

Les mécanismes de la conscience

Mechanisms of Consciousness

F. Faugeras

Reçu le 15 mars 2014 ; accepté le 5 mai 2014
© SRLF et Springer-Verlag France 2014

Résumé Identifier les mécanismes de la conscience est un défi neuroscientifique majeur avec des répercussions médicales potentielles importantes. Dans cette quête, il faut distinguer les mécanismes de l'état conscient de ceux de l'accès conscient. Concernant l'état conscient, la vigilance est une condition nécessaire à l'émergence de la conscience, mais elle n'est pas suffisante. Un réseau d'aires cérébrales associatives hétéromodales frontales et pariétales est lui aussi indispensable à l'apparition de cet état conscient. Ce même réseau d'aires est également impliqué lorsqu'un sujet accède consciemment à une information donnée. Cette compréhension des mécanismes de la conscience commence à permettre d'identifier, pronostiquer et stimuler la réapparition de signes de conscience chez un sujet non conscient.

Mots clés État conscient · Accès conscient · Réseau · Vigilance · Applications

Abstract Understanding mechanisms of consciousness is a neuroscientific challenge with potential important medical applications. Mechanisms of conscious state should be distinguished from those of conscious access. Regarding conscious state, arousal is a necessary condition for consciousness but it is not a sufficient one. A network of frontal and parietal heteromodal associative areas is also implicated in the emergence of awareness. The same network is necessary for conscious access to given information by the subject as well. Our understanding of consciousness mechanisms allows us to identify, prognosticate and stimulate reappearance of consciousness in a non-conscious patient.

Keywords Conscious state · Conscious access · Network · Arousal · Applications

F. Faugeras (✉)
Service de neurologie, CHU de Limoges,
2, avenue Martin Luther King, F-87042 Limoges cedex
e-mail : frederic.faugeras@chu-limoges.fr

Introduction

Comprendre les mécanismes de la conscience est un enjeu neuroscientifique majeur. Dans la pratique en réanimation, ceci permettrait par exemple de prédire, avec la fiabilité la plus élevée possible, la capacité pour un sujet donné, comateux ou végétatif, de recouvrer des signes de conscience. Cela permettrait également de dévoiler des cibles thérapeutiques qui pourraient favoriser cette récupération consciente. La compréhension de ces mécanismes passe par un certain nombre d'étapes. Tout d'abord, une définition de la ou plutôt des consciences est nécessaire. En effet, il faut bien séparer l'état conscient de l'accès conscient. Une fois cette distinction faite, il convient d'explicitier les conditions nécessaires à l'émergence de la conscience (état conscient), avant de préciser les mécanismes à l'origine de la prise de conscience d'une information donnée (accès conscient). Une fois cette physiologie de la conscience dévoilée, il devient possible de développer des applications pratiques en termes de diagnostic de la conscience, de pronostic de réveil conscient et de thérapeutiques.

Quelques précisions utiles

La première précision à apporter est que la conscience est polysémique. En effet, nous rapportons sous ce terme le fait d'être conscient, au sens d'être dans un état dans lequel nous sommes capables de prendre conscience de n'importe quelle information quelle qu'elle soit (sens intransitif du mot « conscience »). Mais nous rapportons également, sous cette dénomination, le fait d'être conscient d'une information donnée (sens transitif du mot « conscient »). Ainsi, il est important de distinguer l'état conscient (sens intransitif du mot « conscience ») de l'accès conscient (sens transitif du mot « conscience »). Dans ce dernier cas, il convient de préciser que lorsque nous prenons conscience d'une information, nous prenons en fait conscience d'une représentation mentale de cette information que notre cerveau a élaborée. La meilleure illustration de ce fait est le patient halluciné ;

l'hallucination étant, par définition, une perception sans objet à percevoir.

La seconde précision à apporter est que nous n'avons pas d'accès direct à la conscience d'autrui qui, par définition, est subjective. Il a donc fallu définir ce que nous pouvions considérer comme une représentation mentale consciente. C'est ainsi que la notion de rapportabilité s'est imposée [1]. En effet, il est admis qu'une représentation mentale rapportable par un sujet, à lui-même et/ou à autrui, peut être considérée comme une représentation consciente. Notons que si cette définition est très spécifique de la conscience, son niveau de sensibilité reste à déterminer.

