
Potenciales evocados cognitivos. Utilidad de la *mismatch negativity*

Cognitive evoked potentials. Perspectives for mismatch negativity

I.G. Gurtubay

RESUMEN

Las técnicas de potenciales evocados cognitivos están consideradas como largas y técnicamente complejas, por ello a pesar de su potencial utilidad, su uso en la práctica clínica no está muy extendida. Los recientes avances en el registro, análisis y mejoras en el software de manejo de estas señales, han reducido notablemente estos problemas. De entre todos los potenciales cognitivos es la *Mismatch negativity*, la que por sus especiales características en cuanto a requisitos de generación y probada utilidad clínica, destaca como la más prometedora. La capacidad de ser generada sin requerimientos atencionales la hace especialmente útil para la valoración de sujetos con bajo nivel de conciencia, sirviendo entre otras cosas, para predecir el despertar del coma. La incorporación de dicha técnica a la batería de técnicas neurofisiológicas que valoran el estado de estos sujetos va suponer una mejora sustancial en la evaluación de casos cuyo manejo en la práctica clínica es sumamente complejo.

Palabras clave. Estado vegetativo. *Mismatch negativity*. MMN. Potencial cognitivo. Recuperación del coma

ABSTRACT

The techniques of cognitive evoked potentials are considered long and technically complex, which is why their use in clinical practice is not very widespread in spite of their potential utility. Recent advances in registering and analysis, together with improvement of the software managing these signals, have appreciably reduced these problems. Mismatch negativity stands out as the most promising of all the cognitive potentials due to its special characteristics regarding its generation requisites and its proven clinical utility. The fact that it can be generated without care requirements makes it especially useful for evaluating subjects with a low level of consciousness; it serves for predicting when they will emerge from a coma, amongst other uses. The incorporation of this technique into the arsenal of neurophysiological techniques for evaluating the state of these subjects will bring a substantial improvement in the evaluation of cases whose management in clinical practice is extremely complex.

Key words. Cognitive potential. Coma outcome. Mismatch negativity. MMN. Vegetative state.

An. Sist. Sanit. Navar. 2009; 32 (Supl. 3): 61-68

Servicio de Neurofisiología Clínica
Hospital Virgen del Camino

Correspondencia

Iñaki García de Gurtubay Gállego
Servicio de Neurofisiología Clínica
Hospital Virgen del Camino
Irunlarrea, 4
31008 Pamplona
E-mail: igarciag@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

Los descubrimientos sobre el funcionamiento cerebral y los recientes avances en medios tecnológicos han permitido desarrollar nuevos sistemas de exploración con aplicación clínica mediante potenciales evocados cerebrales. A pesar de que algunas de estas técnicas se describieron y desarrollaron en las décadas de los 80 y 90, existían factores de complejidad médica y técnica que han hecho que a pesar de su potencial utilidad, su introducción en la práctica clínica no sea tan extendida como cabría esperar. La experiencia acumulada en los últimos años y el vertiginoso desarrollo en los aparatos y programas específicos han permitido que en la actualidad se puedan realizar estas pruebas con mayor fiabilidad y replicabilidad¹ incluso en ambientes poco amigables como quirófanos o unidades de cuidados intensivos, donde respiradores, monitores, bombas de infusión, mantas térmicas y otros aparatos de soporte generan gran cantidad de artefactos eléctricos y mecánicos².

ESTIMULACIÓN EN VÍA AUDITIVA Y GENERACIÓN DE POTENCIALES EVOCADOS

Cuando un estímulo auditivo alcanza el oído, produce una secuencia de cambios eléctricos neuronales cambiante en el tiempo y en su localización anatómica, desde la excitación de los órganos receptores auditivos periféricos, siguiendo por la vía auditiva, hasta su llegada a corteza.

