

# Percibir, aprender y ser consciente de los estados internos: dimensiones interoceptivas en modelos de lesión<sup>1</sup>

Perceber, aprender e ter consciência dos estados internos: dimensões interoceptivas em modelos de lesão

Feeling, learning from, and being aware of inner states: Interoceptive dimensions in neurodegeneration and stroke

*Recibido: 03 de Agosto 2018 / Aceptado: 27 de Agosto 2018*

Indira García-Cordero<sup>1</sup>, Lucas Sedeño<sup>1,2</sup>, Laura de la Fuente<sup>1</sup>, Andrea Slachevsky<sup>3,4,5,6,7</sup>, Gonzalo Forno<sup>1</sup>, Francisco Klein<sup>1,8</sup>, Patricia Lillo<sup>5,9</sup>, Jessica Ferrari<sup>1</sup>, Clara Rodríguez<sup>1</sup>, Julian Bustin<sup>10</sup>, Teresa Torralva<sup>1</sup>, Ángela Morales<sup>11</sup>, Edinson Muñoz<sup>11</sup>, Sandra Baez<sup>1,2</sup>, Adrian Yoris<sup>1,2</sup>, Sol Esteves<sup>1</sup>, Margherita Melloni<sup>1,2</sup>, Paula Salamone<sup>1</sup>, David Huepe<sup>12</sup>, Facundo Manes<sup>1</sup>, Adolfo M. García<sup>1,2,13</sup>, Agustín Ibañez<sup>1,2,12,14,15</sup>

1. Laboratorio de Psicología Experimental y Neurociencia (LPEN), Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (INCYT), Fundación INECO, Universidad de Favaloro, Buenos Aires, Argentina.
2. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina
3. Departamento de Fisiopatología, ICBM y Departamento de Ciencias Neurológicas Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile
4. Unidad de Neurología Cognitiva y Demencias, Servicio de Neurología, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.
5. Centro de Gerociencia, Salud Mental y Metabolismo. Santiago, Chile
6. Centro para la Investigación Avanzada en Educación. Santiago, Chile
7. Departamento de Neurología, Clínica Aleman. Santiago, Chile.
8. Centro de Accidente Cerebrovascular, Hospital Universitario Fundación Favaloro
9. Departamento de Neurología Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
10. Clínica de Gerontopsiquiatría y Memoria; Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (INCYT), Fundación INECO, Universidad de Favaloro. Buenos Aires, Argentina.
11. Departamento de Lingüística y Literatura, Facultad de Humanidades, Universidad de Santiago de Chile. Santiago, Chile
12. Centro de Neurociencia Social y Cognitiva (CSCN), Escuela de Psicología – Universidad Adolfo Ibañez. Santiago, Chile
13. Facultad de Educación, Universidad Nacional de Cuyo (UNCuyo). Mendoza, Argentina.
14. Universidad Autónoma del Caribe. Barranquilla, Colombia.
15. Centre of Excellence in Cognition and its Disorders, Australian Research Council (ACR). Sydney, Australia

<sup>1</sup> Este trabajo surge como **traducción actualizada** del siguiente artículo: García-Cordero, I., Sedeño, L., de la Fuente, L., Slachevsky, A., Forno, G., Klein, F., Lillo, P., Ferrari, J., Rodríguez, C., Bustin, J., Torralva, T., Baez, S., Yoris, A., Esteves, S., Melloni, M., Salamone, P., Huepe, D., Manes, F., García, A. M. & Ibañez, A. (2016). Feeling, learning from, and being aware of inner states: Interoceptive dimensions in neurodegeneration and stroke. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 371(1708), 20160006. DOI: 10.1098/rstb.2016.0006.

**Correspondencia:** Dr. Adolfo M. García. Pacheco de Melo 1860, C1126AAB. Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Email: [adolfofomartingarcia@gmail.com](mailto:adolfofomartingarcia@gmail.com)

## Resumen

La interocepción es un proceso complejo que abarca múltiples dimensiones, como la precisión, el aprendizaje y la conciencia. En este artículo, examinaremos si cada una de estas dimensiones se apoya en centros neurales especializados y distribuidos a lo largo de la extensa red interoceptiva. Para este fin, obtuvimos medidas de interocepción cardíaca en sujetos sanos y en pacientes que presentaban modelos de lesiones contrastivos de neurodegeneración y daño cerebral focal: la variante conductual de la demencia frontotemporal (vcDFT), la enfermedad de Alzheimer (EA) y lesiones fronto-insulares por accidente cerebrovascular. Se examinaron los correlatos neurales de las tres dimensiones a través de neuroimágenes estructurales y funcionales en estado de reposo y mediciones online del potencial evocado cardíaco (HEP, del inglés: *heart evoked potential*). Los tres grupos de pacientes presentaron déficits en la precisión interoceptiva, asociados con el daño insular, alteraciones de la conectividad y modulaciones anormales del HEP. El aprendizaje interoceptivo se vio afectado de manera diferencial en los pacientes con EA, lo que sugiere un rol clave de las redes de memoria en esta dimensión. Los resultados de la conciencia interoceptiva mostraron que los pacientes con vcDFT y EA sobreestimaron su desempeño. Este patrón se relacionó con anomalías en las regiones anteriores cerebrales y en las redes involucradas en los procesos metacognitivos y ligadas a la pérdida de automonitoreo, bien descrita en la demencia. Nuestros hallazgos muestran cómo el daño en centros específicos de la amplia red fronto-temporo-insular compromete de manera diferenciada las dimensiones interoceptivas; y cómo las alteraciones estructurales afectan las conexiones funcionales más allá de esos centros críticos. Este es el primer estudio que presenta un modelo de lesión múltiple que revela las alteraciones del automonitoreo corporal y que ofrece nuevas perspectivas teóricas para profundizar en los fundamentos neuroanatómicos de las dimensiones interoceptivas.

**Palabras clave:** interocepción; aprendizaje; conciencia; enfermedades neurodegenerativas; accidente cerebrovascular; reporte de investigación.

## Abstract

Interoception is a complex process encompassing multiple dimensions, such as accuracy, learning and awareness. Here we examined whether each of those dimensions relies on specialized neural hubs distributed throughout the vast interoceptive network. To this end, we obtained relevant measures of cardiac interoception in healthy subjects and patients offering contrastive lesion models of neurodegeneration and focal brain damage: behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD), Alzheimer's disease (AD), and fronto-insular stroke. Neural correlates of the three dimensions were examined through structural and functional resting-state imaging and online measurements of the heart-evoked potential (HEP). The three patient groups presented deficits in interoceptive accuracy, associated to insular damage, connectivity alterations, and abnormal HEP modulations. Interoceptive learning was differentially impaired in AD patients, suggesting a key role of memory networks in this skill. Interoceptive awareness results showed that bvFTD and AD patients overestimated their performance; this pattern was

associated with abnormalities in anterior regions and associated networks subserving metacognitive processes, and probably related to well-established insight deficits in dementia. Our findings indicate how damage to specific hubs in a broad fronto-temporo-insular network differentially compromises interoceptive dimensions, and how such disturbances affect widespread connections beyond those critical hubs. This is the first study in which a multiple lesion model reveals fine-grained alterations of body sensing, offering new theoretical insights into neuroanatomical foundations of interoceptive dimensions.

**Key words:** interoception; learning; awareness; neurodegenerative diseases; stroke; investigation report

### **Resumo**

A interocepção é um processo complexo que abrange várias dimensões, como precisão, aprendizado e conscientização. Neste artigo, examinaremos se cada uma dessas dimensões é apoiada por centros neurais especializados e distribuída por toda a extensa rede interoceptiva. Para este fim, obtivemos medidas de interocepção cardíaca em indivíduos saudáveis e em pacientes com modelos de lesões contrastante neurodegeneração e dano cerebral focal: a variante comportamental de demência frontotemporal (vcDFT), doença de Alzheimer (AD) e lesões fronto insulares devido a acidente vascular cerebral. Os correlatos neurais das três dimensões foram examinados por neuro imagem estrutural e funcional em repouso e medições online de potencial evocado cardíaco (HEP Inglês: coração potencial evocado). Os três grupos de pacientes apresentaram déficits na precisão interoceptiva, associados a danos insulares, alterações na conectividade e modulações anormais da HEP. A aprendizagem interoceptiva foi diferencialmente afetada em pacientes com DA, sugerindo um papel fundamental das redes de memória nessa dimensão. Os resultados da consciência interoceptiva mostraram que os pacientes com vcDFT e AD superestimaram seu desempenho. Este padrão foi associado com anormalidades em regiões cerebrais superiores e nas redes envolvidas em mecanismos metacognitivos e ligados à perda de auto-controle, bem descrito em processos de demência. Nossos achados mostram como os danos em centros específicos da ampla rede fronto-temporo-insular comprometem as dimensões interoceptivas de maneira diferenciada; e como as alterações estruturais afetam as conexões funcionais além daqueles centros críticos. Este é o primeiro estudo que apresenta um modelo de lesão múltipla revelando alterações do organismo de auto-monitoramento e oferecendo novas teorias para aprofundar a base neuroanatômica de perspectivas dimensionais interoceptivos.

**Palavras-chave:** interocepção; aprendizagem; consciência; doenças neurodegenerativas; acidente vascular cerebral; relatório de pesquisa.

La interocepción es la habilidad para detectar los cambios autonómicos corporales a través de las vías viscero-corticales (Craig, 2002; Critchley & Harrison, 2013). Aunque la investigación en este dominio ha ilustrado de manera muy clara los procesos normales (Garfinkel, Seth, Barrett, Suzuki, & Critchley, 2015) y patológicos (Couto et al., 2014; Khalsa, Rudrauf, Feinstein, & Tranel, 2009), no ha explorado las posibilidades del enfoque por modelo de lesión, que permite establecer una conexión directa entre las lesiones cerebrales y la conducta (Rorden & Karnath, 2004). Al incluir dos modelos de lesiones contrastivos, tales como el accidente cerebrovascular (ACV) y la neurodegeneración temprana (Baez et al., 2014; Garcia-Cordero et al., 2015), pretendemos revelar los nexos críticos que existen entre las regiones cerebrales afectadas y la conducta interoceptiva. Con este fin, medimos correlatos conductuales y cerebrales (por medio de neuroimágenes y electrofisiología) de la interocepción cardíaca en pacientes con la variante conductual de la demencia frontotemporal (vcDFT), una condición con compromiso temprano de las estructuras fronto-temporo-insulares), con enfermedad de Alzheimer en etapa inicial (EA, que incluye atrofia posterior y temporal) y lesiones focales por ACV de la corteza fronto-insular (LFI). Estas condiciones pueden ofrecer nuevas perspectivas para profundizar nuestro conocimiento sobre la interocepción, ya que la evidencia pertinente sobre los desórdenes neurológicos es escasa y nula en el caso de las demencias.