Les mécanismes de l'état conscient

Deux approches doivent être considérées lorsqu'on s'intéresse aux mécanismes permettant l'émergence de l'état conscient : l'approche lésionnelle et l'approche fonctionnelle. Nous allons aborder successivement ces deux approches. Historiquement, notre compréhension des mécanismes de la conscience a pleinement débuté avec la description des lésions anatomiques de l'encéphalite léthargique par van Economo [2] puis a largement profité de l'invention de l'électroencéphalographie en 1929 par Hans Berger. En effet, il est rapidement apparu qu'un groupe de noyaux contenant différents neuromédiateurs excitateurs [3], connus sous le terme de formation réticulée activatrice ascendante, situé à la partie haute de la protubérance et à la partie basse du mésencéphale, jouait un rôle important dans le maintien de l'éveil et, par conséquent, dans la conscience. En effet, la lésion bilatérale de cette région du tronc cérébral modifiait l'activité électrique cérébrale, recueillie chez le chat, qui passait ainsi d'un tracé rapide et peu ample (comme dans l'éveil) avant lésion, à un tracé lent et ample (identique au sommeil lent profond), après lésion [4].

Les études sur le sommeil ont, par ailleurs, complété cette approche et souligné l'importance des thalami (et de leurs neurones antagonistes réticulaires et thalamocorticaux [5]), des hypothalami (noyaux tubérothalamiques à histamine) ainsi que des noyaux basaux de Meynert dans l'éveil [6].

L'ensemble de ces voies excitatrices projettent sur les neurones corticaux et participent à l'éveil cortical. Ainsi, des lésions focales de la formation réticulée activatrice ascendante [7], des thalami (accident vasculaire cérébral ischémique bithalamique paramédian [8]), des noyaux basaux de Meynert (rupture d'un anévrisme de la communicante antérieure avec hématome bifrontal), ou des lésions plus diffuses du cortex ou de la substance blanche liant les voies de projection excitatrice des différents noyaux impliqués dans l'éveil vers le cortex, seront responsables d'un trouble de la vigilance et de la conscience, pouvant aller jusqu'au coma. L'approche lésionnelle permet donc d'aboutir à la conclusion qu'il n'existe pas de

conscience sans vigilance et pourrait laisser penser que les mécanismes et les voies de la conscience sont les mêmes que ceux de la vigilance.

Pourtant, dans ce schéma, une entité pathologique, parfois très médiatisée, pose problème. C'est celle de l'état végétatif dans lequel les sujets sont parfaitement vigilants mais ne montrent aucun signe de conscience [9,10]. Ainsi, si la vigilance est une condition nécessaire, elle n'est pas suffisante à l'émergence de la conscience. Voyons alors quelles sont les structures supplémentaires nécessaires à l'émergence de la conscience.

Une façon de répondre à cette question est d'explorer, en imagerie fonctionnelle (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ou tomographie à émission de positons), les mêmes sujets, lorsqu'ils passent d'un état conscient à un état non conscient comme le sommeil [11], l'anesthésie [12] ou le coma [13]. Cette stratégie permet d'apprécier quelles sont les structures cérébrales qui sont plus hypoactives en état non conscient par rapport à l'état conscient. De façon frappante, lorsque l'on s'intéresse à ces différentes transitions, l'approche fonctionnelle conclut à des résultats superposables : un même réseau d'aires cérébrales associatives hétéromodales frontales et pariétales, connectées entre elles à longue distance, voit son activité métabolique se réduire plus que celle du reste de l'encéphale, lorsqu'un sujet devient inconscient (Fig. 1). Cela laisse suggérer que ce réseau est impliqué dans la conscience. La question qui se pose alors est celle de savoir comment s'articulent les voies de la vigilance avec ce réseau d'aires cérébrales frontopariétales.

