

Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: dimensiones interoceptivas en modelos de lesión

Material suplementario

1. Métodos

1.1. Participantes

1.2. Tarea de detección de latidos cardíacos

1.2.1. Registros de EEG y preprocesamiento

1.2.2. Análisis estadístico del HEP

1.3. Análisis de imágenes

1.3.1. Adquisición de imágenes

1.3.2. Análisis estructural de imágenes

1.3.3. Análisis de lesiones

1.3.4. Análisis funcional de imágenes

2. Resultados

2.1 Resultados demográficos

2.2. Resultados conductuales

2.3. Resultados del HEP

2.4. Resultados de imágenes

2.4.1. Patrones de atrofia

2.4.2. Asociación estructural con las dimensiones interoceptivas

2.4.3. Asociación funcional con las dimensiones interoceptivas

dimensiones interoceptivas en modelos de lesión.

Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology Volumen 12, Número 3, 2018.

1. Métodos

1.1 Participantes

Como en trabajos previos de nuestro grupo (Baez et al., 2014; García-Cordero et al., 2015), se hizo un diagnóstico inicial a cargo de un grupo de expertos en demencia. Cada caso fue individualmente revisado en una reunión de consenso clínico multidisciplinaria en la que participaron neurólogos cognitivos, psiquiatras y neuropsicólogos. Todos los pacientes fueron sometidos a un examen clínico estándar, necesario para entregar un diagnóstico preciso. Este examen incluyó una extensa serie de evaluaciones neurológicas, neuropsiquiátricas y neuropsicológicas. Los sujetos con la variante conductual de la demencia frontotemporal (vcDFT) se incluyeron siguiendo los criterios revisados de la vcDFT probable (Rascovsky et al., 2011). Estos pacientes presentaron alteraciones sociales y conductuales confirmadas por las personas a cargo de su cuidado y atrofia fronto-temporal confirmada por IRM o hipoperfusión frontal en imágenes de tomografía por emisión de positrones. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) fueron diagnosticados siguiendo criterios NINCDS-ADRDA (G. McKhann et al., 1984; G. M. McKhann et al., 2011). Todos los pacientes con demencia se encontraban en la etapa temprana/leve de la enfermedad. Los pacientes que presentaron lesiones cerebrovasculares fronto-insulares (LFI) fueron evaluados por lo menos seis meses después del accidente cerebrovascular (ACV) (tiempo necesario para la estabilidad de la lesión y la manifestación de los síntomas clínicos). Presentaban lesiones confinadas a los lóbulos frontales e insulares, y en algunos casos, a los lóbulos temporales. Ninguno de los pacientes cumplía los criterios de desórdenes psiquiátricos específicos, según lo determinó el examen psiquiátrico. Los pacientes que se presentaron principalmente con déficits de lenguaje se excluyeron de este grupo. Finalmente, seleccionamos un grupo control, que incluía a participantes que cumplieron con los criterios de edad, educación y sexo, sin historial de enfermedades psiquiátricas o neurológicas.

Material suplementario de Artículo: Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: dimensiones interoceptivas en modelos de lesión.

Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology Volumen 12, Número 3, 2018.

1.2. Tarea de detección de latidos cardíacos

La duración total de la tarea de detección de latidos cardíacos (HBDT, del inglés: *heartbeat detection task*) fue 10 minutos (incluido el tiempo dedicado a instrucciones y respuesta a preguntas). Para medir la habilidad de los participantes de seguir sus latidos cardíacos, calculamos un índice de precisión basado en los siguientes parámetros:

- (a) Respuestas correctas totales: el número total de respuestas de cada sujeto que se corresponde con sus propios latidos cardíacos. Se compara cada respuesta motora dentro de una ventana de tiempo específico siguiendo cada onda R grabada; si la respuesta motora (pulsación de la tecla en el teclado) ocurre dentro de una ventana de tiempo predefinida para cualquier latido cardíaco, la respuesta se considera correcta (la ventana de tiempo es determinada por la frecuencia cardíaca (FC) de los sujetos: 750 ms después del latido, para una FC inferior a 69.76; 600 ms después, para un FC de entre 69.75 y 94.25; y 400 ms después, para una FC superior a 94.25). El índice se define como la suma total de todas las respuestas de los sujetos que cumplen con este criterio temporal.

- (b) Latidos cardíacos registrados: el número total de latidos cardíacos registrados en cada condición.

Nuestro índice de precisión es una ecuación modificada de la propuesta por Schandry para su método de seguimiento mental del latido cardíaco (Schandry, 1981). Schandry usa el número total de latidos cardíacos mentales y latidos cardíacos registrados. Como nosotros podemos discriminar las respuestas correctas del número total (de acuerdo con los criterios explicados en el primer índice), usamos esta medida más específica en lugar de la cantidad total de respuestas. Otra diferencia con Schandry es que calculamos este índice para cada condición de la tarea. La ecuación para la precisión es la siguiente:

$$1 - (\text{latidos cardíacos registrados} - \sum \text{respuestas correctas})$$

Latidos cardíacos registrados

Se obtuvieron estos puntajes para precisión, retroalimentación y aprendizaje (promediando dos repeticiones de cada condición, excepto para la retroalimentación). Los puntajes pueden variar entre 0 y 1 y los puntajes más altos indican pequeñas diferencias entre las respuestas correctas y los latidos cardíacos registrados y, en consecuencia, un mejor desempeño interoceptivo.

Para el índice de metacognición (medida del desempeño de la conciencia interoceptiva), primero calculamos el porcentaje de desempeño y confianza para la precisión y el aprendizaje por separado y calculamos la ecuación: $\text{abs} [(\text{porcentaje de confianza} / \text{porcentaje de desempeño}) - 1]$. Luego, promediamos los valores obtenidos para el aprendizaje y la precisión. De esta manera, la confianza fue normalizada por el desempeño y considerada relativa a cero (los puntajes cercanos a cero significan una mejor metacognición).