Las tareas de interocepción cardíaca, que evalúan la percepción de los latidos del propio corazón (Canales-Johnson et al., 2015; Couto et al., 2014; Schandry, 1981) ofrecen evidencia sólida sobre tres dimensiones relevantes: precisión (exactitud conductual para rastrear las señales cardíacas (Garfinkel et al., 2015)), aprendizaje (mejora de la precisión conductual después de la retroalimentación (Canales-Johnson et al., 2015)) y conciencia (procesos metacognitivos relacionados con la confianza sobre el desempeño propio [3]). Estas dimensiones se apoyan en redes distribuidas que comprometen de manera crítica a la corteza insular (CI), la corteza cingulada anterior (CCA) y la corteza somatosensorial (CS) (Craig, 2002; Critchley, Wiens, Rotshtein, Ohman, & Dolan, 2004), mientras que las interacciones entre las funciones interoceptivas y de alto nivel son mediadas por proyecciones de la CI a la CCA, la corteza orbitofrontal (COF), la amígdala y el hipocampo (HP) (Bechara & Naqvi, 2004; Canales-Johnson et al., 2015; Couto et al., 2015; Damasio, 1996; Garfinkel et al., 2015; Khalsa et al., 2009; Seden et al., 2014; Seeley et al., 2007; Werner et al., 2013).

En primer lugar, tal como lo demuestran estudios estructurales y funcionales sobre la precisión interoceptiva, el desempeño en la tarea se asocia con los centros cerebrales de la CI, la CCA y la CS (Critchley et al., 2004). Además, el potencial evocado cardíaco (HEP, del inglés: *heart evoked potential*) es un marcador cortical del monitoreo cardíaco que es modulado por la atención a los latidos de nuestro propio corazón (expresado por una deflexión negativa que alcanza su pico máximo en una ventana de 200-500 ms después de la onda R)(Pollatos & Schandry, 2004; Schandry & Montoya, 1996) y que se origina principalmente en la CI y en la CCA (Craig, 2002; Critchley & Harrison, 2013; Critchley et al., 2004). La amplitud de modulación del HEP es mayor en sujetos que logran una alta precisión interoceptiva (Canales-Johnson et al., 2015; Pollatos, Kirsch, & Schandry, 2005b; Pollatos & Schandry, 2004; Yuan, Yan, Xu, Han, & Yan, 2007) y podría acentuarse aún más con entrenamiento (Schandry & Weitkunat, 1990). Además, el HEP se atenúa en pacientes neuropsiquiátricos [19] y este tipo de alteración se asocia con déficits interoceptivos (Couto et al., 2015; Couto et al., 2014; Seden et al., 2014). Asimismo, las señales fásicas de los latidos cardíacos se relacionan con circuitos de la memoria (Garfinkel &

Critchley, 2016). Como todos estos mecanismos están afectados en cierta medida en nuestros tres grupos de pacientes, predecimos que todos los grupos presentarían déficit en la precisión interoceptiva y en las medidas corticales asociadas.

En segundo lugar, en lo que se refiere al aprendizaje interoceptivo, los registros corticales e intracraneales muestran que las mejoras conductuales post-retroalimentación interoceptiva se asocian con modulaciones de la actividad en la CI y frontal (Canales-Johnson et al., 2015). No obstante, los análisis de neuroimágenes podrían revelar otras regiones cerebrales involucradas en esta dimensión. Específicamente, la afectación de estructuras como el HP, regiones temporales y las cortezas frontales, que están involucradas en la memoria y el aprendizaje (Squire & Zola-Morgan, 1991), sugiere que el aprendizaje interoceptivo debería estar distintivamente comprometido en pacientes con EA.

Finalmente, se ha asociado la conciencia interoceptiva con la CCA, la CI y la corteza prefrontal (CPF, área de Brodmann 10 (Baird, Smallwood, Gorgolewski, & Margulies, 2013; Fleming & Dolan, 2012)) y COF (Craig, 2009; Lak et al., 2014). Aunque esta dimensión metacognitiva no ha sido examinada en poblaciones neurológicas, la alteración en la conciencia y la pérdida de automonitoreo constituyen una característica fundamental de la demencia (Hornberger et al., 2014; Rosen et al., 2014). En consecuencia, predecimos que los grupos con vcDFT y EA estimarían peor su desempeño en relación al grupo control.

En resumen, para la precisión interoceptiva, se espera que los grupos con vcDFT y LFI muestren déficits en relación al grupo control debido al daño en regiones interoceptivas críticas; en cambio para el grupo con EA, predecimos que el desempeño dependería del grado de atrofia del la CI y de otras áreas subsidiarias que podrían apoyar este proceso (por ejemplo: el HP). El aprendizaje interoceptivo sólo debería verse afectado en los pacientes con EA como resultado de la degeneración del HP, de estructuras temporales adyacentes y de áreas frontales (por ejemplo: la COF). En lo que concierne a la conciencia interoceptiva, predecimos que los dos grupos de pacientes con demencia estimarían deficitariamente su autodesempeño en comparación al grupo control como resultado de la pérdida de automonitoreo y de una metacognición alterada, asociada principalmente con un daño frontotemporal. Finalmente, esperamos que la alteración de las redes interoceptivas se extendería más allá de las áreas críticas dañadas, comprometiendo redes de largo alcance. De acuerdo a nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa los rasgos distintivos cerebrales (estructurales y funcionales) de las dimensiones interoceptivas, comparando diferentes modelos de lesiones causadas por neurodegeneración y lesiones focales.

## **Métodos**

### **Participantes**

En el estudio participaron noventa y nueve sujetos. Se reclutaron tres muestras de pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos (G. M. McKhann et al., 2011; Rascovsky et al., 2011): 18 con probable vcDFT, 21 con EA, 18 que presentaban lesiones focales por ACV no hemorrágico y 42 sujetos sanos. Todos los participantes entregaron un consentimiento informado de acuerdo con la Declaración de Helsinki. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional (número 2012-0412).

Los pacientes con vcDFT fueron diagnosticados siguiendo los criterios actuales revisados (Rascovsky et al., 2011). La vcDFT constituye una demencia con manifestación temprana (Ratnavalli, Brayne, Dawson, & Hodges, 2002) que involucra alteraciones sociales y conductuales (Ibanez & Manes, 2012b; Neary et al., 1998; Piguet, Hornberger, Mioshi, & Hodges, 2011) asociadas con atrofia fronto-temporo-insular en imágenes de resonancia magnética (IRM) estructural (o hipoperfusión frontal en registros de tomografía por emisión de positrones). Se excluyeron los pacientes que mostraron signos de otras formas de demencia (por ejemplo: afasia progresiva primaria y esclerosis lateral amiotrófica). La muestra resultante presenta un modelo único de compromiso fronto-insular, que incluye áreas críticas para cada dimensión interoceptiva.

Los pacientes con Alzheimer fueron diagnosticados por medio de los criterios NINCDS-ADRDA (G. McKhann et al., 1984; G. M. McKhann et al., 2011). Ellos presentaban déficits de memoria y atrofia en los lóbulos temporales, en regiones parietales (Braak & Braak, 1991; Naggara et al., 2006) y, en algunos casos, en la CI (Bonhies, Solodkin, & Van Hoesen, 2005). No se incluyeron pacientes con afasia logopéica progresiva y formas atípicas de EA (por ejemplo: atrofia cortical posterior). La atrofia posterior característica de la EA proporciona un modelo contrastante en relación con la neurodegeneración frontal en la vcDFT. Por lo tanto, este modelo nos permitió explorar otras áreas (por ejemplo: HP, polo temporal -PT-) que probablemente están implicadas en algunas de las dimensiones interoceptivas.

Los pacientes con LFI presentaron lesiones fronto-insulares no hemorrágicas provocadas por ACV. Los pacientes fueron evaluados por lo menos seis meses después del ACV (el tiempo necesario para la estabilidad de la lesión y la manifestación de síntomas clínicos). Una comparación directa de estos pacientes con los pacientes con vcDFT (Baez et al., 2014; Garcia-Cordero et al., 2015) puede revelar áreas convergentes que contribuyen a las dimensiones interoceptivas (que pueden estar diferencialmente afectadas por la etiología distintiva de cada condición).

El estudio combinado de la vcDFT, la EA y LFI puede revelar regiones cerebrales específicas relacionadas con las dimensiones interoceptivas. En particular, los pacientes con vcDFT y LFI muestran un modelo de lesión convergente para evaluar regiones críticas claves que subyacen a la interocepción en general. El grupo con EA muestra un modelo de lesión contrastivo para explorar áreas que comúnmente no están involucradas en la interocepción pero que sí cumplen una función en los mecanismos de aprendizaje y memoria pertinentes, especialmente para el dominio del aprendizaje.

#### Tarea de detección de los latidos cardíacos

Se aplicó una tarea de detección de latidos cardíacos validada (HBDT, del inglés: *heartbeat detection task*) (Couto et al., 2015; Couto et al., 2014; Melloni et al., 2013; Sedeno et al., 2014; Yoris et al., 2015) que implicaba tres condiciones (ver Figura 1). En primer lugar, para medir la precisión interoceptiva, se les pidió a los participantes que pulsaran una tecla de un teclado para seguir sus latidos cardíacos sin retroalimentación. A continuación, realizaron la misma tarea mientras recibían retroalimentación a través de un estetoscopio (condición control de retroalimentación). En concordancia con los estudios previos, (Canales-Johnson et al., 2015), se les brindó retroalimentación auditiva a través de un estetoscopio, que era sostenido por los

mismos participantes con la mano izquierda, mientras pulsaban el teclado con la mano derecha. Finalmente, se les pidió seguir nuevamente sus latidos sin claves externas, lo que permitió medir el aprendizaje interoceptivo. Se repitió dos veces la primera y la tercera condición durante dos minutos. Adicionalmente, para medir la conciencia interoceptiva (Canales-Johnson et al., 2015), al final de cada condición se le pidió a los participantes que evaluaran la confianza en su desempeño de 1 (baja confianza) a 9 (alta confianza). Para obtener más detalles, consulte el material suplementario, sección 1.2.