Des modélisations semblent indiquer que la vigilance évolue de façon continue avec la progression de l'éveil et qu'à un niveau donné de vigilance, des aires cérébrales, jusque-là fonctionnellement isolées, deviendraient connectées entre elles à longue distance, permettant l'apparition brutale, en tout ou rien, de l'état conscient [14]. Les études d'exploration de la diffusion de l'activité électrique cérébrale générée par une stimulation magnétique transcrânienne vont dans ce sens. En effet, dans les états non conscients suivants dont les mécanismes et le niveau de réversibilité sont pourtant différents : sommeil lent [15], état végétatif [16], anesthésie par propofol, xénon ou midazolam [17], la même activité électrique cérébrale, déclenchée en regard de la bobine de stimulation magnétique, qui diffusait à des régions très éloignées de ce lieu de stimulation, chez le sujet éveillé et conscient, reste cantonnée en regard de cette zone lorsque le sujet a perdu connaissance. Ceci étant en lien avec une perte de connectivité fonctionnelle entre régions cérébrales distantes.

Les mécanismes de l'accès conscient

Deux approches sont également possibles pour identifier les mécanismes à l'œuvre lors de la prise de conscience d'une

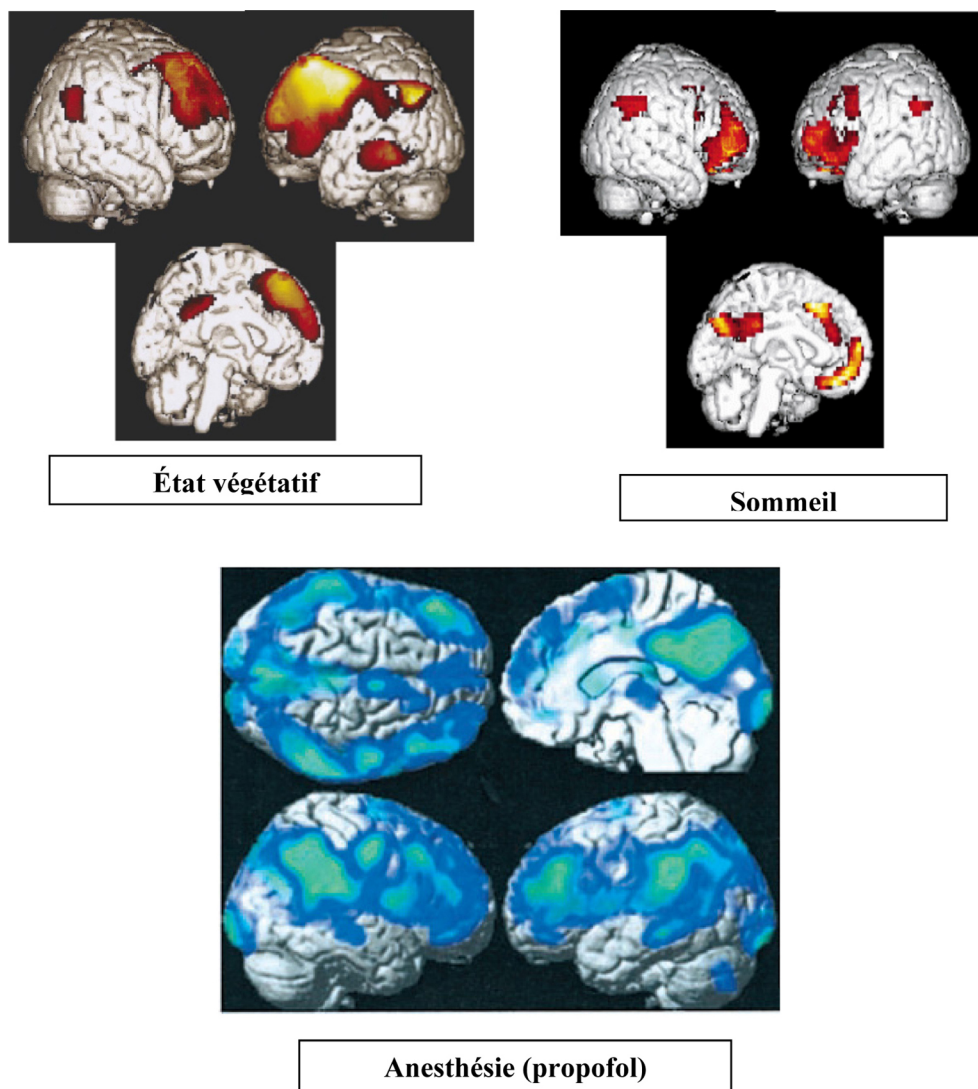


Fig. 1 Réseau d'aires cérébrales associatives hétéromodales frontales et pariétales latérales et médianes montrant une diminution de métabolisme en tomographie à émission de positons au fluorodesoxyglucose marquée au fluor 18 chez quatre sujets végétatifs par rapport à des témoins sains éveillés (en haut à gauche en orange), ou une diminution du débit sanguin cérébral régional chez 11 sujets en sommeil lent (en haut à droite en orange) et chez huit sujets anesthésiés par propofol (en bas en bleu-vert), par rapport aux mêmes sujets éveillés en tomographie à émission de positons à l'eau marquée à l'oxygène 15. Figure adaptée de [11-13]

information. La première consiste à présenter le même stimulus à des sujets conscients dans deux conditions : une dans laquelle le stimulus est présenté de façon à ce que le sujet ne puisse en prendre conscience (présentation subliminale par exemple) et une dans laquelle ce même stimulus est présenté de façon à ce que le sujet puisse en prendre conscience. En comparant les activations générées par ce stimulus, en imagerie cérébrale fonctionnelle [18] ou en potentiels évoqués cognitifs (Fig. 2) [19,20], dans ces deux conditions, il devient facile d'isoler les régions cérébrales et les mécanismes impliqués dans la prise de conscience d'une information donnée. La combinaison de ces deux types de techniques permet d'allier la très bonne résolution temporelle

