham et al., 2014).

Por otro lado, la evidencia científica acumulada hasta la fecha, y discutida en este artículo, aboga por la necesidad urgente de re-evaluar las categorías diagnósticas existentes, para incluir este nuevo grupo de pacientes que, aún conscientes, son completamente no responsivos externamente (Fernandez-Espejo & Owen, 2013). Así mismo, se apunta a la necesidad de incorporar en la evaluación rutinaria de pacientes con alteraciones de conciencia pruebas de neuroimagen estructural y funcional como las aquí revisadas. Para que esto sea posible, se ha de avanzar primero en la adaptación de las tareas y los protocolos de adquisición para hacerlos compatibles con el equipamiento del que normalmente disponen los centros clínicos no especializados (ej. equipos de resonancia magnética de menor potencia, equipamiento limitado para la presentación de estimulación al paciente, etc.). Esto facilitará el acceso a un mayor número de pacientes y la realización de estudios futuros de validación y estandarización de las pruebas de neuroimagen en muestras amplias, con el objetivo de que puedan ser incluidas en las guías de práctica clínica para el manejo de pacientes con alteraciones de conciencia.

REFERENCIAS

- Adams, J. H., Graham, D. I., & Jennett, B. (2000). The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain*, *123* (Pt 7), 1327-1338.
- Adams, J. H., Jennett, B., McLellan, D. R., Murray, L. S., & Graham, D. I. (1999). The neuropathology of the vegetative state after head injury. *Journal of Clinical Pathology*, *52*(December 2006), 804-806.
- Alberdi Odriozola, F., Iriarte Ibarán, M., Mendía Gorostidi, A., Murgialdai, A., & Marco Garde, P. (2009). Pronóstico de las secuelas tras la lesión cerebral. *Medicina Intensiva*, *4*.
- American Congress of Rehabilitation Medicine, Brain Injury-Interdisciplinary Special Interest Group, Disorders of Consciousness Task Force, Seel, R. T., Sherer, M., Whyte, J., Katz, D. I., Giacino, J. T., et al. (2010). Assessment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations for clinical practice and research. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *91*(12), 1795-1813. doi:10.1016/j.apmr.2010.07.218
- Ammermann, H., Kassubek, J., Lotze, M., Gut, E., Kaps, M., Schmidt, J., et al. (2007). MRI brain lesion patterns in patients in anoxia-induced vegetative state. *Journal of the Neurological Sciences*, *260*(1-2), 65-70.
- Andrews, K. (2004). Medical decision making in the vegetative state: withdrawal of nutrition and hydration. *NeuroRehabilitation*, *19*(4), 299-304.
- Andrews, K., Murphy, L., Munday, R., & Littlewood, C. (1996). Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *313*(7048), 13-16.
- Ansell, B. J., & Keenan, J. E. (1989). The Western Neuro Sensory Stimulation Profile: a tool for assessing slow-to-recover head-injured patients. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *70*(2), 104-108.
- Bardin, J. C., Fins, J. J., Katz, D. I., Hersh, J., Heier, L. A., Tabelow, K., et al. (2011). Dissociations between behavioural and functional magnetic resonance imaging-based evaluations of cognitive function after brain injury. *Brain*, *134*(Pt 3), 769-782. doi:10.1093/brain/awr005
- Bekinschtein, T. A., Manes, F. F., Villarreal, M., Owen, A. M., & Della-Maggiore, V. (2011). Functional imaging reveals movement preparatory activity in the vegetative state. *Frontiers in Human Neuroscience*, *5*, 5. doi:10.3389/fnhum.2011.00005
- Bekinschtein, T., Leiguarda, R., Armony, J., Owen, A., Carpentier, S., Niklison, J., et al. (2004). Emotion processing in the minimally conscious state. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *75*(5), 788.
- Bekinschtein, T., Tiberti, C., Niklison, J., Tamashiro, M., Ron, M., Carpentier, S., et al. (2005). Assessing level of consciousness and cognitive changes from vegetative state to full recovery. *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*(3-4), 307-322.
