

ACTIVIDAD NEURONAL EN DOS ÁREAS DE LA  
CORTEZA PREMOTORA MEDIAL DEL PRIMATE  
DURANTE LA PRODUCCIÓN DE INTERVALOS  
DE TIEMPO

WILBERT ZARCO



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

Disertación presentada para obtener el grado de  
**DOCTOR EN CIENCIAS**

Depto. de Neurobiología Conductual y Cognitiva  
**INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA**

Laboratorio de Neurofisiología de Sistemas en Primates  
Supervisor: Dr. Hugo Merchant

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

MARZO 2011

COMITÉ DOCTORAL:

Dr. Hugo Merchant  
Dr. Fernando Barrios  
Dr. Ranulfo Romo

JURADO DE GRADO:

Dra. Thalía Harmony  
Dr. Hugo Merchant  
Dr. Enrique Soto  
Dr. Francisco Fernández  
Dr. José Bargas

LUGAR:

Instituto de Neurobiología, UNAM. Querétaro, México

Dedicado a mi madre Mariluz que me ha acompañado desde  $t=0$





## ABSTRACT

---

Behavior occurs in time and motor control systems require to process temporal information in order to implement correct motor commands, just as we do during speech, music and while performing sports. Behavioral timing is an abstract supramodal variable and the neural mechanisms engaged in such temporalized behaviors and their correlates in human and non-human species are unknown. To assess this from a psychophysical perspective, the first part of this work is dedicated to identify the main factors that modulate or influence our ability to track time. Several timing tasks were used in human subjects to study the organization of temporal performance with the purpose of gaining more information about mechanisms governing temporal allocation in a variety of behavioral contexts. This was done assuming that the information contained in the performance variability reflects the level of similarity or overlap between distributed neural networks engaged in the behavioral features of each paradigm. The results showed a linear increase in performance variability as a function of the interval duration magnitudes in all tasks. However, this compliance of the scalar property of interval timing was modulated by the interaction between non-temporal factors, suggesting the existence of a partially overlapping distributed mechanism underlying the ability to quantify time in different contexts (Chapter 2). As a second step, employing the same variability measures, dissimilarity matrices were constructed to reveal the most relevant physical dimensions that influenced the time management in the aforementioned tasks (Chapter 3). The results showed a prominent segregation of explicit and implicit timing tasks and a clear grouping between rhythmic and single interval paradigms. Thus, it suggested a plausible functional processing hierarchy engaged during different timing behaviors, where the rules of network processing may change according to the weighted multivariate relations present in the current behavioral context, namely: implicit-explicit, multiple-single, perceptual-motor or visual-auditory factors. Then, a psychophysical cross-species comparison in two motor tasks was performed with trained macaque monkeys in order to find a common behavioral pattern and validate the non-human model (Chapters 4 & 5). The major findings showed that the temporal performance in both species were comparable when guided by external cues, while humans were superior in both accuracy and precision in all conditions tested. Worth to mention, was the poor performance of monkeys to synchronize in-phase with a rhythmic external cue. Finally, the single-cell activity was recorded from the macaque medial premotor cortex (MPC) during the execution of a synchronization-continuation task (Chapters 7 & 8). Three neuronal subpopulations were identified that coded different temporal dimensions, namely the elapsed or remaining time from/to movement and the tuning selectivity to specific time intervals magnitudes. In conjunction, these findings suggest that timing of intervals up to a second is strongly represented in a partially segregated but synergistic population activity of neuronal subsets in the medial premotor cortex that process different aspects of temporal information during motor timing performance.

## RESUMEN

---

La conducta se desenvuelve en el tiempo y los sistemas de control motor generan movimientos temporalizados, tal como lo hacemos en el lenguaje, la música o los deportes. El tiempo es una variable supramodal abstracta y los mecanismos neuronales que intervienen en esas conductas así como sus correlatos en humanos y primates no-humanos son desconocidos. Para evaluar esto desde una aproximación psicofísica, la primera parte de este trabajo está dedicada a identificar los principales factores que modulan o influyen en nuestra capacidad para medir el tiempo. Múltiples tareas de tiempo fueron utilizadas con el propósito de obtener más información acerca de los mecanismos que rigen el control temporal en una variedad de contextos conductuales. Esto se hizo bajo el supuesto de que la información contenida en la variabilidad del desempeño refleja el nivel de similitud o solapamiento entre circuitos neuronales involucrados en cada paradigma. Los resultados mostraron un incremento lineal de la variabilidad en función de la duración de los intervalos en todas las tareas probadas. Sin embargo, esta propiedad escalar fue modulada por factores no-temporales, lo que sugiere la existencia de un mecanismo parcialmente distribuido capaz de cuantificar el tiempo en diferentes contextos (Capítulo 2). En una segunda fase, empleando las mismas medidas de variabilidad, se construyeron matrices de disimilitud para revelar las dimensiones físicas más relevantes que influyen en el desempeño temporal en las tareas antes mencionadas (Capítulo 3). Se encontró una segregación importante entre tareas de temporalización explícita e implícita y una agrupación clara entre paradigmas rítmicos y de intervalos aislados. Por lo tanto, se sugiere una jerarquía funcional plausible para los factores no-temporales, donde las reglas de procesamiento de la red neuronal pueden cambiar de acuerdo a las relaciones multivariadas presentes en el contexto actual del comportamiento, como son: implícito-explícito, rítmico-aislado, perceptual-motor o visual-auditivo. Se comparó el desempeño de humanos y monos Rhesus en dos tareas motoras con el fin de encontrar un patrón de comportamiento común y validar el modelo en primates no-humanos (Capítulos 4 & 5). El desempeño temporal de ambas especies fue similar cuando el movimiento es dirigido por señales externas, mientras que los humanos fueron superiores en variabilidad y la precisión en todas las condiciones probadas. Vale la pena mencionar, que los monos siempre tuvieron un desempeño inferior para sincronizarse en fase con una señal externa rítmica. Por último, fue registrada la actividad de neuronas en la corteza premotora medial (MPC) en macacos durante la ejecución de una tarea de sincronización y continuación de movimientos rítmicos (Capítulos 7 & 8). Fueron identificadas tres subpoblaciones neuronales que codifican diferentes dimensiones temporales, por ejemplo, el tiempo transcurrido o restante desde/hacia un movimiento y la sintonización a determinados intervalos de tiempo. En conjunto, estos hallazgos sugieren que los aspectos temporales de una conducta están representados en la actividad de poblaciones de neuronas parcialmente segregadas en la MPC de los primates.

## PUBLICACIONES

---

Algunas ideas y figuras han aparecido previamente en las siguientes publicaciones:

### REVISTAS CIENTÍFICAS ARBITRADAS INTERNACIONALMENTE

MERCHANT, H., Zarco, W. & Prado, L. (2008) *Do we have a common mechanism for measuring time in the hundreds of millisecond range? Evidence from multiple-interval timing tasks.* J. Neurophysiol. 99(2):939-49.

MERCHANT, H., Zarco, W., Bartolo, R. & Prado, L. (2008) *The context of temporal processing is represented in the multidimensional relationships between timing tasks.* PLoS One. 3(9):e3169.

ZARCO, W., Merchant, H., Prado, L. & Mendez, J.C. (2009) *Subsecond timing in primates: comparison of interval production between human subjects and rhesus monkeys.* J. Neurophysiol. 102(6):3191-202.

ZARCO, W. & Merchant, H. (2009) *Neural temporal codes for representation of information in the nervous system.* Cognitive Critique. 1(1):1-30.

MERCHANT, H., Zarco, W., Prado, L. & Bartolo, R. (2010) *Psychometric comparisons between humans and rhesus monkeys across time production tasks.* Proceedings of the 11th Intl. Conf. on Music Perception and Cognition (ICMPC11), Aug. 23-27, 2010, Seattle, WA, USA.

MERCHANT, H., Zarco, W., Perez, O. & Prado, L. (enviado para publicación). *Measuring time with multiple neural chronometers: neurophysiology of the primate medial premotor areas during a synchronization-continuation task.* Neuron.

### CAPÍTULOS EN LIBROS

MERCHANT, H., Zarco, W., Prado, L. & Perez, O. (2009) *Behavioral and Neurophysiological Aspects of Target Interception.* in Progress in Motor Control V, A Multidisciplinary Perspective. Springer-Verlag.

### RESUMENES EN CONGRESOS INTERNACIONALES

ZARCO, W., et. al (2008) *Production of time intervals in primates: temporal performance comparisons across human subjects and Rhesus monkeys.* Abstract for poster presentation, 38th annual meeting of the Society for Neuroscience. Washington, D.C., USA.

ZARCO, W., et. al. (2009) *Encoding of elapsed and remaining time by neurons in the primate medial premotor cortex.* 39th annual meeting of the Society for Neuroscience. Chicago, Ill., USA.



*We are weighed down, every moment, by the conception and the sensation of Time,  
And there are but two means of escaping and forgetting this nightmare:  
pleasure and work.  
Pleasure consumes us. Work strengthens us. Let us choose.*

— Charles Baudelaire. *My heart laid bare*, (1865)

## PALABRAS DE AGRADECIMIENTO

---

Mitakuye Oyasin<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> (frase Lakota), que significa 'todos mis vínculos' o 'todo esta relacionado'. Tener presente esta frase es hacer honor a todo lo perceptible e imperceptible que esculpe nuestras vidas, y refleja la propiedad inherente a toda actividad humana de colaboración y respeto.



# ÍNDICE GENERAL

---

<b>I MARCO CONCEPTUAL Y ANTECEDENTES</b>	<b>1</b>
1 INTRODUCCIÓN	3
1.1 El tiempo como objeto de estudio	3
1.1.1 Fenomenología de la experiencia temporal	4
1.1.2 Escalas de tiempo y conductas asociadas	5
1.1.3 Representación y codificación neuronal	8
1.2 Psicofísica del tiempo: factores críticos	9
1.2.1 ¿Que es la Psicofísica?	9
1.2.2 Variables que influyen el tiempo subjetivo	10
1.3 Neuroimagen funcional del procesamiento temporal	14
1.3.1 Meta-análisis en la neuroimagen del tiempo	14
1.4 Neuroanatomía y conectividad del sistema motor cortical en el primate	16
1.4.1 Corteza motora primaria (F1)	17
1.4.2 Corteza premotora dorsolateral (F2 y F7)	18
1.4.3 Corteza premotora ventrolateral (F4 y F5)	19
1.4.4 Corteza premotora medial (F3 y F6)	19
1.5 Neurofisiología: la búsqueda del código neuronal	20
1.6 Teorías para la cuantificación subjetiva del tiempo	24
1.6.1 Modelos dedicados del procesamiento temporal	25
1.6.2 Modelos inherentes a la dinámica neuronal	26
1.7 Motivación y planteamiento del problema	27
1.8 Organización del presente trabajo	27
<b>II PSICOFÍSICA EN HUMANOS Y MONOS RHESUS</b>	<b>29</b>
2 INVESTIGACIONES SOBRE LA EXISTENCIA DE UN MECANISMO COMÚN PARA MEDIR EL TIEMPO	31
2.1 Conclusiones particulares	43
3 IDENTIFICACIÓN DE LOS FACTORES QUE MODULAN EL PROCESAMIENTO TEMPORAL	45
3.1 Conclusiones particulares	55
4 PSICOFÍSICA DE LA TEMPORALIZACIÓN ENTRE PRIMATES: VARIABILIDAD Y PRECISIÓN	57
4.1 Conclusiones particulares	73
5 COMPARACIONES PSICOMÉTRICAS ENTRE HUMANOS Y MONOS RHESUS: ASINCRONÍAS	75
5.1 Conclusiones particulares	81
6 CONCLUSIONES GENERALES: PSICOFÍSICA	83
<b>III NEUROFISIOLOGÍA</b>	<b>85</b>
7 LOCALIZACIÓN NEUROANATÓMICA DE LAS CORTEZAS PREMOTORAS MEDIALES	87
7.1 Reconstrucción por resonancia magnética estructural	87
7.2 Implantación de las cámaras para el registro electrofisiológico	88
8 REGISTRO DE LA ACTIVIDAD NEURONAL DURANTE LA CONDUCTA	91
8.1 Material y métodos	91
8.1.1 General	91
8.1.2 Aparatos y estímulos	92
8.1.3 Entrenamiento por condicionamiento operante	93

8.1.4	Producción periódica de intervalos de tiempo	94
8.1.5	Producción aperiódica de intervalos aleatorios	94
8.1.6	Sistema de registro y tipos de bioseñales colectadas	94
8.1.7	Análisis de los datos neurofisiológicos	96
8.2	Diseño experimental	99
8.3	Poblaciones de neuronas diferenciales al contexto conductual	100
8.4	Códigos neuronales en la representación del tiempo subjetivo	101
8.4.1	Rampas en los trenes de disparo neuronales	101
8.4.2	Integración poblacional en las rampas de tiempo relativo	104
8.4.3	Patrones de activación muscular	109
8.4.4	Codificación neuronal del tiempo transcurrido	109
8.4.5	Sintonización neuronal a intervalos de tiempo	111
9	CONCLUSIONES GENERALES: NEUROFISIOLOGÍA	115
IV DISCUSIÓN FINAL		117
10	DISCUSIÓN	119
10.1	Psicofísica del tiempo en distintos contextos	120
10.2	Actividad neuronal en rampa	122
10.3	Sintonización a una variable abstracta	123
10.4	Tres representaciones del tiempo en la corteza premotora medial	124
V APÉNDICE		129
A REPRESENTACIÓN Y CÓDIGOS NEURONALES		131
B CURRICULUM VITAE		163
LITERATURA CITADA		169



## ÍNDICE DE FIGURAS

---

Figura 1	Tiempo en diferentes escalas	6
Figura 2	Etapas en el procesamiento de la información	9
Figura 3	Propiedad escalar del procesamiento temporal	11
Figura 4	Áreas localizadas por neuroimagen	15
Figura 5	Parcelación del sistema motor cortical	18
Figura 6	Técnica de registro electrofisiológico extracelular	21
Figura 7	Actividad monotónica en rampa en la corteza premotora medial	23
Figura 8	Localización de la corteza premotora medial	88
Figura 9	Esquema del aparato de entrenamiento y colección de datos	92
Figura 10	Paradigmas conductuales empleados	95
Figura 11	Algoritmo de detección de rampas	97
Figura 12	Parámetros de la actividad en rampa	98
Figura 13	Método de distribución normal bivariada	99
Figura 14	Identificación de los sitios de registro	100
Figura 15	Diagramas de Venn y actividad secuencial	101
Figura 16	Perfil de disparo en rampas de tres neuronas	102
Figura 17	Trazos en rampa y densidades bidimensionales	103
Figura 18	Histograma de intervalos producidos	104
Figura 19	Densidad poblacional para cada intervalo producido	105
Figura 20	Vectores de distribución normal	106
Figura 21	Parámetros de los vectores en función del intervalo	106
Figura 22	Distribución del cambio en la pendiente en dos poblaciones neuronales	107
Figura 23	Electromiogramas y rampas del <i>triceps brachii</i>	108
Figura 24	Parámetros de las rampas electromiográficas	109
Figura 25	Rampas y mapas de densidad para neuronas de tiempo absoluto	110
Figura 26	Actividad de tiempo absoluto promedio	111
Figura 27	Neuronas sintonizadas a los intervalos de tiempo	112
Figura 28	Histogramas de intervalos preferentes y dispersión media	113
Figura 29	Comparación de la variabilidad del comportamiento y la actividad neuronal	113
Figura 30	Modelo de interacción entre las poblaciones neuronales en la corteza premotora medial	126



Parte I

MARCO CONCEPTUAL Y ANTECEDENTES



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



## INTRODUCCIÓN

*...¿Qué es, pues, el tiempo? Si nadie me lo pregunta, lo sé; pero si quiero explicárselo al que me lo pregunta, no lo sé. Sin vacilar puedo afirmar que si nada pasase no habría tiempo pasado; y si nada sucediese, no habría tiempo futuro; y si nada existiese, no habría tiempo presente. De aquí me pareció que el tiempo no es otra cosa que una extensión; pero ¿de qué? No lo sé, y maravilla será si no es de la misma mente. No medimos, pues, ni los tiempos futuros, ni los pretéritos, ni los presentes, ni los que corren. Y, sin embargo, en la mente medimos el tiempo.*

— San Agustín de Hipona. Confesiones, Libro XI

## 1.1 EL TIEMPO COMO OBJETO DE ESTUDIO

Es evidente que el mundo observable existe embebido en dos dimensiones primordiales: el espacio y el tiempo. No obstante lo anterior, ha resultado difícil precisar como el sistema nervioso genera representaciones del entorno útiles al organismo. En este sentido, las neurociencias cognitivas modernas tienen como objetivo el estudio de todos los mecanismos cerebrales que subyacen a nuestra experiencia subjetiva que en último término, guían nuestra conducta.

Históricamente, los mayores avances en descifrar los correlatos neuronales de la percepción y el control de los actos conductuales, se han centrado en variables espaciales del mundo observable, como son: la percepción del color, la forma, la textura, el sonido, o incluso la posición y movimiento del cuerpo en el espacio (Gazzaniga, 2004). Este sesgo quizá se deba a que algunos aspectos físicos son registrados a través de un órgano o receptor sensorial particular. Las intensidades de luz son sensadas en los fotorreceptores de la retina, el sonido es detectado en las células ciliadas de la cóclea, otros, como la construcción de la forma o la profundidad, son percibidas por más de un canal sensorial. Pero, ¿que sentido o receptores usamos cuando percibimos el tiempo? Aparentemente la experiencia temporal no está asociada a un canal sensorial en especial, aunque inmaterial y efímero, el tiempo es una variable elemental para la cognición. Incluso, si fuéramos privados sensorialmente, todavía seríamos capaces de notar el paso del tiempo mediante el patrón cambiante de nuestra actividad mental (Le Poidevin, 2009).

Entonces, parece aceptable pensar que la noción del tiempo podría construirse de manera abstracta en el cerebro mediante la relación causal de los eventos (internos o externos) perceptibles, y la participación de un 'reloj interno' distribuido en varias áreas cerebrales. Es importante hacer notar que la noción del tiempo es separable de la percepción de los eventos por sí mismos, de aquí se puede deducir que una serie de eventos siempre tendrán relaciones o cualidades temporales, llámese, simultaneidad, orden secuencial y duración (Pöppel, 1997). Partimos pues que la noción del tiempo es una construcción mental, y que el cerebro deriva activamente estimados del tiempo físico a partir de múltiples fuentes de información que dependen tanto del estado interno del sistema de cuantificación, como de la naturaleza de los eventos físicos perceptibles (Wittmann and van Wassenhove, 2009). Después de la breve introducción al objeto de este estudio, me propongo describir una serie de conceptos clave y hallazgos empíricos que

*Sensación, es la detección de un estímulo físico por un receptor sensorial*

*Percepción, es la contextualización e inferencia de significado de la información sensorial*

*Cognición,  
mecanismos  
neuronales que dan  
lugar a estados  
funcionales  
intrínsecos del  
cerebro y actividades  
perceptuomotoras del  
individuo*

ayudaran a delinear el problema y abordaje metodológico realizado en esta disertación. El primer paso es clasificar la experiencia temporal, así como las fronteras operacionales en las cuales experimentamos la noción del tiempo y en las que se desenvuelve nuestra conducta.

### 1.1.1 Fenomenología de la experiencia temporal

Es bien sabido que el tiempo subjetivo no es completamente isométrico al tiempo físico, es decir, habrán siempre variaciones de la experiencia del tiempo entre sujetos para una misma magnitud temporal. Esta experiencia subjetiva del tiempo, también es afectada por el estado interno del sujeto y por el contexto en el que percibe una magnitud temporal dada. Incluso podríamos ir mas allá proponiendo la hipótesis de que la implementación en el sistema nervioso puede tener un carácter simbólico (etiquetas abstractas) que no mapean o codifican al objeto físico en su misma dimensión (el tiempo no es codificado en un tiempo neuronal isométrico). Estos supuestos, son útiles para diferenciar al fenómeno y establecer conceptos y métodos de aproximación que los relacione (Figura 2). Tenemos entonces tres divisiones: la temporalidad física, la temporalidad neuronal y la temporalidad subjetiva que experimentamos (van de Grind, 2002). Ernst Pöppel (Pöppel, 1997) ha propuesto una taxonomía de las experiencias elementales del tiempo que listo a continuación:

*Tiempo físico,  
magnitud absoluta de  
duración entre dos  
acontecimientos  
independiente del  
observador*

- Simultaneidad. Refiere a como eventos separados que comienzan y terminan con una diferencia en el tiempo muy corta (menos de 30 ms) y que por lo tanto no son concurrentes en el tiempo físico, pero que son experimentados como una unidad perceptual. Este tipo de eventos encuentran aplicación cuando el cerebro unifica en un solo objeto perceptual las señales visuales y sonoras provenientes de un objeto localizado a una distancia menor o mayor a 10 metros (al aplaudir, por ejemplo).<sup>1</sup>
- Orden temporal. Es la facultad de discriminar tanto las relaciones temporales (que ocurrieron a diferentes tiempos) como la anterioridad y precedencia entre una serie de eventos (otorgar una numeración ordinal de su posición en el tiempo).
- Continuidad temporal. Refiere a la noción coherente del pasado, presente y futuro, que corresponde, respectivamente a: (i) una vez sentido un evento no podrá ser experimentado de la misma manera, solamente se podrá evocar una representación abstracta (incompleta) de este. (ii) noción del aquí y ahora, que define la actualidad instantánea o presente elusivo. (iii) la experiencia de proyección de un evento no sentido o percibido, con la posibilidad abstracta de que suceda (Tani, 2004; Varela, 1999).
- Flujo temporal. Es la noción fundamental de unidireccionalidad del tiempo, dando la experiencia de un flujo del futuro al presente y del presente al pasado. También puede entenderse como asimetría causal de los eventos, distinta de la continuidad temporal en que este da sentido y direccionalidad.
- Duración. Es la información de magnitud asignada tanto a los intervalos encontrados entre dos eventos, como al tiempo de existencia de los eventos mismos, útiles para entender las dinámicas causales del mundo físico y generar respuestas conductuales concomitantes, relacionadas explícitamente con la cuantificación del tiempo (Maniadakis et al., 2009).

*Tiempo subjetivo,  
magnitud de  
duración entre dos  
acontecimientos  
relativo a la  
interpretación del  
observador*

<sup>1</sup> Cuando el origen de ambas señales sensoriales esta exactamente a 10 metros, se alcanza el horizonte de simultaneidad y el cerebro no necesita re-alinear las señales multisensoriales en el tiempo, dado que las diferencias en la velocidad de procesamiento para cada modalidad son compensadas por las diferencias entre las velocidades de los fotones y las ondas sonoras.

Esta taxonomía es válida únicamente para la categoría de temporalidad subjetiva antes mencionada. ¿Son estos fenómenos marcadores temporales que se relacionan o representan categorías independientes? Aunque cada una de estas experiencias elementales podrían estar jerárquicamente interconectadas, los mecanismos neurocognitivos que los implementan podrían ser distintos (Pöppel, 2009). Este estudio, se focalizó en un aspecto particular de esta taxonomía: la duración; y abordando los tres distintos niveles de representación: la temporalidad física, la temporalidad neuronal y la temporalidad subjetiva.

### 1.1.2 Escalas de tiempo y conductas asociadas

Una cuestión importante relacionada al procesamiento temporal es si es invariante de escala. Si este se comporta de la misma manera para todos los valores probados, entonces es considerado como un sistema lineal. Los sistemas biológicos son intrínsecamente dinámicos y adaptativos, esto significa que para distintas escalas el sistema nervioso se comporta de forma diferenciada, y que adopta arquitecturas particulares esculpidas por las presiones evolutivas relacionadas a su función (Buonomano, 2007; van de Grind, 2002). El sistema nervioso procesa información temporal en un espectro que abarca alrededor de 12 ordenes de magnitud, exhibiendo distintos niveles de flexibilidad y precisión, desde los microsegundos hasta los ritmos circadianos (Bradshaw and Szabadi, 1997; Buonomano and Karmarkar, 2002; Gibbon et al., 1997; Meck, 2003). En esta sección se aborda la especificidad de conductas que se alojan en nichos temporales determinados, y sus implementaciones biológicas para cuantificar tiempo. A continuación describo tres categorías en las que subdivide el espectro temporal: microescala, mesoescala y macroescala (Figura 1). Es importante mencionar que existe evidencia conductual, farmacológica y fisiológica de la segregación de los mecanismos implicados en la generación de cada una de las conductas para cada rango temporal (Cordes and Gallistel, 2008; Lewis and Miall, 2003; Lewis et al., 2003; Meck, 2003; Rammsayer, 1999).

*Microescala.* Esta tiene que ver con magnitudes temporales alrededor de los microsegundos y es usada por los animales para calcular el intervalo de tiempo que tarda en viajar el sonido de un oído al otro (retardos inter-aurales) y localizar la fuente del sonido, la detección de campos eléctricos en la línea media de los peces o la ecolocación usada por los murciélagos, aves nocturnas o algunos cetáceos. Esto se logra detectando las latencias de transmisión axonal de las neuronas de la cóclea, en un nodo integrador de coincidencias ubicado en la oliva superior. Los axones de estas neuronas funcionan como líneas de transmisión, en otras palabras, la distancia que tiene que viajar un potencial de acción es proporcional al tiempo transcurrido. Es así como se establece un mapa topográfico del espacio auditivo (Carr and Macleod, 2010; Köppl, 2009). El rango de latencias útiles para un organismo depende del tamaño de la cabeza, para los humanos es aproximadamente de 600 microsegundos, en cambio en los jerbos es de 150 microsegundos. Los humanos y las lechuzas tienen la mejor resolución para localizar fuentes de sonido separadas hasta por 2 grados (Konishi, 2003).

*Macroescala.* En el otro extremo del espectro temporal los animales exhiben ritmos circadianos. Las diferentes actividades que desarrollamos día con día, varían con patrones cíclicos naturales, y proveen un esquema programado que sirve para coordinar poblaciones de individuos e incluso procesos fisiológicos internos como el apetito, el forrajeo, termorregulación y la alternancia sueño-vigilia (Gallistel and Gibbon, 2000; Gibbon and Church, 1990; Killeen and Fetterman, 1993). Los ciclos de sueño-vigilia son un buen ejemplo de un comportamiento controlado por un reloj interno. Mediciones fisiológicas en animales han mostrado que existe una ritmicidad de aproximadamente 24 horas, incluso en ausencia de un estímulo



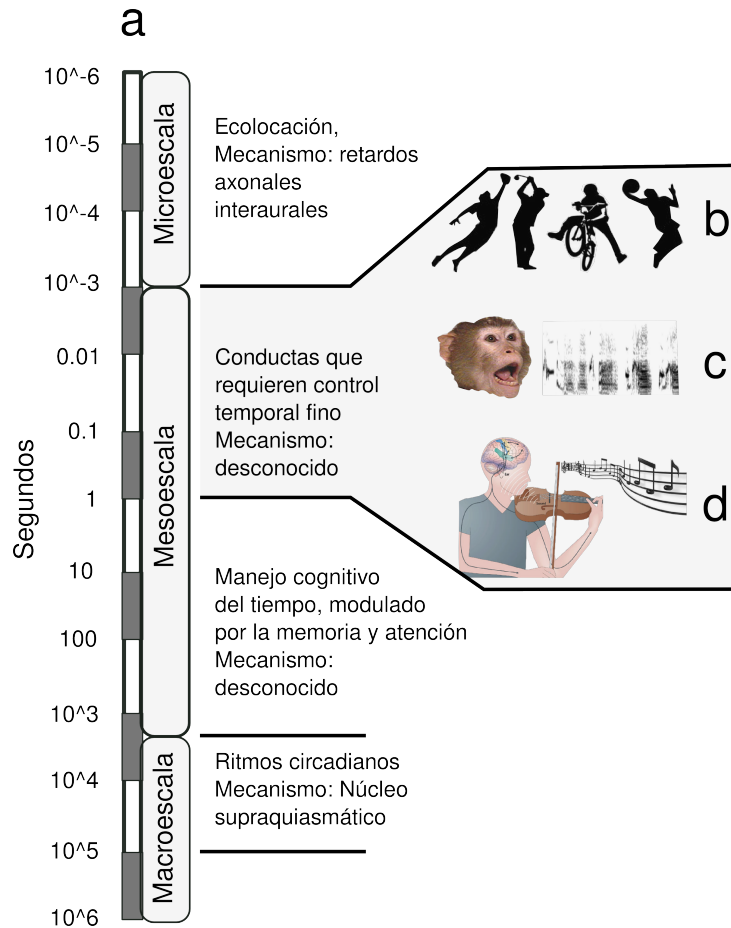


Figura 1: Escalas de la temporalidad biológica y mecanismos asociados. (a) Subdivisión del espectro temporal en tres épocas operacionales: microescala, mesoescala y macroescala. En la mesoescala, el rango de los 200 a los 2000 milisegundos, se desenvuelven conductas que demandan el control motor fino de los movimientos (b), la decodificación y generación de patrones vocales (c) o la apreciación y ejecución musical.

externo. Los principios subyacentes de este control están bien entendidos. A nivel molecular el reloj depende de ciclos de transcripción-traducción autorregulados por retroalimentación de proteínas específicas (denominadas Per y Tim). Además, se sabe que a nivel del sistema nervioso central el núcleo supraquiasmático es considerado el organizador de la conducta observable (para una revisión actual sobre los mecanismos neuronales y moleculares, ver [Saper et al.](#)).

*Mesoescala.* Desde la perspectiva de las ciencias cognitivas puede ser demostrado que es en este rango donde ocurren las formas más sofisticadas de procesamiento temporal. Comprende magnitudes desde los 30 milisegundos hasta varios minutos. Dentro de la mesoescala coexisten tres rangos operacionales distinguibles por su magnitud y por los procesos que en ellos se ejecutan. El primero tiene temporalidades entre los 20 ms y 150 ms, en este lapso se analizan fenómenos como la integración multisensorial, la noción de orden temporal, simultaneidad y recalibración sensoriomotora ([Eagleman and Holcombe, 2002](#); [Pöppel, 2009](#); [Stetson et al., 2006](#)). Por ejemplo, se encontró que la mayoría de los sujetos responde que dos estímulos (uno auditivo y otro visual) son simultáneos, cuando la separación entre ellos fue de 20 milisegundos y el auditivo precede al visual. En cambio, cuando el estímulo visual precede al auditivo la simultaneidad se alcanza incluso a los 150 milisegundos de separación ([Stone et al., 2001](#)). Otro ejemplo de

calibración temporal se observa en el sistema motor cuando se aplican retardos en la respuesta a una acción motora (ej. presionar un botón y la presentación de un flash como efecto causal de la acción). El sistema sensoriomotor recalibra la relación temporal entre la acción y la sensación resultante. Si repentinamente se elimina el retardo en el flash, se provoca la ilusión de que el efecto (el flash) precede a la causa (botón) (Stetson et al., 2006).

Por encima de los 2 a 3 segundos, se desenvuelve el manejo cognitivo del tiempo, influenciado por la atención y la memoria. En este rango se crea la noción de flujo temporal y continuidad (en posición a una percepción discreta del tiempo). Observaciones complementarias provenientes de diferentes dominios como la reproducción de intervalos de tiempo, análisis de conversaciones espontáneas, memoria a corto plazo, y recientemente el análisis de la frecuencia natural de los movimientos intencionales en sujetos humanos de diferentes culturas e incluso de otras especies animales apoya la existencia de un punto de inflexión cercano a los 3 segundos (Gerstner and Fazio, 1995; Miyake et al., 2004; Schleidt et al., 1987; Szelag et al., 2002). Este rango operacional es distinguible de las otras escalas temporales selectivamente mediante el estudio de pacientes con diferentes daños cerebrales (Koch et al., 2008; von Steinbüchel, 1998).

La sub-escala que concierne a esta disertación, comprende de los 200 milisegundos a los 2 segundos, esta es la escala donde se descifran y generan las estructuras temporales complejas usadas en la comunicación: música o vocalizaciones (Casini et al., 2009; Buonomano and Karmarkar, 2002; Patel, 2003). Además, de otras conductas ecológicamente relevantes como la coordinación y el control motor fino observado al evitar colisiones o en la anticipación de blancos en movimiento, como sucede en la caza, en los deportes o al conducir un automóvil. Algunos estudios han demostrado empleando diferentes tareas conductuales, modalidades y especies animales que la variabilidad incrementa linealmente en función de la magnitud temporal, manteniéndose estable desde los 200 hasta los 2000 milisegundos (Getty, 1975; Gibbon et al., 1997; Grondin, 2001, 2010; Mauk and Buonomano, 2004). En la música, el tiempo es la fuerza organizadora y se desenvuelve típicamente en un ritmo que va de los 240 a los 44 pulsos por minuto, que corresponde al rango de los 250 a los 1500 milisegundos (Palmer, 1997). El espectro medio de intervalos inter-tono para diferentes melodías es de 160 a 1280 milisegundos (Warren et al., 1990). En el caso del lenguaje la duración promedio de una sola palabra en una conversación es de 400 milisegundos (Chandrasekaran et al., 2009; Schirmer, 2004; Warren et al., 1990), y el rango de la duración de frases en conversaciones espontáneas va de los 500 a los 2000 milisegundos (Kien and Kemp, 1994; Diehl et al., 2004). Por otro lado, se ha demostrado que el aprendizaje asociativo en una respuesta condicionada simple de parpadeo se logra con intervalos menores a 3000 milisegundos (Mauk and Buonomano, 2004; Steinmetz, 1990).

La temporalización puede ser muy precisa para intervalos cortos, la desviación estándar promedio para un intervalo de 500 milisegundos es de 25 milisegundos, para un intervalo de 1500 milisegundos es de 80 milisegundos que todavía es baja si la comparamos con los tiempos de reacción típicos de 250 milisegundos (Miyake et al., 2004). Datos empíricos indican que esa ventaja temporal desaparece para intervalos que duran varios segundos (mayores a 3 segundos), dado que la variabilidad media es mas grande que los tiempos de reacción (Takano and Miyake, 2007). Desde una perspectiva ecológica, uno puede argumentar que la temporalización precisa para intervalos mayores a los 3 segundos no tiene ventaja alguna cuando se requiere la anticipación inmediata de un evento, dado que la variabilidad es tan grande que impide una buena anticipación, de esta manera, los tiempos de reacción que son menos variables y con una latencia más corta, pueden ser mas rápidos y flexibles para guiar la acción motora.

*La mesoescala en el rango de los 350 a los 1000 ms, es el espectro de estudio en esta disertación*

Los mecanismos neuronales asociados a estas conductas son por el momento un tópico de intensa investigación y uno de los objetivos de este trabajo. El espectro temporal discutido, sugiere que los sistemas biológicos evolucionaron desarrollando distintas soluciones para cuantificar el tiempo y cada una de estas soluciones tiene características propias. Por ejemplo, el reloj interno que controla los ritmos circadianos es muy preciso, varía menos del 2 %, aunque poco flexible ante cambios rápidos en la fase luz-obscuridad, esa es la razón del *jet lag* (Buhusi and Meck, 2005; Lotze et al., 1999). En contraste, la habilidad para cuantificar el tiempo en la mesoescala es muy flexible, adaptándose e incluso anticipando eventos externos, lo que nos permite apreciar y producir música, a costa de una variabilidad en el orden del 10 % (Mauk and Buonomano, 2004).

### 1.1.3 Representación y codificación neuronal

Para responder adaptativamente ante un entorno en constante flujo, el cerebro construye representaciones neuronales dinámicas implementadas en algún formato intrínseco que facilite el procesamiento de la información. Una representación es un mensaje que usa procesos o estados neuronales, definidos por dos características principales: contenido y función. El contenido es el mensaje que una representación determinada lleva implícitamente, por ejemplo, la modalidad en la que una sensación es experimentada lleva la información sobre la naturaleza del estímulo que la provocó como una línea de transmisión. La función es el efecto que la señal o representación putativa puede tener sobre los procesos cognitivos y el comportamiento resultante. Por lo tanto, las señales deben tener una relación estadística con la entrada y con la salida del sistema, de aquí que no todas las señales suponen una representación causal con algún fenómeno perceptual o motor temporalmente concurrente (deCharms and Zador, 2000; Zarco and Merchant, 2008).

Aunque podrían existir varios vehículos para construir una representación, las neuronas generan pulsos de voltaje discretos y breves, conocidos como potenciales de acción o espigas. Estos pulsos duran alrededor de 1 milisegundo y viajan a través del axón hasta otras neuronas en un vasto repertorio de configuraciones temporales, y es por esto que son considerados como la unidad básica para la transmisión de información en el sistema nervioso. Sin embargo, ¿como podemos estar seguros que los potenciales de acción pueden representar información relevante para el organismo? Existen dos aproximaciones para probar el papel funcional de una señal biológica: una es la covariación de la señal con respecto a un evento percibido o ejecutado por el organismo. La otra es imitando o perturbando esa señal biológica y observar si esto provoca un efecto perceptuomotor medible (Figura 2). En cualquier caso, los potenciales de acción cumplen ambos criterios de inclusión probados en diferentes sistemas neuronales (Parker and Newsome, 1998; Romo et al., 1998).

Las neuronas entonces pueden generar configuraciones múltiples o códigos en el patrón espacio-temporal de potenciales de acción. Un código neuronal puede ser entendido como el sistema de símbolos y reglas utilizadas para transportar la información (Halpern, 2000). Por medio de mediciones del contenido y función de las señales neuronales, se pueden vincular directamente con los procesos cognitivos y conductuales que estas median (Parker and Newsome, 1998). El tiempo aunque es una variable que no tiene un sustrato físico, puede ser parametrizada mediante instrumentos de medición artificiales, y en una forma similar el sistema nervioso puede generar representaciones temporales que codifiquen las diferentes magnitudes del tiempo y generar su experiencia subjetiva. Para profundizar en el tema de la codificación neuronal puede consultar el apéndice A que incluye una revisión en extenso del tópico (Zarco and Merchant, 2008).

*Los potenciales de acción o espigas son considerados como la unidad básica para la transmisión de información en el sistema nervioso*

## 1.2 PSICOFÍSICA DEL TIEMPO: FACTORES CRÍTICOS

## 1.2.1 ¿Que es la Psicofísica?

El estudio riguroso de la percepción o la conducta desde la perspectiva de la psicología experimental requiere de dos tipos de innovación. El primero demanda el desarrollo de la instrumentación necesaria para el control y variación sistemática de los estímulos así como la medición precisa de las respuestas generadas; el segundo exige la creación de métodos para la medición cuantitativa de la relación entre los estímulos físicos y la experiencia subjetiva que desencadenan. Esta última parte fue lo que dio origen a la psicofísica a finales del siglo XIX, y esencialmente el campo fue fundado por Ernst Weber y Gustav Theodor Fechner (Wozniak, 1999).

A diferencia de los procesos físicos, los cuales son externos, públicos, objetivos y abiertos a la medición directa, los procesos cerebrales son internos, privados, subjetivos y no pueden ser medidos directamente.<sup>2</sup> Un método indirecto para medir el incremento en la actividad cerebral, puede establecerse al medir el incremento relativo de la energía física requerida para generar la experiencia perceptual y ser reportada por el sujeto (Figura 2).

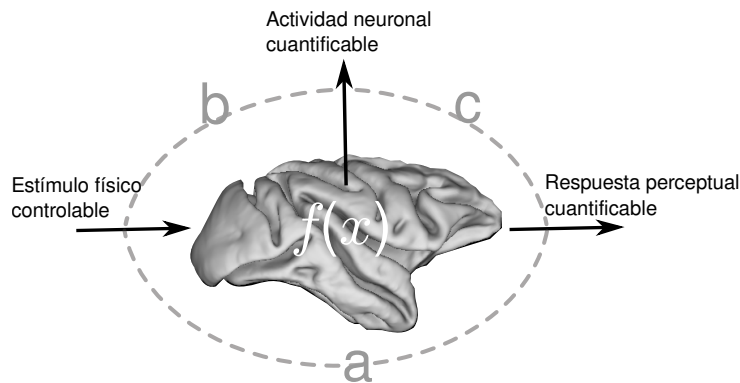


Figura 2: Tres diferentes etapas en las que se puede dividir el tránsito de la información. (a) En el tránsito del estímulo a la respuesta, el cerebro es entendido como una caja negra sin conocer las representaciones hechas por el sistema. Actualmente disponemos de métodos para explorar la relación entre el estímulo (b) y la codificación neuronal, o los mecanismos cerebrales para generar una respuesta (c).

La psicofísica necesitó desarrollar el concepto de un nivel basal en su escala de medición, esto fue conseguido al notar que a ciertos niveles en la intensidad de la estimulación existe una sensación reportable por el sujeto solamente en el 50% de los casos, esto fue denominado como umbral absoluto de la sensación (*reiz limen*). Mientras que el incremento mínimo requerido para notar un cambio en la intensidad con respecto a un estímulo previo se denominó umbral relativo (*difference limen*), y dado que esta proporción es un escalar constante, es decir, se escala proporcionalmente con la intensidad del estímulo, Fechner propuso que fuera la unidad básica de medición de la intensidad de la sensación (Gescheider, 1997).

El objetivo principal de la psicofísica fue el desarrollo del concepto de una propiedad general para la relación funcional entre la actividad mental reportable y el mundo físico observable. Una observación fundamental fue que los incrementos

<sup>2</sup> En la actualidad se disponen de métodos no-invasivos como la resonancia magnética funcional (fMRI) usada en sujetos humanos para medir los niveles de activación cerebral; o bien, registros electrofisiológicos extracelulares que miden directamente la activación de grupos de neuronas, típicamente en modelos no-humanos.

detectables por el sujeto en la intensidad del estímulo  $\Delta\Phi$ , siguen una relación lineal con respecto a la magnitud del estímulo medido  $\Phi$ . Esto es expresado en la fracción de Weber  $\kappa$  :

$$\kappa = \Delta\Phi/\Phi$$

Se puede notar que si dicha relación lineal se cumple entonces los valores de  $\kappa$  deben permanecer constantes para diferentes valores de  $\Phi$ . Así fue como Fechner derivó que los cambios en la experiencia subjetiva son de la misma magnitud, siempre y cuando la fracción de Weber permanezca estable. La ley de Fechner, enuncia que la intensidad percibida es proporcional al logaritmo del estímulo. Esta relación es formalizada en la siguiente ecuación:

$$\Psi = c \cdot \log \Phi/\phi$$

donde  $\Psi$  es la magnitud de la percepción,  $c$  es una constante de escalamiento que depende de la modalidad o naturaleza del estímulo,  $\Phi$  es la magnitud del estímulo físico que genera una percepción, y  $\phi$  es el umbral absoluto para ese estímulo particular (fracción de Weber). Existe evidencia tanto empírica como teórica de la validez de esta relación para dimensiones múltiples de la experiencia subjetiva (Dehaene, 2003; Portugal and Svaite, 2010). La psicofísica ayuda a inferir patrones del funcionamiento interno y factores que modulan el procesamiento de información por el sistema nervioso. A continuación describo una serie de trabajos que han aportado información fundamental en el estudio de la cuantificación del tiempo haciendo uso de la psicofísica.

### 1.2.2 Variables que influyen el tiempo subjetivo

Las primeras aproximaciones al estudio del tiempo, y en gran medida la mayor parte de lo que se sabe sobre el procesamiento temporal, proviene de estudios psicofísicos tanto en sujetos sanos o en pacientes con alguna anomalía neurológica. Algunos de los resultados principales en este campo, están relacionados a la identificación de principios operacionales y factores que modulan la experiencia temporal en distintos contextos perceptuomotores. Es importante tener en cuenta, el énfasis que se ha dado a dos variables dependientes usadas en los análisis de la psicofísica del tiempo: el error y la variabilidad. La primera de estas variables esta asociada con la capacidad de los sujetos para permanecer lo mas cerca posible a la duración real probada, es decir, una característica del sistema de temporalización interno es la verosimilitud de la representación del tiempo físico. Este tipo de mediciones experimentales es relevante cuando el propósito es entender las causas de la distorsión del tiempo subjetivo (Frassinetti et al., 2009; Kanai and Watanabe, 2006; Merchant et al., 2008b,c; Ono and Kitazawa, 2010; Pariyadath and Eagleman, 2008; Zarco et al., 2009). La segunda de estas variables tiene que ver con la dispersión de la experiencia subjetiva. Otros estudios se han centrado en estimar no el error, si no la capacidad del sistema de minimizar la variabilidad del desempeño, por lo tanto, la variabilidad en la temporalización en diversas tareas está directamente asociada al mecanismo de la cuantificación del tiempo (Grondin, 2001; Ivry and Hazeltine, 1995; Keele et al., 1985; Merchant et al., 2008b,c; Zarco et al., 2009). Se han propuesto estrategias analíticas para disociar a la variabilidad en dos componentes: una independiente de la cuantificación del tiempo, asociada a la implementación motora, detección sensorial o procesamiento cognitivo (niveles de alerta, atención o memoria); el otro componente de variabilidad está asociada directamente al funcionamiento del sistema de cuantificación temporal (Ivry and Hazeltine, 1995; Kampen and Snijders, 2002; Wing and Kristofferson, 1973). Para una revisión mas detallada de los métodos y

paradigmas conductuales comúnmente utilizados en la literatura de la psicofísica del tiempo, se puede encontrar en Bradshaw and Szabadi 1997; Grondin 2010; Meck 2003 o en los capítulos 2, 3 y 4 de esta disertación. A continuación describo de manera categórica algunos de los hallazgos obtenidos empleando diseños experimentales de la psicofísica aplicados al estudio del tiempo subjetivo.

*Propiedad escalar.* Una pregunta clásica en psicofísica es, ¿como la magnitud de la experiencia subjetiva de un observador ante la intensidad de un estímulo se relaciona con la intensidad física real? Como se mencionó en la sección anterior, la propiedad de Weber predice una relación lineal, y es ampliamente aceptado que también se cumple para la dimensión temporal (Figura 3).

*La propiedad escalar o de Weber, es el incremento monótono de la variabilidad en función de la magnitud temporal medida*

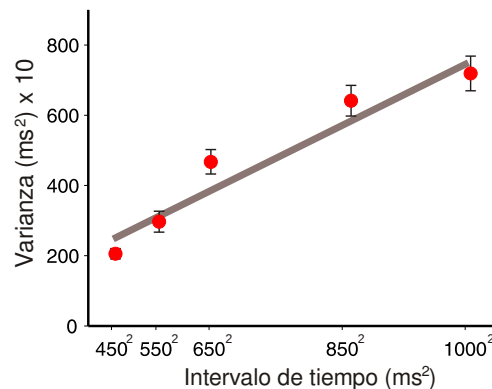


Figura 3: Varianza media del desempeño en función de la magnitud del intervalo, en una tarea de producción rítmica. Este es un ejemplo de la propiedad escalar o de Weber para la dimensión temporal. La línea recta denota el ajuste de una regresión lineal a los datos.

La observación de que la desviación estándar o los umbrales relativos de los estimados aumenta proporcionalmente con el promedio de la duración medida, es denominada propiedad escalar, y es un fundamento de teorías y comparaciones en este campo de investigación (Brannon et al., 2008; Buhusi and Meck, 2005; Eisler, 1976; Getty, 1975; Gibbon and Church, 1981; Grondin, 2001; Killeen and Weiss, 1987; Merchant et al., 2008c). Cuando sujetos humanos sincronizan sus movimientos a una secuencia auditiva periódica y se calcula el coeficiente de variación o fracción de Weber ( $\sigma/T$ ) de sus respuestas, esta linealidad es válida en un lapso de tiempo que comprende al menos de los 300 a los 3000 milisegundos. Cuando fueron presentados intervalos en este rango, el porcentaje de variabilidad fluctuó entre el 3.4-3.9% (90 ms en promedio), pero para un intervalo de 4 segundos se disparó a 6.1% (242 ms en promedio), lo que ya está en la escala de los tiempos de reacción (Madison, 2001; Mates et al., 1994; Miyake et al., 2004; Woodrow, 1932). Esta relación ha sido formalizada en ecuaciones de la forma:

$$\sigma = cT^{\beta}$$

Donde  $\sigma$  es la desviación estándar,  $c$  es una constante,  $T$  es la magnitud temporal y el exponente  $\beta$  adopta un solo valor. Para el rango de los 200 a 2400 milisegundos en un amplio grupo de tareas  $\beta$  es muy cercano a 1, por el principio de parsimonia, se puede asumir que la propiedad escalar puede ser descrita por una función lineal (Eisler, 1976; Grondin, 2001; Ivry and Hazeltine, 1995; Merchant et al., 2008c).

*Modalidad sensorial.* Hay evidencia suficiente de que la sensibilidad de los seres humanos a la información temporal es mayor en la modalidad auditiva que en la visual, por ejemplo, las duraciones son subestimadas y son más variables cuando se usa la vía visual (Droit-Volet et al., 2007; Grondin, 1993; Merchant et al., 2008b,c; Wearden et al., 1998). Ahora bien, cuando ambas modalidades sensoriales están en



conflicto con su temporalidad, frecuencia o duración, los observadores reportan que son influenciados predominantemente por los estímulos auditivos y no por los visuales (Chen et al., 2002; Patel et al., 2005; Repp and Penel, 2002, 2004). Otros ejemplos provienen de investigaciones recientes en las ilusiones de la experiencia temporal. El efecto aparente de que el tiempo se detiene momentáneamente cuando uno observa transitoriamente las manecillas del reloj, se le ha llamado cronostásia. Fue descrito inicialmente en la modalidad visual y luego generalizado a otras modalidades (Yarrow et al., 2001; Yarrow and Rothwell, 2003). En el caso del sistema auditivo, se les pidió a sujetos humanos que reportaran la duración de un intervalo de tiempo presentado en ambos oídos mediante audífonos. Cuando los intervalos se presentaron monoauralmente las respuestas fueron verídicas, mientras que cuando fue binaural, se demostró la susceptibilidad del sistema auditivo a la cronostásis. Esta generalización de la cronostásia a otros sistemas sensoriales es consistente con reportes de transferencia de aprendizaje y a teorías que enfatizan la existencia de un reloj interno multimodal (Bartolo and Merchant, 2009; Hodinott-Hill et al., 2002; Nagarajan et al., 1998).

*Percepción vs ejecución motora.* Para ejecutar cualquier acción temporalizada es necesario un análisis perceptual previo para seleccionar la secuencia motora apropiada. De aquí que pueda pensarse que los procesos para cuantificar el tiempo empleen mecanismos perceptuales que se sobrelapan con los mecanismos motores (Aschersleben and Prinz, 1995; Aschersleben, 2002; Lewis et al., 2011). Recientemente se mostró que el movimiento del cuerpo hacia distintas melodías influencia la percepción auditiva del ritmo (Phillips-Silver and Trainor, 2005, 2007). Experimentos en tareas perceptuales y motoras equivalentes, han aportado evidencia a favor de patrones de variabilidad similares, basados en un modelo de la propiedad Weber (Ivry and Hazeltine, 1995). Cuando se usó la variabilidad total para análisis de correlación, se revelaron correlaciones altas entre tareas de discriminación y producción rítmica de intervalos, sugiriendo que los sujetos que son buenos temporalizando en un contexto, son igualmente buenos en otro distinto que demanda el uso de un efector motor (Keele et al., 1985). Por otro lado, cuando se entrenan sujetos humanos por varios días a discriminar intervalos de tiempo, se encuentra un efecto de mejoría en el desempeño de los mismos sujetos en tareas motoras de producción de tiempo (Karmarkar and Buonomano, 2003; Meegan et al., 2000; Planetta and Servos, 2008).

*Efecto de repetición cíclica.* La iniciación de un movimiento o el cambio repentino en la entrada sensorial, demanda la localización de la atención a ese lugar y tiempo en particular (Passingham, 1996). Se ha reportado que dos estímulos de duración idéntica son percibidos como distintos en su magnitud temporal. Por ejemplo, observadores humanos reportan consistentemente que el primero de una serie de estímulos presentados dura más que los siguientes (Kanai and Watanabe, 2006; Pariyadath and Eagleman, 2008; Rose and Summers, 1995; Schulze, 1989). Otros estudios reportan una mejoría en la capacidad de discriminación, cuando son los intervalos de comparación en una secuencia los que son presentados repetidamente y no el intervalo base, independientemente si es presentado primero o al final de la secuencia (Grondin and Plourde, 2007; Grondin and McAuley, 2009).

*Tiempo explícito vs implícito.* Dependiendo de la relevancia espacial en las conductas, la temporalidad puede resultar de la dinámica intrínseca del movimiento (tiempo implícito), o de la participación de un mecanismo que otorgue la precisión temporal requerida (tiempo explícito) (Coull and Nobre, 2008). Recientemente se demostró en una tarea perceptual usando la técnica de adaptación prismática visual, la participación del hemisferio derecho en el procesamiento explícito del tiempo (Magnani et al., 2011). Algunas tareas en el laboratorio han sido diseñadas para enfatizar al tiempo como una propiedad emergente del movimiento (Robertson et al., 1999). Por ejemplo, el trazado continuo de figuras está asociado

*La experiencia temporal es distorsionada por factores no temporales del contexto*

a un proceso de temporalización implícita, dado que la precisión en la ejecución de tareas temporales equivalentes, como la producción de patrones rítmicos no genera correlaciones significativas (Spencer and Zelaznik, 2003; Zelaznik et al., 2002, 2005). Esta distinción entre tareas es fundamental para encontrar relaciones jerárquicas e idear apropiados diseños experimentales que guíen aproximaciones futuras al estudio del tiempo en un nivel neurobiológico (Merchant et al., 2008b; Spencer et al., 2003).

*Teoría de magnitudes.* La idea general detrás de esta teoría, supone la existencia de un sistema interno común para cuantificar las dimensiones espaciales, el tiempo y la numerosidad. Estas tres magnitudes fueron diferenciándose y especializándose a partir de un sistema primordial compartido durante el desarrollo biológico (Buetti and Walsh, 2009; Walsh, 2003). La adaptación prismática que induce una orientación de la atención espacial hacia la derecha, produce la sobreestimación de intervalos de tiempo, mientras que la adaptación prismática que induce una orientación de la atención espacial hacia la izquierda, produce una subestimación de los intervalos de tiempo. Estos hallazgos confirman que el tiempo fluye espacialmente de izquierda a derecha y que la atención espacial puede influir la codificación espacial de las cantidades para otras dimensiones (Frassinetti et al., 2009). Otro ejemplo proviene de la compresión temporal generada al cuantificar la duración de intervalos presentados durante perisácadas. El rango en que se observo la compresión temporal es el mismo de la compresión espacial (Morrone et al., 2005). Las sacadas comprimen la magnitud percibida de las separaciones espaciales y los intervalos de tiempo por aproximadamente el 50 % de su valor. Una investigación reciente sostiene que las sacadas también comprimen la magnitud numérica, y que sigue el mismo curso temporal observado para las otras magnitudes (Burr et al., 2010). En conjunto estos resultados refuerzan la noción de una métrica cognitiva común.

En resumen, las principales observaciones obtenidas con los experimentos psicofísicos, están encaminadas a la identificación a nivel conductual de los principios operacionales y factores que modulan la experiencia temporal en distintos contextos perceptuomotores. Algunos de los resultados más relevantes, es la categorización de (a) rangos de tiempo segregados donde se alojan conductas particulares y probablemente con implementaciones específicas para cuantificar el tiempo, (b) la propiedad escalar, que relaciona un aumento lineal de la variabilidad en función de la magnitud temporal medida, (c) existen diferencias para cuantificar el tiempo dependiendo de la modalidad, la repetición cíclica del intervalo, las demandas de factores espaciales, sin embargo, todos los canales sensoriales pueden construir la sensación de tiempo, (d) el desempeño perceptual para cuantificar el tiempo sigue patrones similares al desempeño para temporalizar movimientos con algún efector, lo que sugiere que comparten parte de la maquinaria temporalizadora, y (e) aparentemente existe una relación entre diferentes magnitudes como la numerosidad, el espacio y el tiempo que sugiere estrategias similares de cuantificación cognitiva.

Todos estos estudios aportan pistas fundamentales de cómo opera el reloj hipotético y de cuales son sus límites y puntos de interacción con otras variables. Sin embargo, no podemos saber que áreas o regiones en el cerebro participan en el procesamiento de la información temporalizada. El siguiente paso es entonces probar las hipótesis generadas empleando métodos de imagenología cerebral y construir mapas de activación cuando los sujetos humanos ejecutan las tareas psicofísicas.

*Teoría de magnitudes, propone una métrica cognitiva común para cuantificar las dimensiones de numerosidad, espaciales y de tiempo*



## 1.3 NEUROIMAGEN FUNCIONAL DEL PROCESAMIENTO TEMPORAL

La tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética funcional (fMRI) son técnicas poderosas que posibilitan la visualización de cambios funcionales en el cerebro durante el desempeño de alguna tarea psicofísica. Dependen de los cambios hemodinámicos dado que miden parámetros como el flujo sanguíneo, oxigenación sanguínea y metabolismo de la glucosa. Por consiguiente, ambas técnicas miden la actividad eléctrica neuronal de forma indirecta, a través de los cambios hemodinámicos concomitantes. Por ejemplo, cuando un área cerebral es activada durante la ejecución de una tarea particular, las demandas metabólicas son cubiertas mediante un incremento en el suministro de sangre y oxigenación, generando así la señal de la fMRI. La naturaleza precisa de los eventos biológicos que inducen estas modulaciones vasculares no es bien entendido, pero es un tópico de investigación intensa (Devor et al., 2003, 2005; Ekstrom, 2010; Goense and Logothetis, 2008; Lee et al., 2010; Logothetis et al., 2001). Los cambios vasculares mencionados tienen lugar en la escala de los 2 a 3 segundos, una ventana de tiempo mucho mayor a los procesos neuronales del orden de uno cuantos milisegundos, por tanto, estos métodos no pueden reflejar con precisión la temporalidad fina de los eventos cerebrales. En contraparte, la resolución espacial que ofrecen, particularmente la fMRI, es excelente, en la escala de un par de milímetros. Aprovechando las características descritas, estos métodos pueden ayudarnos a construir mapas funcionales de activación cerebral e identificar los nodos que participan tanto en la estimación como en la expresión de conductas temporalizadas en diferentes contextos.

*Las técnicas de neuroimagen funcional miden los cambios hemodinámicos y de metabolismo generados por la activación neuronal, que a su vez es el resultado del procesamiento cognitivo. La resolución temporal fluctúa entre los 2 a 3 segundos*

La neurociencia cognitiva del tiempo esta nutrida por una enorme diversidad de paradigmas conductuales empleados para mapear la activación cerebral en función de la variable de interés: la magnitud temporal. Esto se convierte en una dificultad al tratar de comparar estudios que por su diseño experimental y las suposiciones en el análisis de los datos, son inconmensurables entre si (Kriegeskorte et al., 2009). Una solución para tener una perspectiva verídica del fenómeno, es agrupar los resultados de acuerdo al peso relativo que tienen los factores no temporales en las tareas psicofísicas (Coull and Nobre, 2008; Janata and Grafton, 2003; Lewis and Miall, 2003; Merchant et al., 2008b; Wiener et al., 2010). Por ejemplo, una contribución de nuestro laboratorio fue el evaluar el desempeño de sujetos humanos en diez tareas temporales distintas y mostrar mediante técnicas de análisis multidimensional la organización jerárquica de los factores en las tareas (Merchant et al., 2008b). Los resultados de los pesos para los factores probados fueron los siguientes: tareas implícitas vs explícitas (88.6%), efecto de la repetición del intervalo (54.4%), percepción vs ejecución (24.3%), y efecto de las modalidades (0.026%). Tomando en cuenta lo anterior, y sin hacer una revisión exhaustiva de la literatura en neuroimagen, me referiré a algunos ejemplos representativos.