des potentiels évoqués cognitifs (échelle de la milliseconde) à la très bonne résolution spatiale de l'imagerie fonctionnelle cérébrale.

La grande majorité des études qui ont exploré ce contraste aboutissent à des conclusions similaires : 1) le stimulus non consciemment perçu est traité par le cerveau des sujets jusqu'à un certain niveau ; 2) le même stimulus, présenté consciemment, subit le même traitement que le stimulus non consciemment perçu mais, en plus, active le même réseau d'aires cérébrales frontopariétales vues ci-dessus (Fig. 3) comme si ce réseau était à la fois important pour l'apparition de l'état conscient mais était, en plus, suractivé lors de la prise de conscience de l'information [21] ; 3) ce qui

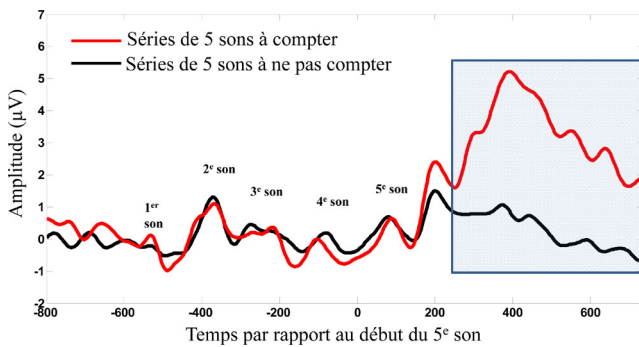


Fig. 2 Principe des potentiels évoqués cognitifs. Le principe des potentiels évoqués cognitifs consiste à présenter à des sujets des stimuli et à demander à ces sujets de réaliser une tâche cognitive sur certains de ces stimuli. Il est alors vérifié si la réalisation de cette tâche cognitive s'accompagne d'une modulation de l'activité électrique cérébrale de ces sujets, recueillie par un appareillage d'électroencéphalographie ; cette modulation n'existant pas si le sujet ne réalise pas l'activité cognitive demandée. Par exemple, les sujets écoutent des séries de cinq sons, différentes l'une de l'autre par le fait que le 5^e son est soit identique, soit différent des quatre premiers (l'une de ces deux séries étant plus rare et survenant de façon aléatoire au sein de répétitions de l'autre série fréquente). On demande à ces sujets de compter mentalement le nombre de répétitions de la série de cinq sons qui survient rarement ([40]). On compare alors les modulations de l'activité électrique cérébrale accompagnant les séries de cinq sons à compter mentalement de celles à ne pas compter et on regarde s'il existe des différences de ces modulations traduisant que le sujet a réalisé mentalement la tâche. Sur le schéma ci-contre (zone ombrée en bleu), la série de cinq sons à compter génère des réponses évoquées beaucoup plus amples que la série de cinq sons sur laquelle le sujet ne faisait pas de tâche cognitive. On peut donc en déduire que le sujet a compris et fait ce qu'on lui a demandé

