

Den raske og den syge hjernes bevidsthedsfunktion

Daniel Kondziella

STATUSARTIKEL

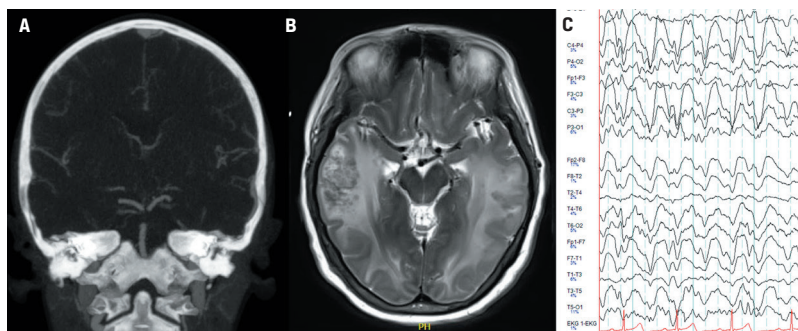
Neurologisk Afdeling,
Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2018;180:V03180233

Strategiske læsioner i hjernestammen, ekstensive bihemisfæriske skader og global metabolisk dysfunktion påvirker hjernens bevidsthedsfunktion. Patienter kan med eller uden kognitive skader vågne fra koma ved successivt at passere igennem faser med begrænset til fuld bevidsthed. Der findes dog også patienter, der er ved fuld bevidsthed, men ikke er i stand til at vise det, fordi de har mistet enhver form for motorfunktion – en tilstand af kognitiv-motorisk dissociation, som først er blevet dokumenteret i 2006 [1]. Funktionel billeddannelse af hjernen, avancerede elektroencefalografi (EEG)-paradigmer og forfinede kliniske undersøgelsesteknikker har banet vejen for en mere nuanceret forståelse af de mange facetter af tilstande, der er associeret med nedsat bevidsthedsfunktion, og neurologer tænker i stigende grad i termer som neuronale netværk i modsætning til isolerede hjernelæsioner [2]. I denne artikel gives der et overblik over aktuelle hypoteser om bevidsthedsfunktionen i den raske hjerne og de patofysiologiske mekanismer, som fører til bevidsthedstab, med vægt på de specifikke kliniske tegn og syndromer, hvis erkendelse er afgørende for korrekt klassificering af en given patients bevidsthedsgrad.

BEVIDSTHEDSFUNKTIONEN I DEN RASKE HJERNE

Der er gjort utallige forsøg på at definere den menneskelige bevidsthed: Filosofer, teologer, litterater, psykologer og jurister har hver især deres definitioner, som er kommet og gået i tidernes løb. For lægevidenskabens vedkommende har *William James* (1894) formuleret en



Tilstande med bevidsthedspåvirkning kan inddeles i tre forskellige kategorier: strategiske læsioner i den øvre del af hjernestammen (A. CT-angiografi med trombe i a. basilaris), udtalte kortikale eller subkortikale bihemisfæriske skader (B. T2-vægtet MR-skanningsbillede af cerebrum ved akut hæmoragisk leukoencefalitis efter influenza) og global metabolisk dysfunktion (C. elektroencefalografi med patologisk baggrundsaktivitet ved leverkoma).

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Koma og andre tilstande med bevidsthedspåvirkning opstår efter strategiske læsioner i hjernestammen, ekstensive bihemisfæriske skader eller global metabolisk dysfunktion.
- ▶ Op til 15% af patienterne, som opfylder de kliniske kriterier for vegetativ status/*unresponsive wakefulness syndrome*, er i virkelighed ved bevidsthed i et sådant omfang, at de kan efterkomme kommandoer ved aktivt at deltage i avancerede funktionel MR-skanning (fMRI)- og elektroencefalografi (EEG)-baserede paradigmer.
- ▶ Aktive, passive samt *resting state*-fMRI- og EEG-baserede paradigmer vil i fremtiden være et vigtigt supplement til den kliniske vurdering af bevidsthedspåvirkede patienter.