### Registros de electroencefalografía

Mientras que los individuos realizaban el HBDT, se registraron las señales con un sistema Active-two de Biosemi de 128 canales a 1024 Hz y se les realizó un *resampleo offline* a 256 Hz. Se incluyeron dos electrodos adhesivos Ag/Ag-Cl en las posiciones del conductor II para registrar los datos del electroencefalograma (EEG). Los datos del EEG de 47 participantes (nueve con vcDFT, nueve con EA, nueve con LFI y 20 del grupo de control) cumplieron con los requisitos para un adecuado análisis de preprocesamiento (sin movimiento o artefactos fuertes, alta proporción señal-ruido y una tasa de rechazo de ensayos inferior al 30%). Sólo se informaron registros de la condición de precisión interoceptiva. Para revisar detalles sobre el preprocesamiento del EEG, consulte el material suplementario, sección 1.2.1.

### Análisis del potencial evocado cardíaco

El HEP se obtiene por medio del muestreo de épocas del EEG sincronizadas a la onda R del electrocardiograma (ECG). Consiste en una deflexión negativa en los electrodos centrales y frontales (Couto et al., 2014) dentro de una ventana de a 200-400-ms post onda R (Canales-Johnson et al., 2015; Pollatos, Kirsch, & Schandry, 2005a). Como este componente es modulado por la atención a los latidos cardíacos (Pollatos et al., 2005a), indexa los procesos interoceptivos sin involucrar a los mecanismos del aprendizaje. Por lo tanto, siguiendo los estudios previos (Couto et al., 2015; Pollatos et al., 2005a), medimos este potencial únicamente durante la condición de precisión interoceptiva, alrededor de una región de interés (ROI, del inglés: *region of interest*) frontal que abarca 33 electrodos (ver Figura 2) y que se concentra en donde ocurre la modulación máxima de HEP descrita en electrodos frontales (Pollatos et al., 2005a). También evaluamos otras ROI de cuatro electrodos cada una en regiones derecha, izquierda y frontal del cráneo. Para controlar el reconocido artefacto cardíaco, se sustrajeron los componentes cardíacos vía análisis de componentes independientes (ICA, del inglés: *independent component analysis*). Consulte el material suplementario para obtener detalles sobre el preprocesamiento de HEP (sección 1.2.1) y las otras ROI (sección 2.3).

Al igual que en otros estudios previos sobre la interocepción cardíaca (Yoris et al., 2015), se compararon los datos del HEP entre las condiciones a través de pruebas de permutación de Monte Carlo (Manly, 1997) combinadas con *bootstrapping* de 100ms a 400ms (para cubrir las latencias del HEP típicas (Canales-Johnson et al., 2015; Pollatos & Schandry, 2004)). Este simple método ofrece una solución directa para problemas de comparación múltiples ya que no depende de la corrección de comparaciones múltiples o presunciones gaussianas sobre la

distribución de probabilidad de los datos (Nichols & Holmes, 2002) (consulte el material suplementario, sección 1.2.2).

## Análisis de imágenes

### Adquisición de las imágenes

Obtuvimos 82 registros de IRM (estructural y funcional en estado de reposo) de 15 pacientes con vcDFT, 16 con EA, 16 pacientes con LFI y 35 individuos control (se excluyeron varios pacientes debido a claustrofobia o movimientos excesivos durante el registro). Los sujetos fueron escaneados en un scanner Intera Phillips 1.5 T con una bobina estándar. Se adquirieron secuencias T2 y FLAIR para mejorar la detección de lesiones/atrofia en cada grupo.

Siguiendo trabajos previos (Day et al., 2013; Seeley, Crawford, Zhou, Miller, & Greicius, 2009; Tuladhar et al., 2013; Zhou et al., 2010), durante la sesión de IRMf (IRM funcional) de 10 minutos, se instruyó a los participantes que no pensarán nada en particular, que mantuvieran sus ojos cerrados y que evitaran moverse y quedarse dormidos. Elegimos la modalidad de ojos cerrados para evitar señales altamente ruidosas que provienen de la corteza visual (Zou et al., 2015) y para facilitar la atención durante el procesamiento interoceptivo (Wang, Li, Xu, & Ding, 2015; Xu et al., 2014). Además, la ventana de tiempo nos permitió obtener suficientes puntos de la señal para el análisis de datos y asegurar que los pacientes completaran el protocolo (consulte el material suplementario, sección 1.3.1).

### Análisis de imágenes estructural

Se realizó una morfometría basada en vóxeles (VBM, del inglés: voxel-based morphometry) para buscar los patrones de atrofia global en pacientes con vcDFT y EA. Las imágenes fueron preprocesadas con la herramienta DARTEL del *Statistical Parametric Mapping* software (SPM12) y analizadas siguiendo procedimientos previos (Ashburner & Friston, 2000; Couto et al., 2013) (consulte el material suplementario, sección 1.3.2).

Para establecer el patrón de atrofia de los pacientes con vcDFT y EA, se compararon por medio de pruebas *t*, los resultados del preprocesamiento del VBM obtenidos de los pacientes versus el grupo control. El volumen intracraneal total se usó como covariable para descartar la influencia de los diferentes tamaños de cerebros (análisis de cerebro completo,  $p < .001$  sin corrección (Irish, Piguet, Hodges, & Hornberger, 2014), umbral de extensión= 50 vóxeles). A continuación, se realizaron análisis de regresión múltiple para evaluar la relación entre el desempeño en la detección de los latidos cardíacos y el volumen de sustancia gris en regiones específicas. En primer lugar, se incluyeron tres grupos (control, vcDFT y EA) en el análisis del cerebro completo para obtener todas las áreas interoceptivas (se excluyeron los pacientes con LFI dado que este grupo con lesión requiere de un análisis específico detallado en el punto 2.3.3). Se incluyeron ambos grupos de pacientes y al grupo control en cada uno de los análisis para aumentar la varianza conductual y la potencia estadística (O'Callaghan et al., 2016; Sollberger, Rankin, & Miller, 2010). Luego, se realizó una regresión con los pares: vcDFT-controles y EA-controles, para identificar las regiones interoceptivas específicas en cada grupo

de pacientes (análisis de cerebro completo,  $p < .001$  sin corrección (Sollberger et al., 2010), umbral de extensión = 50 vóxeles).

### Análisis del mapeo de lesiones

Las máscaras de las lesiones de los pacientes con LFI fueron trazadas manualmente en el espacio nativo de los pacientes de acuerdo al daño visible en las imágenes T1 y T2. Todas las máscaras fueron normalizadas al espacio estándar (llamado MNI *space*) y luego superpuestas para obtener el mapa de lesiones. Las imágenes T1 de los pacientes con LFI y las del grupo control fueron segmentadas y cada máscara de lesión fue usada para la normalización al espacio MNI, utilizando la función de costo-función. Este procedimiento previene que las lesiones introduzcan sesgo a las transformaciones aplicadas (Brett, Leff, Rorden, & Ashburner, 2001).

Para cada condición del HBDT, se usaron los resultados de los mapas estadísticos de regresión de todos los grupos (ver 2.3.2) para construir máscaras binarias. 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. Como el tamaño de la muestra era pequeño, los valores  $\alpha$  se fijaron en  $p < .05$ . Estos resultados se consideran exploratorios y complementarios a los análisis de VBM (para obtener detalles, consulte el material suplementario, sección 1.3.3).

### Análisis funcional de imágenes

Todas las IRMf fueron testeadas por el kit *Artifact Repair* para SPM8 (Bruno, Garrett, Quintin, Mazaika, & Reiss, 2014; Garcia-Cordero et al., 2015) para conocer cuáles fueron los sujetos que presentaron excesivos movimientos dentro del resonador. Excluimos los registros con movimientos de más de tres mm y/o con rotación de más de tres grados. Los parámetros de movimiento no difirieron entre los grupos (consulte el material suplementario, sección 1.3.4). Siguiendo trabajos previos de conectividad funcional en pacientes con ACV y neurodegeneración (Garcia-Cordero et al., 2015; Sedenio et al., 2016), las imágenes fueron preprocesadas con el Asistente de Procesamiento de Datos para IRMf en Estado de Reposo (DPARSF, del inglés: *Data Processing Assistant for Resting-State fMRI*). Para obtener detalles del preprocesamiento, consulte el material suplementario, sección 1.3.4.

Para examinar las asociaciones entre la conectividad funcional y el comportamiento, construimos ROI esféricas de 5-mm de los picos máximos de atrofia obtenidos a partir de la regresión de todos los sujetos para las tres dimensiones (para revisar las coordenadas detalladas de cada pico, consulte el material Suplementario, Tabla 6). Para cada participante, extrajimos la señal temporal BOLD (del inglés: *blood-oxygen level dependent*) de los vóxeles dentro de cada ROI. Para obtener el mapa de conectividad funcional, correlacionamos estos datos para cada vóxel del cerebro usando el coeficiente de correlación de Pearson (Tuladhar et al., 2013). Usamos el módulo de regresión múltiple de SPM para explorar asociaciones entre el desempeño y los mapas de conectividad. Primero realizamos un análisis que incluyó a los cuatro grupos. Para mejorar la potencia estadística, replicamos el método utilizado en la regresión del VBM (ver 2.3.2) (O'Callaghan et al., 2016; Sollberger et al., 2010). Posteriormente, se correlacionaron los mapas de conectividad de vcDFT-controles, EA-controles y LFI-controles con los resultados conductuales (análisis de cerebro completo,  $p < .001$  sin corrección (Irish et al.,

2014), umbral de extensión= 10 vóxeles: umbral recomendado dado el mayor tamaño del vóxel en las IRMf (Masten et al., 2009)).