1.2.1. Registros de EEG y preprocesamiento

Los datos fueron referenciados *offline* a la señal promedio de todos los canales; *resampleados* a 256 Hz y filtrados mediante un filtro pasa banda de 0.5-30 Hz para eliminar componentes indeseados de la frecuencia. Para poder realizar el análisis del potencial cardíaco evocado (HEP, del inglés: *heart evoked potential*), usamos los valores de detección del pico R en el electrocardiograma (ECG) para segmentar cada uno de los 128 canales de los datos del electroencefalograma (EEG). Se logró la detección del pico R mediante una función detectora de picos implementada en Matlab, que rápidamente encuentra valores máximos locales o mínimos (extremo local) en un vector ruidoso usando derivadas y un umbral de magnitud definido por el usuario para determinar si cada pico es significativamente mayor (o menor) que los datos que lo rodean (Kruczyk,

Material suplementario de Artículo: Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: dimensiones interoceptivas en modelos de lesión.

Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology Volumen 12, Número 3, 2018.

Umer, Enroth, & Komorowski, 2013). Se eliminaron artefactos cardíacos y por movimiento de ojos a través de inspección visual y por medio del Análisis de Componentes Independientes [ICA (Kim & Kim, 2012)], y los datos resultantes fueron posteriormente segmentados desde 200 ms antes del inicio del pico R del ECG a 400 ms después del inicio. Estas épocas de EEG fueron corregidas en el *baseline* en relación con la ventana de 200 a -0 ms. La tendencia lineal de cada época fue eliminada para corregir los artefactos de desplazamiento de la corriente directa (Craston, Wyble, Chennu, & Bowman, 2009; Martens, Korucuoglu, Smid, & Nieuwenstein, 2010). Finalmente, las épocas ruidosas fueron rechazadas del análisis usando un procedimiento visual.

1.2.2. Análisis estadístico del HEP

Según estudios previos, la topografía del HEP cubre toda el área frontal y central de ambos hemisferios (Canales-Johnson et al., 2015; Leopold & Schandry, 2001; Montoya, Schandry, & Müller, 1993; Pollatos & Schandry, 2004). De acuerdo a ello, el primer análisis estadístico se realizó en una región de interés (ROI, del inglés: *region of interest*) única (ver resultados en la sección 3.3 y Figura 2). Posteriormente, seleccionamos tres grupos de cuatro electrodos de esta ROI para evaluar la modulación del HEP en una topografía frontal-derecha (C24, C25, C26 y C27), frontal-central (C18, C19, C20, y C21) y frontal-izquierda (C11, C12, C13, y C14). Estos últimos resultados se detallan en el material suplementario 2.2 y en la Figura suplementaria 1.

Para el análisis estadístico, se hicieron comparaciones punto por punto a lo largo del HEP a través de la prueba de permutación Monte Carlo (Manly, 2006) combinada con *bootstrapping*, tal como se ha hecho en trabajos anteriores (Couto et al., 2013). Este método ofrece una solución directa para problemas de múltiples comparaciones y no depende de la corrección de comparaciones múltiples o de presunciones gaussianas sobre la distribución de la probabilidad de los datos (Nichols & Holmes, 2002). Para ello, los datos, por separado, se sometieron a una partición aleatoria y luego se calculó un valor *t*.

Material suplementario de Artículo: Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: dimensiones interoceptivas en modelos de lesión.

Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology Volumen 12, Número 3, 2018.

Este proceso se repitió unas 5000 veces para construir la distribución de los valores t bajo la hipótesis nula, que sería rechazada cuando el valor t obtenido fuese mayor que el 5% de la distribución ($p < .05$). Una ventaja de utilizar este método al analizar el HEP, es que no se estaría seleccionando una ventana de tiempo a priori; sino que cada punto de la señal de 100 a 400 ms (para cubrir la latencia del HEP típica (Canales-Johnson et al., 2015; Leopold & Schandry, 2001; Montoya et al., 1993; Pollatos & Schandry, 2004) fue evaluado con el análisis de permutación. Como este es un enfoque impulsado por los datos, evita el sesgo inherente de una selección de ventana a priori.

1.3. Análisis de imágenes

1.3.1. Adquisición de imágenes

Los sujetos fueron examinados en un scanner Intera Phillips 1.5 T con una bobina estándar. Los parámetros de escaneo T1 estructurales fueron = $256 \times 240 \times 120$, 1 mm isotrópico, TR = 7489 ms, TE = 3420 ms y ángulo de inclinación = 8° . Además, se adquirieron las secuencias T2 y FLAIR para mejorar la detección de la lesión o atrofia en cada grupo.

Para las imágenes funcionales, se adquirieron 33 cortes axiales (5-mm de espesor) paralelos al plano que conecta la comisura anterior y posterior y que cubre el cerebro completo (TR = 2777 ms, TE = 50 ms, ángulo de inclinación = 90°). El protocolo de imágenes magnéticas funcionales (IRMf) duró diez minutos y se obtuvieron 209 imágenes funcionales del cerebro para cada sujeto. Durante la adquisición, se instruyó a los participantes no pensar en nada en particular. Además, se les solicitó mantener los ojos cerrados y evitar moverse y quedarse dormidos (Sedeño et al., 2014; Tuladhar et al., 2013).

1.3.2. Análisis estructural de imágenes

Para el preprocesamiento de la morfometría basada en vóxeles (VBM, del inglés: *voxel-based morphometry*), las imágenes fueron segmentadas en sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo. Los mapas de sustancia gris obtenidos se normalizaron al espacio estándar MNI, se suavizaron con un *kernel* de 12 mm^3 y se sometieron a un análisis de segundo nivel dentro de modelos lineales generales en SPM. Se obtuvo el volumen total intracraneal usando el *toolbox* VBM8 para SPM12 y sumando los volúmenes de sustancia gris, blanca y líquido cefalorraquídeo.

1.3.3. Análisis de lesiones

Para cada condición de la HBDT, se usaron los resultados de los mapas estadísticos de regresión de todos los grupos para construir máscaras binarias. Parcelamos las máscaras usando el atlas AAL (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) para determinar las regiones involucradas en la regresión. Extrajimos la sustancia gris de las imágenes segmentadas resultantes de los sujetos que habían presentado ACV y de los sujetos sanos, usando estas máscaras parceladas. Después analizamos la asociación entre el desempeño de la tarea y el volumen de sustancia gris en cada región de la máscara usando correlaciones de Spearman.