En el procesamiento y almacenamiento de esta actividad neuronal que contiene información auditiva se pueden distinguir tres fases consecutivas y parcialmente solapadas. La fase inicial consiste en la extracción de las características individuales del estímulo auditivo, como duración, frecuencia, localización espacial, etc, procesándose mediante vías paralelas ascendentes. En una segunda fase, se generan las llamadas huellas neurales de cada una de esas características del estímulo original, conteniendo cada una de

ellas información parcial sobre el mismo. Se acepta que el proceso de extracción y formación de huellas neurales se desarrolla principalmente en la zona subcortical de la vía auditiva ascendente. Finalmente y una vez en corteza, de la integración de la información sensorial de cada una de las características auditivas del estímulo original, se forma una estructura funcional mnésica unificada llamada representación auditiva del estímulo que se acepta que es el primer estadio de la percepción de dicho estímulo.

Como consecuencia del estímulo auditivo, cada grupo o grupos de neuronas estimuladas producen actividad eléctrica registrable mediante técnicas de potenciales evocados (PE). Como dichas señales son de muy baja amplitud, quedan oscurecidas por la actividad electroencefalográfica (EEG) subyacente. Para poder objetivarlas, se utilizan técnicas de promediación, que consisten en registrar repetidamente numerosos segmentos de EEG sincronizados con los estímulos. Típicamente los PE se obtienen al promediar la actividad eléctrica registrada en esos segmentos, dado que la actividad de fondo aleatoria del EEG se cancela y en cambio, como expresión de la activación sincrónica de poblaciones neuronales, se pone en evidencia aquella parte del registro relacionada con el estímulo auditivo, es decir el potencial evocado. El examen de los PE ha demostrado que están compuestos de varios subcomponentes, cada uno definido por su latencia, polaridad, topografía, espectro de frecuencias y relaciones comportamentales. Los componentes sucesivos de un PE se relacionan con sucesivas etapas del procesado de la información, desde lo estrictamente sensorial hasta los niveles más altos de integración.

En los primeros milisegundos tras el estímulo aparecen los llamados potenciales exógenos, generados por actividad neuronal en vías de paso obligatorias, por lo que la cuantificación de sus parámetros es fiable, siendo estables y replicables. Son los que habitualmente se utilizan en clínica, sobre todo los Potenciales Evocados

Auditivos de Troncoencéfalo (PEATC) también llamados *Brainstem Auditory Evoked Potential* (BAEP), generados en estructuras que van desde el nervio auditivo hasta el tálamo, o los Potenciales Auditivos de Latencia Media –*Auditory Middle-Latency Response* (MLR)–, producidos por activación de áreas específicas de modalidad en el plano supratemporal del córtex auditivo primario y en la circunvolución temporal superior, así como de áreas multimodales de las vías tálamo-corticales.

Entre los 50-250 milisegundos, se generan varios PE más tardíos y, a pesar de ser exógenos, tienen menor utilidad clínica. En orden temporal son la P1, N1, P2, N2 y N2b. La P1 auditiva, también llamada P50, está principalmente generada en el plano temporal de la corteza auditiva primaria³. La N1 es producto de varios generadores activos simultáneamente. Además de su fuente auditiva cortical supratemporal, recibe contribuciones del lóbulo temporal, así como del lóbulo frontal^{4,8}. Los elementos neuronales subyacentes al componente supratemporal de la N1 muestran circuitos neuronales estímulo específicos, organización tonotópica, campos receptivos de frecuencias estrechas etc., por lo que son capaces de codificar precisamente el estímulo, y aunque se ha demostrado que pueden mantener la información sensorial específica del estímulo durante periodos largos, de 10-15 segundos, estas huellas no constituyen el sustrato neural de la representación del estímulo porque aún no existe una integración⁹. Los componentes P2, N2 y N2b, se atribuyen generalmente a actividad de múltiples fuentes del área auditiva primaria y secundaria en la corteza temporal superior y lateral, así como a actividad en áreas mediales del lóbulo temporal^{4,8,10-12}.