## Resultados

Se comparó la información demográfica y el desempeño entre los grupos usando ANOVAs y pruebas post-hoc de Tukey. Se analizó el género y la lateralidad con pruebas de  $X^2$  de Pearson. Para asegurar solidez en los hallazgos, todos los resultados se sometieron a covariación con la edad y el nivel educacional; sólo se informan los resultados importantes que pasaron la prueba de covariación.

### Resultados demográficos

Cada grupo de pacientes fue similar al grupo de control en cuanto a género, lateralidad, edad, educación formal e índice de masa corporal – se incluyó esta última medida debido a su impacto en la interocepción (Ver Tabla Suplementaria 1).

### Resultados conductuales

La precisión interoceptiva se vio afectada en todos los grupos de pacientes ( $F(3, 95) = 11.06, p < .001$ ). Las comparaciones post-hoc (Tukey HSD,  $MS = 0.03, df = 95$ ) revelaron un desempeño significativamente peor para los pacientes con vcDFT, EA y LFI en comparación al grupo control (todos  $ps < .001$ , Figura 1). En segundo lugar, la condición de retroalimentación no arrojó diferencias entre los grupos ( $F(3, 95) = 2.07, p = .11$ ), lo que indica que todos los sujetos pusieron atención a los latidos del corazón y pudieron seguirlos con una ayuda externa. En tercer lugar, los puntajes para el aprendizaje interoceptivo también mostraron diferencias entre los grupos ( $F(3, 95) = 4.50, p < .01$ ). Las comparaciones post-hoc revelaron que sólo los pacientes con EA se vieron afectados en esta dimensión al compararlos con el grupo de control (Tukey HSD,  $MS = 0.05, df = 95$ , EA:  $p < .01$ , Figura 1). Finalmente, la conciencia interoceptiva también se vio afectada en los pacientes en relación con el grupo control ( $F(3, 95) = 7.83, p < .001$ ), sin embargo las comparaciones post-hoc (Tukey HSD,  $MS = 1.94, df = 95$ ) mostraron que sólo aparecieron déficits en la vcDFT ( $p < 0.05$ ) y en la EA ( $p < .001$ ). Para obtener detalles consulte la Tabla Suplementaria 2, sección 2.2.

### Resultados HEP

En relación con los tres grupos de pacientes, el grupo control mostró una mayor modulación negativa del HEP durante la condición de precisión interoceptiva. Esto ocurrió en la ROI frontal, dentro de la ventana de tiempo característica (de 200 a 400 ms, Figura 2) (Canales-Johnson et al., 2015; Pollatos et al., 2005a). Es importante destacar que se produjeron efectos similares cuando se consideraron las ROI por separado (electrodos izquierdos, centrales y derechos; (todos los  $p < .05$ ; Figura Suplementaria Figura 1)). Para obtener detalles, consulte la Tabla Suplementaria 3, sección 2.3.

## Resultados de imágenes

### Patrones de atrofia y superposición de la lesión

En concordancia con los estudios anteriores (Rankin et al., 2006; Seeley et al., 2009), los pacientes con vcDFT, en comparación con los grupos de control, presentaron atrofia fronto-temporo-insular – giro frontal superior y medial, amígdala, parahipocampo (pHP), IC, giro recto (GR), corteza cingulada medial (CCM), putamen, giro temporal superior, entre otras áreas-. Como se esperaba, la atrofia en el grupo con EA estuvo confinada a las regiones temporal y posterior (Ferreira, Diniz, Forlenza, Busatto, & Zanetti, 2011), que incluía a la amígdala, el PT, el HP, el precuneus, el giro temporal inferior y el giro fusiforme. La superposición de la lesión en la muestra de pacientes con LFI mostró daños en el lóbulo fronto-insular, en los cuales la CI y la CCA fueron las áreas más comprometidas (ver Figura 1 y Tablas Suplementarias 4 y 5, sección 2.4. para revisar en detalle las áreas atrofiadas).

### Asociación estructural con las dimensiones interoceptivas

#### Todos los grupos (excepto LFI)

Todas las dimensiones mostraron correlaciones positivas con el volumen de sustancia gris en diferentes grupos de regiones. Para la precisión interoceptiva, estas incluían las regiones frontales (giro frontal inferior -GFI- y CCM), CI, regiones temporales (giro temporal superior, giro fusiforme, pHP, HP) y las cortezas parietales. Para el aprendizaje interoceptivo, abarcaban estructuras temporales (HP, giro fusiforme, giro superior) y frontales (GFI, CCM). Para la conciencia interoceptiva, las regiones incluían al giro temporal superior, el PT, GFI, la amígdala, CCA, HP, y pHP. Para obtener detalles relacionados con cada grupo de pacientes, vea la Figura 3 y las Tablas Suplementarias 6, 7 y 8 (sección 2.4.2).

#### Pacientes con vcDFT

En pacientes con vcDFT, las correlaciones positivas entre el volumen de sustancia gris y el desempeño involucraron las regiones fronto-temporales y posteriores, tal como se detalla a continuación. Para la precisión interoceptiva, estas incluían la CI y la CCM, así como también el pHP, el HP, el giro temporal medial, el giro fusiforme y las cortezas parietales. Para el aprendizaje interoceptivo, las regiones abarcaban la CCM y el giro frontal medial, parietal y fusiforme. Para la conciencia interoceptiva, se encontraron correlaciones con la CCM, el pHP, la amígdala y las regiones temporales y parietales.

#### Pacientes con EA

La precisión interoceptiva se relacionó positivamente con las regiones temporales (HP, giro superior y media, pHP, giro fusiforme) y frontales (regiones mediales e GFI). Las correlaciones con el aprendizaje interoceptivo involucran el PT y el pHP así como el GFI, superior

y giro medial temporal. Las regiones asociadas con la conciencia interoceptiva incluyeron el pHP, PT, GFI, CPF, el área motora suplementaria, CCA y el giro temporal inferior.

#### Pacientes con LFI

La precisión interoceptiva en pacientes con LFI se correlacionó positivamente con la sustancia gris en la CCA izquierda, la COF izquierda frontal inferior y con la CI bilateral. Sólo la corteza orbital inferior izquierda estaba implicada en el aprendizaje interoceptivo. Finalmente, encontramos una correlación positiva entre la conciencia interoceptiva y la corteza frontal medial izquierda.

#### Asociación de la conectividad funcional con las dimensiones interoceptivas

##### Todos los grupos

Para la precisión interoceptiva, el desempeño se asoció positivamente con la conectividad en la CI, el opérculo Rolándico, el giro superior, medial, inferior frontal y postcentral y las estructuras temporales (el giro temporal superior, HP, pHP, el PT y el GTM). El aprendizaje interoceptivo se correlacionó con la conectividad en el giro frontal medial e inferior, pHP, HP, PT, giro temporal superior y CI. Finalmente, la conciencia interoceptiva estaba correlacionada con la conectividad en el GFI, HP, y pHP (Figura 4). Para obtener detalles relacionados con cada grupo de pacientes, ver Tablas Suplementarias 9, 10, 11 y 12 (sección 2.4.3).

#### Pacientes con vcDFT

La precisión interoceptiva se asoció con la conectividad en la CI, el giro superior frontal y el HP. El aprendizaje interoceptivo se relacionó con la conectividad en el lóbulo temporal, el giro frontal inferior, medial y superior y el putamen. Finalmente, la conciencia interoceptiva se correlacionó con la conectividad en el giro frontal inferior, medial y superior frontal (incluido el CPF).

#### Pacientes con EA

Las asociaciones entre la conectividad y el desempeño involucraron a la CI, al giro frontal inferior y superior, el PT y el giro medial occipital, para la precisión interoceptiva; GFI, HP, amígdala, pHP, CI, y el giro supramarginal, para el aprendizaje interoceptivo; el HP, amígdala y GFI para la conciencia interoceptiva.

#### Pacientes con LFI

La precisión interoceptiva se asoció con la conectividad en la CI, el giro frontal inferior y superior, la amígdala, HP y el giro postcentral. Para el aprendizaje interoceptivo, la conectividad se asoció positivamente con la conectividad del HP, el giro lingual y el globo pálido. Finalmente,

la conciencia interoceptiva se relacionó con la conectividad en la amígdala, el giro lingual, el giro frontal medial e inferior, el giro recto, el giro supramarginal, postcentral y temporal superior.

## Discusión

Hemos evaluado los correlatos neurales de la precisión, el aprendizaje y la conciencia interoceptiva en muestras con daños en diferentes centros de la red interoceptiva. Los resultados electrofisiológicos, estructurales y de conectividad funcional fueron convergentes y mostraron que cada dimensión dependía de mecanismos parcialmente superpuestos pero especializados. Además, las alteraciones conductuales en esas dimensiones se asociaron no sólo con un compromiso en regiones específicas, sino también con alteraciones en la conectividad de largo alcance más allá de esos centros neurálgicos críticos afectados.

### Precisión interoceptiva

La precisión interoceptiva se apoya en una red ampliamente distribuida. El desempeño en todos los grupos fue explicado por el volumen de sustancia gris en estructuras fronto-temporales y posteriores, incluida la CI y cingulada, que son nodos clave de la interocepción. Además, los déficits de los pacientes se relacionaron con patrones electrofisiológicos y anátomo-funcionales alterados. En primer lugar, la modulación del HEP se vio atenuada en los grupos de pacientes. Este hallazgo concuerda con evidencia previa respecto a que estas alteraciones se correlacionan con déficit interoceptivos conductuales (Couto et al., 2014; Sedeno et al., 2014). Además, indica que las dificultades para asignar la atención a las señales viscerales internas no están confinadas a las condiciones psiquiátricas (Muller et al., 2015) con anormalidades difusas cerebrales, y que en realidad pueden resultar de un daño cerebral relativamente circunscrito en áreas interoceptivas clave. En segundo lugar, la asociación entre el desempeño alterado con el daño fronto-temporo-insular y fronto-insular (en pacientes con vcDFT y LFI, respectivamente) corrobora el rol central de las redes de la CI para detectar los estados internos del cuerpo y de la corteza cingulada y frontal en la integración de la información interoceptiva (Craig, 2002; Critchley & Harrison, 2013; Critchley et al., 2004). En el caso de la EA, los déficits interoceptivos se asociaron con atrofia hipocampal y temporal. Como la lesión en estas áreas se asocia consistentemente con alteraciones en los mecanismos de la memoria, la interocepción cardíaca también podría vincularse con estos procesos. De hecho, las señales fásicas de los latidos cardíacos individuales se relacionan con estos circuitos y los participantes con una alta precisión interoceptiva se desempeñan mejor en tareas de memoria y aprendizaje subliminal (Garfinkel & Critchley, 2016). Este hallazgo refuerza aún más la naturaleza multidimensional de la interocepción.