brugbar fortolkning: »Den normale menneskelige bevidsthed består af en seriel, tidsafhængig, organiseret, begrænset og reflekterende erfaring af en selv og omverdenen« [3]. Derudover eksisterer den normale bevidsthedsfunktion på to akser, nemlig vågenhedsgrad og bevidsthedsindhold. Den menneskelige bevidsthed er associeret med *qualia*, som betegner det faktum, at vi ved, »hvordan det føles« at være ved bevidsthed. De vigtigste *qualia* er vores autobiografiske identitet (»jeg er den, jeg er«), fornemmelsen af at vores handlinger udgår fra os selv (»jeg gør, fordi jeg beslutter mig til det«), og fornemmelsen af at vores krop og dens funktioner tilhører os. Vi har en god biologisk forståelse af, hvordan vågenhed opstår; nemlig via aktiverende neuronale baner, der stammer fra den øvre pons og mesencefalon, herunder det rostrale dorsolaterale pontine tegmentum [4], med ekstensive projektioner til cortex via relæstationer i thalamus, hypothalamus og visse subkortikale strukturer, som bedst opsummeres under den engelske betegnelse *basal forebrain*. Adskillige neurotransmitterstoffer indgår i denne proces, deriblandt acetylcholin, noradrenalin, dopamin, serotonin, histamin og hypokretin. Hvordan bevidsthed som sådan opstår, dvs. hvad det er, som producerer vores bevidsthedsindhold, hører derimod til blandt de store eksistentielle spørgsmål, som vi mangler et konkret svar på, på lige fod med spørgsmålet om universets oprindelse. Det er stadig ikke muligt med sikkerhed at afgrænse de cerebrale strukturer, som er »minimalt tilstrækkelige

og kollektivt nødvendige« for bevidsthedsfunktion [5]. Ikke desto mindre har man igennem de seneste to årtier kunnet afsløre vigtige fysiologiske og anatomiske aspekter af den raske hjernens bevidsthedsfunktion. Vi ved i dag, at de for bevidsthedsfunktionen så afgørende talamokortikale projektioner, som formidler information fra vores sanser til den sensoriske cortex (undtaget lugtesansen), etableres omkring svangerskabsuge 24 [6]. Funktionel billeddannelse og EEG-studier har endvidere afdækket betydningen af globale cerebrale netværk, herunder ventrale og dorsale netværk (f.eks. *ventral and dorsal stream*), frontoparietale, laterale og mediale netværk (f.eks. *task-positive* og *task-negative* eller *default mode*) [2] og det kortikotalamiske system [7] samt essentielle mekanismer såsom *re-entrant* versus *feed-forward* og *top-down*- versus *bottom-up*-styring og synkroniseringen af informationsudveksling på tværs af cerebrale netværk [2]. Bevidsthed, inklusive alle qualia, eksisterer uafhængigt af sprog [8], motorisk funktion [9], sensorisk input [10], søvn [11], hukommelse [12], visuospatiale referencer [13], selvrefleksion og opmærksomhed [5]. I **Tabel 1** sammenfattes vigtige hypoteser om oprindelsen af hjernens bevidsthedsfunktion.

BEVIDSTHEDSFUNKTIONEN I DEN SYGE HJERNE

Ifølge Sundhedsstyrelsen diagnosticeres der årligt mere end 21.000 personer i Danmark, herunder over 1.000 børn, med en erhvervet hjerneskade. Mange af disse hjerneskader medfører tab af bevidsthedsfunktion. Tilstande med bevidsthedspåvirkning er koma, vegetativ status (*unresponsive wakefulness syndrome* (UWS)), minimalbevidste tilstande (*minimal conscious state* (MCS)) samt tilstande, der ikke længere opfylder kriterierne for MCS, men som betegner tilstanden hos patienter, der stadig er svært kognitivt påvirkede (**Tabel 2** og **Figur 1**).