A partir del rango de latencias de 100-200 milisegundos, la actividad eléctrica inducida por el estímulo auditivo ha recorrido las vías neuronales de paso obligatorio que generan los PE clásicos. Es entonces cuando en función del tipo de estímulo aplicado y la tarea cognitiva que se realice se activarán diferentes áreas corticales,

cuya actividad neuronal producirá diversos PE de latencia tardía, también conocidos como PE endógenos o cognitivos. Los más utilizados son los conocidos como *Mismatch Negativity* (MMN), P300, Contingente de Variación Negativa (CVN) y N400. Aunque algunos de estos potenciales se superponen con parte de los PE exógenos, existen técnicas neurofisiológicas específicas que permiten identificarlos. Los PE cognitivos se caracterizan por su relativa independencia de los atributos físicos de los estímulos o de los parámetros de la estimulación utilizados para su obtención y dependen entre otros factores, del estado del sujeto, de la tarea que esté realizando, o del contenido informacional de los estímulos, habiendo sido relacionados con operaciones cognitivas de procesamiento cerebral. El interés de los PE endógenos resulta de su propia naturaleza endógena, pues ofrecen información más allá de la mera actividad neuronal obligatoria desencadenada en los órganos receptores, en las vías aferentes y en la corteza cerebral, producida por el estímulo que se asociaría con los PE exógenos. Dado que esos componente endógenos del PE están generados por actividad de áreas neuronales relacionadas con procesamiento cognitivo, dependiendo del tipo de estudio realizado, proporcionan información objetiva y cuantificable de procesos tan difíciles de evaluar como la atención, la memoria, la discriminación automática de estímulos, etc. Esa ventaja en ocasiones constituye también un inconveniente. Durante la realización de la prueba y dependiendo del potencial cognitivo a obtener, se le pide al sujeto que realice alguna tarea como contar, atender o ignorar determinados estímulos auditivos o detectar cambios en secuencias sonoras repetitivas o detectar determinados fonemas o palabras en series repetidas, etc. Por ello, durante la prueba se debe realizar un estricto control de que la tarea cognitiva solicitada se esté realizando correctamente, de lo contrario el potencial obtenido, poco o nada tendrá que ver con lo que pretendemos explorar, por lo que se añade un plus de dificultad a la técnica. Éste y otros factores

hacen que las pruebas de PE cognitivos sean pruebas largas, que se deben repetir para comprobar su replicabilidad y que la mayoría de ellas precisen algún grado de colaboración por parte del paciente. Si a estos factores unimos las complejidades técnicas inherentes a la realización de cualquier PE, se explica por qué a diferencia de otras pruebas el uso en la práctica clínica diaria de PE cognitivos, todavía no se ha generalizado.

De entre toda la batería de potenciales cognitivos que se pueden realizar, la MMN es el que por sus especiales características en cuanto a requisitos de generación y probada utilidad clínica destaca como la más prometedora.

EL POTENCIAL DE DISPARIDAD, MISMATCH NEGATIVITY (MMN)

El componente MMN de los PE, o potencial de disparidad, fue aislado a finales de la década de los setenta¹³. Habitualmente para generarlo se utilizan estímulos auditivos (tonos, fonemas, sílabas, etc.) aplicados a través de auriculares. El registro se realiza mediante electrodos de superficie colocados en *scalp*. La MMN se obtiene¹⁴ utilizando un paradigma de doble estímulo llamado paradigma *oddball* pasivo en el que se presentan secuencias de estímulos sonoros repetitivos o estándares, de alta probabilidad, en las que de forma aleatoria e infrecuente se intercalan estímulos ligeramente diferentes llamados estímulos *oddball*, infrecuentes, extraños o «desviados». La variación de cualquier atributo físico (tono, intensidad, duración, localización espacial, etc.) del estímulo extraño que suponga un cambio en relación al estímulo estándar, así como cualquier ligero cambio en estímulos acústicos más complejos, tales como en patrones abstractos de sonido, fonemas o sílabas, es suficiente para desencadenar la generación de MMN^{15,16}. La tarea de los sujetos consiste en ignorar la estimula-

ción auditiva y dirigir la atención a otra situación. Para ello se pide a los sujetos que durante la prueba lean un texto o que miren a una pantalla de TV. A diferencia del resto de PE endógenos, la MMN se obtiene independientemente de la dirección de la atención del paciente¹⁷. El hecho de que se pueda obtener sin ningún tipo de requerimiento atencional constituye la principal característica diferenciadora de este PE cognitivo y le proporciona indudables ventajas para ser aplicado en clínica, por ejemplo en pacientes con bajo nivel de conciencia, coma, etc.