## 1.3.1 Meta-análisis en la neuroimagen del tiempo

La figura que emerge al revisar los resultados, es que el procesamiento de la información temporal es mediada por una red distribuida que puede ser reclutada diferencialmente dependiendo de las demandas cognitivas de la tarea. Por ejemplo, algunos investigadores han enfatizado el papel funcional de los ganglios de la base en el procesamiento temporal (Buhusi and Meck, 2005; Ferrandez et al., 2003), otros sostienen que el cerebelo es un componente esencial (Beudel et al., 2009; Ivry et al., 2002) junto con el área motora suplementaria (Bengtsson et al., 2009; Macar et al., 2006; Rao et al., 1997; Shih et al., 2009; Wiener et al., 2010). Mientras otros sugieren que la corteza prefrontal derecha interviene en

el control cognitivo del tiempo (Lewis and Miall, 2006a,b), así como la corteza parietal inferior (Bueti and Walsh, 2009) y la corteza insular (Craig, 2009).

Uno de los primeros intentos de meta-análisis en categorizar la literatura de neuroimagen funcional pertenece al grupo de Macar et al. (2002), quienes dividieron los estudios en perceptuales y rítmicos; únicamente se consideraron como activaciones las resultantes de la sustracción con la tarea control. Los autores concluyen que tanto el caudado y el putamen, el área motora suplementaria, el cerebelo, la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza cingulada anterior y la corteza intraparietal derecha, se activan consistentemente en todas las tareas (ver Figura 4).

Lewis and Miall (2003) consideraron tres factores en la clasificación de los datos para su análisis: la duración de los intervalos (mayores a 1 segundo y menores a 1 segundo), tareas perceptuales vs motoras y si la respuesta motora fue continua o discontinua. Las activaciones consideradas fueron menos rigurosas, basándose en la sustracción del periodo pasivo al activo. Sus resultados sugieren que para las tareas que están por debajo del segundo de duración, se activa el área motora suplementaria bilateralmente, la corteza sensoriomotora izquierda, los ganglios de la base, el tálamo, el cerebelo derecho, el giro temporal superior y la corteza premotora dorsolateral. Las tareas por encima del segundo, activaron el cerebelo izquierdo, la corteza prefrontal dorsolateral derecha y las cortezas parietales. Las estructuras que fueron consistentes entre todas las condiciones fueron, el área motora suplementaria y el cerebelo derecho.

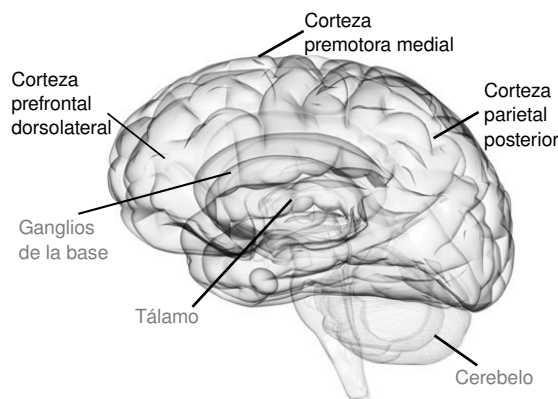


Figura 4: Resumen de las áreas cerebrales con activación consistente en diversos estudios de neuroimagen. Los nombres de las áreas corticales son distinguidas por el color negro sólido, mientras que los núcleos sub-corticales están en gris claro.

Un meta-análisis más reciente fue realizado por Meck et al. (2008), las conclusiones del trabajo enfatizan a los ganglios de la base como el temporalizador central que opera en diferentes contextos y escalas de tiempo. Penney and Vaitilingam (2008) hace una revisión dividiendo los experimentos en subsegundos y suprasedgundos. Las tareas del subsegundo activan comúnmente al cerebelo, la corteza prefrontal dorsolateral, el giro frontal inferior, el giro temporal superior, la corteza premotora, la ínsula, el cíngulo, el área motora suplementaria, los ganglios de la base y el tálamo. Las tareas suprasedgundo activan el giro frontal inferior, la corteza prefrontal dorsolateral, el giro supramarginal, el giro temporal superior, la corteza premotora, el cíngulo, el área motora suplementaria, el giro temporal medial, los ganglios de la base y el tálamo. Sin embargo, este estudio mezcla las sustracciones tanto de las tareas controles como de los periodos pasivos, contaminando con activaciones inespecíficas a la cuantificación temporal.

Wiener et al. (2010) emplearon una técnica analítica denominada voxel-wise para calcular la probabilidad de activación en 41 estudios incluidos en el meta-análisis que fueron divididos en dos dimensiones: la duración del intervalo

*Ganglios basales o núcleos basales, se componen de el núcleo caudado, el putamen, el globo pálido, el núcleo subtalámico y la sustancia negra*

*La neuroimagen funcional plantea que el procesamiento de la información temporal es mediada por una red distribuida que puede ser reclutada diferencialmente dependiendo de las demandas cognitivas de la tarea*

(subsegundos vs suprasedos) y tareas perceptuales vs tareas que requieren ejecución motora. Los resultados revelaron redes neuronales parcialmente segregadas para las diferentes duraciones tanto en las tareas perceptuales como en las tareas motoras. Las tareas subsegundo, reclutan frecuentemente redes subcorticales, como los ganglios de la base y el cerebelo, mientras que las tareas suprasedo activan con mayor probabilidad estructuras como el área motora suplementaria y la corteza prefrontal. El análisis conjunto reveló que únicamente el área motora suplementaria y que el giro frontal inferior arrojaron vóxeles de activación significativos y consistentes para todas las condiciones probadas, sugiriendo que estas regiones forman con alta probabilidad el núcleo de una red distribuida para la cuantificación del tiempo en diferentes contextos.

En síntesis, los estudios de neuroimagen revelan que las áreas cerebrales activas durante la cuantificación temporal en el rango de tiempo que comprende esta disertación, son la corteza premotora medial (área motora pre y suplementaria), los ganglios de la base, el tálamo y el cerebelo (ver Figura 4). Este patrón de activación que involucra áreas corticales encargadas del control motor, recapitula la idea de la simulación motora para resolver tareas perceptuales (Greally and Lee, 2011; Lotze and Halsband, 2006; Schubotz et al., 2000). Schubotz (2007) sugiere que el sistema motor cortical puede ser usado para predecir tanto estados perceptuales como acciones de movimiento. El solapamiento neuroanatómico de activación entre distintos paradigmas experimentales puede apoyar la existencia de una red neuronal de predicción temporal distribuida en el sistema motor cortical (Bubic et al., 2010; Coull and Nobre, 2008). Con esta evidencia decidimos explorar la participación de las cortezas premotoras mediales en el primate en la producción de intervalos de tiempo. Los patrones neuroanatómicos y de conectividad entre el mono *Rhesus* y el humano han sido ampliamente descritos, lo que posibilita una aproximación neurofisiológica.

#### 1.4 NEUROANATOMÍA Y CONECTIVIDAD DEL SISTEMA MOTOR CORTICAL EN EL PRIMATE

La corteza cerebral es un manto delgado de tejido (3 a 4 milímetros de espesor) organizado horizontalmente en seis laminas o capas, y verticalmente en grupos de células conectadas sinápticamente a través de las capas horizontales. Estos patrones de organización llevaron al descubrimiento de las minicolumnas, bloques definidos de neuronas (80 a 100 células y 40 a 50 micras) que son las unidades funcionales básicas de la neocorteza madura. Se sabe que la conectividad intracortical se encuentra parcialmente segregada; las eferentes corticales hacia otras áreas intrínsecas se proyectan desde las capas II/III, mientras que las capas V/VI mandan procesos a estructuras subcorticales; por otro lado la mayor parte de las aferencias talámicas terminan en las capas IV y IIIb (Mountcastle, 1998). En su anatomía macroscópica los hemisferios cerebrales son divididos en cuatro lóbulos principales: occipital, temporal, parietal y frontal. El lóbulo frontal ha sido subdividido clásicamente en un sector rostral granular (capa IV prominente) y un sector caudal agranular (cortezas motoras) (Rizzolatti and Luppino, 2001). El sector agranular es funcionalmente heterogéneo, y se ha parcelado en primates no-humanos en siete áreas, cinco localizadas en la superficie cortical lateral (F1, F2, F4, F5 y F7), y dos sobre la superficie mesial (F3 y F6). Esta parcelación es definida mediante dos criterios básicos: conectividad y citoarquitectura, después fueron confirmadas por técnicas electrofisiológicas y de neuroimagen funcional (Luppino et al., 1993; Matelli et al., 1991; Picard and Strick, 1996; Rizzolatti et al., 1998). En la Tabla 1 se presentan las diferentes nomenclaturas y equivalencias usadas en la parcelación del sistema motor cortical.

*Los patrones de conectividad nos ayudan a inferir papeles funcionales para las estructuras relacionadas*

NOMENCLATURA (ÁREA)	ABREV.	BRODMANN	MATELLI
Motora primaria	M1	4	F1
Premotora dorsocaudal	PMdc	6	F2
Premotora ventrocaudal	PMvc	6	F4
Premotora dorsorostral	PMdr	6	F7
Premotora ventrorostral	PMvr	6	F5
Motora suplementaria	SMAp	6	F3
Motora presuplementaria	preSMA	6	F6

Cuadro 1: Nomenclatura y equivalencias del sistema motor cortical. Modificado de (Geyer et al., 2000).

Otras áreas corticales implicadas en el control motor que se conectan recíprocamente con el sector agranular son: la corteza del cíngulo (áreas: rostral CMAr, ventrocaudal CMAcv y dorsocaudal CMAcd), la región lateral de la corteza prefrontal (área de Brodmann 46 dorsal y ventral), y con el lóbulo parietal. Esta arquitectura forma una serie de circuitos jerárquicamente organizados que procesan la información en paralelo y transforman el componente sensorial en comandos motores apropiados (Rizzolatti et al., 1998). En la Figura 5 se muestra la ubicación de las áreas motoras en la corteza del macaco siguiendo la nomenclatura propuesta por el grupo de Matelli et al.. Se ha observado cierta pauta de organización en las conexiones de las áreas motoras, por ejemplo, las áreas posteriores (de F1 a F5) reciben aferencias conspicuas del lóbulo parietal (circuitos parieto-dependientes), mientras que las áreas anteriores (F6 y F7) reciben conexiones de la corteza prefrontal (circuitos prefronto-dependientes). Los circuitos prefronto-dependientes no se conectan directamente con F1 y tienen conexiones difusas con el resto de las áreas motoras. En contraste los circuitos parieto-dependientes se proyectan a F1 y se conectan recíprocamente con las otras áreas en un arreglo somatotópico preciso, lo cual las define como áreas premotoras (Luppino et al., 1993).

#### 1.4.1 Corteza motora primaria (F1)

El área F1 es caracterizada por una prominente capa V, integrada por células Betz. Esta se identifica en la convexidad lateral precentral ocupando un pequeño sector en la superficie cortical mesial hasta la vecindad de la cisura del cíngulo. La región rostral de F1 recibe importantes entradas talámicas del núcleo ventral-lateral pars oralis (VLo), y otras complementarias de los núcleos ventral posterolateral pars oralis (VPLO) y ventral lateral pars caudalis (VLc). La región caudal de F1 recibe aferencias del núcleo VPLO y otras pocas del núcleo VLo. Cabe resaltar que el núcleo VPLO es el principal receptáculo de las eferentes cerebelosas, y el núcleo VLo de las eferentes palidales y del putamen. Las terminales tálamo-corticales se encuentran en todas las capas de F1, siendo más densas en las capas III y V (Sakai et al., 2002). Por lo tanto, la actividad de la corteza motora primaria se encuentra influenciada por el cerebelo y los ganglios basales. Las aferencias cortico-corticales hacia la representación de la mano en F1 están dominadas por el área motora suplementaria (F3), seguido por la corteza premotora lateral (PM), áreas 1, 2, 5, 3a, SII. Otras conexiones más débiles son: 3b, la corteza parietal posterior, el área parietal ventral (PV) y la corteza del cíngulo (área 24d) (Geyer et al., 2000). La corteza motora primaria utiliza rutas independientes para influir sobre las células espinales: los tractos cortico-espinales y cortico-bulbares (ambos conforman el tracto piramidal). Las fibras que forman el sistema piramidal tienen un origen

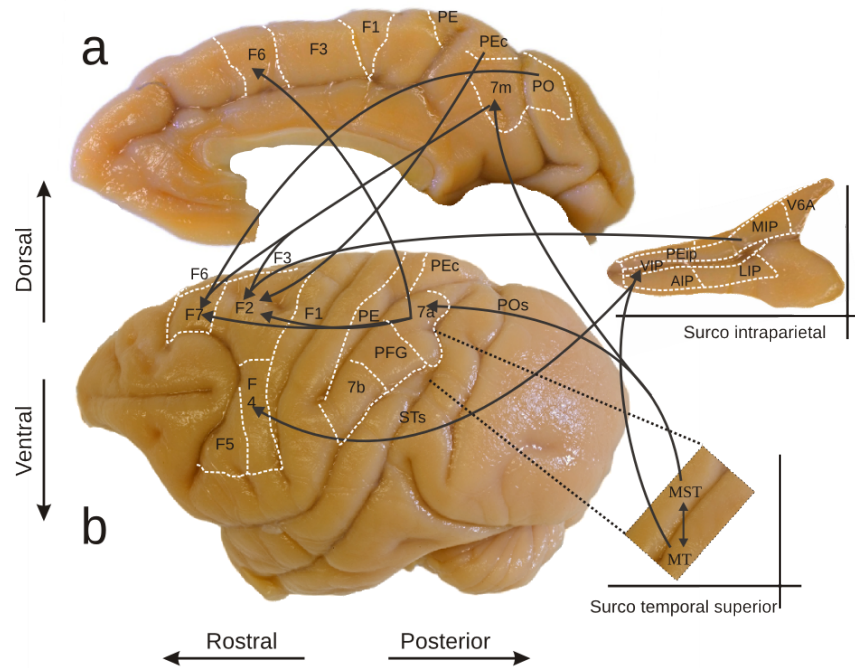


Figura 5: Parcelación citoarquitectónica y conectividad del sistema motor cortical del mono Rhesus (*Macaca mulatta*). Basado en (Geyer et al., 2000; Merchant et al., 2009; Rizzolatti and Luppino, 2001). (a) Vista de las paredes medias de la corteza cerebral. (b) Vista dorsolateral del patrón de conectividad y parcelaciones anatómicas de la corteza cerebral del macaco.

cortical disperso, en primates no-humanos las áreas 4 y 6 de Brodmann generan alrededor del 60 % del número total de fibras corticofugales, el 40 % restante se origina en las áreas 3, 2, 1, y 5. En humanos, las áreas 4 y 6 contribuyen a una mayor proporción (80 %) y el 20 % restante tiene el mismo origen (áreas 3, 2, 1, y 5). Las proyecciones corticoespinales tienen un alto grado de organización topográfica, las más densas se ubican en las zonas cervical y lumbar intermedia (láminas V-VIII) y una pequeña proporción (10 %) en el asta ventral (lamina IX), donde establecen contactos monosinápticos con las motoneuronas (Canedo, 1997; Dum and Strick, 1996; He et al., 1995).

#### 1.4.2 Corteza premotora dorsolateral (F2 y F7)

La corteza premotora lateral es dividida en ventral y dorsal, ésta última en rostral (F7) y caudal (F2) (Matelli et al., 1991; Picard and Strick, 1996). Evidencia reciente sugiere que F2 debe ser subdividida en dos sectores funcionales: uno localizado en la parte ventrorostral (F2vr) y el otro ocupando la parte dorsal (F2d) (Raos et al., 2003). F7 también consiste de dos sectores funcionales: uno medial (F7m) que corresponde al campo ocular suplementario de Schlag (SEF) y uno ventral (F7v) del que se sabe muy poco. Estas subdivisiones funcionales, son los blancos de distintas proyecciones de la corteza parietal. F7m es el blanco de las proyecciones del área LIP en la corteza parietal, STP de la corteza temporal, 24a, b y c del cíngulo y entradas conspicuas de las áreas 8A, B, 45, 12, 12 orbital y 46d de la corteza prefrontal. F7v recibe terminales de las áreas PGm, V6A, PG/PP, áreas 24a, b y c del cíngulo, 46d y 8B de la corteza prefrontal (Lewis and Essen, 2000; Wise et al., 1997). F7m recibe terminales del área X de Olszewski,



del núcleo anteroventral pars parvocellularis (VApc) y magnocellularis (VAmc). Para F7v se tienen entradas de VApc, área X, VLc y VPLo. F2 tiene una vaga conectividad reciproca con F7, no obstante, manda fuertes proyecciones a F1 y a la zona intermedia de la espina dorsal. Por el contrario F7 se alimenta principalmente de las terminales de la corteza prefrontal, pero no hay conexiones directas con F1 ni con la espina dorsal, en cambio proyecta al colículo superior y a la formación reticular en el tallo cerebral (Geyer et al., 2000). Por otra parte, F2d recibe terminales de las áreas PEc (5d), MIPd, MDP, 7m, PEip y PFG, del área 24d del cíngulo y algunas pocas de 46d en la corteza prefrontal. Mientras que F2vr recibe entradas predominantes de las áreas MIPv, V6A (PO) y PFG, del área MST en el lóbulo temporal, 24a, b y d del cíngulo e igualmente escasas desde 46d. La entrada talámica al área F2 se origina en los núcleos VPLo, VLc y VLo.

#### 1.4.3 Corteza premotora ventrolateral (F4 y F5)

En la porción mas posterior encontramos al área F4, rostral al área F1, mientras que F5 se encuentra en el sector mas anterior de la corteza premotora ventral. En el área F4 encontramos una división similar que en F2, una región dorsal (F4d, representación de la mano) y una ventral (F4v, representación de la cara) (Geyer et al., 2000; Picard and Strick, 2001). F4 recibe entradas parietales predominantes del área intraparietal ventral (VIP) y otras profusas como PEip y SII, por parte del cíngulo recibe proyecciones de las áreas 24d y c. F4 se conecta recíprocamente con el área F3 y débilmente con F6, las entradas talámicas se originan en el núcleo VLo y otras como el área X, núcleos VPLo y VLc. F4 manda terminales a F1 y proyecciones descendentes a la formación reticular en el tallo cerebral y porción cervical de la espina dorsal (F4d), así como al núcleo del tallo cerebral que controla a los músculos orofaciales (F4v). Las eferencias parietales hacia F5 se determinan en el área AIP con otras complementarias en PF/PFG y SII, únicamente el área 24c proyecta desde el cíngulo y F5 establece débiles conexiones con el área 46v en la corteza prefrontal. De manera notable, F5 tiene mas conexiones recíprocas con F6 que con F3. La entrada talámica más importante a F5 viene del área X (terminal cerebelosa), y tiene contribuciones de los núcleos VPLo y VLc. F5 manda muy pocas proyecciones a F1 y se conecta casi exclusivamente con la formación reticular (Dum and Strick, 1991; He et al., 1993).

#### 1.4.4 Corteza premotora medial (F3 y F6)

El término de área motora suplementaria, fue introducido en 1952 por Woolsey y colaboradores como una entidad homogénea localizada en la superficie mesial de las paredes del hemisferio. Sin embargo, recientemente se la ha definido en dos porciones una rostral o pre-SMA (F6), esta tiene un límite común con F3, extendiéndose 5 a 6 mm rostralmente hacia la corteza prefrontal granular, y una caudal SMAp (F3), identificada inmediatamente rostral a F1, extendiéndose de 8 a 10 mm en dirección rostro-caudal (Luppino et al., 1993; Muakkassa and Strick, 1979). Se visualizan células Betz dispersas únicamente en la parte caudal del área F3 (próxima a F1), a diferencia de F1 y F3, el área F6 está claramente laminada en 6 capas. Las aferentes corticales hacia el área F3 se originan predominantemente de F2 y F4 (25 %), así como de F5, F6 y F7 (20 %), y a F1 (15 %); de SI y SII, de las áreas parietales PEci, PE, PEip y PFG (20 %) y 24c y 24d en la corteza del cíngulo. La entrada talámica a F3 se origina en el núcleo VLo (terminal del putamen y pallidum), la porción caudal de F3 manda proyecciones descendentes a los segmentos torácicos-lumbares y la parte rostral a los segmentos cervicotorácicos de la espina dorsal. El área F6 esta conectada principalmente con F5 y F7 (40 %), con las áreas 46d, 46v y 8B en la corteza prefrontal (20 %), 24a, b y c en la corteza

*La corteza premotora medial se compone rostralmente por el preSMA (F6), y caudalmente por el SMAp (F3)*

del cíngulo (20%), áreas F2, F3 y F4 (15%). F6 también se conecta con el área STP de la corteza temporal, las áreas parietales posteriores PG, PFG y la cisura temporal superior (5%). La entrada talámica a F6 se origina en el núcleo VApc (terminal del caudado), área X (terminal del cerebelo) y el núcleo medial-dorsal parvo cellularis (MDpc). F6 únicamente manda proyecciones corticofugales a la región corticobulbar del tallo cerebral (Geyer et al., 2000; Luppino et al., 1993; Sakai et al., 2002).

Resumiendo, el sistema motor cortical se divide en al menos 7 áreas recíprocamente conectadas. Las áreas caudales (F1-F5) reciben entradas dominantes del lóbulo parietal, y las áreas rostrales (F6 y F7) se conectan con la corteza prefrontal, en consecuencia la parte caudal es más sensoriomotora, mientras que la rostral es más cognitiva. Esta pauta de conectividad forma una serie de circuitos jerárquicamente organizados que procesan la información en paralelo y que transforman el componente sensorial en comandos motores apropiados. Estas cualidades de infraestructura citoarquitectónica y de conectividad en la corteza premotora medial, la convierten en un candidato prometedor para construir representaciones sensoriomotoras como la producción rítmica de intervalos periódicos, dado que cuenta con un sector rostral cognitivo (F6) y uno caudal sensoriomotor (F3).

### 1.5 NEUROFISIOLOGÍA: LA BÚSQUEDA DEL CÓDIGO NEURONAL

Hasta ahora se ha descrito el estado del conocimiento del procesamiento temporal aportado por la psicofísica, neuroimagen funcional y neuroanatomía. Sin embargo, todas estas técnicas no responden a la pregunta de ¿cuáles son los mecanismos neuronales que generan el fenómeno? o ¿cuáles son los patrones de activación en los grupos de neuronas que representan cualidades como son el tiempo transcurrido o la anticipación de un evento periódico? Para responder a estas preguntas es necesario recurrir a métodos invasivos que posibiliten monitorear la participación de células únicas en el comportamiento observable. Desde su refinamiento a finales de los años sesenta, los métodos de registro electrofisiológico extracelular han sido empleados para obtener datos sobre los códigos neuronales encontrados en múltiples áreas del sistema nervioso, y su relación con la conducta observable en el animal intacto (Evarts, 1968; Mountcastle et al., 1975).

El objetivo de los registros electrofisiológicos es la medición de los potenciales de acción a través de electrodos con un diámetro muy fino (20-80 micras) que son insertados intracerebralmente (Figura 6). La amplitud de los potenciales de acción registrados varían entre los 50-500 microvolts, con una relación señal-ruido de 5:1 o mayor (Cogan, 2008; Humphrey and Schmidt, 1990). Suponiendo la presencia de un código distribuido espacio-temporalmente en la actividad de ensambles de neuronas registradas, entonces será posible conocer cuando ocurre el evento físico externo que generó esos patrones de activación, simplemente descifrando el código neuronal asociado.

Los estudios de registros extracelulares en primates no-humanos son colectados serialmente cubriendo (a) diferentes subregiones cerebrales, (b) múltiples sesiones de registro (repetiendo el mismo protocolo por varios meses), y (c) sobre diferentes paradigmas conductuales para una comparación entre tareas (Deadwyler and Hampson, 1997; Merchant et al., 2004). La caracterización de la relación entre la actividad de células en el sistema nervioso y la experiencia subjetiva del tiempo es uno de los problemas abiertos a la investigación más significativos y difíciles de abordar en las neurociencias. El éxito obtenido para encontrar los mecanismos subyacentes a otras dimensiones físicas usando primates no-humanos, justifica el que los monos Rhesus (*Macaca mulatta*) sean nuestro mejor modelo para estudiar

*La relación entre la actividad de las neuronas y la experiencia subjetiva del tiempo es uno de los problemas abiertos a la investigación más significativos*

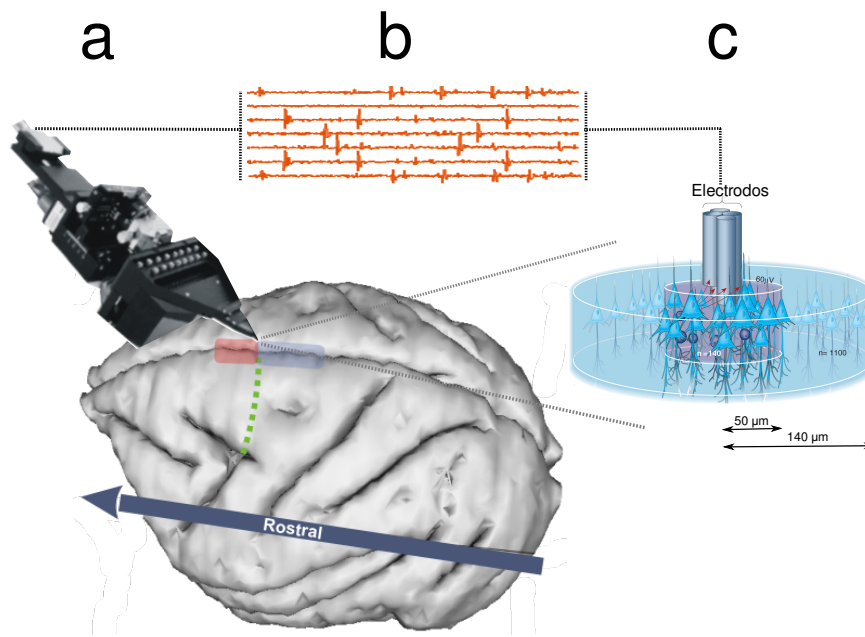


Figura 6: Esquema del método de registro electrofisiológico extracelular. (a) La matriz de electrodos se inserta sobre la región de interés, en este caso sobre la corteza premotora medial del mono Rhesus. (b) Cada trazo en rojo representa la señal electrofisiológica extracelular colectada por un solo electrodo. (c) Representación de los electrodos insertados en el volumen de tejido nervioso. Dentro del cilindro más próximo a los electrodos (50 micrómetros), hay aproximadamente 140 neuronas piramidales. En el cilindro más distal a los electrodos pueden haber hasta 1100 neuronas piramidales. El panel (c) de esta figura fue tomada de [Buzsáki \(2004\)](#).

los mecanismos neuronales subyacentes a las funciones cognitivas observadas en el humano ([Passingham, 2009](#)).

*Corteza prefrontal.* La mayoría de los experimentos en el mono involucran tareas de discriminación de intervalos de tiempo donde la duración del intervalo base es fija o que puede variar siguiendo una distribución Gaussiana alrededor de una media definida. Por lo tanto la duración del intervalo de tiempo y el momento de su ocurrencia es predecible, mientras que la respuesta motora para reportar la decisión al momento de ocurrencia será independiente, disociando esta última de los procesos asociados al tiempo. Se ha reportado en múltiples áreas cerebrales y tareas de discriminación que tienen intervalos inter-estímulo predecibles, poblaciones de neuronas con tasas de disparo persistentes, predominantemente en la corteza prefrontal. Esta actividad persistente, frecuentemente toma una forma particular de incremento o decremento monotónico ([Brody et al., 2003a](#); [Niki and Watanabe, 1979](#); [Reutimann et al., 2004](#); [Romo et al., 1998](#)). Mientras que la actividad monotónica decreciente puede estar más correlacionada con la naturaleza del estímulo anterior, la actividad monotónica creciente puede ser selectiva para un objeto o evento particular que el animal espera que ocurra en el futuro inmediato ([Durstewitz, 2003, 2004](#)) (ver Figura 7).

[Niki and Watanabe](#) fueron los primeros en describir este tipo de respuestas neuronales en la corteza prefrontal dorsolateral, y relacionarlos a procesos de anticipación en tareas que requieren la contención de las respuestas motoras por intervalos de tiempo fijos. Las respuestas neurofisiológicas distinguidas fueron de tres tipos: una respuesta fásica que precedía la aparición del estímulo, una respuesta monotónica creciente que anticipaba el inicio de la respuesta, y una respuesta sostenida a lo largo del intervalo que cesaba abruptamente al



momento del inicio del movimiento (Niki and Watanabe, 1979). Estas respuestas en la corteza prefrontal fueron posteriormente confirmadas para duraciones en el rango de los 200 a los 2000 milisegundos en una tarea de discriminación de duraciones específicamente diseñada para disociar la señal temporal de los factores no temporales (ichi Oshio et al., 2006, 2008).

Recientemente se reportaron respuestas neuronales asociadas a la magnitud temporal relativa en una tarea de discriminación de duraciones, usando como efector a los movimientos sacádicos en el mono. Algunas neuronas de la corteza prefrontal codifican la duración del estímulo, pero otra gran proporción representan su duración relativa, que fue codificada en la diferencia entre las dos duraciones a comparar. Los autores concluyen que la corteza prefrontal contribuye a una percepción categórica del tiempo, a través de una memoria episódica (Genovesio et al., 2006, 2009). Quisiera recalcar que la capacidad de generar representaciones anticipatorias no son exclusivas de los primates. El grupo de Kalenscher et al. registró neuronas en el Nidopallium caudolaterale, que es considerado como la corteza prefrontal en las aves, en pichones entrenados para emitir respuestas a intervalos de tiempo fijos. Se encontraron neuronas con actividad monotónica creciente entre el estímulo de inicio y las respuestas motoras correspondientes. Mas sorprendente aún, fue la demostración de que éstas neuronas modulaban su pendiente incrementándola para intervalos cortos, y decrementándola para intervalos largos (Kalenscher et al., 2006).

*Cortezas motora y premotora.* Otros grupos han reportado actividad neuronal relacionada a la codificación de algún aspecto temporal en las cortezas motoras del mono. Una aproximación involucró el registro de neuronas de la corteza premotora dorsolateral durante la ejecución de una tarea visuomotora con intervalos predecibles o impredecibles, largos (5000 milisegundos) o cortos (1000 milisegundos). Se encontraron neuronas con actividad monotónica creciente únicamente cuando los intervalos fueron predecibles y largos, y no cuando los intervalos fueron cortos ya sean predecibles o impredecibles, denotando la importancia de estas áreas en la cuantificación cognitiva del tiempo (Lucchetti and Bon, 2001).

Renoult et al. estudiaron la importancia que podía tener la información temporal previa de la tarea conductual en la actividad neuronal relacionada a la duración en la corteza motora primaria del mono. En la tarea, el animal se enfrenta a responder de manera diferencial a dos intervalos de tiempo (600 y 1200 milisegundos) asociados a colores particulares que le permiten al animal distinguir entre las dos duraciones que aparecen con la misma probabilidad. La hipótesis se fundamentó en el hecho de que la variabilidad de las respuestas aumenta con el incremento de la magnitud del intervalo medido (propiedad escalar), y que esta se debe a un aumento de la variabilidad en las respuestas neuronales, por lo tanto si se suprime la variabilidad de las respuestas neuronales disminuirá la variabilidad conductual. Cuando la actividad neuronal fue desplazada en el tiempo escalándola en proporción al intervalo presentado, la variabilidad neuronal se mantiene constante, y la variabilidad conductual es explicada en gran medida, sugiriendo un vínculo entre la estructura temporal de la actividad neuronal en la corteza motora y la variabilidad conductual durante la cuantificación del tiempo (Renoult et al., 2006).

Recientemente, incluso se logro usar la información del registro extracelular de ensambles de neuronas de la corteza motora primaria y las cortezas premotoras dorsolaterales para decodificar tanto el tiempo transcurrido, como el tiempo restante para la iniciación de movimientos internamente generados. Las neuronas que fueron más informativas mostraron un incremento o decremento monotónico de su tasa de disparo, y la variabilidad en las respuestas fue explicada por la variabilidad en la tasa de disparo de estas neuronas, apuntando nuevamente a un sustrato para la propiedad escalar (Lebedev et al., 2008).

*Área motora suplementaria.* Entre las primeras evidencias de la participación del área motora suplementaria en la organización temporal de los movimientos y la generación de señales relacionadas a la anticipación de una recompensa se encuentra el trabajo de [Romo and Schultz](#), quienes notaron que la actividad anticipatoria de las neuronas podía iniciar hasta 2600 milisegundos antes de la iniciación del movimiento ([Romo and Schultz, 1987](#)). Se describieron neuronas en el área motora suplementaria con un patrón de incremento monótonico de su actividad en una tarea visuomotora solamente cuando los retardos entre el estímulo y la iniciación del movimiento fueron fijos, y por tanto predecibles ([Akkal et al., 2004](#)). Un estudio relevante, mostró la existencia de neuronas en la

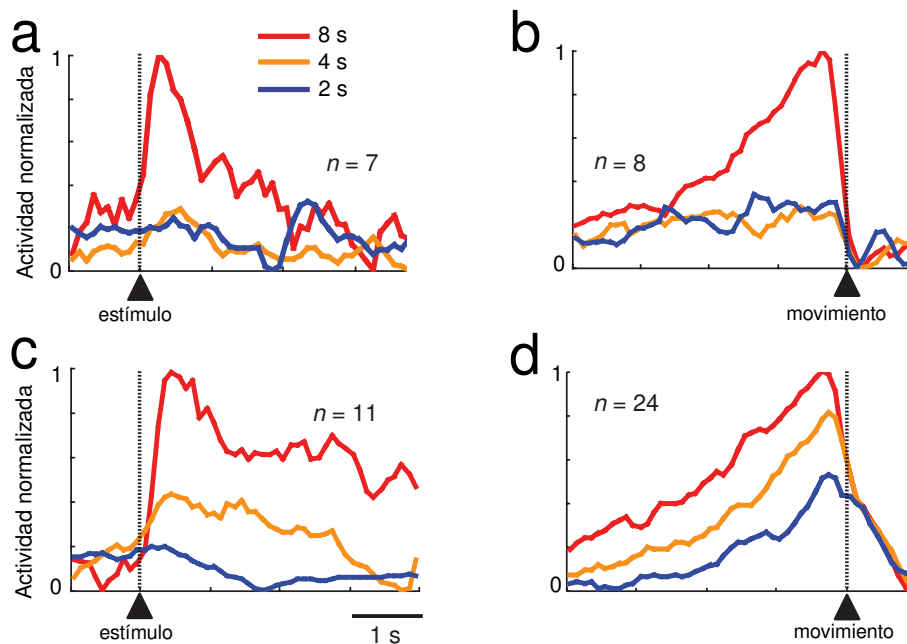


Figura 7: Cursos temporales de la actividad poblacional en el pre-SMA que presentan actividad creciente, decreciente o selectiva del intervalo. Actividad decreciente (a) y creciente (b) selectiva para el intervalo de 8 segundos (línea roja). Actividad decreciente (c) y creciente (d) con magnitudes proporcionales al intervalo generado. Tomado de [Mita et al. \(2009\)](#).

corteza premotora medial que modularon su tasa de disparo decrementándola o incrementándola monótonicamente en una tarea visuomotora de producción de intervalos de tiempo en el rango de los 2 a los 8 segundos. La tarea consistió en asociar un color a una duración de tiempo (azul=2s, naranja=4s y rojo=8s), el animal tenía que soltar una palanca en el momento que se cumplía el tiempo transcurrido desde la aparición del estímulo visual de inicio. Adicionalmente, se reportaron células que presentaron estas rampas decrecientes o crecientes, pero además, con una selectividad por duraciones cortas o largas (panel a-b de la Figura 7). Las respuestas en rampa de estas neuronas contribuyen con información del tiempo transcurrido y a generar internamente una respuesta motora aislada en el rango de los segundos ([Mita et al., 2009](#)).

*Área intraparietal lateral.* Neuronas de la corteza parietal posterior pueden contener señales relacionadas a la codificación de la percepción del tiempo, neuronas del área intraparietal lateral fueron registradas mientras los monos discriminaban reportando con movimientos sacádicos si la duración de un estímulo visual fue mayor o menor que un estímulo previo (316 o 800 milisegundos). Las neuronas mostraron un incremento y decremento monótonico en su tasa de disparo correlacionado con el paso del tiempo, sus pendientes fueron mas altas para intervalos cortos y mas bajas para intervalos largos, además, encontraron que

estas pendientes se desajustaban cuando el mono cometía un error. La actividad neuronal poblacional predijo con alta certeza la probabilidad de discriminar correctamente los intervalos comparada con las curvas psicométricas del mono. Los investigadores encontraron que la variabilidad de las respuestas neuronales explicaba la incertidumbre de los monos al reportar sus decisiones temporales. Estos hallazgos, hacen pensar que la corteza parietal posterior contribuye a la representación de la información temporal (Leon and Shadlen, 2003). De la misma manera Janssen and Shadlen registraron la actividad extracelular de neuronas en el área intraparietal lateral para demostrar que la variabilidad de las respuestas neuronales modularon su tasa de disparo en función del tiempo transcurrido de manera similar a la función de probabilidad de aparición del segundo estímulo (hazard rate). En otras palabras, la variabilidad de las respuestas neuronales explican la incertidumbre de los juicios temporales del mono (Janssen and Shadlen, 2005). En la misma área, se demostró que el incremento monotónico de la tasa de disparo alcanza un umbral consistente, y que puede estar asociado a la generación de movimientos temporalizados, pero que esta desaparece cuando los movimientos son guiados por estímulos externos impredecibles (Maimon and Assad, 2006).

*Ganglios de la base.* Se sabe de la participación de los ganglios de la base en la generación de señales anticipatorias a la recompensa, y de neuronas que disparan con un perfil de actividad preparatoria para el inicio de movimientos (Graybiel et al., 1994; Romo and Schultz, 1987). Evidencia experimental nueva indica que neuronas estriatales pueden codificar la duración de estímulos en una tarea de discriminación de duraciones, con respuestas que presentan un perfil de cambio monotónico para un rango de duraciones entre los 200 a los 1600 milisegundos (Chiba et al., 2008). Asimismo, el registro simultáneo de ensambles de neuronas de la corteza prefrontal y el núcleo caudado, en una tarea secuencial de sacadas guiada por estímulos visuales, permitió decodificar el tiempo para generar los movimientos. Es importante mencionar que en esta tarea los intervalos son periódicos, aunque no demanda explícitamente la temporalización de los movimientos, con el propósito de evitar los efectos de un sobreentrenamiento y el aprendizaje en los ensambles neuronales registrados. Estos resultados sugieren que el tiempo puede representarse como una propiedad emergente, y que puede ser leído por modelos lineales simples basados en un umbral de activación (Jin et al., 2009).

*Tálamo.* El papel funcional del tálamo ha sido el de transmitir señales sensoriomotoras a diferentes áreas cerebrales, no obstante, Komura et al. encontró que algunas neuronas talámicas de asociación responden generando perfiles de incremento monotónico de activación que predicen los intervalos que separan la aparición de un evento de recompensa. Las respuestas mencionadas fueron independientes de la modalidad sensorial, pero fueron moduladas por el valor relativo de la recompensa y la temporalidad de aparición (Komura et al., 2001). Incluso para la iniciación de movimientos, neuronas del tálamo ventrolateral y del núcleo anteroventral exhiben un incremento gradual monotónico en su actividad que alcanza un máximo alrededor del inicio del movimiento. En cambio, estas mismas neuronas no modularon ni su magnitud, ni su pendiente en función de las latencias de respuesta generadas por el mono, sugiriendo que estas señales talámicas tienen que ver con la anticipación temporalizada del movimiento y no con la variabilidad observada en los tiempos de reacción (Tanaka, 2006, 2007).

## 1.6 TEORÍAS PARA LA CUANTIFICACIÓN SUBJETIVA DEL TIEMPO

A través de la evolución del estado del conocimiento en las investigaciones sobre las bases biológicas de la cuantificación del tiempo, se han propuesto distintos

modelos operacionales para explicar en primer término, los hallazgos empíricos resultantes de los experimentos psicofísicos. El modelo clásico del reloj interno, conformado básicamente de un oscilador y un acumulador de los pulsos del oscilador hipotético, es un modelo puramente informacional dado que compartimentaliza en módulos el procesamiento de la información (Fetterman and Killeen, 1990; Gibbon and Allan, 1984; Grondin, 2001). Sin embargo, con el advenimiento de nuevas técnicas y la naturaleza multidisciplinaria de las neurociencias, estos modelos resultaron poco explicativos en términos de su implementación biológica y computacional, y evolucionaron hacia modelos dedicados o extrínsecos. Algunos investigadores no adoptan una perspectiva informacional, si no una perspectiva de sistemas dinámicos.

En la actualidad dos grandes categorías de modelos han sido desarrollados para describir el procesamiento temporal en el cerebro para la mesoescala (Ivry and Schlerf, 2008). El primer modelo se ha denominado extrínseco o dedicado, y su característica es que emplea relojes internos o mecanismos especializados para el procesamiento temporal (Ivry, 1996). Los segundos, son modelos intrínsecos que implementan la temporalización en las propiedades inherentes de la dinámica neuronal (Eagleman et al., 2005). La ganancia de estos modelos, además de postular mecanismos probables para la cuantificación del tiempo, es que proveen pistas de como el cerebro procesa información de manera global y en diferentes contextos.

#### 1.6.1 Modelos dedicados del procesamiento temporal

Los modelos extrínsecos se estructuran en módulos que evocan el funcionamiento de los relojes o instrumentos hechos por el hombre para medir el tiempo. Un ejemplo claro de ello es el modelo del oscilador-acumulador, donde el oscilador puede emitir pulsos periódicos o estocásticos, que en última instancia son contados por un módulo acumulador. Aquí la magnitud del tiempo está proporcionalmente relacionada al número de pulsos acumulados, para duraciones cortas habrá una cantidad de pulsos determinada por la frecuencia del oscilador, para duraciones largas, no habrán solamente más pulsos acumulados, si no que la variabilidad en la acumulación se verá aumentada por la naturaleza estocástica del oscilador (Collyer et al., 1992, 1994). Encontramos tres características en esta propuesta: primero, hay dos módulos distinguibles por sus propiedades funcionales; segundo, la propiedad escalar puede ser explicada en el aumento de la variabilidad dada por el oscilador estocástico; y tercero, la información obtenida del acumulador puede ser almacenada en memoria, para luego ser comparada con otras representaciones temporales o usada para la iniciación de movimientos (Bradshaw and Szabadi, 1997; Gibbon and Allan, 1984; Gibbon and Church, 1990).

Otro tipo de modelo esta basado en la existencia de líneas de transmisión específicas de la magnitud temporal que funcionan como relojes de arena (Ivry, 1996). En este modelo el tiempo es codificado por la activación de un grupo particular de elementos neuronales que permanecen con esta activación de forma sostenida, así, el cerebro puede leer y comparar distintas duraciones por los patrones de activación e inactivación que se encuentran en un momento dado. Como en el caso anterior, se asume la existencia de estructuras especializadas que proveen una métrica de la representación del tiempo, aunque, no se identifican módulos jerárquicamente organizados como el oscilador-acumulador (Spencer et al., 2009). Esta perspectiva, como ya fue explicado en una sección anterior, ha servido como plataforma para identificar con métodos modernos los componentes cerebrales del reloj interno. Los ganglios de la base, el tálamo, el cerebelo, el área motora suplementaria, la corteza prefrontal y parietales, podrían ser el sustrato de los componentes de un modelo dedicado (Lewis and Miall, 2003).

No obstante, el reloj y sus componentes hipotéticos pueden estar ampliamente distribuidos en diferentes regiones cerebrales, e incluso puede haber un solapamiento funcional a nivel de los microcircuitos inherentes a cada región (Jin et al., 2009; Matell and Meck, 2004; Meck, 2003; Pouthas et al., 2005). Una estrategia que podría dar luz en relación con la existencia de mecanismos dedicados, es el registro de la actividad de poblaciones de neuronas en distintas áreas cerebrales, previamente identificadas por técnicas de neuroimagen en tareas conductuales bien caracterizadas (Spencer et al., 2009; Zarco et al., 2009).

### 1.6.2 Modelos inherentes a la dinámica neuronal

Estos modelos argumentan que no son necesarias estructuras dedicadas, ni representaciones especializadas para que emerja la noción del tiempo, es decir, que el tiempo es una propiedad emergente de la dinámica neuronal (Buonomano and Merzenich, 1995; Buonomano, 2003). Por ejemplo, en la producción rítmica de respuestas motoras, la temporalización de los movimientos emerge de los ciclos de activación-inactivación de circuitos neuronales de control motor y de los circuitos sensoriales asociados. Para un caso perceptual, la duración de un estímulo es representada por los mismos elementos neuronales que codifican otras propiedades de ese estímulo particular, así, las neuronas en la corteza parietal posterior que codifican para la representación simbólica de un número, también proveen información sobre la duración absoluta del estímulo visual. Existen dos propuestas que recientemente fueron planteadas como modelos intrínsecos del tiempo.

El modelo de energía neuronal, sostiene que la duración es codificada en la magnitud de la actividad neuronal provocada por el estímulo externo. En este sentido la duración subjetiva de un estímulo puede ser influenciada por la repetición de ese estímulo, las diferencias en la luminosidad, el tamaño, la amplitud, la atención, o cualquier otra modificación en su magnitud (Eagleman and Pariyadath, 2009; Marchetti, 2009; Pariyadath and Eagleman, 2008). Estas predicciones concuerdan con fenómenos como el efecto '*tau*' (el tiempo influencia la distancia) y '*kappa*' (el tamaño influencia el tiempo) donde interactúan la magnitud espacial y temporal (Sarrazin et al., 2004).

Otro modelo intrínseco, es el denominado red estado-dependiente, aquí el tiempo es representado implícitamente en las propiedades sinápticas o el estado de la dinámica de la red neuronal (Buonomano and Merzenich, 1995; Buonomano and Maass, 2009; Karmarkar and Buonomano, 2007). Empleando simulaciones computacionales de redes neuronales artificiales Karmarkar and Buonomano mostraron que la separación en el tiempo de dos estímulos es representada de manera predecible en la actividad global de la red al inicio de la estimulación y al final del intervalo a medir. También sugirieron que esa actividad de estado depende de los potenciales post-sinápticos inhibitorios lentos y rápidos, y de la plasticidad a corto plazo dentro de la red neuronal.

Como se puede notar, este tipo de modelos no involucran ningún tipo de estructuras especializadas para cuantificar el tiempo, si no que el tiempo es inferido por los cambios en los patrones internos de actividad de la red. Esta forma de codificación temporal resuelve en gran sentido la dependencia del contexto en la experiencia subjetiva del tiempo, dado que el tiempo es cuantificado por los mismos elementos neuronales que procesan otras variables relevantes para el sujeto. El problema con estos modelos es su susceptibilidad al ruido de fondo, lo que genera inestabilidad en la lectura del verdadero estado de la red neuronal, sin embargo se han propuesto simulaciones teóricas que muestran buena tolerancia al ruido (Yamazaki and Tanaka, 2005). Otro problema es la dificultad de probar empíricamente su validez en animales que reporten la experiencia subjetiva del



tiempo. Finalmente, existe una contradicción entre el circuito temporal general descrito por los estudios de neuroimagen, y la idea de que cualquier red neuronal puede cuantificar el paso del tiempo intrínsecamente.

### 1.7 MOTIVACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El componente temporal es fundamental en diferentes funciones, tanto perceptuales como motoras. La identificación de los mecanismos neuronales y áreas cerebrales asociadas a la estimación e implementación de intervalos de tiempo puede conducir hacia una nueva comprensión de como el cerebro extrae y usa la información de su contexto para guiar la conducta. Actualmente los mecanismos neuronales empleados para medir tiempo, son un tópico de investigación intensiva en neurociencias para contestar a las siguientes interrogantes: ¿Cómo el cerebro lleva un registro del tiempo transcurrido? y ¿Cuáles son los mecanismos que nos permiten ejecutar movimientos internamente temporalizados?

Como ya fue descrito en las secciones anteriores, el problema del estudio científico de la experiencia temporal es relativamente joven, y ha sido atacado desde aproximaciones experimentales múltiples, como la psicofísica, la neurofarmacología, las neurociencias computacionales, la neuroimagen funcional, y recientemente los registros electrofisiológicos en primates entrenados en tareas conductuales. Los esfuerzos están concentrados en caracterizar los mecanismos neuronales y descifrar cuáles y cómo las señales neuronales interactúan para procesar y luego construir la noción abstracta del tiempo. Es en este sentido, que esta disertación tiene como objetivo principal caracterizar la propiedades neurofisiológicas de poblaciones de neuronas registradas extracelularmente en la corteza premotora medial de monos Rhesus entrenados en tareas de producción de intervalos de tiempo. La aproximación experimental que se empleó para alcanzar este objetivo involucró el uso extensivo de técnicas de psicofísica para identificar los factores conductuales que influyen la cuantificación temporal tanto en humanos como en primates no-humanos, el registro electrofisiológico extracelular de neuronas empleando un sistema de multielectrodos para muestrear poblaciones de neuronas y el monitoreo simultáneo de la conducta del animal. Esta aproximación integral junto con técnicas de análisis ayudaron a revelar algunas de las reglas que dictan la forma de cómo se temporalizan los movimientos en los primates, los factores que modulan el desempeño y los mecanismos neuronales implementados en los circuitos cerebrales estudiados.

La originalidad de este trabajo consiste en que por vez primera se estudia en un modelo animal las bases neuronales de la producción de intervalos de tiempo, en una tarea que demanda la sincronización a estímulos periódicos externos y la generación de movimientos rítmicos sin el beneficio de una guía sensorial. Este avance en el conocimiento puede tener implicaciones para mejorar el desempeño de prótesis que requieren una interfaz entre el cerebro y un efector artificial, como lo son la restauración motora de movimientos de las extremidades (Lebedev et al., 2008) o el mejoramiento en los implantes cocleares (Casini et al., 2009; Diehl et al., 2004; Shannon et al., 1995). Otra implicación importante tiene que ver con la relación entre los déficits observados en los pacientes con Parkinson para cuantificar tiempo y las terapias que incluyen entrenamiento en tareas que demanden procesamiento temporal (Lim et al., 2005; Merchant et al., 2008a).

### 1.8 ORGANIZACIÓN DEL PRESENTE TRABAJO

Esta disertación puede ser dividida en cuatro partes. En la primera parte consiste en una revisión de la literatura en el campo de las neurociencias de la cuantificación del tiempo. Ofrece un marco conceptual que pretende dar una idea

precisa de los planteamientos de esta disertación y acotar el problema de estudio abordado en esta tesis. La segunda parte se compone de cinco capítulos que integran los resultados publicados del estudio psicofísico del tiempo tanto en sujetos humanos como en monos Rhesus obtenidos en nuestro laboratorio. Se anexaron los formatos originales de cada publicación, por lo tanto cada capítulo puede leerse de manera separada al resto de la tesis. La tercera parte se compone de tres capítulos dedicados a reportar los métodos y los resultados obtenidos de los registros electrofisiológicos extracelulares del área motora suplementaria colectados durante la producción de intervalos de tiempo en el mono Rhesus. La última parte discute los resultados obtenidos en el marco de los modelos actuales para la cuantificación del tiempo, así como una serie de anotaciones sobre las perspectivas y limitaciones del presente trabajo.

Parte II

PSICOFÍSICA EN HUMANOS Y MONOS RHESUS





## INVESTIGACIONES SOBRE LA EXISTENCIA DE UN MECANISMO COMÚN PARA MEDIR EL TIEMPO

---

*Cabe al hombre el mérito de estudiar sus orígenes y capacidades en vez de limitarse a la exaltación de una excepción misteriosa del ser humano, que abre la puerta a todas las quimeras y todos los fundamentalismos.*

— *L'Homme de vérité*, Jean-Pierre Changeux (Changeux, 2005)

Algunas habilidades motoras que demandan un control preciso de la estructura temporal se ven facilitadas cuando existe un entrenamiento perceptual previo que contenga la estructura temporal de la acción motriz; tal es el caso del desarrollo de la vocalización, en donde la percepción previa del lenguaje tiene un impacto en los mecanismos neuronales de la articulación motora, antes de que el aparato vocal alcance la madurez. Este tipo de evidencia empírica sugiere un sustrato neuronal común o al menos un acoplamiento entre la percepción y la producción temporalizada (Meegan et al., 2000).

El objetivo del presente estudio en humanos fue explorar dicha relación en ocho tareas contextualmente distintas, usando seis intervalos de tiempo que cubren el rango de los 350 a los 1000 milisegundos. Los paradigmas conductuales utilizados difieren en el procesamiento sensoriomotor (tareas perceptuales vs tareas motoras), la modalidad de los estímulos utilizada para construir los intervalos de tiempo (auditiva vs visual), y el número de repeticiones del intervalo a cuantificar (uno vs cuatro). Trece sujetos diestros fueron evaluados en seis sesiones, y en cada sesión los participantes completaron 6 bloques con 10 repeticiones para cada uno de los intervalos del arreglo seleccionados pseudoaleatoriamente. Los intervalos fueron acotados por estímulos visuales o auditivos de corta duración (33 milisegundos).

La hipótesis fue que la variabilidad en la temporalización de estas tareas está directamente asociada al mecanismo de la cuantificación del tiempo y que, por lo tanto, tendrá valores similares entre los paradigmas probados si es que existe un mecanismo común. Se emplearon diferentes técnicas analíticas para evidenciar la existencia de un sustrato biológico centralizado o especializado entre las condiciones probadas.

Los resultados confirmaron que se cumple la propiedad escalar en todas las tareas y condiciones, esto es, un incremento de la variabilidad en función de la duración del intervalo medido. Sin embargo, se demostró por primera vez que la propiedad escalar es modulada por el procesamiento sensoriomotor, el número de repeticiones del intervalo, la modalidad y la interacción entre estas variables. La variabilidad del desempeño en los sujetos siempre fue mayor en las tareas perceptuales que en las tareas motoras. De la misma manera la modalidad auditiva tuvo valores de variabilidad menores a los calculados para la modalidad visual, y la presentación repetida del intervalo aumenta la precisión del desempeño. En conjunto estos hallazgos sugieren la existencia de un mecanismo parcialmente distribuido que se activa ponderando las contingencias cognitivas del contexto.

## Do We Have a Common Mechanism for Measuring Time in the Hundreds of Millisecond Range? Evidence From Multiple-Interval Timing Tasks

Hugo Merchant, Wilbert Zarco, and Luis Prado

*Departamento de Neurobiología Conductual y Cognitiva, Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Juriquilla, Querétaro, Mexico*

Submitted 5 November 2007; accepted in final form 17 December 2007

**Merchant H, Zarco W, Prado L.** Do we have a common mechanism for measuring time in the hundreds of millisecond range? Evidence from multiple-interval timing tasks. *J Neurophysiol* 99: 939–949, 2008. First published December 19, 2007; doi:10.1152/jn.01225.2007. In the present study we examined the performance variability of a group of 13 subjects in eight different tasks that involved the processing of temporal intervals in the subsecond range. These tasks differed in their sensorimotor processing (*S*; perception vs. production), the modality of the stimuli used to define the intervals (*M*; auditory vs. visual), and the number of intervals (*N*; one or four). Different analytical techniques were used to determine the existence of a central or distributed timing mechanism across tasks. The results showed a linear increase in performance variability as a function of the interval duration in all tasks. However, this compliance of the scalar property of interval timing was accompanied by a strong effect of *S*, *N*, and *M* and the interaction between these variables on the subjects' temporal accuracy. Thus the performance variability was larger not only in perceptual tasks than that in motor-timing tasks, but also using visual rather than auditory stimuli, and decreased as a function of the number of intervals. These results suggest the existence of a partially overlapping distributed mechanism underlying the ability to quantify time in different contexts.

### INTRODUCTION

Organisms have developed different mechanisms to quantify time over a wide range of durations, from microseconds to daily circadian rhythms. It has been suggested that in the middle of these extremes there is a timing mechanism devoted to the hundreds of millisecond scale (Harrington and Haaland 1999; Hazeltine et al. 1997), which is the range of durations used in the present study. Interval timing in this range is a prerequisite in several behaviors, including the perception and production of speech, music, and dance, as well as the performance of sports and estimation of the time that remains before the occurrence of an important event, such as estimating time to contact (Merchant and Georgopoulos 2006).

Different sources of information support the hypothesis of a common timing mechanism in hundreds of milliseconds. First, several psychological studies have shown that the temporal performance follows the scalar property, which defines a linear relationship between the variability of temporal performance and interval duration, in conformity with Weber's law (Matell and Meck 2000). Thus Weber's law is given as  $SD(T) = kT$ , where  $k$  is a constant corresponding to the Weber fraction. In this sense, the coefficients of variation ( $\sigma/\mu$ ) or the Weber

fractions show similar values in a variety of tasks and species, suggesting a dedicated temporal mechanism in this time range (Gibbon et al. 1997). For example, in a human discrimination task of time intervals, Getty (1975) described a constant Weber fraction for intervals between 200 and 2,000 ms. Now, another concept in the literature is that the overall variability in a timing task can be dissociated into both time-dependent and time-independent sources of variation (Wing and Kristofferson 1973). Different quantitative and paradigmatic strategies have been used to dissociate the total performance variability. The slope method, for instance, uses a generalized form of Weber's law in which a linear regression between the variability and the squared interval duration is performed. The resulting slope and intercept correspond to the time-dependent and time-independent processes, respectively (Ivry and Hazeltine 1995). It has been demonstrated that the slopes of an interval-discrimination and a repetitive-tapping task are similar for a range of intervals from 325 to 550 ms (Ivry and Hazeltine 1995), again supporting the view of a general interval clock in a variety of contexts. In addition, it has been shown that the temporal variability among individual's performance is correlated between tasks involving explicit timing, such as interval-discrimination and tapping tasks (Keele et al. 1985). This implies that subjects who are good timers in one behavioral context are also good timers in another. In contrast, no such correlations were observed between the acuity on the interval-discrimination task and the performance variability in a circle-drawing task, where subjects used an implicit rather than an explicit timing strategy (Robertson et al. 1999; Spencer and Zelaznik 2003). Finally, learning studies have demonstrated that intensive training in a timing context can be generalized to other timing behaviors, favoring the common mechanism hypothesis (Buonomano and Karmarkar 2002). For example, training for many days to discriminate time intervals caused an improvement in temporal performance in a motor timing task (Meegan et al. 2000).

The existence of a common timing mechanism implies that the neural substrate of the "internal clock" should be independent of modality, task, and context, as long as the subject's sensorimotor performance requires a carefully timed behavior (Buonomano and Karmarkar 2002; Zelaznik et al. 2002). However, the subjective perception or production of time intervals can be influenced by other factors in addition to actual duration. For instance, temporal performance is more accurate for 1) filled (continuous stimuli) rather than empty intervals (Rammsayer and Lima 1991), 2) auditory rather than visual

Address for reprint requests and other correspondence: H. Merchant, Departamento de Neurobiología Conductual y Cognitiva, Instituto de Neurobiología, Campus UNAM-UAQ, Juriquilla, Querétaro, Qro 76230, Mexico (E-mail: merch006@umn.edu).