Klinisk præsentation og terminologi

Koma varer typisk ikke længere end mellem et par timer og to uger, eftersom patienten enten ikke overlever pga. udtalte hjernestammeskader eller vågner igen. Opvågning fra koma er kendetegnet ved øjenåbning og tilbagevenden af en søvn-vågenheds-cyklus. Hvis patienten kun viser refleksadfærd og ingen tegn til bevidsthedsfunktion, er der tale om en vegetativ status – et uheldigt begreb med en negativ konnotation, hvorfor det engelske begreb UWS er at foretrække [19]. Traditionelt betragtes tilstanden UWS som permanent, når der er gået tre måneder efter en ikke-traumatisk og 12 måneder efter en traumatisk hjerneskade, men der rapporteres i stigende grad om tilfælde med senere tilbagevendende bevidsthed. Ved MCS udviser patienten utvetydige tegn på ikkerefleksadfærd som respons på eksterne stimuli – oftest ikke konsistent, men reprodu-

TABEL 1

Vigtige naturvidenskabelige hypoteser til oprindelsen af hjernens bevidsthedsfunktion.

Reference	Type	Hypotese
Feinberg & Mallatt [14]	Den evolutionsbiologiske model	Argumenterer at bevidsthedens mysterium kun kan løses ved at kombinere neurobiologi, filosofi og evolutionærbiologiske aspekter, herunder fylogenetik og palæontologi Postulerer at primitiv sensorisk bevidsthed opstod kort efter den kambriske eksplosion, den første store bølge af diversificering af livet på jorden, da de første hvirveldyr udviklede »kameraøjne« der optog billeder i høj opløsning, en proces der blev afsluttet for 520 mio. år siden Bevidstheden tog derefter et andet stort skridt med udviklingen af de første pattedyr for ca. 220 mio. år siden og fugle for ca. 165 mio. år siden, da hovedparten af den neuronale sensoriske processing skiftede fra optisk tectum til cerebral cortex
Schiff [15]	Mesocircuit Model	Denne model går ud på at den cerebrale aktivitet og specielt den frontotemporale aktivitet er nedreguleret hos bevidsthedspåvirkede patienter med hjerneskade Udtalt reduktion af kortikostriatal, talamokortikal og talamostratial aktivitet medfører tab af afferent input til striatum Som en konsekvens heraf er den aktive inhibering fra striatale neuroner reduceret, hvilket medfører øget tonisk aktivitet fra globus pallidus interna Dette afstedkommer aktiv inhibering af relæneuroner af den allerede stærkt disfacilerede centrale thalamus, hvilket reducerer den globale cerebrale synaptiske aktivitet Modellen forklarer også virkningen af lægemidler såsom amantadin, der anvendes for at forbedre vågenhedsgraden hos patienter med hjerneskade, og nye strategier såsom <i>deep brain stimulation</i> , som kan genskabe aktiviteten af frontale kortikale, striatale og talamiske neuroner, hvilket er afgørende for normal bevidsthedsfunktion
Dehaene [16]	Global Neuronal Workspace Theory	Postulerer, at bevidsthed er global cerebral informationsdeling Hjernen indeholder talrige lokale processorer, der hver især er specialiserede til en særskilt operation, f.eks. langtidshukommelse, perceptuelle og motoriske systemer samt opmærksomheds- og evalueringssystemer Et specifikt kommunikationssystem, det »globale arbejdsområde«, giver processorerne mulighed for fleksibelt at dele information med hinanden Når information får adgang til dette arbejdsområde, bliver den bevidst, og det gør den ved abrupt, massiv og synkron aktivering af det parietale og præfrontale netværk Informationen i det globale arbejdsområde kan herefter distribueres frit til andre områder iht. vores aktuelle mål Et tæt forbundet netværk af parietale, temporale og præfrontale regioner danner det globale neuronale arbejdsområde
Tononi et al [17]	Integrated Information Theory	I modsætning til de ovenfor anførte teorier tager denne hypotese ikke udgangspunkt i hjernen som sådan, men i de væsentlige egenskaber af det konkrete erfaringsindhold, dvs. hvordan er en given erfaring, hvorfra man dedikerer forudsætningerne, der måtte stilles til det fysiske bevidsthedssubstrat, dvs. hvad skal der til for at kunne have denne erfaring If. teorien skal det fysiske bevidsthedssubstrat have et maks. af intrinsisk årsags-effekt-virkning Dermed kan man bestemme kvaliteten og kvantiteten af en given erfaring Teorien fører i visse tilfælde til kontraintuitive resultater, og man argumenterer for, at det kan bruges til at udvikle nye metoder til evalueringen af bevidsthedsfunktionen hos ikke-responderende patienter