- Benzer, A., Mitterschiffthaler, G., Marosi, M., Luef, G., Pühringer, F., La Renotiere, De, K., et al. (1991). Prediction of non-survival after trauma: Innsbruck Coma Scale. *The Lancet*, *338*(8773), 977-978.
- Bernat, J. L. (2006). Chronic disorders of consciousness. *Lancet*, *367*(9517), 1181-1192.
- Boly, M., Coleman, M. R., Davis, M. H., Hampshire, A., Bor, D., Mooenen, G., et al. (2007). When thoughts become action: an fMRI paradigm to study volitional brain activity in non-communicative brain injured patients. *NeuroImage*, *36*(3), 979-992. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.02.047
- Boly, M., Faymonville, M.-E., Peigneux, P., Lambermont, B., Damas, P., Del Fiore, G., et al. (2004). Auditory processing in severely brain injured patients: differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state. *Archives of Neurology*, *61*(2), 233-238.
- Boly, M., Faymonville, M.-E., Schnakers, C., Peigneux, P., Lambermont, B., Phillips, C., et al. (2008a). Perception of pain in the minimally

- conscious state with PET activation: an observational study. *The Lancet Neurology*, 7(11), 1013–1020.
- Boly, M., Phillips, C., Tshibanda, L., Vanhaudenhuyse, A., Schabus, M., Dang-Vu, T. T., et al. (2008b). 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. doi:10.1196/annals.1417.015
- Borer-Alafi, N., Gil, M., Sazbon, L., & Korn, C. (2002). Loewenstein communication scale for the minimally responsive patient. *Brain Injury: [BI]*, 16(7), 593–609. doi:10.1080/02699050110119484
- Born, J. D. (1988). The Glasgow-Liège Scale. Prognostic value and evolution of motor response and brain stem reflexes after severe head injury. *Acta Neurochirurgica*, 91(1-2), 1–11.
- Bruno, M. A., Fernández-Espejo, D., Lehenbre, R., Tshibanda, L., Vanhaudenhuyse, A., Gosseries, O., et al. (2011). Multimodal neuroimaging in patients with disorders of consciousness showing “functional hemispherectomy”. *Progress in Brain Research*, 193, 323–333. doi:10.1016/B978-0-444-53839-0.00021-1
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain’s default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124(1), 1–38. doi:10.1196/annals.1440.011
- Childs, N. L., Mercer, W. N., & Childs, H. W. (1993). Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state. *Neurology*, 43(8), 1465–1467.
- Coleman, M. R., Davis, M. H., Rodd, J. M., Robson, T., Ali, A., Owen, A. M., & Pickard, J. D. (2009). Towards the routine use of brain imaging to aid the clinical diagnosis of disorders of consciousness. *Brain*, 132(Pt 9), 2541–2552. doi:10.1093/brain/awp183
- Coyle, D., Stow, J., McCreddie, K., McElligott, J., & Carroll, Á. (2015). Sensorimotor modulation assessment and brain-computer interface training in disorders of consciousness. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 96(3 Suppl), S62–70. doi:10.1016/j.apmr.2014.08.024
- Cruse, D., Chennu, S., Chatelle, C., Bekinschtein, T. A., Fernández-Espejo, D., Pickard, J. D., et al. (2011). Bedside detection of awareness in the vegetative state: a cohort study. *Lancet*, 378(9809), 2088–2094. doi:10.1016/S0140-6736(11)61224-5
- Cruse, D., Chennu, S., Chatelle, C., Fernández-Espejo, D., Bekinschtein, T. A., Pickard, J. D., et al. (2012a). Relationship between etiology and covert cognition in the minimally conscious state. *Neurology*, 78(11), 816–822. doi:10.1212/WNL.0b013e318249f764
- Cruse, D., Chennu, S., Fernández-Espejo, D., Payne, W. L., Young, G. B., & Owen, A. M. (2012b). Detecting awareness in the vegetative state: electroencephalographic evidence for attempted movements to command. *PLoS One*, 7(11), e49933. doi:10.1371/journal.pone.0049933
- de Jong, B. M., Willemsen, A. T., & Paans, A. M. (1997). Regional cerebral blood flow changes related to affective speech presentation in persistent vegetative state. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 99(3), 213–216.