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. The article must therefore be hereby marked "advertisement" in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

stimuli (Goldstone and Lhamon 1974), and 3) multiple isochronous intervals rather than single intervals (Ivry and Hazeltine 1995). Since the interval structure has an important effect on timing sensitivity, the obvious question is whether these factors directly or indirectly modulate the “centralized clock,” or whether it is more appropriate to start thinking of more than one timing mechanism (Grondin 2001). Of course, heuristically, the concept of a single clock is simpler and well accepted in the timing community. Indeed, most of the factors that modify the temporal variability have been explained using a conceptual framework where a single timing mechanism is interacting in a context-dependent fashion with a trigger system that defines the onset–offset of time accumulation, as well as with memory and decision-making processes (Matell and Meck 2000; Treisman et al. 1992). Nevertheless, few studies have investigated how different aspects of the interval structure interact simultaneously with the timing performance variability and whether, in this case, the hypothesis of a single timing mechanism still holds.

In the present study we examined the performance variability of a group of 13 subjects in eight different tasks that involved the temporal processing of intervals in the range of 350 to 1,000 ms. However, these tasks differed in their sensorimotor processing, the modality of the stimuli used to define the intervals, and the number of intervals. Different analyses were used to determine the weight of the time-independent parameters of the tasks on the scalar property of interval timing. The results showed a complex interaction between the temporal accuracy of subjects and the sensorimotor processing, modality, and interval number involved in the tasks.

METHODS

Human subjects

Thirteen (six male, seven female) subjects, mean (SD) age of 27.2 (2.7) yr (range: 23–32 yr), participated in this study. They were right-handed, had normal or corrected vision, and were naive about the task and purpose of the experiment. All subjects volunteered and gave consent for this study before commencement of experiments.

The experiments were approved by the appropriate local ethics committees.

Apparatus

Subjects were seated comfortably on a chair facing a computer monitor (Dell 19-in. Optiplex) in a quiet experimental room and tapped on a push button (4-cm diameter, Model 7717; Crest, Dassel, MN) during the production tasks. In addition, during the perceptual tasks subjects were asked to push a key on the computer keyboard to reflect their decisions. Subjects could not see their hand during tapping. The stimulus presentation and collection of the behavioral responses were controlled by the computer on a custom-made Visual Basic program (Microsoft Visual Basic 6.0, 1998). Auditory stimuli were presented through noise-canceling headphones (MDR-NC50; Sony) and the sampling rate of the push button was 200 Hz.

Task 1: production of multiple time intervals (MTTs)

EXPERIMENTAL TASK. Subjects were trained to produce tapping movements on a push-button device synchronized to a sensory stimulus and then to continue tapping with the same interval without sensory stimulus (Fig. 1). At the beginning of the trial, the stimuli were presented with a constant interval. Subjects were required to push a button each time a stimulus was presented, which resulted in a stimulus–movement synchronization. After five consecutive synchronized movements the stimulus was eliminated, and the subjects continued tapping with the same interval for four additional intervals. Feedback was displayed on the screen, indicating the human subject’s mean intertap interval and SD for the continuation phase of the trial. The interval separating the synchronization and the continuation phase was not included in this feedback measure or in further analyses. The intertrial interval was 1.5 s.

STIMULI. The stimuli were tones (33 ms, 2,000 Hz, 50 dB) or visual stimuli in the form of a green square (4-cm side) presented in the center of a computer screen for 33 ms. The frame rate of the video board (60 Hz) was accurately calibrated and the duration of visual presentations was controlled precisely in terms of the number of frames. Both the visual and auditory stimuli, although brief, were fully detectable. The interval durations were 350, 450, 550, 650, 850, or

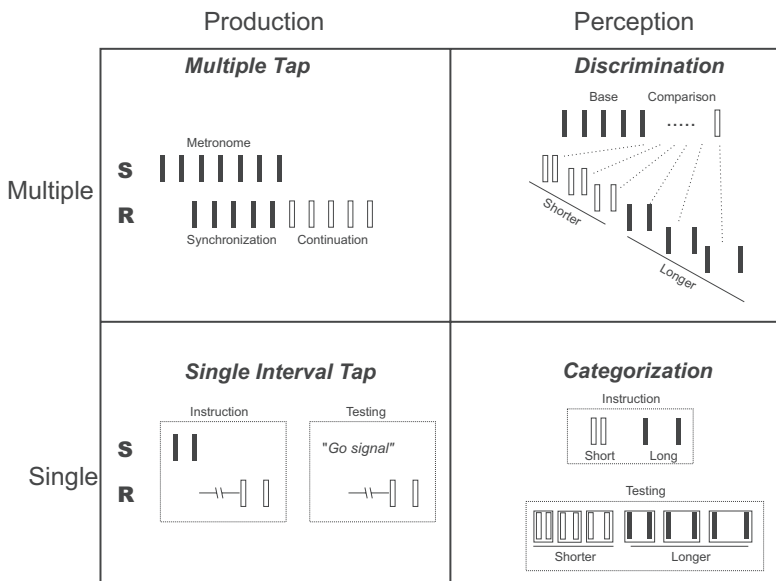


FIG. 1. Timing tasks. This diagram divides 1) production from perception tasks and 2) multiple- from single-interval tasks. S, stimulus; R, response.

1,000 ms. Intervals were chosen pseudorandomly. Ten repetitions were collected for each interval.

### Task 2: production of a single time interval (STT)

**EXPERIMENTAL TASK.** For each interval there was a training and an execution period (Fig. 1). In the training period, a target interval (two stimuli separated by a particular duration) was presented at the beginning of the trial. Then the subject tapped twice on the push button to produce the same interval. This was repeated for five training trials, after which the subject entered the execution period, where he/she produced another 10 single intervals after a go signal appeared on the screen. Again, feedback was displayed on the screen, indicating the subject's intertap interval and SD across trials of the same interval during the execution period. The intertrial interval was 1.5 s.

**STIMULI.** The same stimuli and interval durations as those for MTT were used. Ten trials during the execution period were collected for a particular interval duration before changing to another one. The intervals were chosen pseudorandomly.

### Task 3: categorization of time intervals (CAT)

**EXPERIMENTAL TASK.** The subjects were trained first to press the "n" key on the keyboard after the presentation of an extremely short interval, or to press the "m" key after the presentation of an extremely long interval. At least 20 trials (short/long) were performed in this training phase. Categorization feedback was provided during the training phase, with the word "correct" or "incorrect" on the screen. Once the subject learned to associate the short and long intervals with the response on the "n" key and the "m" key, respectively, intermediate intervals were also presented. Thus subjects were required to push one of the keys to indicate their categorical decision for the eight intervals using acquired category boundaries and an implicit standard interval [middle interval (implicit base interval, IBI)] set during the training period (Fig. 1). The intertrial interval was 1.5 s.

**STIMULI.** The stimuli were tones (33 ms, 2,000 Hz, 50 dB) or visual stimuli in the form of a green square (4-cm side), presented in the center of a computer screen for 33 ms. Eight intervals were used for each of the five different implicit intervals. For the 350-ms IBI the intervals were 233, 283, 316, 333, 366, 383, 416, and 466. For 450-ms IBI the intervals were 299, 366, 416, 433, 466, 483, 533, and 599. For the 650-ms IBI the intervals were 433, 533, 583, 633, 666, 699, 766, and 866. For the 850-ms IBI the intervals were 566, 666, 783, 816, 883, 916, 1,033, and 1,133. Finally, for the 1,000-ms IBI the intervals were 699, 816, 933, 966, 1,033, 1,066, 1,183, and 1,299. These intervals were carefully chosen to maximize the quality of the threshold boundaries (Fig. 2). In all cases, the first four were considered short intervals, whereas the last four were long intervals. One repetition of the task for each IBI included the categorization of the eight intervals. The intervals were presented pseudorandomly for each IBI. Ten repetitions were collected for one IBI before moving to the next interval.

**SD CALCULATION.** The difference threshold is equivalent to one SD from the implicit standard interval (Getty 1975; Keele et al. 1985). To calculate this threshold a psychometric curve was constructed, plotting the probability of long-interval categorization as a function of the interval. A logistic function was fitted to these data and the SD was computed as half the subtraction of the interval at 0.79*p* and that at 0.21*p*. Details about the logistic function fitting are subsequently given.

### Task 4: discrimination of time intervals (DIS)

**EXPERIMENTAL TASK.** The subjects were trained to discriminate between a base and a comparison interval, pressing the "n" key on the keyboard for a shorter comparison interval or the "m" key after the presentation of a longer comparison interval. On each trial, participants heard a series of five tones (33 ms, 2,000 Hz, 50 dB) or viewed five visual stimuli (green squares, 10-cm side, 33 ms). The first five created the three isochronous base intervals. The sixth one produced the comparison interval that was either shorter or longer than the base (Fig. 1). Again, 10 trials (extreme short/long) were performed in the

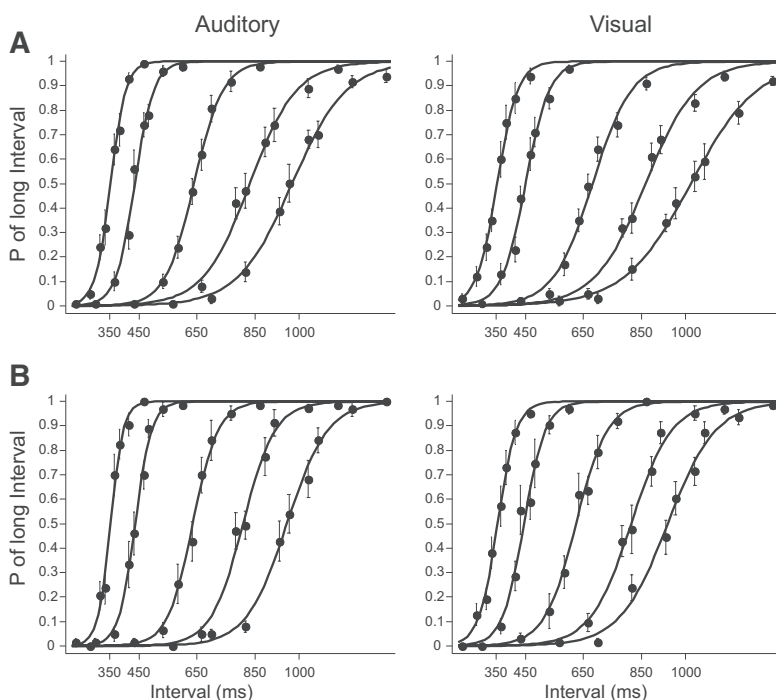


FIG. 2. *A*: psychometric functions (means  $\pm$  SE) for the categorization task using auditory and visual markers. *B*: psychometric functions for the discrimination tasks. The probability of long-interval categorizations or discriminations is plotted as a function of the interval. Logistic functions are fitted to the data.



training phase, followed by 8 trials for each of the eight base/comparison combinations. Feedback was provided, with the word "correct" or "incorrect" on the screen during the training phase. The intertrial interval was 1.5 s.

**STIMULI.** The intervals used in the categorization task were also used in this task as comparison for each of the five different base intervals (350, 450, 650, 850, and 1,000 ms). One repetition of the task for each base interval included the discrimination of the eight intervals, and eight repetitions were collected. In addition, in 20% of the trials the base and comparison intervals were chosen at random within the range of 330 to 1,100 ms. This was done with the purpose of maintaining the subject's attention to both interval durations across all trials. Finally, the comparison intervals were presented pseudorandomly within each base interval and the order between base intervals was chosen randomly.

#### *SD calculation*

The SD was calculated in the same fashion as in the categorization task.

#### *Timing task procedure*

The subjects performed the tasks in random order in four sessions. At least eight repetitions were collected for each condition and task. Before data collection, practice trials were given in the four tasks until the subjects acknowledged that they understood the tasks and were comfortable with their performance.

#### *Analysis of behavioral data*

**GENERAL.** Standard statistical techniques were used for data analysis including *t*-test, repeated-measures ANOVA, Pearson correlation, and linear regression (Snedecor and Cochran 1989). The reported *P* values in the repeated-measures ANOVAs correspond to the Greenhouse-Geisser test, which corrects for possible deviations in sphericity. The level of statistical significance to reject the null hypothesis was  $\alpha = 0.05$ . Subroutines written in Matlab and the SPSS statistical package (version 12 2003, SPSS, Chicago, IL) were used for the statistical analyses.

**LOGISTIC REGRESSION.** This regression was used for the psychometric data and was given by

$$y = \frac{(p_1 - p_4)}{1 + \left(\frac{x}{p_3}\right)^{p_2}} + p_4 \quad (1)$$

where  $p_1$  and  $p_4$  correspond to the maximum and minimum values of  $y$ ,  $y$  is the probability of long interval categorization,  $p_2$  is the estimated slope, and  $p_3$  corresponds to the value of  $x$  (time interval) at half of the maximum value of  $y$ . The percentage of variance explained ( $R^2$ ) was  $>90\%$  in all the fittings.

**SLOPE ANALYSIS.** A linear regression between the timing variance ( $\sigma^2$ ) and the interval duration squared ( $D^2$ ) was performed (see Eq. 3 of Ivry and Hazeltine 1995)

$$\sigma^2_{Total} = k^2 D^2 + c \quad (2)$$

where  $k$  is the slope that approximates the Weber fraction and  $c$  is a constant representing the time-independent variability component.

## RESULTS

In the present study 13 subjects performed eight timing tasks: two motor [single (STT) and multiple (MTT) interval

tapping] and two perceptual [categorization (CAT) and discrimination (DIS)] paradigms in which the intervals were defined by auditory (A) or visual (V) stimuli (Fig. 1). All the tasks involved temporal processing of intervals in the range of 350 to 1,000 ms; however, they also covered a wide range of behavioral contexts, differing in their perceptual, decision-making, memory, and execution requirements. Indeed, besides the different modalities and the perceptual- versus motor-timing comparison, these tasks can also be grouped by their cyclic nature into single- or multiple-interval paradigms (Fig. 1). The single-interval tasks (STT and CAT) had two important phases: a training phase where the subjects set an implicit interval and a test phase where they used this implicit interval to solve the tasks. In contrast, during the multiple-interval tasks (MTTs and DIS) there was not only a periodic temporal processing of one interval, but also a working-memory component used to execute the tasks. Thus a great advantage of the present database is that the subjects performed all the tasks, and the temporal and nontemporal components of their behavior were compared with high sensitivity within and between subjects.

#### *Psychometric performance in the perceptual tasks*

The psychometric curves for the CAT (Fig. 2A) and DIS (Fig. 2B) tasks were sigmoidal and well suited to measure temporal acuity, with correct responses in the extremely short and long intervals, and decision errors in the intermediate intervals. Then, with the method of constant stimuli used here, the thresholds were properly estimated (Getty 1975). It is important to mention that similar results were obtained using a staircase psychometric method (data not shown; Wright et al. 1997).

#### *Distributions of the temporal performance across tasks*

Figure 3 shows the distributions of internally generated tap intervals in the MTT and STT tasks, as well as the mean distributions for the perceived implicit or base intervals in the CAT and DIS tasks, respectively. Of course in the perceptual tasks the depicted distributions correspond to the theoretical "interval representations" (Bassalou et al. 1998) extracted from the psychometric performance of the subjects. Thus the mean of perceptual distributions corresponded to the point of subjective equality: the interval at  $0.5p$  in the psychometric curve (see Fig. 2). Accordingly, the SD was computed as half the difference between the interval at  $0.79p$  and the interval at  $0.21p$  in the psychometric curve (Keele et al. 1985).

It is evident that the distributions showed an increase in SD as a function of the interval and that the mean and variability were different across tasks and sensory modalities. Using the data depicted in Fig. 3 we carried out detailed analyses of the variability of temporal performance for each of the eight task conditions.

#### *Temporal variability*

Figure 4 shows that the temporal variance increased as a function of the interval squared in all tasks, following the scalar property of interval timing. However, this relation was different across tasks and modalities. A repeated-measures

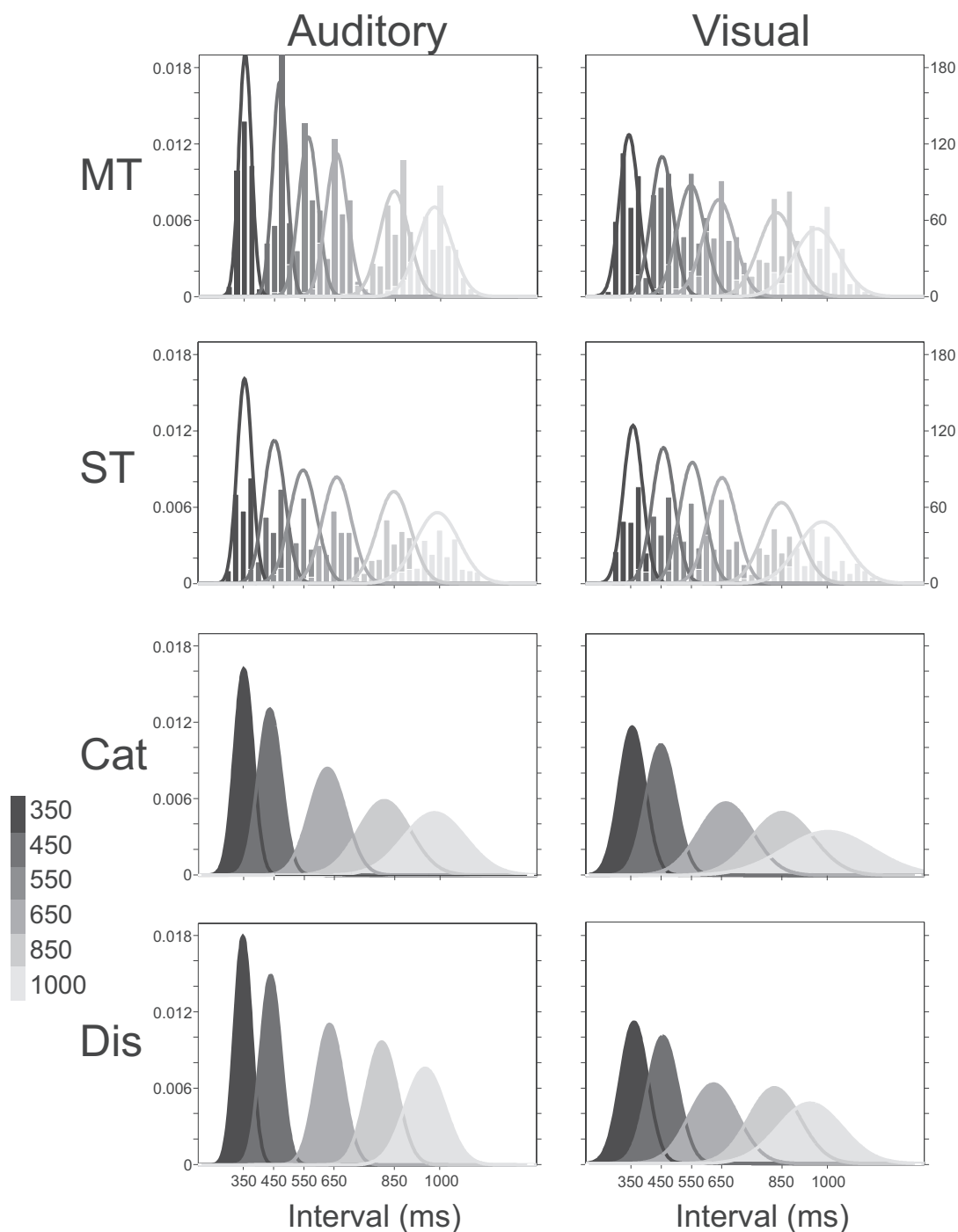


FIG. 3. Distributions of internally generated tap intervals in the multiple-tap task (MTT) and single-tap task (STT), as well as the mean distributions for the perceived implicit or base intervals in the categorization (CAT) and discrimination (DIS) tasks, respectively. Both auditory and visual conditions are shown. The interval durations are grayscale coded (cf. bottom left). The right axes in MTT and STT represent frequency of tapped intervals.

ANOVA was carried out using the variance as dependent variable and the target interval, task, and modality as the within-subject factors. The results showed significant main effects for target interval [ $F_{(4,48)} = 25.5, P < 0.0001$ ], task [ $F_{(3,36)} = 16.3, P < 0.0001$ ], and sensory modality [ $F_{(1,12)} = 16.6, P = 0.002$ ]. In addition, all the paired interactions also

showed significant effects: the interval  $\times$  task [ $F_{(12,144)} = 9.4, P < 0.0001$ ], the interval  $\times$  modality [ $F_{(4,48)} = 5.2, P = 0.018$ ], and the task  $\times$  modality interactions [ $F_{(3,36)} = 6.2, P = 0.012$ ]. These results indicate that the variance differed across intervals and that this change was dependent on task and modality.

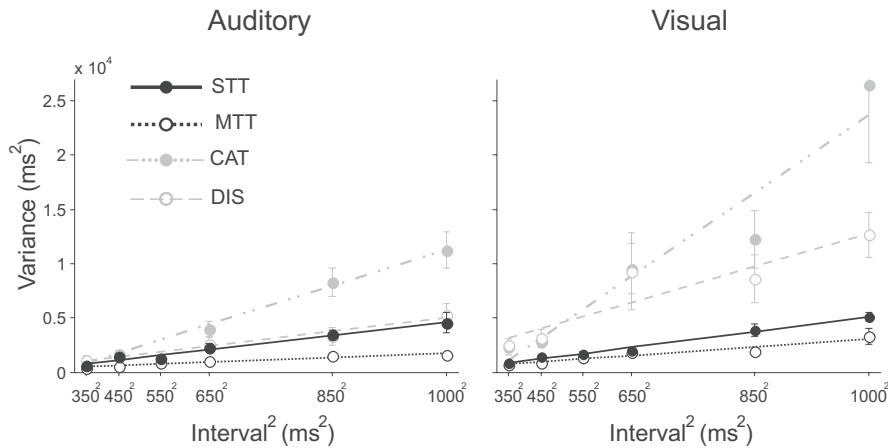


FIG. 4. Mean variances plotted as a function of the interval duration squared for the 4 different tasks in the auditory and visual conditions.

### Slope analysis

We used the slope method to analyze further the temporal variance across tasks. This analysis assumes that the total variability in a timing task can be decomposed into the variability associated with the timing mechanisms and the variability resulting from duration-independent processes. The slope method uses a generalized form of Weber's law in which a linear regression between the variability and the squared interval duration is performed. The resulting slope and intercept correspond to the time-dependent and time-independent processes, respectively (Ivry and Hazeltine 1995). The main objective here was to test whether the time-dependent variability (slope) differed between the eight tasks. Table 1 shows the intercept and slope (mean and SE across subjects) for all the timing tasks. It is clear that both measures were different between tasks and modalities. Nevertheless, the percentage of variance accounted for in these linear fittings was quite high across tasks (Table 1).

Focusing on the time-dependent variability, we performed a repeated-measures ANOVA where the slope was used as dependent variable and the sensorimotor context [ $S$  (perception vs. production)], the modality [ $M$  (auditory vs. visual)], and the number of intervals [ $N$  (one or four)] as within-subject factors. The results showed significant main effects for  $S$  [ $F_{(1,12)} = 22.9$ ,  $P < 0.0001$ ],  $N$  [ $F_{(1,12)} = 14.3$ ,  $P = 0.003$ ], and  $M$  [ $F_{(1,12)} = 10.1$ ,  $P = 0.008$ ]. In addition, the  $S \times M$  [ $F_{(1,12)} = 7.1$ ,  $P = 0.021$ ] and the  $S \times N$  interactions [ $F_{(1,12)} = 5.9$ ,  $P = 0.031$ ] also showed significant effects. However, the  $M \times N$  interaction [ $F_{(1,12)} = 1.7$ ,  $P = 0.215$ ] was not significant.

TABLE 1. Intercept ( $c$ ), slope ( $k^2$ ), and  $R^2$  (mean  $\pm$  SE) from the slope analysis for all tasks

Task	$c$	Slope	$R^2$
MTT-A	317.8 $\pm$ 92.3	0.00142 $\pm$ 0.0001	0.71 $\pm$ 0.066
STT-A	245.8 $\pm$ 184.1	0.00437 $\pm$ 0.0009	0.68 $\pm$ 0.068
CAT-A	-630.7 $\pm$ 336.6	0.0119 $\pm$ 0.0016	0.79 $\pm$ 0.047
DIS-A	476.5 $\pm$ 301.9	0.00454 $\pm$ 0.001	0.64 $\pm$ 0.088
MTT-V	427.1 $\pm$ 184	0.00265 $\pm$ 0.0007	0.60 $\pm$ 0.075
STT-V	245.8 $\pm$ 225	0.00485 $\pm$ 0.0003	0.74 $\pm$ 0.039
CAT-V	-2,065.2 $\pm$ 1,151	0.0258 $\pm$ 0.006	0.77 $\pm$ 0.048
DIS-V	1,799.1 $\pm$ 1,190	0.0109 $\pm$ 0.02	0.63 $\pm$ 0.095

Values are means  $\pm$  SE. A, auditory; V, visual.

Thus the slope was larger for perceptual than for production tasks [ $t$ -test,  $t(51) = 4.83$ ,  $P < 0.0001$ ] and larger for the visual than for the auditory modality [ $t$ -test,  $t(51) = -3.18$ ,  $P = 0.003$ ]. Furthermore, a  $t$ -test between the tasks with single (CAT-STT) versus multiple (DIS-MTT) intervals, showed a significantly larger slope in the former than in the latter [ $t(51) = 3.95$ ,  $P < 0.0001$ ]. Therefore the present results revealed a complex interaction between the scalar property of interval timing and the context in which the subjects temporalized their behavior, ranging from very small slopes in the MTT-A to very large slopes in the CAT-V.

The significant  $S \times M$  interaction in the preceding ANOVA indicates an interesting aspect of the timing performance when comparing our tasks: the increase in slope between the auditory and visual modalities was more pronounced in the perceptual than in the production tasks. In fact, a specific paired-samples  $t$ -test revealed that the slope difference between the visual and auditory modalities was statistically larger in the perceptual [difference:  $0.042 \pm 0.05$  (mean  $\pm$  SD)] than in the motor timing tasks [difference:  $0.005 \pm 0.03$ ;  $t(25) = 3.28$ ,  $P = 0.003$ ]. Thus these results suggest that, besides the fact that there was a generalized increase in variability when the time intervals were defined by visual rather than auditory stimuli, the increase in the Weber fraction due to visual stimuli was more important in perceptual than in motor contexts. Likewise, the significant  $S \times N$  interaction in the ANOVA indicates that the decrease in slope in tasks with multiple intervals was more pronounced in perceptual than in production paradigms. Indeed, the slope difference between single and multiple intervals was significantly larger in the perceptual (difference:  $0.011 \pm 0.016$ ) than in the motor timing tasks [difference:  $0.0026 \pm 0.03$ ;  $t(25) = 2.49$ ,  $P = 0.02$ ].

Overall, these results suggest that, although the generalized form of Weber's law adequately captured the performance variability for all the tasks, the time-dependent element of the model (slope) differed between the perception/production, the visual/auditory, and the single-/multiple-interval dimensions. These results can have at least two interpretations: the timing mechanism is different across these dimensions or the timing mechanism is modulated directly or indirectly by  $S$ ,  $N$ , and  $C$ . In this regard, it is important to consider the possibility that slope is a measure that represents not only the time-dependent source of variation, but also some other behavioral elements



that are present in the timing paradigms. In fact, Ivry and Hazeltine (1995) emphasized the importance of performing the slope analysis under very similar task conditions.

Finally, we performed two additional repeated-measures ANOVAs, where the intercept and the  $R^2$  of the slope analysis were used as dependent variables and  $S$ ,  $M$ , and  $N$  were the within-subject factors. The results showed that only  $N$  showed significant main effects in both the intercept [ $F_{(1,12)} = 7.6$ ,  $P = 0.017$ ] and the  $R^2$  [ $F_{(1,12)} = 8.5$ ,  $P = 0.013$ ] ANOVAs. The remaining factors and all the interactions showed no significant effects in these analyses. Therefore these results indicate, first, that the intercept was not affected in the same way as the slope by the different behavioral contexts. Second, the time-independent sources of variance (the intercept) were significantly lower for the CAT and STT than for the DIS and MTT, which is evident in Table 1. Thus the sensory processing, motor execution, and memory requirements for single-interval tasks are probably less demanding than those for multiple-interval timing tasks. In the case of CAT, the intercept showed negative values, which is an indication that the generalized Weber law is probably not the best model to explain the temporal variability as a function of duration in the intervals tested (Ivry and Hazeltine 1995). Nevertheless, we tested other different regression models (i.e., SD vs. Interval) for CAT and the resulting intercept was even more negative. On the other hand, the linear fittings in the single-interval tasks were significantly higher than those in DIS and MTT. However, it is important to state that all the fittings were significant (Table 1) and thus is not feasible that the reported slope differences among tasks were mainly due to a poorer fit in the linear regression between timing variance and the interval duration squared.

#### Correlation analysis

It has been reported that individual differences in the variability of a tapping task are correlated across different effectors (Keele et al. 1985). Furthermore, a significant SD correlation between production and perception tasks has also been documented (Spencer and Zelaznik 2003). This means that subjects that are good timers in one behavioral context are good timers in another one. Thus the existence of significant intrasubject correlations in the temporal variability across different timing tasks has been taken as an indication of a common timing mechanism.

Consequently, here we exploited individual variation in temporal performance to determine whether there was a common timing mechanism across the eight tasks. Correlations were carried out on the Z-scored timing SD to analyze the precision of individual subjects between pairs of tasks for all interval durations. The Z-score values allowed for comparisons of the subject's timing precision without including the effect of the scalar property of interval timing in the correlation. The results are depicted as a correlation matrix in Fig. 5, where it is evident that several tasks showed significant pairwise correlations [Bonferroni correction:  $P < 0.0013$  ( $P = 0.05/36$  comparisons)]. Generally, the individual differences were more consistent between the same tasks and different modalities. For instance, the subjects' SD correlation across visual and auditory stimuli in the CAT task had an  $R = 0.47$ , which is a high correlation for 13 subjects using the performance during the five interval durations.

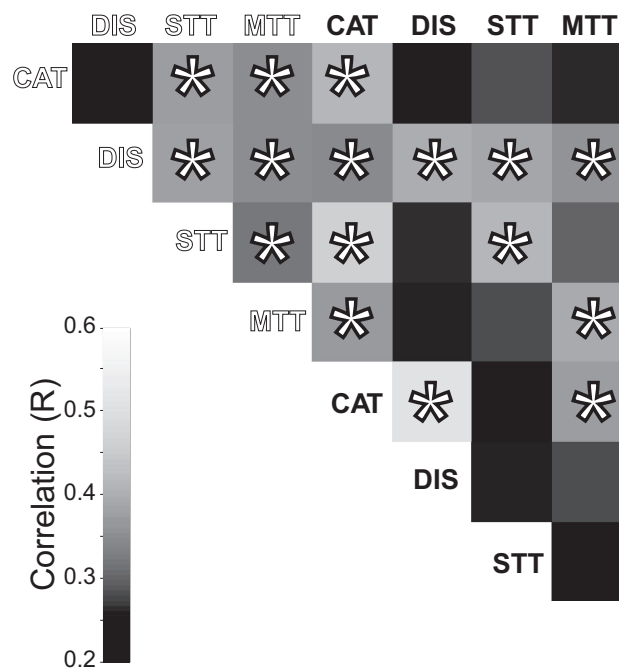


FIG. 5. Correlation matrix showing the Pearson  $R$  value in a grayscale (inset, bottom left) for all possible pairwise task comparisons. Asterisks indicate significant correlations ( $P < 0.05$ ) between specific task pairs. Open and closed fonts correspond to tasks with auditory and visual markers, respectively.

Even if some pairwise comparisons did not show significant effects, in general, the CAT showed significant correlations with the STT, the DIS with the MTT, the STT with the MTT, and finally the DIS with the CAT. Thus correlation analysis shows a complex picture of task associations where, again, the behavioral dimensions of modality, number of intervals, and sensorimotor processing played important roles in determining the level of task correlation. Of course, these data can be interpreted again in two ways: the notion of a common timing mechanism that is modulated by these three behavioral dimensions or the idea of multiple timers that are activated in a context-dependent fashion.

#### Principal-component analysis

The correlation matrix in Fig. 5 depicts a complex multidimensional interaction between the tasks' variability. Therefore to determine the number of dimensions that better explained such interactions we performed a principal-component analysis (PCA) on the subjects' Z-scored timing SD across tasks. PCA is a mathematical procedure that allows for the reduction dimensions in a data set with multiple parameters. This method generates a new set of variables, called principal components (PCs). Each PC is a linear combination of the original variables, so that the PCs are orthogonal to each other. The first PC accounts for as much of the variability in the data as possible and each succeeding PC accounts for as much of the remaining variability as possible. Thus PCA extracts the most meaningful driving principles governing the behavior of a multidimensional data set.

The percentage of variance explained by the different PCs (from 1 to 8) on the correlation matrix (Fig. 5) are the

following: 42.6, 13.3, 12.7, 10, 7.5, 5.7, 4.9, and 3.3. It is evident that the only clear break in the amount of variance accounted for by each component was between the first and second components. However, the first PC explained <45% of the variance, when commonly the first PC explains >60% of the variance. Therefore the PCA indicates that more than one dimension is needed to explain the interaction in timing variability between our eight tasks. In fact, following both the Kaiser criterion (Kaiser 1960), which considers PCs only with eigenvalues >1, and the scree test (Cattell 1966) we retained the first three PCs as important components. Thus the first three PCs explained roughly two thirds of the total variability (68.6%). Consequently, it is reasonable to suggest the existence of a distributed timing mechanism that depends on the interaction of different components (i.e., *S*, *N*, and *M*). Nevertheless, it is important to emphasize that this analysis was performed with the purpose of determining the number and not the identity of variables explaining the multidimensional interactions in the temporal variability between our eight tasks.

#### Multiple linear models

The preceding correlation and PCA analyses suggested a complex interaction between tasks, where the *S*, *N*, and *M* had an important role in the level of association among paradigms. On the other side, the slope analysis indicated that the Weber fractions were different across tasks and that these parameters modulated the magnitude of the slope. Thus overall these findings lean toward a distributed rather than a centralized timing mechanism. However, a distributed system could have at least two configurations, consisting of totally independent or partially overlapping variables. We designed two multiple linear regression models to test which configuration could better explain the variability between tasks. The partially overlapping distributed (POD) model integrated the information about the scalar property of interval timing with the influence of the three other behavioral dimensions (*S*, *N*, *M*) across tasks (Merchant et al. 2004). The hypothesis behind this analysis is that the total task variability can be decomposed in the timing variability plus the variability related to the interaction between the timing and the other three behavioral dimensions. The POD model is expressed as

$$\sigma^* = b_0 + b_1D + b_2DS + b_3DN + b_4DM + b_5DSM + b_6DSN + b_7DNM + b_8DSNM \quad (3)$$

where  $\sigma^*$  is the log-transformed timing SD,  $b_0$ – $b_8$  are regression coefficients, *D* is the interval duration, *S* is the sensorimotor context (perception = 1, production = 0), *N* is the number of intervals (1 or 4), and *M* is the modality (auditory = 1, visual = 0). The log transformation was performed on the SD to correct for heteroscedasticity (Draper and Smith 1981). However, it is important to mention that the results of the two models (Eqs. 3 and 4) were very similar with or without the log transformation.

On the other hand, the totally distributed (TD) model assumed that the task variability was the sum of independent sources of variance associated with each task. Thus the model is expressed as

$$\sigma^* = b_0 + b_1t_1 + b_2t_2 + b_3t_3 + b_4t_4 + b_5t_5 + b_6t_6 + b_7t_7 \quad (4)$$

where  $\sigma^*$  is the log-transformed timing SD;  $b_0$ – $b_7$  are regression coefficients; and  $t_1$ – $t_7$  are the tasks in the following incremental order: CAT-A, CAT-V, DIS-A, DIS-V, STT-A, STT-V, and MTT-A. Since each task was a dummy variable with a value of 0 or 1, the last task (MTT-V) was the reference task and thus was not included explicitly in the model.

The adjusted  $R^2$  was computed to compare the explanatory power of two models with different degrees of freedom (Zar 1998). The results showed that the adjusted proportion of variance accounted for was considerably larger for the POD of Eq. 3 (adjusted  $R^2 = 0.504$ ) than that for the TD model of Eq. 4 (adjusted  $R^2 = 0.209$ ). Nevertheless, both regression models were significant [ $F_{(8,519)} = 67$ ,  $P < 0.0001$  for the former;  $F_{(7,512)} = 20.5$ ,  $P < 0.0001$  for the latter]. Overall, the results suggest that a partially overlapping mechanism for temporal processing is the best candidate. Neither a totally centralized nor a totally distributed mechanism seemed appropriate, as indicated by the slope and multiple regression analyses, respectively. Then, the partially overlapping mechanism may include a core of brain areas involved in the underpinnings of the scalar property and a set of other areas interacting with the core in a context-dependent fashion (see DISCUSSION).

Finally, the standardized regression coefficients of the POD were rank-ordered to determine the relative explanatory power of each parameter in the model. The results of this analysis are shown in Table 2, where it is evident that the interval duration was the most important parameter, followed by the DS, DM, DSM, DNM, and DS interactions. Thus the results showed that the scalar property was the most prevalent parameter for explaining the total performance variability across tasks. In addition, these results indicate that the interaction between timing variability and the other three parameters had a prominent effect, corroborating the importance of *S*, *N*, and *M* in the subject's performance across tasks.

#### DISCUSSION

This study confirmed the presence of the scalar property of interval timing in eight different tasks that required temporal processing in the subsecond range. Nevertheless, all the performed analyses suggested that *S*, *N*, and *M* and the interaction between these parameters had a critical effect on the temporal accuracy of subjects studied across all these conditions.

TABLE 2. Rank-ordered standardization coefficients for the different parameters of the POD model of Eq. 3

Variable	Standardized Coefficient	t-Value	P
D (main effect)	0.7103	17.0037	0.0000
D × S	-0.4597	-7.0335	0.0000
D × M	-0.4317	-6.6058	0.0000
D × S × M	0.2010	2.6051	0.0095
D × N × M	0.1957	2.5358	0.0115
D × N	0.1327	2.0312	0.0427
D × S × N	0.0533	0.6901	0.4905
D × S × N × M	-0.0625	-0.7575	0.4491

### Scalar property

Experimental psychologists have focused more on the variability of temporal processing than on the time-constant error. This is due, in large part, to the ubiquitous scalar property of interval timing, which is a form of Weber's law. The scalar property has been observed in many timing tasks and species. In addition, the scalar property is not followed by subjects with timing deficiencies, such as Parkinson's disease patients (Artieda et al. 1992; Merchant et al. 2007). Thus similar Weber fractions across timing contexts and durations have justified the view of a unified mechanism of temporal processing (Gibbon et al. 1997). Nevertheless, some empirical demonstrations have revealed that the Weber fraction is not always homogeneous with a maximal sensitivity at particular interval durations (Drake and Botte 1993; Fetterman and Killeen 1990; Grondin 1992). Thus even the support of Weber's law for a central timing mechanism has some exceptions.

On the other hand, a number of information-processing models have been proposed based on the scalar property. All these models include clock, memory, and decision components and can account for human and animal timing performance in a variety of tasks (Matell and Meck 2000). However, apart from their heuristic value, it is very difficult to translate the psychological mechanism of such models into a feasible neurophysiological substrate of interval timing (Buhusi and Meck 2005). In fact, all functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies have shown that temporal processing is performed by a distributed system of brain areas (Harrington and Haaland 1999; Rao et al. 2001). Consequently, these neurophysiological findings argue against the hypothesis of a centralized timing mechanism. The contemporary consensus suggests that interval timing is ingrained in basic sensorimotor processes (Buonomano and Karmarkar 2002; Penney 2003).

The present study found that the linear increase in variability as a function of interval duration was modulated by the three nontemporal parameters of the tasks. From the central mechanism point of view, it could be argued that these parameters have a differential impact on the memory, decision, or motor components of the tasks. In contrast, the distributed hypothesis will support the notion of different neural circuits engaged in time processing according to *S*, *N*, and *M* (Karmarkar and Buonomano 2007). Since our correlation and multiple regression analyses indicate a common relation between some tasks, we suggest an intermediate hypothesis: a large distributed system is devoted to temporal processing in different circumstances, but the processing weight of the different nodes of the distributed system will change according to the task contingencies. Recent fMRI studies are starting to describe the structures involved in different time-processing contexts (Lewis and Miall 2003). Thus our hypothesis is testable using different imaging and neurophysiological techniques and can account for most of the previous timing literature.

### Perception versus production

The slope and multiple regression analyses showed that the sensorimotor context was the most important nontemporal parameter affecting the subjects' performance. In contrast, the correlation analysis showed that the individual pattern of variability was similar between some perceptual and production

tasks. These contradictory results can be explained considering a partially overlapping neural network. In this sense, Lewis and Miall (2003) carefully grouped the fMRI timing literature on the basis of the different task parameters used. They found two main networks: 1) an "automatic" timing system that is primarily involved in the continuous measurement of predictable, subsecond intervals defined by movement; and 2) a "cognitively controlled" timing system that is more involved in the measurement of suprasedond intervals not defined by movement and occurring as discrete epochs. The former depends on motor circuits including the motor cortex and the dorsal and ventral premotor areas, whereas the latter involves prefrontal and parietal regions. The production tasks used in the present study can be clearly included in the automatic timing system. In contrast, the perception tasks can be included in the cognitive timing system, but with less certainty, since these tasks were also in the subsecond range. Nevertheless, it has been shown that the parietal cortex is engaged in time processing during a discrimination task (Leon and Shadlen 2003), supporting the hypothesis that perception tasks depend on the "cognitive" timing system.

On the other hand, recent studies have shown that the supplementary motor area (SMA) and the basal ganglia are probably the main overlapping elements of the timing network. These areas are activated in production and perception tasks using a variety of interval structures (Macar et al. 2002, 2006; Meck and Benson 2002; Pouthas et al. 2005; Rao et al. 1997, 2001; Schubotz et al. 2000). Thus the significant correlations between individual performance in perceptual and production tasks could be due to the prevalence of these areas during time-processing behaviors.

### Number of intervals

In both perceptual and production tasks, it has been demonstrated that temporal variability decreases as a function of the number of intervals to be timed (Ivry and Hazeltine 1995; Keele et al. 1989). For example, Schultze (1989) found that the difference limen decreased as a function of the number of base intervals in a discrimination task. Here we found that tasks involving temporal processing of multiple intervals decreased in performance variability with respect to single-interval tasks. In addition, this decrease was more pronounced in perceptual than in production tasks, suggesting that the strength of the reference interval representation also depends on the context in which the multiple intervals are processed. From the perspective of a distributed network, the decrease in variability with the number of timed intervals could be related to a change in activity within and between the different nodes of the system and/or the participation of other areas. In this sense, it has been reported that the cerebellum is activated during discrete but not during continuously timed movements (Spencer et al. 2007). To our knowledge, however, no fMRI study has investigated the neural networks activated during single- and multiple-interval timing tasks.

### Modality dimension

The sensory modality used to define the intervals is an important parameter for inducing major changes in temporal processing. In both perceptual and production tasks, visual



stimuli produce more variable time estimates than auditory ones (Goldstone et al. 1959; Repp and Penel 2002; Wearden et al. 1998). In discrimination tasks this applies not only to filled intervals but also to empty intervals (Grondin et al. 1998). Our present results corroborate that timing variability is larger with visual than with auditory markers. In fact, the slope analysis showed that the time-dependent source of variation was larger in the visual than that in the auditory condition. In contrast, the correlation analysis showed that the individual performance was more consistent between the same tasks using visual or auditory stimuli to define the intervals. These findings can be explained if we consider that sensory markers are probably processed at the initial processing stages of the hypothetical distributed timing system, whereas the remaining aspects of a specific timing task may engage similar and larger parts of this distributed system. Thus even if the temporal variability is larger in visual than that in the auditory condition, the overall performance of the subjects is quite consistent within the context of a given task. Favoring this notion are fMRI studies that reported that early and late visual or auditory areas are activated during production and perception tasks of intervals using visual or auditory markers, respectively (Jancke et al. 2000; Jantzen et al. 2005; Schubotz et al. 2000). In addition, these studies have found that a larger set of areas was activated in both sensory conditions, including SMA, dorsal premotor cortex, posterior parietal cortex, putamen, and the cerebellum.

Now, the picture becomes more complicated when we consider that the increase in variability for intervals defined by visual rather than auditory stimuli was more pronounced in perceptual than in motor contexts. The interaction between these nontemporal parameters is probably due to the well-known network division of visual processing for perception and action (Goodale and Milner 1992). Thus the parietofrontal system is specialized in the visual control of action, whereas the occipitotemporal system is dedicated to the perception of the visual world. Support for the perception–action hypothesis has come from experiments showing that visually guided actions are largely refractory to perceptual illusions (Goodale and Westwood 2004). Under this scenario the network engaged in motor timing probably has direct access to visual information through the efficient parietofrontal system, resulting in a small difference in temporal processing between modalities. In contrast, the perceptual timing network, which may include parietal and prefrontal areas, could have indirect access to visual information through the occipitotemporal visual pathway, explaining why the temporal variability in the perceptual timing tasks was considerably larger with visual rather than auditory markers.

### Conclusions

Allan and Kristofferson (1974) argued that the independence of temporal judgments from sensory characteristics supports the idea of a central timing mechanism. Here, on the contrary, we found that the  $S$ ,  $N$ , and  $M$  and their interactions had an important effect on the subjects' temporal accuracy. Thus the present results support the notion of a distributed system for time processing. Neurophysiological evidence for the existence of task-dependent timing processes has come from recent fMRI research, demonstrating that the specific neural structures re-

cruited for temporal processing may be at least partially determined by the way in which timing information is presented (Jantzen et al. 2004). Thus different nodes of the distributed system may change their level of participation in the network depending on nontemporal parameters such as  $S$ ,  $N$ , and  $M$ . In addition, structures such as SMA and the basal ganglia could be the core of this network, participating in most of the timing contexts. These last areas may be closely related to the expression of the scalar property in different timing tasks.

### ACKNOWLEDGMENTS

We thank A. Georgopoulos and M. Merzenich for helpful discussions on the project; J. Ashe, B. Averbeck, G. Baud-Bovy, and G. Pellizzer for fruitful comments on the manuscript; D. Pless for proofreading the manuscript; and R. Paulín for technical assistance.

### GRANTS

This work was supported in part by Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica Grant IN209305 and Fogarty International Research Collaboration Award Grant TW007224-01A1.

### REFERENCES

- Allan LG, Kristofferson AB. Psychophysical theories of duration discrimination. *Percept Psychophys* 16: 26–34, 1974.
- Artieda J, Pastor MA, Lacruz F, Obeso JA. Temporal discrimination is abnormal in Parkinson's disease. *Brain* 115: 199–210, 1992.
- Barsalou LW, Huttenlocher J, Lamberts K. Basing categorization on individuals and events. *Cogn Psychol* 36: 203–272, 1998.
- Buhusi CV, Meck WH. What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nat Rev Neurosci* 6: 755–765, 2005.
- Buonomano DV, Karmarkar UR. How do we tell time? *Neuroscientist* 8: 42–51, 2002.
- Cattell RB. The scree test for the number of factors. *Multiv Behav Res* 1: 245–276, 1966.
- Drake C, Botte MC. Tempo sensitivity in auditory sequences: evidence for a multiple-look model. *Percept Psychophys* 54: 277–286, 1993.
- Draper NR, Smith H. *Applied Regression Analysis*. New York: Wiley, 1981.
- Fetterman JG, Killeen PR. A compartmental analysis of pacemaker-counter timing systems. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 16: 766–780, 1990.
- Getty D. Discrimination of short temporal intervals: a comparison of two models. *Percept Psychophys* 18: 1–8, 1975.
- Gibbon J, Malapani C, Dale CL, Gallistel C. Toward a neurobiology of temporal cognition: advances and challenges. *Curr Opin Neurobiol* 7: 170–184, 1997.
- Goldstone S, Boardman WA, Lhamon WT. Intersensory comparison of temporal judgments. *J Exp Psychol* 57: 243–248, 1959.
- Goldstone S, Lhamon WT. Studies of auditory-visual differences in human time judgment: 1. Sounds are judged longer than lights. *Percept Mot Skills* 39: 63–82, 1974.
- Goodale MA, Milner AD. Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci* 15: 20–25, 1992.
- Goodale MA, Westwood DA. An evolving view of duplex vision: separate but interacting cortical pathways for perception and action. *Curr Opin Neurobiol* 14: 203–211, 2004.
- Grondin S. Production of time intervals from segmented and nonsegmented inputs. *Percept Psychophys* 52: 345–350, 1992.
- Grondin S. From physical time to the first and second moments of psychological time. *Psychol Bull* 127: 22–44, 2001.
- Grondin S, Meilleur-Wells G, Ouellette C, Macar F. Sensory effects on judgments of short-time intervals. *Psychol Res* 61: 261–268, 1998.
- Harrington DL, Haaland KY. Neural underpinnings of temporal processing: a review of focal lesion, pharmacological, and functional imaging research. *Rev Neurosci* 10: 91–116, 1999.
- Hazeltine E, Helmuth LL, Ivry RB. Neural mechanisms of timing. *Trends Cogn Sci* 1: 163–169, 1997.
- Ivry RB, Hazeltine RE. Perception and production of temporal intervals across a range of durations: evidence of a common timing mechanism. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 21: 3–18, 1995.
- Jancke L, Loose R, Lutz K, Specht K, Shah NJ. Cortical activations during paced finger-tapping applying visual and auditory pacing stimuli. *Cogn Brain Res* 10: 51–66, 2000.

- Jantzen KJ, Steinberg FL, Kelso JAS.** Brain networks underlying human timing behavior are influenced by prior context. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 6815–6820, 2004.
- Jantzen KJ, Steinberg FL, Kelso JAS.** Functional MRI reveals the existence of modality and coordination-dependent timing networks. *Neuroimage* 25: 1031–1042, 2005.
- Kaiser HF.** The application of electronic computers to factor analysis. *Educ Psychol Meas* 20: 141–151, 1960.
- Karmarkar UR, Buonomano DV.** Timing in the absence of clocks: encoding time in neural network states. *Neuron* 53: 427–438, 2007.
- Keele S, Nicoletti R, Ivry R, Pokorny R.** Do perception and motor production share common timing mechanisms? A correlational analysis. *Acta Psychol* 60: 173–191, 1985.
- Keele S, Nicoletti R, Ivry R, Pokorny R.** Mechanisms of perceptual timing: beat-based or interval-based judgments? *Psychol Res* 50: 251–256, 1989.
- Leon MI, Shadlen MN.** Representation of time by neurons in the posterior parietal cortex of the macaque. *Neuron* 38: 317–327, 2003.
- Lewis PA, Miall RC.** Distinct systems for automatic and cognitively controlled time measurement: evidence from neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol* 13: 250–255, 2003.
- Macar F, Coull J, Vidal F.** The supplementary motor area in motor and perceptual time processing: fMRI studies. *Cogn Process* 7: 89–94, 2006.
- Macar F, Lejeune H, Bonnet M, Ferrara A, Pouthas V, Vidal F, Maquet P.** Activation of the supplementary motor area and of attentional networks during temporal processing. *Exp Brain Res* 142: 475–485, 2002.
- Matell M, Meck WH.** Neuropsychological mechanisms of interval timing behavior. *Bioessays* 22: 94–103, 2000.
- Meck WH, Benson AM.** Dissecting the brain's internal clock: how fronto-striatal circuitry keeps time and shifts attention. *Brain Cogn* 48: 195–211, 2002.
- Meegan DV, Aslin RN, Jacobs RA.** Motor timing learned without motor training. *Nat Neurosci* 3: 860–862, 2000.
- Merchant H, Battaglia-Mayer A, Georgopoulos AP.** Neural responses during interception of real and apparent circularly moving targets in motor cortex and area 7a. *Cereb Cortex* 14: 314–331, 2004.
- Merchant H, Georgopoulos AP.** Neurophysiology of perceptual and motor aspects of interception. *J Neurophysiol* 95: 1–13, 2006.
- Merchant H, Luciana M, Hooper C, Majestic S, Tuite P.** Interval timing and Parkinson's disease: heterogeneity in temporal performance. *Exp Brain Res* 184: 233–248, 2008.
- Penney TB.** Modality differences in interval timing attention, clock speed, and memory. In: *Functional and Neural Mechanisms of Timing*, edited by Meck WH. Boca Raton, FL: CRC Press, 2003, p. 209–234.
- Pouthas V, George N, Poline JB, Pfeuty M, VandeMoortele PF, Huguerville L, Ferrandez AM, Lehericy S, LeBihan D, Renault B.** Neural network involved in time perception: an fMRI study comparing long and short interval estimation. *Hum Brain Mapp* 25: 433–441, 2005.
- Rammesayer TH, Lima SD.** Duration discrimination of filled and empty auditory intervals: cognitive and perceptual factors. *Percept Psychophys* 50: 565–574, 1991.
- Rao SM, Harrington DL, Haaland KY, Bobholz JA, Cox RW, Binder JR.** Distributed neural systems underlying the timing of movements. *J Neurosci* 17: 5528–5535, 1997.
- Rao SM, Mayer AR, Harrington DL.** The evolution of brain activation during temporal processing. *Nat Neurosci* 4: 317–323, 2001.
- Repp BH, Penel A.** Auditory dominance in temporal processing: new evidence from synchronization with simultaneous visual and auditory sequences. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 28: 1085–1099, 2002.
- Robertson SD, Zelaznik HN, Lantero DA, Bojczyk KG, Spencer RM, Doffin JG, Schneidt T.** Correlations for timing consistency among tapping and drawing tasks: evidence against a single timing process for motor control. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 25: 1316–1330, 1999.
- Schubotz RI, Friederici AD, Yves von Cramon D.** Time perception and motor timing: a common cortical and subcortical basis revealed by fMRI. *Neuroimage* 11: 1–12, 2000.
- Schulze HH.** The perception of temporal deviations in isochronic patterns. *Percept Psychophys* 45: 291–295, 1989.
- Snedecor GW, Cochran WG.** *Statistical Methods*. Ames, IA: Iowa State Univ. Press, 1989.
- Spencer RM, Verstynen T, Brett M, Ivry R.** Cerebellar activation during discrete and not continuous timed movements: an fMRI study. *Neuroimage* 36: 378–387, 2007.
- Spencer RM, Zelaznik HN.** Weber (slope) analyses of timing variability in tapping and drawing tasks. *J Mot Behav* 35: 371–381, 2003.
- Treisman M, Faulkner A, Naish PL.** On the relation between time perception and the timing of motor action: evidence for a temporal oscillator controlling the timing of movement. *Q J Exp Psychol A Hum Exp Psychol* 45: 235–263, 1992.
- Wearden JH, Edwards H, Fakhri M, Percival A.** Why “sounds are judged longer than lights”: application of a model of the internal clock in humans. *Q J Exp Psychol B Comp Physiol Psychol* 51: 97–120, 1998.
- Wing AM, Kristofferson AB.** Response delays and the timing of discrete motor responses. *Percept Psychophys* 14: 5–12, 1973.
- Wright BA, Buonomano DV, Mahncke HW, Merzenich MM.** Learning and generalization of auditory temporal-interval discrimination in humans. *J Neurosci* 17: 3956–3963, 1997.
- Zar JH.** *Biostatistical Analysis*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1996.
- Zelaznik HN, Spencer RM, Ivry RB.** Dissociation of explicit and implicit timing in repetitive tapping and drawing movements. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 28: 575–588, 2002.

## 2.1 CONCLUSIONES PARTICULARES

En este estudio se evaluó el desempeño de 13 participantes humanos en tareas de producción de intervalos aislados o rítmicos, y en tareas de percepción de intervalos como son la categorización y la discriminación. Se utilizaron 6 intervalos de tiempo (entre los 350 a los 1000 milisegundos) definidos por estímulos auditivos o visuales. La hipótesis fue que la variabilidad en la temporalización de estas tareas está directamente asociada al mecanismo de la cuantificación del tiempo y que, por lo tanto, tendrá valores similares entre los paradigmas probados si es que existe un mecanismo común. Fueron utilizados diferentes modelos analíticos para describir la relación entre la variabilidad en la temporalización perceptual o motora y los diferentes contextos en los que fueron probados los sujetos. Los resultados mostraron que:

- Se cumple la propiedad escalar en todas las tareas y condiciones probadas, y que la relación entre la variabilidad de la temporalización y la magnitud de la duración medida puede ser descrita usando un modelo de regresión lineal.
- La pendiente de las regresiones lineales, que representa la variabilidad directamente dependiente del mecanismo interno para temporalizar, fue modulada por los tres factores no temporales de las tareas, llámese: la modalidad, la repetición del intervalo o si el sujeto produce el intervalo con algún efector o si solamente juzga su duración, y la interacción entre todos estos factores.
- Los resultados de los análisis de regresiones múltiples mostraron que el contexto sensoriomotor fue el factor temporal de mayor peso para modular el desempeño temporal de los sujetos humanos.
- Observamos que las tareas que involucraron la presentación repetida del intervalo como la producción rítmica y discriminación tuvieron niveles de variabilidad menores a las tareas que presentan un intervalo único y aislado. Este decremento en la variabilidad fué más pronunciado en las tareas perceptuales que en las tareas motoras, sugiriendo que la representación del intervalo a medir se procesa diferencialmente en los dos contextos.
- Se confirmó que la variabilidad es mayor cuando se emplean estímulos visuales en lugar de estímulos auditivos para construir los intervalos de tiempo, y esta diferencia fue mas conspicua para las tareas perceptuales que las tareas motoras.

No obstante las diferencias encontradas, los análisis de correlación y regresiones múltiples indicaron relaciones comunes entre tareas, por ejemplo, sujetos que fueron buenos en un contexto temporal también los fueron en otro distinto, o que todos los sujetos en todas las tareas cumplieron la relación del incremento lineal de su variabilidad en función del incremento de la magnitud temporal. En conjunto estos hallazgos sugieren la existencia de un mecanismo parcialmente distribuido en el cerebro que se activa ponderando las contingencias cognitivas del contexto.