1.3.4. Análisis funcional de imágenes

Para el análisis, se interpolaron las imágenes que mostraban $> 0.5 \text{ mm/TR}$ (de movimiento) para evitar que los valores atípicos grandes se propagaran a los datos válidos (Bruno, Garrett, Quintin, Mazaika, & Reiss, 2014). Los participantes cuyas IRMf requerían reparación mayor al 20% de los volúmenes fueron eliminados del análisis I (Bruno et al., 2014). Se analizaron los registros cuyos parámetros de movimiento no superaron los 3 mm y/o 3° (de rotación) (Supekar & Menon, 2012). Luego, comparamos los parámetros traslacionales y rotacionales medios entre los grupos usando pruebas de ANOVA y no se

Material suplementario de Artículo: Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: dimensiones interoceptivas en modelos de lesión.

Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology Volumen 12, Número 3, 2018.

encontraron diferencias entre los grupos (rotación: $F(3, 77) = 0.89, p = .45$; y traslación: $F(3, 77) = 0.82, p = .48$).

Siguiendo nuestros trabajos previos de la conectividad funcional en LFI y neurodegeneración (García-Cordero et al., 2015; Sedeño et al., 2016), las imágenes fueron pre-procesadas usando el Asistente de Procesamiento de datos para IRMf en Estado de Reposo (DPARSF) (Yan & Zang, 2010). Se corrigieron las imágenes por tiempo de corte, se re-alinearon con el volumen del medio y se aplicó un filtro pasa banda (0.01-0.08 Hz). Regresionamos los seis parámetros de movimiento estimados durante el realineamiento. Se suavizaron las imágenes con un *kernel* de 8 mm³ y se normalizaron al *template* EPI, perteneciente al espacio estándar.

2. Resultados

2.1. Resultados demográficos

Tabla suplementaria 1. Datos demográficos.

	Control (N = 42)	vcDFT (N = 18)	EA (N = 21)	LFI (N = 18)	Estadística	Comparación post-hoc (Tukey HSD)		
						Ctr vs vcDFT	Ctr vs EA	Ctr vs LFI
Género (M:F)	16:26	8:10	4:17	9:9	$\chi^2 = 4.63, p = .20$			
Lateralidad (D:I)	41:1	18:0	20:1	18:0	$\chi^2 = 1.57, p = .66$			
Edad	66.90(7.45)*	64.17(10.56)*	72.47(7.42)*	61.83(8.33)*	n.s	n.s	n.s	n.s
Educación	16.07(4.03)*	14.33(4.49)*	13.38(5.25)*	13.00(4.25)*	n.s	n.s	n.s	n.s
Índice de masa corporal	26.30(3.64)*	24.85(3.88)*	23.57(2.86)*	27.80(6.31)*	n.s	n.s	n.s	n.s

(*) Los valores están expresados como promedio (desviación estándar).

vcDFT: variante conductual de la demencia frontotemporal; EA: enfermedad de Alzheimer; LFI: lesiones fronto-insulares. Ctr: control. n.s.: no significativo.

Material suplementario de Artículo: Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: dimensiones interoceptivas en modelos de lesión.

Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology Volumen 12, Número 3, 2018.

2.2. Resultados conductuales

Tabla suplementaria 2. Comparaciones post-hoc entre controles y pacientes para determinar la precisión, el aprendizaje y la conciencia interoceptivos.

Dimensión	ANOVA				F	p	Comparación post hoc (Tukey HSD)		
	Control	vcDFT	EA	LFI			Control vs vcDFT	Control vs EA	Control vs LFI
Precisión	0.55(0.17)*	0.33(0.19)*	0.32(0.21)*	0.34(0.20)*	11.06	< .001	< .001	< .001	< .001
Aprendizaje	0.62(0.19)*	0.46(0.26)*	0.41(0.27)*	0.52(0.18)*	4.50	< .01	.07	< .01	.44
Conciencia	0.53(0.46)*	1.57(1.21)*	2.27(2.49)*	1.12(1.24)*	7.83	< .001	< .05	< .001	.43

(*) Los valores se expresan como promedio (desviación estándar).

vcDFT: variante conductual de la demencia frontotemporal; EA: enfermedad de Alzheimer; LFI: lesiones fronto-insulares.

2.3. Resultados del HEP

Tabla suplementaria 3. Diferencias significativas punto por punto.

ROI	Comparaciones de grupos	Diferencias significativas punto por punto (menos de .05) en milisegundos*
Fronto-central	Controles vs vcDFT	277 - 355 ms
	Controles vs EA	113 - 132 ms // 261 - 300 ms
	Controles vs LFI	191 - 355 ms
Derecha	Controles vs vcDFT	277 - 347 ms
	Controles vs EA	187 - 304 ms
	Controles vs LFI	183 - 351 ms
Central	Controles vs vcDFT	--
	Controles vs EA	214 - 226 ms // 269 - 300 ms
	Controles vs LFI	183 - 343 ms
Izquierda	Controles vs vcDFT	277 - 343 ms
	Controles vs EA	273 - 304 ms
	Controles vs LFI	199 - 363 ms

* Se seleccionó una extensión mínima de cinco puntos consecutivos como criterio para el análisis (no se informan diferencias significativas de puntos aislados).

Material suplementario de Artículo: Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: dimensiones interoceptivas en modelos de lesión.

Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology Volumen 12, Número 3, 2018.

2.4. Resultados de imágenes

2.4.1. Patrones de atrofia

vcDFT

Tabla suplementaria 4. Áreas de atrofia obtenidas de la comparación de VBM con controles.

Cluster N° vóxeles	Pico <i>t</i>	Coordenadas			Regiones
		X	Y	Z	
646	5.91	28.5	60	4.5	Giro frontal superior D
	5.04	28.5	52.5	24	Giro frontal medial D
2847	5.79	30	4.5	-19.5	Amígdala D
	5.12	34.5	-67.5	-9	Giro fusiforme D
	4.94	22.5	-21	-22.5	Giro parahipocampal D
16224	5.72	-25.5	21	-6	Insula I
	5.53	3	42	-21	Giro recto D
	5.29	-6	-13.5	40.5	Corteza cingulada medial I
3816	5.48	28.5	15	6	Putamen D
	5.02	61.5	-13.5	-6	Giro temporal superior D
177	5.10	25.5	58.5	-7.5	Giro frontal superior, parte orbital D
1169	4.66	-40.5	22.5	27	Giro frontal inferior, pars triangularis I
	4.44	-39	15	46.5	Giro frontal medial I
259	4.24	-46.5	-55.5	6	Giro temporal medial I

Material suplementario de Artículo: Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: dimensiones interoceptivas en modelos de lesión.

Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology Volumen 12, Número 3, 2018.

	4.18	31.5	-67.5	45	Giro angular D
231	3.46	24	-61.5	52.5	Giro parietal superior D
94	4.15	9	19.5	-4.5	Caudado D
77	3.52	45	-63	3	Giro temporal medial D

D: derecha; I: izquierda

EA

Tabla suplementaria 5. Áreas de atrofia obtenidas de la comparación de VBM con controles.

Cluster	Coordenadas				Regiones
N° vóxeles	Pico <i>t</i>	X	Y	Z	
	6.25	24	-1.5	-19.5	Amígdala D
5506	4.76	43.5	9	-16.5	Polo temporal, Giro temporal superior D
	6.11	-27	-6	-19.5	Hipocampo I
6222	4.46	-46.5	-31.5	-22.5	Giro temporal inferior I
877	5.05	24	60	3	Giro frontal superior D
	4.71	25.5	19.5	6	Putamen D
	3.71	7.5	9	-1.5	Caudado D
736	3.44	-3	6	-3	Caudado I
508	4.69	27	-72	-6	Giro fusiforme D
181	3.86	-22.5	42	27	Giro frontal medial I
694	3.77	-9	-31.5	39	Corteza cingulada medial I

Material suplementario de Artículo: Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: dimensiones interoceptivas en modelos de lesión.

Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology Volumen 12, Número 3, 2018.

	3.51	-9	-45	48	Precúneo I
250	3.75	-30	54	-4.5	Giro orbitofrontal superior I
141	3.74	0	33	25.5	Corteza cingulada anterior I
59	3.70	-13.5	48	33	Giro frontal superior I
109	3.63	7.5	-51	18	Precúneo D
98	3.57	-22.5	-64.5	-7.5	Giro lingual I

D: derecho; I: izquierdo

2.4.2. Asociación estructural con las dimensiones interoceptivas

Todos los grupos (excepto LFI)

Tabla suplementaria 6. Áreas relacionadas con la precisión, el aprendizaje y la conciencia interoceptivos para la vcDFT, EA y controles.

Precisión interoceptiva					
Cluster	Pico <i>t</i>	Coordenadas			Regiones
Nº vóxeles		X	Y	Z	
1396	5.06	60	-10.5	-4.5	Giro temporal superior <u>D</u>
6972	4.86	30	-45	-15	Giro fusiforme D
	4.71	22.5	-19.5	-22.5	Giro parahipocampal D
19732*	4.77	-30	13.5	-21	Giro frontal inferior, pars orbitalis

Material suplementario de Artículo: Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: dimensiones interoceptivas en modelos de lesión.

Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology Volumen 12, Número 3, 2018.

	4.65	-37.5	16.5	-13.5	Ínsula I
	4.62	-19.5	-16.5	-18	Hipocampo I
83	4.59	18	-64.5	58.5	Giro parietal superior D
1174	4.36	21	61.5	12	Giro frontal superior D
	4.17	27	55.5	-6	Giro orbitofrontal superior D
	3.52	36	42	19.5	Giro frontal medial D
165	3.98	48	-31.5	45	Supramarginal D
1076	3.92	10.5	-37.5	37.5	Corteza cingulada medial D
	3.48	-6	-36	36	Corteza cingulada medial I
261	3.67	-40.5	-64.5	28.5	Giro angular I
95	3.57	7.5	42	-19.5	Giro recto D
Aprendizaje interoceptivo					
Cluster		Coordenadas			Regiones
N° vóxeles	Pico <i>t</i>	X	Y	Z	
2138*	4.23	-31.5	16.5	-21	Giro frontal inferior, pars orbitalis I
	4.19	-42	25.5	-18	Giro frontal inferior, pars orbitalis I
	3.96	-40.5	36	-16.5	Giro frontal inferior, pars orbitalis I

Material suplementario de Artículo: Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: dimensiones interoceptivas en modelos de lesión.

Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology Volumen 12, Número 3, 2018.

140	3.81	-10.5	-27	42	Corteza cingulada medial I
193	3.81	60	-6	0	Giro temporal superior D
165	3.75	25.5	58.5	-12	Giro frontal superior, orbital medial D
346	3.60	31.5	-45	-13.5	Giro fusiforme D
513	3.57	-28.5	-55.5	-10.5	Giro fusiforme I
57	3.41	-21	-18	-16.5	Hipocampo I
Conciencia interoceptiva					
Cluster		Coordenadas			Regiones
N° vóxeles	Pico <i>t</i>	X	y	Z	
408	4.36	55.5	-7.5	-3	Giro temporal superior D
	4.03	52.5	4.5	-7.5	Polo temporal, Giro temporal superior D
6553*	4.30	-28.5	13.5	-22.5	Giro frontal inferior, pars orbitalis I
	4.14	-25.5	-1.5	-16.5	Amígdala I
1573	4.12	3	40.5	22.5	Corteza cingulada anterior D
3035	4.09	25.5	3	-27	Amígdala D
	4.02	19.5	-3	-13.5	Hipocampo D
	3.97	21	-16.5	-19.5	Giro parahipocampal D
709	4.04	-49.5	-12	-34.5	Giro temporal inferior I

Material suplementario de Artículo: Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: dimensiones interoceptivas en modelos de lesión.

Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology Volumen 12, Número 3, 2018.

224	3.78	28.5	54	-13.5	Giro frontal medial, parte orbital D
155	3.66	22.5	19.5	-6	Putamen D
158	3.58	7.5	61.5	-13.5	Giro frontal medial, parte orbital D
52	3.51	24	42	37.5	Giro frontal superior D
83	3.42	7.5	9	-3	Caudado D

D: derecha; I: izquierda; *: Cluster seleccionado para realizar los análisis de semilla (ver Materiales y Métodos).

vcDFT

Tabla suplementaria 7. Áreas relacionadas con la precisión, el aprendizaje y la conciencia interoceptivos para vcDFT.