- Di, H. B., Yu, S. M., Weng, X. C., Laureys, S., Yu, D., Li, J. Q., et al. (2007). Cerebral response to patient’s own name in the vegetative and minimally conscious states. *Neurology*, 68(12), 895–899.
- Di, H., Boly, M., Weng, X., Ledoux, D., & Laureys, S. (2008). Neuroimaging activation studies in the vegetative state: predictors of recovery? *Clinical Medicine (London, England)*, 8(5), 502–507.
- Fernandez-Espejo, D., & Owen, A. M. (2013). Detecting awareness after severe brain injury. *Nature Reviews Neuroscience*. doi:10.1038/nrn3608
- Fernandez-Espejo, D., Bekinschtein, T., Monti, M. M., Pickard, J. D., Junque, C., Coleman, M. R., & Owen, A. M. (2011). Diffusion weighted imaging distinguishes the vegetative state from the minimally conscious state. *NeuroImage*, 54(1), 103–112. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.08.035
- Fernandez-Espejo, D., Junque, C., Bernabeu, M., Roig-Rovira, T., Vendrell, P., & Mercader, J. M. (2010a). Reductions of thalamic volume and regional shape changes in the vegetative and the minimally conscious states. *Journal of Neurotrauma*, 27(7), 1187–1193. doi:10.1089/neu.2010.1297
- Fernandez-Espejo, D., Junque, C., Cruse, D., Bernabeu, M., Roig-Rovira, T., Fábregas, N., et al. (2010b). Combination of diffusion tensor and functional magnetic resonance imaging during recovery from the vegetative state. *BMC Neurology*, 10, 77. doi:10.1186/1471-2377-10-77
- Fernandez-Espejo, D., Junque, C., Vendrell, P., Bernabeu, M., Roig, T., Bargallo, N., & Mercader, J. M. (2008). Cerebral response to speech in vegetative and minimally conscious states after traumatic brain injury. *Brain Injury: [BI]*, 22(11), 882–890. doi:10.1080/02699050802403573
- Fernandez-Espejo, D., Norton, L., & Owen, A. M. (2014). The clinical utility of fMRI for identifying covert awareness in the vegetative state: a comparison of sensitivity between 3T and 1.5T. *PLoS One*, 9(4), e95082. doi:10.1371/journal.pone.0095082
- Fernandez-Espejo, D., Soddu, A., Cruse, D., Palacios, E. M., Junque, C., Vanhaudenhuyse, A., et al. (2012). A role for the default mode network in the bases of disorders of consciousness. *Annals of Neurology*, 72(3), 335–343. doi:10.1002/ana.23635
- Fischer, C., Luaute, J., & Morlet, D. (2010). Event-related potentials (MMN and novelty P3) in permanent vegetative or minimally conscious states. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 121(7), 1032–1042.
- Forgacs, P. B., Conte, M. M., Fridman, E. A., Voss, H. U., Victor, J. D., & Schiff, N. D. (2014). Preservation of electroencephalographic organization in patients with impaired consciousness and imaging-based evidence of command-following. *Annals of Neurology*, 76(6), 869–879. doi:10.1002/ana.24283
- Giaco, J. T., & Kalmar, K. (1997). The vegetative and minimally conscious states: a comparison of clinical features and functional outcome. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 12(4), 36–51.
- Giaco, J. T., Ashwal, S., Childs, N., Cranford, R., Jennett, B., Katz, D. I., et al. (2002). The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology*, 58(3), 349–353.
- Giaco, J. T., Kalmar, K., & Whyte, J. (2004). The JFK Coma Recovery Scale-Revised: Measurement characteristics and diagnostic utility. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 85(12), 2020–2029.