En los registros en bruto, la MMN es un potencial de muy bajo voltaje, susceptible de ser artefactado por múltiples interferencias¹⁴. Una vez realizado el paradigma, el componente MMN se evidencia más con el potencial diferencia, resultante de sustraer el PE por estímulo estándar del PE por estímulo extraño (Fig. 1). De esa forma, los componentes generados en ambas condiciones se cancelan, mientras que el componente MMN, generado únicamente en el estímulo extraño, puede ser representado y analizado en el potencial diferencia, mostrando una onda de polaridad negativa, de ahí su nombre, de proyección fronto-central, con un pico entre los 100-200 milisegundos tras la presentación del estímulo. Este procesamiento matemático de la señal obtenida obligaba hasta hace muy poco a realizar un procesamiento *off-line* al acabar de realizar el paradigma. Cuantos más electrodos de registro se hubieran utilizado, más largo sería el análisis posterior, por ello la prueba resultaba larga. Para acortarla se podía analizar la MMN en un número reducido de canales o utilizar variantes en los paradigmas de estimulación que permitieran tiempos de registro más cortos y que a la vez permitieran una adecuada identificación del potencial^{18,19}. En cualquier caso estaba considerada como una técnica muy laboriosa y que no permitía disponer de resultado en el acto exploratorio.