Conciencia interoceptiva					
Cluster		Coordenadas			Regiones
Nº de vóxeles	Pico t	X	Y	Z	
2355	4.39	37.5	-46.5	-24	Giro fusiforme R
	4.04	22.5	-21	-22.5	Giro parahipocampal D
1334	4.36	-48	-45	13.5	Giro temporal medial I
	3.91	-39	-64.5	25.5	Giro angular I
3065	4.33	-19.5	-18	-18	Hipocampo I
	4.24	-37.5	-58.5	-22.5	Giro fusiforme I
	4.06	-21	-30	-19.5	Giro parahipocampal I

Material suplementario de Artículo: Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: dimensiones interoceptivas en modelos de lesión.

Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology Volumen 12, Número 3, 2018.

1443	4.05	60	-12	-6	Giro temporal superior D
393	3.95	9	-36	36	Corteza cingulada medial D
105	3.77	21	-60	57	Giro parietal superior D
197	3.75	43.5	-67.5	4.5	Giro temporal medial D
243	3.65	-55.5	-34.5	-21	Giro temporal inferior I
179	3.62	-22.5	45	27	Giro frontal medial I
211	3.62	-48	-10.5	-13.5	Giro temporal medial I
324	3.59	-6	57	10.5	Giro frontal medial superior I
103	3.59	25.5	19.5	-4.5	Putamen D
125	3.48	30	12	-13.5	Ínsula D
97	3.43	31.5	46.5	16.5	Giro frontal medial D
	3.40	25.5	52.5	18	Giro frontal superior D
Aprendizaje interoceptivo					
Cluster		Coordenadas			Regiones
N° vóxeles	Pico t	X	Y	Z	
474	3.90	-27	-64.5	-12	Giro fusiforme I
93	3.81	12	-28.5	42	Corteza cingulada medial D
77	3.74	25.5	-63	54	Giro parietal superior D
147	3.67	-9	-19.5	40.5	Corteza cingulada medial I
67	3.47	28.5	57	-12	Giro frontal medial, parte orbital D
Conciencia interoceptiva					

Material suplementario de Artículo: Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: dimensiones interoceptivas en modelos de lesión.

Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology Volumen 12, Número 3, 2018.

Cluster		Coordenada			
N° vóxeles	Pico t	X	Y	Z	Regiones
1131	4.65	-25.5	-69	-10.5	Giro fusiforme I
	4.58	10.5	-27	42	Cíngulo medial D
1611	4.28	-6	-16.5	40.5	Corteza cingulada medial I
	4.51	-21	-19.5	-21	Giro parahipocampal I
	3.90	-22.5	13.5	0	Putamen I
2434	3.85	-28.5	1.5	-22.5	Amígdala I
928	4.23	24	-64.5	-12	Giro fusiforme D
513	4.16	7.5	40.5	7.5	Corteza cingulada anterior I
288	3.95	58.5	-1.5	6	Giro Heschl D
633	3.84	-51	-13.5	-28.5	Giro temporal inferior I
101	3.78	15	-70.5	49.5	Giro parietal superior D
79	3.72	21	-18	-22.5	Giro parahipocampal D
59	3.49	22.5	18	-3	Putamen D

D: derecha; L: izquierda.

EA

Tabla suplementaria 8. Áreas relacionadas con la precisión, el aprendizaje y la conciencia interoceptivos para EA.

Precisión interoceptiva					
Cluster	Pico t	Coordenadas			Regiones
N° vóxeles		X	Y	Z	
6931	4.31	16.5	-6	-18	Giro parahipocampal D
	4.26	60	-12	-4.5	Giro temporal superior D
	3.99	-16.5	-9	-18	Hipocampo I
	3.91	-37.5	-21	-19.5	Giro fusiforme I
871	3.79	13.5	64.5	12	Giro frontal superior medial D
746	3.77	-51	-18	-4.5	Giro temporal medial I
	3.47	-51	-3	-3	Giro temporal superior I
85	3.70	48	-31.5	46.5	Supramarginal D
124	3.67	3	6	-4.5	Caudado D
57	3.66	21	-61.5	58.5	Giro parietal superior D
246	3.49	-21	31.5	51	Giro frontal medial I
158	3.46	-33	42	-18	Giro frontal inferior, pars orbitalis I
Aprendizaje interoceptivo					
Cluster	Pico t	Coordenadas			Regiones
N° vóxeles		X	Y	Z	
1187	3.62	-27	9	-22.5	Polo temporal, Superior Giro temporal superior I
	3.85	25.5	6	-33	Giro parahipocampal D
530	3.69	25.5	55.5	-12	Giro frontal medial, parte orbital D
270	3.48	60	-10.5	-7.5	Giro temporal superior D
	3.31	51	-13.5	-13.5	Giro temporal medial D
85	3.37	30	-48	-4.5	Giro fusiforme D

Material suplementario de Artículo: Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: dimensiones interoceptivas en modelos de lesión.

Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology Volumen 12, Número 3, 2018.

Conciencia interoceptiva					
Cluster	Pico t	Coordinates			Regiones
N° vóxeles		X	Y	Z	
8358	4.78	16.5	-4.5	-21	Giro parahipocampal D
	4.40	48	9	-16.5	Polo temporal, Giro temporal superior D
4304	4.38	-25.5	13.5	-24	Giro frontal inferior, pars orbitalis I
	4.03	-28.5	4.5	-24	Polo temporal, Giro temporal superior I
4506	4.03	15	64.5	13.5	Giro frontal medial superior D
	3.93	16.5	16.5	60	Área motora suplementaria D
	3.87	3	42	21	Corteza cingulada anterior D
657	3.75	24	21	1.5	Putamen D
	3.56	4.5	7.5	-3	Caudado D
134	3.69	-49.5	-12	-34.5	Giro temporal inferior I

D: derecha; I: izquierda

2.4.3. Asociación funcional con las dimensiones interoceptivas

Todos los grupos

Tabla suplementaria 9. Áreas obtenidas de los análisis de conectividad para vcDFT, EA, LFI y controles para las tres dimensiones.