- Gibson, R. M., Fernandez-Espejo, D., Gonzalez-Lara, L. E., Kwan, B. Y., Lee, D. H., Owen, A. M., & Cruse, D. (2014). Multiple tasks and

- neuroimaging modalities increase the likelihood of detecting covert awareness in patients with disorders of consciousness. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 950. doi:10.3389/fnhum.2014.00950
- Gill-Thwaites, H. (1997). The Sensory Modality Assessment Rehabilitation Technique - A tool for assessment and treatment of patients with severe brain injury in a vegetative state. *Brain Injury*, 11(10), 723-734. Retrieved from <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=9354248&retmode=ref&cmd=prlinks>
- Gill-Thwaites, H. (2006). Lotteries, loopholes and luck: Misdiagnosis in the vegetative state patient. *Brain Injury : [BI]*, 20(13-14), 1321-1328. Retrieved from <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/02699050601081802>
- Gill-Thwaites, H., & Munday, R. (2004). The Sensory Modality Assessment and Rehabilitation Technique (SMART): a valid and reliable assessment for vegetative state and minimally conscious state patients. *Brain Injury : [BI]*, 18(12), 1255-1269.
- Graham, M., Weijer, C., Peterson, A., Naci, L., Cruse, D., Fernandez-Espejo, D., et al. (2014). Acknowledging awareness: informing families of individual research results for patients in the vegetative state. *Journal of Medical Ethics*. doi:10.1136/medethics-2014-102078
- Hampshire, A., Parkin, B., Cusack, R., Fernández-Espejo, D., Allanson, J., Kamauc, E., et al. (2013). Assessing residual reasoning ability in overtly non-communicative patients using fMRI. *NeuroImage: Clinical*, 2, 174-183.
- Horki, P., Bauernfeind, G., Klobassa, D. S., Pokorny, C., Pichler, G., Schippinger, W., & Müller-Putz, G. R. (2014). Detection of mental imagery and attempted movements in patients with disorders of consciousness using EEG. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 1009. doi:10.3389/fnhum.2014.01009
- Jennett, B. (2005). Thirty years of the vegetative state: clinical, ethical and legal problems. *Progress in Brain Research*, 150, 537-543.
- Jennett, B., & Plum, F. (1972). Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *The Lancet*, 1(7753), 734-737.
- Jennett, B., Adams, J. H., Murray, L. S., & Graham, D. I. (2001). Neuropathology in vegetative and severely disabled patients after head injury. *Neurology*, 56(4), 486-490.
- Johnstone, A. J., Lohln, J. C., Miller, J. D., McIntosh, C. A., Gregori, A., Brown, R., et al. (1993). A comparison of the Glasgow Coma Scale and the Swedish Reaction Level Scale. *Brain Injury : [BI]*, 7(6), 501-506.
- Juengling, F. D., Kassubek, J., Huppertz, H.-J., Krause, T., & Els, T. (2005). Separating functional and structural damage in persistent vegetative state using combined voxel-based analysis of 3-D MRI and FDG-PET. *Journal of the Neurological Sciences*, 228(2), 179-184.
- Kampfl, A., Franz, G., Aichner, F., Pfausler, B., Haring, H. P., Felber, S., et al. (1998a). The persistent vegetative state after closed head injury: clinical and magnetic resonance imaging findings in 42 patients. *Journal of Neurosurgery*, 88(5), 809-816.
- Kampfl, A., Schmutzhard, E., Franz, G., Pfausler, B., Haring, H. P., Ulmer, H., et al. (1998b). Prediction of recovery from post-traumatic vegetative state with cerebral magnetic-resonance imaging. *Lancet*, 351(9118), 1763-1767.
- Kinney, H. C., & Samuels, M. A. (1994). Neuropathology of the persistent vegetative state. A review. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 53(6), 548-558. Retrieved from http://journals.lww.com/jneuropath/Abstract/1994/11000/Neuropathology_of_the_Persistent_Vegetative_State_2.aspx
- Laureys, S., Faymonville, M. E., Degueldre, C., Fiore, G. D., Damas, P., Lambermont, B., et al. (2000). Auditory processing in the vegetative state. *Brain : a Journal of Neurology*, 123 (Pt 8), 1589-1601.