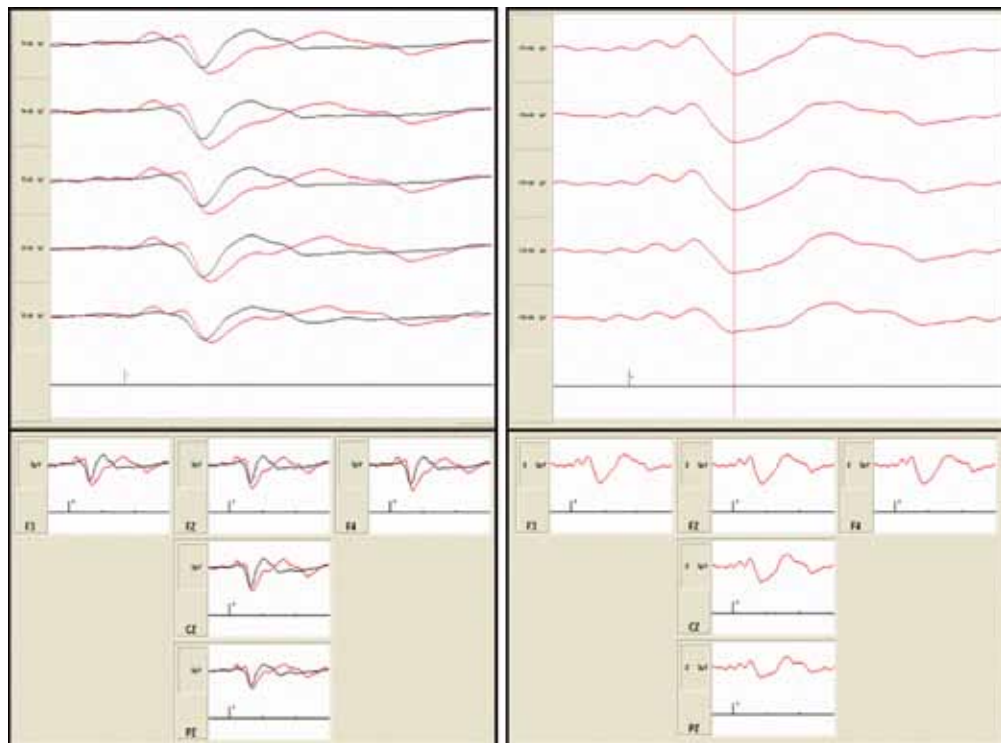


Figura 1. En la izquierda, representación del potencial evocado auditivo, registrado en 5 electrodos de scalp (F3, F4, Fz, Cz, Pz), durante un paradigma de MMN. El trazo negro corresponde al promedio de los estímulos estándar y el trazo rojo al promedio de los estímulos extraños o infrecuentes. Al realizar una superposición del potencial obtenido para cada uno de los dos estímulos, se objetivan algunas diferencias. Principalmente, la mayor negatividad (deflexión) en los trazos rojos (estímulos extraños). En la derecha, el potencial diferencia, tras la sustracción matemática del PE por estímulo estándar del PE por estímulo extraño, donde se evidencia la MMN (cursor rojo). En la parte inferior: representación topográfica de los potenciales obtenidos.

En la actualidad, con los nuevos paradigmas y con el software adecuado, los tiempos de análisis se han acortado lo suficiente como para hacer un registro completo con un casco de 21 canales y poder realizar el análisis en los minutos siguientes a haber finalizado el paradigma²⁰. Ello permite repetir el paradigma y tener resultados inmediatos todo ello con unos tiempos de exploración razonables (menores de una hora)¹⁴.

SIGNIFICADO FUNCIONAL Y APLICACIONES

La generación de MMN se basa en la formación de una huella o representación

neuronal de las características físicas de estímulos repetidos en la corteza auditiva primaria, llamada memoria sensorial auditiva o bien memoria ecóica^{21,22}, con la que se comparan los nuevos estímulos aferentes, de manera que si coinciden la huella mnésica se mantiene, pero si no lo hacen y el resultado de la comparación es de disparidad, se genera la MMN^{23,24}. Los generadores neuroeléctricos de la MMN se han localizado en la corteza supratemporal auditiva bilateral y en el córtex frontal dorso-lateral²⁴.

La MMN es el PE que refleja la representación auditiva del estímulo, así como el índice de que los datos sensoriales han

pasado a formar parte de la experiencia consciente. La formación de la huella es completa en unos 200 ms y proporciona el contenido informativo específico sensorial para la percepción del sonido. Durante este proceso ocurre una integración de la información en paralelo (integración de cada característica del sonido usando vías específicas) y de la información secuencial (temporal). Esta última es la encargada a nivel perceptivo de unir los eventos estrechamente ligados en el tiempo, estructurando o segmentando la percepción auditiva. Con la MMN el tiempo se constituye en medio para la percepción auditiva y el sistema de memoria sensitiva adquiere dimensión temporal. Con este proceso, las trazas neurales subyacentes a la MMN corresponden a información sensorial presente en la memoria de percepción y en la memoria sensorial, y la información almacenada puede ser utilizada en operaciones *top-down* y en procesos de atención selectiva⁹.

La generación de la MMN se ha relacionado con la atención, la percepción auditiva, la discriminación automática de estímulos novedosos y la memoria sensorial auditiva^{16,25-27}, funciones que se hallan alteradas en un amplio espectro de patologías neuropsiquiátricas. Los factores enumerados anteriormente han restringido los estudios mediante MMN a este tipo de patología, en muchos casos habiéndose quedado en la frontera entre lo experimental y lo clínico. También se ha utilizado en la valoración de las alteraciones atencionales causadas por diferentes lesiones cerebrales, alteraciones de la función frontal de la esquizofrenia, así como para la valoración de los efectos cognitivos del alcohol y de otras drogas psicoactivas¹⁴. La MMN se ha utilizado con éxito en otros ámbitos clínicos, como en la valoración de funciones mnésicas en trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer¹⁴. Otro campo de aplicación en el que se usa es la patología auditiva²⁸. La MMN es útil para valorar las capacidades perceptivas del habla en pacientes con diferentes trastornos auditivos así como para la valoración de la efectividad de los diferentes tratamientos auditivos y el seguimiento de los progresos en rehabilitación de niños

y adultos con discapacidades auditivas o pacientes afásicos^{16,28}.