Más allá de esas regiones críticas, la precisión interoceptiva también se apoya en una red ampliamente distribuida. El desempeño conductual se asoció a la conectividad funcional en la red fronto-temporo-insular en todos los grupos. Además, las conexiones temporo-frontales y CI-CI anormales en cada grupo de pacientes destacaron el rol esencial de la CI como nodo central en esta dimensión (Craig, 2002; Critchley & Harrison, 2013; Critchley et al., 2004), mostrando al mismo tiempo que este daño también puede interrumpir el flujo extendido de información más allá de las regiones específicamente comprometidas por la atrofia (Crossley et al., 2014).

Finalmente, se debe considerar que las anomalías en estas redes resultaron de la neurodegeneración o de las lesiones cerebrales focales. En consecuencia, este dominio no sólo depende de la total integridad de una amplia red que cruza los centros cerebrales anteriores y posteriores, sino que también puede verse afectado de manera similar cualquiera sea la fisiopatología subyacente. Esta observación confirma la naturaleza multidimensional y ampliamente distribuida de estos mecanismos putativos. En resumen, la precisión interoceptiva pareciera apoyarse en complejas interacciones entre los centros cerebrales que se extienden por la red interoceptiva y participan en otros dominios funcionales, como la memoria.

### Aprendizaje interoceptivo

Las redes relacionadas con el aprendizaje interoceptivo estaban menormente distribuidas. El desempeño estuvo relacionado con las estructuras frontales (CCM y giro inferior y superior frontal) y temporales (HP y giro superior temporal). No obstante, se observaron alteraciones conductuales solo en pacientes con EA y los resultados del VBM confirmaron su asociación con estructuras temporales involucradas en las funciones de la memoria y el aprendizaje en general (Squire & Zola-Morgan, 1991).

La ausencia de déficits en los pacientes con vcDFT y LFI sugiere que las regiones fronto-insulares no están críticamente comprometidas por esta dimensión. Sin embargo, las conexiones de largo alcance de todos los grupos entre las estructuras frontales (medial y GFI, CI) y temporales (HP, pHP, PT) se asociaron con su desempeño.

En el caso de la EA, las alteraciones involucraron conexiones de largo alcance relacionando las estructuras temporales (HP, pHP, amígdala) con las cortezas frontales, que están involucradas en el aprendizaje interoceptivo afectado. Esta red juega un rol clave en el aprendizaje, la memoria, y en los procesos de asociación multimodal, mediados por las conexiones hipocámpales con el pHP, la COF, y la CI (Squire & Zola-Morgan, 1991). En consecuencia, aunque el aprendizaje interoceptivo parece depender específicamente de las estructuras temporo-hipocámpales, el daño a estas últimas parece interrumpir sus conexiones ampliamente extendidas con centros frontales pertinentes. En pocas palabras, aunque esta dimensión recurre a los mecanismos interoceptivos en sí, parece depender más críticamente de la memoria general y de las habilidades de aprendizaje.

### Conciencia interoceptiva

Finalmente, la conciencia interoceptiva también parece comprometer regiones extendidas asociadas con la auto-conciencia, el monitoreo de errores, la metacognición y la confianza. El desempeño en todos los grupos se asoció con el volumen de sustancia gris en las estructuras frontales (GFI, CCA) y temporales (HP, pHP, amígdala, giro temporal superior, PT). Más específicamente, la conciencia interoceptiva alterada en pacientes con vcDFT y EA se asocia con la corteza cingulada, prefrontal y fronto-temporal. Todas esas regiones se relacionan con la autoconciencia en ambas poblaciones y en sujetos control sanos (Shany-Ur et al., 2014) y con mecanismos de monitoreo de errores, que involucra a la CCA (Carter et al., 1998). Además, la conectividad funcional entre el GFI, HP y el pHP se asoció con la conciencia interoceptiva en

todos los grupos. Las alteraciones de esta dimensión en ambas condiciones neurodegenerativas se asociaron con áreas frontales anormales COF-CPF y conectividad COF-HP alterada.

La CPF – y, en particular, el área de Brodmann 10 (BA 10)– es un nodo clave de la metacognición, responsable de monitorear y controlar el desempeño de tareas – que depende principalmente de las estructuras posteriores y temporales (Baird et al., 2013). Por otro lado, la conciencia interoceptiva y la metacognición están íntimamente relacionadas. El foco en las señales viscerales, así como el monitoreo constante y la actualización de la retroalimentación de las predicciones internas, son importantes para la construcción de los estados internos subjetivos y su interrupción podría explicar las fallas conductuales de los pacientes (Barttfeld et al., 2013; Canales-Johnson et al., 2015; Seth, 2013). En este sentido, trabajos previos muestran que el BA 10 (a) apoya el procesamiento emocional de los estados internos (Ramnani & Owen, 2004), (b) se relaciona con la recuperación de información y la memoria prospectiva (Ramnani & Owen, 2004), y (c) podría contribuir a la anosognosia, un síntoma típico de las demencias (Rosen et al., 2014). Nuestros resultados convergen con estos hallazgos, lo que demuestra que la conciencia interoceptiva se ve afectada en los pacientes con vcDFT, con compromiso mayor de conexiones entre la CPF y COF. Esos déficits podrían reflejar el compromiso de aspectos más específicos de la metacognición, como los juicios de confianza relacionadas con la COF (Lak et al., 2014). Además, la atrofia temporal y las alteraciones de la conectividad temporal-frontal en los pacientes con EA podrían impactar en el circuito de retroalimentación metacognitiva hacia la CPF y originar las alteraciones conductuales observadas.

Estudios previos de lesiones han brindado más evidencia sobre el rol fundamental del CPF en la metacognición durante tareas perceptuales y de memoria (Baird et al., 2013; Fleming, Ryu, Golfinos, & Blackmon, 2014; Rosen et al., 2014). Sin embargo, el daño al CPF podría llevar a diferentes patrones de desempeño metacognitivo dependiendo del dominio evaluado (Fleming et al., 2014), lo que resalta la importancia de evaluar la metacognición en interocepción en particular. Por otro lado, llama la atención la ausencia de déficits en los pacientes con lesión, dado que los pacientes con vcDFT presentaron un patrón similar de daño cerebral. Esta discrepancia puede reflejar el impacto de diferentes mecanismos fisiopatológicos en cada condición (García-Cordero et al., 2015). Además, más allá del daño localizado, los pacientes con LFI (en contraste con los pacientes con vcDFT y EA) presentaron escasas conexiones bilaterales de largo alcance asociadas con el desempeño preservado. En este sentido, los déficits en la conciencia interoceptiva parecían derivar del daño bilateral, el que caracteriza las enfermedades neurodegenerativas (vcDFT y EA) (Seeley et al., 2009), pero no en los pacientes con lesiones, que son unilaterales. Las regiones no afectadas por el daño pueden haber permitido procesos de reorganización funcional y plasticidad en los pacientes con LFI, que parecen ser vitales para la integridad de la conciencia interoceptiva. Esto no sería posible en las enfermedades neurodegenerativas, dado que las áreas de compensación pertinentes experimentarían daños progresivos con el transcurso de la enfermedad (Mesulam, 1999). Futuras investigaciones deberían explorar el potencial rol de los cambios de plasticidad cerebrales en la interocepción y la relación de la conciencia corporal alterada y anosognosia en la neurodegeneración.

En resumen, la conciencia interoceptiva involucra nodos distribuidos que pueden estar comprometidos después de una atrofia bilateral de largo alcance. Además, esta red podría ser altamente susceptible a la reorganización funcional en los ACV.

## Limitaciones

Nuestro estudio presentó algunas limitaciones. En primer lugar, el tamaño de nuestra muestra de pacientes era relativamente pequeño; sin embargo, demostró ser similar a los de los estudios previos (Day et al., 2013). Además, esta desventaja se contrarrestó a través del estricto control de diversas variables demográficas, clínicas y de lesión/atrofia. En segundo lugar, aunque nuestras hipótesis se basan en dominios cognitivos diferenciales que afectan a los procesos interoceptivos básicos (por ejemplo: la memoria y la metacognición), no pudimos incluir pruebas adicionales para abordarlos directamente. Estudios posteriores deberían incluir variables sociales y cognitivas en los principales análisis para controlar posibles efectos debidos a los déficits cognitivos. Además, de acuerdo con el modelo de la red de contexto social (Ibanez & Manes, 2012a), el daño a los centros interoceptivos en pacientes con vCDFT puede afectar los procesos de cognición social. Esto puede probarse directamente midiendo las interacciones entre la interocepción y el desempeño en cognición social. Asimismo, como en cualquier estudio que evalúe pacientes con neurodegeneración, no se puede descartar un posible efecto de la atrofia en los análisis de regresión. Sin embargo, cada dimensión funcionó como una condición de control, demostrando que los patrones estructurales diferenciales estaban realmente asociados con el desempeño de los grupos. Finalmente, es una estrategia común en estudios de enfermedades neurodegenerativas incluir tanto a los pacientes como al grupo de control en los análisis para aumentar la varianza conductual y la potencia estadística (O'Callaghan et al., 2015; Sollberger et al., 2009). No obstante, esto debe realizarse con precaución e investigaciones futuras deberían comparar con mayor precisión el rol de las estructuras resultantes.