cerbart. Per definition er tovejskommunikation ikke mulig, men nogle patienter kan til en vis grad efterkomme enkle kommandoer. MCS-tilstanden kan således deles ind i MCS-plus og MCS-minus. MCS-minus betegner patienter, som registrerer og lokaliserer smerte, har visuelle følgebevægelser (undersøges bedst med et spejl [20]) og/eller udtrykker for situationen re-

TABEL 2

Forklaringer af tilstande med komplet bevidsthedstab, delvis bevaret, normal eller nær-normal og usikker grad af bevidsthedsfunktion.

Tilstand	Forklaring
<i>Komplet bevidsthedstab</i>	
Koma	En tilstand af dyb bevidstløshed, hvorfra patienten ikke kan vækkes Øjnene er lukkede, omend der kan forekomme undtagelser efter anoksisk hjerneskade, og den normale søvncyklus er fraværende
UWS	Patienten i UWS opfylder flg. kriterier: Patienten viser ingen tegn på bevidsthed, hverken i forhold til sig selv eller omverden, og er ikke i stand til at interagere med andre Patienten viser ingen tegn på vedvarende, reproducerbare, målbevidste eller frivillige adfærdsmæssige reaktioner på auditive, taktile, visuelle, eller smertefulde stimuli Patienten har vekslende perioder med åbne og lukkede øjne: søvn-vågenhed-cyklus De autonome funktioner relateret til hypothalamus og hjernestammen er tilstrækkeligt bevarede til, at patienten med medicinsk og plejefaglig assistance kan overleve Kranienervreflekser og spinale reflekser er i varierende grad bevaret <u>Der er tarm- og blæreinkontinens</u> UWS anses for at være permanent 3 mdr. efter anoksisk-iskæmisk encefalopati typisk efter et hjertestop og 12 mdr. efter en traumatisk hjerneskade, men disse grænser er ikke længere absolutte
<i>Delvis bevaret bevidsthedsfunktion</i>	
MCS	Patienten diagnosticeres som MCS, når han eller hun viser objektive tegn på bevidsthed om sig selv eller omverden på en reproducerbar og vedvarende måde samtidig med ≥ 1 af flg.: Patienten viser målrettet adfærd, herunder ikkerefleksmæssige bevægelser eller affektiv adfærd som reaktion på relevante eksterne stimuli såsom øjenfølgebevægelser eller vedvarende fiksering af objekter, som er i bevægelse eller vækker patientens opmærksomhed på en anden måde, smil eller gråd som reaktion på verbale eller visuelle emotionelle stimuli, patienten griber målrettet efter genstande, patienten rører eller holder objekter på en måde, som er tilpasset størrelsen og formen af objektet, patienten vokaliserer eller laver tegn som direkte reaktion på et spørgsmål Patienten efterkommer enkelte kommandoer Patienten svarer med tegn eller verbalt på ja/nej-spørgsmål, uanset om svarene er korrekte eller ej Hvis patienten kan verbalisere på en forståelig måde, efterkomme enkelte opfordringer eller viser tegn til målrettet manipulation af objekter: ikke konsistent, men reproducerbart, er vedkommende i MCS+ hvis ikke i MCS- Patienten er kommet ud af den minimalbevidste tilstand, når han eller hun viser tilbagevendende funktionel kommunikation og/eller brug af objekter
<i>Normal eller nær-normal bevidsthedsfunktion</i>	
<i>Locked-in-syndrom</i>	Ses oftest hos patienter med basilaristrombose og anden patologi, der medfører infarcering af den anteriore del af pons, således at patienten er anartrisk og tetraplegisk, men pga. intakt tegmentum og mesencefalon er bevidstheden bevaret Patienten kan kommunikere med rudimentære øjenbevægelser, hvilket kan overses af den ikkeobservante undersøger, husk at åbne patientens øjenlåg og at undersøge for voluntære vertikale øjenbevægelser, kan også ses ved alvorlig motorparalyse af perifer årsag f.eks. Guillain-Barrés syndrom eller myasten krise
Kognitiv motordissociation [9]	Patienten kan følge kommandoer under aktive fMRI- og EEG-paradigmer til trods for at vedkommende klinisk ikke responderer svarende til UWS eller responderer kun insufficient svarende til MCS, dvs. patientens faktuelle bevidsthedsniveau er klinisk underestimeret
<i>Usikker grad af bevidsthedsfunktion</i>	
Dissociation mellem højere kognitive og motoriske funktioner [9]	Dette begreb betegner en tilstand hos klinisk svagt- eller ikke-responderende patienter, hvor der er fMRI- og EEG-mæssige holddepunkter for aktivering af associationskortex efter passive stimuli uden evidens for, at patienten følger kommandoer