La aplicación clínica, donde potencialmente más pueden aportar las mejoras recientemente incorporadas –sobre todo en cuanto a disminución del tiempo de realización de la técnica e inmediatez en la obtención de resultados–, será en la monitorización de la profundidad del coma y su pronóstico, pudiéndose convertir en un instrumento imprescindible de exploración rutinaria en estos pacientes. Son numerosos los trabajos que apoyan que la MMN es el PE que ha demostrado ser más sensible y específico para dar información del pronóstico evolutivo de pacientes en coma²⁹. De los diferentes estudios realizados se concluye que la presencia de MMN en la fase aguda del coma predice el despertar de los pacientes independientemente de la causa (especificidad 93%, sensibilidad 56% y valor predictivo positivo 90%), permitiendo adelantar que el paciente no pasará a situación de estado vegetativo persistente³⁰⁻³². Además, recientemente se ha demostrado mediante estudios evolutivos una relación directa entre la amplitud de la MMN y la recuperación de la conciencia, de modo que la aparición de MMN predice la salida de un estado vegetativo³⁰. En el aspecto práctico y al igual que con otras técnicas neurofisiológicas, se aconseja la realización de estos PE entre las 48-96 horas desde el inicio del cuadro clínico. Parece haber consenso en que realizados antes de las primeras 24 horas solo se incrementan el número de falsos positivos³¹⁻³⁴.

La exploración de la MMN complementará por tanto el resto de exploraciones existentes hasta ahora y realizada junto con el EEG y otros potenciales evocados permitirá al neurofisiólogo contar con un dato objetivo y útil para emitir un pronóstico funcional en pacientes cuyo manejo es habitualmente complejo.

BIBLIOGRAFÍA

1. PICTON TW, BENTIN S, BERG P, DONCHIN E, HILLYARD SA, JOHNSON JR R et al. Guidelines for using human event-related potentials to study cog-