IDENTIFICACIÓN DE LOS FACTORES QUE MODULAN EL PROCESAMIENTO TEMPORAL

---

*... We do not really have knowledge of the world,  
we have knowledge only of our representations of the world.*

— Francisco Varela (Varela et al., 1999)

Actualmente no hay un consenso dentro de la comunidad científica sobre que regiones cerebrales forman parte de la maquinaria neuronal para cuantificar el tiempo en diferentes contextos, mucha de esta ambigüedad podría emerger por la agrupación inapropiada de las tareas temporales y las variables o factores que son considerados como independientes al procesamiento temporal (Lewis and Miall, 2003; Wiener et al., 2010). Si este es el caso, entonces es imprescindible tener una métrica que jerarquice la influencia de los distintos factores que modulan el procesamiento temporal en varios contextos. Desde esta perspectiva, nosotros determinamos las interrelaciones en el desempeño de veinte sujetos humanos que ejecutaron diez diferentes tareas temporales empleando técnicas de análisis multidimensional. Las tareas fueron divididas en temporales explícitas: producción rítmica y aislada de intervalos (tareas motoras), categorización y discriminación de intervalos (tareas puramente perceptuales). Tareas temporales implícitas: trazado continuo de círculos, que ha sido considerada un paradigma donde el tiempo para completar el dibujo emerge de la trayectoria espacial del movimiento realizado (Robertson et al., 1999; Zelaznik et al., 2005). Las tareas también fueron categorizadas dependiendo del número de repeticiones del intervalo a cuantificar, y un último factor fue que en todas las tareas se emplearon estímulos auditivos o estímulos visuales para construir los intervalos. La variabilidad del desempeño en estas tareas se empleó como la variable dependiente para elaborar matrices de disimilitud y cuantificar las distancias entre pares de tareas. El supuesto en estos análisis, se basa en que la medida de variabilidad es un reflejo del funcionamiento tanto del reloj interno como de los procesos no temporales que demanda cada tarea. Con estos datos, se alimentaron modelos de escalamiento multidimensional y agrupamiento jerárquico, que permiten examinar la estructura interna de las representaciones en un espacio dimensional o en dendrogramas relacionales. Los resultados mostraron una segregación prominente de las tareas explícitas de las implícitas, y un agrupamiento claro entre las tareas que presentan de forma repetida el intervalo a cuantificar de las que lo presentan una sola vez. También, aunque en menor medida, estos análisis clasifican el desempeño por la naturaleza perceptual o motora de los paradigmas conductuales. Por el contrario, otras variables como la modalidad no fueron tan cruciales para explicar el desempeño en estos contextos temporales. Proponemos entonces, que esta metodología puede revelar un arreglo funcional jerarquizado de los contextos temporales y sus posibles sustratos cognitivos.



# The Context of Temporal Processing Is Represented in the Multidimensional Relationships between Timing Tasks

Hugo Merchant\*, Wilbert Zarco, Ramon Bartolo, Luis Prado

Instituto de Neurobiología, UNAM, Querétaro, México

## Abstract

In the present study we determined the performance interrelations of ten different tasks that involved the processing of temporal intervals in the subsecond range, using multidimensional analyses. Twenty human subjects executed the following explicit timing tasks: interval categorization and discrimination (perceptual tasks), and single and multiple interval tapping (production tasks). In addition, the subjects performed a continuous circle-drawing task that has been considered an implicit timing paradigm, since time is an emergent property of the produced spatial trajectory. All tasks could be also classified as single or multiple interval paradigms. Auditory or visual markers were used to define the intervals. Performance variability, a measure that reflects the temporal and non-temporal processes for each task, was used to construct a dissimilarity matrix that quantifies the distances between pairs of tasks. Hierarchical clustering and multidimensional scaling were carried out on the dissimilarity matrix, and the results showed a prominent segregation of explicit and implicit timing tasks, and a clear grouping between single and multiple interval paradigms. In contrast, other variables such as the marker modality were not as crucial to explain the performance between tasks. Thus, using this methodology we revealed a probable functional arrangement of neural systems engaged during different timing behaviors.

**Citation:** Merchant H, Zarco W, Bartolo R, Prado L (2008) The Context of Temporal Processing Is Represented in the Multidimensional Relationships between Timing Tasks. PLoS ONE 3(9): e3169. doi:10.1371/journal.pone.0003169

**Editor:** Edwin Robertson, Harvard Medical School, United States of America

**Received:** July 16, 2008; **Accepted:** August 19, 2008; **Published:** September 9, 2008

**Copyright:** © 2008 Merchant et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Funding:** Supported in part by PAPIIT: IN209305 and FIRCA: TW007224-01A1.

**Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

\* E-mail: merchant@inb.unam.mx

## Introduction

The quantification of the passage of time is a ubiquitous and crucial phenomenon in a large repertoire of behaviors. In the hundred of milliseconds range, for example, interval timing is a complex process that is not linked exclusively to a specific sensory modality or motor behavior [1]. It is, however, involved in a broad spectrum of behaviors, ranging from object interception and collision avoidance to musical perception and performance, and it is exhibited by a wide variety of vertebrates including rats, pigeons, and humans [2,3]. Nevertheless, not all behaviors depend on an explicit timing system where the temporal variability increases as a function of the interval to be timed (i.e. scalar property of interval timing; [4–6]). Recent studies have emphasized that in some tasks time is an emergent property of the way in which events are organized during motor activity or within a sensory modality [7,8]. For example, continuous drawing tasks have been associated with an implicit timing process, since their temporal precision is not correlated with well-known explicit timing tasks, such as multiple tapping and interval discrimination tasks [9]. In addition, the central component of timing variability, measured as the slope from the timing variance plotted against the square of the timed interval, also differed for tapping and drawing tasks [10]. Hence, explicit and implicit timing processes can be clearly dissociated.

Now, psychologists have used different analytical tools, other than psychometric techniques, to study complex perceptual or cognitive processes. For example, without any quantitative information about

the physical properties of colors, natural visual scenes, or speech sounds, researchers have learned about how humans process these stimuli using the analysis of ratings of perceived dissimilarity, values by which the stimuli are actually distinguished from each other. These dissimilarities are used in analyses, such as hierarchical clustering and multidimensional scaling (MDS), in order to reveal the most relevant physical dimensions of complex stimuli [11]. In fact, these two methods are designed to study complementary aspects of the underlying psychological structure, starting from pair wise measures of dissimilarity in large groups of complex stimulus comparisons that are summarized in a matrix. On one side, MDS reduces the number of dimensions in large dissimilarity matrices obtaining the most representative multidimensional spatial configuration between data, whereas hierarchical clustering reveals a nondimensional representation in the form of tree structures or dendrograms [12,13]. Indeed, in the present study we used the same methodology to study the organization of temporal performance in ten different tasks that involved time perception, tapping, or circle drawing, with the purpose of gaining more information about mechanisms governing implicit and explicit timing in a variety of behavioral contexts.

## Results

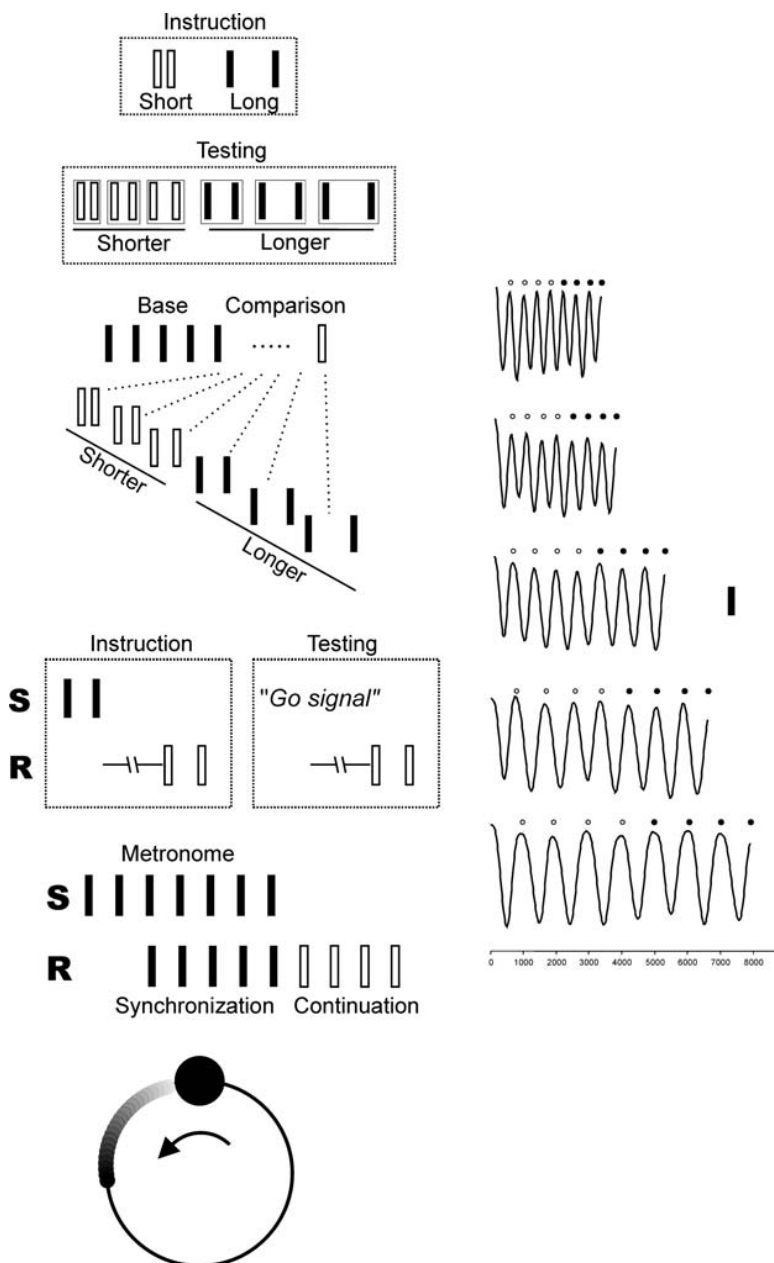
### General

The variability of temporal performance of twenty subjects was measured in ten different timing tasks that cover different aspects

of behavior. First, these tasks can be grouped in explicit (categorization, discrimination, single interval tapping, and multiple interval tapping) and implicit (circle drawing) timing tasks. In addition, we included three motor (single and multiple interval tapping, and circle drawing), and two perceptual (categorization, discrimination) paradigms that, in fact, can also be subdivided into single (categorization, single interval tapping) or multiple interval (discrimination, multiple interval tapping, and circle drawing) tasks. The tasks included time intervals that were defined by auditory (A) or visual (V) markers (Fig 1). It is very important to emphasize that all the tasks involved temporal processing of the same time intervals (range of 350 to 1000 ms),

and that each subject performed all tasks. Therefore, this methodological strategy allowed for a thorough evaluation of temporal and non-temporal components of the subjects' behavior, with a high statistical sensitivity within and between subjects.

An analysis of variance (ANOVA) was performed, using the performance variability as dependent variable and the implicit/explicit, the number of timed intervals, the perception/production, and modality parameters as factors. The results showed, significant main effects for all the factors as follows: implicit/explicit ( $F_{(1,995)} = 28.79, p < 0.0001$ ), the number of timed intervals ( $F_{(1,995)} = 52.131, p < 0.0001$ ), the perception/production ( $F_{(1,995)} = 169.64, p < 0.0001$ ), and modality ( $F_{(1,995)} = 26.2, p < 0.0001$ ). Thus, as depicted in Table 1,



**Figure 1. Timing tasks.** A. Categorization B. Discrimination C. Single Interval Production D. Multiple Interval Production E. Circle Drawing F. Representative kinematic trajectories for the y-axis in the circle drawing task. The onset of each cycle is marked by the small circles on the top. Open and closed circles correspond to the synchronization and continuation phases, respectively. doi:10.1371/journal.pone.0003169.g001

**Table 1.** Mean and SEM of the performance variability (SD) averaged across subjects and intervals for each task.

Task	Mean	SEM	Reliability
Categorization A	59.84	3.87	
Categorization V	78.47	5.37	
Discrimination A	41.70	2.91	
Discrimination V	70.16	4.66	
Single Interval Tap A	42.02	2.13	0.95
Single Interval Tap V	44.75	2.21	0.96
Multiple Int. Tap A	25.67	0.93	0.98
Multiple Int. Tap V	25.10	1.00	0.97
Circle Drawing A	41.79	1.62	0.97
Circle Drawing V	42.06	1.60	0.97

Reliability coefficients are also shown for the production tasks. A=auditory, V=visual.

doi:10.1371/journal.pone.0003169.t001

**Table 2.** Mean and SEM of the constant error averaged across subjects and intervals for each task.

Task	Mean	SEM
Categorization A	-7.36	4.32
Categorization V	9.05	4.68
Discrimination A	-14.32	3.99
Discrimination V	-11.82	5.06
Single Interval Tap A	5.29	3.43
Single Interval Tap V	-2.09	3.91
Multiple Int. Tap A	3.03	2.08
Multiple Int. Tap V	-13.17	3.15
Circle Drawing A	-11.21	3.84
Circle Drawing V	-4.80	3.70

doi:10.1371/journal.pone.0003169.t002

the performance variability for the explicit timing conditions was larger in perceptual than in motor-timing tasks, was also larger using visual rather than auditory stimuli, and decreased as a function of the number of intervals. In addition, the temporal accuracy in the circle drawing tasks showed intermediate values between the single and multiple interval tapping tasks. Furthermore, the reliability coefficients

for the three production tasks were close to one (Table 1), indicating that the multidimensional analyses below are meaningful with the current data sets.

It is important to mention that the performance differences between the explicit timing tasks have been reported in detail elsewhere [5]. Here we report the relative relationships in the performance variability between the ten paradigms using multidimensional analyses. Nevertheless, in order to dissociate the performance timing bias from the task multidimensional interrelations, we performed an ANOVA where the constant error ([produced or estimated interval] - target interval) was the dependent variable and the implicit/explicit, the number of timed intervals, the perception/production, and the modality were used as factors. The results showed significant main effects only for the number of timed intervals (single vs multiple) ( $F_{(1,995)} = 13.7$ ,  $p < 0.0001$ ). The implicit/explicit ( $F_{(1,995)} = 0.093$ ,  $p = 0.761$ ), the perception/production ( $F_{(1,995)} = 2.47$ ,  $p = 0.116$ ), and the modality ( $F_{(1,995)} = 0.02$ ,  $p = 0.888$ ) did not show significant effects. These properties are evident in Table 2 that shows the constant error mean and SEM for the ten tasks. Additionally, Table 3 shows that the estimated or produced intervals were close to the target intervals in all tasks. Therefore, it is unlikely that the tasks interrelations showed below with multivariate analyses were due to poor performance in particular intervals or tasks.

#### Dissimilarity matrix

Figure 2 shows the dissimilarity matrix of performance variability between the ten tasks. Each square represents the behavioral distance between pairs of tasks with a simple rule: the darker the square, the smaller the distance. In fact, each square corresponds to the squared Euclidean distance between 100-dimensional vectors (20 subjects  $\times$  5 intervals) associated with the two tasks. It is evident that complex interactions occur between paradigms. However, it is also clear that the circle drawing task, which implies implicit timing, is quite different from the remaining explicit timing tasks. This phenomenon occurred for both sensory modalities (Fig 2).

#### Hierarchical clustering dendrograms

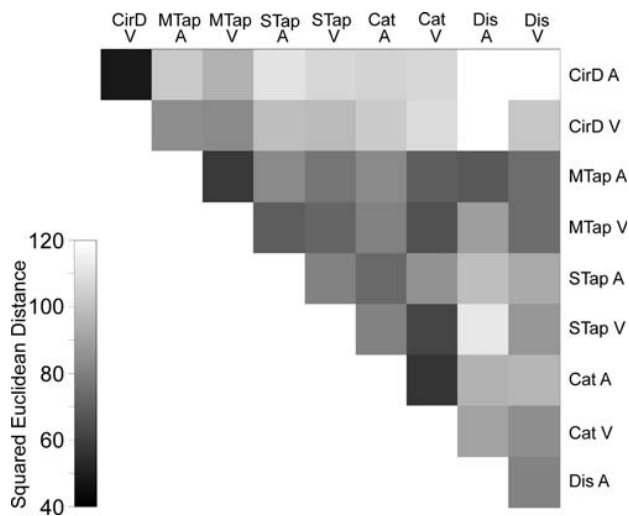
We used hierarchical clustering with the purpose of classify our tasks in accordance with the distances given in the dissimilarity matrix of Figure 2, following an agglomerative algorithm that starts with each task as a separate cluster or branch. The algorithm, then, merges the closer tasks into successively larger clusters, until only one cluster is left. The resulting clustering pattern is depicted in the dendrogram of Figure 3A, which shows three important features of the behavioral relations between the ten tasks: (1) the circle drawing task, associated with implicit timing, is isolated from all the explicit timing tasks (light gray),

**Table 3.** Mean ( $\pm$ SEM) of the estimated (PSE, perceptual tasks) or produced (motor tasks) intervals across subjects for each task and interval.

Interval	Cat A	Cat V	Dis A	Dis V	STap A	STap V	MTap A	MTap V	CirD A	CirD V
350	353.3 $\pm$ 4.3	360.9 $\pm$ 6.3	351.4 $\pm$ 4.9	361.3 $\pm$ 5.9	353.3 $\pm$ 3.3	356.0 $\pm$ 4.6	351.3 $\pm$ 1.9	341.6 $\pm$ 3.3	354.6 $\pm$ 3.4	366.4 $\pm$ 3.9
450	443.5 $\pm$ 5.6	457.3 $\pm$ 6.1	447.8 $\pm$ 4.7	459.3 $\pm$ 6.5	463.5 $\pm$ 5.3	456.5 $\pm$ 6.8	466.4 $\pm$ 2.2	449.0 $\pm$ 4.7	468.0 $\pm$ 5.1	468.9 $\pm$ 3.7
650	639.8 $\pm$ 6.6	673.9 $\pm$ 11	644.1 $\pm$ 7.6	627.3 $\pm$ 9.0	653.4 $\pm$ 9.4	649.8 $\pm$ 9.6	656.2 $\pm$ 3.4	641.8 $\pm$ 6.9	643.3 $\pm$ 6.9	647.2 $\pm$ 6.1
850	827.7 $\pm$ 11	848.5 $\pm$ 10	826.4 $\pm$ 10	844.5 $\pm$ 12	852.7 $\pm$ 8.8	846.2 $\pm$ 8.9	851.7 $\pm$ 4.9	834.8 $\pm$ 7.3	825.2 $\pm$ 8.1	830.7 $\pm$ 9.8
1000	998.9 $\pm$ 15	1004.6 $\pm$ 15	958.7 $\pm$ 11	948.6 $\pm$ 14	1003.6 $\pm$ 9.9	980.9 $\pm$ 11	989.6 $\pm$ 7	966.9 $\pm$ 9.7	952.8 $\pm$ 9.9	962.8 $\pm$ 8.6

A = auditory, V = visual.

doi:10.1371/journal.pone.0003169.t003



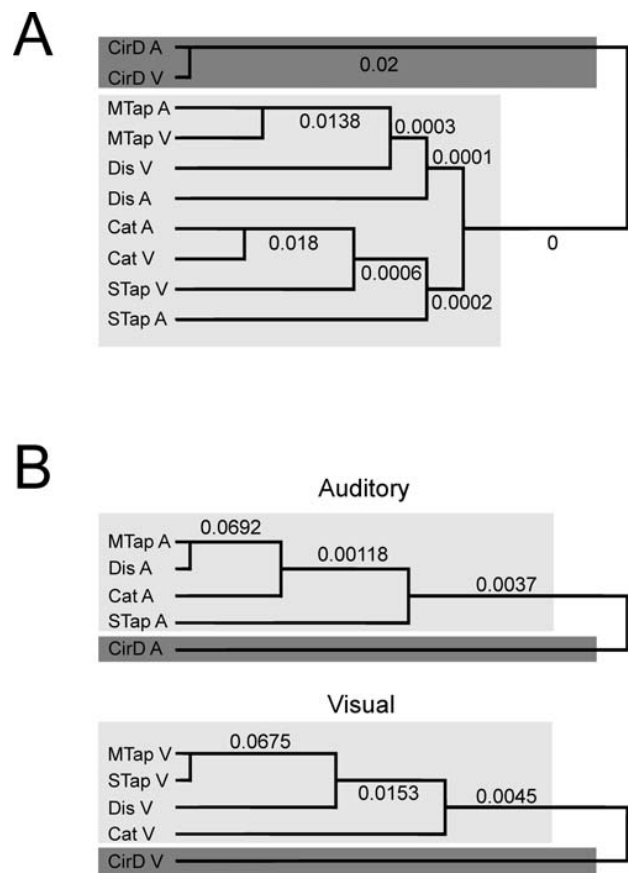
**Figure 2. Dissimilarity matrix showing the squared Euclidean distance in a gray-scale (see inset at lower left) for all possible pair-wise task comparisons.** The behavioral distance between pairs of tasks follows a simple rule: darker the square, smaller the distance. doi:10.1371/journal.pone.0003169.g002

having separate branches (dark gray) for both auditory and visual interval markers; (2) the two single interval and the two explicit multiple interval tasks form a bigger branch; (3) the initial clustering was between the same tasks but different modalities, particularly for the circle drawing, categorization, and multiple interval tapping tasks. A bootstrap technique was used to assess the reliability of the tree topology. In fact, the probability that each tree ramification was a random event is shown on top of the branches in Figure 3A. All the branches show significant effects, with a chance likelihood that was less than  $p = 0.05$ .

The individual dendrograms for the auditory and visual stimuli, shown in Figure 3B, reveal additional properties of the multidimensional relations between tasks. For example, for auditory markers, the multiple interval tasks (multiple interval tapping, discrimination) are close together forming a branch, whereas the categorization task is the next closest to them, followed by the single interval tapping in another branch. In contrast, the dendrogram for the visual markers clearly shows one explicit timing branch for production (single and multiple interval tapping), followed by the perceptual tasks discrimination and then categorization in other branches. These results suggest that the modality used to define the time intervals has an influence on the level of association between tasks, and that the behavioral relations of the perceptual tasks were the most affected by the modality. Nevertheless, the implicit timing task (circle drawing) again formed a solitary branch separate from the explicit timing tasks in both modality trees.

### MDS analysis

The MDS is an analytical method that reduces the dimensionality of a data set, in this case the dissimilarity matrix of Figure 2, to create a two or three dimensional representation of the complex relations between the data. Thus, the goal of the MDS analysis is to detect meaningful underlying dimensions of multidimensional data sets. Our results showed that the MDS analysis was successfully applied to the  $9 \times 9$  dissimilarity matrix of Figure 2; the stress value was 0.146, and the  $R^2$  was 0.902 (see Materials and Methods for goodness to fit criteria). The derived configuration

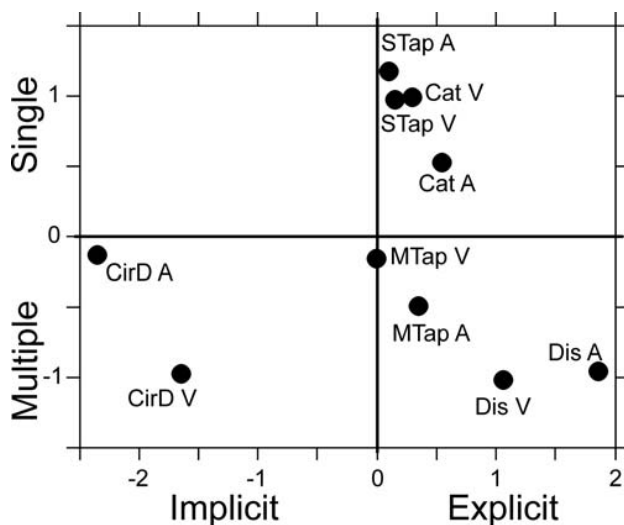


**Figure 3. A. Dendrogram for the temporal variability in the ten tasks.** The cophenetic correlation coefficient was 0.81. B. Dendrograms for the temporal variability in five tasks where the intervals were marked by auditory (top) or visual (bottom) stimuli. The cophenetic correlation coefficients were 0.87 and 0.76 for the auditory and visual dendrograms, respectively. All the dendrograms show an important segregation between explicit timing tasks (light-gray squares) from the implicit timing paradigms (dark-gray squares). The number on the top of each branch is the probability of the branch occurring by chance. doi:10.1371/journal.pone.0003169.g003

plot in 2-D is shown in Fig. 4, where it can be seen that the most important dimension (abscissa) separated the circle drawing from all other timing tasks, whereas the second dimension (ordinate) separated single from multiple interval tasks. Thus, explicit and implicit timing paradigms can be dissociated based on the pair-wise dissimilarities in the temporal performance variability between tasks. In addition, multiple interval tasks, including both implicit and explicit timing behaviors, were distinguished from the categorization and the single interval tapping task. Therefore, engaging a cyclic behavioral loop during multiple interval tasks elicits clear differences in performance from behaviors where only a single interval must be timed.

The bootstrapping technique was also used to generate random dissimilarity matrices from the original data and then carry out MDS analyses. The probability of the original stress solution falling within the distribution of ten thousand random data was less than 0.0087. In addition, the same analysis showed that the implicit-explicit and the single-multiple axes had a probability of being a random event of 0.0172 and 0.0053, respectively.

As a final question, we were interested in finding out whether the implicit-explicit and the single-multiple axes were consistently



**Figure 4. Two-dimensional representation of the temporal performance in the ten tasks, obtained using MDS analysis.** The most important dimension (abscissa) separated the circle drawing from all other timing tasks, whereas the second dimension (ordinate) separated single from multiple interval tasks.  
doi:10.1371/journal.pone.0003169.g004

obtained when a subset of subjects were analyzed using MDS, or whether other superordinate dimensions could be obtained in specific subgroups of subjects. Consequently, we carried out a permutation analysis as follows. The  $9 \times 9$  dissimilarity matrix based on the temporal performance of twelve of the twenty subjects was computed for all the possible permutations (see Materials and Methods). Then the MDS analysis was carried out as above, and the resulting configuration was saved for each permutation. The results showed that the implicit/explicit axis was found in 88.6% of the twelve subject permutations, whereas in 54.4%, 24.3%, and 0.026% of the permutations the number of timed intervals, the perception/production, and the modality superordinate dimensions were found, respectively. Thus, these results indicate that, in the multidimensional interactions between tasks, the implicit/explicit and single/multiple interval parameters are better represented across all the subjects than the perception/production, and specially the modality components. Indeed, the hierarchical clustering results showed that the marker modality had a relatively small impact in the organization of the task grouping, since it conformed the lowest level of branching. In addition, only the dendrogram for the tasks in the visual modality (Fig 3B, bottom) showed the clustering between perception (categorization and discrimination) and production (single and multiple interval tapping) tasks. Thus, these results stress the complementary nature of the two multidimensional analyses. Both were applied to the dissimilarities in performance variability between tasks. However, the MDS identified the most important behavioral parameters defining the relationships between the tasks, whereas the dendrograms showed a more comprehensive picture of the variables that act as grouping elements between tasks.

## Discussion

This paper illustrates how different types of analytical representations, including multidimensional spatial configurations and nondimensional dendrograms, can reveal important properties of the mechanisms underlying the performance variability in different tasks [14]. At the heart of the approach is the assumption

that information contained in the performance variability reflects the proximities or the overlap between distributed neural networks engaged in the prominent behavioral features of each paradigm. Thus, the MDS and cluster analyses are used to reduce the number of dimensions in order to make the configuration of the distributed systems more understandable. In fact, both the hierarchical clustering and MDS analyses validated the distinction between explicit and implicit timing, with a clear separation of the temporal variability of the circle drawing task from the explicit timing tasks (categorization, discrimination, single and multiple interval tapping). Consequently, these results support the notion of different brain processes involved in the execution of behavior over time. On one side there is an explicit representation of the passage of time, and on the other, the temporal properties of the behavior are emergent and depend on mechanisms that may not quantify time in a direct fashion.

The performance dissociation of explicit and implicit timing in repetitive tapping and drawing tasks has been meticulously documented using correlation [7,9,15] and slope [10] analyses. For instance, the temporal consistency during a continuous circle drawing task (very similar to our circle drawing) is not correlated with the timing variability during multiple interval tapping, discrimination, or a task where circle drawing is intermittent [7,9]. It is important to note that the implicit/explicit timing distinction holds independently of the joints employed during drawing, because the subjects in most of the previous studies used the elbow and shoulder [9,15], whereas in the present study the subjects used the wrist as the main drawing joint. Interestingly, cerebellar lesions severely disrupt the execution of explicit timing tasks, such as multiple interval tapping and intermittent circle drawing, but they do not affect the performance in the continuous circle drawing task [16,17]. These results not only support the idea that the cerebellum is part of an internal explicit timing system, but also strengthen the hypothesis that continuous rhythmic movements do not engage a timing-specific mechanism. Nevertheless, a precautionary note is in place. Since in the cerebellar patients' study, the spatial accuracy during circular drawing was not reported, it is possible that normal timing in these patients is due to a speed-accuracy trade off, rather than an implicit timing process that emerges from producing a more continuous movement. Therefore, it is conceivable that the behavioral distinction between circle drawing and the other tasks in the present study may be due to factors other than implicit timing, including the prominent spatial component of the motor behavior in this paradigm.

The present results also showed an important segregation in the performance variability between single and multiple interval timing, particularly in the MDS analysis. This suggests that the activation of a cyclic pattern of behavior not only confers an advantage regarding temporal variability and accuracy in multiple interval tasks as reported before [5,18–20], but also may engage a distinctive neural substrate that can be discriminated from the single interval mechanisms using multivariate analytical approaches. Under this scenario, it is possible that the brain mechanisms underlying cyclic behavior, in implicit and explicit timing contexts, have some commonalities that are not shared with one-interval tasks.

On the other hand, the internal consistency analysis using MDS in subsets of subjects, showed that despite the prominence for the representations of the implicit/explicit and number of timed intervals, the perception/production superordinate dimension was also present in the multidimensional relations of temporal variability among more than 25% of the subgroups of twelve subjects. This suggests that the activation of the motor system during a production task elicits differences in performance from perceptual tasks, where timing decisions are expressed by pushing

a button. Therefore, it seems reasonable to expect that the ordinate axis in the MDS 2D plot of a subgroup of subjects represents important, but non-temporal, aspects of the variability in the execution of our ten tasks [5].

The marker modality did not create superordinate dimensions in the resulting MDS axes. These results are at odds with studies showing that, in both perceptual and production tasks, visual stimuli produce more variable time estimates than auditory ones [5,21–23], and that the temporal precision increases as a function of the number of intervals to be timed [5,18–20]. However, our present MDS results may reflect the fact that the explicit-implicit and number of timed intervals functional distinctions are more important than the task modality. Indeed, the dendrograms obtained, which showed a more comprehensive picture of the grouping between behavioral parameters, demonstrated some relevance of task modality. For example, in the ten tasks dendrogram the three tasks have individual low-level branches containing both marker modalities, with the exception of the single interval tapping and discrimination tasks that showed two different but close branches for visual and auditory stimuli. In addition, at the level of the individual modality dendrograms we found two important features. The tree associated with auditory markers showed that the multiple interval tasks (discrimination and multiple interval tapping) formed an individual branch, with the categorization closer to them in an individual branch, followed by the single interval tapping in another, more distant one (Fig. 3B). On the other hand, the dendrogram for the visual markers showed one explicit timing branch for production (single and multiple interval tapping), followed by the perceptual tasks discrimination and then categorization in other branches. Hence, these findings suggest that the modality used to define the time intervals has also some influence on the level of association between tasks, and that the functional relations of the perceptual tasks could be affected by the modality, which is a phenomenon that we already described using slope and correlation analyses [5].

One of the current views regarding the neural underpinnings of temporal information processing is that timing depends on a distributed but dedicated clock-like neural mechanism [24]. Indeed, several fMRI studies have described a distributed timing system that includes the cerebellum, as well as the supplementary motor cortex (SMA), dorsal premotor cortex, posterior parietal cortex, putamen, the ventrolateral thalamus, and the dorsal prefrontal cortex [2,25–27]. All these structures are densely connected [28] forming a network. However, these areas have been also associated with other sensorimotor behaviors [29–31]. Hence, it is conceivable that the dedicated neural clock may be represented in the dynamic way in which these structures interact and process information [27]. Under this scenario, we can hypothesize that the rules of the network processing may change according to the multivariate relations described in the present paper. Needless to say that elaborate neurophysiological experiments, using a multielectrode and a multiarea approach, are necessary to test this idea.

Overall, the present findings indicate that the functional relationships between timing tasks can be described using the multidimensional dissimilarities of their inherent performance variability.

## Materials and Methods

### Participants

Twenty (10M, 10F) subjects, mean (SD) age of 26.5 (2.5) years, (range: 23–32 years) participated in this study. Additional details about the temporal performance of twelve of the participating

subjects in the explicit timing tasks are presented in a preceding paper [5]. They were right-handed, had normal or corrected vision, and were naive about the task and purpose of the experiment. All subjects volunteered and gave written consent for this study before commencement of experiments, which were approved by the National University of Mexico Institution Review Board.

### Apparatus

Subjects were seated comfortably on a chair facing a computer monitor (Dell Optiplex 19") in a quiet experimental room and tapped on a push-button (4 cm diameter, #7717, Crest, Dassel MN, USA) during the production tasks (see below). In addition, during the perceptual tasks subjects were asked to push a key on the computer keyboard to reflect their decisions. Finally, during the circle drawing task the subjects operated a joystick (H000E-NO-C, CTI electronics, Stratford CT, USA) to control a feedback cursor on the computer screen. The subjects could not see their hand during tapping or circle drawing. The stimulus presentation and collection of the behavioral responses were controlled by a custom-made Visual Basic program (Microsoft Visual Basic 6.0, 1998) on a PC computer. Auditory stimuli were presented through noise-canceling headphones (Sony, MDR-NC50), and the sampling rate of the push-button and the joystick was 200 Hz.

### Task 1: Categorization of time intervals (Cat)

**a. Experimental task.** The subjects were trained first to press the n-key on the keyboard after the presentation of an extremely short interval, or to press the m-key after the presentation an extremely long interval. At least 20 trials (short/long) were performed in this training phase. Categorization feedback was provided during the training phase, with the word 'correct' or 'incorrect' on the screen. Once the subject learned to associate the short and long intervals with the response on the 'n' and 'm' key, respectively, intermediate intervals were also presented. Thus, the subject was required to push one of the keys to indicate his/her categorical decision for eight intervals using acquired category boundaries and an implicit middle base interval set during the training period (Fig 1A). The intertrial interval was 1.5 s.

**b. Stimuli.** The stimuli were tones (33 ms, 2000 Hz, 50 dB) or visual stimuli in the form of a green square (4 cm side), presented in the center of a computer screen for 33 ms. The frame-rate of the video board (60 Hz) was accurately calibrated, and the duration of visual presentations was controlled precisely in terms of the number of frames. Eight intervals were used for each of the five different implicit intervals (II [350, 450, 650, 850, and 1000 ms]). For the 350 ms II the intervals were 233, 283, 316, 333, 366, 383, 416, and 466. For 450 ms II the intervals were 299, 366, 416, 433, 466, 483, 533, and 599. For the 650 ms II the intervals were 433, 533, 583, 633, 666, 699, 766, and 866. For 850 ms II the intervals were 566, 666, 783, 816, 883, 916, 1033, and 1133. Finally, for the 1000 ms II the intervals were 699, 816, 933, 966, 1033, 1066, 1183, and 1299. These intervals were carefully chosen to maximize the quality of the threshold boundaries. In all cases, the first four were considered short intervals while the last four were long intervals. Thus, one repetition of the task for each implicit middle base interval included the categorization of the eight intervals. The intervals were presented pseudorandomly for each base interval, and ten repetitions were collected for one implicit middle base interval before moving to the next interval.

**c. SD calculation.** The difference threshold is equivalent to one SD from the implicit standard interval [32,33]. In order to calculate this threshold a psychometric curve was constructed, plotting the probability of long-interval categorization as a

function of the interval. A logistic function was fitted to these data, and the SD was computed as half the difference between the interval at  $0.75p$  and that at  $0.25p$ . Finally, the point of subjective equality (PSE,  $0.5p$ ) was considered the estimated interval (see Table 3). Details about the logistic function fitting are given below.

### Task 2: Discrimination of time intervals (Dis)

**a. Experimental task.** The subjects were trained to discriminate between a standard and a comparison interval, pressing the n-key on the keyboard if the comparison interval was shorter, or the m-key if it was longer than the standard interval. On each trial, participants heard a series of six tones (33 ms, 2000 Hz, 50 dB) or viewed six visual stimuli (green squares, 10 cm side, 33 ms). The first five created the four isochronous standard intervals. The sixth one produced the comparison interval that was either shorter or longer than the standard (Fig 1B). Again, 10 trials (extreme short/long) were performed in the training phase, followed by 8 trials for each of the eight standard/comparison combinations. Feedback was provided, with the word ‘correct’ or ‘incorrect’ on the screen during the training phase. The intertrial interval was 1.5 s.

**b. Stimuli.** The intervals used in the categorization task were also used in this task as comparison for each of the five different standard intervals (350, 450, 650, 850, and 1000 ms). One repetition of the task for each standard interval included the discrimination of the eight intervals, and 8 repetitions were collected. In addition, in 20% of the trials the standard and comparison intervals were chosen at random within the range of 330 ms to 1100 ms. This was done with the purpose of maintaining the subject’s attention to both interval durations across all trials. Finally, the comparison intervals were presented pseudorandomly within each standard interval, and the order between standard intervals was chosen randomly.

**c. SD calculation.** The SD was calculated in the same fashion as in the categorization task.

### Task 3: Production of a single time interval (STap)

**a. Experimental task.** For each interval there was a training and an execution period (Fig 1C). In the training period, a target interval (two stimuli separated by an interval of a particular duration) was presented at the beginning of the trial. Then the subject tapped twice on the push-button to produce the same interval. This was repeated for 5 training trials, after which the subject entered the execution period, where he/she produced another 10, single intervals after a go signal appeared on the screen. Again, feedback was displayed on the screen, indicating the subject’s intertap interval and SD across trials of the same interval. The intertrial interval was 1.5 s.

**b. Stimuli.** The stimuli were tones (33 ms, 2000 Hz, 50 dB) or visual stimuli in the form of a green square (4 cm side) presented in the center of a computer screen for 33 ms. The interval durations were 350, 450, 550, 650, 850, or 1000 ms. Ten trials during the execution period were collected for a particular interval duration before changing to another one. The intervals were chosen pseudorandomly.

### Task 4: Production of multiple time intervals (MTap)

**a. Experimental task.** Subjects produced tapping movements on a push-button device synchronized to a sensory stimulus and then were asked to continue tapping with the same interval without sensory stimulus (Fig 1D). At the beginning of the trial, the stimuli were presented with a constant interval. Subjects were required to push a button each time a stimulus was presented, which resulted in a stimulus-movement synchronization. After five consecutive synchronized movements

the stimulus was eliminated, and the subjects continued tapping with the same interval for four additional intervals. Feedback was displayed on the screen, indicating the human subject’s mean intertap interval and the SD for the continuation phase of the trial. The interval separating the synchronization and the continuation phase was not included in this feedback measure or in the further analyses. The intertrial interval was 1.5 s.

**b. Stimuli.** The same stimuli and interval durations as for the single interval tapping were used. The intervals were chosen pseudorandomly, and ten repetitions were collected for each interval.

### Task 5: Circle Drawing (CirD)

**a. Experimental task.** The subjects operated a joystick, a vertical rod placed in front of the subject at midsagittal level that controlled a feedback cursor, which was displayed in the monitor as a circle of 0.55 cm in diameter. At the beginning of the trial, the subjects had to place the cursor within a white circle of 1 cm diameter (“start window”). Then, the stimuli were presented with a constant interval, and the subjects were required to draw a circle with the cursor, following a circular path of 5 cm diameter, during that interval (Fig 1E). Thus, the subjects attempted to pass the feedback cursor through the start window coincident with the presentation of the synchronous stimuli, while continuously moving around the circumference of the path circle. After the drawing of four synchronized circles the stimuli stopped, and the subjects continued to move as consistently as possible at the rate of the extinguished stimuli for another four loops (Fig 1F). Feedback was displayed on the screen, indicating the human subject’s mean interloop interval and SD for the continuation phase of the trial. Temporal accuracy was stressed over the spatial accuracy of drawing. Subjects performed the drawing mainly with the wrist joint.

**b. Stimuli.** The same stimuli and interval durations as for multiple interval tapping were used. The intervals were chosen pseudorandomly and eight repetitions for each interval were collected.

**c. SD calculation.** We defined the start of a circle drawing as the point of maximum displacement in the y-dimension (Fig 1F; [9]). We used an algorithm written in Matlab (MathWorks, Natick, MA, Version 7.3.0.267) to determine all local maxima in the y dimension during the synchronization and continuation epochs of the circle drawing task. With these values we determined the mean and SD of the intervals produced during the continuation phase. Again, the interval separating the synchronization and the continuation phase was not included in the analyses.

### Timing Task Procedure

The first twelve subjects performed tasks 1 to 4 in random order in four sessions, followed by the circle drawing in a fifth session. The remaining eight subjects performed the five tasks in random order in the five sessions. At least eight repetitions were collected for each condition and task. Before data collection, practice trials were given in the five tasks until the subjects acknowledged that they understood the tasks and were comfortable with their performance.

### Analysis

**Logistic regression.** This regression was used for the psychometric data of tasks 1 and 2, and is given by:

$$y = \frac{(p_1 - p_4)}{1 + \left(\frac{x}{p_3}\right)^{p_2}} + p_4 \quad (1)$$

where  $p_1$  and  $p_4$  correspond to the maximum and minimum values of  $y$ ,  $y$  is the probability of long interval categorization,  $p_2$  is the estimated slope, and  $p_3$  corresponds to the value of  $x$  (time interval) at half of the maximum value of  $y$ . The percentage of variance explained ( $R^2$ ) was greater than 90% in all the fittings.

**Reliability analysis.** We computed reliability values (varying from zero to one) for the produced intervals in the single and multiple interval tapping, and circle drawing tasks, using the correlation coefficient from odd and even trials of the same subject and interval. The SPSS statistical package (version 12, SPSS Inc., Chicago, IL 2003) was used for this purpose.

**Hierarchical cluster analysis.** We performed hierarchical clustering analyses [12] to determine the pattern of grouping of the temporal variability associated with five tasks where the intervals were defined by auditory or visual markers. The SD of temporal performance, for each time interval and task, was standardized and re-expressed as a z-score within each task. Thus, the primary clustering variables consisted of 100-dimensional vectors for each task, containing the z-scores for each subject ( $n = 20$ ) and interval ( $n = 5$ ). The squared Euclidean distance between the 100-dimensional vectors of all possible pairs of tasks formed a  $9 \times 9$  dissimilarity matrix (Fig. 2) that was used for both the hierarchical cluster and MDS analyses. Dendrograms were obtained as a result of the agglomerative algorithm in the clustering analysis. The cophenetic correlation coefficient was computed to establish the goodness of fit of the clustering (Matlab, MathWorks, Natick, MA, Version 7.3.0.267). In fact, cophenetic correlation coefficient is defined as the linear correlation coefficient between the distances obtained from the tree and the original distances (or dissimilarities) used to construct the tree.

In order to determine the significance of each of the tree branches (Fig. 3) a bootstrapping technique was performed as follows. First, for each subject and time interval, the value of the temporal SD was permuted among the 10 tasks. Second, the  $100 \times 10$  matrix was re-expressed as z-scores within each task, and then a hierarchical clustering analysis was performed on the corresponding dissimilarity matrix. The resulting tree configuration was saved. This procedure was repeated 10,000 times, and the number (and percentage) of branches that showed the same original clustering was computed. This analysis was carried out on Matlab (MathWorks, Natick, MA, Version 7.3.0.267) with subroutines for bootstrapping phylogenetic trees (Bioinformatics Toolbox).

**MDS analysis.** The MDS was also performed on the  $9 \times 9$  dissimilarity matrix, with an ordinal scale (i.e. non-metric MDS; [12]) and two final dimensions (ALSCAL procedure). The success of the MDS analysis was evaluated by computing Kruskal's stress formula 1 and the  $R^2$ . The latter is the proportion of variance of

the scaled data (disparities), which is accounted for by their corresponding distances. The SPSS statistical package (version 12, SPSS Inc., Chicago, IL 2003) was used for all the statistical analyses. It is important to note that two assumptions are made with the MDS model: (1) that the appropriate metric for the similarity space between timing tasks is Euclidean and (2) that each set of individual subject data included in the analysis can be modeled by linear stretching of the centroid configuration, as specified by the individual subject weights. If these assumptions hold true, one expects low stress values for the overall MDS solution. In fact, Monte Carlo studies suggest that stress values below 0.2 are indicative of an output configuration with a good fit to the similarity data [34].

An additional set of analyses was carried out with the purpose of determine the representation of different MDS superordinate dimensions or axes throughout subpopulations of the studied subjects, as follows. First, the  $9 \times 9$  dissimilarity matrix for twelve of the twenty subjects was computed for all the possible permutations:

$$T_{per} = \frac{20!}{12!8!}$$

where  $T_{per}$  is the total number of permutations and is equal to 125970. Second, the MDS analysis was performed for each dissimilarity matrix. Finally, the resulting MDS configuration was saved for each permutation, and the following criteria were used to define a particular axis. First, the length of an axis was defined as the distance between the maximum and minimum coordinate values for the ten tasks. Then, a superordinate dimension was defined when the distance between the groups of tasks forming an axis (implicit/explicit, single/multiple, perception/production, or auditory/visual) was larger than 1/5 of the total length of that axis. For example, taking the data of Figure 4, the implicit-explicit superordinate dimension was defined when the distance between each CirD task and the other eight tasks was larger than 0.86 (4.3/5), whether for the x or the y axes.

## Acknowledgments

We are grateful to Richard Ivry and Bruno Averbeck for their fruitful comments on the manuscript. We also thank Dorothy Pless for proofreading the manuscript and Raul Paulin for his technical assistance.

## Author Contributions

Conceived and designed the experiments: HM. Performed the experiments: HM WZ RB LP. Analyzed the data: HM WZ. Contributed reagents/materials/analysis tools: WZ RB LP. Wrote the paper: HM.

## References

- Hazeltine E, Helmuth LL, Ivry RB (1997) Neural Mechanisms of timing. *Trends Cogn Sci* 1: 163–169.
- Harrington DL, Haaland KY (1999) Neural underpinnings of temporal processing: a review of focal lesion, pharmacological, and functional imaging research. *Rev Neurosci* 10: 91–116.
- Merchant H, Georgopoulos AP (2006) Neurophysiology of perceptual and motor aspects of interception. *J Neurophysiol* 95: 1–13.
- Gibbon J, Malapani C, Dale CL, Gallistel C (1997) Toward a neurobiology of temporal cognition: advances and challenges. *Curr Opin Neurobiol* 7: 170–184.
- Merchant H, Zarco W, Prado L (2008) Do we have a common mechanism for measuring time in the hundred of milliseconds range? Evidence from multiple interval timing tasks. *J Neurophysiol* 99: 409–420.
- Merchant H, Luciana M, Hooper C, Majestic S, Tuite P (2008) Interval timing and Parkinson's disease: Heterogeneity in temporal performance. *Exp Brain Res* 184: 233–248.
- Robertson SD, Zelaznik HN, Lantero DA, Bojczyk KG, Spencer RM, Doffin JG, Schneidt T (1999) Correlations for timing consistency among tapping and drawing tasks: Evidence against a single timing process for motor control. *J Exp Psychol Hum Perfor* 25: 1316–1330.
- Grondin S (2001) From Physical Time to the First and Second Moments of Psychological Time. *Psychol Bull* 127: 22–44.
- Zelaznik HN, Spencer RM, Ivry RB (2002) Dissociation of explicit and implicit timing in repetitive tapping and drawing movements. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 28: 575–88.
- Spencer RM, Zelaznik HN (2003) Weber (slope) analyses of timing variability in tapping and drawing tasks. *J Mot Behav* 35: 371–381.
- Shepard RN (1980) Multidimensional scaling, tree-fitting, and clustering. *Science* 210: 390–398.
- Johnson RA, Wichern DW (1998) Applied multivariate statistical analysis. New Jersey: Prentice Hall.
- Merchant H, Battaglia-Mayer A, Georgopoulos AP (2003) Functional Organization of Parietal Neuronal Responses to Optic Flow Stimuli. *J Neurophysiol* 90: 675–682.
- Rammseyer TH, Bandler S (2004) Aspects of temporal information processing: A dimensional analysis. *Psychol Res* 69: 115–123.



15. Zelaznik HN, Spencer RM, Ivry RB, Baria A, Bloom M, Dolansky L, Justice S, Patterson K, Whetter E (2005) Timing variability in circle drawing and tapping: probing the relationship between event and emergent timing. *J Mot Behav* 37: 395–403.
16. Spencer RM, Zelaznik HN, Diedrichsen J, Ivry RB (2003) Disrupted timing of discontinuous but not continuous movements by cerebellar lesions. *Science* 300: 1437–1439.
17. Ivry RB, Spencer RM, Zelaznik HN, Diedrichsen J (2002) The cerebellum and event timing. In Highstein SM, Thach WT, eds. *The Cerebellum: Recent developments in cerebellar research* (Vol. 978, pp. 302–317). New York: New York Academy of Sciences.
18. Schulze HH (1989) The perception of temporal deviations in isochronic patterns. *Percept Psychophys* 45: 291–295.
19. Ivry RB, Hazeltine RE (1995) Perception and production of temporal intervals across a range of durations: evidence of a common timing mechanism. *J Exp Psychol Hum Perfor* 21: 3–18.
20. Grondin S (2001b) Discriminating time intervals presented in sequences marked by visual signals. *Percept Psychophys* 63: 1214–1228.
21. Goldstone S, Boardman WA, Lhamon WT (1959) Intersensory comparison of temporal judgments. *J Exp Psychol* 57: 243–248.
22. Wearden JH, Edwards H, Fakhri M, Percival A (1998) Why “sounds are judged longer than lights”: Application of a model of the internal clock in humans. *Q J Exp Psychol* 51B: 97–120.
23. Repp BH, Penel A (2002) Auditory dominance in temporal processing: New evidence from synchronization with simultaneous visual and auditory sequences. *J Exp Psychol Hum Perfor* 28: 1085–1099.
24. Ivry RB, Schlerf JE (2008) Dedicated and intrinsic models of time perception. *Trends Cogn Sci* 12: 273–280.
25. Rao SM, Mayer AR, Harrington DL (2001) The evolution of brain activation during temporal processing. *Nat Neurosci* 4: 317–323.
26. Buhusi CV, Meck WH (2005) What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nat Rev Neurosci* 6: 755–765.
27. Lewis PA, Miall RC (2003) Distinct systems for automatic and cognitively controlled time measurement: evidence from neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol* 13: 250–255.
28. Middleton FA, Strick PL (2000) Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn* 42: 183–200.
29. Rizzolatti G, Luppino G (2001) The cortical motor system. *Neuron* 31: 889–901.
30. Wise SP, Boussaoud D, Johnson PB, Caminiti R (1997) Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations. *Annu Rev Neurosci* 20: 25–42.
31. Hoshi E, Tanji J (2004) Functional specialization in dorsal and ventral premotor areas. *Prog Brain Res* 143: 507–511.
32. Getty D (1975) Discrimination of short temporal intervals: A comparison of two models. *Perception and Psychophysics* 18: 1–8.
33. Keele S, Nicoletti R, Ivry R, Pokorny R (1985) Do perception and motor production share common timing mechanisms: a correlational analysis. *Acta Psychol* 60: 173–91.
34. Cox T, Cox M (2001) *Multidimensional scaling* (2nd ed.). New York: Chapman & Hall.

### 3.1 CONCLUSIONES PARTICULARES

Este trabajo ilustra como diferentes aproximaciones analíticas, como lo son el escalamiento multidimensional y el agrupamiento jerárquico en dendrogramas, pueden revelar propiedades importantes de los mecanismos subyacentes al desempeño en diferentes tareas temporales en sujetos humanos (Rammseyer and Brandler, 2004). El supuesto fundamental para este tipo de análisis es que la información contenida en la variabilidad del desempeño refleja la métrica interna entre las redes neuronales reclutadas para generar el comportamiento observable en los contextos temporales de cada tarea probada. Otra aportación de nuestros resultados, fue la evaluación simultánea del mismo grupo de sujetos humanos en distintos contextos temporales, que fueron variados sistemáticamente empleando psicofísica. Este diseño permitió llegar a las siguientes conclusiones:

- El agrupamiento jerárquico y el escalamiento multidimensional validaron la distinción entre la temporalización explícita e implícita, mediante una separación clara en la variabilidad de las tareas de trazado continuo de círculos y las tareas que demandan una temporalización explícita. En las tareas implícitas dominan las variables espaciales (trazado de la forma o cinemática del movimiento) que podrían bastar para resolver la tarea.
- Otra segregación importante fue entre las tareas que difieren en el número de repeticiones del intervalo a cuantificar. Las tareas de discriminación de intervalos y la producción rítmica se agruparon en un cuadrante, en relación a la categorización o producción de intervalos aislados. Esto significa que la ciclicidad en el procesamiento temporal tiene un papel dominante para generar una representación más fidedigna del la magnitud a cuantificar.
- Existe una influencia del contexto sensoriomotor que fue detectada por nuestros análisis. Las tareas puramente perceptuales mostraron una mayor proximidad entre ellas en comparación a las tareas motoras. Entonces, es posible que la participación del sistema motor en la temporalización reclute nuevas redes neuronales que le confiera mayor tolerancia al contexto no-temporal y menor variabilidad.
- Por último, la modalidad sensorial (auditivo vs visual) empleada para construir los intervalos de tiempo, fue el factor que tuvo la menor influencia en las relaciones de la métrica de distribución entre las tareas. Esto quizá se deba a que el peso relativo de la modalidad en comparación a el aportado por las tareas explícitas e implícitas enmascare la importancia del canal sensorial usado para cuantificar el tiempo. Esto obtuvo cierta validez en el análisis jerárquico mostrado en los dendrogramas donde la modalidad sensorial tiene cierta influencia sobre la organización de las tareas.
- El análisis de permutación reveló que en el 88.6 % de los casos el principal factor modulador fue la distinción entre tareas explícitas e implícitas, en el 54.4 % fue el número de repeticiones del intervalo a cuantificar (uno vs cuatro en este trabajo), el 24.3 % la segregación entre tareas motoras o puramente perceptuales, y el 0.026 % para la modalidad sensorial. Esto confirma que los datos y resultados son fiables y robustos.

En conjunto estos resultados proveen evidencia novedosa e independiente sobre la influencia de los principales parámetros que gobiernan la cuantificación del tiempo en distintos contextos conductuales. Esta organización puede ser empleada para diseñar nuevos experimentos orientados a responder algún aspecto de la dimensión temporal y evitar co-variables que dificulten su interpretación y comparación con otras investigaciones.



## PSICOFÍSICA DE LA TEMPORALIZACIÓN ENTRE PRIMATES: VARIABILIDAD Y PRECISIÓN

---

*We thus learn that man is descended from a hairy quadruped,  
furnished with a tail and pointed ears, probably arboreal in its habits,  
and an inhabitant of the Old World.*

— Charles Darwin. *The Descent of Man*, (1871)

El control motor requiere del procesamiento de la información temporal para generar los comandos motores con la precisión temporal deseada. Los mecanismos para el control de las respuestas temporalizadas son desconocidos, sin embargo, un paradigma muy empleado para explorar este comportamiento es la sincronización sensoriomotora o la producción de intervalos de tiempo con diferentes efectores (Kolers and Brewster, 1985; Repp, 2005). En el presente trabajo, proponemos considerar otras variables como son la validez inter-especie, inter-modal, el número de repeticiones de los intervalos base y la extensión de la banda de tiempo estudiada. Exploramos la posibilidad de un mecanismo temporalizador común, en el rango que comprende los cientos de milisegundos. Se evaluó el desempeño de veinte participantes humanos y tres monos Rhesus (*macaca mulata*). Se utilizaron 5 duraciones (entre 450 a 1000 ms) definidas por estímulos auditivos o visuales, en dos tareas de temporalización motora contextualmente distintas. La hipótesis, supone que la variabilidad total en la temporalización entre estas tareas puede ser descompuesta en al menos dos componentes, uno que representa al mecanismo interno que procesa la información temporal, y un componente independiente del primero relacionado con la implementación motora o la detección del estímulo. Si el supuesto es válido, el componente asociado al mecanismo cognitivo de cuantificación del tiempo, tendrá valores similares entre los paradigmas conductuales, modalidad y las especies probadas. Los datos mostraron que para ambas especies de primates, la variabilidad incrementa en función de la magnitud del intervalo producido en las dos tareas temporales, esta es la primera vez que se describe la propiedad escalar en un primate no-humano. El desempeño en la temporalización fue muy similar entre humanos y los macacos para la tarea de producción de intervalos aislados y para la fase de sincronización de la producción rítmica periódica. Sin embargo, los sujetos humanos mostraron ser más precisos y menos variables que los macacos durante la temporalización interna de los movimientos en la producción rítmica periódica, etapa donde no existe una guía sensorial externa y que probablemente demande un procesamiento cognitivo mas complejo (memoria a corto plazo, imitación por imagería motora, etc.). El desempeño temporalizado fue más variable en la modalidad visual que la auditiva, aunque las diferencias de modalidad sensorial solamente fueron significativas en los humanos. El análisis de los datos inter-especie mostró que los humanos son mejores temporalizadores que los monos, debido quizá, a la riqueza y constante sobreexposición a estructuras temporales contenidas en su repertorio de conducta. Estos hallazgos validan a los monos Rhesus como un modelo apropiado para el estudio de las bases neuronales de la producción temporalizada de movimientos, pero también sugieren que los humanos hemos desarrollado una precisión exquisita y flexibilidad en la temporalización de nuestras acciones conductuales, como en el lenguaje o la música.

## Subsecond Timing in Primates: Comparison of Interval Production Between Human Subjects and Rhesus Monkeys

Wilbert Zarco, Hugo Merchant, Luis Prado, and Juan Carlos Mendez

Departamento de Neurobiología Conductual y Cognitiva, Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Juriquilla, Querétaro, Mexico

Submitted 21 January 2009; accepted in final form 2 November 2009

**Zarco W, Merchant H, Prado L, Mendez JC.** Subsecond timing in primates: comparison of interval production between human subjects and rhesus monkeys. *J Neurophysiol* 102: 3191–3202, 2009. First published October 7, 2009; doi:10.1152/jn.00066.2009. This study describes the psychometric similarities and differences in motor timing performance between 20 human subjects and three rhesus monkeys during two timing production tasks. These tasks involved tapping on a push-button to produce the same set of intervals (range of 450 to 1,000 ms), but they differed in the number of intervals produced (single vs. multiple) and the modality of the stimuli (auditory vs. visual) used to define the time intervals. The data showed that for both primate species, variability increased as a function of the length of the produced target interval across tasks, a result in accordance with the scalar property. Interestingly, the temporal performance of rhesus monkeys was equivalent to that of human subjects during both the production of single intervals and the tapping synchronization to a metronome. Overall, however, human subjects were more accurate than monkeys and showed less timing variability. This was especially true during the self-pacing phase of the multiple interval production task, a behavior that may be related to complex temporal cognition, such as speech and music execution. In addition, the well-known human bias toward auditory as opposed to visual cues for the accurate execution of time intervals was not evident in rhesus monkeys. These findings validate the rhesus monkey as an appropriate model for the study of the neural basis of time production, but also suggest that the exquisite temporal abilities of humans, which peak in speech and music performance, are not all shared with macaques.