## Conclusión

Hasta donde conocemos, este es el primer estudio que evalúa los correlatos de las dimensiones interoceptivas cardíacas en modelos diferenciales de daño neuroanatómico. Al combinar neuroimágenes con medidas electrofisiológicas, revelamos especializaciones funcionales para tres aspectos de la interocepción (precisión, aprendizaje y conciencia). El rol crucial de las redes fronto-temporo-insulares fue destacado a través de las alteraciones asociadas, no sólo con centros cerebrales específicos, sino también con anomalías en la conectividad a gran escala. Nuestros hallazgos se refieren a la importancia del mapeo cerebral de los estados corporales y del monitoreo metacognitivo en la interpretación de sensaciones subjetivas y su impacto en el comportamiento diario (Craig, 2002). En el futuro, otros estudios podrían evaluar la interacción entre estas dimensiones interoceptivas a través de la teoría de *hierarchical predictive coding* (codificación predictiva jerárquica) para niveles interoceptivos (Barrett, Quigley, Bliss-Moreau, & Aronson, 2004; Seth, 2013), indizados por dinámicas de redes insulo-frontotemporales críticas. Este trabajo abre novedosos caminos para entender cómo los mecanismos interoceptivos están funcionalmente organizados a través de las regiones corticales y subcorticales y cómo pueden verse específicamente alterados por diversas formas de daño cerebral.

## Referencias

- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*, *11*(6 Pt 1), 805-821. doi:10.1006/nimg.2000.0582
- Baez, S., Couto, B., Torralva, T., Sposato, L. A., Huepe, D., Montanes, P., . . . Ibanez, A. (2014). Comparing moral judgments of patients with frontotemporal dementia and frontal stroke. *JAMA Neurol*, *71*(9), 1172-1176. doi:10.1001/jamaneurol.2014.347
- Baird, B., Smallwood, J., Gorgolewski, K. J., & Margulies, D. S. (2013). Medial and lateral networks in anterior prefrontal cortex support metacognitive ability for memory and perception. *J Neurosci*, *33*(42), 16657-16665. doi:10.1523/JNEUROSCI.0786-13.2013
- Barrett, L. F., Quigley, K. S., Bliss-Moreau, E., & Aronson, K. R. (2004). Interoceptive sensitivity and self-reports of emotional experience. *J Pers Soc Psychol*, *87*(5), 684-697. doi:10.1037/0022-3514.87.5.684
- Barttfeld, P., Wicker, B., McAleer, P., Belin, P., Cojan, Y., Graziano, M., . . . Sigman, M. (2013). Distinct patterns of functional brain connectivity correlate with objective performance and subjective beliefs. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *110*(28), 11577-11582. doi:10.1073/pnas.1301353110
- Bechara, A., & Naqvi, N. (2004). Listening to your heart: interoceptive awareness as a gateway to feeling. *Nat Neurosci*, *7*(2), 102-103. doi:10.1038/nn0204-102
- Bonthuis, D. J., Solodkin, A., & Van Hoesen, G. W. (2005). Pathology of the insular cortex in Alzheimer disease depends on cortical architecture. *J Neuropathol Exp Neurol*, *64*(10), 910-922.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, *82*(4), 239-259.
- Brett, M., Leff, A. P., Rorden, C., & Ashburner, J. (2001). Spatial normalization of brain images with focal lesions using cost function masking. *Neuroimage*, *14*(2), 486-500. doi:10.1006/nimg.2001.0845
- 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. *Am J Psychiatry*, *171*(10), 1099-1106. doi:10.1176/appi.ajp.2014.13111464
- Canales-Johnson, A., Silva, C., Huepe, D., Rivera-Rei, A., Noreika, V., Garcia Mdel, C., . . . Bekinschtein, T. A. (2015). Auditory Feedback Differentially Modulates Behavioral and Neural Markers of Objective and Subjective Performance When Tapping to Your Heartbeat. *Cereb Cortex*, *25*(11), 4490-4503. doi:10.1093/cercor/bhv076
- Carter, C. S., Braver, T. S., Barch, D. M., Botvinick, M. M., Noll, D., & Cohen, J. D. (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science*, *280*(5364), 747-749.
- Couto, B., Adolfi, F., Sedeno, L., Salles, A., Canales-Johnson, A., Alvarez-Abut, P., . . . Ibanez, A. (2015). Disentangling interoception: insights from focal strokes affecting the perception of external and internal milieus. *Front Psychol*, *6*, 503. doi:10.3389/fpsyg.2015.00503

- Couto, B., Manes, F., Montanes, P., Matallana, D., Reyes, P., Velasquez, M., . . . Ibanez, A. (2013). Structural neuroimaging of social cognition in progressive non-fluent aphasia and behavioral variant of frontotemporal dementia. *Front Hum Neurosci*, 7, 467. doi:10.3389/fnhum.2013.00467
- Couto, B., Salles, A., Sedeno, L., Peradejordi, M., Barttfeld, P., Canales-Johnson, A., . . . Ibanez, A. (2014). The man who feels two hearts: the different pathways of interoception. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 9(9), 1253-1260. doi:10.1093/scan/nst108
- Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci*, 3(8), 655-666. doi:10.1038/nrn894
- Craig, A. D. (2009). How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci*, 10(1), 59-70. doi:10.1038/nrn2555
- Critchley, H. D., & Harrison, N. A. (2013). Visceral influences on brain and behavior. *Neuron*, 77(4), 624-638. doi:10.1016/j.neuron.2013.02.008
- Critchley, H. D., Wiens, S., Rotshtein, P., Ohman, A., & Dolan, R. J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci*, 7(2), 189-195. doi:10.1038/nn1176
- Crossley, N. A., Mechelli, A., Scott, J., Carletti, F., Fox, P. T., McGuire, P., & Bullmore, E. T. (2014). The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders. *Brain*, 137(Pt 8), 2382-2395. doi:10.1093/brain/awu132
- Damasio, A. R. (1996). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 351(1346), 1413-1420. doi:10.1098/rstb.1996.0125
- Day, G. S., Farb, N. A., Tang-Wai, D. F., Masellis, M., Black, S. E., Freedman, M., . . . Chow, T. W. (2013). Salience network resting-state activity: prediction of frontotemporal dementia progression. *JAMA Neurol*, 70(10), 1249-1253. doi:10.1001/jamaneurol.2013.3258
- Ferreira, L. K., Diniz, B. S., Forlenza, O. V., Busatto, G. F., & Zanetti, M. V. (2011). Neurostructural predictors of Alzheimer's disease: a meta-analysis of VBM studies. *Neurobiol Aging*, 32(10), 1733-1741. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2009.11.008
- Fleming, S. M., & Dolan, R. J. (2012). The neural basis of metacognitive ability. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 367(1594), 1338-1349. doi:10.1098/rstb.2011.0417
- Fleming, S. M., Ryu, J., Golfinos, J. G., & Blackmon, K. E. (2014). Domain-specific impairment in metacognitive accuracy following anterior prefrontal lesions. *Brain*, 137(Pt 10), 2811-2822. doi:10.1093/brain/awu221
- Garcia-Cordero, I., Sedeno, L., Fraiman, D., Craiem, D., de la Fuente, L. A., Salamone, P., . . . Ibanez, A. (2015). Stroke and Neurodegeneration Induce Different Connectivity Aberrations in the Insula. *Stroke*, 46(9), 2673-2677. doi:10.1161/STROKEAHA.115.009598
- Garfinkel, S. N., & Critchley, H. D. (2016). Threat and the Body: How the Heart Supports Fear Processing. *Trends Cogn Sci*, 20(1), 34-46. doi:10.1016/j.tics.2015.10.005
- Garfinkel, S. N., Seth, A. K., Barrett, A. B., Suzuki, K., & Critchley, H. D. (2015). Knowing your own heart: distinguishing interoceptive accuracy from interoceptive awareness. *Biol Psychol*, 104, 65-74. doi:10.1016/j.biopsycho.2014.11.004

- Hornberger, M., Yew, B., Gilardoni, S., Mioshi, E., Gleichgerrcht, E., Manes, F., & Hodges, J. R. (2014). Ventromedial-frontopolar prefrontal cortex atrophy correlates with insight loss in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*, *35*(2), 616-626. doi:10.1002/hbm.22200
- Ibanez, A., & Manes, F. (2012a). Contextual social cognition and the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Neurology*, *78*(17), 1354-1362. doi:10.1212/WNL.0b013e3182518375
- Ibanez, A., & Manes, F. (2012b). Contextual Social Cognition and the Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia. *Neurology*, *78*, 1354-1362.
- Irish, M., Piguet, O., Hodges, J. R., & Hornberger, M. (2014). Common and unique gray matter correlates of episodic memory dysfunction in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*, *35*(4), 1422-1435. doi:10.1002/hbm.22263
- Khalsa, S. S., Rudrauf, D., Feinstein, J. S., & Tranel, D. (2009). The pathways of interoceptive awareness. *Nat Neurosci*, *12*(12), 1494-1496. doi:10.1038/nn.2411
- Lak, A., Costa, G. M., Romberg, E., Koulakov, A. A., Mainen, Z. F., & Kepecs, A. (2014). Orbitofrontal cortex is required for optimal waiting based on decision confidence. *Neuron*, *84*(1), 190-201. doi:10.1016/j.neuron.2014.08.039
- Manly, B. F. J. (1997). *Randomization, bootstrap and Monte Carlo methods in biology*: Chapman & Hall/ CRC.
- Masten, C. L., Eisenberger, N. I., Borofsky, L. A., Pfeifer, J. H., McNealy, K., Mazziotta, J. C., & Dapretto, M. (2009). Neural correlates of social exclusion during adolescence: understanding the distress of peer rejection. *Soc Cogn Affect Neurosci*, *4*(2), 143-157. doi:10.1093/scan/nsp007
- 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), 939-944.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., Kawas, C. H., . . . Phelps, C. H. (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. *Alzheimers Dement*, *7*(3), 263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Melloni, M., Sedeno, L., Couto, B., Reynoso, M., Gelormini, C., Favaloro, R., . . . Ibanez, A. (2013). Preliminary evidence about the effects of meditation on interoceptive sensitivity and social cognition. *Behav Brain Funct*, *9*, 47. doi:10.1186/1744-9081-9-47
- Mesulam, M. M. (1999). Neuroplasticity failure in Alzheimer's disease: bridging the gap between plaques and tangles. *Neuron*, *24*(3), 521-529.
- Muller, L. E., Schulz, A., Andermann, M., Gabel, A., Gescher, D. M., Spohn, A., . . . Bertsch, K. (2015). Cortical Representation of Afferent Bodily Signals in Borderline Personality Disorder: Neural Correlates and Relationship to Emotional Dysregulation. *JAMA Psychiatry*, *72*(11), 1077-1086. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.1252