CMD = *cognitive motor dissociation*; EEG = elektroencefalografi; fMRI = funktionel MR-skanning; MCS = *minimal conscious state*; UWS = *unresponsive wakefulness syndrome*.

levante følelser (f.eks. gråd ved tiltale fra pårørende), mens MCS-plus betegner patienter, som også er i stand til at efterkomme simple kommandoer – ikke altid, men reproducerbart. UWS og MCS er ikke skarpt afgrænsede tilstande, men dækker et spektrum. Patienter kan udvikle sig fra UWS til MCS eller bedre, men kan også vende tilbage til et lavere niveau; dvs. bevidstheden kan både tiltage og aftage over tid (**Figur 2**). Man skal derfor være klar over, at: 1) den enkelte undersøgelse kun viser et øjebliksbillede, 2) undersøgeren skal anvende så bredt et repertoire af stimuli som muligt (f.eks. auditive, visuelle, taktile, nociceptive), og 3) vågenhedsgraden optimeres af emotionelt betydningsfulde stimuli (f.eks. tilstedeværelse af pårørende). Der er evidens for, at man ved en rutinemæssig neurologisk undersøgelse fejlagtigt klassificerer op til 40% af alle patienter med kronisk bevidsthedspåvirkning som værende i UWS [22]. Undervurdering af patientens bevidsthedstilstand er således snarere normen end undtagelsen, men den kan forebygges i et vist omfang ved gentagne evalueringer med standardiserede skalaer [23], hvoraf Coma-Recovery Scale-Revised er den mest valide [24].

Funktionel billeddannelse, elektroencefalografiparadigmer og kognitiv motordissociation

Bevaret bevidsthedsfunktion kan således kun registreres ved hjælp af traditionelle kliniske undersøgelsesteknikker, hvis patienterne har motorisk funktion i en eller anden grad. Men hvad hvis enhver form for motorisk funktion er ophørt, og patienten dermed ikke kan give sig til kende for undersøgeren? Gennem de seneste 10-15 år har man derfor i stigende grad til undersøgelse af patienter med bevidsthedspåvirkning anvendt alternative metoder, som omfatter særligt funktionel MR-skanning (fMRI) og EEG. Disse metoder giver mulighed for at identificere patientens cerebrale reaktion, uden at man behøver at registrere et motorisk respons [25-27]. Nogle patienter, som klinisk er ukontaktbare (dvs. UWS), kan i realiteten deltage i mentale opgaver ved at modificere deres hjerneaktivitet, hvilket kan afsløres ved hjælp af fMRI og EEG. Ca. 15% af alle UWS-patienter, som undersøges med fMRI- og/eller EEG-baserede bevidsthedsparadigmer, efterkommer kommandoer ved at udføre mentale opgaver [21]. Denne tilstand har derfor fået betegnelser såsom kognitiv motordissociation eller komplet *locked-in*-syndrom [9, 18, 28] (Tabel 2). Det betyder, at disse patienter er klinisk fejldiagnosticerede og faktisk er ved bevidsthed (i det mindste på undersøgelsestidspunktet), hvilket er kritisk for prognose, behandling og ressourceallokering. Der er tre forskellige måder at anvende fMRI og EEG på ved undersøgelse af bevidsthedspåvirkede patienter: 1) aktive paradigmer: Patienten bliver opfordret til at udføre