### INTRODUCTION

An essential component of primate cognitive function is the ability to extract and represent temporal information from the environment. The quantification of the passage of time, in turn, is crucial to coordinate motor behavior. Processing of temporal information is a key element during speech production and comprehension (Shannon et al. 1995), music performance (Janata and Grafton 2003; Mauk and Buonomano 2004; Shannon et al. 1995), and complex motor actions (Mauk and Buonomano 2004), such as target interception and collision avoidance (Merchant and Georgopoulos 2006; Merchant et al. 2009). For example, the ability to capture and interpret the beats in a rhythmic pattern allows people to move and dance in time to music; in fact there is evidence showing that how we move may influence our perception of musical rhythm (Phillips-Silver and Trainor 2005). As in music, there is a spectral and temporal structure in speech necessary for successful word

articulation and recognition (Diehl et al. 2004). The importance of timing in speech is apparent in patients with cochlear implants that show nearly perfect speech recognition with a reduced amount of spectral information (Shannon et al. 1995). Thus auditory stimuli are efficiently processed and are associated with the extremely complex timing abilities in humans (Grondin 2001; Merchant et al. 2008c; Wearden et al. 1998). In general, all these behaviors unfold on the millisecond time-scale, a range that seems to depend on a specific neural timing mechanism (Gibbon et al. 1997; Rammsayer 1999). Indeed, functional imaging studies have shown that the basal ganglia, cerebellum, and different cortical structures including the supplementary motor area (SMA), prefrontal, and posterior parietal cortex form a neural circuit engaged in temporal information processing (Bengtsson et al. 2005; Coull et al. 2004; Pouthas et al. 2005; Rao et al. 1997, 2001). Nevertheless, although subsecond time processing has been relatively well studied from the behavioral (Buhusi and Meck 2005; Grondin 2001) and functional imaging perspective (Janata and Grafton 2003), there are few neurophysiological studies of perceptual timing (Lebedev et al. 2008; Leon and Shadlen 2003). To our knowledge, there are no reports on motor timing neurophysiology, which demands an appropriate animal model to study the neural underpinnings of interval timing during voluntary motor performance (Patel et al. 2005).

The brain representations of time and space are considered supramodal, since no specific sensory organs are devoted to provide such complex information. However, when the senses deliver conflicting information, vision dominates spatial processing, whereas audition dominates temporal processing (Bertelson and Aschersleben 2003; Guttman et al. 2005; Repp and Penel 2002). It has been suggested that the human perceptual system abstracts the rhythmic-temporal structure of visual stimuli into an auditory representation that is automatic and obligatory (Brodsky et al. 2003; Guttman et al. 2005). To understand the neural basis of spatial processing, the most frequently studied nonhuman primate is the macaque monkey, due to its remarkable ability to deal with spatial information and its psychophysical similarity with human subjects at the perceptual (Britten et al. 1992; Parker and Newsome 1998; Romo et al. 2000), cognitive (Fortes et al. 2004; Janssen et al. 2000; Merchant et al. 2003, 2004b), and motor levels (Buneo et al. 2002; Georgopoulos et al. 1993; Velliste et al. 2008). A number of combined neurophysiological and psychophysical experiments in macaques have been designed to uncover, with notable success, the functional organization of the neural circuits that mediate spatial processing (Georgopoulos et al. 1986, 1989; Hubel and Wiesel 1968; Mountcastle et al. 1975;

Address for reprint requests and other correspondence: H. Merchant, Departamento de Neurobiología Conductual y Cognitiva, Instituto de Neurobiología, UNAM, Campus Juriquilla, Blvd Juriquilla 3001, Querétaro, 76230, Mexico (E-mail: merch006@umn.edu).

Rolls 1999). This neurophysiological information has been fundamental for understanding the human brain mechanisms of spatial behavior (Kourtzi et al. 2003; Vanduffel et al. 2002) because of the interspecies similarities in the visual system (Newsome and Stein-Aviles 1999; Nichols and Newsome 1999). Therefore the same experimental procedures could be valid to study the neural basis of time processing. Open questions, though, are 1) whether the macaque timing production shows the same properties of human psychophysical execution and 2) whether this type of primate constitutes a good animal model to study the neural basis of interval production.

The current study provides a detailed psychometric description of the similarities and differences in motor timing performance between human subjects and rhesus monkeys during two timing production tasks. Results indicate that the rhesus monkey is a suitable model for the study of the neural basis of time production, but they also suggest that not all of the exquisite temporal abilities of humans are shared with macaques.

## METHODS

### Subjects

Twenty human subjects (10 males, 10 females), mean (SD) age of 26.5 (2.5) years (range: 23–32 yr) were tested in this study. They were right-handed, had normal or corrected vision, and were naive about the task and purpose of the experiment. All subjects reported no systematic musical training for >1 yr. Each subject volunteered and gave informed consent for this study, which complied with the Declaration of Helsinki and was approved by the National University of Mexico Institutional Review Board.

Three naive male monkeys (*Macaca mulatta*, 5–7 kg, referred to as M1, M2, and M3) were used. The ages of the monkeys were 7, 6, and 5 yr, respectively. M2 and M3 were right-handed and M1 was left-handed. All experimental procedures with the animals were approved by the National University of Mexico Institutional Animal Care and Use Committee and conformed to the principles outlined in the *Guide for Care and Use of Laboratory Animals* (National Institutes of Health, publication number 85–23, revised 1985).

### Apparatus

Human subjects were seated comfortably on a chair facing a computer screen (refresh rate: 60 Hz; Dell Optiplex 19-in.) in a quiet experimental room and tapped on a push-button (4-cm diameter, #7717, sampled at 200 Hz; Crest, Dassel, MN) during the production tasks. The button made an approximately 50-dB sound every time it was pushed (HER-400; Decibelimeter, Electrónica Steren, Mexico City, Mexico). The subjects could not see their own hand during tapping. Monkeys were seated in a primate chair in a sound-attenuated room facing a computer screen. The animals tapped on the same type of push-button with one hand, whereas their opposite arm was comfortably restrained during the task. The monkeys started each trial in the tasks by putting their working hand on a horizontal key (with infrared sensors) that was placed next to the push-button. Human subjects started each trial by placing their hand next to the push-button on a custom-made platform that prevented each from seeing its own hand during tapping. The stimulus presentation and the collection of behavioral responses were computer-controlled by a custom-made Visual Basic program (Microsoft Visual Basic 6.0, 1998). Auditory stimuli were presented through noise-canceling headphones (MDR-NC50, Sony) or two equidistant front speakers for humans and

monkeys, respectively. The monitor was at a distance of 57 cm from the eyes in both species.

### Task 1: multiple-interval task (MIT)

**EXPERIMENTAL TASK.** At the beginning of the trial, stimuli were presented with a constant interonset interval. Subjects were required to push a button each time a stimulus was presented, which resulted in a stimulus-movement cycle. The subjects started to press the button when they were ready to start the synchronization phase. After four consecutive synchronized movements the stimuli were eliminated and the subjects continued tapping with the same interval for three additional intervals. Monkeys received a reward if each of the intervals produced had an error <35% of the target interval. In addition, the monkey could receive a double reward if the intertap interval was <20% of the target interval. It is important to mention that the amount of monkey reward (fruit juice) was adjusted to be proportional to the trial duration (interval duration  $\times$  6 produced intervals), to decrease the bias for the production of short-duration intervals. For human subjects feedback was displayed on the screen as the mean intertap interval and SD for the continuation phase. Throughout the experiment, trials were separated by a variable intertrial interval (1.2 to 4 s).

**STIMULI.** For both human subjects and monkeys the auditory stimuli were pure tones (33 ms, 2,000 Hz, 65 dB). Visual stimuli were 4-cm side squares presented in the center of a computer screen for 33 ms, with green color for human subjects and red for monkeys. The frame rate of the video board (60 Hz) was accurately calibrated and both the visual and auditory stimuli, although brief, were clearly detectable. The target intervals were 450, 550, 650, 850, and 1,000 ms and were chosen pseudorandomly within a repetition. Ten repetitions were collected for each interval for a total of 300 produced intervals (5 durations  $\times$  6 intervals [3 synchronization + 3 continuation]  $\times$  10 repetitions).

### Task 2: single-interval task (SIT)

**EXPERIMENTAL TASK.** For each interval, there was a training and an execution period. In the training period, a target interval (two stimuli whose onsets were separated by a particular duration) was presented at the beginning of the trial. Then the subject tapped twice on the push-button to produce the same interval. This was repeated for five training trials, after which the subject entered the execution period, where he/she produced another 10 single intervals, each in response to a go signal that appeared on the screen. In the case of monkeys, each duration interval was associated with a particular stimulus feature (e.g., 450 ms with a blue square) so that during the execution period the go signal was a stimulus that had been linked to the production of a specific interval during the training period. Monkeys were rewarded following the same rules described in Task 1. Again, feedback was displayed on the screen for human subjects, indicating the mean intertap interval and SD across trials of the same target interval during the execution period. Throughout the experiment, trials were separated by a variable 1.2- to 4-s intertrial interval.

**STIMULI.** In this task we tested only four target intervals: 450, 650, 850, and 1,000 ms. The same auditory and visual stimuli as in the MIT were used in human subjects. For monkeys, the stimulus properties were associated with a particular target interval duration as follows: 4,400-Hz tone or blue square with 450-ms, 3,000 Hz tone or green square with 650-ms, 1,000-Hz tone or cyan square with 850-ms, and 650-Hz tone or yellow square with 1,000 ms. A block of five trials in the training period followed by ten trials during the execution period were collected for a particular interval duration before changing to another one. The target intervals were chosen pseudorandomly between blocks. Therefore a total of 60 trials (40 for the execution period) were collected.



### Procedure

Human subjects performed both tasks for each marker modality in random order in two sessions, each session of 1 h/day. Ten repetitions per session were collected for each marker modality and task. Before data collection, practice trials were given in the tasks until the subjects acknowledged that they understood the tasks and were comfortable with their performance.

Monkeys were trained following classical conditioning techniques; they received its normal food rations but were water deprived, except for the juice drops obtained during the training and testing sessions. The animals worked 6 days/wk, 4 h/day on average; they performed around 1,000 trials/day, with a total liquid intake of 120–220 ml. Weight was strictly controlled by giving supplementary fluids to the monkeys when they lost >20% of their initial weight. The monkeys were initially trained in the MIT using the following four steps. First, the monkey learned to place his dominant hand on the horizontal key. Second, after hand-on-key detection, stimuli were presented and the monkey had to push the button twice to produce a single interval with a duration similar to that of the interonset stimulus interval (ISI). Two of the monkeys (M1 and M3) performed wrist up-down tapping movements, as humans subjects did, whereas monkey M2 performed the tapping with a forward-backward wrist movement. Third, the monkey was trained to produce several (five to seven) taps in response to each stimulus. Finally, after producing four or more synchronized taps, the monkeys learned to produce intervals in the continuation phase of the task. The animal started by producing one continuation interval and gradually increased the number of taps until he was able to produce three intervals in this phase of the task. This was an extremely difficult task to learn and execute for the monkeys. Monkey M1 was initially trained in the MIT using auditory markers to define the interval durations. However, we found that the monkeys showed a clear preference for visual stimuli. Thus monkeys M2 and M3 were first trained in the visual condition and then the auditory markers were introduced. This strategy considerably reduced the training period (see following text).

Once the monkeys learned the MIT, they were trained in SIT. In this case, after the key activation the animals produced an interval after two stimuli were presented. Thus the monkey was required to associate a particular interval duration with a specific frequency (auditory condition) or color (visual condition). Once this association was achieved, the monkey could perform the task not only in the instruction but also in the execution phase, by producing one interval after a stimulus. This task was simpler for the monkeys to learn and execute, although during training the visual marker preference persisted.

### Analysis of behavioral data

**GENERAL.** Standard statistical techniques were used for data analysis including repeated-measures ANOVA and linear regression. In most of the repeated-measures ANOVAs the between-subjects variable was species and the within-subjects variables included marker modality, task phase, and interval duration. The reported probability levels in the repeated-measures ANOVAs correspond to the Greenhouse-Geisser test, which corrects for possible deviations in sphericity (Mauchly test). The level of statistical significance to reject the null hypothesis was  $\alpha = 0.05$ . Subroutines written in MATLAB (version 7.3.0.267; The MathWorks, Natick, MA) and the SPSS statistical package (version 12, SPSS, Chicago, IL) were used for the statistical analyses.

**VARIABILITY AND ERROR CALCULATION.** Two parameters were evaluated as a measure of subject performance: the variance and the constant error. The mean and SD of all intertap intervals for each subject were used to compute the constant error and the variance, respectively. This implies that for the MIT, the variance corresponded

to a general measure of within- and between-trial variability without averaging across trials in the synchronization and continuation phases. In accordance, in the SIT the variance corresponded to the between-trial variability, since only one interval per trial was produced. Finally, the constant error was defined as the difference between the mean minus the target interval.

**SLOPE ANALYSIS.** We used the model reported by Getty (1975) and Ivry and Hazeltine (1995) to analyze the scalar property, a form of Weber's law that defines a linear increase in temporal variability (SD) as a function of mean subjective time (Getty 1975; Gibbon et al. 1997). A linear regression between the timing variance ( $\sigma^2$ ) and the mean subjective duration squared ( $D^2$ ) was performed as follows

$$\sigma_{Total}^2 = k^2 D^2 + c \quad (1)$$

where  $k$  is the slope that approximates the Weber fraction and the intercept  $c$  is a constant representing the time-independent component of the variability. This model uses variance against squared durations as a generalized Weber equation because it is only with the variance that different sources of variability can be decomposed (Getty 1975). For this reason, this model has proved useful to dissociate the temporal component from the fraction of variance that remains similar across interval durations (e.g., sensory detection and motor implementation) and accurately predicts both the initial drop in Weber fraction for very short (<200-ms) durations and the observed constancy of the Weber fraction for durations  $\leq 2$  s (Getty 1975). In addition, Eq. 1 was a better model than the linear regression of SD against interval duration in a variety of perception and tapping tasks for the range of durations in the hundreds of milliseconds (Church et al. 1976; Ivry and Hazeltine 1995).

### RESULTS

The monkeys' performance was analyzed once the animals reached an asymptotic level in their learning curve across tasks. We assumed that the monkeys' performance was stable when their daily performance was >70% of correct trials for >1 wk. The appropriate learning criterion was reached on the MIT after 25 mo in monkey M1, 12 mo in monkey M2, and 11 mo in monkey M3, which emphasizes how difficult this task was for the monkeys, particularly in the auditory condition. In contrast, all animals learned the SIT in both marker conditions in <4 mo. Once the monkeys learned the tasks, their performance was quite consistent across days, as shown in Fig. 1 for monkey M2 during the multiple interval task. Figure 1 also shows how well this monkey differentiated between target intervals across conditions.

The following results are divided into three sections. First, we address the variability and accuracy of both species during MIT. Second, we characterize the temporal performance of human subjects and monkeys in the SIT, and finally we compare the performance between the two experimental paradigms.

#### Multiple interval task (MIT)

The multiple-interval tapping task has been a useful paradigm in experimental psychology to understand different aspects of temporal performance (Ivry and Hazeltine 1995; Merchant et al. 2008a,b,c; Wing and Kristofferson 1973). This task has at least four main components: a sensorimotor process during synchronization, an internal timing component during both synchronization and continuation, a cyclic element for the multiple-interval production, and a working-memory compo-



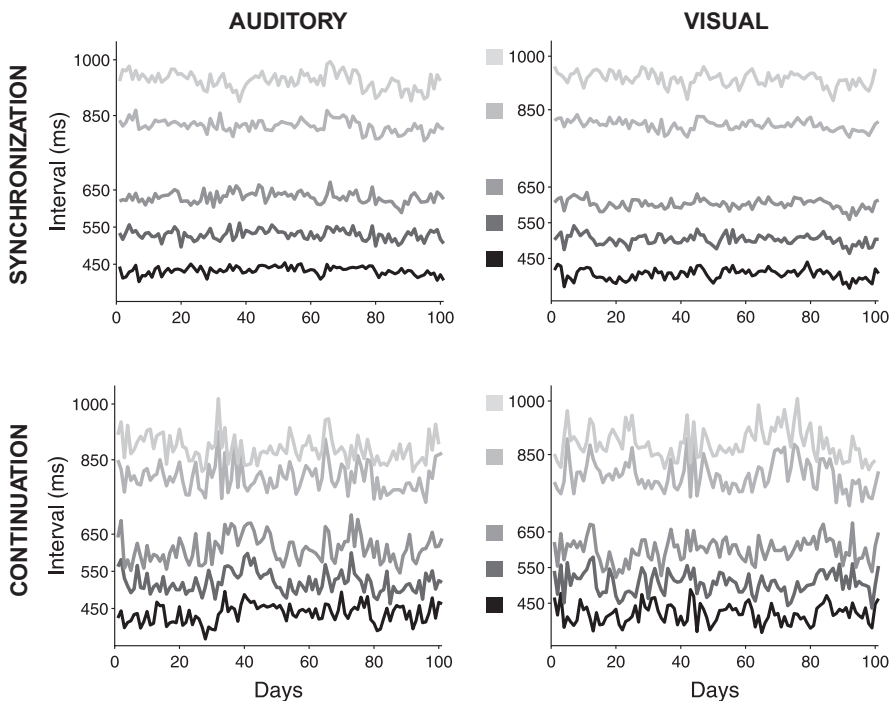


FIG. 1. Mean of the intertap intervals (ITIs) as a function of days in the multiple-interval task (MIT) for monkey M2. The series of mean ITIs are shown in grayscale (cf. middle) for the 5 target intervals, across the synchronization (top) and continuation (bottom) phases, and the auditory (left) and visual (right) marker modalities.

ment used during the continuation. Thus in the following sections we intend to compare the performance of human subjects and monkeys in this task, making an effort to dissociate the temporal and nontemporal processes of the MIT across these comparisons.

**MEAN ASYNCHRONIES.** As an initial step, we compared the mean asynchronies for humans and monkeys in the MIT. The asynchronies are defined as the time difference between the stimulus onset and the tap onset. In accordance with the literature (see Repp 2005 for a review), Fig. 2 shows that human subjects were able to synchronize their behavior to the actual metronome in the synchronization phase with negative mean asynchronies, particularly in the visual modality. In contrast, the asynchronies in monkeys were positive and around 300 ms across intervals. A

repeated-measures ANOVA was carried out in which species (monkeys and humans) was the between-subjects variable, the interval duration and marker modality (auditory and visual) were defined as within-subjects variables, and mean asynchronies constituted the dependent variable. The results showed significant main effects only for species [ $F_{(1,21)} = 464.2, P < 0.0001$ ]. These findings indicate that monkeys were not able to synchronize their tapping behavior to the sensory metronome as human subjects do.

We also compared in the monkeys the mean asynchronies of the MIT with the reaction times of a sequential reaction time task (SRT), in which the animals performed five tapping movements in response to five stimuli with random (600–1,400 ms) interonset intervals to receive a reward in each trial

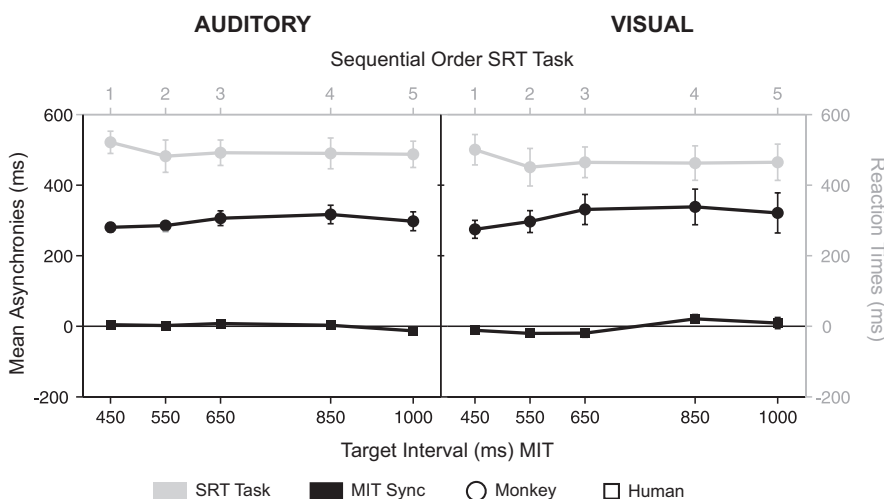


FIG. 2. Mean asynchronies (mean  $\pm$  SE) for the synchronization (black) phase of the MIT for human subjects (squares) and monkeys (circles), and reaction times (light gray) in the 5 consecutive movements of the SRT for monkeys. The auditory and visual interval marker conditions are depicted in the left and right panels, respectively.

(Fig. 2). A repeated-measures ANOVA, using the asynchronies (MIT) or the reaction times (SRT) as dependent variable and task and modality as within-subjects variables, revealed significant main effects for task [ $F_{(1,2)} = 143.02, P = 0.007$ ], but not for modality [ $F_{(1,2)} = 0.188, P = 0.707$ ] or the task conditions  $\times$  modality [ $F_{(1,2)} = 10.9, P = 0.081$ ] interaction. Therefore these findings suggest that although the monkeys were not able to synchronize their behavior to external cues, their tapping responses in the MIT were shorter than the reaction times in the SRT and thus showed some level of timing prediction during the synchronization phase.

**VARIABILITY.** The SD was computed from the within- and between-trial individual interresponse intervals (IRIs) for each target interval duration. A repeated-measures ANOVA was performed using marker modality, interval duration, and task phase (synchronization and continuation) as within-subjects variables, species as between-subjects variable, and SD as dependent variable. The results showed significant main effects for species [ $F_{(1,21)} = 68.46, P = 0.007$ ], modality [ $F_{(1,21)} = 13.3, P = 0.002$ ], interval duration [ $F_{(4,84)} = 37.95, P < 0.0001$ ], and phase [ $F_{(1,21)} = 14.62, P = 0.001$ ], as well as significant species  $\times$  modality [ $F_{(1,21)} = 9.84, P = 0.005$ ], species  $\times$  interval duration [ $F_{(4,84)} = 4.84, P = 0.001$ ], and species  $\times$  phase [ $F_{(1,21)} = 18.58, P < 0.0001$ ] interactions. These results indicate that in both phases of the MIT, the overall variability was greater in monkeys than that in humans, it was also larger for visual than for auditory markers, and it increased as a function of the interval duration. In addition, the interaction effects demonstrated that only human subjects showed greater temporal variability in the visual than that in the auditory condition and only monkeys showed increased variability in continuation when compared with synchronization (see Supplemental Table S1).<sup>1</sup>

The next step was to verify whether the variability of successive IRIs was stable across synchronization and continuation phases or whether there were systematic changes in performance at some point in the tapping sequence. In this case the SD was computed across trials for each sequence position. Supplemental Fig. S1 shows the mean SD as a function of the six intervals produced, the first three from synchronization and the last three from continuation. A repeated-measures ANOVA was carried out using SD as dependent variable, production sequence (one to six IRIs) and modality as the within-subjects variables, and species as the between-subjects variable. The ANOVA showed significant main effects on production sequence [ $F_{(5,105)} = 5.12, P < 0.0001$ ] and species [ $F_{(1,21)} = 7.65, P = 0.012$ ]. In addition, the production sequence  $\times$  species [ $F_{(5,105)} = 8.66, P < 0.0001$ ] and the modality  $\times$  species [ $F_{(1,21)} = 11.08, P < 0.003$ ] interactions showed significant effects. Overall, this analysis indicates that the temporal variability was not homogeneous across the six taps, with a systematic decrease after the first tap and an increase for the last tap in both species. Furthermore, there was a significant difference in SD production sequence between species, in which human subjects showed a more stable pattern of temporal performance across the synchronization and continuation, whereas monkeys showed a stepped increase in variability in the continuation phase. It is appropriate to mention here that due to the observed sequence effects on the performance

variability, we eliminated the first interval of the synchronization and the last interval of the continuation phases from the computations of temporal variance for the following slope analysis.

**SLOPE ANALYSIS.** This analysis assumes that the overall variability in a timing task can be decomposed into variability associated with timing mechanisms and variability resulting from duration-independent processes. The slope method uses a linear regression between the variability and the squared interval duration to arrive at a generalized form of Weber's law (Eq. 1). The resulting slope is associated with the time-dependent process, since it captures the scalar property of interval timing. The intercept is related to the time-independent component, which is the fraction of variance that remains similar across interval durations and is associated with sensory detection and processing, decision making, memory load, and/or motor execution (Ivry and Hazeltine 1995).

In Fig. 3 the variance (means  $\pm$  SE) is plotted against the square of the intervals produced, where it can be noticed that the variance increased linearly as a function of the interval produced. Table 1 summarizes the regression results for individual participants. Large differences are evident across conditions in the slope, intercept, and proportion of variance accounted for by the models ( $R^2$ ). To characterize these differences, we performed a set of separate ANOVAs, where the dependent variables were the slope, the intercept, or the  $R^2$ , and where species was used as between-subjects variable and modality and phase as within-subjects variables. In the case of the time-dependent component (slope), the ANOVA revealed significant main effects of species [ $F_{(1,21)} = 25.75, P < 0.0001$ ] and phase [ $F_{(1,21)} = 22.36, P < 0.0001$ ], but not of modality [ $F_{(1,21)} = 2.01, P = 0.17$ ]. In addition, a significant species  $\times$  phase interaction was found [ $F_{(1,21)} = 39.59, P < 0.0001$ ]. This analysis revealed one of the most important findings of the present study—although the slope during synchronization was similar between species, the slope in the continuation phase decreased slightly in human subjects but increased dramatically in monkeys. Indeed, no significant species differences in slope were found during synchronization [ $F_{(1,44)} = 1.16, P = 0.29$ ], the slope in monkeys was significantly larger in continuation than synchronization [ $F_{(1,10)} = 17.82, P = 0.002$ ], and a marginal difference was found in the slope of human subjects between the two phases [ $F_{(1,78)} = 2.83, P = 0.09$ ]. Furthermore, these results show that the modality of the interval marker did not play an important role in modulating the slope. Thus when multiple intervals were internally timed and produced, it seems that the temporal information processing was much more efficient in human subjects than that in monkeys.

The ANOVA on the intercept did not show significant main effects. Only the species  $\times$  phase [ $F_{(1,21)} = 15.38, P = 0.001$ ] interaction reached significance. A note of precaution regarding the slope model is in place here. Although the time-dependent (slope) and time-independent (constant) components are theoretically independent in the regression model, noise generally produces covariation between these two measures. For example, if the slope overestimates the error for the longest duration, this will likely increase slope and decrease intercept.

<sup>1</sup> The online version of this article contains supplemental data.

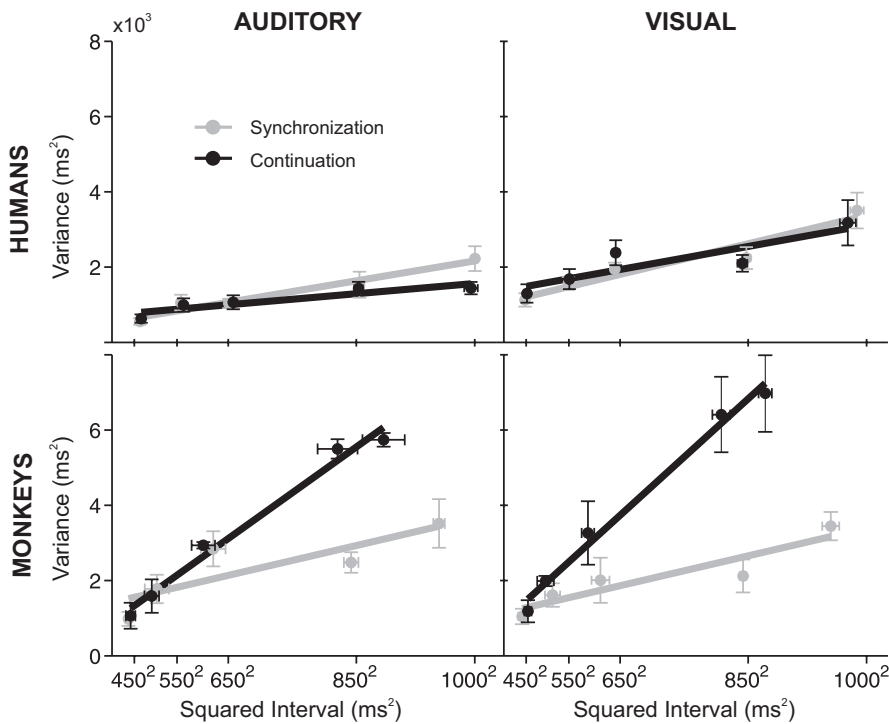


FIG. 3. Variance (mean  $\pm$  SE) plotted as a function of the produced duration squared (mean  $\pm$  SE) in the MIT during synchronization (gray line, open circles) and continuation (black line, close circles), for human subjects (*top*) and monkeys (*bottom*), and the auditory (*left*) and visual (*right*) modalities. The straight lines correspond to the best linear fittings.

Finally, the ANOVA on the goodness of fit showed only a significant species  $\times$  phase [ $F_{(1,21)} = 8.6, P = 0.008$ ] interaction. Monkeys showed greater  $R^2$  values for the continuation, whereas human subjects showed the inverse effect, i.e., greater  $R^2$  values in the synchronization.

**ACCURACY.** The constant error can have positive and negative values, zero reflecting perfect performance. Thus over- and underestimation are associated with positive and negative constant errors, respectively. Figure 4 shows that this variable was negative across all conditions and species. The ANOVA results for constant error showed significant main effects for species [ $F_{(1,21)} = 18.1, P < 0.0001$ ], interval duration [ $F_{(4,84)} = 16.2, P < 0.0001$ ], and phase [ $F_{(1,21)} = 12.6, P = 0.002$ ], and marginal main effects on modality [ $F_{(1,21)} = 3.62, P = 0.07$ ]. In addition, significant effects were found on species  $\times$  phase [ $F_{(1,21)} = 12.8, P = 0.002$ ], interval duration  $\times$  phase [ $F_{(4,84)} = 28.6, P < 0.0001$ ], and interval duration  $\times$  species [ $F_{(4,84)} = 11.1, P < 0.0001$ ] interactions. These results indicate the following: 1) human subjects were more accurate than monkeys across conditions; 2) constant error increased in the

continuation phase, particularly in monkeys; 3) there was a decrease in constant error as a function of interval duration across species and task phases; and 4) both species had the tendency to be more accurate in the auditory condition, producing shorter intervals in the visual condition.

Besides the scalar property of interval timing, psychophysicists have demonstrated that short durations are overestimated and long ones are underestimated (Jones and McAuley 2005; McAuley and Miller 2007). This finding, first noted by Vierordt (1868; see Jones and McAuley 2005; McAuley and Miller 2007), implies that there is an intermediate value with no constant error, also termed the indifference point. Figure 4 shows that the constant error (means  $\pm$  SE) has a clear tendency to decrease as a function of the produced interval in the MIT across conditions. However, only in the auditory condition for human subjects did the constant error show positive values for short durations and negative values for long intervals in the continuation. Monkeys in both modalities and task phases, as well as human subjects in both task phases in the visual condition, underestimated intervals across the range

TABLE 1. Slope analysis statistics for the multiple-interval task

Species	Phase	Modality	$c$	Slope	$R^2$
Human	Synchronization	Auditory	267.2 $\pm$ 111.0	0.0019 $\pm$ 0.00034	0.61 $\pm$ 0.052
Human	Synchronization	Visual	627.3 $\pm$ 195.1	0.0029 $\pm$ 0.00058	0.52 $\pm$ 0.068
Monkey	Synchronization	Auditory	1,002.4 $\pm$ 374.7	0.0035 $\pm$ 0.00099	0.34 $\pm$ 0.006
Monkey	Synchronization	Visual	694.5 $\pm$ 267.1	0.0033 $\pm$ 0.00071	0.46 $\pm$ 0.062
Human	Continuation	Auditory	580.3 $\pm$ 123.4	0.0010 $\pm$ 0.00013	0.50 $\pm$ 0.063
Human	Continuation	Visual	1,065.1 $\pm$ 319.9	0.0021 $\pm$ 0.00072	0.41 $\pm$ 0.074
Monkey	Continuation	Auditory	-189.7 $\pm$ 417.0	0.0082 $\pm$ 0.00086	0.79 $\pm$ 0.012
Monkey	Continuation	Visual	-540.8 $\pm$ 509.1	0.0107 $\pm$ 0.00258	0.81 $\pm$ 0.012

Values are means  $\pm$  SE.  $c$ , intercept;  $k^2$ , slope;  $R^2$ , proportion of variance accounted for by the models.

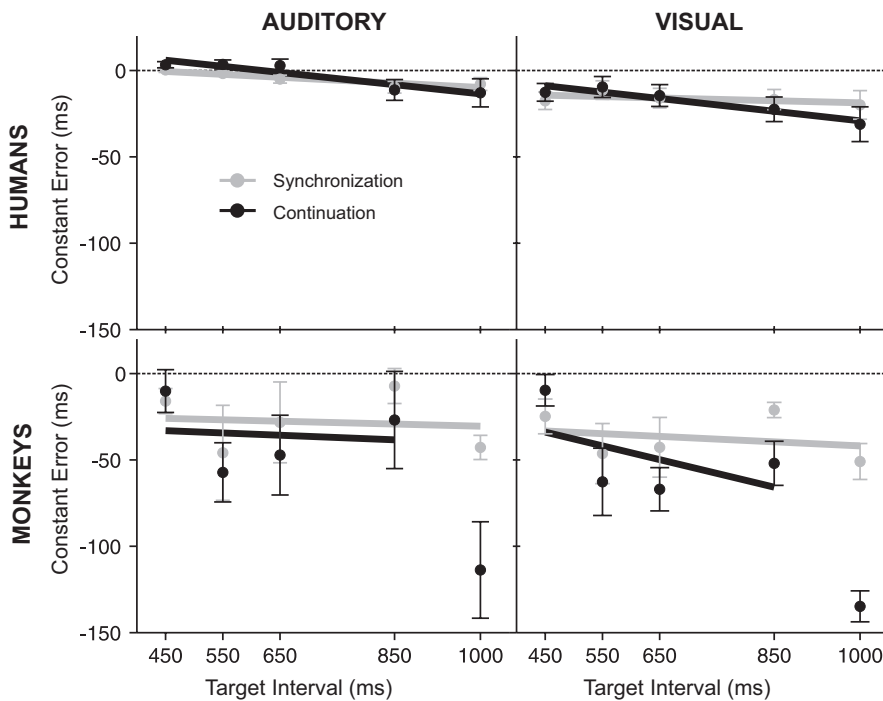


FIG. 4. Constant error (mean  $\pm$  SE) as a function of target intervals for all conditions in the MIT. The horizontal line at zero represents perfect accuracy. The straight lines correspond to the best linear fittings; however, for the continuation phase in monkeys the interval of 1,000 ms was eliminated of the regression analysis. All the other conventions are the same as in Fig. 3.

of durations tested. Thus no indifference point could be determined from these data. In addition, the linear regression models for the constant error as a function of the interval produced, shown in Fig. 4, revealed larger negative slopes for continuation than those for synchronization for both species and marker modalities. It is important to clarify that the interval of 1,000 ms was considered an outlier in the continuation phase of monkeys and was not included in the regression models for the auditory and visual marker conditions (see Fig. 4). Furthermore, the synchronization slopes were similar between the two species, but were larger in the monkeys than those in human subjects during the continuation phase.

These findings suggest that monkeys show a predisposition to produce shorter intervals, particularly for longer durations, since they show clear difficulties in withholding their responses. Nevertheless, it seems that the mechanism for tem-

poral processing shows similar “accuracy fingerprints” in both primates across task phases and modalities.

*Single-interval task (SIT)*

To properly perform the single-interval task, subjects needed to store in memory a representation of interval duration for a relatively long time. This representation, acquired during the instruction period, was used to produce two consecutive taps after a go signal in the execution period. Thus SIT has memory requirements different from those of the MIT; moreover, only one interval is produced, which eliminates the cyclical component of the previous task.

VARIABILITY. Figure 5 shows that the variance also increased linearly as a function of the square of the interval produced in

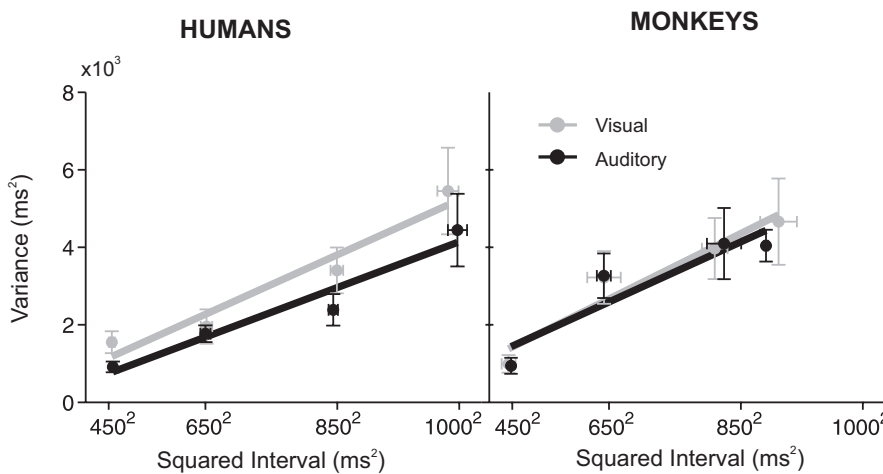


FIG. 5. Variance (mean  $\pm$  SE) as a function of the square of the produced interval for all conditions in the single-interval task (SIT) for human subjects (top) and monkeys (bottom), and the auditory (left) and visual (right) modalities. The straight lines correspond to the best linear fittings.



the SIT. It is clear that the temporal variability was similar between species and modalities, although there was a decrease in SD for the auditory condition in human subjects. The corresponding ANOVA showed significant main effects only for interval duration [ $F_{(3,63)} = 14.4, P < 0.0001$ ].

**SLOPE ANALYSIS.** Table 2 shows the slope, intercept, and  $R^2$  for human subjects and monkeys and for both sensory marker conditions in this task. Again, separate ANOVAs were carried out, using the slope, the intercept, or the  $R^2$  as dependent variables and the species and modality as factors. Remarkably, no significant effects were detected for any of the tested variables. These results indicate that the scalar property was followed in both species during the SIT. Importantly, the analysis showed that the time-dependent component involved in single-interval production was similar between human subjects and monkeys.

**ACCURACY.** Just as in the MIT, the constant error was smaller in human subjects than that in monkeys during the SIT across marker modalities (Fig. 6). The corresponding ANOVA showed significant main effects on species [ $F_{(1,21)} = 5.3, P = 0.032$ ] and interval duration [ $F_{(3,63)} = 10.57, P < 0.0001$ ], as well as on the species  $\times$  interval duration interaction [ $F_{(3,63)} = 7.17, P < 0.0001$ ]. Thus these findings support two of the results of the MIT—that there was a decrease in constant error as a function of the target interval and that human subjects were more accurate than monkeys.

The negative slope in the linear fittings of Fig. 6 was larger in monkeys (auditory  $[-0.049]$  and visual  $[-0.64]$ ) than that in human subjects (auditory  $[-0.019]$  and visual  $[-0.030]$ ). As in the MIT the 1,000-ms interval was excluded in the linear regression in both modality conditions in the SIT for monkeys because it is a clear outlier.

#### Comparing single- and multiple-interval production performance

The existence of a central timing mechanism implies that temporal performance should be similar in different behavioral contexts. Thus the main question was whether the slope analysis would show similar time-dependent components in the MIT and the SIT. An ANOVA was performed with the slope as dependent variable, species as between-subjects variable, and task (continuation in MIT vs. SIT) and modality as within-subjects variables. The results revealed no significant main effects on task or modality and only a marginal main effect on species [ $F_{(1,21)} = 3.57, P = 0.073$ ]. In addition, the task  $\times$  species interaction was significant [ $F_{(1,21)} = 5.64, P = 0.027$ ]. Thus these results underscore the differences in temporal performance between the two primate species. The results in monkeys support the notion of a partially overlapping mecha-

nism for temporal performance in the two production tasks, showing similar slopes in the MIT continuation and SIT. In contrast, human subjects showed a smaller slope in the MIT continuation than that in the SIT, confirming previous reports that the presentation of multiple intervals confers some advantages on timing precision (Hazeltine and Ivry 1995; Merchant et al. 2008a,c; Miller and McAuley 2005).

As a final point, it is interesting to note that the accuracy patterns in the SIT and MIT shared some common properties, the most important of which are 1) the overall underestimation of intervals in both species; 2) the larger negative slope in monkeys than that in humans, with large underestimation of 1,000 ms in monkeys; and 3) the production of shorter intervals in the visual than in the auditory condition.

#### DISCUSSION

This is the first detailed comparison of the psychometric performance between human subjects and rhesus monkeys during interval production. Six main results were obtained in the present study. 1) In both primate species, the variability in time production during the MIT and SIT increased as a function of the mean length of the produced interval, following the scalar property. 2) There was a general underestimation of time that increased as a function of the interval duration in both species. 3) During the production of single intervals or the production of multiple intervals cued by a sensory metronome, the monkeys' timing variability was similar to that of human subjects. 4) Through the continuation phase of the MIT, human subjects showed a decrease, whereas monkeys showed an increase in variability with respect to the synchronization phase. 5) In both tasks, human subjects showed greater accuracy and less temporal variability in the auditory than in the visual marker condition, an effect that was not evident in monkeys. 6) In contrast to human subjects, monkeys did not synchronize their tapping to the sensory metronome during the MIT.

The scalar property, which is a form of Weber's law, is a ubiquitous feature of interval timing. It has been observed in many timing tasks and species (Allan 1998; Church et al. 1994; Fetterman and Killeen 1992; Gibbon et al. 1997; Merchant et al. 2008c; Penney et al. 2008). In addition, the scalar property is not followed by subjects with timing deficiencies, such as those with Parkinson's disease or cerebellar patients (Artieda et al. 1992; Harrington et al. 1998; Merchant et al. 2008a; Pastor et al. 1992; Spencer et al. 2003). Therefore our results on the rhesus monkey indicate that the neural timing machinery possesses functional properties that are phylogenetically conserved. Indeed, due to the behavioral, anatomical, and functional similarities between humans and macaques, the present findings support the rhesus monkey as a good animal model for the study of time production neurophysiology. Nevertheless, as we discuss in the following text, some precautions should be followed when extrapolating the neural underpinnings of temporal processing from macaques to humans.

The slope analysis revealed that the time-dependent component of the total performance variability (the slope) was similar between species during the SIT and during MIT synchronization. These findings suggest, first, that both primate species have a similar internal timing mechanism when the passage of time needs to be quantified for only one interval. Indeed, rhesus monkeys have practically the same abilities as those of humans

TABLE 2. Slope analysis statistics for the single-interval task

Species	Modality	<i>c</i>	Slope	$R^2$
Human	Auditory	$-87.0 \pm 310.0$	$0.0042 \pm 0.0011$	$0.67 \pm 0.069$
Monkey	Auditory	$613.0 \pm 396.0$	$0.0051 \pm 0.0010$	$0.49 \pm 0.110$
Human	Visual	$109.6 \pm 381.8$	$0.0053 \pm 0.0013$	$0.62 \pm 0.065$
Monkey	Visual	$431.1 \pm 406.2$	$0.0057 \pm 0.0011$	$0.60 \pm 0.033$

Values are means  $\pm$  SE. *c*, intercept;  $k^2$ , slope;  $R^2$ , proportion of variance accounted for by the models.

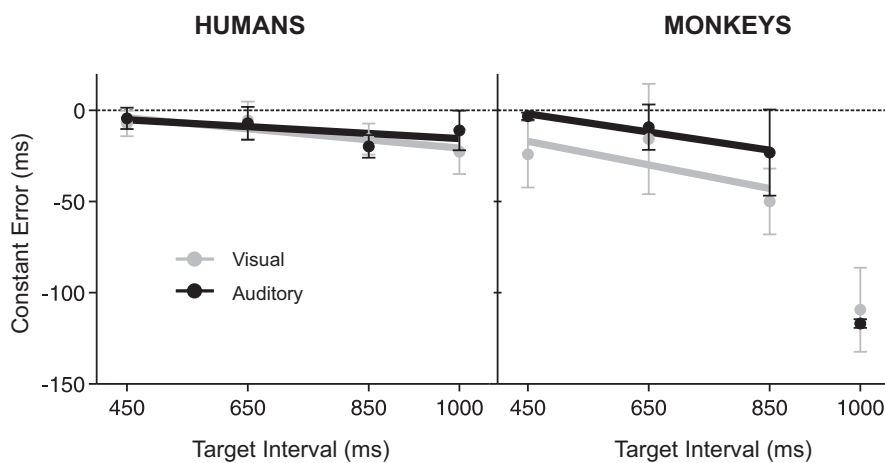


FIG. 6. Constant error (mean  $\pm$  SE) as a function of the produced intervals for all conditions in the SIT. The horizontal line at zero represents perfect accuracy. The same conventions as in Fig. 5.

in a large number of sensorimotor tasks, such as reaching (Georgopoulos et al. 1982; Merchant et al. 2004a; Naselaris et al. 2006), categorizing and discriminating stimuli (Britten et al. 1992; Fortes et al. 2004; Hernandez et al. 1997; Merchant et al. 1997; Romo et al. 1996), and anticipatory pursuit (Heinen et al. 2005; Janssen and Shadlen 2005; Kowler 1989). Furthermore, the interception skills of monkeys are as good as—or even better than—those of human subjects (Merchant et al. 2003). This could explain in part the similar temporal performance of both species during the SIT, if we consider that subjects compute the time-to-contact of the target for a successful interception (Merchant and Perez 2009). The picture is more complex in the MIT synchronization, since both species showed similar slopes, although monkeys did not synchronize its tapping. These results suggest that some but not all of the neural processing involved in the stimulus–response cycles during synchronization may be shared between both species.

On the other hand, the slope in the MIT continuation phase decreased in human subjects but increased in monkeys compared with the synchronization phase. The slope decrease in humans corroborates previous studies in which corrective processes that maintain synchronization do so at the cost of increased variability of interresponse intervals (Kolars and Brewster 1985; Madison 2001; Semjen et al. 2000). This phenomenon not only suggests that the human timing mechanism benefits from the cyclical component of the MIT (Ivry and Hazeltine 1995; Merchant et al. 2008b,c), but it also suggests that this timing mechanism does not have to carry out phase corrections when working independently of external sensory cues (Repp 2005; Wing 1977). On the other hand, the fact that the variability of the time-dependent component is significantly larger during the continuation than in the synchronization phase in monkeys (see Table 1), suggests that the internal timing machinery in macaques is not built to produce multiple consecutive intervals. It is plausible to assume that in the rhesus' natural repertoire of temporal behaviors, there is no need to execute multiple and precisely timed intervals, even if their internal timing mechanism is quite capable of measuring and producing durations of individual events. On the contrary, human subjects often execute multiple intervals during speech, music, and dance (Janata and Grafton 2003; Phillips-Silver and Trainor 2007; Thomson and Goswami 2008). Most of these complex human behaviors include auditory cues to process

temporal information, which could be associated with the smaller temporal variability and better accuracy during the MIT in the auditory than that in the visual marker condition, an effect that has been well documented in the literature (Grondin et al. 1996; Merchant et al. 2008c; Repp and Penel 2002; Wearden et al. 1998). The fact that auditory signals are timed with greater precision and judged longer than equivalent duration visual signals is readily apparent in healthy children (5–8 yr old), as well as young and older adult human participants (Droit-Volet et al. 2007; Lustig and Meck 2001; Penney et al. 2000). In contrast, these auditory/visual modality differences are less pronounced and more dependent on the level of training and feedback in rodents (Cheng et al. 2008; Meck 2005).

The large monkey deficiencies in learning and executing the MIT during the continuation phase, the fact that they did not synchronize their tapping to the metronome, and the lack of preference for the auditory modality all strengthen the idea that temporal underpinnings in monkeys cannot deal primarily with the production of multiple intervals, in part because vocalizations in macaques do not have a complex temporal structure (Ghazanfar and Logothetis 2003). Indeed, it has been suggested that the ability to synchronize motor behavior to predictive auditory cues over a wide range of tempi is present not only in humans but also in parrots that are able to perform vocal mimicking behavior (Patel et al. 2009; Schachner et al. 2009). In contrast, nonhuman primates cannot entrain its motor behavior (Schachner et al. 2009). Thus synchronization may have played an important role in the evolution of music and even of language (Merker et al. 2009). Needless to say, the many months of monkey training in the MIT probably improved the temporal processing capabilities of the timing neural network, as recently reported in human auditory cortex after music training (Musacchia et al. 2007). Nevertheless, a general alternative interpretation is that the difference in performance during the MIT between human subjects and monkeys could be due to nontemporal factors, such as memory, attention, and reward expectancy. Indeed, the species differences observed in the continuation phase could be due to the more developed working memory and/or attention systems in humans.

Two alternative mechanisms have been proposed as the neural substrate of interval timing on the scale of hundreds of

milliseconds (Ivry and Schlerf 2008; Mauk and Buonomano 2004): a centralized mechanism that processes temporal information in a multimodal fashion and across perceptual and motor timing tasks; and multiple mechanisms that involve a specific and independent neural circuit for different timing behaviors. Thus similar Weber fractions across timing contexts and durations (Getty 1975; Gibbon et al. 1997; Ivry and Hazeltine 1995), significant intersubject correlations in timing variability between temporal tasks (Keele et al. 1985; Merchant et al. 2008c; Robertson et al. 1999), and generalization of timing learning among modalities, stimulus locations, and between the perception and production of time intervals (Bartolo and Merchant 2009; Karmarkar and Buonomano 2003; Meegan et al. 2000; Wright et al. 1997) justify the view of a unified mechanism of temporal processing in the subsecond range. In contrast, psychophysical and modeling work (Karmarkar and Buonomano 2007; Staddon and Higa 1999) has supported the notion of a multiple-independent clock mechanisms.

Recent neuroimaging and psychophysical studies have led to an intermediate hypothesis—that interval timing depends on a partially overlapping, distributed mechanism, where main-core cortical and subcortical timing structures, such as SMA, prefrontal and posterior parietal cortices, as well as the basal ganglia and the cerebellum, can be influenced differently by context-dependent information that is processed by the corresponding brain areas (Grondin 2001; Lewis and Miall 2003; Merchant et al. 2008b,c). For example, using the slope analysis, different multidimensional analyses, and the correlation of intersubject timing variability, we found that the sensorimotor processing (perception vs. production), the modality of the stimuli used to define the intervals (auditory vs. visual), and the number of intervals (one vs. four) had important effects on the temporal performance of human subjects (Merchant et al. 2008b,c). However, these analyses did not support the notion of a completely multiple-independent timing system, since clear but complex relations in the temporal variability were observed between tasks (Merchant et al. 2008b,c). Of course, neurophysiological experiments are needed to confirm or refute this hypothesis, but at least two different functional modes of a partially overlapping timing network can be suggested: 1) a mechanism in which the interaction of main-core timing structures is similar across contexts, but where the information exchange with nontiming areas induces the performance differences across different timing tasks; or 2) a timing neural network in which the association main-core timing areas (such as the posterior parietal cortex and/or prefrontal cortex) that have access to multimodal sensory information and can process motor planning and intentionality signals, process temporal information depending on the behavioral contingencies of the task.

Following the latter line of reasoning, we could suggest that the reported similarities in temporal processing between human subjects and monkeys depend on a conserved main-core circuit constituted by similar cortical and subcortical structures. This timing circuit, with the same basic anatomofunctional organization, may be modulated by species-specific neural structures that cause the time production differences observed between human subjects and monkeys. Due to the important timing bias toward auditory signals for the triggering of temporal performance in human subjects (Guttman et al. 2005; Kolers and Brewster 1985; Repp and Penel 2002), we propose that audi-

tory association areas of the temporal and parietal lobe, as well as frontal structures including Broca's area, may be important human cortical nodes conferring the enormous temporal capabilities to *Homo sapiens* observed during the MIT continuation and during speech and musical perception and production.

We reported that the temporal underestimation increased as a function of interval duration, particularly in the monkey. These results indicate that the range of intervals tested in the MIT and SIT were not short enough in neither species to reveal the indifference point and the overestimation of short durations, as stated initially by Vierordt (1868). However, the notion of indifference point has been strongly questioned recently by McAuley and colleagues. They found that a standard interval that was relatively small in comparison with the global temporal context tended to be overestimated, whereas the same standard interval that was relatively long in comparison with the global temporal context tended to be underestimated (Jones and McAuley 2005; McAuley and Miller 2007). This explanation is consistent with duration categorization judgments, where the point of subjective equality falls near the geometric mean of the anchor boundaries of the durations tested (Grondin 2001; Meck and Church 1983; Penney et al. 2008). On the other hand, the larger underestimation in monkeys may be due to the emphasis that these animals put on obtaining more reward per unit of time (Kim et al. 2008; Watson and Platt 2008). The constant error of monkeys showed minimal underestimation at 450 ms, which could be the result of the animals' tendency to minimize the total trial time to obtain reward. Adapting their preferred internal periodicity at the shortest interval could decrease variability and increase accuracy for intervals produced around the fundamental (or harmonic) preferred period. Actually, monkeys executed the tasks based on liquid reward as a motivational drive, receiving double reward if their performance accuracy was greater (see METHODS). With the purpose of decreasing the bias for the production of short-duration intervals, we adjusted the amount of fruit juice to be proportional to the trial duration. Nevertheless, it is quite possible that the monkeys placed more emphasis on the production of shorter intervals. In fact, the large constant error at 1,000 ms is an evidence that monkeys could not withhold their responses for large-interval durations.

In conclusion, the present study indicates that the rhesus monkey is a good animal model for studying the neurophysiological basis of time production, especially for single intervals. However, only after a long training period were the macaques able to execute the continuation phase of the MIT and the variability of temporal performance in this phase was substantially larger than that in human subjects. These behavioral differences could be rooted on both the social experience and learning associated with speech and music and the evolution of neural structures devoted these behaviors in the auditory system of the human. Such areas could confer the temporal abilities needed to produce multiple and complex interval sequences. In contrast, the well-known similar spatial abilities of both primates probably depend on the anatomofunctional commonalities of their visual system.

#### ACKNOWLEDGMENTS

We thank B. Repp and two other anonymous reviewers for enlightening comments on the initial versions of the manuscript, R. Ivry for fruitful



observations on this work. D. Pless for proofreading the manuscript, R. Paulín for technical assistance, and the staff of the graduate program in biomedical sciences of the Universidad Nacional Autónoma de México.

## GRANTS

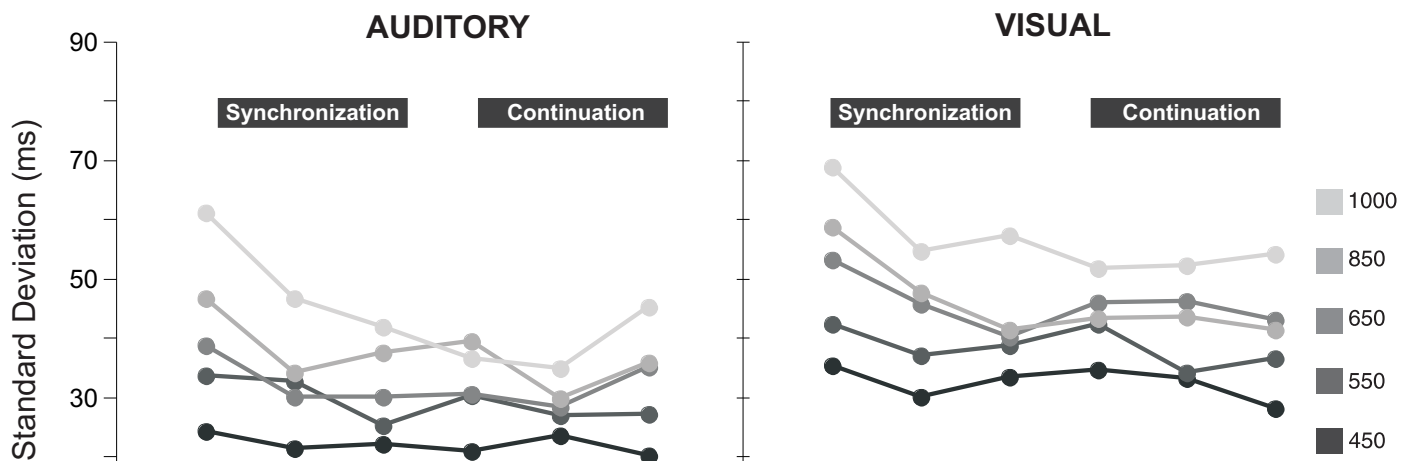
This work was supported in part by Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica Grant IN206508-19, Fogarty International Research Collaboration Award Grant TW007224-01A1, and Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México Grant 47170.