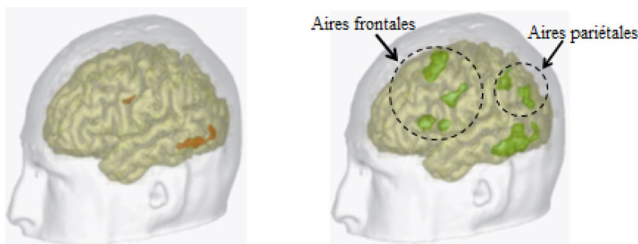


Fig. 3 Aires cérébrales activées par la présentation de mots de façon subliminale (en orange à gauche) et de façon consciente (en vert foncé à droite) sur une vue transparente du cerveau. Notez la similarité des aires frontales et pariétales latérales et médianes activées par les mots consciemment perçus avec celles du réseau d'aires impliquées dans l'état conscient. Figure adaptée de [18]

distingue les deux types de stimuli en potentiels évoqués cognitifs est l'association, à la prise de conscience, d'une onde P300b dont on sait que les générateurs (c'est-à-dire les régions du cerveau dont l'activation commune aboutit à cette onde) sont largement distribués et correspondent, en grande partie, au réseau d'aires frontopariétales déjà évoqué [22]. Au total, deux niveaux de traitement peuvent être ainsi isolés dans notre cerveau : des traitements non conscients comme ceux observés dans le cas des stimuli non consciemment perçus et des traitements conscients ; 4) l'attention du sujet, la motivation ou le lien entre une information donnée et les buts ou les aspirations du sujet (modalités des examens d'évaluation pour un étudiant par exemple) semblent être des paramètres importants pour qu'une information devienne consciente [23] ; 5) lorsque l'on s'intéresse au décours temporel [19] de la prise de conscience d'une information visuelle (comme le dessin d'un vélo par exemple), il semble exister une première vague de traitement de l'information dans les régions visuelles (des régions primaires vers des régions de plus en plus élaborées avec, à chaque fois, des voies de rétroactivation des régions de plus haut degré vers les régions de traitement de degré inférieur [24]). Cette information semble ensuite gagner les régions frontales. Si celle-ci est pertinente, en regard de toutes les autres informations traitées au même moment, on assiste à l'embrassement du réseau d'aires cérébrales frontopariétales, déjà mentionné à de nombreuses reprises, et une vague d'activations descendantes vers les aires visuelles responsables du traitement des différents attributs de l'information qui va devenir consciente. Ce schéma de la prise de conscience d'une information correspond à celui d'un des modèles de la conscience les plus importants de ces dernières années qu'est le modèle de l'espace de travail global conscient [25]. Il est d'ailleurs assez cohérent avec ce dont nous faisons tous l'expérience, c'est-à-dire qu'à partir du moment où une information est devenue consciente, elle devient disponible pour un grand nombre de fonctions cognitives sous-tendues par ces aires associatives hétéromodales. Je peux, par exemple, imaginer le vélo dessiné à l'envers, me remémorer ma dernière balade à vélo ou aller en acheter un.