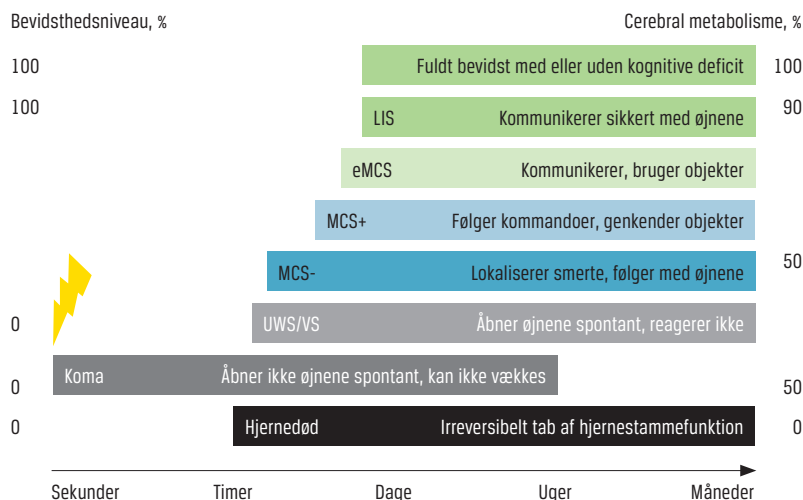
kognitive opgaver såsom at forestille sig at gå omkring i kendte omgivelser eller at spille tennis [1, 27]. 2) Passive paradigmer: Her registreres tilstedeværelsen eller fraværet af et komplekst cerebralt respons på eksterne stimuli som tegn på bevarede kortikale netværk. De mest brugte passive paradigmer er *oddball paradigms*, dvs. serier af identiske eksterne stimuli (f.eks. et neutralt navn), som i uregelmæssige intervaller brydes med en afvigende stimulus (f.eks. med patientens eget navn) [21]. 3) *Resting state*-paradigmer: Antagelser om patientens bevidsthedstilstand ekstrapoleres fra mønstre i den spontane hjerneaktivitet (f.eks. *default mode*-netværk) [29, 30]. Aktive paradigmer er meget specifikke, men ikke sensitive, eftersom de vil være falsk negative hos patienter, som ikke er i stand til at samarbejde på grund af afasi, eksekutiv dysfunktion, *neglect*, depression eller døvhed. Passive og *resting state*-paradigmer er givetvis mindre specifikke, men mere sensitive [21]. Eftersom en guldstandard for bevidsthedsfunktionen ikke eksisterer, er det ikke muligt nøjagtigt at kvantificere sensitivitet og specificitet af aktive, passive eller *resting state*-paradigmer. Det er imidlertid vigtigt at notere, at aktive EEG- og fMRI-baserede paradigmer giver positive resultater med tilsvarende frekvens, mens passive EEG-paradigmer næsten to gange oftere bliver fortolket som værende forenelige med bevaret bevidsthed, end fMRI-paradigmer bliver [21]. Serielle evalueringer er at foretrække, eftersom bevidsthedsfunktion er en højt fluktuerende tilstand (Figur 2), her har EEG-paradigmer den fordel, at logistikken er mindre kompliceret end ved fMRI-paradigmer.