- nition: recording standards and publication criteria. *Psychophysiology* 2000; 37: 127-152.
2. GONZÁLEZ-GARCÍA E, VILELA-SOLER C, ROMÁ-AMBROSIO J, FENOLLOSA-ENTRENA B. Utilización de potenciales evocados en el seguimiento y pronóstico de pacientes en coma por traumatismo craneoencefalico grave. *Rev Neurol* 2007; 44: 404-410.
 3. REITE M, TEALE P, ZIMMERMAN J, DAVIS K, WHALEN J. Source location of a 50 ms latency auditory evoked field component. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 70: 490-498.
 4. HEGERL U, JUCKEL G. Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission: a new hypothesis. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 173-187.
 5. GIARD MH, PERRIN F, ECHALLIER JF, THEVENET M, FROMENT JC, PERNIER J. Dissociation of temporal and frontal components in the human auditory N1 wave: a scalp current density and dipole model analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 92: 238-252.
 6. KROPOTOV JD, NÄÄTÄNEN R, SEVOSTIANOV AV, ALHO K, REINIKAINEN K, KROPOTOVA OV. Mismatch negativity to auditory stimulus change recorded directly from the human temporal cortex. *Psychophysiology* 1995; 32: 418-422.
 7. PANTEV C, BERTRAND O, EULITZ C, VERKINDT C, HAMPSON SA, SCHUIERER G et al. Specific tonotopic organizations of different areas of the human auditory cortex revealed by simultaneous magnetic and electric recordings. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 94: 26-40.
 8. TARKKA IM, STOKIC DS, BASILE LF, PAPANICOLAOU AC. Electric source localization of the auditory P300 agrees with magnetic source localization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 96: 538-545.
 9. NÄÄTÄNEN R, WINKLER I. The concept of auditory stimulus representation in cognitive neuroscience. *Psychol Bull* 1999; 125: 826-859.
 10. OKADA YC, KAUFMAN L, WILLIAMSEN SJ. The hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983; 55: 417-426.
 11. ONOFRJ MC, GHILARDI MF, FULGENTE T, NOBILIO D, BAZZANO S, FERRACCI F et al. Mapping of event-related potentials to auditory and visual odd-ball paradigms. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990 (Suppl.); 41: 183-201.
 12. PANTEV C, EULITZ C, HAMPSON SA, ROSS B, ROBERTS LE. The auditory evoked «off» response: sources and comparison with the «on» and the sustained responses. *Hear Res* 1996; 17: 255-265.
 13. NÄÄTÄNEN R, GAILLARD AWK, MÄNTYSALO S. Early selective, attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol* 1978; 42: 313-329.
 14. KUKALA T, TERVANIEMI M, SCHRÖGER E. The mismatch negativity in cognitive and clinical neuroscience: Theoretical and methodological considerations. *Biol Psychol* 2007; 74: 1-19.
 15. NÄÄTÄNEN R. Attention and brain function. Hillsdale, NJ: L. Erlbaum; 1992.
 16. ESCERA C. Nuevas aplicaciones clínicas de los potenciales evocados cerebrales: mismatch negativity. *Med Clin Barc* 1997; 108: 701-708.
 17. NÄÄTÄNEN R, PAAVILAINEN P, TIITINEN H, JIANG C, ALHO K. Attention and mismatch negativity. *Psychophysiology* 1993; 30: 436-450.
 18. GRAU C, ESCERA C, YAGO E, POLO MD. Mismatch negativity and auditory sensory memory evaluation: a new faster paradigm. *Neuroreport* 1998; 9: 2451-2456.
 19. SINKKONEN J, TERVANIEMI M. Towards optimal recording and analysis of the mismatch negativity. *Audiol Neurootol* 2000; 5: 236-246.
 20. NÄÄTÄNEN R, PAKARINEN S, RINNE T, TAKEGATA R. The mismatch negativity (MMN): towards the optimal paradigm. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 140-144.
 21. NÄÄTÄNEN R. Neurophysiological basis of the echoic memory as suggested by event-related potentials and magnetoencephalogram. En: Klix F, Hagedorf H, editors. Human memory and cognitive capabilities. Amsterdam: Elsevier; 1986. p. 615-628.
 22. NÄÄTÄNEN R, PAAVILAINEN P, ALHO K, REINIKAINEN K, SAMS M. Do event-related potentials reveal the mechanism of the auditory sensory memory in the human brain? *Neurosci Lett* 1989; 98: 217-221.
 23. WINKLER I, KARMOS G, NÄÄTÄNEN R. Adaptive modeling of the unattended acoustic environment reflected in the mismatch negativity event-related potential. *Brain Res* 1996; 742: 239-252.
 24. NÄÄTÄNEN R. The mismatch negativity: a powerful tool for cognitive neuroscience. *Ear Hear* 1995; 16: 6-18.
 25. GARRIDO MI, KILNER JM, STEPHAN KE, FRISTON KJ. The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 453-463.

26. NÄÄTÄNEN R. Mismatch negativity (MMN): perspectives for application. *Int J Psychophysiol* 2000; 37: 3-10.
27. NÄÄTÄNEN R, ESCERA C. Mismatch negativity: clinical and other applications. *Audiol Neurootol* 2000; 5: 105-110.
28. NÄÄTÄNEN R. Mismatch negativity (MMN) as an index of central auditory system plasticity. *Int J Audiology* 2008; 47: S16-S20.
29. DALTROZZO J, WIOLAND N, MUTSCHLER V, KOTCHOUBEY B. Predicting coma and other low responsive patients outcome using event-related brain potentials: a meta-analysis. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 606-614.
30. WILINEN VJM, VAN BOXTEL GJM, EILANDER HJ, DE GELDER B. Mismatch negativity predicts recovery from the vegetative state. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 597-605.
31. FISCHER C, MORLET D, BOUCHET P, LUATE J, JORDAN C, SALORD F. Mismatch negativity and the late auditory evoked potentials in comatose patients. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 1601-1610.
32. FISCHER C, LUATE J, ADELEINE P, MORLET D. Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. *Neurology* 2004; 63: 673.
33. CHAPARRO HERNÁNDEZ P. Diagnóstico neurofisiológico del paciente en coma. *Rev Neurol* 2001; 32: 542-545.
34. FISCHER C, LUATE J, NÉMOZ C, MORLET D, KIRKORIAN G, MAUGUIERE F. Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis. *Crit Care Med* 2006; 34: 1520-1554.