Notons toutefois que, si nous avons choisi de développer le modèle de la conscience de l'espace de travail global conscient, d'autres modèles de la conscience existent [24,26-30]. Il s'agit notamment du modèle très théorique de l'information intégrée [29,31,32]. En effet, dans ce modèle, de l'information est créée au sein d'un élément chaque fois que l'étendue des possibles est restreinte. Par exemple, si je vois une lumière blanche, je fais un choix parmi l'ensemble des possibles (lumière différente d'obscurité, lumière blanche différente de lumière bleue ou de toute autre couleur). D'autre part, cette information est intégrée, c'est-à-dire qu'elle regroupe au sein d'un même complexe (grâce à des connexions entre éléments) les informations extraites par différents

éléments, ce qui a pour conséquence de créer une information contenant plus d'informations que celle contenue dans l'ensemble des éléments. Le complexe qui crée l'information intégrée la plus importante devient alors la conscience du sujet.

La deuxième approche est de comparer le niveau de traitement d'un stimulus donné chez deux catégories de sujets à niveau de vigilance sensiblement égal mais à niveau de conscience différent : des sujets végétatifs et des sujets en état de conscience minimale. Que ce soient les études en imagerie cérébrale fonctionnelle [33] ou les études en potentiels évoqués cognitifs [34], des résultats superposables aux précédents sont retrouvés.

Enfin, s'il semble qu'avoir un réseau d'aires cérébrales frontopariétales fonctionnel est indispensable à la conscience, il se pourrait qu'une hyperfonctionnalité (épilepsie [35], effet de la kétamine [36]) de ce réseau ait les mêmes conséquences qu'une hypofonctionnalité, à savoir un trouble de la conscience.

Applications pratiques en réanimation

Trois applications pratiques découlant de cette compréhension des mécanismes de la conscience sont importantes à signaler. La première est l'aide à la mise en évidence de signes de conscience chez des sujets non communicants (état végétatif, polyradiculonévrite aiguë grave, sclérose latérale amyotrophique évoluée). Que ce soit en imagerie cérébrale fonctionnelle, en stimulation magnétique transcrânienne couplée à l'électroencéphalographie ou en potentiels évoqués cognitifs, la mise en évidence d'une activation [37] ou du caractère fonctionnel [38] du réseau d'aires cérébrales frontopariétales impliqué dans la conscience et/ou la mise en évidence d'une P300b en analyse moyennée [39,40] ou essai par essai [41], chez un sujet non communicant est fortement suggestive de la possibilité d'un traitement conscient chez ce sujet. De la même façon, les modulations d'activations cérébrales, preuves d'un rapport conscient de la part du sujet, indépendamment de ces capacités de réponse motrice, sont très en faveur de l'existence de cogitations conscientes chez ce sujet [42].

La seconde est l'aide au pronostic de réveil conscient chez le sujet comateux. Il a été montré en potentiels évoqués cognitifs que la présence de certains de ces potentiels et notamment ceux (MMN [43,44], P300a [45]) qui ont des générateurs localisés dans les régions frontales, dont on connaît le rôle dans la conscience, permettent de pronostiquer le réveil conscient de sujets comateux et d'écarter celui de réveil en état végétatif.

La troisième est l'aide à la mise en place d'interventions thérapeutiques. Celle-ci comprend l'utilisation de médicaments capables de stimuler l'éveil telle que l'amantadine

[46] ou le zolpidem [47] ou encore la stimulation profonde des noyaux thalamiques [48]. Même si quelques avancées ont été faites, il faut bien reconnaître que, dans ce domaine, beaucoup reste à faire. Signalons que le recours à ces explorations ou ces thérapeutiques doit se faire avec discernement et toujours dans l'intérêt du malade [49,50].