- Laureys, S., Faymonville, M. E., Peigneux, P., Damas, P., Lambermont, B., Del Fiore, G., et al. (2002). Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state. *NeuroImage*, 17(2), 732-741.
- Laureys, S., Owen, A. M., & Schiff, N. D. (2004). Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *The Lancet Neurology*, 3(9), 537-546.
- Laureys, S., Perrin, F., & Bredart, S. (2007). Self-consciousness in non-communicative patients. *Consciousness and Cognition*, 16(3), 722-41- discussion 742-5. Retrieved from https://www2.bc.edu/~slotnics/articles/ps571_C_Laureys2007.pdf
- Lavrijsen, J. C. M., van den Bosch, J. S. G., Koopmans, R. T. C. M., & van Weel, C. (2005). Prevalence and characteristics of patients in a vegetative state in Dutch nursing homes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(10), 1420-1424.
- Le Bihan, D., Mangin, J. F., Poupon, C., Clark, C. A., Pappata, S., Molko, N., & Chabriat, H. (2001). Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI*, 13(4), 534-546.
- Luat e, J., Maucourt-Boulch, D., Tell, L., Quelard, F., Sarraf, T., Iwaz, J., et al. (2010). Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology*, 75(3), 246-252.
- Lulé, D., Noirhomme, Q., Kleih, S. C., Chatelle, C., Halder, S., Demertzi, A., et al. (2013). Probing command following in patients with disorders of consciousness using a brain-computer interface. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 124(1), 101-106. doi:10.1016/j.clinph.2012.04.030
- Lutkenhoff, E. S., Chiang, J., Tshibanda, L., Kamau, E., Kirsch, M., Pickard, J. D., et al. (2015). Thalamic and extrathalamic mechanisms of (un)consciousness after severe brain injury. *Annals of Neurology*. doi:10.1002/ana.24423
- Lutkenhoff, E. S., McArthur, D. L., Hua, X., Thompson, P. M., Vespa, P. M., & Monti, M. M. (2013). Thalamic atrophy in antero-medial and dorsal nuclei correlates with six-month outcome after severe brain injury. *NeuroImage: Clinical*, 3, 396-404. doi:10.1016/j.nicl.2013.09.010
- Machado, C., Korein, J., Aubert, E., Bosch, J., Alvarez, M. A., Rodríguez, R., et al. (2007). Recognizing a mother's voice in the persistent vegetative state. *Clinical Neurophysiology*, 38(3), 124-126.
- Magee, W. L., Ghetti, C. M., & Moyer, A. (2015). Feasibility of the music therapy assessment tool for awareness in disorders of consciousness (MATADOC) for use with pediatric populations. *Frontiers in Psychology*, 6, 698. doi:10.3389/fpsyg.2015.00698
- Magee, W. L., Siegert, R. J., Daveson, B. A., Lenton-Smith, G., & Taylor, S. M. (2013). Music Therapy Assessment Tool for Awareness in Disorders of Consciousness (MATADOC): Standardisation of the

- principal subscale to assess awareness in patients with disorders of consciousness. *Neuropsychological Rehabilitation*. doi:10.1080/09602011.2013.844174
- Majerus, S., Bruno, M.-A. E. L., Schnakers, C., Giacino, J. T., & Laureys, S. (2009). The problem of aphasia in the assessment of consciousness in brain-damaged patients. *Progress in Brain Research*, *177*, 49–61.
- Majerus, S., Gill-Thwaites, H., Andrews, K., & Laureys, S. (2005). Behavioral evaluation of consciousness in severe brain damage. *Progress in Brain Research*, *150*, 397–413.
- Mason, M. F., Norton, M. I., Van Horn, J. D., Wegner, D. M., Grafton, S. T., & Macrae, C. N. (2007). Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science*, *315*(5810), 393–395. doi:10.1126/science.1131295
- Maxwell, W. L., MacKinnon, M. A., Smith, D. H., McIntosh, T. K., & Graham, D. I. (2006). Thalamic nuclei after human blunt head injury. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *65*(5), 478–488.