- Naggara, O., Oppenheim, C., Rieu, D., Raoux, N., Rodrigo, S., Dalla Barba, G., & Meder, J. F. (2006). Diffusion tensor imaging in early Alzheimer's disease. *Psychiatry Res*, *146*(3), 243-249. doi:10.1016/j.psychresns.2006.01.005
- Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., . . . Benson, D. F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, *51*(6), 1546-1554.
- Nichols, T. E., & Holmes, A. P. (2002). Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp*, *15*(1), 1-25.
- O'Callaghan, C., Bertoux, M., Irish, M., Shine, J. M., Wong, S., Spiliopoulos, L., . . . Hornberger, M. (2015). Fair play: social norm compliance failures in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain*. doi:10.1093/brain/awv315
- O'Callaghan, C., Bertoux, M., Irish, M., Shine, J. M., Wong, S., Spiliopoulos, L., . . . Hornberger, M. (2016). Fair play: social norm compliance failures in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain*, *139*(Pt 1), 204-216. doi:10.1093/brain/awv315
- Piguet, O., Hornberger, M., Mioshi, E., & Hodges, J. R. (2011). Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *Lancet Neurol*, *10*(2), 162-172. doi:10.1016/S1474-4422(10)70299-4
- Pollatos, O., Kirsch, W., & Schandry, R. (2005a). Brain structures involved in interoceptive awareness and cardioafferent signal processing: a dipole source localization study. *Hum Brain Mapp*, *26*(1), 54-64. doi:10.1002/hbm.20121
- Pollatos, O., Kirsch, W., & Schandry, R. (2005b). On the relationship between interoceptive awareness, emotional experience, and brain processes. *Brain Res Cogn Brain Res*, *25*(3), 948-962. doi:10.1016/j.cogbrainres.2005.09.019
- 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. doi:10.1111/1469-8986.2004.00170.x
- Ramnani, N., & Owen, A. M. (2004). Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nat Rev Neurosci*, *5*(3), 184-194. doi:10.1038/nrn1343
- Rankin, K. P., Gorno-Tempini, M. L., Allison, S. C., Stanley, C. M., Glenn, S., Weiner, M. W., & Miller, B. L. (2006). Structural anatomy of empathy in neurodegenerative disease. *Brain*, *129*(Pt 11), 2945-2956. doi:10.1093/brain/awl254
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., . . . Miller, B. L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, *134*(Pt 9), 2456-2477. doi:10.1093/brain/awr179
- Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K., & Hodges, J. R. (2002). The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*, *58*(11), 1615-1621.
- Rorden, C., & Karnath, H. O. (2004). Using human brain lesions to infer function: a relic from a past era in the fMRI age? *Nat Rev Neurosci*, *5*(10), 813-819. doi:10.1038/nrn1521
- Rosen, H. J., Alcantar, O., Zakrzewski, J., Shimamura, A. P., Neuhaus, J., & Miller, B. L. (2014). Metacognition in the behavioral variant of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *28*(3), 436-447. doi:10.1037/neu0000012

- Schandry, R. (1981). Heart beat perception and emotional experience. *Psychophysiology*, 18(4), 483-488.
- Schandry, R., & Montoya, P. (1996). Event-related brain potentials and the processing of cardiac activity. *Biol Psychol*, 42(1-2), 75-85.
- Schandry, R., & Weitkunat, R. (1990). Enhancement of heartbeat-related brain potentials through cardiac awareness training. *Int J Neurosci*, 53(2-4), 243-253.
- Sedeno, L., Couto, B., Garcia-Cordero, I., Melloni, M., Baez, S., Morales Sepulveda, J. P., . . . Ibanez, A. (2016). Brain Network Organization and Social Executive Performance in Frontotemporal Dementia. *J Int Neuropsychol Soc*, 22(2), 250-262. doi:10.1017/S1355617715000703
- Sedeno, L., Couto, B., Melloni, M., Canales-Johnson, A., Yoris, A., Baez, S., . . . Ibanez, A. (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. doi:10.1371/journal.pone.0098769
- Seeley, W. W., Crawford, R. K., Zhou, J., Miller, B. L., & Greicius, M. D. (2009). Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*, 62(1), 42-52. doi:10.1016/j.neuron.2009.03.024
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., . . . Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci*, 27(9), 2349-2356. doi:10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007
- Seth, A. K. (2013). Interoceptive inference, emotion, and the embodied self. *Trends Cogn Sci*, 17(11), 565-573. doi:10.1016/j.tics.2013.09.007
- Shany-Ur, T., Lin, N., Rosen, H. J., Sollberger, M., Miller, B. L., & Rankin, K. P. (2014). Self-awareness in neurodegenerative disease relies on neural structures mediating reward-driven attention. *Brain*, 137(Pt 8), 2368-2381. doi:10.1093/brain/awu161
- Sollberger, M., Rankin, K. P., & Miller, B. L. (2010). Social cognition. *Continuum (Minneapolis)*, 16(4 Behavioral Neurology), 69-85. doi:10.1212/01.CON.0000368261.15544.7c
- Sollberger, M., Stanley, C. M., Wilson, S. M., Gyurak, A., Beckman, V., Growdon, M., . . . Rankin, K. P. (2009). Neural basis of interpersonal traits in neurodegenerative diseases. *Neuropsychologia*, 47(13), 2812-2827. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.06.006
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253(5026), 1380-1386.
- Tuladhar, A. M., Snaphaan, 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. doi:10.1371/journal.pone.0066556
- Wang, X. H., Li, L., Xu, T., & Ding, Z. (2015). Investigating the Temporal Patterns within and between Intrinsic Connectivity Networks under Eyes-Open and Eyes-Closed Resting States: A Dynamical Functional Connectivity Study Based on Phase Synchronization. *PLoS ONE*, 10(10), e0140300. doi:10.1371/journal.pone.0140300

- Werner, N. S., Schweitzer, N., Meindl, T., Duschek, S., Kambeitz, J., & Schandry, R. (2013). Interoceptive awareness moderates neural activity during decision-making. *Biol Psychol*, *94*(3), 498-506. doi:10.1016/j.biopsycho.2013.09.002
- Xu, P., Huang, R., Wang, J., Van Dam, N. T., Xie, T., Dong, Z., . . . Luo, Y. J. (2014). Different topological organization of human brain functional networks with eyes open versus eyes closed. *Neuroimage*, *90*, 246-255. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.12.060
- Yoris, A., Esteves, S., Couto, B., Melloni, M., Kichic, R., Cetkovich, M., . . . Sedeno, L. (2015). The roles of interoceptive sensitivity and metacognitive interoception in panic. *Behav Brain Funct*, *11*, 14. doi:10.1186/s12993-015-0058-8
- Yuan, H., Yan, H. M., Xu, X. G., Han, F., & Yan, Q. (2007). Effect of heartbeat perception on heartbeat evoked potential waves. *Neurosci Bull*, *23*(6), 357-362. doi:10.1007/s12264-007-0053-7
- Zhou, J., Greicius, M. D., Gennatas, E. D., Growdon, M. E., Jang, J. Y., Rabinovici, G. D., . . . Seeley, W. W. (2010). Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*, *133*(Pt 5), 1352-1367. doi:10.1093/brain/awq075
- Zou, Q., Miao, X., Liu, D., Wang, D. J., Zhuo, Y., & Gao, J. H. (2015). Reliability comparison of spontaneous brain activities between BOLD and CBF contrasts in eyes-open and eyes-closed resting states. *Neuroimage*, *121*, 91-105. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.07.044

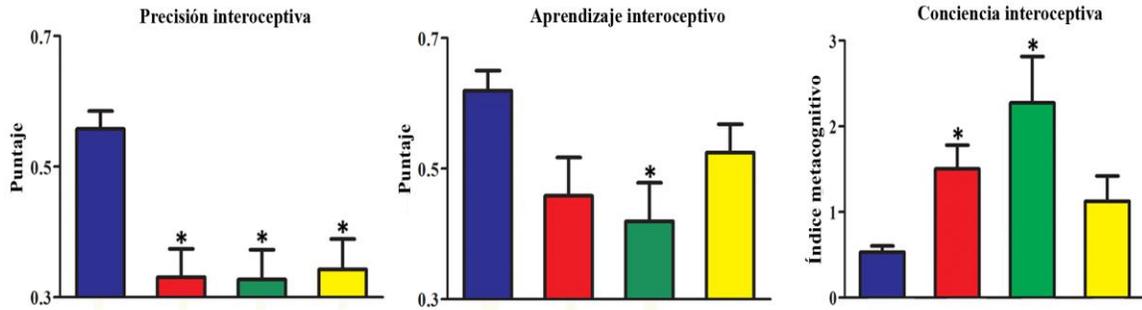
**Conflictos de interés:** Los autores manifiestan expresamente que no tienen conflictos de interés.