Precisión interoceptiva						
	Cluster	Pico t	Coordenadas			Regiones
	N° vóxeles		x	y	z	
Front Inf Orb I [-28.5 15 -21]	26	4.5	72	-24	6	Giro temporal superior D
	128	4.53	-24	-18	-15	Hipocampo I
		3.91	-33	-30	-9	Hipocampo I
		3.77	-15	-9	-24	Giro parahipocampal I
	19	4.26	6	57	-12	Giro frontal superior. orbital medial D
	38	3.93	27	12	-30	Giro parahipocampal D
		3.83	27	6	-24	Giro temporal superior D
	14	3.85	9	24	54	Área motora suplementaria D
	13	3.71	60	3	-21	Giro temporal medial D
	Hipocampo I[-18 -15 -19.5]	107	5.10	-18	60	3
3.39			-3	63	-3	Giro frontal medial, pars orbitalis I
112		4.65	-39	-78	33	Giro occipital medial I
54		4.24	51	-75	21	Giro temporal medial D
		3.51	36	-75	30	Giro occipital medial D
31	4.22	-27	15	-24	Giro frontal inferior, pars orbitalis I	

Material suplementario de Artículo: Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: dimensiones interoceptivas en modelos de lesión.

Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology Volumen 12, Número 3, 2018.

	13	3.74	-27	-36	-15	Giro fusiforme I
	36	3.39	-6	-24	0	Tálamo I
	17	3.58	48	18	21	Giro frontal inferior, pars triangularis D
	12	3.55	-48	-45	36	Giro supramarginal I
	18	3.53	12	-54	36	Precúneo D
Ínsula I [-37.5 16.5 -13.5]	31	4.74	-24	-12	-15	Hipocampo I
	146	4.74	-45	15	-9	Ínsula I
	12	3.88	66	3	9	Opérculo rolándico D
		3.39	69	-3	15	Giro postcentral D
Aprendizaje interoceptivo						
	Cluster		Coordenadas			Regiones
	N° vóxeles	Pico t	x	y	z	
Front Inf Orb I 1 [-31.5 16.5 -21]	49	4.71	0	57	-12	Giro frontal medial, pars orbitalis I
	51	3.69	-27	-42	-6	Giro parahipocampal I
Front Inf Orb I 2 [-42 25.5 -18]	147	4.97	-15	-9	-15	Hipocampo I
		4.90	-21	-15	-21	Hipocampo I
		3.78	-33	-27	-12	Hipocampo I
	14	3.86	15	-39	-9	Giro parahipocampal D
	29	3.59	-39	0	3	Ínsula I
Front Inf Orb I 3 [-40.5 36 -16.5]	536	5.29	-48	15	-9	Polo temporal superior I
		5.01	-42	12	-18	Polo temporal superior I

Material suplementario de Artículo: Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: dimensiones interoceptivas en modelos de lesión.

Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology Volumen 12, Número 3, 2018.

		4.99	-36	12	-6	Ínsula I
	63	3.62	27	-6	-3	Globo pálido D
		3.56	39	6	-3	Ínsula D
	38	3.78	-63	-33	18	Giro temporal superior I
Conciencia interoceptiva						
	Cluster	Coordenadas				Región
	N° vóxeles	Pico t	x	y	z	
Front Inf Orb I [-	37	4.12	-24	-15	-15	Hipocampo I
28.5 13.5 -22.5]		3.87	-30	-21	-21	Giro parahipocampal I

D: derecha ; I: izquierda

vcDFT

Tabla suplementaria 10. Áreas obtenidas del análisis de conectividad para vcDFT para las tres dimensiones.

Precisión interoceptiva						
	Cluster	Pico t	Coordenadas			Regiones
	N° vóxeles		X	y	z	
Hipocampo I [-						
18 -15 -19.5]	10	3.59	-18	60	3	Giro frontal superior I
Ínsula I [-37.5		4.64	-45	12	-9	Ínsula I
16.5 -13.5]	22	3.83	-39	18	-12	Ínsula I

Material suplementario de Artículo: Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: dimensiones interoceptivas en modelos de lesión.

Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology Volumen 12, Número 3, 2018.

Aprendizaje interoceptivo						
	Cluster	Pico <i>t</i>	Coordenadas			Regiones
	N° voxels		X	y	z	
Front Inf Orb I 1 [-31.5 16.5 -21]	16	4.18	0	57	-12	Giro frontal medial, pars orbitalis I
Front Inf Orb I 2 [-42 25.5 -18]	27	4.35	-21	66	9	Giro frontal superior I
Front Inf Orb I 3 [-40.5 36 -16.5]	18	4.13	33	0	-6	Putamen D
	19	3.91	-48	15	-9	Giro temporal superior I
Conciencia interoceptiva						
	Cluster	Pico <i>t</i>	Coordenadas			Regiones
	N° vóxeles		X	y	z	
Front Inf Orb I [-28.5 13.5 -22.5]	26	4.39	-45	18	42	Giro frontal medial I
		3.67	-39	9	48	Giro frontal medial I
	32	3.99	-9	51	39	Giro frontal medial superior I
		3.91	-18	48	36	Giro frontal superior I
		3.89	-6	57	30	Giro frontal medial superior D

D: derecha; I: izquierda

EA

Material suplementario de Artículo: Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: dimensiones interoceptivas en modelos de lesión.
Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology Volumen 12, Número 3, 2018.

Tabla suplementaria 11. Áreas resultantes del análisis de conectividad para EA para las tres dimensiones.

Precisión interoceptiva						
	Cluster	Pico <i>t</i>	Coordenadas			Regiones
	N° vóxeles		X	y	z	
Front Inf Orb I [-28.5 15 -21]	25	4.53	-18	18	-18	Giro frontal inferior, pars orbitalis I
	19	4.20	27	15	-33	Giro temporal superior D
Hipocampo I [-18 -15 -19.5]	11	3.86	-27	15	-27	Giro temporal superior I
	14	3.73	-15	60	0	Giro frontal superior medial I
	14	3.51	-36	-75	30	Giro occipital medial I
Ínsula I [-37.5 16.5 -13.5]	10	3.67	-45	15	-12	Ínsula I
Aprendizaje interoceptivo						
	Cluster	Pico <i>t</i>	Coordenadas			Regiones
	N° vóxeles		X	y	z	
Front Inf Orb I	87	4.21	-21	-15	-21	Hipocampo I

Material suplementario de Artículo: Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: dimensiones interoceptivas en modelos de lesión.

Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology Volumen 12, Número 3, 2018.