## REFERENCES

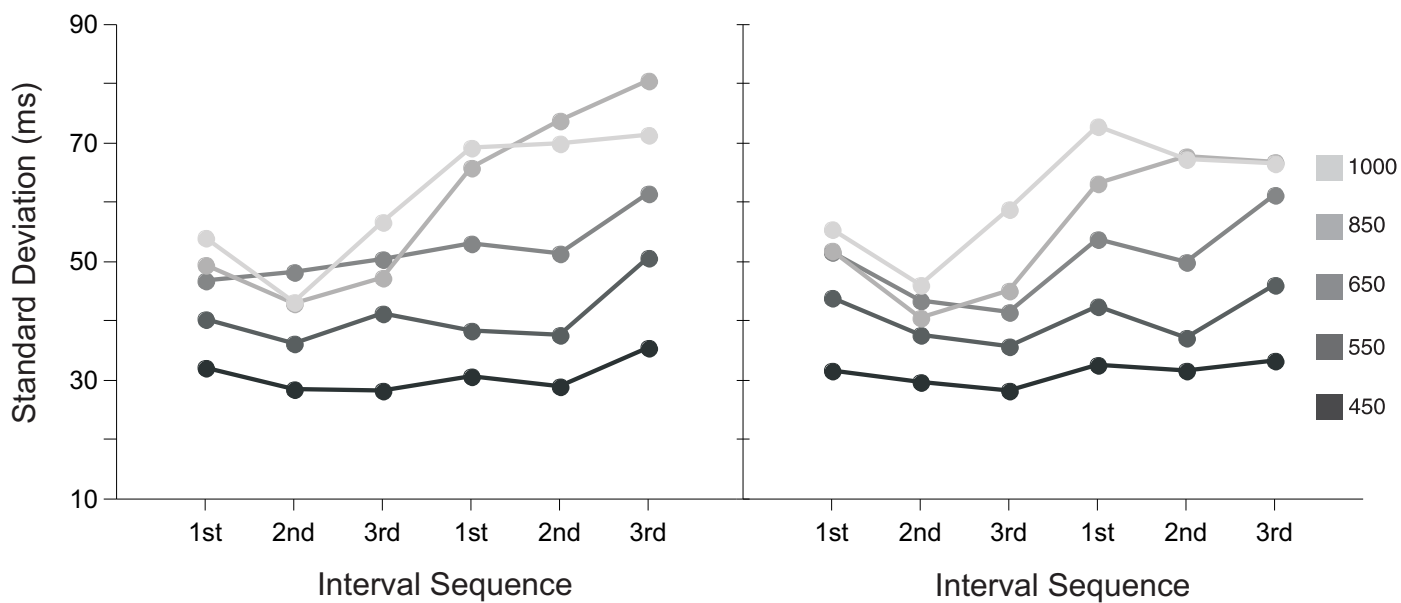
- Allan LG. The influence of scalar timing model on human timing research. *Behav Process* 44: 101–117, 1998.
- Artieda J, Pastor MA, Lacruz F, Obeso JA. Temporal discrimination is abnormal in Parkinson's disease. *Brain* 115: 199–210, 1992.
- Bartolo RO, Merchant H. Learning and generalization of time production in humans: rules of transfer across modalities and interval durations. *Exp Brain Res* 197: 91–100, 2009.
- Bengtsson SL, Ehrsson HH, Forssberg H, Ullen F. Effector-independent voluntary timing: behavioural and neuroimaging evidence. *Eur J Neurosci* 22: 3255–3265, 2005.
- Bertelson P, Aschersleben G. Temporal ventriloquism: crossmodal interaction on the time dimension. 1. Evidence from auditory-visual temporal order judgment. *Int J Psychophysiol* 50: 147–155, 2003.
- Britten KH, Shadlen MN, Newsome WT, Movshon JA. The analysis of visual motion: a comparison of neuronal and psychophysical performance. *J Neurosci* 12: 4745–4765, 1992.
- Brodsky W, Henik A, Rubinstein BS, Zorman M. Auditory imagery from musical notation in expert musicians. *Percept Psychophys* 65: 602–612, 2003.
- Buhusi CV, Meck WH. What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nat Rev Neurosci* 6: 755–765, 2005.
- Bunco CA, Jarvis MR, Batista AP, Andersen RA. Direct visuomotor transformations for reaching. *Nature* 416: 632–636, 2002.
- Cheng RK, Scott AC, Penney TB, Williams CL, Meck WH. Prenatal-choline supplementation differentially modulates timing of auditory and visual stimuli in aged rats. *Brain Res* 1237: 167–175, 2008.
- Church RM, Getty DJ, Lerner ND. Duration discrimination by rats. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 2: 303–312, 1976.
- Church RM, Meck WH, Gibbon J. Application of scalar timing theory to individual trials. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 20: 135–155, 1994.
- Coull JT, Vidal F, Nazarian B, Macar F. Functional anatomy of the attentional modulation of time estimation. *Science* 303: 1506–1508, 2004.
- Diehl RL, Lotto AJ, Holt LL. Speech perception. *Annu Rev Psychol* 55: 149–179, 2004.
- Droit-Volet S, Meck WH, Penney TB. Sensory modality and time perception in children and adults. *Behav Process* 74: 244–250, 2007.
- Fetterman JG, Killen PR. Time discrimination in *Columba livia* and *Homo sapiens*. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 18: 80–94, 1992.
- Fortes AF, Merchant H, Georgopoulos AP. Comparative and categorical spatial judgments in the monkey: "high" and "low." *Anim Cogn* 7: 101–108, 2004.
- Georgopoulos AP, Kalaska JF, Caminiti R, Massey JT. On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. *J Neurosci* 2: 1527–1537, 1982.
- Georgopoulos AP, Lurito JT, Petrides M, Schwartz AB, Massey JT. Mental rotation of the neuronal population vector. *Science* 243: 234–236, 1989.
- Georgopoulos AP, Schwartz AB, Kettner RE. Neuronal population coding of movement direction. *Science* 233: 1416–1419, 1986.
- Georgopoulos AP, Taira M, Lukashin A. Cognitive neurophysiology of the motor cortex. *Science* 260: 47–52, 1993.
- Getty DJ. Discrimination of short temporal intervals: a comparison of two models. *Percept Psychophys* 18: 1–8, 1975.
- Ghazanfar AA, Logothetis NK. Neuroperception: facial expressions linked to monkey calls. *Nature* 423: 937–938, 2003.
- Gibbon J, Malapani C, Dale CL, Gallistel C. Toward a neurobiology of temporal cognition: advances and challenges. *Curr Opin Neurobiol* 7: 170–184, 1997.
- Grondin S. From physical time to the first and second moments of psychological time. *Psychol Bull* 127: 22–44, 2001.
- Grondin S, Ivry RB, Franz E, Perreault L, Metthe L. Markers' influence on the duration discrimination of intermodal intervals. *Percept Psychophys* 58: 424–433, 1996.
- Guttman SE, Gilroy LA, Blake R. Hearing what the eyes see: auditory encoding of visual temporal sequences. *Psychol Sci* 16: 228–235, 2005.
- Harrington DL, Haaland KY, Hermanowicz N. Temporal processing in the basal ganglia. *Neuropsychology* 12: 3–12, 1998.
- Heinen SJ, Badler JB, Ting W. Timing and velocity randomization similarly affect anticipatory pursuit. *J Vis* 5: 493–503, 2005.
- Hernandez A, Salinas E, Garcia R, Romo R. Discrimination in the sense of flutter: new psychophysical measurements in monkeys. *J Neurosci* 17: 6391–6400, 1997.
- Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *J Physiol* 195: 215–243, 1968.
- Ivry RB, Hazeltine RE. Perception and production of temporal intervals across a range of durations: evidence for a common timing mechanism. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 21: 3–18, 1995.
- Ivry RB, Schlerf JE. Dedicated and intrinsic models of time perception. *Trends Cogn Sci* 12: 273–280, 2008.
- Janata P, Grafton ST. Swinging in the brain: shared neural substrates for behaviors related to sequencing and music. *Nat Neurosci* 6: 682–687, 2003.
- Janssen P, Shadlen MN. A representation of the hazard rate of elapsed time in macaque area LIP. *Nat Neurosci* 8: 234–241, 2005.
- Janssen P, Vogels R, Orban GA. Three-dimensional shape coding in inferior temporal cortex. *Neuron* 27: 385–397, 2000.
- Jones MR, McAuley JD. Time judgments in global temporal contexts. *Percept Psychophys* 67: 398–417, 2005.
- Karmarkar UR, Buonomano DV. Temporal specificity of perceptual learning in an auditory discrimination task. *Learn Mem* 10: 141–147, 2003.
- Karmarkar UR, Buonomano DV. Timing in the absence of clocks: encoding time in neural network states. *Neuron* 53: 427–438, 2007.
- Keele SW, Pokorny RA, Corcos DM, Ivry R. Do perception and motor production share common timing mechanisms? A correctional analysis. *Acta Psychol (Amst)* 60: 173–191, 1985.
- Kim S, Hwang J, Lee D. Prefrontal coding of temporally discounted values during intertemporal choice. *Neuron* 59: 161–172, 2008.
- Kolers PA, Brewster JM. Rhythms and responses. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 11: 150–167, 1985.
- Kourtzi Z, Tolias AS, Altmann CF, Augath M, Logothetis NK. Integration of local features into global shapes: monkey and human fMRI studies. *Neuron* 37: 333–346, 2003.
- Kowler E. Cognitive expectations, not habits, control anticipatory smooth oculomotor pursuit. *Vision Res* 29: 1049–1057, 1989.
- Lebedev MA, O'Doherty JE, Nicolelis MA. Decoding of temporal intervals from cortical ensemble activity. *J Neurophysiol* 99: 166–186, 2008.
- Leon MI, Shadlen MN. Representation of time by neurons in the posterior parietal cortex of the macaque. *Neuron* 38: 317–327, 2003.
- Lewis PA, Miall RC. Brain activation patterns during measurement of sub- and supra-second intervals. *Neuropsychologia* 41: 1583–1592, 2003.
- Lustig C, Meck WH. Paying attention to time as one gets older. *Psychol Sci* 12: 478–484, 2001.
- Madison G. Variability in isochronous tapping: higher order dependencies as a function of intertap interval. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 27: 411–422, 2001.
- Mauk MD, Buonomano DV. The neural basis of temporal processing. *Annu Rev Neurosci* 27: 307–340, 2004.
- McAuley JD, Miller NS. Picking up the pace: effects of global temporal context on sensitivity to the tempo of auditory sequences. *Percept Psychophys* 69: 709–718, 2007.
- Meck WH. Neuropsychology of timing and time perception. *Brain Cogn* 58: 1–8, 2005.
- Meck WH, Church RM. A mode control model of counting and timing processes. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 9: 320–334, 1983.
- Meegan DV, Aslin RN, Jacobs RA. Motor timing learned without motor training. *Nat Neurosci* 3: 860–862, 2000.
- Merchant H, Battaglia-Mayer A, Georgopoulos AP. Interception of real and apparent motion targets: psychophysics in humans and monkeys. *Exp Brain Res* 152: 106–112, 2003.
- Merchant H, Battaglia-Mayer A, Georgopoulos AP. Neural responses during interception of real and apparent circularly moving stimuli in motor cortex and area 7a. *Cereb Cortex* 14: 314–331, 2004a.
- Merchant H, Fortes AF, Georgopoulos AP. Short-term memory effects on the representation of two-dimensional space in the rhesus monkey. *Anim Cogn* 7: 133–143, 2004b.

- Merchant H, Georgopoulos AP.** Neurophysiology of perceptual and motor aspects of interception. *J Neurophysiol* 95: 1–13, 2006.
- Merchant H, Luciana M, Hooper C, Majestic S, Tuite P.** Interval timing and Parkinson's disease: heterogeneity in temporal performance. *Exp Brain Res* 184: 233–248, 2008a.
- Merchant H, Perez O.** Neurophysiology of interceptive behavior in the primate: encoding and decoding target parameters in the parietofrontal system. In: *Coherent Behavior in Neuronal Networks* (Springer Series in Computational Neuroscience), edited by Josić K, Rubín J, Matías M, Romo R. New York: Springer Scientific Press, 2009, p. 191–206.
- Merchant H, Zainos A, Hernandez A, Salinas E, Romo R.** Functional properties of primate putamen neurons during the categorization of tactile stimuli. *J Neurophysiol* 77: 1132–1154, 1997.
- Merchant H, Zarco W, Bartolo R, Prado L.** The context of temporal processing is represented in the multidimensional relationships between timing tasks. *PLoS ONE* 3: e3169, 2008b.
- Merchant H, Zarco W, Prado L.** Do we have a common mechanism for measuring time in the hundreds of millisecond range? Evidence from multiple-interval timing tasks. *J Neurophysiol* 99: 939–949, 2008c.
- Merchant H, Zarco W, Prado L, Perez O.** Behavioral and neurophysiological aspects of target interception. *Adv Exp Med Biol* 629: 199–218, 2009.
- Merker BH, Madison GS, Eckerdal P.** On the role and origin of isochrony in human rhythmic entrainment. *Cortex* 45: 4–17, 2009.
- Mountcastle VB, Lynch JC, Georgopoulos AP, Sakata H, Acuna C.** Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space. *J Neurophysiol* 38: 871–908, 1975.
- Musacchia G, Sams M, Skoe E, Kraus N.** Musicians have enhanced subcortical auditory and audiovisual processing of speech and music. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 15894–15898, 2007.
- Naselaris T, Merchant H, Amirikian B, Georgopoulos AP.** Large-scale organization of preferred directions in the motor cortex. I. Motor cortical hyperacuity for forward reaching. *J Neurophysiol* 96: 3231–3236, 2006.
- Newsome WT, Stein-Aviles JA.** Nonhuman primate models of visually based cognition. *ILAR J* 39: 78–91, 1999.
- Nichols MJ, Newsome WT.** The neurobiology of cognition. *Nature* 402: C35–C38, 1999.
- Parker AJ, Newsome WT.** Sense and the single neuron: probing the physiology of perception. *Annu Rev Neurosci* 21: 227–277, 1998.
- Pastor MA, Artieda J, Jahanshahi M, Obeso JA.** Time estimation and reproduction is abnormal in Parkinson's disease. *Brain* 115: 211–225, 1992.
- Patel AD, Iversen JR, Bregman MR, Schulz I.** Experimental evidence for synchronization to a musical beat in a nonhuman animal. *Curr Biol* 19: 827–830, 2009.
- Patel AD, Iversen JR, Chen Y, Repp BH.** The influence of metricity and modality on synchronization with a beat. *Exp Brain Res* 163: 226–238, 2005.
- Penney TB, Gibbon J, Meck WH.** Differential effects of auditory and visual signals on clock speed and temporal memory. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 26: 1770–1787, 2000.
- Penney TB, Gibbon J, Meck WH.** Categorical scaling of duration bisection in pigeons (*Columba livia*), mice (*Mus musculus*), and humans (*Homo sapiens*). *Psychol Sci* 19: 1103–1109, 2008.
- Phillips-Silver J, Trainor LJ.** Feeling the beat: movement influences infant rhythm perception (Abstract). *Science* 308: 1430, 2005.
- Phillips-Silver J, Trainor LJ.** Hearing what the body feels: auditory encoding of rhythmic movement. *Cognition* 105: 533–546, 2007.
- Pouthas V, George N, Poline JB, Pfeuty M, Vandemoortele PF, Hugueville L, Ferrandez AM, Lehericy S, Lebihan D, Renault B.** Neural network involved in time perception: an fMRI study comparing long and short interval estimation. *Hum Brain Mapp* 25: 433–441, 2005.
- Rammsayer TH.** Neuropharmacological evidence for different timing mechanisms in humans. *Q J Exp Psychol B Comp Physiol Psychol* 52: 273–286, 1999.
- Rao SM, Harrington DL, Haaland KY, Bobholz JA, Cox RW, Binder JR.** Distributed neural systems underlying the timing of movements. *J Neurosci* 17: 5528–5535, 1997.
- Rao SM, Mayer AR, Harrington DL.** The evolution of brain activation during temporal processing. *Nat Neurosci* 4: 317–323, 2001.
- Repp BH.** Sensorimotor synchronization: a review of the tapping literature. *Psychon Bull Rev* 12: 969–992, 2005.
- Repp BH, Penel A.** Auditory dominance in temporal processing: new evidence from synchronization with simultaneous visual and auditory sequences. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 28: 1085–1099, 2002.
- Robertson SD, Zelaznik HN, Lantero DA, Bojczyk KG, Spencer RM, Doffin JG, Schneidt T.** Correlations for timing consistency among tapping and drawing tasks: evidence against a single timing process for motor control. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 25: 1316–1330, 1999.
- Rolls ET.** Spatial view cells and the representation of place in the primate hippocampus. *Hippocampus* 9: 467–480, 1999.
- Romo R, Hernandez A, Zainos A, Brody CD, Lemus L.** Sensing without touching: psychophysical performance based on cortical microstimulation. *Neuron* 26: 273–278, 2000.
- Romo R, Merchant H, Zainos A, Hernandez A.** Categorization of somesthetic stimuli: sensorimotor performance and neuronal activity in primary somatic sensory cortex of awake monkeys. *Neuroreport* 7: 1273–1279, 1996.
- Schachner A, Brady TF, Pepperberg IM, Hauser MD.** Spontaneous motor entrainment to music in multiple vocal mimicking species. *Curr Biol* 19: 831–836, 2009.
- Semjen A, Schulze HH, Vorberg D.** Timing precision in continuation and synchronization tapping. *Psychol Res* 63: 137–147, 2000.
- Shannon RV, Zeng FG, Kamath V, Wygonski J, Ekelid M.** Speech recognition with primarily temporal cues. *Science* 270: 303–304, 1995.
- Spencer RM, Zelaznik HN, Diedrichsen J, Ivry RB.** Disrupted timing of discontinuous but not continuous movements by cerebellar lesions. *Science* 300: 1437–1439, 2003.
- Staddon JE, Higa JJ.** Time and memory: towards a pacemaker-free theory of interval timing. *J Exp Anal Behav* 71: 215–251, 1999.
- Thomson JM, Goswami U.** Rhythmic processing in children with developmental dyslexia: auditory and motor rhythms link to reading and spelling. *J Physiol (Paris)* 102: 120–129, 2008.
- Vanduffel W, Fize D, Peuskens H, Denys K, Snaert S, Todd JT, Orban GA.** Extracting 3D from motion: differences in human and monkey intraparietal cortex. *Science* 298: 413–415, 2002.
- Velliste M, Perel S, Spalding MC, Whitford AS, Schwartz AB.** Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding. *Nature* 453: 1098–1101, 2008.
- Watson KK, Platt ML.** Neuroethology of reward and decision making. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363: 3825–3835, 2008.
- Wearden JH, Edwards H, Fakhri M, Percival A.** Why “sounds are judged longer than lights”: application of a model of the internal clock in humans. *Q J Exp Psychol B Comp Physiol Psychol* 51: 97–120, 1998.
- Wing AM.** Perturbations of auditory feedback delay and the timing of movement. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 3: 175–186, 1977.
- Wing AM, Kristofferson AB.** Response delays and the timing of discrete motor responses. *Percept Psychophys* 13: 5–12, 1973.
- Wright BA, Buonomano DV, Mahncke HW, Merzenich MM.** Learning and generalization of auditory temporal-interval discrimination in humans. *J Neurosci* 17: 3956–3963, 1997.

**HUMANS**



**MONKEYS**



1 Supplementary Figure 1. Mean of the SD plotted as a function of the tap sequence in the  
2 MIT. The first three taps correspond to the synchronization and the last three to the  
3 continuation phase. Target intervals are grayscale coded for human subjects (top) and  
4 monkeys (bottom), and the auditory (left) and visual (right) modalities.  
5

1 Supplementary Table 1. Means of the temporal variability (SD) for each monkey (m1, m2  
 2 and m3) in the synchronization and continuation phases of the MIT, as well as in the SIT for  
 3 the different interval durations, and in the auditory (top) and visual (bottom) interval marker  
 4 conditions.  
 5  
 6

	Interval	Synchronization			Continuation			SIT		
Monkey		m1	m2	m3	m1	m2	m3	m1	m2	m3
Auditory	450	30.5	35.6	27.4	36.4	37.0	22.4	26.5	35.6	29.3
	550	35.9	48.5	41.2	36.9	48.0	33.3	.	.	.
	650	59.8	51.4	48.0	53.0	55.3	54.3	48.3	62.1	60.0
	850	53.9	48.9	46.3	75.9	75.2	71.3	54.7	61.3	64.4
	1000	64.0	49.6	63.2	77.2	73.9	76.1	58.4	64.5	67.5
Visual	450	32.1	36.7	27.7	37.6	37.9	26.5	26.4	36.5	30.8
	550	44.4	41.9	33.5	42.7	46.9	44.0	.	.	.
	650	54.6	40.5	37.5	47.6	54.3	67.7	47.1	57.5	64.3
	850	53.2	42.6	41.4	69.6	78.9	90.3	53.8	71.6	62.3
	1000	63.7	55.5	56.5	76.9	75.7	96.3	55.4	68.5	78.9

7

#### 4.1 CONCLUSIONES PARTICULARES

La habilidad para extraer regularidades temporales del entorno para guiar la conducta, es una de las características de la función cognitiva en primates. Algunas conductas que demandan un control temporal en los movimientos son las vocalizaciones (Remedios et al., 2009), la generación de patrones rítmicos, como la música (Patel et al., 2009b) o la intercepción de blancos en movimiento (Merchant and Georgopoulos, 2006). De hecho existe evidencia experimental denotando que la manera en que los seres humanos se mueven puede influenciar la manera en que estos perciben el ritmo en patrones musicales (Phillips-Silver and Trainor, 2005). En este trabajo nosotros comparamos por vez primera, las capacidades de temporalización motora de dos especies de primates en tres contextos distintos: cambiando la modalidad sensorial que guía la conducta, usando cinco intervalos de tiempo distintos (de 450 a 1000 milisegundos) y si los intervalos fueron reproducidos rítmicamente o en pares aislados. Además, incluimos una tarea secuencial de tiempo de reacción donde las respuestas son rítmicas aunque aperiódicas, evitando la anticipación por la falta de regularidad, pero conservando los componentes sensoriomotores. Las siguientes conclusiones fueron obtenidas de esta investigación:

- La variabilidad del desempeño temporal en los paradigmas conductuales incrementa proporcionalmente con la media de la magnitud del intervalo producido en ambas especies. Esto indica que la maquinaria neuronal que genera la propiedad escalar se encuentra filogenéticamente conservada entre estas dos especies de primates.
- Encontramos una subestimación en la producción de todos los intervalos en las dos especies, en otras palabras, se producían en la mayoría de los casos intervalos más cortos que los indicados. Esta observación fue más conspicua para los macacos que los humanos, quizá debido a que maximizaban la cantidad o frecuencia de recompensa recibida por unidad de tiempo.
- Para las condiciones en que la conducta fue guiada por un estímulo sensorial externo, el desempeño evaluado en la variabilidad de las respuestas de los macacos fue muy similar al de los sujetos humanos. Esto indica que ambas especies son capaces de extraer la estructura temporal de su entorno para generar movimientos temporalizados.
- En la fase de continuación en la tarea de producción rítmica periódica, los sujetos humanos mostraron un decremento, mientras que los macacos en la misma fase de la tarea mostraron un incremento en la variabilidad con respecto a la fase de sincronización. Esto puede interpretarse como evidencia de la superioridad de los humanos para mantener con fidelidad en la memoria de trabajo información predictiva relevante.
- En ambas tareas los sujetos humanos mostraron en su desempeño un índice más bajo de error y variabilidad en la modalidad auditiva que en la condición visual, este fue un efecto no detectado en los macacos que tuvieron un desempeño comparable en ambas modalidades.
- En contraste a los sujetos humanos que tuvieron sincronizaciones cercanas a los  $\pm 4$  milisegundos, los macacos tuvieron un desplazamiento de aproximadamente 270 milisegundos en la sincronización con el estímulo externo en la producción rítmica periódica. Sin embargo, los tiempos de reacción promedio en la tarea secuencial fueron de 480 milisegundos, esto sugiere que los macacos generaban movimientos anticipatorios, aunque con menor precisión que los humanos.





## COMPARACIONES PSICOMÉTRICAS ENTRE HUMANOS Y MONOS RHESUS: ASINCRONÍAS

---

*El ritmo es algo más que medida, algo más que tiempo dividido en porciones. La sucesión de golpes y pausas revela una cierta intencionalidad, proporciona una expectación, suscita un anhelo. Si se interrumpe, sentimos un choque. Algo se ha roto. Si continúa, esperamos algo que no acertamos a nombrar.*

— Octavio Paz. El Arco y la Lira, (1956)

El siguiente paso en la caracterización de la conducta temporal en los monos Rhesus, fue explorar a detalle el hallazgo expuesto en el trabajo del capítulo anterior, de que los macacos pueden extraer la estructura temporal de su entorno, pero que no logran sincronizar sus movimientos con la precisión observada en los humanos. La sincronización motora, es la habilidad para alinear en el tiempo los movimientos con una guía sensorial periódica externa, esta habilidad se ha asociado como exclusiva del ser humano (Patel et al., 2005; Zatorre et al., 2007). Durante la ejecución de conductas sensoriomotoras como la producción de ritmos guiados por un estímulo externo, se ha observado en humanos una transición de respuestas predictivas a respuestas puramente reactivas, cuando los intervalos son superiores a los 2000 milisegundos (Miyake et al., 2004; Shelhamer, 2005). Nosotros nos preguntamos, si la capacidad de sincronización a eventos externos y la coordinación temporal precisa de los movimientos es exclusiva de los humanos o puede ser observado en otras especies con un repertorio conductal complejo y flexible. Recientemente, ha sido propuesta la hipótesis de que únicamente los animales que poseen la habilidad de imitar vocalmente el lenguaje tienen la facultad de sincronizarse a eventos periódicos externos. De hecho hay evidencia que muestra a loros de la familia psitaciformes capaces de vocalizar y de sincronizarse a ritmos periódicos externos (Patel et al., 2009a; Schachner et al., 2009). Sin embargo, nosotros proponemos que pueden existir otros factores, además de la imitación vocal que posibiliten diferentes grados de sincronización sensoriomotora. Los resultados de este estudio apuntan a que los monos Rhesus presentan cierto grado de sincronización sensoriomotora, dado que la asincronía de sus movimientos en una tarea de producción rítmica periódica es 40% menor a la observada en una tarea secuencial aperiódica de tiempo de reacción donde no es posible anticipar el movimiento. No obstante, las asincronías de los macacos comparadas a la de los sujetos humanos fueron notablemente mayores. La dispersión de las asincronías en los macacos y su valor medio por debajo de los tiempos de reacción, sugieren que estos primates poseen una forma rudimentaria de sincronización sensoriomotora. Estos resultados concuerdan con la hipótesis de la imitación vocal, aunque sugieren la participación de otros factores necesarios, como la internalización de patrones temporales y la capacidad adaptativa de cuantificación de intervalos de tiempo.

# PSYCHOMETRIC COMPARISONS BETWEEN HUMANS AND RHESUS MONKEYS ACROSS TIME PRODUCTION TASKS

*Hugo Merchant, Wilbert Zarco, Luis Prado and Ramón Bartolo*

Instituto de Neurobiología, UNAM campus Juriquilla, Querétaro 76230 México

## ABSTRACT

Timed motor behavior is at the essence of higher-level cognition, from planning and collision avoidance to speech. This study aims to provide some evidence for graded continuity of timed motor behavior across primate species. Motor timing performance was compared between twenty human subjects and three Rhesus monkeys during both a synchronization-continuation and a single interval production task. These tasks involved tapping on a push-button to produce the same set of intervals (range: 450 to 1000 ms), but they differed in the number of cyclic repetitions (single vs. multiple) and the modality of the stimuli (auditory vs. visual) used to define the time intervals. The data showed that the variability and accuracy of rhesus monkeys was equivalent to that of human subjects during both the production of single intervals and the tapping synchronization to a metronome. Nevertheless, the monkeys' asynchronies were around 300 ms, suggesting that these animals were not able to synchronize their movement to a sensory metronome as humans do. In addition, human subjects were more accurate than monkeys and showed less timing variability. This was especially true during the self-pacing (continuation) phase of the multiple interval task, a behavior that may be related to complex temporal cognition, such as speech and music execution.

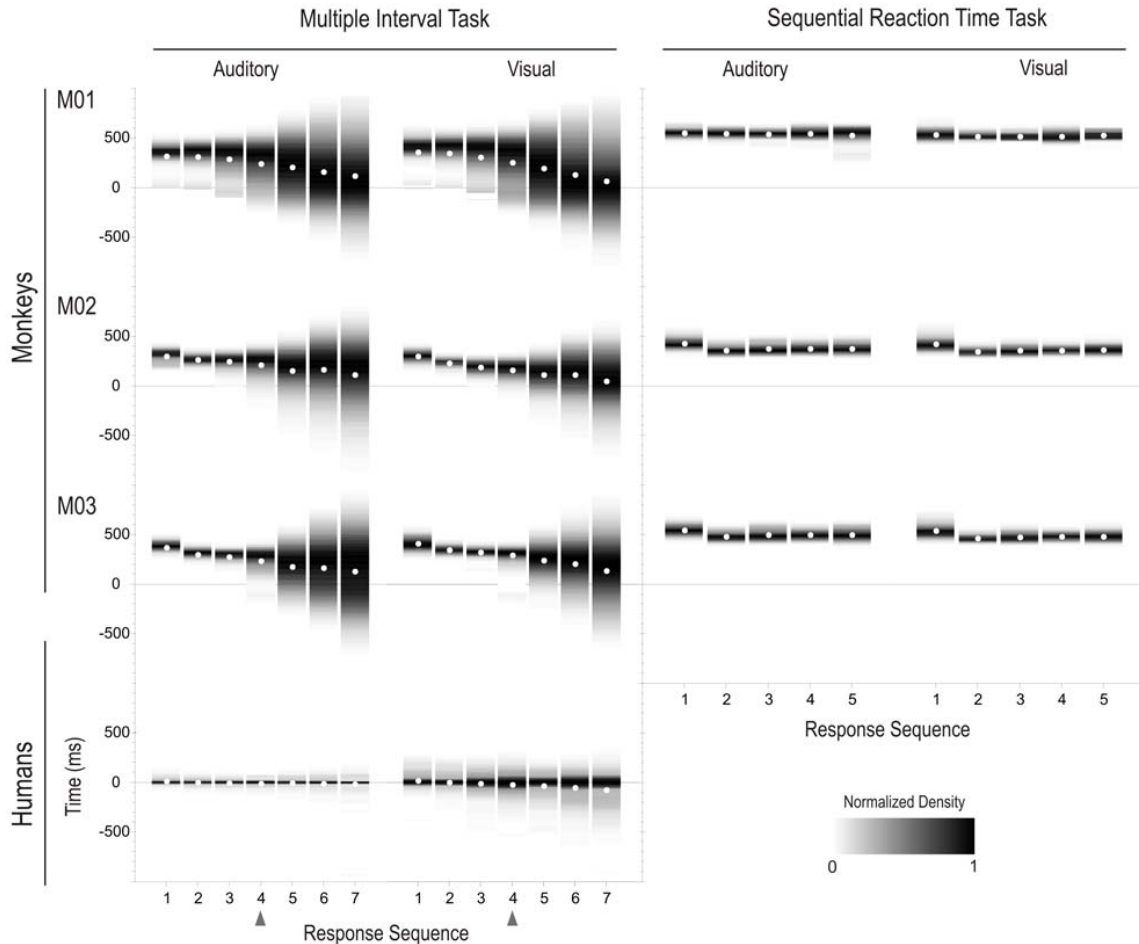
## 1. INTRODUCTION

Temporal information spanning in the hundreds of milliseconds is a key element during speech production and comprehension (Shannon et al. 1995), music performance (Janata & Grafton, 2003; Mauk & Buonomano, 2004), and survival motor actions, such as target interception and collision avoidance (Merchant & Georgopoulos, 2006; Merchant et al. 2009). The interpretation of the beats with a rhythmic pattern allows people to move and dance in time to music. In turn, the way we move may influence our perception of musical rhythm (Phillips-Silver & Trainor, 2005). As in music, there is a spectral and temporal structure in speech necessary for successful word articulation and recognition (Diehl et al. 2004). The ability to accomplish such precisely timed movements suggests the presence of a central timing mechanism. A number of experimental approaches from psychophysics to functional neuroimaging have been used to disentangle the underlying mechanisms of a timing system (Mauk & Buonomano, 2004). Three main findings can be extracted from an extensive literature: 1. Weber's law holds for a differentiated time window, from 200 ms to 2000 ms, after that range Weber fraction begins to increase proposing a break-point on how information is processed (Grondin, 2001). 2. During

sensorimotor behavior guided by a cyclic external cue in human subjects, there is a behavioral transition between predictive and reactive responses (asynchronies) around 1600-2000 ms, stressing the discontinuity of the internal mechanism of sensorimotor anticipation (Miyake et al. 2004; Shelhamer, 2005). 3. Different cortico-basal ganglia loops are recruited while human subjects perform timing tasks on different time scales. In the sub-second range a medial frontal cortex-striatal circuit is consistently involved, whereas supra-second intervals recruited prefrontal and parietal areas (Lewis & Miall, 2003; Macar et al. 2006). Regarding the second point, a question that remains is whether the entrainment skill and precise temporal coordination of movements is exclusive to humans or it is also observed in animal species with a complex and flexible behavioral repertoire. Recently, it has been proposed that only animals that showed some sort of vocal mimicking are able to synchronize their movements to external periodicities (Patel 2006). Indeed, the species of birds that show vocal mimicking can spontaneously entrain their movement to different rhythms (Schachner, 2009; Patel, 2009). In the present study we characterized the tapping behavior of macaques, a close evolutionary relative of humans that do not show vocal mimicry but have a complex behavioral repertoire. We provide a psychophysical description of the similarities and differences in motor timing performance between both species during two time production tasks. The results have been published in detail in a previous paper (Zarco et al. 2009), and suggest that Rhesus monkeys are a valid animal model to study the neurophysiological mechanisms of motor timing. Interestingly, our findings also confirm that animals with no vocal mimicry cannot synchronize their movement to a sensory metronome.

## 2. METHODS

The methods and tasks are described in detail elsewhere (Zarco et al. 2009; Merchant et al. 2008). Briefly, 20 human subjects (10 M and 10 F), mean (SD) age of 26.5 (2.5) years were tested in this study. They were right-handed, had normal or corrected vision. Each subject volunteered and gave informed consent for this study, which complied with the Declaration of Helsinki and was approved by the National University of Mexico Institutional Review Board. Three naive male monkeys (*Macaca mulatta* 5-7 kg) were used. All experimental procedures with the animals were approved by the National University of Mexico Institutional Animal Care and Use Committee and conformed to the principles outlined in the Guide for Care and Use of Laboratory Animals (NIH, publication number 85-23, revised 1985).



**Figure 1:** Left. Distributions of mean asynchronies as a function of the response sequence in the MIT. The first four taps correspond to the synchronization and the last three to the continuation phase. Data of the three monkeys are shown on the first three rows and the overall human subject behavior is shown on the bottom row. Right. Distributions of reaction times as a function of the response sequence in the SRT for the three monkeys. The auditory and visual interval marker conditions are depicted in the left and right subpanels, respectively.

Human subjects were seated comfortably on a chair facing a computer screen (Dell Optiplex 19") in a quiet experimental room and tapped on a push-button (#7717, Dassel MN, USA) during the production tasks. The subjects could not see their own hand during tapping. Monkeys were seated in a primate chair in a sound-attenuated room facing a computer screen. The animals tapped on the same type of push-button with one hand. The monkeys started each trial in the tasks by putting their working hand on a horizontal key that was placed next to the push-button. The stimulus presentation and the collection of behavioral responses were computer-controlled. Auditory stimuli were presented through noise-canceling headphones (Sony, MDR-NC50) or two equidistant front speakers for humans and monkeys, respectively.

## 2.1 Tasks

### Task 1: Production of multiple interval task (MIT)

At the beginning of the trial, stimuli were presented with a constant inter-onset interval equal to the selected target interval. Subjects were required to push a button each time a stimulus was presented, which resulted in a stimulus-movement cycle. The subjects started to press the button when they were ready to start the synchronization phase. After four consecutive synchronized movements the stimulus is turned off, and the subjects continued tapping with the same interval for three additional intervals. Monkeys received a reward if each of the intervals produced had an error < 35% of the target interval. For human subjects feedback was displayed on the screen as the mean intertap interval and standard

deviation for the continuation phase. Throughout the experiment, trials were separated by a variable inter-trial interval (1.2 to 4 sec). For both human subjects and monkeys the auditory stimuli were pure tones (33 ms, 2000 Hz, 65 dB). Visual stimuli were red 4-cm side squares presented in the center of a black background computer screen for 33 ms. The target intervals were 450, 550, 650, 850, or 1000 ms, and were chosen pseudorandomly within a repetition or trial. Ten repetitions were collected for each interval for a total of 300 produced intervals.

### Task 2: Production of a single interval task (SIT)

For each interval, there was a training and an execution period. In the training period, a target interval (two stimuli separated by a particular target interval) was presented at the beginning of the trial. Then the subject tapped twice on the push-button to produce the same interval. This was repeated for 5 training trials, after which the subject entered the execution period, where he/she produced another 10 single intervals, each in response to a go signal that appeared on the screen. In the case of monkeys, each duration interval was associated with a particular stimulus feature (i.e. 450 ms with a blue square) so that during the execution period the go signal was a stimulus, which had been linked to the production of a specific interval during the training period. Monkeys were rewarded following the same rules described in Task 1. Again, feedback was displayed on the screen for human subjects, indicating the mean intertap interval and SD across trials of the same target interval during the execution period. Throughout the experiment, trials were separated by a variable 1.2 to 4 sec inter-trial interval. In this task we only tested four target intervals: 450, 650, 850, or 1000 ms. The same auditory and visual stimuli as in the MIT were used in human subjects. Overall, a total of 60 produced intervals (40 for the execution period) were collected.

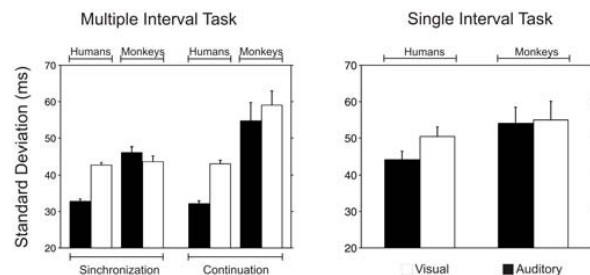
## 3. RESULTS

### 3.1 MIT

**Asynchronies.** Initially we compared the mean asynchronies for humans and monkeys in the MIT. The asynchronies are defined as the time difference between the stimulus onset and the tap onset. Figure 1 shows that human subjects were able to synchronize their behavior to the metronome in the synchronization phase with negative mean asynchronies (white dots), particularly in the visual modality. In contrast, the asynchronies in monkeys were positive and around 300 ms across intervals. A repeated-measures analysis of variance (ANOVA) was carried out in which species (monkeys and humans) was the between-subjects variable, the interval duration and marker modality (auditory and visual) were defined as within-subjects variables, and mean asynchronies was the dependent variable. The results only showed significant main effects for species ( $F(1,21) = 464.2$ ,  $p < 0.0001$ ). These findings indicate that monkeys were not able to synchronize their tapping behavior to the sensory metronome as human subjects do. We also compared in the monkeys the mean asynchronies of the MIT with the reaction times of a sequential reaction time task (SRT), in which the animals performed five tapping movements in response to five stimuli with random (600-1400 ms) inter-onset intervals in order to

receive a reward in each trial (Figure 1). A repeated-measures ANOVA using the asynchronies (MIT) and the response times (SRT) as dependent variable and task and modality as within-subjects variables, revealed significant main effects for task ( $F(1,2) = 143.02$ ,  $p = 0.007$ ), but not for modality ( $F(1,2) = 0.188$ ,  $p = 0.707$ ) or the task-conditions x modality ( $F(1,2) = 10.9$ ,  $p = 0.081$ ) interaction. Therefore, these findings suggest that although the monkeys were not able to synchronize their behavior to external cues, their mean tapping responses in the MIT (~300 ms) were shorter than the reaction times in the SRT (~480 ms), and hence, showed some level of predictive movements during the synchronization phase.

**Variability.** Figure 2 shows the overall SD (mean  $\pm$  SEM) for human subjects and monkeys during the synchronization and continuation phases of the MIT, for the visual and auditory marker conditions. The results of the corresponding repeated-measures ANOVA showed significant main effects for species ( $F(1,113) = 17.58$ ,  $p < 0.0001$ ), modality ( $F(1,113) = 19.52$ ,  $p < 0.0001$ ), and phase ( $F(1,113) = 18.42$ ,  $p < 0.0001$ ), as well as a significant effect for the species x phase ( $F(1, 113) = 23.4$ ,  $p < 0.0001$ ), and species x modality ( $F(1, 113) = 14.5$ ,  $p < 0.0001$ ) interactions. These results indicate that in both phases of the MIT, the overall variability was larger in monkeys than in humans, and it was also larger for visual than for auditory markers. In addition, the interaction effects demonstrated that humans showed a larger increase in temporal variability in the visual condition than monkeys, and that whereas humans showed a decrease, monkeys showed an increased variability in the continuation phase when compared to their own synchronization phase. In general, two main conclusions can be reached from these results: (1) monkeys showed a larger temporal variability than human subjects, particularly in the continuation phase; (2) SD was larger in the visual than in the auditory condition, and this modality difference was more pronounced in human subjects.



**Figure 2:** Standard deviation (Mean  $\pm$  SEM) of the inter-response intervals for the two species, the two marker modalities (auditory = black bars; visual = open bars), the two MIT phases (left) as well as the SIT (right).

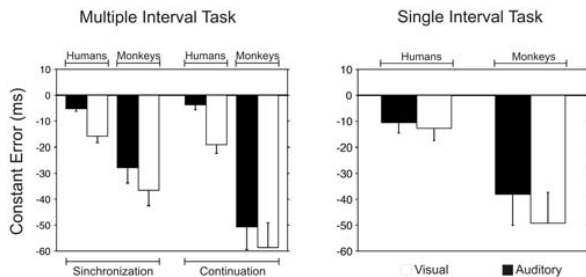
**Accuracy.** The constant error can have different values; zero reflecting perfect performance, and positive and negative values reflecting over- and underestimation, respectively. The mean constant error of human subjects and monkeys is reported in Figure

3. The MIT constant error was negative across all conditions and species. The results of the ANOVA showed significant main effects for species ( $F(1,113) = 42.6, p < 0.0001$ ), modality ( $F(1, 113) = 11.1, p = 0.001$ ), and phase ( $F(1, 113) = 24.1, p < 0.0001$ ). In addition, significant effects were found on the species x phase interaction ( $F(1,113) = 24.4, p < 0.0001$ ). These results indicate the following: (1) human subjects were more accurate than monkeys across conditions; (2) both species were more accurate in the auditory condition, producing shorter intervals in the visual condition; (3) constant error increased in the continuation phase, particularly in monkeys.

### 3.2 SIT

**Variability.** The overall SD ( $\pm$  SEM) in the SIT is also plotted in Figure 2. It is clear that the temporal variability was similar between species and modalities, although there was a slight decrease in SD for the auditory condition in human subjects. Indeed, the ANOVA revealed no significant main effects or interaction on species and modality. Consequently, this results indicate that monkeys can produce single intervals with a similar variability than humans.

**Accuracy.** Just as in the MIT, the constant error was smaller in human subjects than in monkeys during the SIT, as illustrated in Figure 3. The corresponding ANOVA showed significant main effects on species ( $F(1,90) = 26.9, p = 0.003$ ), but not for the modality ( $F(1,90) = 1.16, p = 0.284$ ) nor the species x modality interaction ( $F(1,90) = 0.54, p = 0.462$ ). Hence, these findings are in accordance with the main observation of the MIT, namely, that human subjects were more accurate than monkeys.



**Figure 3:** Constant error (Mean  $\pm$  SEM) for the two species, the two marker modalities, and the two phases in the MIT as well as the SIT. Conventions are the same as in Figure 2.

### 3.3 Comparing MTI and STI

An ANOVA was performed with the temporal variability as dependent variable, species as between-subjects variable and task (continuation in MIT vs. SIT) and modality as within-subjects variables. The results only revealed a significant main effect on species ( $F(1,90) = 22.7, p < 0.0001$ ). Hence, these results

underscore the differences in temporal performance between the two primate species.

## 4. DISCUSSION

The results suggest the following points: (1) During the production of single intervals and the production of multiple intervals cued by a sensory metronome, the monkeys' timing variability was similar to that of human subjects. (2) In contrast to human subjects, monkeys did not synchronize their tapping to the sensory metronome. (3) During the continuation phase of the MIT, human subjects showed a decrease, whereas monkeys showed an increase in variability with respect to the synchronization phase. (4) In both tasks, the timing variability and constant error was larger for visual than auditory markers, particularly in humans.

These observations demonstrate that the accuracy and variability in producing single temporal intervals in the sub-second scale are similar between the two primate species. However, a large inter-species difference emerges when the MIT performance is compared. Monkeys showed large variability and error during continuation phase and were not able to synchronize their tapping to a metronome. Indeed, humans were exceptionally good at synchronizing their responses to an external periodic stimuli, with typical negative mean asynchronies around -8 ms. In contrast, monkeys showed positive asynchronies (~300 ms) during the execution of the MIT, that nevertheless had a predictive component when compared with the SRT (~480 ms). This inability of a non-human primate to entrain to an external periodic stimulus was predicted by the 'vocal learning and rhythmic synchronization' hypothesis (Patel, 2006). According to it, synchronization capacity partially shares the neuronal network for complex vocal learning, given that both behaviors require a perceptuomotor coupling during learning and execution. This prediction has been supported by recent studies that showed that only species with vocal mimicry abilities are able to synchronize their movements to external rhythms (Schachner et al. 2009; Patel et al. 2009). On the other side, it has been shown that preverbal infants can produce rhythmic movements when listen to various music excerpts, including isochronous drumbeats but not to speech (Winkler et al. 2009; Zentner et al. 2010). Hence, it is possible that in addition to speech, other complex behaviors that we share with our non-human primate relatives can have a functional overlap with the temporal control of movement. One could speculate that the brain mechanism involved in motor timing was a target of natural selection because it facilitates the alignment of movement patterns with environmental regularities of biological significance. For example, single interval timing and production may be a temporal processing primitive shared across species. Accordingly, our results leave the possibility of a graded continuity of timed motor behavior across primate species, reaching a summit in humans during speech and music performance. Comparative studies using other primate species can be useful for understanding the evolutionary roots of our most distinctive abilities, paving the way for investigations into the neural mechanisms of time processing.

## 5. REFERENCES

- Diehl, R. L., Lotto, A. J., & Holt, L. L. (2004). Speech perception. *Annual Review of Psychology*, 55, 149–179.
- Grondin, S. (2001). From physical time to the first and second moments of psychological time. *Psychological Bulletin*, 127, 22–44.
- Ivry, R. B., & Hazeltine, R. E. (1995). Perception and production of temporal intervals across a range of durations: evidence for a common timing mechanism. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 21, 3–18.
- Janata, P., & Grafton, S. T. (2003). Swinging in the brain: shared neural substrates for behaviors related to sequencing and music. *Nature Neuroscience*, 6, 682–687.
- Lewis, P. A., & Miall, R. C. (2003). Brain activation patterns during measurement of suband supra-second intervals. *Neuropsychologia*, 41, 1583–1592.
- Macar, F., Coull, J., & Vidal, F. (2006). The supplementary motor area in motor and perceptual time processing: fMRI studies. *Cognitive Processing*, 7(2), 89–94.
- Mauk, M. D., & Buonomano, D. V. (2004). The neural basis of temporal processing. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 307–340.
- Merchant, H., & Georgopoulos, A. P. (2006). Neurophysiology of perceptual and motor aspects of interception. *Journal of Neurophysiology*, 95, 1–13.
- Merchant, H., Zarco, W., & Prado, L. (2008a). Do we have a common mechanism for measuring time in the hundreds of millisecond range? Evidence from multiple-interval timing tasks. *Journal of Neurophysiology*, 99, 939–949.
- Merchant, H., Zarco, W., Bartolo, R., & Prado, L. (2008b). The context of temporal processing is represented in the multidimensional relationships between timing tasks. *Public Library of Science ONE*, 3, e3169.
- Merchant, H., & Perez, O. (2009). Neurophysiology of interceptive behavior in the primate: encoding and decoding target parameters in the parietofrontal system. In K. Josic', J. Rubin, M. Matias, R. Romo (Eds.), *Coherent Behavior in Neuronal Networks* (Springer Series in Computational Neuroscience), (pp. 191–206). New York: Springer Scientific Press.
- Miyake, Y., Onishi, Y., & Pöppel, E. (2004). Two types of anticipation in synchronization tapping. *Acta Neurobiologiae Experimentalis (Wars)*, 64(3), 415–26.
- Patel, A. D. (2006). Musical rhythm, linguistic rhythm, and human evolution. *Music Perception*, 24, 99–104.
- Patel, A. D., Iversen, J. R., Bregman, M. R., & Schulz I. (2009). Experimental evidence for synchronization to a musical beat in a nonhuman animal. *Current Biology*, 19(10), 827–30.
- Phillips-Silver, J., & Trainor, L. J. (2005). Feeling the beat: movement influences infant rhythm perception. *Science* 308(5727), 1430.
- Schachner, A., Brady, T. F., Pepperberg, I. M., & Hauser, M. D. (2009). Spontaneous motor entrainment to music in multiple vocal mimicking species. *Current Biology*, 19(10), 831–6.
- Shannon, R. V., Zeng, F. G., Kamath, V., Wygonski, J., & Ekelid, M. (1995). Speech recognition with primarily temporal cues. *Science* 270, 303–304.
- Shelhamer, M. (2005). Sequences of predictive saccades are correlated over a span of approximately 2 s and produce a fractal time series. *Journal of Neurophysiology*, 93(4), 2002–11.
- Winkler, I., Háden, G. P., Ladinig, O., Sziller, I., & Honing, H. (2009). Newborn infants detect the beat in music. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 106(7), 2468–71.
- Zarco, W., Merchant, H., Prado, L., & Mendez, J. C. (2009). Subsecond timing in primates: comparison of interval production between human subjects and rhesus monkeys. *Journal of Neurophysiology*, 102(6), 3191–202.
- Zentner, M., & Eerola T. (2010). Rhythmic engagement with music in infancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 107(13), 5768–73.

## 5.1 CONCLUSIONES PARTICULARES

Las investigaciones de las capacidades de temporalización motora entre humanos y monos Rhesus en dos tareas de producción de intervalos, una rítmica periódica y otra de producción de pares aislados, arrojaron las siguientes conclusiones:

- El error y la variabilidad del desempeño al producir pares de intervalos aislados en la escala de los cientos de milisegundos es similar entre las dos especies de primates.
- Se observó una diferencia inter-especie significativa cuando se compararon los valores de error y variabilidad en la fase de continuación de la tarea de producción rítmica periódica. Los macacos generan mayor error y variabilidad que los sujetos humanos.
- Confirmamos que los sujetos humanos son excepcionalmente superiores en sincronizar sus movimientos en la tarea de producción rítmica, con asincronías promedio alrededor de -8 milisegundos. En contraste, los macacos en la misma tarea presentan valores de asincronía alrededor de los 300 milisegundos, estos valores suponemos tienen un componente predictivo, dado que los macacos en una tarea secuencial de tiempo de reacción, los tiempos promedio fueron de 480 milisegundos.

La incapacidad de un primate no-humano de sincronizarse a estímulos periódicos externos es una predicción de la hipótesis de la imitación vocal, ya que los monos no pueden imitar, por ejemplo, el lenguaje humano. Sin embargo, la base de esta predicción se fundamenta en que tanto la imitación vocal como la sincronización adaptativa, podrían compartir parte del circuito neuronal que posibilita el acoplamiento sensoriomotor durante el aprendizaje y la ejecución del movimiento. Si esto se cumple, entonces los macacos podrían generar movimientos predictivos con cierto grado de precisión ya que se sabe que estos animales producen movimientos de golpeteo para comunicarse y que además las áreas que generan estos movimientos son compartidas con la producción de vocalizaciones (Remedios et al., 2009). Adicionalmente, se ha reportado que infantes pre-verbales pueden producir movimientos rítmicos en respuesta a secuencias sonoras parecidos a los generados por el golpeteo en los monos, pero no para el caso de cuando se les presentan secuencias verbales (Winkler et al., 2009; Zentner and Eerola, 2010). Entonces, es posible que además de la imitación vocal, otros comportamientos que demandan temporalización sean compartidos entre humanos y monos, y que los circuitos que los generan estén conservados en las dos especies.





## CONCLUSIONES GENERALES: PSICOFÍSICA

---

Como ya fue mencionado en el primer capítulo, el objetivo principal de la psicofísica es el de encontrar regularidades que lleven a la descripción de una propiedad general para la relación funcional entre la actividad mental reportable y el mundo físico observable. Además, la psicofísica ayuda a inferir patrones del funcionamiento interno y factores que modulan el procesamiento de información por el sistema nervioso. Los datos recabados son muy relevantes para acotar hipótesis o proponer modelos empíricos sobre los mecanismos subyacentes. En este sentido las investigaciones presentadas en los últimos cuatro capítulos se pueden resumir en las siguientes conclusiones:

- La variabilidad del desempeño temporal en los paradigmas conductuales descrita usando un modelo de regresión lineal, incrementa proporcionalmente con la media de la magnitud del intervalo producido en ambas especies y en todas las tareas y condiciones probadas. Esto indica que la maquinaria neuronal que genera la propiedad escalar se encuentra filogenéticamente conservada entre estas dos especies de primates.
- La variabilidad dependiente del mecanismo interno para temporalizar, fue modulada por factores no temporales de las tareas, llámese: la modalidad, la repetición del intervalo o si el sujeto produce el intervalo con algún efector o si solamente juzga su duración, y la interacción entre ellos. Entonces, el reloj interno hipotético podría construir la noción del tiempo empleando circuitos neuronales no específicos y distribuidos en el encéfalo.
- Observamos que las tareas que involucraron la presentación repetida del intervalo como la producción rítmica y discriminación tuvieron niveles de variabilidad menores a las tareas que presentan un intervalo único y aislado. Este decremento en la variabilidad fue más pronunciado en las tareas perceptuales que en las tareas motoras, sugiriendo que la representación del intervalo a medir se procesa diferencialmente en los dos contextos.
- Se confirmó que la variabilidad y el error es mayor cuando se emplean estímulos visuales en lugar de estímulos auditivos para construir los intervalos de tiempo, y esta diferencia fue más conspicua para las tareas perceptuales que las tareas motoras en los sujetos humanos. Este fue un efecto no detectado en los macacos que tuvieron un desempeño comparable en ambas modalidades.
- El agrupamiento jerárquico y el escalamiento multidimensional proveen evidencia novedosa e independiente sobre la influencia de los principales parámetros que gobiernan la cuantificación del tiempo en distintos contextos conductuales. Por ejemplo, en el 88.6% de los casos el principal factor modulador fue la distinción entre tareas explícitas e implícitas, en el 54.4% fue el número de repeticiones del intervalo a cuantificar (uno vs cuatro en este trabajo), el 24.3% la segregación entre tareas motoras o puramente perceptuales, y el 0.026% para la modalidad sensorial. Esta organización puede ser empleada para diseñar nuevos experimentos orientados a responder algún aspecto de la dimensión temporal y evitar co-variables que dificulten su interpretación y comparación con otras investigaciones.

- Encontramos una subestimación consistente en la producción de todos los intervalos en las dos especies, en otras palabras, se producían en la mayoría de los casos intervalos más cortos que los indicados. Esta observación fue más conspicua para los macacos que los humanos, quizá debido a que maximizaban la cantidad o frecuencia de recompensa recibida.
- Para cada condición en que la conducta fue guiada por un estímulo sensorial externo, el desempeño evaluado en la variabilidad de las respuestas de los macacos fue muy similar al de los sujetos humanos. Esto indica que ambas especies son capaces de extraer la estructura temporal de su entorno para generar movimientos temporalizados.
- En la fase de continuación en la tarea de producción rítmica periódica, los sujetos humanos mostraron un decremento, mientras que los macacos en la misma fase de la tarea mostraron un incremento en la variabilidad con respecto a la fase de sincronización. Los macacos generan mayor error y variabilidad que los sujetos humanos. Esto puede interpretarse como evidencia de la superioridad de los humanos para mantener con fidelidad en la memoria de trabajo información predictiva relevante.
- Confirmamos que los sujetos humanos son superiores en sincronizar sus movimientos en la tarea de producción rítmica, con asincronías promedio alrededor de -8 milisegundos. En contraste, los macacos en la misma tarea presentan valores de asincronía alrededor de los 300 milisegundos, estos valores suponemos tienen un componente predictivo, dado que los macacos en una tarea secuencial de tiempo de reacción, los tiempos promedio fueron de 480 milisegundos.

Es posible que además de la imitación vocal (Patel et al., 2009; Schachner et al., 2009), otros comportamientos que demandan temporalización sean compartidos entre humanos y monos, y que los circuitos que los generan estén conservados en las dos especies. Si esto se cumple, entonces los macacos podrían generar movimientos predictivos con cierto grado de precisión (como aquí fue demostrado), ya que se sabe que estos animales producen movimientos de golpeteo para comunicarse y que además las áreas que generan estos movimientos son compartidas con la producción de vocalizaciones (Janata and Grafton, 2003; Remedios et al., 2009). Adicionalmente, se ha reportado que infantes pre-verbales pueden producir movimientos rítmicos en respuesta a secuencias sonoras parecidos a los generados por el golpeteo en los monos, pero no para el caso de cuando se les presentan secuencias verbales (Winkler et al., 2009; Zentner and Eerola, 2010). En conjunto estos hallazgos sugieren la existencia de un mecanismo parcialmente distribuido en el cerebro que se activa ponderando las contingencias cognitivas del contexto. Quiero resaltar aquí, que de ningún modo la psicofísica por si sola tiene el alcance para revelar inequívocamente el sustrato o maquinaria cerebral de cualquier experiencia subjetiva o conducta investigada con sus métodos. Para este propósito, una vez caracterizada la conducta en el mono Rhesus en tareas tradicionalmente usadas para explorar la temporalización de los movimientos en humanos, estamos en facultad para emplear técnicas de registros electrofisiológicos extracelulares para dar respuestas mecánicas al fenómeno observado. Este es el tema de los siguientes capítulos de esta disertación.

Parte III

NEUROFISIOLOGÍA



## LOCALIZACIÓN NEUROANATÓMICA DE LAS CORTEZAS PREMOTORAS MEDIALES

---

*Confiemos en los recursos de ese admirable cerebro humano,  
que pugna por conocerse.  
Andando el tiempo, él será, porque quiere serlo,  
su propio domador y su propio artífice.*

— Santiago Ramón y Cajal, (1909)

Tomando en cuenta los antecedentes descritos en el primer capítulo, las técnicas de neuroimagen funcional proponen un sistema distribuido para el procesamiento temporal que circunscribe a las vías estriato-tálamo-corticales. Nosotros nos enfocamos en el área 6 de la corteza premotora medial del primate. Funcionalmente la corteza premotora medial se ha relacionado con el aprendizaje y actualización de patrones de movimientos complejos y en el control del orden secuencial de movimientos (Tanji, 1996, 2001). Estudios recientes basados en resonancia magnética funcional en humanos, enfatizan la activación de la corteza premotora medial en una tarea perceptual y en un paradigma de producción de intervalos de tiempo (Coull et al., 2004; Macar et al., 2006). Sin embargo, hasta ahora, no hay estudios neurofisiológicos que aporten evidencia directa de como la corteza premotora medial estaría participando en la producción de movimientos temporalizados, siendo este un tópico con méritos suficientes para ser explorado intensivamente. En consecuencia se describen primero, los métodos usados para localizar a la corteza premotora medial del mono Rhesus y la implantación de las cámaras de registro electrofisiológico.

### 7.1 RECONSTRUCCIÓN POR RESONANCIA MAGNÉTICA ESTRUCTURAL

El advenimiento de la neuroimagen obtenida por el fenómeno de resonancia magnética ha posibilitado la visualización *in vivo* de la estructura del cerebro, que previamente era posible solo mediante la histología de cerebros post-mortem. Tomamos ventaja de esta herramienta para obtener volúmenes de imágenes del cerebro de los macacos. Tres volúmenes fueron colectados: uno previo a la implantación del contenedor cefálico, otro volumen cuando el animal fue implantado y colocado el cemento para hueso, y un último volumen cuando las cámaras de registro habían sido implantadas en el cráneo del animal. Para todos los casos el protocolo de adquisición de las imágenes, comenzó sedando al animal con una mezcla de ketamina (70 % - 100mg/Kg) y xilacina (30 % - 10mg/Kg), y luego fue montado en un aparato estereotáxico no-magnético. Posteriormente, el animal fue colocado dentro del escáner (1.0 T Philips Intera MRI Scanner) y fue adquirida una secuencia de cabeza entera T<sub>1</sub> de gradiente echo-planar de alta resolución (TR = 20 ms, TE = 6.9 ms, flip angle = 25°, matriz = 240 x 108, slices = 80, resolución = 1.0 mm x 1.0 mm x 1.0 mm, cortes coronales, tiempo de adquisición: 5 min:24 s). La implantación quirúrgica fue hecha usando materiales compatibles (no-magnéticos), cemento para hueso Refobacin® (Biomet Orthopedics, Switzerland GmbH), se emplearon de 9 a 12 tornillos y 3 postes de titanio anclados al cráneo (Thomas Recording, Germany GmbH). Con el fin de evidenciar la implantación correcta de las cámaras de registro y cuantificar el área

cerebral expuesta, se colocaron un tubo de un milímetro de diámetro alrededor del perímetro de la cámara y otro en el centro de la cámara y perpendicular a su superficie llenos con vitamina E como contraste y marcas fiduciales relativas a las marcas neuroanatómicas (giros y surcos) en las imágenes adquiridas (Figura 8).