- Maxwell, W. L., Pennington, K., MacKinnon, M. A., Smith, D. H., McIntosh, T. K., Wilson, J. T. L., & Graham, D. I. (2004). Differential responses in three thalamic nuclei in moderately disabled, severely disabled and vegetative patients after blunt head injury. *Brain*, *127*(Pt 11), 2470–2478. doi:10.1093/brain/awh294
- Menon, D. K., Owen, A. M., Williams, E. J., Minhas, P. S., Allen, C. M., Boniface, S. J., & Pickard, J. D. (1998). Cortical processing in persistent vegetative state. Wolfson Brain Imaging Centre Team. *Lancet*, *352*(9123), 200.
- Monti, M. M., Coleman, M. R., & Owen, A. M. (2009). Neuroimaging and the vegetative state: resolving the behavioral assessment dilemma? *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1157*, 81–89.
- Monti, M. M., Pickard, J. D., & Owen, A. M. (2013). Visual cognition in disorders of consciousness: from V1 to top-down attention. *Human Brain Mapping*, *34*(6), 1245–1253. doi:10.1002/hbm.21507
- Monti, M. M., Rosenberg, M., Finoina, P., Kamau, E., Pickard, J. D., & Owen, A. M. (2015). Thalamo-frontal connectivity mediates top-down cognitive functions in disorders of consciousness. *Neurology*, *84*(2), 167–173. doi:10.1212/WNL.0000000000001123
- Monti, M. M., Vanhau den huysse, A., Coleman, M. R., Boly, M., Pickard, J. D., Tshibanda, L., et al. (2010). Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *New England Journal of Medicine*, *362*(7), 579–589.
- Morel, A., Magnin, M., & Jeanmonod, D. (1997). Multiarchitectonic and stereotactic atlas of the human thalamus. *The Journal of Comparative Neurology*, *387*(4), 588–630.
- Moretta, P., Estraneo, A., De Lucia, L., Cardinale, V., Loreto, V., & Trojano, L. (2014). A study of the psychological distress in family caregivers of patients with prolonged disorders of consciousness during in-hospital rehabilitation. *Clinical Rehabilitation*, *28*(7), 717–725. doi:10.1177/0269215514521826
- Moritz, C. H., Rowley, H. A., Houghton, V. M., Swartz, K. R., Jones, J., & Badie, B. (2001). Functional MR imaging assessment of a non-responsive brain injured patient. *Magnetic Resonance Imaging*, *19*(8), 1129–1132.
- Naci, L., & Owen, A. M. (2013). Making every word count for non-responsive patients. *JAMA Neurology*, *70*(10), 1235–1241. doi:10.1001/jamaneurol.2013.3686
- Naci, L., Cusack, R., Anello, M., & Owen, A. M. (2014). A common neural code for similar conscious experiences in different individuals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(39), 14277–14282. doi:10.1073/pnas.1407007111
- Naci, L., Cusack, R., Jia, V. Z., & Owen, A. M. (2013). The brain's silent messenger: using selective attention to decode human thought for brain-based communication. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, *33*(22), 9385–9393. doi:10.1523/JNEUROSCI.5577-12.2013
- Noé, E., Olaya, J., Navarro, M. D., Noguera, P., Colomer, C., García-Panach, J., et al. (2012). Behavioral recovery in disorders of consciousness: a prospective study with the Spanish version of the Coma Recovery Scale-Revised. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *93*(3), 428–33.e12. doi:10.1016/j.apmr.2011.08.048
- O'Kelly, J., James, L., Palaniappan, R., Taborin, J., Fachner, J., & Magee, W. L. (2013). Neurophysiological and behavioral responses to music therapy in vegetative and minimally conscious States. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*, 884. doi:10.3389/fnhum.2013.00884
- Okumura, Y., Asano, Y., Takenaka, S., Fukuyama, S., Yonezawa, S., Kasuya, Y., & Shinoda, J. (2014). Brain activation by music in patients in a vegetative or minimally conscious state following diffuse brain injury. *Brain Injury: [BI]*, *28*(7), 944–950. doi:10.3109/02699052.2014.888477
- Owen, A. M. (2013). Detecting consciousness: a unique role for neuroimaging. *Annual Review of Psychology*, *64*, 109–133. doi:10.1146/annurev-psych-113011-143729
- Owen, A. M., & Coleman, M. R. (2008a). Detecting awareness in the vegetative state. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1129*, 130–138. doi:10.1196/annals.1417.018
- Owen, A. M., & Coleman, M. R. (2008b). Functional neuroimaging of the vegetative state. *Nature Reviews Neuroscience*, *9*(3), 235–243. doi:10.1038/nrn2330
- Owen, A. M., Coleman, M. R., Boly, M., Davis, M. H., Laureys, S., & Pickard, J. D. (2006). Detecting awareness in the vegetative state. *Science*, *313*(5792), 1402–1402.