Conclusion

Le terme de « conscience » est polysémique et peut désigner à la fois « état conscient » et « accès conscient ». L'accès conscient à une information ne pouvant survenir que chez un sujet en état conscient. Si la vigilance (ou éveil) est une condition nécessaire à l'émergence de l'état conscient, elle s'avère être insuffisante. L'activation d'un réseau d'aires cérébrales associatives hétéromodales frontopariétales est également indispensable à l'apparition de cet état. Chez un sujet devenu conscient, l'accès conscient à une information donnée va impliquer deux vagues de traitement de cette information. Une première vague qui traduit un traitement de plus en plus élaboré des différents attributs de cette information puis une seconde vague comprenant une activation diffuse du même réseau d'aires cérébrales que celui impliqué dans l'état conscient suivie d'une vague de rétroprojection de ce réseau vers les aires cérébrales impliquées dans le traitement des différents attributs de l'information, qui va ainsi devenir consciente. Ainsi, si la première vague d'activations est commune à l'ensemble des stimuli qui peuvent être présentés à un individu et donc correspond à des traitements non conscients, la seconde vague est spécifique des informations accédant à la conscience. Il est donc possible de distinguer des marqueurs correspondant à des traitements non conscients (première vague) de marqueurs correspondant à des traitements conscients (embrasement du réseau d'aires cérébrales frontopariétales, correspondant à la seconde vague d'activation). Ainsi, les progrès réalisés dans la compréhension de la physiologie de la conscience permettent de distinguer ces deux types d'activation et aboutissent à des possibilités de plus en plus grandes, en pratique clinique, pour identifier, pronostiquer et stimuler la conscience.

Conflit d'intérêt : F. Faugeras déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Cohen MA, Dennett DC (2011) Consciousness cannot be separated from function. *Trends Cogn Sci* 15:358–64
2. Von Economo C (1930) Sleep as a problem of localization. *J Nerv Ment Dis* 71:249–59