KONKLUSION

EEG- og fMRI-baserede bevidsthedsparadigmer anvendes i dag næsten udelukkende i forskningsøjemed, men vil i fremtiden komme til at spille en vigtig rolle i den kliniske hverdag. Kan resultater fra EEG- og fMRI-paradigmer påvirke behandlingsbeslutninger i en forkert retning? Problemet kan opstå, hvis undersøgelserne fejlagtigt tyder på, at patienten er i UWS, mens vedkommende i virkeligheden har et bedre bevidsthedsniveau (falsk negativt resultat). Den kliniske evaluering er dog i sig selv behæftet med fejl, som anført ovenfor, og den teknologiassisterede evaluering er blot et komplement. Således afspejler det etiske dilemma, som en EEG- og fMRI-baseret vurdering medfører, blot de allerede kendte usikkerheder i den daglige kliniske beslutning. At estimere graden af patienternes bevidsthed og deres potentiale for at genvinde kognitiv funktion er blandt de største udfordringer for læger på intensiv- og rehabiliteringsafdelinger, og det er ikke mindst en væsentlig information for de pårørende. Enhver optimering af den diagnostiske sikkerhed er derfor velkommen. Prognostisk determinisme i forhold til patienter, hvis bevidsthedsfunktion er undervurderet, kan føre til

FIGUR 1

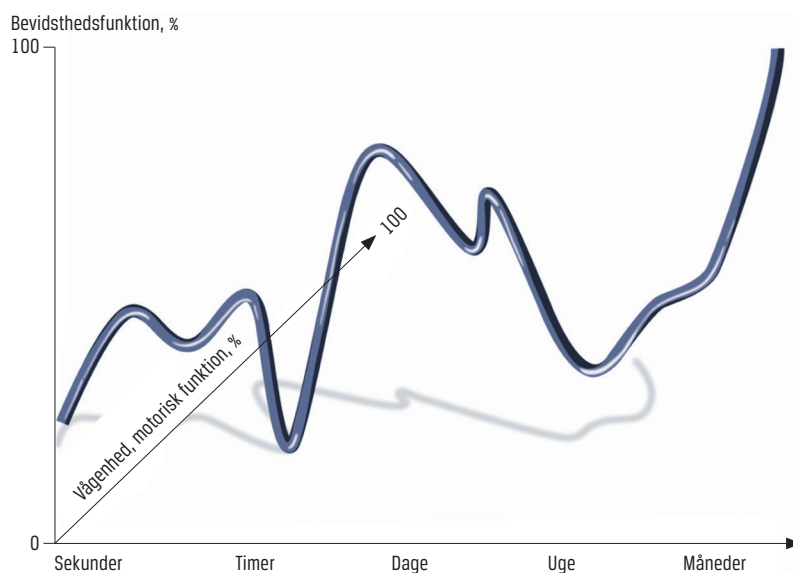
Skema over kliniske diagnoser vedrørende hjerneskadede patienter med bevidsthedspåvirkning i forhold til tid, det faktuelle bevidsthedsniveau og global cerebral metabolisme. Klassificeringen af disse tilstande er under fortløbende forandring med tiltagende anvendelse af funktional MR-skannings- og elektroencefalografibaserede paradigmer [18].



eMCS = emerged from minimal conscious state; LIS = locked-in-syndrom; MCS = minimal conscious state; UWS = unresponsive wakefulness syndrome; VS = vegetativ status.

FIGUR 2

Tredimensionel model af bevidsthedsfunktionen hos patienter med hjerneskade. Graden af bevidsthed fluktuerer med tiden (X-akse), både på kort og langt sigt. Den korrekte evaluering af bevidsthedsniveauet (Y-akse) afhænger af patientens adfærd (Z-akse), som er et produkt af vågenhed og motorisk funktion. Mens den kliniske evaluering af patienten er afhængig af kvantificerbar motorisk aktivitet, tillader funktional MR-skannings- og elektroencefalografibaserede paradigmer også vurderingen af bevidsthed hos patienter, som har mistet al evne til motorisk funktion, forudsat at patienterne er tilstrækkelig vågne. (Adapteret med tilladelse fra [21])



terapeutisk nihilisme såsom fravalg af genoptræning og afslutning af livsopretholdende terapi.

SUMMARY

Daniel Kondziella:

Human consciousness in health and disease

Ugeskr Læger 2018;180:V03180233

Functional neuroimaging, electroencephalography and clinical examination are essential to understand the many facets of disorders of consciousness.

Yet, it is still not widely known that patients exist who are clearly conscious but unable to show it owing to complete loss of motor output, a condition which has been termed cognitive motor dissociation. In this review, the mechanisms of normal and impaired consciousness are discussed, and current theories of consciousness, as well as specific clinical signs, which are essential to discern the state of consciousness in a given patient, are highlighted.