- Owen, A. M., Epstein, R., & Johnsrude, I. S. (n.d.). *Functional Magnetic Resonance Imaging. An Introduction to Methods*. (P. Jezzard, P. M. Mathews, & S. M. Smith) (2001st ed., pp. 311–328). Oxford: Oxford University Press Inc.
- Owen, A., Coleman, M., Menon, D., Johnsrude, I., Rodd, J., Davis, M., et al. (2005). Residual auditory function in persistent vegetative state: a combined pet and fmri study. *Neuropsychological Rehabilitation*, *15*(3-4), 290–306.
- Pan, J., Xie, Q., He, Y., Wang, F., Di, H., Laureys, S., et al. (2014). Detecting awareness in patients with disorders of consciousness using a hybrid brain-computer interface. *Journal of Neural Engineering*, *11*(5), 056007. doi:10.1088/1741-2560/11/5/056007
- Parvizi, J., & Damasio, A. R. (2001). Consciousness and the brainstem. *Cognition*, *79*(1-2), 135–160.
- Pisa, F. E., Biasutti, E., Drigo, D., & Barbone, F. (2014). The prevalence of vegetative and minimally conscious states: a systematic review and methodological appraisal. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *29*(4), E23–30. doi:10.1097/HTR.0b013e3182a4469f

- Plum, F., & Posner, J. (1982). *The diagnosis of stupor and coma*. (3rd ed.). Philadelphia: Oxford University Press.
- Qin, P., Di, H., Liu, Y., Yu, S., Gong, Q., Duncan, N., et al. (2010). Anterior cingulate activity and the self in disorders of consciousness. *Human Brain Mapping, 31*(12), 1993–2002. doi:10.1002/hbm.20989
- 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*(1), 24–28.
- Rader, M. A., & Ellis, D. W. (1994). The Sensory Stimulation Assessment Measure (SSAM): a tool for early evaluation of severely brain-injured patients. *Brain Injury: [BI], 8*(4), 309–321.
- Rappaport, M. (2005). The Disability Rating and Coma/Near-Coma scales in evaluating severe head injury. *Neuropsychological Rehabilitation, 15*(3-4), 442–453. doi:10.1080/09602010443000335
- Rodd, J. M., Davis, M. H., & Johnsrude, I. S. (2005). The neural mechanisms of speech comprehension: fMRI studies of semantic ambiguity. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991), 15*(8), 1261–1269. doi:10.1093/cercor/bhi009
- Rosenbaum, A. M., & Giacino, J. T. (2015). Clinical management of the minimally conscious state. *Handbook of Clinical Neurology, 127*, 395–410. doi:10.1016/B978-0-444-52892-6.00025-8
- Royal College of Physicians. (2013). *Prolonged disorders of consciousness: National clinical guidelines*. (RCP). London. Retrieved from https://www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/pdoc_web_final_navigable_2014.pdf
- Royal College of Physicians, W. P. (2003). The vegetative state: guidance on diagnosis and management. *Clinical Medicine (London, England), 3*(3), 249–254.