2 [-42 25.5 - 18]		4.17	-15	-6	-18	Amígdala I
		3.75	-33	-27	-12	Hipocampo I
	21	4.13	-30	-36	-9	Giro parahipocampal I
Front Inf Orb I 3 [-40.5 36 - 16.5]	204	4.52	-39	15	-3	Ínsula I
		4.04	-45	15	-12	Giro frontal inferior, pars orbitalis I
		3.63	-27	18	-15	Ínsula I
	14	3.91	-51	-45	27	Giro supramarginal I
Conciencia interoceptiva						
	Cluster		Coordenadas			Regiones
	N° vóxeles	Pico t	X	y	Z	
Amígdala I [- 25.5 -1.5 -16.5]	13	4.21	-30	-30	-12	Hipocampo I
Front Inf Orb I [-28.5 13.5 - 22.5]	39	4.26	-33	-21	-18	Hipocampo I
		4.01	-24	-15	-21	Hipocampo I

D: derecha ; I: izquierda

LFI

Material suplementario de Artículo: Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: dimensiones interoceptivas en modelos de lesión.

Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology Volumen 12, Número 3, 2018.

Tabla suplementaria 12. Áreas resultantes del análisis de conectividad para LFI para las tres dimensiones.

Precisión interoceptiva						
	Cluster	Pico <i>t</i>	Coordenadas			Regiones
	N° voxels		x	y	z	
Front Inf Orb I [-28.5 15 -21]	36	3.97	-27	-3	-18	Amígdala I
	16	3.92	-39	6	-21	Hipocampo temporal superior I
Hipocampo I [-18 -15 -19.5]	16	3.94	-21	66	3	Giro frontal superior I
Insula L [-37.5 16.5 -13.5]	17	4.51	69	-3	15	Giro postcentral D
	11	3.82	-21	-9	-15	Hipocampo I
	18	3.58	-42	15	0	Ínsula I
Aprendizaje interoceptivo						
	Cluster	Pico <i>t</i>	Coordenadas			Regiones
	N° vóxeles		x	y	z	
Front Inf Orb I 2 [-42 25.5 -18]	27	4.53	-30	-27	-12	Hipocampo I
	39	4.07	12	-36	-6	Giro lingual D
		3.49	6	-42	3	Giro lingual D
Front Inf Orb I 3 [-40.5 36 -16.5]	28	4.09	24	-6	-3	Globo pálido D
Conciencia interoceptiva						

Material suplementario de Artículo: Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: dimensiones interoceptivas en modelos de lesión.

Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology Volumen 12, Número 3, 2018.

	Cluster	Pico <i>t</i>	Coordenadas			Regiones
	N° vóxeles		x	y	z	
Amígdala I [-25.5 - 1.5 -16.5]	42	4.81	27	-60	-9	Giro fusiforme D
		3.69	24	-51	-3	Giro lingual D
		3.40	15	-63	-3	Giro lingual D
	15	4.77	36	-75	-12	Giro fusiforme
	21	4.53	9	-51	0	Giro lingual D
	23	4.26	45	54	-6	Giro frontal medial, pars orbitalis D
	49	4.12	-12	15	-15	Giro recto I
		3.77	-21	15	-15	Giro frontal inferior, pars orbitalis I
		3.71	-27	21	-21	Giro frontal inferior, pars orbitalis I
	38	3.92	-54	-24	45	Giro supramarginal I
		3.59	-36	-30	48	Giro postcentral I
		3.55	-45	-27	57	Giro postcentral I
	12	3.55	54	-24	12	Giro temporal superior D