3. Moruzzi G, Magoun H (1949) Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1:455–73
4. Bremer F (1935) Cerveau “isolé” et physiologie du sommeil. *C R Soc Biol* 118:1235–41
5. Steriade M (2005) Sleep, epilepsy and thalamic reticular inhibitory neurons. *Trends Neurosci* 28:317–24
6. Saper CB, Scammell TE, Lu J (2005) Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 437:1257–63
7. Parvizi J, Damasio AR (2003) Neuroanatomical correlates of brainstem coma. *Brain* 126:1524–36
8. Gentilini M, Renzi EDE, Crisi G (1987) Bilateral paramedian thalamic artery infarcts : report of eight cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50:900–9
9. Royal College of Physicians (2003) *The Vegetative State : Guidance on diagnosis and Management*. *Clin Med* 3:249–54
10. The Multi-Society Task Force on PVS (2004) Medical aspects of the persistent vegetative state. *N Engl J Med* 330:1572–9
11. Maquet P (2000) Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *J Sleep Res* 9:207–31
12. Kaisti KK, Långsjö JW, Aalto S, et al (2003) Effects of Sevoflurane, Propofol, and Adjunct Nitrous Oxide on Regional Cerebral Blood Flow, Oxygen Consumption, and Blood Volume in Humans. *Anesthesiology* 99:603–13
13. Laureys S, Goldman S, Phillips C, et al (1999) Impaired Effective Cortical Connectivity in Vegetative State: Preliminary Investigation Using PET. *Neuroimage* 9:377–82
14. Dehaene S, Changeux JP (2005) Ongoing spontaneous activity controls access to consciousness: a neuronal model for inattentional blindness. *PLoS Biol* 3:e141
15. Massimini M, Ferrarelli F, Huber R, et al (2005) Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science* 309:2228–32
16. Rosanova M, Gosseries O, Casarotto S, et al (2012) Recovery of cortical effective connectivity and recovery of consciousness in vegetative patients. *Brain* 135:1308–20
17. Ferrarelli F, Massimini M, Sarasso S, et al (2010) Breakdown in cortical effective connectivity during midazolam-induced loss of consciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:2681–6
18. Dehaene S, Naccache L, Cohen L, et al (2001) Cerebral mechanisms of word masking and unconscious repetition priming. *Nat Neurosci* 4:752–8
19. Del Cul A, Baillet S, Dehaene S (2007) Brain dynamics underlying the nonlinear threshold for access to consciousness. *PLoS Biol* 5:e260
20. Sergent C, Baillet S, Dehaene S (2005) Timing of the brain events underlying access to consciousness during the attentional blink. *Nat Neurosci* 8:1391–400
21. Gaillard R, Dehaene S, Adam C (2009) Converging Intracranial Markers of Conscious Access. *PLoS Biol* 7:e61
22. Lamy D, Salti M, Bar-Haim Y (2009) Neural correlates of subjective awareness and unconscious processing: an ERP study. *J Cogn Neurosci* 21:1435–46
23. Naccache L, Blandin E, Dehaene S (2002) Unconscious masked priming depends on temporal attention. *Psychol Sci* 13:416–24
24. Lamme VA (2003) Why visual attention and awareness are different. *Trends Cogn Sci* 7:12–8
25. Dehaene S, Naccache L (2001) Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. *Cognition* 79:1–37
26. Zeki S, Bartels A (1999) Toward a theory of visual consciousness. *Conscious Cogn* 8:225–59
27. Zeki S (2003) The disunity of consciousness. *Trends Cogn Sci* 7:214–8
28. Block N (2005) Two neural correlates of consciousness. *Trends Cogn Sci* 9:46–52
29. Tononi G (2008) Consciousness as integrated information: a provisional manifesto. *Biol Bull* 115:216–42
30. Seth A (2007) Models of consciousness. *Scholarpedia* 2:1328
31. Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G (2008) Consciousness and anesthesia. *Science* 322:876–80
32. Tononi G, Edelman GM (1998) Consciousness and Complexity. *Science* 282:1846–51
33. Laureys S, Faymonville ME, Degueldre C, et al (2000) Auditory processing in the vegetative state. *Brain* 123:1589–601
34. Faugeras F, Rohaut B, Weiss N, et al (2012) Event related potentials elicited by violations of auditory regularities in patients with impaired consciousness. *Neuropsychologia* 50:403–18
35. Arthuis M, Valton L, Régis J, et al (2009) Impaired consciousness during temporal lobe seizures is related to increased long-distance cortical-subcortical synchronization. *Brain* 132:2091–101
36. Maksimow A, Särkelä M, Långsjö JW, et al (2006) Increase in high frequency EEG activity explains the poor performance of EEG spectral entropy monitor during S-ketamine anesthesia. *Clin Neurophysiol* 117:1660–8
37. Boly M, Faymonville ME, Schnakers C, et al (2008) Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study. *Lancet Neurol* 7:1013–20
38. Casali AG, Gosseries O, Rosanova M, et al (2013) A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior. *Sci Transl Med* 5:1–10
39. Faugeras F, Rohaut B, Weiss N, et al (2011) Probing consciousness with event-related potentials in the vegetative state. *Neurology* 77:264–8
40. Bekinschtein TA, Dehaene S, Rohaut B, et al (2009) Neural signature of the conscious processing of auditory regularities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:1672–7
41. King JR, Faugeras F, Gramfort A, et al (2013) Single-trial decoding of auditory novelty responses facilitates the detection of residual consciousness. *Neuroimage* 83:726–38
42. Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, et al (2010) Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med* 362:579–89
43. Fischer C, Morlet D, Bouchet P, et al (1999) Mismatch negativity and late auditory evoked potentials in comatose patients. *Clin Neurophysiol* 110:1601–10
44. Naccache L, Puybasset L, Gaillard R, et al (2005) Auditory mismatch negativity is a good predictor of awakening in comatose patients: a fast and reliable procedure. *Clin Neurophysiol* 116:988–9
45. Daltrozzo J, Wioland N, Mutschler V, et al (2007) Predicting coma and other low responsive patients outcome using event-related brain potentials: a meta-analysis. *Clin Neurophysiol* 118:606–14
46. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, et al (2012) Placebo-Controlled Trial of Amantadine for Severe Traumatic Brain Injury. *N Engl J Med* 366:819–26
47. Whyte J, Myers R (2009) Incidence of clinically significant responses to zolpidem among patients with disorders of consciousness: a preliminary placebo controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 88:410–8
48. Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, et al (2007) Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 448:600–3
49. Jox RJ, Bernat JL, Laureys S, et al (2012) Disorders of consciousness: responding to requests for novel diagnostic and therapeutic interventions. *Lancet Neurol*. 11:732–8
50. Wijdicks EF (2012) Being comatose: why definition matters. *Lancet Neurol* 11:657–8