- Sao u t, V., Ombredane, M. P., Mouillie, J. M., Marteau, C., Math e, J.-F., & Richard, I. (2010). Patients in a permanent vegetative state or minimally conscious state in the Maine-et-Loire county of France: A cross-sectional, descriptive study. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine, 53*(2), 96–104.
- Schiff, N. D. (2008). Central thalamic contributions to arousal regulation and neurological disorders of consciousness. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1129*(1), 105–118.
- Schiff, N. D., Rodriguez-Moreno, D., Kamal, A., Kim, K., Giacino, J. T., Plum, F., & Hirsch, J. (2005). fMRI reveals large-scale network activation in minimally conscious patients. *Neurology, 64*, 515–523.
- Schnakers, C., Bessou, H., Rubi-Fessen, I., Hartmann, A., Fink, G. R., Meister, I., et al. (2015). Impact of aphasia on consciousness assessment: a cross-sectional study. *Neurorehabilitation and Neural Repair, 29*(1), 41–47. doi:10.1177/1545968314528067
- Schnakers, C., Perrin, F., Schabus, M., Majerus, S., Ledoux, D., Damas, P., et al. (2008). Voluntary brain processing in disorders of consciousness. *Neurology, 71*(20), 1614–1620. doi:10.1212/01.wnl.0000334754.15330.69
- Schnakers, C., Vanhaudenhuyse, A., Giacino, J., Ventura, M., Boly, M., Majerus, S., et al. (2009). Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurology, 9*(1), 35. doi:10.1186/1471-2377-9-35
- Shiel, A., Horn, S. A., Wilson, B. A., Watson, M. J., Campbell, M. J., & McLellan, D. L. (2000). The Wessex Head Injury Matrix (WHIM) main scale: a preliminary report on a scale to assess and monitor patient recovery after severe head injury. *Clinical Rehabilitation, 14*(4), 408–416.
- Silva, S., Alacoque, X., Fourcade, O., Samii, K., Marque, P., Woods, R., et al. (2010). Wakefulness and loss of awareness. Brain and brainstem interaction in the vegetative state. *Neurology, 74*, 313–320.
- 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. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 77*(12), 1383–1384.
- Stanczak, D. E., White, J. G., Gouview, W. D., Moehle, K. A., Daniel, M., Novack, T., & Long, C. J. (1984). Assessment of level of consciousness following severe neurological insult. A comparison of the psychometric qualities of the Glasgow Coma Scale and the Comprehensive Level of Consciousness Scale. *Journal of Neurosurgery, 60*(5), 955–960. doi:10.3171/jns.1984.60.5.0955
- The Multi-Society Task Force on PVS. (1994). Medical aspects of the persistent vegetative state (I). *New England Journal of Medicine, 330*, 1499–1508.
- Vanhaudenhuyse, A., Noirhomme, Q., Tshibanda, L. J.-F., Bruno, M.-A., Boveroux, P., Schnakers, C., et al. (2010). Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain, 133*(Pt 1), 161–171. doi:10.1093/brain/awp313
- Varotto, G., Fazio, P., Rossi Sebastiano, D., Avanzini, G., Franceschetti, S., Panzica, F., & CRC. (2012). Music and emotion: an EEG connectivity study in patients with disorders of consciousness. *Conference Proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference, 2012*, 5206–5209. doi:10.1109/EMBC.2012.6347167
- Weijer, C., Peterson, A., Webster, F., Graham, M., Cruse, D., Fernandez-Espejo, D., et al. (2014). Ethics of neuroimaging after serious brain injury. *BMC Medical Ethics, 15*, 41. doi:10.1186/1472-6939-15-41
- Wijdicks, E. F. M., Bamlet, W. R., Maramattom, B. V., Manno, E. M., & McClelland, R. L. (2005). Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Annals of Neurology, 58*(4), 585–593.
- Zhu, J., Wu, X., Gao, L., Mao, Y., Zhong, P., Tang, W., & Zhou, L. (2009). Cortical activity after emotional visual stimulation in minimally conscious state patients. *Journal of Neurotrauma, 26*(5), 677–688.