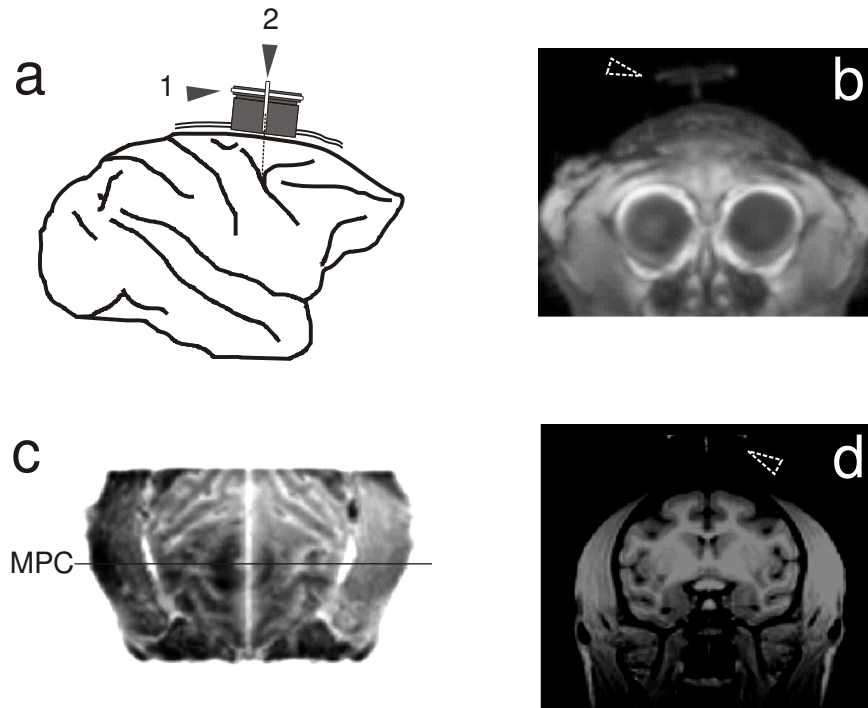


Figura 8: Determinación de la región de interés y posicionamiento de las cámaras de registro electrofisiológico en el macaco. (a) Esquema de la superficie cortical (vista lateral) obtenido de las imágenes de resonancia magnética, en el que se muestran las marcas fiduciales (a.1 y a.2) sobre la cámara de registro. (b) Vista frontal de una reconstrucción tridimensional que muestra las marcas fiduciales (triángulo blanco punteado). (c) Vista superior de la superficie cortical que muestra con una línea transversal el halo de la marca fiducial, evidenciando la presencia de la cámara de registro sobre la corteza premotora medial (MPC). (d) Corte coronal bidimensional, obtenido de la línea transversal del panel (c) que evidencia el centro de las marcas fiduciales (triángulo blanco punteado).

Finalmente, las imágenes fueron transferidas a una computadora en el laboratorio para el análisis anatómico fino, y obtener para este objetivo las coordenadas de la región de interés, basados en las marcas fiduciales, la resolución del volumen adquirido y los valores iniciales del aparato estereotáxico. La visualización de los volúmenes cerebrales fue hecha usando las aplicaciones: MRICro (Chris Rorden, <http://www.cabiatl.com/mricro/>) e ImageJ (Wayne Rasband, <http://rsbweb.nih.gov/ij/>; National Institutes of Health, Bethesda, MD).

## 7.2 IMPLANTACIÓN DE LAS CÁMARAS PARA EL REGISTRO ELECTROFISIOLÓGICO

La implantación se realiza en un cuarto de cirugía adecuado con equipo e instrumentación seguidos en los protocolos con pacientes humanos. Todo el instrumental quirúrgico es esterilizado en autoclave. Los pisos y mesas del cuarto de cirugía, el equipo estereotáxico, la mesa de cirugía y el mango de la lámpara de cirugía se esterilizan con dermoclean (glutaraldehído al 2%). Todo el material y equipo termo-sensible es esterilizado con alkacide. Unos días antes de la cirugía, se determina el cero medio-lateral del aparato estereotáxico y se ubican las



coordenadas tanto de los trépanos como de los postes del contenedor cefálico usando la información de los volúmenes cerebrales adquiridos por resonancia magnética estructural. El procedimiento seguido se describe a continuación: el mono es tranquilizado con una mezcla intramuscular de ketamina (70 % - 100mg/Kg) y xilacina (30 % - 10mg/Kg), luego es rasurado tanto en los muslos como en toda la zona cefálica. Se cánula una vena del muslo para pasar suero (solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9 %) durante la cirugía. Los cirujanos se lavan las manos con jabón quirúrgico, con una dirección de los codos a las manos, se visten con camiseta, pantalones, protectores para los zapatos, bata, guantes, cubre-boca y gorro de cirugía previamente esterilizados, a partir de este momento los cirujanos están estériles y no pueden tocar nada no-estéril. Se entuba endo-traquealmente al mono para la anestesia con gas (sevofluorano, 0.1 %). Se amarra el tubo de anestesia al cuello con una gasa larga. El mono es colocado en el estereotáxico, y se procede a lavar y esterilizar con yodo toda la zona cefálica. Se pone el colchón calentador debajo del mono y se miden los signos vitales a lo largo de la cirugía. Se coloca un campo estéril sobre el cráneo del animal y se inyecta epinefrina en la zona media de la cabeza y se espera unos minutos. Entonces, se hace una sola incisión con el bisturí, dividiendo toda la zona cefálica en dos hemisferios y se limpia el cráneo de todo el tejido conectivo y los tendones. Se corta la zona de anclaje de los músculos maxilares y se retiran los músculos sin daño. Posteriormente, se limpia el cráneo con salina, se ubica el sitio estereotáxico de los trépanos y las cámaras de registro. Se hacen las marcas con un lápiz estéril para la colocación de los 4 postes, y se taladran los hoyos para cada poste. Se atornillan los postes y se colocan algunos tornillos en la periferia del cráneo para brindar más soporte de anclaje. Se hacen los trépanos y se colocan las cámaras de registro. Es muy importante hacer los trépanos de tal forma que no se lastime la dura. Se puede colocar gelfoam o esponjostán con antibiótico y cortisona oftálmicos sobre la dura-madre para proteger y detener la hemorragia, se cierra la cámara. En este momento se debe secar perfectamente todo el cráneo, los postes y las cámaras. Luego se prepara el cemento de hueso e inmediatamente se coloca alrededor de los postes, las cámaras y los tornillos antes de que fragüe; se puede aliviar el calor generado colocando compresas frías sobre el cráneo. Hecho esto, se sutura la piel y se adhiere al cemento fraguado en el cráneo con pegamento estéril al borde del implante. La anestesia es sustituida por oxígeno y luego es retirado el tubo endo-traqueal. El mono es retirado del estereotáxico, para colocarlo en la silla para primates, aquí se puede remover el suero o esperar para inyectar el antibiótico y el analgésico. El mono se mantiene en observación hasta que se encuentre recuperado y es regresado a su caja. Se mantiene el régimen de antibiótico y analgésico.



*It doesn't matter how beautiful your theory is,  
it doesn't matter how smart you are.  
If it doesn't agree with experiment, it's wrong.*

— Richard P. Feynman

Los reportes de registros extracelulares en el lóbulo frontal de monos entrenados en tareas de temporalización explícita como implícita, señalan que las neuronas modulan su tasa de disparo de manera persistente, incrementándola o decrementándola monotónicamente en relación a la duración de tiempo (Brody et al., 2003a; Lebedev et al., 2008; Mita et al., 2009; Niki and Watanabe, 1979; Romo and Schultz, 1987). Es posible que la actividad monotónica decreciente pueda estar mas correlacionada con el evento anterior, mientras que la actividad monotónica creciente sea selectiva para un objeto o evento particular que el animal espera que ocurra en el futuro inmediato (Durstewitz, 2004; Reutimann et al., 2004). Aunque hay antecedentes de este tipo de actividad, ninguno aborda directamente la pregunta de ¿cómo se representa el tiempo físico en el rango de los cientos de milisegundos para tareas relevantes a este rango de tiempo, como la producción de movimientos periódicos?

La producción de movimientos periódicos, involucra la extracción de las regularidades del entorno para guiar la ejecución motora cíclica ordenada en el tiempo. Esto quiere decir que, el cerebro tiene que realizar las transformaciones sensoriomotoras pertinentes de forma adaptativa, y en tiempo real para generar una conducta coherente con las pautas externas que dispararon la acción. De esta manera, la producción de movimientos rítmicos comparte la estructura básica de conductas más complejas como la ejecución musical o el lenguaje, que demandan un orden temporal cíclico y adaptativo de articulación motora (Casini et al., 2009; Janata and Grafton, 2003; Repp, 2010; Zatorre et al., 2007). Con estos antecedentes en mente, decidimos buscar las bases neuronales que dan origen a la habilidad de temporalizar los movimientos de manera adaptativa en la corteza premotora medial de monos Rhesus. Los monos fueron entrenados en dos tareas de producción de movimientos rítmicos y registrada la actividad de poblaciones de neuronas simultáneamente con la conducta. A continuación se describen los métodos usados para abordar este objetivo.

## 8.1 MATERIAL Y MÉTODOS

### 8.1.1 General

Dos monos machos de 5 a 7 Kg de peso (*Macaca mulatta*) fueron entrenados en dos tareas de producción rítmica de intervalos de tiempo mediante condicionamiento operante. Se registró la actividad electrofisiológica extracelular de poblaciones de neuronas en la corteza premotora medial (preSMA -F6- y SMAp -F3-) durante el desempeño de las tareas. Todos los procedimientos experimentales fueron aprobados previamente por el comité de bioética del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México, y están en conformidad con la

guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio publicada por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América (NIH, 1985).

### 8.1.2 Aparatos y estímulos

Los animales fueron sentados en una silla para primates frente a un monitor de computadora (trazado vertical: 60 Hz; Dell Optiplex 19 pulgadas) a una distancia de 57 cm con respecto a la línea media del observador (Figura 9). Las respuestas

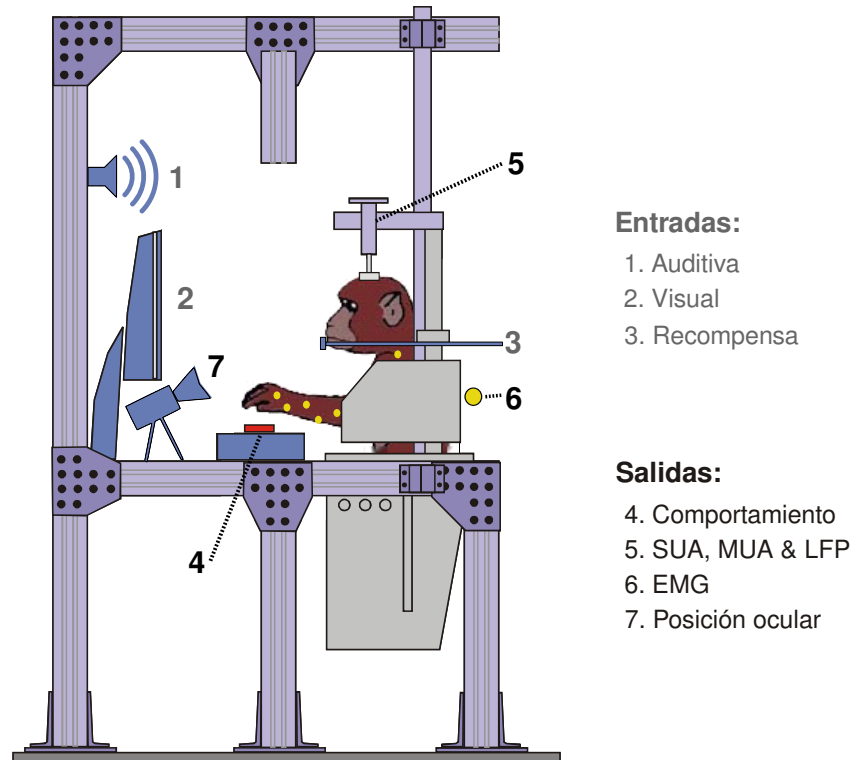


Figura 9: Esquema del aparato de entrenamiento y colección de datos en primates no humanos. El mono es colocado en una habitación aislado del ruido e interferencia electromagnética externa, sobre una estructura de aluminio que atenúa las vibraciones mecánicas del movimiento. Como es mostrado en la figura hay dos tipos de factores que son controlados y registrados: las entradas y las salidas. En el caso de las entradas, son los estímulos y el jugo de recompensa, mientras que las salidas corresponden a la conducta y a la actividad neurofisiológica. SUA, actividad celular unitaria; MUA, actividad celular multiunitaria; LFP, potenciales de campo local; y EMG, electromiogramas.

de los monos fueron colectadas cada vez que los animales generaron ritmos con la mano al presionar un botón (4-cm de diámetro, digitalizado a 200 Hz; #7717, Crest, Dassel, MN). Los monos no podían ver su mano de respuesta, y el brazo opuesto fue restringido con una férula de acrílico removible. El sonido que se generó al presionar el botón de respuesta fue de 50 decibelios (HER-400; decibelímetro, Electrónica Steren, México); además, el cuarto donde los monos fueron registrados fue sonoamortiguado y cubierto por una jaula de Faraday para evitar sonidos externos e interferencia electromagnética, respectivamente. Cada ensayo comenzó cuando el animal colocó la mano de respuesta en una palanca isométrica con sensores infrarrojos ubicada a un lado del botón, con la finalidad de controlar el punto de inicio del movimiento del brazo común a todas las tareas.

La presentación de los estímulos como la colección de los datos conductuales fueron controlados mediante programas escritos en el laboratorio bajo la plataforma de programación Visual Basic (Microsoft Visual Basic 6.0, 1998). La presentación de los estímulos auditivos se hizo a través de dos bocinas colocadas de forma equidistante a la misma distancia del monitor. La serie de estímulos auditivos fueron tonos puros (duración: 33 ms, frecuencia: 2 kHz, amplitud: 65 dB). Los estímulos visuales fueron cuadrados de color rojo de 4 centímetros por lado, presentados en el centro del monitor por 33 milisegundos. Es importante mencionar que el trazado vertical de la tarjeta de vídeo y la presentación de los estímulos visuales fueron sincronizados, con el objetivo de evitar distorsiones en la imagen del monitor (fue presentado un estímulo cada dos ciclos en el trazado vertical,  $1000 \text{ ms}/60 \text{ Hz} = 16.6 \text{ ms}$ ). Los intervalos construidos son: 450, 550, 650, 850 y 1000 milisegundos, y fueron escogidos para su presentación al mono de manera pseudoaleatoria dentro de un bloque de repeticiones. Durante estas conductas se monitoreó la posición del ojo mediante un trazador ocular, la señal fue digitalizada a 200 Hz y reconstruida en un eje de coordenadas cartesiano (EYE-TRAC-6, Applied Science Laboratories, Bedford, MA).

### 8.1.3 Entrenamiento por condicionamiento operante

Los monos fueron entrenados siguiendo las reglas del condicionamiento operante o instrumental. El condicionamiento operante es un tipo de aprendizaje asociativo que tiene que ver con el desarrollo de nuevas conductas en función de un estímulo reforzador (recompensa-jugo) que es contingente a la respuesta que previamente ha emitido el animal. Con el propósito de mantener la motivación en los animales por conseguir jugo, fueron privados de líquidos a excepción de los dispensados durante el entrenamiento. El periodo de entrenamiento fue un régimen de 4 horas diarias, durante 6 días a la semana; los monos producían un número de ensayos promedio por día de alrededor de 1000, con un consumo de líquido de entre 150 a 300 mililitros. El peso corporal fue controlado suplementando la cantidad de líquido consumido cuando los animales disminuyeron un 20 % de su peso inicial.

Ambos monos fueron entrenados inicialmente en la tarea de producción rítmica periódica siguiendo los cinco pasos que a continuación se describen. Primero, el mono tuvo que aprender a colocar su mano dominante por al menos un segundo en la palanca isométrica inicial (ver la Figura 10). Segundo, una vez que se detecta la posición inicial, el mono asocia que presionando el botón de respuesta recibe recompensa. Luego, se presenta un estímulo y el mono tiene que generar una respuesta contingente presionando el botón para recibir recompensa. Tercero, se presentan un par de estímulos con una separación inter-estímulo escogida de los cinco intervalos base previamente descritos. El mono percibe la temporalidad del par de estímulos y reproduce el intervalo presionando un par de veces el botón. Cuarto, el mono es entrenado para que produzca varios intervalos consecutivos (de 6 a 9 intervalos) guiados por el estímulo. Finalmente, el mono aprende a continuar sus respuestas temporalizadas, cuando el experimentador disminuye uno por uno la cantidad de estímulos que guían la conducta del mono. En un inicio, el mono produce un solo intervalo de continuación para obtener la recompensa, hasta que es capaz de producir tres intervalos sin el beneficio de la guía sensorial.

La regla para recibir el estímulo reforzante positivo (jugo) estuvo en función del número y precisión de los intervalos producidos (error menor al 35 % del intervalo teórico). Con el propósito de hacer que el animal aprendiera a sincronizar sus movimientos, la cantidad de recompensa se duplicó cuando el error fue menor al 15 %. de la misma manera para evitar un sesgo para obtener recompensa en los intervalos cortos, se ajustó el volumen de recompensa en función del

intervalos producido, de tal manera que para intervalos cortos el volumen fue proporcionalmente menor que para los intervalos largos. Después de que los monos aprendieron la tarea temporal, fueron re-entrenados para que generaran la tarea de producción rítmica aperiódica. En esta última tarea los estímulos y las respuestas secuenciales son idénticas, la diferencia reside en que la presentación de los intervalos no es periódica y son escogidos aleatoriamente de un rango que va de los 600 a los 1400 milisegundos, lo que forzó a los animales a emitir respuestas reactivas y no predictivas.

#### 8.1.4 *Producción periódica de intervalos de tiempo*

En la primera tarea los monos produjeron siete movimientos múltiples, creando así seis intervalos de tiempo al presionar rítmicamente un interruptor. La tarea consta de una época inicial en la que el mono se sincroniza a una serie de cuatro estímulos visuales o auditivos (metrónomo generado por computadora) con un periodo igual a uno de los cinco intervalos del rango de tiempo. En la segunda época de la tarea, el estímulo es eliminado y el mono debió continuar presionando el botón, manteniendo la temporalidad a la cual se sincronizó (ver panel a de la Figura 10).

En esta segunda etapa de la tarea el animal temporalizara internamente los movimientos (fase de continuación). Finalmente, el mono recibe recompensa si la precisión de su desempeño estuvo por encima de un error del 35% con respecto al intervalo presentado. El animal ejecuta 5 repeticiones por cada intervalo, hasta un total de 150 intervalos producidos (5 duraciones x 5 repeticiones x 6 intervalos secuenciales) que constituyen un bloque en esta tarea. Los ensayos fueron separados por un intervalo de tiempo variable (de 1.4 a 4 segundos).

#### 8.1.5 *Producción aperiódica de intervalos aleatorios*

La segunda es una tarea control de tiempo de reacción secuencial, en la cual los monos emitieron cinco respuestas presionando un botón ante la aparición de cinco estímulos. Esta tarea aperiódica es equivalente a la tarea de producción periódica, con la diferencia que el intervalo inter-estímulo fue variable, y por lo tanto el mono no pudo anticipar su movimiento, es decir, temporalizar su conducta. Pero en cambio, el componente sensoriomotor y secuencial es esencialmente el mismo que en las otras tareas, ya que el animal emitió cinco respuestas ante cinco estímulos consecutivos pero con un intervalo inter-estímulo aleatorio (ver panel b de la Figura 10). El animal ejecuta 10 repeticiones, que en conjunto forman el bloque experimental. Esta tarea es útil para disociar el componente sensoriomotor y secuencial del componente de temporalización en las señales neuronales colectadas.

#### 8.1.6 *Sistema de registro y tipos de bioseñales colectadas*

Después del periodo post-operatorio, y corroborando un desempeño estable en la ejecución de las tareas (mayor al 75% de efectividad), se registró simultáneamente la actividad extracelular de las neuronas de la corteza premotora medial del macaco utilizando un arreglo de siete microelectrodos independientes de platino-tungsteno (impedancia: 0.7 a 3 Megaohmios a 1kHz). Los electrodos fueron manipulados mediante un micromotor (Eckhorn system, Uwe Thomas Recording, GmbH) e insertados transduralmente en la corteza premotora medial contralateral al efector durante la ejecución de estas tareas. El sistema de registro permite

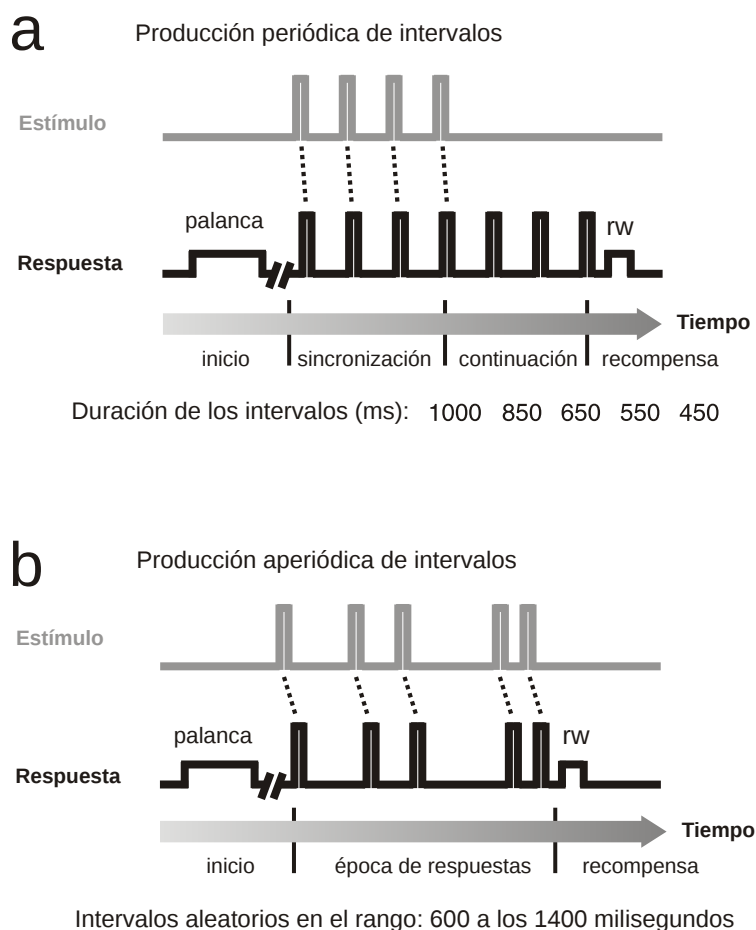


Figura 10: Tareas conductuales de producción de intervalos de tiempo. (a) Producción periódica de intervalos de tiempo, el estímulo se ejemplifica en color gris claro y las respuestas en negro. El primer evento para que comience la presentación de los estímulos es la posición de la mano en la palanca isométrica, seguida de una fase de sincronización (3 intervalos generados), luego una fase de continuación (3 intervalos generados sin estímulo), y finalmente se dispensa la recompensa (rw). (b) Producción aperiódica de intervalos aleatorios, esta tarea sigue las convenciones mencionadas en la tarea anterior y tiene exactamente las mismas demandas sensoriomotoras que la fase de sincronización, la diferencia radica en que la presentación de los estímulos es aleatoria y por tanto impredecible.

cambiar la posición y configuración de los electrodos de una sesión a otra, esto posibilita un muestreo extensivo del área expuesta en la cámara de registro.

La actividad neuronal registrada en cada sitio de inserción fue amplificada (100,000x), digitalizada (frecuencia: 40 kHz; resolución: 12 bits) filtrada (MUA: pasabanda 0.4 - 6 kHz; LFP: pasabanda 0.1 - 140 Hz) y monitoreada (osciloscopios y altavoces) para almacenar dos diferentes tipos de señales: actividad extracelular multiunitaria (MUA) y potenciales locales de campo (LFP). El primer tipo de señal (MUA) es una serie de tiempo filtrada en pasabanda (0.4 - 6 kHz) que contiene típicamente los potenciales de acción de más de una neurona. Usamos la actividad multiunitaria (MUA), para separar los potenciales de acción de cada neurona registrada por el mismo electrodo y obtener series de tiempo separadas denominadas actividad extracelular unitaria (SUA), cada elemento de la serie corresponde al tiempo relativo de un evento neuronal (potenciales de acción). Para obtener este tipo de información, se empleó el programa Offline sorter v. 2.8.6 (Plexon Inc. Dallas, TX) con el cual se identifican para cada uno de los canales el número de neuronas que cada electrodo fue capaz de registrar y sus



potenciales de acción correspondientes. La actividad extracelular unitaria (SUA) fue empleada para determinar las modulaciones en la actividad neuronal y las distintas épocas de las tareas. Adicionalmente, se colectó la actividad electromiográfica (EMG) bilateralmente al efector de respuesta en los dos monos, en sesiones separadas a los registros de la actividad neuronal extracelular. Para esto se emplearon electrodos de platino recubiertos de teflón insertados intramuscularmente. Los siguientes músculos fueron monitoreados durante la ejecución de las tareas: *triceps brachii*, *biceps brachii*, *deltoideus* (anterior, medial y posterior), *extensor digitorum communis*, *extensor digitorum*, *flexor digitorum sublimis*, *rhomboides major*, *trapezius*, *pectoralis major* y *latissimus dorsi*. La señal electromiográfica fue amplificada, digitalizada (200Hz) filtrada y rectificadas usando un procesador de señales Tucker Davis (RA16PA) de 16 canales.

#### 8.1.7 Análisis de los datos neurofisiológicos

*General.* Empleamos la plataforma de análisis numérico Matlab (Matworks v. 7.6.0.324) y la paquetería estadística SPSS (versión 12, SPSS Inc., Chicago, IL) para implementar las subrutinas de análisis. El nivel de significancia estadística para rechazar la hipótesis nula en las pruebas fue de 0.05. Los datos obtenidos del registro de la actividad neuronal fueron ordenados por tarea y presentados como raster plots (ver panel a de la Figura 11) en el que los tiempos de las unidades discriminadas (SUA) fueron alineados a cada evento de la tarea conductual (estímulos o respuestas). Para el análisis estadístico de la actividad neuronal nosotros dividimos cada tarea en dos épocas: una época control (500 milisegundos con la mano en la posición de inicio) y una época activa, que es particular para cada tarea. Para la producción periódica, la época activa fue desde el primer estímulo para el periodo de sincronización hasta la última respuesta del mono en la fase de continuación. Para la tarea control la época activa fue desde el primer estímulo hasta la quinta respuesta del mono. En cada época se calculó la tasa de disparo para cada una de las neuronas estudiadas.

Con el propósito de identificar a las neuronas que modularon su actividad significativamente durante la ejecución de las tareas, se construyó un modelo de análisis de varianza en el cual el factor fue la época (época control vs época activa) y la variable dependiente la tasa de disparo de cada neurona para cada condición. El grupo de neuronas resultante se sometió a un segundo análisis de varianza en el que el factor fue la secuencia de tareas normalizadas en el tiempo a lo largo de un bloque para cada una de las neuronas y la variable dependiente fue la tasa de disparo para la época control en cada condición. Este segundo análisis inicial se usó como criterio para evaluar la estabilidad de las respuestas neuronales a lo largo de las repeticiones en cada condición de registro. La base de datos neuronal resultante fue de 1570 células registradas en la corteza premotora medial de los dos monos (1267 en el mono1 y 303 en el mono2). El número total de neuronas con actividad estable, según nuestros análisis fue de 1083.

*Algoritmo de detección de rampas.* Fue desarrollado un algoritmo de detección de actividad en rampa, basado en el incremento o decremento instantáneo de la actividad neuronal durante la producción de los intervalos de tiempo por los monos (Figura 11). Este algoritmo sigue las siguientes instrucciones: (1) Los tiempos de los potenciales de acción (espigas) de la actividad extracelular unitaria fueron convolucionados con un kernel Gaussiano ( $\sigma = 30$  milisegundos) para obtener un estimado de la densidad de espigas para cada ensayo colectado. (2) La densidad de espigas fue alineada en el tiempo a cada estímulo presentado o respuesta conductual registrada en las dos tareas conductuales. (3) Una vez alineada la densidad de espigas se encuentra la actividad máxima (magnitud al pico). (4) Se busca la actividad mínima, y se segmentan los datos de la densidad

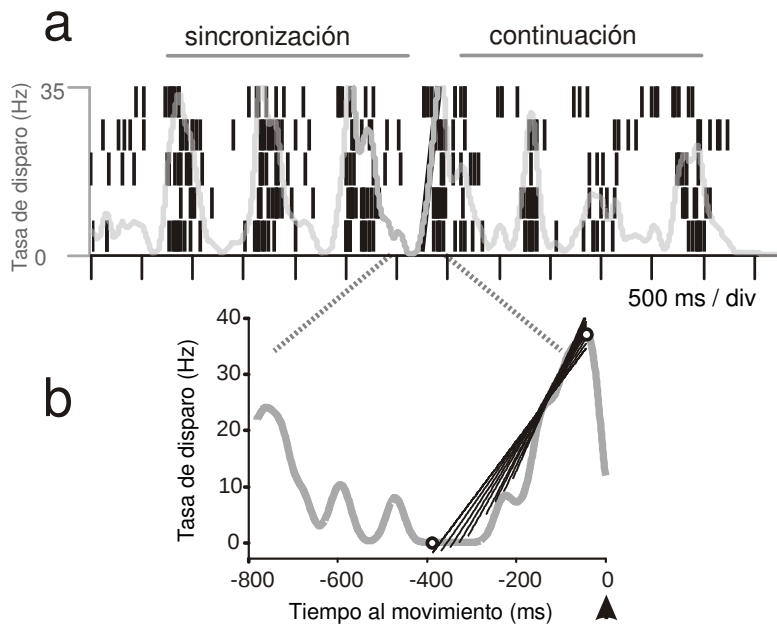


Figura 11: Método iterativo para identificar la regresión óptima sobre la densidad de espigas. (a) Representación de la actividad de una neurona en la forma de raster plot. Se puede observar una línea gris sobre los tiempos de las espigas que corresponde a la densidad de espigas calculada. (b) Segmento de la densidad de espigas sobre el que se calculan iterativamente regresiones lineales.

de espigas entre la actividad pico y mínima para ajustar un modelo de regresión. Si la actividad mínima se encuentre antes o después del pico, las rampas se definen como pendientes positivas (actividad creciente) o pendientes negativas (actividad decreciente), respectivamente. (5) Las regresiones fueron realizadas de manera iterativa a pasos de 20 milisegundos entre el pico y la actividad mínima. (6) El criterio para considerar que el algoritmo alcanzó convergencia óptima, fue que el coeficiente de determinación en la regresión variara por menos del 5% en las iteraciones. (7) La actividad en rampa fue definida si el pico rebasó los 5 Hz, si la duración de la rampa fue mayor a 100 milisegundos y si el valor de probabilidad de la regresión fue menor a  $p < 0.01$ . Se obtienen entonces los parámetros de la duración, la pendiente, la magnitud del pico y el tiempo ( $\tau$ ) que hay entre el pico y el evento alineado. Con esta información fueron clasificadas las rampas como de tiempo relativo o rampas motoras, descritas en la sección de resultados. Para el caso de las rampas de tiempo absoluto, la densidad de espigas es alineada al último movimiento ejecutado, entonces, el algoritmo inicialmente encuentra el pico máximo de magnitud y luego detecta una pendiente positiva seguida de una pendiente negativa ancladas al mismo valor de magnitud al pico (Figura 12).

Observamos que las rampas relativas y motoras mostraron consistencia interna en las series de tiempo cuando eran alineadas al tiempo del siguiente movimiento, por el contrario las rampas absolutas fueron mas consistentes alineadas al movimiento previo. Esta consistencia fue evaluada usando la media y variabilidad de la magnitud al pico de actividad a través de los ensayos, y el número de rampas significativas obtenidas para cada alineamiento. Con el propósito de identificar si las respuestas presentaron un alineamiento asociado a la presentación de los estímulos o a las respuestas motoras, realizamos un análisis de "warping". Fueron simuladas alineaciones para la densidad de espigas transformada en el tiempo, determinando así en qué punto (más cercano al movimiento o al estímulo sensorial) la actividad neuronal fue alineada consistentemente (Behseta et al., 2005).

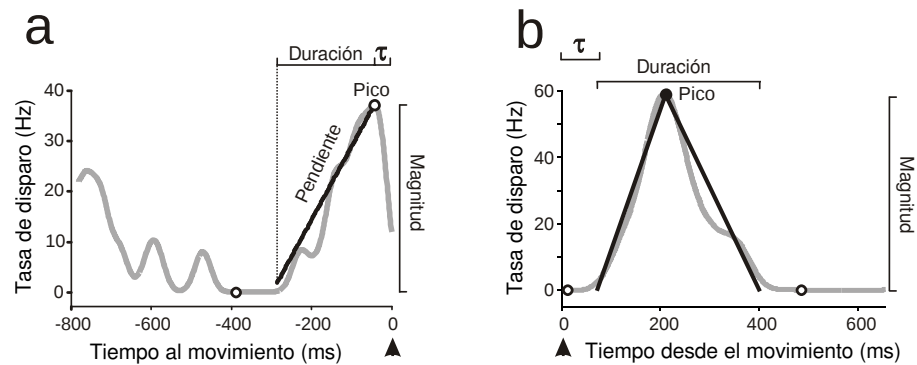


Figura 12: Parámetros extraídos con el algoritmo de detección de rampas. (a) Densidad de espigas alineada al tiempo del siguiente movimiento (triángulo de color negro) esquematizando los parámetros que caracterizan a las rampas de tiempo relativo y motoras. (b) Densidad de espigas alineada al tiempo último movimiento (triángulo negro) esquematizando los parámetros que caracterizan a las rampas de tiempo absoluto.

Los resultados indicaron que la alineación de los tres tipos de rampas fue mas consistente a los eventos motores que a los estímulos sensoriales. Es importante mencionar que con el objetivo de identificar a las neuronas con actividad en rampa, el algoritmo de detección trabajó sobre la densidad de espigas promedio entre los ensayos. Posteriormente, este mismo análisis fue aplicado a los ensayos individuales de las neuronas identificadas con actividad en rampa. Esto último se hizo con el propósito de identificar a las neuronas con distintas latencias en su actividad y que en la promediación podrían generar rampas espúreas. Es importante mencionar que se realizó un ajuste de curvas sobre la densidad de espigas para evaluar el mejor modelo que describe la actividad en rampas (Zar, 1996). Los resultados de este análisis mostraron que en mas del 70 % de las regresiones, el coeficiente de determinación para el modelo lineal obtuvo los mayores valores. Por lo tanto, escogimos al modelo lineal para describir a la actividad en rampa en esta base de datos.

*Análisis de densidad bidimensional.* El cambio en la actividad instantánea en la densidad de espigas seleccionada con el algoritmo de detección de rampas, muestra una gran variabilidad de valores para la duración, la pendiente, y valores de  $\tau$  en la población de neuronas. Con la finalidad de caracterizar la evolución en el tiempo de este cambio en la actividad poblacional, empleamos una función de distribución normal bivariada, ilustrada en la figura 13.

La elipse esta centrada en un sistema de coordenadas cartesiano  $x$ - $y$ , donde  $x$  es el tiempo relativo al evento con el que fue alineada la densidad de espigas, mientras que  $y$  corresponde a la tasa de disparo o magnitud de la respuesta. La magnitud de la respuesta fue escalada por un factor de 16x, con el objetivo de hacer equivalentes las escalas  $x$ - $y$ , y evidenciar con mayor facilidad los cambios en las variables de interés. Los radios o ejes que definen a la elipse son ortogonales y proporcionales a la raíz cuadrada de los valores propios de la matriz de covarianza. Los ejes fueron escalados usando una constante que corresponde al percentil  $100\alpha$  del límite superior dada la relación  $P(\chi_k^2 \geq \chi_{k,\alpha}^2) = \alpha$  donde  $\chi_k^2$  sigue una distribución de Chi cuadrada con  $k$  grados de libertad. Esto conduce a que la elipse contiene  $100 \cdot (1 - \alpha) \%$  de la probabilidad de la distribución, donde  $\alpha = 0.95$ . La orientación de la elipse fue definida por el ángulo  $\theta$ , que es igual al arcotangente de los elementos  $x$  e  $y$  del vector propio correspondiente al valor propio mas grande (Johnson and Wichern, 2002).

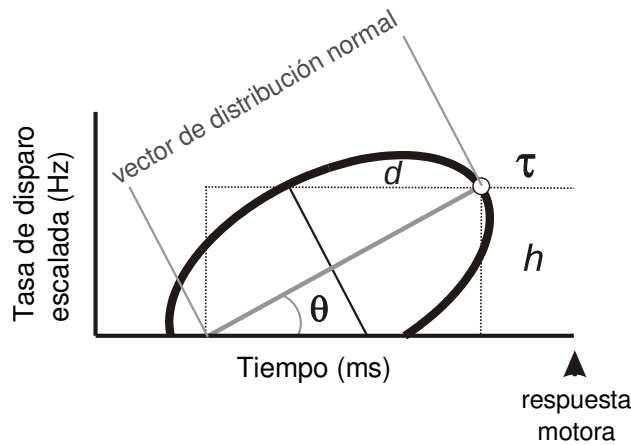


Figura 13: Elipse de distribución normal y su correspondiente vector de distribución normal. Son extraídos cuatro parámetros del vector de distribución normal:  $d$  (duración),  $\theta$  (ángulo),  $\tau$  (tiempo que hay entre el pico y el evento alineado) y  $h$  (magnitud).

## 8.2 DISEÑO EXPERIMENTAL

La base lógica de los experimentos que realizamos fue caracterizar las relaciones entre la modulación de la actividad eléctrica unicelular o de ensambles neuronales y los diferentes aspectos asociados a las tareas psicofísicas. En una primera fase fueron entrenados dos monos Rhesus mediante condicionamiento operante en una tarea de producción de intervalos temporales en el rango de los 450 a los 1000 milisegundos. La regla para recibir el estímulo reforzante positivo estuvo en función del número y precisión de los intervalos producidos. Adicionalmente, se incluyó una tarea control de producción de intervalos aperiódicos, que permitió disociar el componente sensoriomotor de la representación temporal del movimiento. Con la finalidad de controlar el punto de inicio del movimiento del brazo, el mono colocó la mano de respuesta en una palanca isométrica antes del inicio de cada ensayo, para todas las tareas (ver la Figura 10). Durante estas conductas se monitoreó la posición del ojo mediante un trazador ocular, y fue reconstruida en un eje de coordenadas cartesianas. También fue colectada la actividad electromiográfica de 12 músculos ipsilaterales al efector de respuesta para tener información sobre el patrón de activación muscular a lo largo de las épocas de las tareas y ayudarnos a disociar el componente motor de otras variables.

El paradigma conductual que empleamos es la producción rítmica periódica de intervalos de tiempo, con una época donde la conducta del animal fue guiada por un estímulo auditivo, y otra época de continuación sin el beneficio de la guía sensorial donde se hace explícita la importancia de temporalizar internamente. Este diseño ofrece las características para: 1) Estudiar sistemáticamente el componente temporal disociando la contribución sensoriomotora empleando la tarea control de producción aperiódica. 2) Los patrones de activación y propiedades funcionales de las neuronas en las distintas épocas de las tareas. 3) Investigar si las neuronas son dependientes del contexto conductual de las tareas o insensibles a factores no temporales. 4) Determinar que tipo de códigos neuronales operan cuando variamos el número y/o duración de los intervalos a generar, mientras se mantienen constantes otros parámetros como los componentes sensoriomotores. Cada una de las variables tanto de entrada (estímulos o recompensa) como de salida (conductuales o del registro electrofisiológico), fueron monitoreados por sistemas computacionales de control.

### 8.3 POBLACIONES DE NEURONAS DIFERENCIALES AL CONTEXTO CONDUCTUAL

Se registró la actividad electrofisiológica extracelular de la corteza premotora medial en dos monos Rhesus (*Macaca mulatta*), durante el desempeño de dos tareas de producción rítmica de intervalos de tiempo empleando un sistema de 7 microelectrodos independientes (Los sitios de registro en ambos monos se puede observar en la Figura 14).

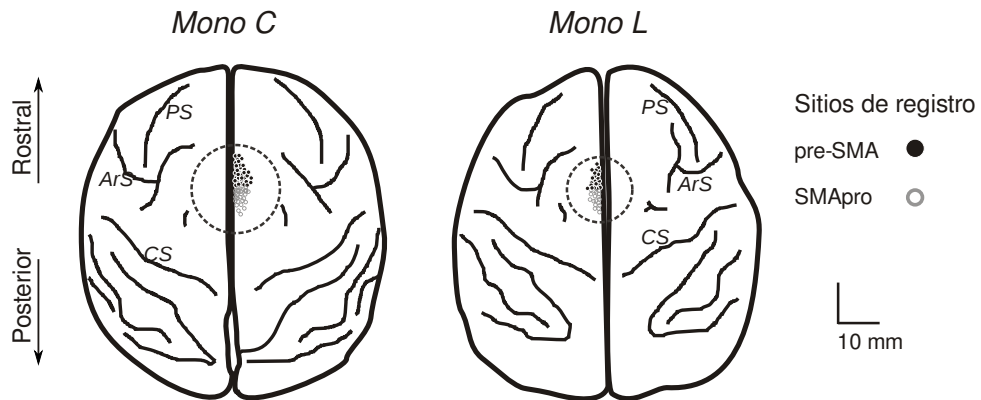


Figura 14: Reconstrucciones de la superficie superior de la corteza cerebral en los dos monos, y mapa de localización de los sitios de registro electrofisiológico sobre la corteza premotora medial. La corteza premotora medial fue dividida en dos sectores: el área motora suplementaria propia (SMApro) y el área motora pre-suplementaria (pre-SMA), tomando como referencia anatómica el *genu* del surco arqueado (*ArS*). Surco principal (*PS*), surco central (*CS*).

La base de datos neuronal está conformada por 1083 células que presentaron actividad estable a lo largo de las sesiones de registro. Un subgrupo de estas neuronas mostró activación diferencial ya sea para la fase de sincronización o la fase de continuación en la tarea de producción periódica de intervalos ( $n = 386$ , ANOVA  $p < 0.05$ ), sugiriendo para este grupo, una modulación selectiva a la época de la tarea o neuronas asociadas a la temporalización guiada por estímulos y a la conducta que es generada internamente. Tomando en cuenta los reportes previos de la participación de la corteza premotora medial en la organización de los movimientos secuenciales (Tanji and Shima, 1994), una pregunta que abordamos fue el saber si la actividad diferencial observada corresponde a los aspectos ordinales en lugar de los aspectos temporales de la tarea. Para esto, las mismas células fueron probadas en la tarea de producción rítmica aperiódica, donde se conserva el componente ordinal tanto en la secuencia de movimientos como en los estímulos pero se pierde la estructura temporal impidiendo una temporalización explícita en el comportamiento (Zarco et al., 2009). Encontramos que menos del 30 por ciento de estas células (96/386 unidades) mantuvieron la selectividad a las fases iniciales o finales en la tarea de producción rítmica aperiódica. Estas observaciones indican que la mayoría de las respuestas diferenciales identificadas en la tarea de producción periódica de intervalos están asociadas con el procesamiento de información temporal durante la generación de movimientos guiados por un estímulo externo (fase de sincronización) o cuando estos movimientos cíclicos son generados internamente (fase de continuación), y que solamente una fracción de neuronas estuvieron asociadas a la actividad secuencial ordinal de los movimientos (Figura 15) previamente descrita en la corteza premotora medial (Tanji, 2001).

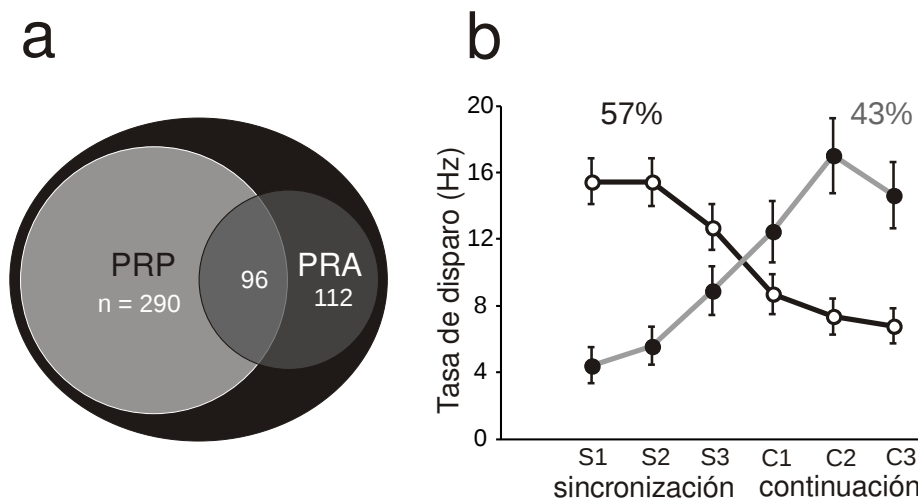


Figura 15: Análisis de la actividad relacionada al orden secuencial de los movimientos en las tareas de producción rítmica periódica (PRP) y producción rítmica aperiódica (PRA). (a) Representación en diagramas de Venn de las proporciones de neuronas diferenciales al contexto de cada tarea y su intersección con respecto al total (fondo negro). (b) Tasa de disparo en función del intervalo producido en la tarea rítmica periódica, la actividad diferencial en la continuación se muestra en gris y círculos sólidos, mientras que la sincronización está en negro y círculos abiertos.

#### 8.4 CÓDIGOS NEURONALES EN LA REPRESENTACIÓN DEL TIEMPO SUBJETIVO

##### 8.4.1 Rampas en los trenes de disparo neuronales

Observamos que una gran proporción de neuronas de la base de datos se activó con una evolución temporal monótonica decreciente o creciente después o antes de la respuesta motora en la tarea de producción periódica de intervalos de tiempo. Para describir éste fenómeno empleamos un algoritmo iterativo que encuentra la mejor regresión lineal sobre la densidad de espigas dentro de ciertos criterios de inclusión (ver análisis de los datos y Figura 11). Con este método de análisis se obtienen entonces los siguientes parámetros para cada rampa identificada: la duración, la pendiente, la magnitud del pico y el tiempo ( $\tau$ ) que hay entre el pico y el evento al que fue alineado (ver Figura 12). Las diferencias entre estos parámetros nos permitió clasificar en dos subgrupos a las neuronas con actividad creciente en rampa. El primer subgrupo de neuronas se caracterizó por presentar una duración y magnitud de la pendiente de la rampa similar para todos los intervalos probados (ANOVA,  $p > 0.05$ ; 318 células), es decir, que la actividad creciente fue independiente de la modulación temporal y fueron clasificadas como rampas motoras (ver panel c de la Figura 16). Por el contrario, el segundo subgrupo de neuronas con actividad en rampa, mostraron una modulación en la duración de la rampa de manera proporcional a la magnitud del intervalo producido (ANOVA,  $p < 0.05$ ; ver paneles a y b de la Figura 16). Estas neuronas también mostraron una modulación significativa de la magnitud de la pendiente inversamente proporcional a la magnitud del intervalo generado por el animal (ANOVA,  $p < 0.05$ ; 184/198 células). Estas propiedades de modulación en función del tiempo fueron aun más interesantes, dado que estas neuronas tienden a alcanzar un umbral de magnitud de tasa de disparo común a un tiempo específico antes de la respuesta motora. En consecuencia, estas neuronas fueron denominadas neuronas de tiempo relativo. Por lo tanto, podemos sugerir que existe

una población de neuronas en la corteza premotora medial del mono Rhesus que tienen perfiles de respuesta para codificar el tiempo que falta para generar una respuesta motora temporalizada. De hecho, estas neuronas mantuvieron este perfil de respuestas en la fase de sincronización (paneles a Figuras 16 y 17;  $n = 41$  células), continuación (paneles b Figuras 16 y 17;  $n = 42$  células), incluso en ambas fases de la tarea de producción rítmica periódica ( $n = 101$  células); lo que indica que podrían estar involucradas en codificar las señales para la inicialización de los movimientos rítmicos que requieren un componente temporal explícito.

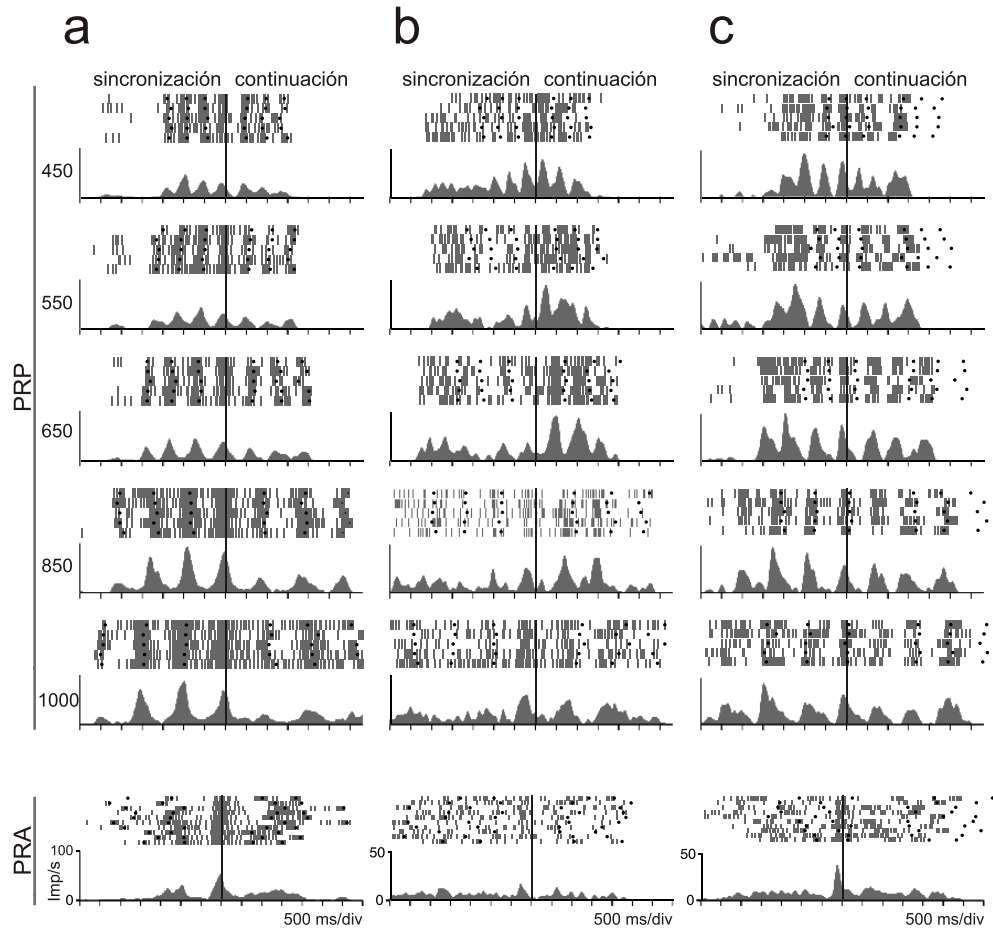


Figura 16: Neuronas con actividad en rampa y selectividad de fase. Los tiempos de los potenciales de acción como la densidad de espigas fueron alineados (línea negra vertical) a la primera respuesta motora en la fase de continuación para la tareas de producción rítmica periódica (PRP), y a la tercera respuesta motora para la tarea de producción rítmica aperiódica (PRA). Cada pequeña marca vertical representa el tiempo de una espiga, y cada fila de marcas representa un ensayo correcto para esa tarea en particular, y los puntos negros en cada ensayo corresponden a los tiempos de las respuestas motoras del mono. (a) Neuronas con respuestas diferenciales a la fase de sincronización. (b) Neuronas con respuestas diferenciales a la fase de continuación. (c) Neuronas con un perfil de disparo relacionado al componente motor de la respuesta. La densidad de espigas para cada gráfico raster se ubica alineada en la parte inferior para cada intervalo probado.



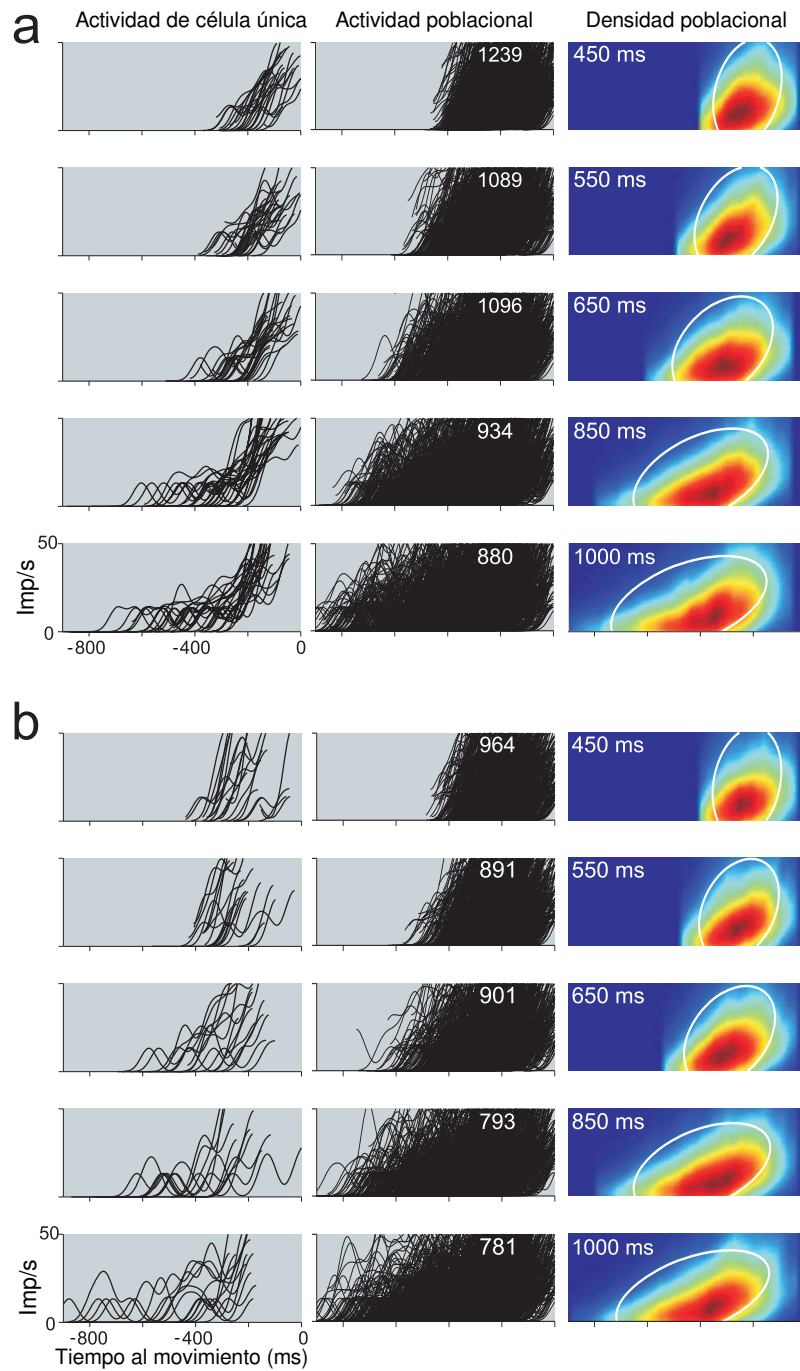


Figura 17: Actividad en rampa obtenida de los trazos significativos de la densidad de espigas para células únicas, para una población y su representación de probabilidad poblacional. (a) Rampas significativas para la fase de sincronización. (b) Rampas significativas para la fase de continuación. Las representaciones mostradas en todos los casos están alineadas al tiempo en que el mono presionó el botón (respuesta motora), que en el eje de las abscisas corresponde al tiempo cero. El eje de las ordenadas corresponde a la magnitud de la tasa de disparo en impulsos por segundo (Imp/s). Las elipses en color blanco, corresponden a los ajustes de la función de distribución normal bidimensional a los datos de los mapas de probabilidad.

#### 8.4.2 Integración poblacional en las rampas de tiempo relativo

La actividad en rampa descrita anteriormente a nivel de células únicas muestra un nivel de variabilidad considerable para todos los intervalos presentado, incluso dentro de un mismo intervalo (Figura 17). En consecuencia, es muy probable que una codificación por poblaciones de neuronas sea empleada para disminuir el error debido a la variabilidad para representar el tiempo que falta para generar el movimiento temporalizado. Es evidente en la Figura 17 que hay una variabilidad importante en los parámetros del perfil individual de actividad en rampa. Por esta razón, se calculó el cambio instantáneo en el tiempo en la forma de una función bidimensional de densidad de probabilidad. Esto ofrece la ventaja de integrar a los trazos significativos de las rampas obtenidas de las densidades de espigas individuales, sobre estos datos ajustamos una función de distribución normal bivariada para caracterizar la integración poblacional de la información para el inicio del movimiento. Esta información se ve reflejada en el eje mayor de la elipse (vector de distribución normal), y provee una parametrización de la dinámica poblacional dado que podemos obtener la duración, la pendiente, la magnitud al pico de respuesta, y el valor de  $\tau$  (ver Figura 13).

Los resultados de esta caracterización mostraron que la duración del vector de distribución normal incrementa en función de la magnitud del intervalo presentado, y que su pendiente es inversamente proporcional al incremento de la duración del intervalo (Figura 17). De esta forma la integración poblacional de las rampas de tiempo relativo individuales genera un estimado más fidedigno para calcular el tiempo al movimiento usando los parámetros antes mencionados. Aunque fueron cinco los intervalos presentados al mono (450, 550, 650, 850 y 1000 milisegundos), el animal generó con cierta variabilidad cada uno de ellos. En la Figura 18 se observa una distribución no homogénea de los intervalos producidos por el animal durante el registro de la actividad neuronal, con una estructura bimodal (modas: 450 y 850 milisegundos) en ambas fases de la tarea de producción rítmica periódica.

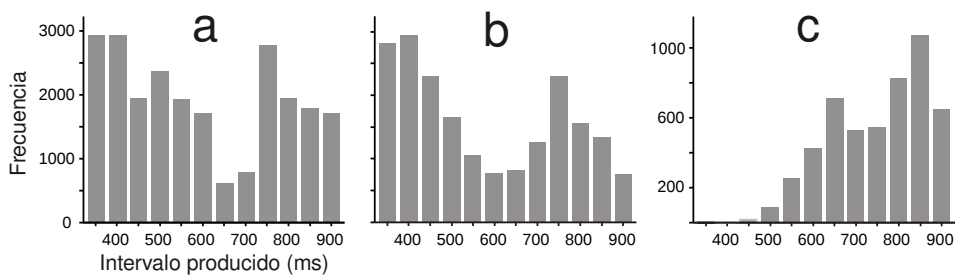


Figura 18: Histograma de frecuencias de los intervalos producidos por el mono durante el registro de las neuronas de la corteza premotora medial. (a) Durante la fase de sincronización. (b) Durante la fase de continuación. (c) Intervalos producidos en la tarea de producción rítmica aperiódica.