D: derecha; I: izquierda

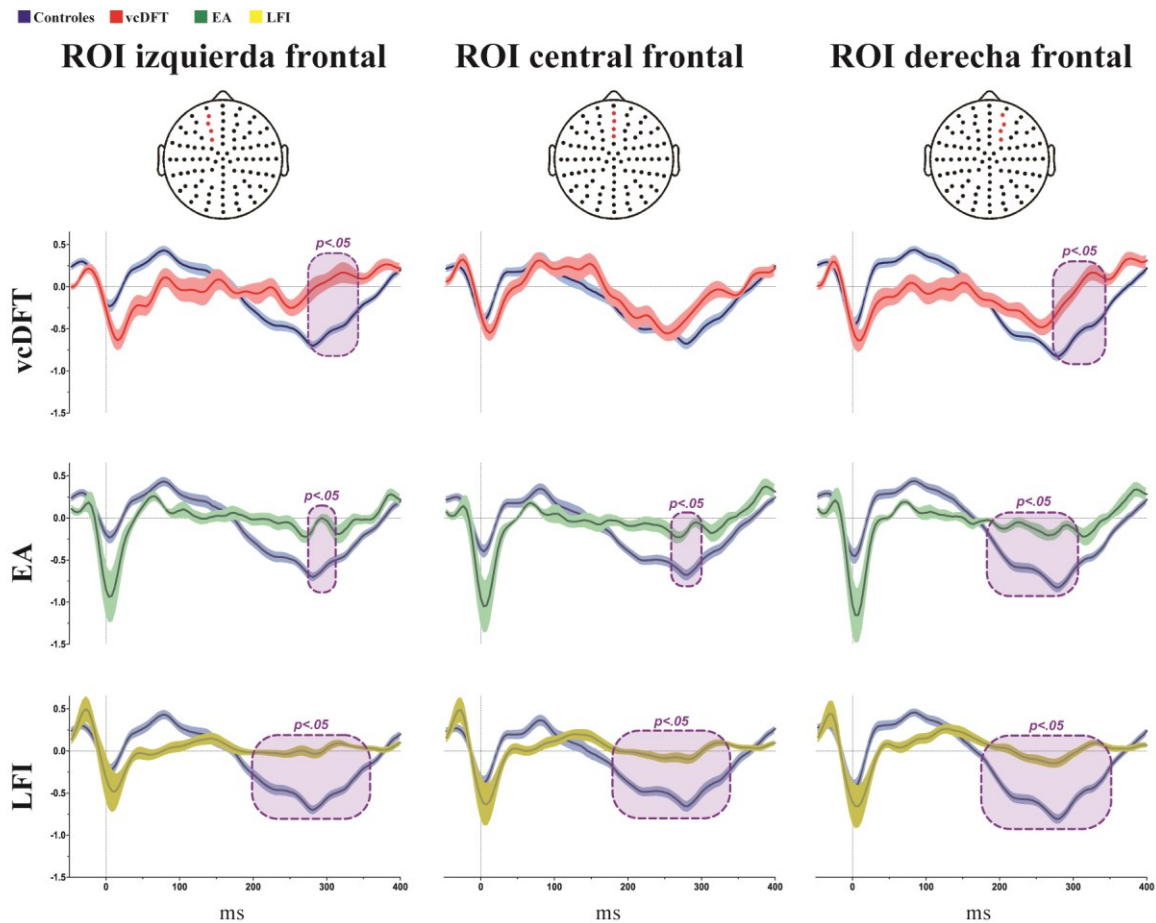


Figura suplementaria 1. Modulación del HEP durante la condición de precisión interoceptiva. Comparación punto por punto del HEP entre los grupos de pacientes y el control a través de la prueba de permutación Monte Carlo. Los cuadros violetas indican $p < .05$ (se requirió una extensión mínima de cinco puntos consecutivos para incluir e ilustrar los clústeres). Las barras ensombrecidas alrededor de los potenciales indican el SEM. Los puntos rojos en el diagrama de localización de canales ilustran los electrodos incluidos en las regiones de interés (ROI) izquierda-frontal, centro-frontal y derecha-frontal.

Referencias

- Baez, S., Couto, B., Torralva, T., Sposato, L. A., Huepe, D., Montañes, P., . . . Slachevsky, A. (2014). Comparing moral judgments of patients with frontotemporal dementia and frontal stroke. *JAMA neurology*, *71*(9), 1172-1176.
- Bruno, J. L., Garrett, A. S., Quintin, E.-M., Mazaika, P. K., & Reiss, A. L. (2014). Aberrant face and gaze habituation in fragile x syndrome. *American Journal of Psychiatry*, *171*(10), 1099-1106.
- Canales-Johnson, A., Silva, C., Huepe, D., Rivera-Rei, Á., Noreika, V., Garcia, M. d. C., . . . Sedeño, L. (2015). Auditory feedback differentially modulates behavioral and neural markers of objective and subjective performance when tapping to your heartbeat. *Cerebral Cortex*, *25*(11), 4490-4503.
- Couto, B., Salles, A., Sedeño, L., Peradejordi, M., Barttfeld, P., Canales-Johnson, A., . . . Sigman, M. (2013). The man who feels two hearts: the different pathways of interoception. *Social cognitive and affective neuroscience*, *9*(9), 1253-1260.
- Craston, P., Wyble, B., Chennu, S., & Bowman, H. (2009). The attentional blink reveals serial working memory encoding: Evidence from virtual and human event-related potentials. *Journal of cognitive neuroscience*, *21*(3), 550-566.
- García-Cordero, I., Sedeño, L., Fraiman, D., Craiem, D., de la Fuente, L. A., Salamone, P., . . . Ibañez, A. (2015). Stroke and neurodegeneration induce different connectivity aberrations in the insula. *Stroke*, *46*(9), 2673-2677.
- Kim, D., & Kim, S.-K. (2012). Comparing patterns of component loadings: Principal Component Analysis (PCA) versus Independent Component Analysis (ICA) in analyzing multivariate non-normal data. *Behavior research methods*, *44*(4), 1239-1243.
- Kruczyk, M., Umer, H. M., Enroth, S., & Komorowski, J. (2013). Peak Finder Metaserver-a novel application for finding peaks in ChIP-seq data. *BMC bioinformatics*, *14*(1), 280.
- Leopold, C., & Schandry, R. (2001). The heartbeat-evoked brain potential in patients suffering from diabetic neuropathy and in healthy control persons. *Clinical Neurophysiology*, *112*(4), 674-682.
- Manly, B. F. (2006). *Randomization, bootstrap and Monte Carlo methods in biology*: Chapman and Hall/CRC.
- Martens, S., Korucuoglu, O., Smid, H. G., & Nieuwenstein, M. R. (2010). Quick minds slowed down: Effects of rotation and stimulus category on the attentional blink. *PLoS One*, *5*(10), e13509.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, *34*(7), 939-939.

Material suplementario de Artículo: Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: dimensiones interoceptivas en modelos de lesión.

Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology Volumen 12, Número 3, 2018.

- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack Jr, C. R., Kawas, C. H., . . . Mayeux, R. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 263-269.
- Montoya, P., Schandry, R., & Müller, A. (1993). Heartbeat evoked potentials (HEP): topography and influence of cardiac awareness and focus of attention. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 88(3), 163-172.
- Nichols, T. E., & Holmes, A. P. (2002). Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Human brain mapping*, 15(1), 1-25.
- Pollatos, O., & Schandry, R. (2004). Accuracy of heartbeat perception is reflected in the amplitude of the heartbeat-evoked brain potential. *Psychophysiology*, 41(3), 476-482.
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., . . . Onyike, C. U. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134(9), 2456-2477.
- Schandry, R. (1981). Heart beat perception and emotional experience. *Psychophysiology*, 18(4), 483-488.
- Sedeño, L., Couto, B., Garcia-Cordero, I., Melloni, M., Baez, S., Sepúlveda, J. P. M., . . . Matallana, D. (2016). Brain network organization and social executive performance in frontotemporal dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 22(2), 250-262.
- Sedeño, L., Couto, B., Melloni, M., Canales-Johnson, A., Yoris, A., Baez, S., . . . Sigman, M. (2014). How do you feel when you can't feel your body? Interoception, functional connectivity and emotional processing in depersonalization-derealization disorder. *PLoS One*, 9(6), e98769.
- Supekar, K., & Menon, V. (2012). Developmental maturation of dynamic causal control signals in higher-order cognition: a neurocognitive network model. *PLoS computational biology*, 8(2), e1002374.
- Tuladhar, A. M., Schnaapan, L., Shumskaya, E., Rijpkema, M., Fernandez, G., Norris, D. G., & de Leeuw, F.-E. (2013). Default mode network connectivity in stroke patients. *PLoS One*, 8(6), e66556.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., . . . Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*, 15(1), 273-289.
- Yan, C., & Zang, Y. (2010). DPARSF: a MATLAB toolbox for" pipeline" data analysis of resting-state fMRI. *Frontiers in systems neuroscience*, 4, 13.

Material suplementario de Artículo: Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: dimensiones interoceptivas en modelos de lesión.

Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology Volumen 12, Número 3, 2018.