KORRESPONDANCE: Daniel Kondziella.

E-mail: daniel.kondziella@yahoo.com

ANTAGET: 20. juli 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 1. oktober 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Owen AM, Coleman MR, Boly M et al. Detecting awareness in the vegetative state. *Science* 2006;313:1402.
- Bodien Y, Chatelle C, Edlow B. Functional networks in disorders of consciousness. *Semin Neurol* 2017;37:485-502.
- James W. The physical bases of emotion. 1894. *Psychol Rev* 1994;101:205-10.
- Fischer DB, Boes AD, Demertzi A et al. A human brain network derived from coma-causing brainstem lesions. *Neurology* 2016;87:2427-34.
- Crick F, Koch C. A framework for consciousness. *Nat Neurosci* 2003;6:119-26.
- Lagercrantz H. The emergence of consciousness: science and ethics. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014;19:300-5.
- Flores FJ, Hartnack KE, Fath AB et al. Thalamocortical synchronization during induction and emergence from propofol-induced unconsciousness. *Proc Natl Acad Sci* 2017;114:E6660-8.
- Taylor J. My stroke of insight: a brain scientist's personal journey. Viking Penguin, 2006.
- Schiff ND. Cognitive motor dissociation following severe brain injuries. *JAMA Neurol* 2015;72:1413.
- Büchel C, Price C, Frackowiak RS et al. Different activation patterns in the visual cortex of late and congenitally blind subjects. *Brain* 1998;121:409-19.
- Dresler M, Eibl L, Fischer CFJ et al. Volitional components of consciousness vary across wakefulness, dreaming and lucid dreaming. *Front Psychol* 2014;4:987.
- Bartsch T, Deuschl G. Transient global amnesia: functional anatomy and clinical implications. *Lancet Neurol* 2010;9:205-14.
- Robertson L. Space, objects, minds, and brains. Psychology Press, 2004.
- Feinberg TE. The ancient origins of consciousness.. The MIT Press, 2017.
- Schiff ND. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis. *Trends Neurosci* 2010;33:1-9.
- Dehaene S. Theorizing consciousness. I: Dehaene S, red. Conscious brain deciphering how brain codes our thoughts. Penguin Books, 2014:161-97.
- Tononi G, Boly M, Massimini M et al. Integrated information theory: from consciousness to its physical substrate. *Nat Rev Neurosci* 2016;17:450-61.
- Bayne T, Hohwy J, Owen AM. Reforming the taxonomy in disorders of consciousness. *Ann Neurol* 2017;82:866-72.
- Laureys S, Celesia GG, Cohadon F et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med* 2010;8:68.
- Wannez S, Vanhaudenhuyse A, Laureys S et al. Mirror efficiency in the assessment of visual pursuit in patients in minimally conscious state. *Brain Inj* 2017;31:1429-35.
- Kondziella D, Friberg CK, Frokjaer VG et al. Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:485-92.
- Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol* 2009;9:35.
- Wannez S, Heine L, Thonnard M et al. The repetition of behavioral assessments in diagnosis of disorders of consciousness. *Ann Neurol* 2017;81:883-9.
- Seel RT, Sherer M, Whyte J et al. Assessment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations for clinical practice and research. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:1795-813.
- Stender J, Gosseries O, Bruno M-A et al. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study. *Lancet* 2014;384:514-22.
- Edlow BL, Chatelle C, Spencer CA et al. Early detection of consciousness in patients with acute severe traumatic brain injury. *Brain* 2017;140:23-31.
- Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med* 2010;362:579-89.
- Kondziella D, Roald Dahl and the complete locked-in syndrome: "Cold dead body, living brain". *J Neurol Sci* 2017;379:276-8.
- Hannawi Y, Lindquist MA, Caffo BS et al. Resting brain activity in disorders of consciousness: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2015;84:1272-80.
- Kondziella D, Fisher PM, Larsen VA et al. Functional MRI for assessment of the default mode network in acute brain injury. *Neurocrit Care* 2017;27:1-6.