**Agradecimientos:** La investigación fue apoyada por fondos de CONICET; CONICYT/FONDECYT Regular (1170010); FONCYT-PICT (2017-1818, 2017-1820); FONDAP (15150012); Programa Interdisciplinario de Investigación Experimental en Comunicación y Cognición (PIIECC), Facultad de Humanidades, USACH; Proyecto Basal USACH USA1398\_ME112214; y la Fundación INECO

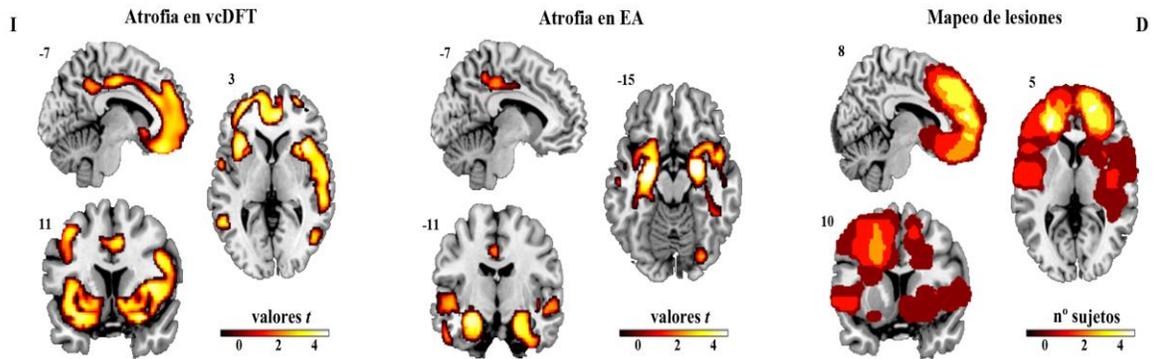
## Figuras

### A. Resultados comportamentales

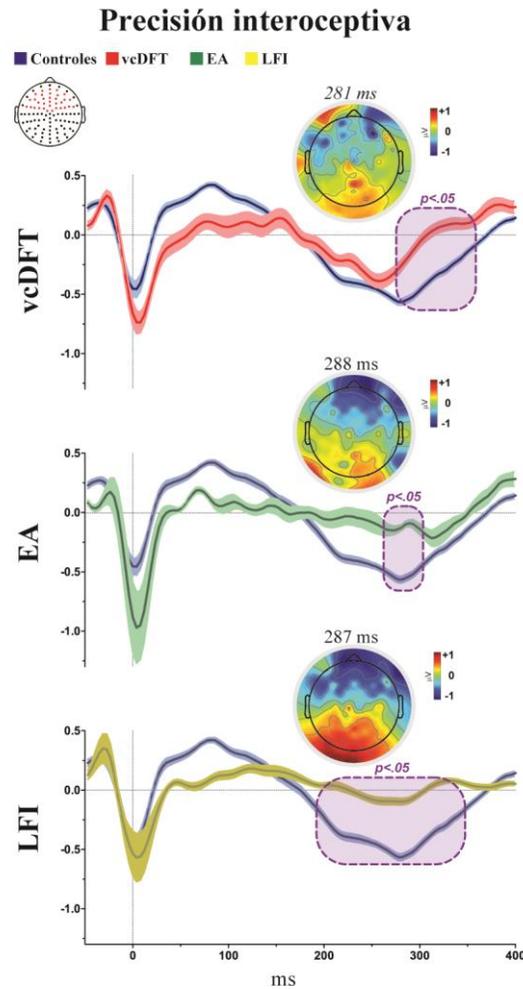
■ Controles ■ vcDFT ■ EA ■ LFI



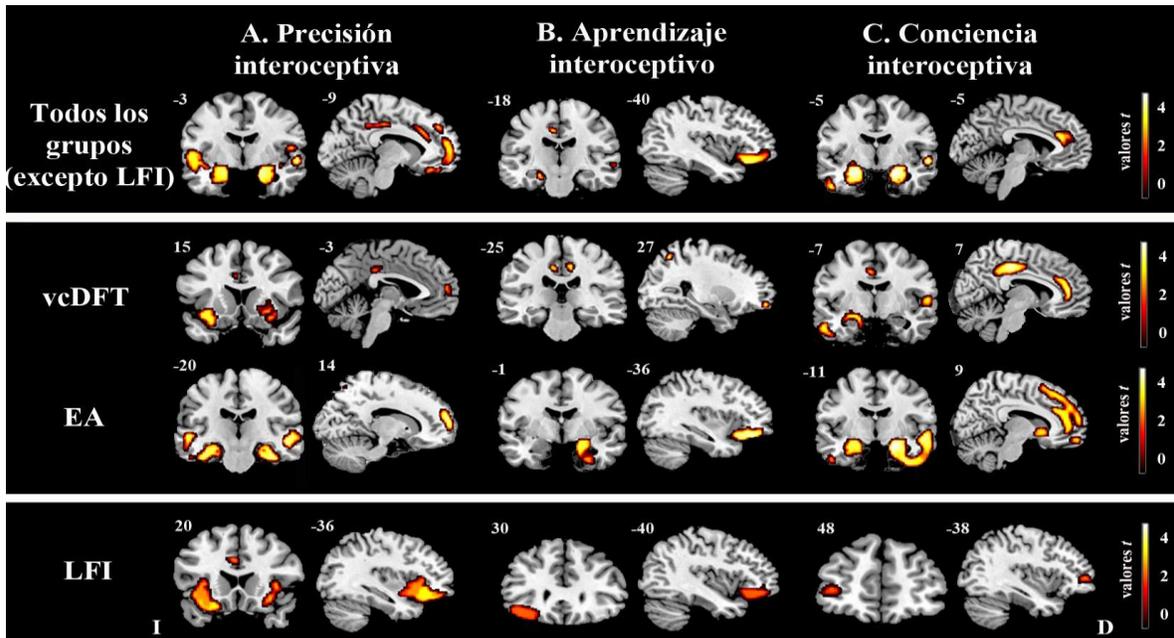
### B. Resultados anatómicos



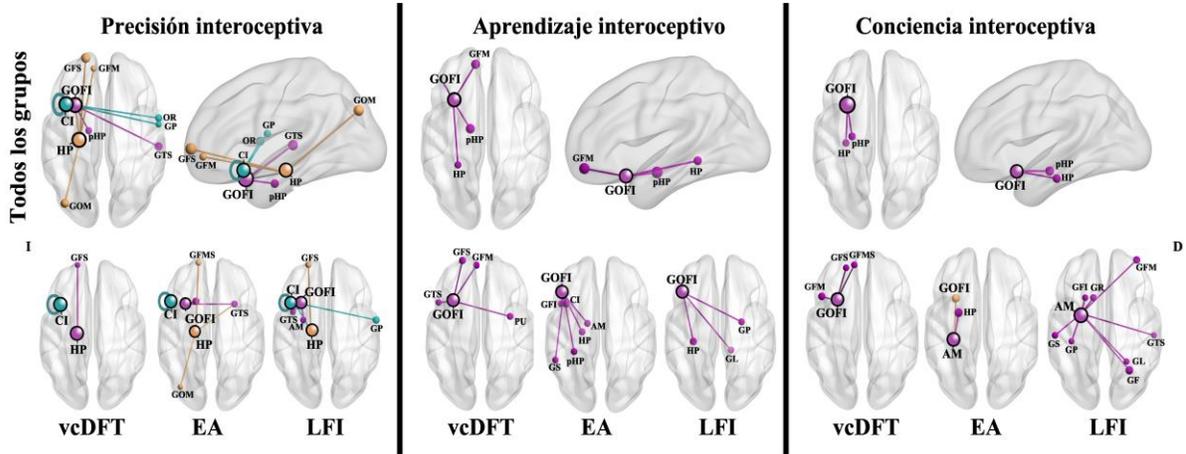
**Figura 1. Resultados conductuales y anatómicos.** A. Desempeño de los cuatro grupos en cada dimensión interoceptiva. Los puntajes de precisión y aprendizaje interoceptivos varían entre 0 y 1, donde los puntajes más altos indican un mejor desempeño. Para la conciencia interoceptiva, los puntajes más cercanos a cero representan una mejor metacognición. B. Atrofia de pacientes con vcDFT y EA comparados con sujetos de control ( $p < .001$ , umbral de extensión = 50 vóxeles) y superposición de lesiones en pacientes con LFI. El asterisco (\*) indica diferencias significativas en relación con los sujetos de control. L = izquierdo; D= Derecho.



**Figura 2. Modulación del HEP en la condición de precisión interoceptiva.** Comparación del HEP punto por punto entre los grupos de pacientes y sujetos del grupo control a través de la prueba de permutación de Monte Carlo. Los cuadros violetas indican  $p < .05$  (se seleccionó una extensión mínima de cinco puntos consecutivos como criterio para graficar los clústeres). Las barras ensombrecidas alrededor de los potenciales indican el SEM. La topografía de cuero cabelludo muestra las diferencias en amplitud (microvolts) entre cada grupo de pacientes y controles. Los puntos rojos en el diagrama de localización de canales ilustran los electrodos incluidos en la región de interés fronto-central.



**Figura 3. Asociación estructural con las dimensiones interoceptivas.** Se realizó un análisis de regresión que consideró a los pacientes con vcDFT-EA-control para explorar las asociaciones entre el desempeño en la tarea de detección de latidos cardíacos con el volumen de materia gris (análisis de cerebro completo –panel superior). Se realizaron regresiones que consideraron a los pares: control-vcDFT y control-EA para identificar regiones interoceptivas específicas para cada grupo de pacientes (panel central) (todos  $ps < .001$ , umbral de extensión = 50 vóxeles). Para los pacientes con LFI, se realizaron correlaciones de Spearman entre el desempeño en las tareas y las máscaras de sustancia gris ( $p < .05$ , fondo). I = izquierda; D= derecha.



**Figura 4: Redes funcionales asociadas con dimensiones interoceptivas.** Se realizaron análisis de regresión que consideraban a los pacientes con vcDFT-EA-LFI y sujetos control para explorar asociaciones entre el desempeño de la tarea de detección de los latidos cardíacos y la conectividad funcional en nodos particulares ( $p < .001$ , paneles superiores). Se realizaron regresiones que consideraban a la vcDFT, EA y LFI para identificar redes interoceptivas específicas de cada grupo de pacientes (panel inferior). La semilla está marcada con círculos negros. El tamaño del nodo indica el valor-t y el color de la línea conectora y del nodo muestran la red a la cual pertenece el nodo. GOFI = giro orbitofrontal inferior; GFI = giro frontal inferior; GFS = giro frontal superior; GFM = giro frontal medial; GFMS = giro frontal medial superior (B10); OR = opérculo rolándico; GP = giro postcentral; CI = corteza insular; GS = giro supramarginal; GTS = giro temporal superior; Pu = putamen; Am = amígdala; HP = hipocampo; pHP = parahipocampo; GL = giro lingual; GF = giro fusiforme; GOM = giro occipital medial; GR = giro recto; I = izquierda, D = derecha.