En cuanto a los datos neurofisiológicos la Figura 19 muestra la densidad de rampas integrada cada 50 milisegundos, y la distribución normal bidimensional para las rampas motoras y de tiempo relativo para cada uno de los intervalos producidos por el mono durante el registro. En esta representación de densidades es evidente la característica de modulación inversamente proporcional del vector de distribución normal en función del intervalo producido, y la relación proporcional entre el intervalo y el incremento de la duración del vector. Este tipo de modulación es menos claro en el mismo grupo de células analizadas para la tarea de producción rítmica aperiódica (PRA), donde la distribución de intervalos producidos está sesgada hacia duraciones largas (ver panel c de la Figura 18).

Aunque se puede apreciar una modulación menos estructurada de la pendiente en la tarea aperiódica, encontramos diferencias significativas entre los valores de las pendientes de la tarea aperiódica y la fase de sincronización ( $F(1,4891) = 5.3$ ,  $p = 0.0008$ ), de la tarea aperiódica y la fase de continuación ( $F(1,4181) = 12.5$ ,  $p = 0.0004$ ), pero no encontramos diferencias significativas entre los valores de las pendientes de las fases de sincronización y continuación en la tarea periódica ( $F(1,12865) = 0.93$ ,  $p = 0.335$ ).

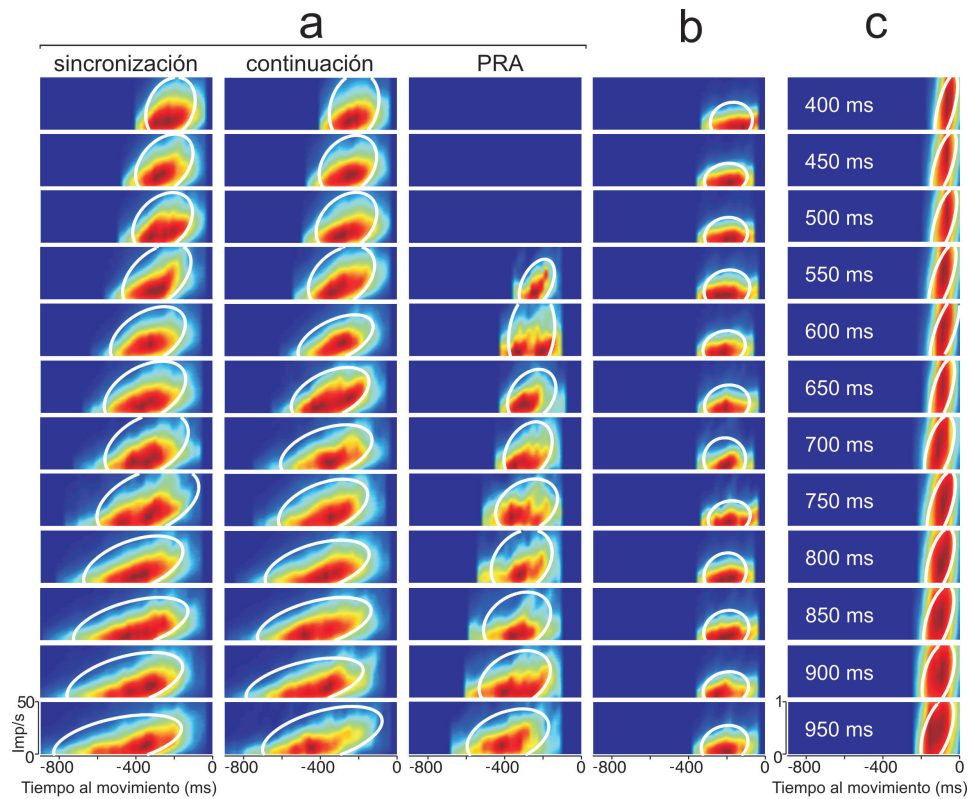


Figura 19: Mapas de densidad poblacional de las rampas de tiempo relativo (a), rampas motoras (b) y la actividad muscular (c), calculadas para cada grupo de intervalos producidos en las dos fases de la tarea periódica y en la producción rítmica aperiódica (PRA). La actividad poblacional fue alineada a la respuesta motora.

Estos resultados fueron más claros cuando comparamos los vectores de distribución normal obtenidos de las poblaciones neuronales entre los intervalos de tiempo producidos (Figura 20). Durante las fases de sincronización y continuación en la tarea de producción periódica los vectores presentan un incremento gradual de su duración y un decremento en la magnitud de la pendiente en función del intervalo producido, con una tendencia consistente a converger en un instante del tiempo  $\tau$  antes de que el animal presione el botón para generar el intervalo. Esta es la primera descripción de un mecanismo de esta naturaleza para implementar los cálculos del tiempo que falta para iniciar una acción. Por otra parte, los vectores de distribución normal de la misma población de células no presentaron esta tendencia, sugiriendo que la estructura temporal y las regularidades son esenciales para extraer contingencias temporales e iniciar los movimientos en el momento preciso. Tenemos también el caso de las rampas que fueron clasificadas como motoras, donde ninguno de los parámetros es modulado por el contexto temporal de las tareas, presentando en lugar respuestas fásicas características de los comandos motores.

Las propiedades de los vectores de distribución normal dependen de los valores particulares y la interacción de los parámetros de duración, pendiente, magnitud

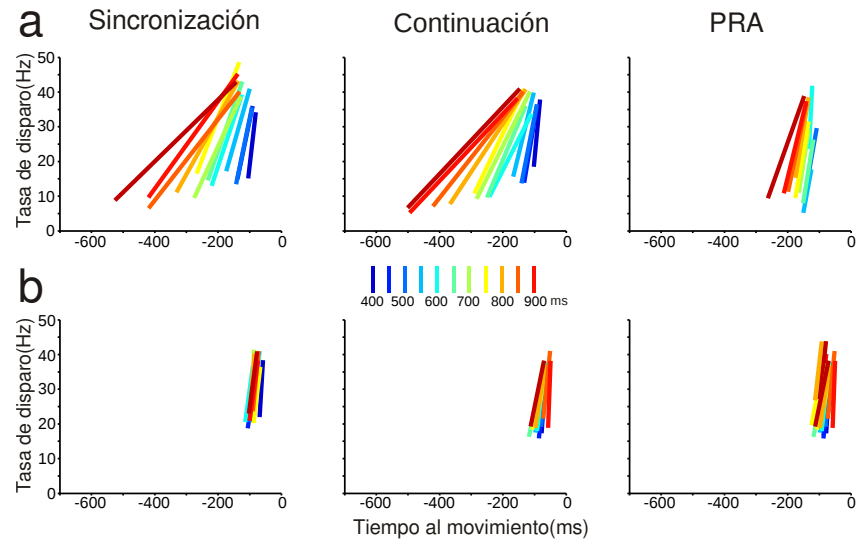


Figura 20: Vectores de distribución normal calculados de las densidades poblacionales de las rampas significativas. (a) Vectores de las rampas de tiempo relativo en las dos fases de la tarea de producción periódica y en la tarea de producción rítmica aperiódica. (b) Lo mismo que en caso anterior solo que los vectores corresponden a las rampas motoras.

al pico y  $\tau$ . Por lo tanto, una pregunta obvia es ¿que variables son las más importantes para la codificación del tiempo de movimiento en esta población de neuronas? En la Figura 21 se presentan los promedios de los parámetros que definen los vectores de distribución normal para todas las clasificaciones de rampas en función de los intervalos producidos.

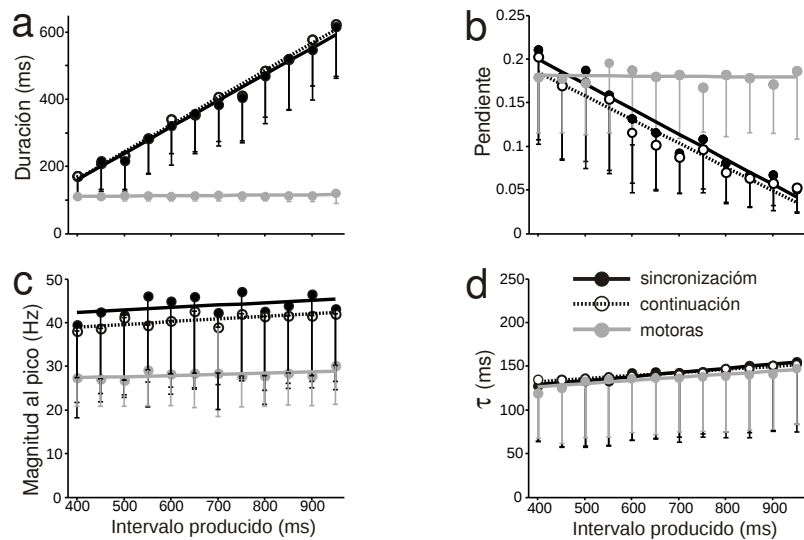


Figura 21: Promedio de los parámetros de los vectores de distribución normal de las rampas motoras y de tiempo relativo en función de los intervalos producidos. (a) duración, (b) pendiente, (c) magnitud al pico, y (d) tiempo del pico al evento motor ( $\tau$ ).

Se aplicaron pruebas de Kruskal-Wallis a las neuronas de tiempo relativo y arrojaron diferencias significativas para todos los intervalos producidos y parámetros (duración, pendiente, magnitud al pico y valores de  $\tau$ ) en las dos fases de la tarea rítmica periódica. Observamos también que en esta misma población de células la tasa de cambio en la magnitud fue mayor tanto en la duración

como en la pendiente en función del intervalo producido, en comparación con los otros parámetros (ver Figura 21). En contraste, para las neuronas con rampas clasificadas como motoras, la duración de las rampas y su valores de pendiente fueron similares entre todos los intervalos producidos, y no mostraron diferencias significativas (prueba Kruskal-Wallis,  $p > 0.05$ ), mientras que la magnitud al pico y los valores de  $\tau$  fueron marginalmente significativos (Kruskal-Wallis test,  $p < 0.05$ ).

En paralelo, calculamos la información mutua (MI) para todos los parámetros y los intervalos producidos. La información mutua es una medida de la dependencia estadística entre alguna variable conductual, el intervalo producido en este caso, y algún parámetro neurofisiológico. Esta es una medida que también permite distinguir el parámetro que mejor explica la variable conductual en cuestión usando una métrica (bits) que es independiente de las unidades originales de medida. Este análisis reveló que la información mutua para el parámetro de duración fue mayor en las rampas de tiempo relativo que para las rampas motoras (relativas-sincronización: 0.761; relativas-continuación: 0.805; motoras-ambas fases: 0.145 bits). Esa misma tendencia fue observada para los valores de información mutua de la pendiente aunque los valores fueron ligeramente menores (relativas-sincronización: 0.301; relativas-continuación: 0.277; motoras-ambas fases: 0.082 bits). En contraste, la información mutua obtuvo valores pequeños para la magnitud al pico, y estos fueron similares entre las rampas motoras y de tiempo relativo (relativas-sincronización: 0.14; relativas-continuación: 0.12; motoras-ambas fases: 0.09 bits). Por último, la información mutua para los valores de  $\tau$  fue la más pequeña de todos los parámetros, con valores similares entre los dos tipos de rampas (relativas-sincronización: 0.065; relativas-continuación: 0.075; motoras-ambas fases: 0.057 bits). El incremento ligero de  $\tau$  en función del intervalo en las rampas relativas, indica un desplazamiento del punto de convergencia al pico de actividad con respecto al evento motor. Este fenómeno quizá se deba a un aumento de la velocidad de movimiento cuando el animal genera intervalos cortos (Moisello et al., 2009; Tresilian and Lonergan, 2002). En consecuencia, este análisis sugiere y confirma, que el incremento de la duración y el decremento de la pendiente en función del intervalo producido, son las dos propiedades fundamentales para codificar la temporalización de los movimientos en esta población de neuronas de la corteza premotora medial del primate.

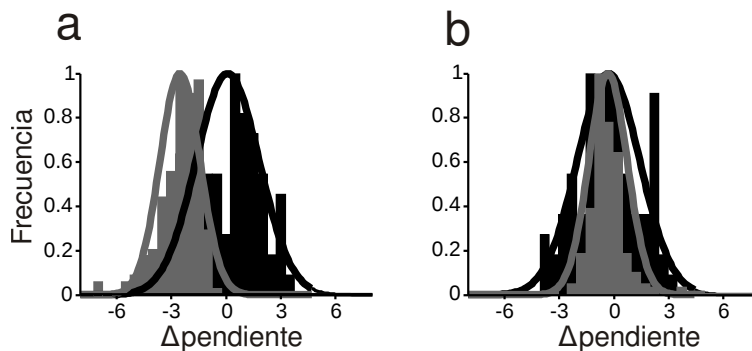


Figura 22: Histogramas de frecuencia del cambio en la pendiente para las neuronas de tiempo relativo (a) durante las tareas de producción rítmica periódica (en gris) y de producción rítmica aperiódica (negro). En el panel (b) se denota la distribución del cambio de la pendiente para las neuronas identificadas como motoras.

Es importante mencionar que el algoritmo de detección de rampas fue aplicado sobre los datos de la densidad de espigas indiferentemente de la duración del intervalo, lo que podría crear un sesgo para detectar rampas de duración larga

y pendientes bajas para los intervalos más largos. Con el fin de probar esta posibilidad, volvimos a correr el algoritmo para todos los intervalos limitándolo a 300 milisegundos antes del pico máximo de actividad de la densidad de espigas. Para este análisis de control interno, nos centramos en las modulaciones de los valores de la pendiente en función del intervalo producido, dado que la duración se mantuvo fija en este caso particular. Los resultados mostraron que las propiedades de las rampas de tiempo relativo persistieron, corroborando que el fenómeno observado no es un artefacto. Además, este análisis demostró lo robusto del algoritmo de detección de rampas. Los datos del análisis para la neuronas con rampas de tiempo relativo son esquematizadas en los histogramas del panel a en la Figura 22. Por el contrario, el cambio de los valores de la pendiente en función del intervalo producido están centrados cerca de cero cuando esta misma población fue probada en la tarea de producción rítmica aperiódica (panel a histograma en negro de la Figura 22). Lo mismo se puede observar para la población de células con rampas motoras en las dos tareas (panel b en la Figura 22). Estos hallazgos apoyan nuestra hipótesis de que las neuronas con rampas de tiempo relativo pueden ser el correlato neuronal para el cálculo del tiempo para generar internamente movimientos rítmicos periódicos. El mecanismo que sugerimos para la generación de movimientos es el siguiente: la actividad de las neuronas de tiempo relativo incrementa en función del tiempo de tal forma que cuando se alcanza un umbral en la magnitud de la población, se dispara el comando motor y las neuronas de rampas motoras se activan representando los parámetros cinemáticos y dinámicos del golpeteo del botón.

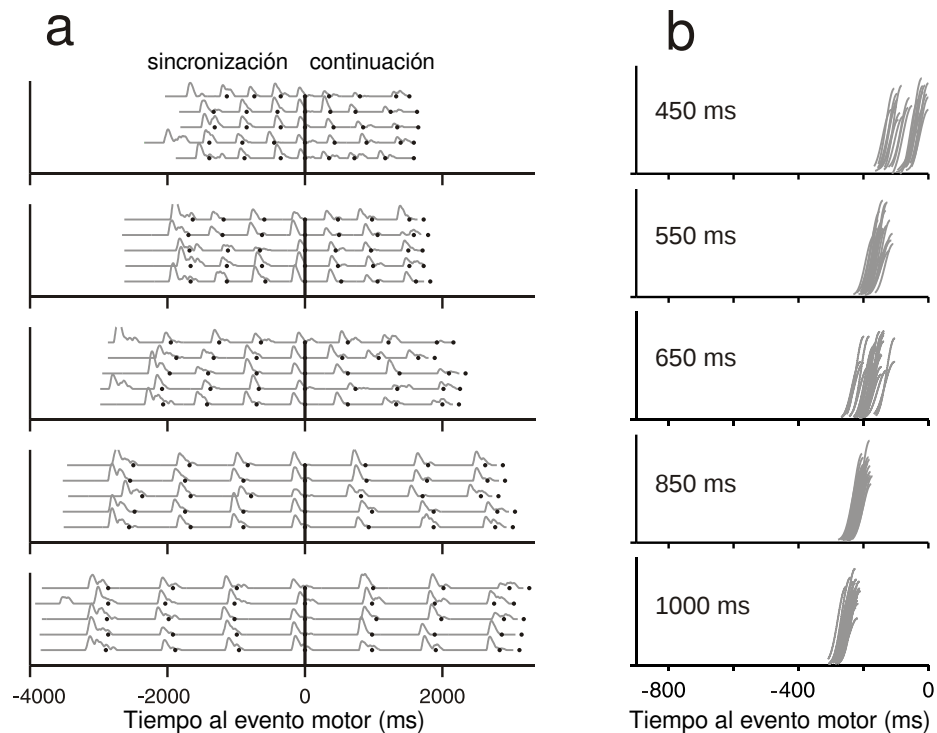


Figura 23: (a) Presentación gráfica similar a un raster plot de la actividad electromiográfica del *tríceps brachii* del mono L, durante la ejecución de la tarea de producción rítmica periódica alineada al primer evento motor de la fase de continuación. (b) Rampas detectadas con el algoritmo iterativo correspondientes al *tríceps brachii*. Las convenciones son las mismas a la Figura 16.



### 8.4.3 Patrones de activación muscular

Se colectó la actividad electromiográfica de 12 músculos bilateralmente distribuidos en los brazos, hombros y tronco durante la ejecución de las tareas (ver sección: sistema de registro y tipos de bioseñales colectadas). La actividad muscular fue útil para determinar si el perfil temporal de su activación podría explicar el patrón neurofisiológico descrito para las rampas de tiempo relativo (Figura 23). Una versión modificada del algoritmo de detección de rampas fue usada para caracterizar la señal electromiográfica alineada a cada evento motor. Los resultados mostraron que la mayor parte de los músculos registrados presentaron una activación fásica que precedió al evento motor (presionar el botón). La cuantificación de la duración de las rampas para los electromiogramas reveló una duración cercana y constante a los 80 milisegundos para todos los músculos e intervalos producidos (panel a Figura 24), las pendientes de las rampas no mostraron modulación (panel b Figura 24), y el valor de  $\tau$  mostró un incremento en función de la duración del intervalo producido (panel c Figura 23 y panel c Figura 24). Tomando en cuenta el análisis de la actividad electromiográfica, podemos concluir que el patrón de disparo en rampa de las neuronas de tiempo relativo y sus características, no está relacionado con la evolución temporal de activación de los músculos implicados en el movimiento. Además, estos análisis confirmaron nuestra sospecha, de que podría existir un retardo en la respuesta motora evidenciado en el parámetro  $\tau$  que incrementa con la magnitud del intervalo producido. Aparentemente este patrón estereotipado está asociado a los cambios en la velocidad del movimiento para completar el intervalo a producir. Esto implica que si el intervalo es corto entonces el movimiento es más rápido, un fenómeno previamente descrito en conductas de intercepción (Brouwer et al., 2005; Merchant and Georgopoulos, 2006; Tresilian and Loneragan, 2002).

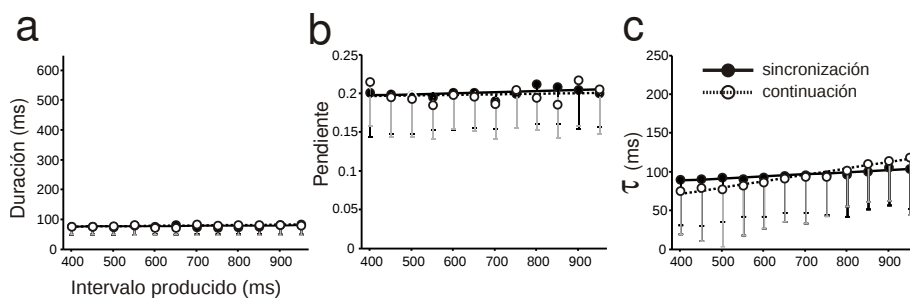


Figura 24: Parámetros de las rampas poblacionales electromiográficas detectadas con el algoritmo iterativo en función del intervalo producido en la tarea de producción rítmica periódica. (a) Duraciones de las rampas, (b) valores de las pendientes y (c) valores para el tiempo entre la magnitud al pico y el evento motor ( $\tau$ ).

### 8.4.4 Codificación neuronal del tiempo transcurrido

Dentro de nuestra base de datos neuronal encontramos empleando el algoritmo de detección de rampas, otra subpoblación de células que presentaron un perfil de activación centrado entre las respuestas motoras del animal, con un incremento monótono seguido de un decremento gradual de la tasa de disparo instantánea aproximada por la densidad de espigas. Esta forma particular en la activación de las neuronas fue evidente cuando la densidad de espigas es alineada al último evento motor realizado. Además, como en el caso de las rampas de tiempo relativo, fue identificada tanto en la fase de sincronización (95 neuronas, panel a de la Figura 25), como en la fase de continuación (94 neuronas) de la tarea de producción rítmica periódica. El perfil de activación neuronal, primero en una



rampa positiva seguida de una negativa pudo ser caracterizado por la duración de las dos pendientes consecutivas, la magnitud al pico de ambas rampas, y el tiempo  $\tau$  del evento motor anterior y el inicio de la rampa positiva (ver panel b Figura 12). Los mapas de densidad para este tipo de respuestas neuronales exhiben una forma piramidal, donde la duración (equivalente a la base del triángulo) incrementa proporcionalmente a la magnitud del intervalo producido (panel b de la Figura 25). En consecuencia, estas neuronas fueron denominadas como células de tiempo absoluto, dado que marcan el tiempo transcurrido monótonicamente a partir del último evento motor. La modulación de la duración en función de los intervalos producidos fue estadísticamente significativa para la población neuronal (prueba Kruskal-Wallis,  $p < 0.01$ ), así como la magnitud al pico de actividad (prueba Kruskal-Wallis,  $p < 0.01$ ), mientras que los valores de  $\tau$  no presentaron diferencias significativas para los intervalos producidos (prueba Kruskal-Wallis,  $p > 0.05$ ; ver Figura 25). Por otra parte, la información mutua para el parámetro de la

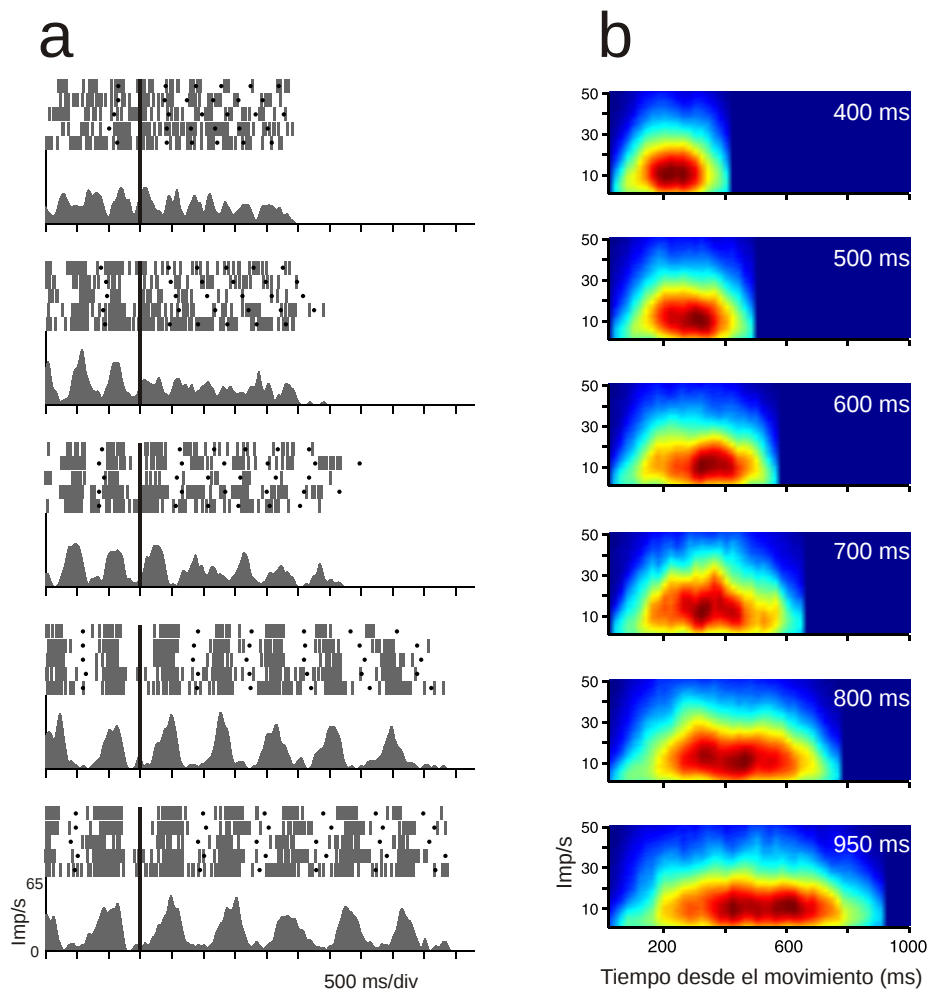


Figura 25: Actividad de célula única y mapas de densidad poblacional para las neuronas que codifican el tiempo transcurrido. (a) Representación de la actividad de una neurona con actividad de tiempo absoluto alineada al segundo evento motor en la tarea de producción periódica. Las convenciones son las mismas de la Figura 16. (b) Mapas poblacionales de densidad para las rampas de tiempo absoluto detectadas por el algoritmo iterativo.

duración (sincronización: 0.57; continuación: 0.57 bits) fue siempre mayor que el parámetro de la magnitud al pico (sincronización: 0.15; continuación: 0.153 bits) y el parámetro  $\tau$  (sincronización: 0.051; continuación: 0.069 bits). De esta

manera, disociamos el parámetro que mejor explica el fenómeno del tiempo transcurrido en esta población de neuronas, que sugerimos pueden ser el sustrato para codificar el tiempo que ha pasado desde el último evento motor generado. En la Figura 26 se puede apreciar la evolución temporal promedio de las neuronas de tiempo absoluto. La primera rampa positiva es muy similar para todos los intervalos, alcanzando el pico máximo casi sin variación, mientras que la segunda rampa decreciente se modula claramente de manera proporcional al intervalo producido. Suponemos que un decodificador de este tipo de actividad, podría leer la información del tiempo transcurrido que proveen estas neuronas, asociando la tasa de cambio de la rampa negativa (pendiente) como una medida para construir la noción del tiempo que ha transcurrido desde algún evento previo.

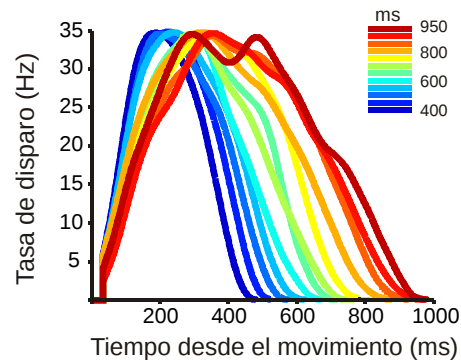


Figura 26: Densidades de espigas promedio para la población de neuronas de tiempo absoluto organizadas por intervalo producido. Las rampas decrecientes siguen un cambio proporcional a la magnitud del intervalo generado por el animal.

#### 8.4.5 Sintonización neuronal a intervalos de tiempo

Por otra parte, identificamos otra subpoblación de neuronas en nuestra base de datos de la corteza premotora medial que responden aumentando su tasa de disparo específicamente a la magnitud de un intervalo particular, y decrementando su respuesta gradualmente cuando el intervalo a producir se aleja del intervalo preferente. Esta forma característica de respuesta fue considerada como una sintonización de la activación de éstas células a las magnitudes temporales, es decir, un determinado grupo de neuronas se activa preferentemente cuando el animal produce un intervalo de tiempo particular, tal y como sucede en la selectividad a la dirección de los movimientos en la corteza motora (Georgopoulos et al., 1986) o la sintonía a las orientaciones de los bordes en la corteza visual primaria (Hubel and Wiesel, 1969).

Por ejemplo, en el panel a de la Figura 27 se muestra una neurona que responde durante la fase de sincronización con una tasa de disparo mayor para los intervalos largos. En cambio, en el panel b de la Figura 27 ilustra la actividad de otra neurona que responde selectivamente durante la fase de continuación pero con una tasa de disparo mayor para los intervalos cortos. Estas neuronas fueron caracterizadas ajustando funciones Gaussianas a las tasas de disparo obtenidas por cada intervalo probado. En la parte inferior de ambas figuras se muestra la función de sintonización para las dos neuronas, donde se presenta la tasa de disparo en relación al intervalo a producir y el resultado del ajuste de la función Gaussiana a los datos. La función Gaussiana permite calcular dos parámetros importantes de la sintonización. Los dos parámetros analizados fueron la media, que corresponde al intervalo preferente predicho por el ajuste, y la dispersión media (al 0.5 de probabilidad), que es un indicador del grado o especificidad de sintonización. Este tipo de representación neuronal también implica un código

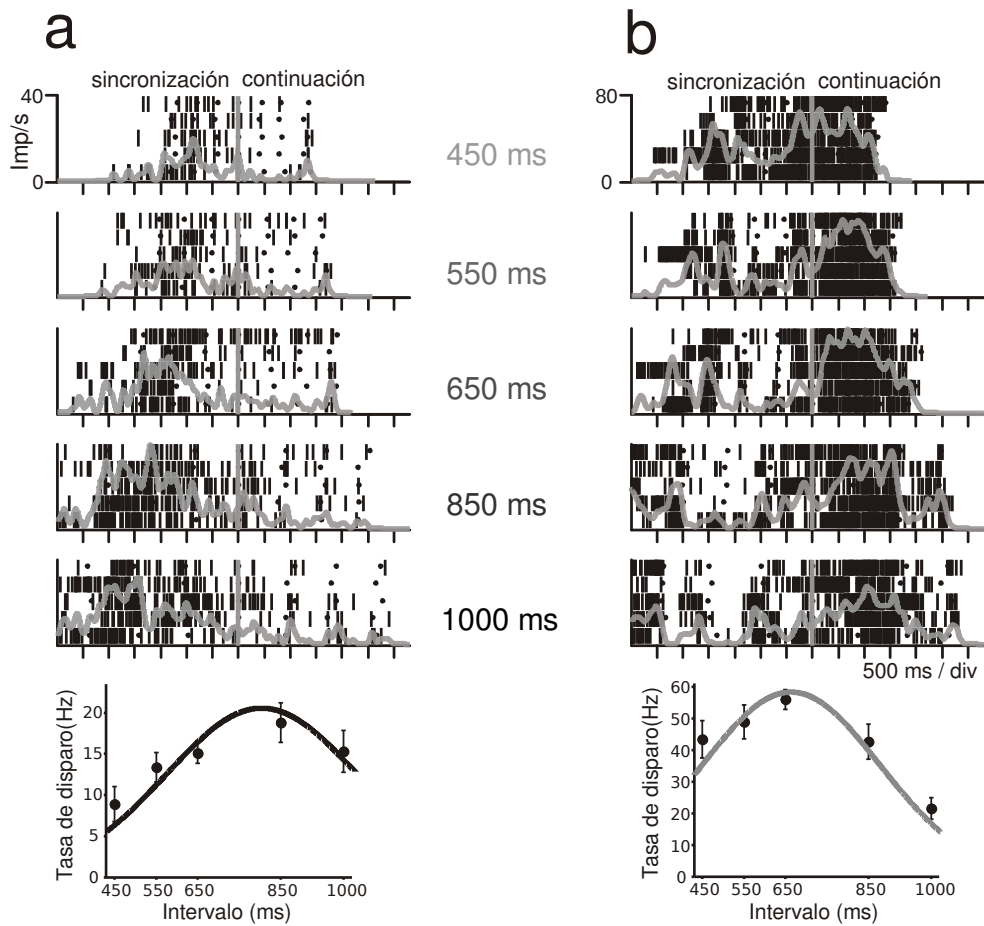


Figura 27: Neuronas sincronizadas a los intervalos de tiempo. (a) Células con actividad selectiva a la sincronización y sintonizada a los intervalos largos, y (b) selectiva a la continuación y sintonizada a los intervalos cortos. En el panel inferior se muestra la tasa de disparo en función de los intervalos presentados.

poblacional, en el cual el intervalo preferente de cada neurona tiene una contribución que es ponderada tanto por la magnitud de la respuesta en el intervalo preferente, como por la dispersión de la función de sintonización (Georgopoulos and Stefanis, 2007). Por lo tanto, la representación del continuo de la magnitud temporal en una conducta como la producción periódica de diferentes intervalos, depende de una población de neuronas, cuyos intervalos preferentes deben cubrir todas las duraciones posibles en el rango de tiempo utilizado. Esta hipótesis fue corroborada al graficar los histogramas de frecuencias de los intervalos preferentes para conocer las distribuciones que presenta la subpoblación. Se puede observar que las neuronas cubren todos los intervalos cuantificados en la tarea, aunque es obvio que existe un sesgo importante para los intervalos largos (ver panel a de la Figura 28). Con respecto a la especificidad o dispersión de las curvas de sintonización encontramos que esta tiene una distribución bimodal, con picos para las dispersiones extremas (ver panel b de la Figura 28). Esta última observación concuerda con los datos de las distribuciones de los intervalos producidos por el animal, anteriormente presentadas en la Figura 18. Lo que sugiere una correlación estrecha entre la conducta temporalizada y las respuestas neuronales colectadas durante su ejecución.

Un patrón conductual consistente y reproducible en diferentes contextos temporales, proviene de la observación en estudios previos, y en nuestros propios experimentos de la propiedad escalar (Figura 3). Esta propiedad nos dice que

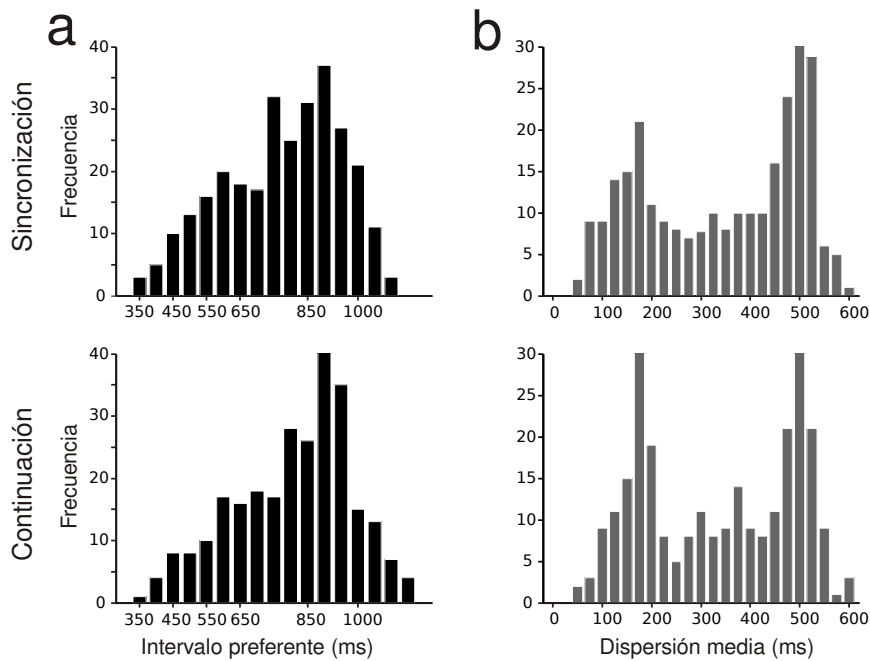


Figura 28: Histogramas de los parámetros de la media (intervalos preferentes) y dispersión media obtenidos del ajuste Gaussiano a los datos de cada neurona. (a) Distribución de los intervalos preferentes (en negro) para la fase de sincronización (panel superior) y la fase de continuación (panel inferior) de la tarea de producción periódica. (b) Distribución de los valores de dispersión media (en gris) para las dos fases de la tarea.

para toda cuantificación temporal, la variabilidad incrementa proporcionalmente a la magnitud del intervalo medido. Nosotros razonamos que un posible sustrato neuronal para la propiedad escalar, podría residir en los diferentes valores de dispersión media en las curvas de sintonización para los intervalos de tiempo correspondientes. Esta hipótesis fue corroborada al graficar la dispersión media de la población de neuronas sintonizadas en función de su intervalo preferente (Figura 29). El patrón que se observó sigue un incremento monotónico de la

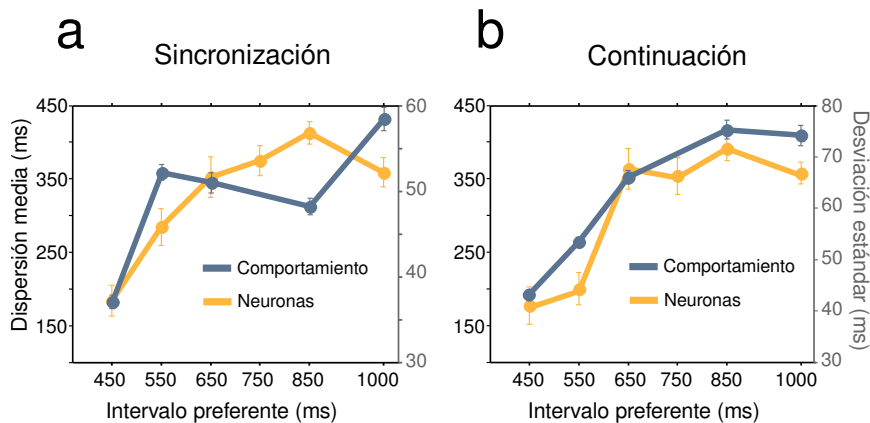


Figura 29: Relación entre la variabilidad del comportamiento y la actividad neuronal, en función del intervalo de tiempo, durante la tarea de producción rítmica periódica. La variabilidad fue medida como desviación estándar para el comportamiento, mientras que para las neuronas con curvas de sintonización ( $n = 269$ ) la dispersión media de los ajustes Gaussianos fue graficada en función de los intervalos preferentes. En el panel (a) se muestra la época de sincronización, y en panel (b) la época de continuación.

variabilidad en función del intervalo preferente, tanto para la época de sincronización (panel a Figura 29) como para la época de continuación (panel b Figura 29). Adicionalmente, incluimos en el mismo gráfico el desempeño conductual del mono durante el registro de las neuronas reportadas. En el caso de la conducta se muestra la propiedad escalar para las dos épocas de la tarea de producción rítmica periódica (Figura 29). Estos resultados sugieren que estas neuronas sintonizadas a las magnitudes temporales, incrementan su dispersión proporcionalmente a la magnitud del intervalo preferente, sugiriendo un sustrato para la propiedad escalar evidenciada en la conducta de los animales al ejecutar las tareas de tiempo. En general, los datos descritos hasta este punto plantean que el mono puede estar basando su conducta temporalizada en las propiedades y el patrón de disparo de estas tres poblaciones de neuronas que nosotros hemos investigado.

El tiempo es una variable fundamental para la producción y coordinación del movimiento. Sin embargo, no está claro cómo es que poblaciones de neuronas procesan la información temporal necesaria para organizar los actos motores en el tiempo. En este estudio se entrenaron dos monos (*Macaca mulatta*) en dos tareas motoras de producción rítmica, una periódica con un componente temporal explícito, y otra aperiódica, sin la estructura temporal necesaria para extraer la información predictiva. Una vez que los animales mostraron un desempeño estable en su ejecución, se registró simultáneamente la actividad extracelular de poblaciones de neuronas en la corteza premotora medial mientras el mono ejecutaba ambas tareas. Se utilizaron distintas métricas para encontrar la relación entre la actividad neuronal y las diferentes épocas de las tareas conductuales, y poder proponer explicaciones mecánicas de como se procesa la información temporal en la organización de los movimientos. Los resultados principales son listados a continuación:

- Fueron identificadas tres subpoblaciones de neuronas en la corteza premotora medial del primate y los parámetros críticos que contribuyen a representar distintos aspectos en la temporalización de los movimientos rítmicos periódicos en la mesoescala de los cientos de milisegundos.
- La primera subpoblación codifica el tiempo que falta para generar la próxima respuesta motora, modulando proporcionalmente la duración de su respuesta y decrementando de manera inversamente proporcional la tasa de cambio (pendiente) de su activación, en función de la magnitud del intervalo producido. El mecanismo por el cual señalan el tiempo en que se genera el comando motor, depende de que su tasa de disparo instantánea alcance un umbral de magnitud de activación común a todos los intervalos y a un tiempo particular. Por estas características a esta subpoblación se le denominó de tiempo relativo.
- La segunda subpoblación presentó una activación entre las respuestas motoras del animal, caracterizada por una doble rampa con una duración que fue proporcional al tiempo transcurrido desde el último evento motor, por lo que fueron clasificadas como neuronas de tiempo absoluto. La segunda rampa negativa se moduló en función del intervalo producido.
- La tercera subpoblación mostró una activación diferencial en su tasa de disparo global a la magnitud del intervalo producido, esta activación fue caracterizada mediante funciones Gaussianas ajustadas a las curvas de sintonización de estas neuronas. Este análisis reveló una continuidad temporal creada por el solapamiento en la dispersión media y la distribución de los intervalos preferentes de las curvas de sintonización de la población neuronal. Además, proponemos un posible sustrato neuronal para la propiedad escalar, implementada en los diferentes valores de dispersión media en las curvas de sintonización para los intervalos preferentes correspondientes.

Finalmente podemos concluir que los datos neurofisiológicos presentados en esta investigación explican en gran medida el comportamiento registrado durante la ejecución de nuestros paradigmas conductuales. Estas subpoblaciones neuronales requieren la integración poblacional de su actividad unitaria para obtener una codificación con bajo nivel de error de los componentes temporales de las tareas.





Parte IV

DISCUSIÓN FINAL



*Everything that can change in the brain  
will change to suppress prediction errors,  
from the firing of neurons to the wiring between them,  
and from the movements of our eyes to the choices we make in daily life.*

— *The free energy principle, Karl Friston (Friston, 2010)*

Una de las tareas más importantes del sistema nervioso es la predicción de los eventos inmediatos y permitir respuestas anticipatorias que posibiliten la planeación de la conducta en un medio ambiente en constante cambio. Esta función primordial de predicción demanda que los organismos puedan aprender a asociar la estructura temporal de los eventos y sus consecuencias internas o externas mediante el computo de correlaciones temporales, que de alguna manera generen representaciones útiles implementadas en los circuitos neuronales. Las bases neurofisiológicas de la temporalidad sensoriomotora es todavía un terreno inexplorado, aunque en la actualidad se percibe un interés cardinal en las neurociencias. Esta disertación se centró en la investigación, primero, de las capacidades psicofísicas para cuantificar el tiempo de dos especies de primates (Humanos y monos Rhesus) en contextos conductuales distintos en el rango de los cientos de milisegundos de la mesoescala en el espectro temporal de conductas (Figura 1). Segundo, una vez evidenciadas los alcances y limitaciones entre las dos especies, nos pareció apropiado ir en busca de los ensamblajes de neuronas que podrían ser el sustrato neuronal de la cuantificación del tiempo, registrando la actividad extracelular en el área premotora medial de dos monos durante la ejecución de dos tareas de producción de intervalos de tiempo. La hipótesis propuesta es que estas neuronas podrían desempeñar un papel privilegiado en la construcción de secuencias de movimientos ordenados temporalmente, y que pueden ser distinguidas de los componentes sensoriomotores inherentes a las tareas. Esto ofrece la posibilidad de establecer correlatos de interacción poblacional existentes en estas áreas corticales, que representen distintos aspectos de los movimientos temporalizados. A continuación se exponen de manera general los principales hallazgos reportados en esta disertación:

- La variabilidad dependiente del mecanismo interno para temporalizar, sigue la propiedad escalar aunque fue modulada por factores no temporales de las tareas, llámese: la modalidad, la repetición del intervalo o si el sujeto produce el intervalo con algún efector o si solamente juzga su duración, y la interacción entre todos estos factores. Esto indica que la maquinaria neuronal que genera la propiedad escalar se encuentra filogenéticamente conservada entre estas dos especies de primates. Entonces, el reloj interno hipotético podría construir la noción del tiempo empleando circuitos neuronales no específicos y distribuidos en el encéfalo.
- El agrupamiento jerárquico y el escalamiento multidimensional proveen evidencia novedosa e independiente sobre la influencia de los principales parámetros que gobiernan la cuantificación del tiempo en distintos contextos conductuales. Por ejemplo, en el 88.6% de los casos el principal factor modulador fue la distinción entre tareas explícitas e implícitas, en el 54.4% fue el número de repeticiones del intervalo a cuantificar (uno vs cuatro

en este trabajo), el 24.3 % la segregación entre tareas motoras o puramente perceptuales, y el 0.026 % para la modalidad sensorial. Esta organización puede ser empleada para diseñar nuevos experimentos orientados a responder algún aspecto de la dimensión temporal y evitar co-variables que dificulten su interpretación y comparación con otras investigaciones.

- Confirmamos que los sujetos humanos son superiores en sincronizar sus movimientos en la tarea de producción rítmica, con asincronías promedio alrededor de -8 milisegundos. En contraste, los macacos en la misma tarea presentan valores de asincronía alrededor de los 300 milisegundos, estos valores suponemos tienen un componente predictivo, dado que los macacos en una tarea secuencial de tiempo de reacción, los tiempos promedio fueron de 480 milisegundos.
- Los resultados de los registros electrofisiológicos permitieron caracterizar una subpoblación neuronal que codifica el tiempo que falta para generar la próxima respuesta motora. El mecanismo por el cual señalan el tiempo en que se genera el comando motor, depende de que su tasa de disparo instantánea alcance un umbral de magnitud de activación común a todos los intervalos y a un tiempo particular. Además, estas neuronas modularon proporcionalmente la duración de su respuesta y disminuyeron la tasa de cambio (pendiente) de su activación de forma inversamente proporcional a la magnitud del intervalo producido. Por estas características a esta subpoblación se le denominó de tiempo relativo.
- Otra subpoblación presentó una activación entre las respuestas motoras del animal, caracterizada por una doble rampa con una duración que fue proporcional al tiempo transcurrido desde el último evento motor, por lo que fueron clasificadas como neuronas de tiempo absoluto. La segunda rampa negativa se moduló en función del intervalo producido. Esta rampa decreciente podría ser uno de los medios de interacción con las rampas de tiempo relativo por el solapamiento de su actividad dependiente del tiempo.
- Una última subpoblación se sintonizó a la magnitud del intervalo producido modulando gradualmente su tasa de disparo global. Este patrón de activación fue caracterizada mediante funciones Gaussianas ajustadas a las tasas de disparo globales calculadas por intervalo producido, construyendo así curvas de sincronización para cada una de estas neuronas. El solapamiento de las curvas de sintonización entre la población de neuronas estudiadas genera un continuo entre los intervalos preferentes que cubre el rango de tiempo estudiado. Además, la dispersión media de las curvas de sintonización de la población neuronal incrementa en función del intervalo preferente, lo que podría ser un sustrato de la propiedad escalar.

Estos hallazgos indican que la corteza premotora medial contiene poblaciones neuronales parcialmente segregadas para el procesamiento de diferentes aspectos de la información temporal durante la ejecución de movimientos temporalizados.

#### 10.1 PSICOFÍSICA DEL TIEMPO EN DISTINTOS CONTEXTOS

En los estudios realizados en este trabajo, estuvimos particularmente interesados en probar cuáles son los factores no temporales que pudieran influenciar o distorsionar la experiencia subjetiva de la cuantificación del tiempo en nuestros paradigmas conductuales, y cuál es el impacto que estos tienen sobre la experiencia subjetiva. Para este propósito, diseñamos una serie de tareas que se diferenciaron entre sí por las distintas demandas cognitivas y sensoriomotoras

para resolverlas. No obstante, la variable común entre todas ellas fue la cuantificación del tiempo, que dividimos en seis intervalos distintos: 350, 450, 550, 650, 850 y 1000 milisegundos. Los factores no temporales incluidos en los paradigmas conductuales fueron: cuantificación explícita o implícita, intervalos cíclicos o de pares aislados, tareas perceptuales o de ejecución motora, estímulos auditivos o visuales para presentar los intervalos y desempeño inter-especie (Humanos y monos Rhesus). Esta fue la primera aproximación experimental que empleó una batería de tareas en el mismo grupo de sujetos, lo que permitió el uso de nuevos métodos de análisis para probar de manera independiente el impacto de los factores no temporales ya mencionados sobre el mecanismo que procesa la información temporal (Merchant et al., 2008b,c; Zarco et al., 2009). Una de las primeras observaciones fue la propiedad escalar, esto es, el incremento proporcional de la variabilidad de los sujetos en función de la magnitud del intervalo de tiempo, se cumple para todas las condiciones. La propiedad escalar es equivalente a la fracción de Weber, y ha sido un marcador prominente para caracterizar el desempeño en los experimentos de cuantificación temporal (Getty, 1975, 1976; Gibbon and Church, 1981; Grondin, 2001; Ivry and Hazeltine, 1995; Killeen and Weiss, 1987; Wearden and Lejeune, 2008). Sin embargo, esta relación al ser modelada con una regresión lineal evidenció que la pendiente era modulada claramente por el contexto temporal de la tarea. Este tipo de caracterización se enfrenta a un problema inherente de las fuentes de la variabilidad relacionadas directamente con el mecanismo temporalizador. La variabilidad total puede descomponerse en una variabilidad asociada a factores no temporales como el componente sensorio-motor, que debe mantenerse constante a lo largo de la tarea e intervalos probados. Otra fuente de variabilidad debe estar directamente asociada a la variabilidad del mecanismo temporalizador, y debe variar sistemáticamente con la magnitud del intervalo producido.

Cuando se usa el mismo modelo lineal para comparar una tarea de trazado de círculos y una tarea de producción rítmica periódica, donde el periodo para completar el movimiento en ambas tareas es equivalente, la pendiente es distinta entre las dos tareas, siendo mayor para la producción rítmica periódica (Robertson et al., 1999). Este resultado es congruente con los nuestros, ya que se compararon una tarea temporal explícita y una implícita. Por el contrario, el mismo grupo de investigación realizaron un estudio donde compararon dos tareas implícitas, el trazado continuo de círculos y el trazado de líneas rectas con periodos de movimiento equivalentes. Ellos reportan que las pendientes en las dos tareas implícitas también fue distinta, y explican que quizá es debido a que diferentes trayectorias demandan distintos aspectos en la cinemática del movimiento (Spencer and Zelaznik, 2003). Por otro lado, se ha sugerido que el análisis de regresión lineal para modelar la propiedad escalar es lo suficientemente robusto para revelar propiedades comunes entre tareas adecuadamente diseñadas. Tal es el caso entre cuatro tareas de temporalización perceptual y de producción motora que fueron comparadas para cuatro intervalos en el rango de los 325 a los 500 milisegundos y que mostraron pendientes similares (Ivry and Hazeltine, 1995). Esta contradicción con nuestros hallazgos puede ser explicada de dos formas: primero el rango que fue empleado es muy corto, con apenas una diferencia de 175 milisegundos en los intervalos extremos, lo que generaría un problema de muestreo con datos limitados para evidenciar el fenómeno completo. Se sabe que la propiedad escalar es válida en un rango que comprende aproximadamente de los 200 a los 2000 milisegundos, esto proporcionaría un espectro temporal de alrededor de 1800 milisegundos, y el estudio anterior no cubrió ni el 10% del rango mencionado (Getty, 1975; Grondin, 2001). Los experimentos descritos en esta disertación abarcan el rango de los 350 a los 1000 milisegundos, cubriendo el 36% de los datos. El segundo punto tiene que ver con nuestros resultados,

dado que en el agrupamiento jerárquico y el escalamiento multidimensional, la variable que más impacto tuvo sobre la temporalización fue la naturaleza explícita o implícita de la tarea, seguida de la presentación de intervalos cíclicos o de pares aislados y en menor medida si se trató de una tarea temporal perceptual o motora y la modalidad (Merchant et al., 2008b). Entonces, diferencias en el contexto temporal global pueden distorsionar la experiencia del tiempo subjetivo, quizá por que el sujeto se adapta a la estructura temporal actual generando prototipos relativos que enmarcan y dan una métrica de las magnitudes temporales experimentadas (Jones and McAuley, 2005; McAuley and Jones, 2003). Además, el agrupamiento jerárquico y el escalamiento multidimensional resultaron ser robustos y predicen resultados previamente contradictorios, esta organización puede ser empleada para diseñar nuevos experimentos orientados a responder algún aspecto de la dimensión temporal y evitar co-variables que dificulten su interpretación y comparación con otras investigaciones. No obstante, nuestros resultados sostienen una observación reproducible de la propiedad escalar entre contextos y especies probadas, esto indica que la maquinaria neuronal que genera la propiedad escalar se encuentra filogenéticamente conservada entre estas dos especies de primates. En conjunto, estos hallazgos sugieren la existencia de un mecanismo parcialmente distribuido en el cerebro que se activa ponderando las contingencias cognitivas del contexto y son coherentes con las evidencias recientemente aportadas por los estudios de neuroimagen funcional (Grahm and McAuley, 2009; Janata and Grafton, 2003; Lewis and Miall, 2003; Schubotz et al., 2000; Wiener et al., 2010).

## 10.2 ACTIVIDAD NEURONAL EN RAMPA

La habilidad para anticipar la ocurrencia de un evento con una periodicidad determinada, o la noción del tiempo transcurrido desde la extinción de un estímulo o movimiento relevante, es primordial en conductas habituales como el lenguaje, la escritura, la música o cualquier serie de movimientos que demanden un control temporal fino. En esta disertación se describió la existencia de dos tipos de poblaciones neuronales con actividad en rampa en la corteza premotora medial del mono Rhesus: la primera incrementa su pendiente en función del tiempo y alcanza un pico máximo a un tiempo cercano al evento motor, creemos que estas neuronas podrían estar involucradas en el cálculo del tiempo restante para la ejecución motora, ya que convergen en un umbral de magnitud de tasa de disparo justo antes del movimiento. La segunda población de neuronas disminuye su actividad gradualmente en función del tiempo que ha pasado desde el último movimiento, estas células parecen funcionar como un mecanismo que cuantifica el tiempo transcurrido desde la ocurrencia del evento motor. Esta actividad neuronal en rampa ha sido considerada que refleja la integración temporal de alguna variable interna o externa, necesaria para la acumulación de información en varios procesos cognitivos y conductuales (Brody et al., 2003b). Aparentemente este tipo de actividad persistente también se ha asociado a la memoria a corto plazo y está distribuida en la neocorteza de los primates, descrita en la corteza prefrontal (Funahashi et al., 1989; Miller et al., 1996; Romo et al., 1999), en la corteza inferotemporal (Fuster and Jervey, 1982; Yakovlev et al., 1998), o en la corteza parietal (Chafee and Goldman-Rakic, 1998; Constantinidis and Steinmetz, 1996; Merchant et al., 2004). La actividad en rampa no solamente puede representar un estímulo estático, si no que puede incrementar o decrementar ante la expectativa de algún evento dinámico como señales anticipatorias de recompensa (Fiorillo et al., 2008; Komura et al., 2001) o la preparación para un evento motor (Niki and Watanabe, 1979; Romo and Schultz, 1987; Tanaka, 2007). Sin embargo, sólo recientemente este tipo de respuestas han sido estudiadas en paradigmas conductuales que

demandan la cuantificación explícita del tiempo (para una revisión del tema ver la sección 1.5 de esta tesis). Las rampas encontradas en distintos contextos pueden indicar que la información integrada no solamente correspondería a una variable, si no más bien, a la acumulación de información de las contingencias temporales y espaciales relevantes durante la conducta. Dicho de otra forma, podría ser posible que la actividad monotónica creciente o decreciente sea una de las formas fundamentales de como procesa información el sistema nervioso central.

Estudios teóricos sugieren que las respuestas neuronales en rampa pueden emerger de las propiedades biofísicas de las corrientes lentas de calcio o mediante la biestabilidad estocástica del potencial de membrana de las neuronas. La selectividad en las pendientes de estas neuronas puede ser ajustada por procesos de plasticidad sináptica como la potenciación y depresión a corto plazo (Durstewitz, 2003; Reutimann et al., 2004). Algo que nosotros demostramos fue que cuando cambia la periodicidad de los intervalos a intervalos aperiódicos, estas neuronas desorganizaron sus respuestas en patrones menos claros que indicaran una predicción del próximo evento motor. Este hallazgo es fundamental para saber en que grado las respuestas en rampa representan la información temporal. Quiero hacer notar que las respuestas en efecto perdieron gran parte de su carácter predictivo, aunque continuaron respondiendo a este nuevo contexto aperiódico. Una pregunta interesante es si ¿estas respuestas descritas para tareas temporales motoras serán conservadas en tareas temporales puramente perceptuales? o si ¿existe una interacción cíclica entre la población que representa el tiempo transcurrido y la población que representa el tiempo restante? En este sentido, creemos que la mera co-existencia de dos poblaciones de neuronas con estas propiedades en una misma área cerebral y relacionadas a algún parámetro de la conducta, sugieren que deben interactuar como un circuito neuronal integrado para generar los movimientos rítmicos. Es posible entonces, que en una tarea en la que el animal genere intervalos de tiempo aislados y no rítmicos, estas representaciones neuronales de tiempo transcurrido y tiempo restante sean menos evidentes.

### 10.3 SINTONIZACIÓN A UNA VARIABLE ABSTRACTA

Desde que Hubel and Wiesel describieron la selectividad neuronal a las orientaciones en la corteza visual primaria, se ha sugerido que la selectividad de las respuestas neuronales a distintos tipos de estímulos tienen la forma de curvas de sintonización, y que pueden ser usadas como un modelo para estudiar el computo cortical de la información (Ferster and Miller, 2000). En nuestra base de datos encontramos una subpoblación que mostró una activación diferencial a la magnitud del intervalo producido. Esta activación fue caracterizada mediante funciones Gaussianas ajustadas a las curvas de sintonización de estas neuronas, es decir, a la relación entre la tasa de disparo promedio correspondiente a cada uno de los intervalos de tiempo presentados o producidos por el animal. Este análisis reveló la existencia de neuronas sintonizadas a intervalos preferentes, con curvas de sintonización amplias. Además, el rango de tiempo estudiado fue cubierto por la distribución de los intervalos preferentes y el solapamiento de las curvas de sintonización de la población neuronal, creando así una continuidad temporal. Otro hallazgo importante en nuestra base de datos fue que encontramos una correspondencia estrecha entre el aumento de la variabilidad en la conducta en función del intervalo producido, y el aumento de la dispersión media en función del intervalo preferente de las curvas de sintonización en la población neuronal identificada como sintonizada al tiempo. Nosotros creemos que este resultado puede ser uno de los sustratos neuronales de la propiedad escalar descrita consistentemente en la psicofísica del tiempo. Es lógico pensar



que este tipo de representación de una variable tan abstracta como el tiempo necesite una codificación igualmente abstracta que genere una discretización del espectro temporal transformándola en una codificación espacial (Buonomano and Merzenich, 1995). La hipótesis de la posible existencia de múltiples relojes internos sintonizados a magnitudes temporales específicas de manera similar a como sucede con las propiedades espaciales de orientación en la corteza visual, fue propuesta para la citoarquitectura del cerebelo, mediante asas de retroalimentación vía células de Golgi modulando el sistema glutamatérgico de las células de Purkinje (Fiala et al., 1996; Ivry, 1996).

Cierta evidencia que apoya estas especulaciones proviene de estudios de psicofísica que exploraron las capacidades de transferencia temporal en el desempeño de sujetos humanos entrenados en un intervalo específico. Cuando el intervalo en el que se entrenaron los sujetos se mantiene constante, pero las características de los estímulos que lo generan cambian, las capacidades de los sujetos transfieren al nuevo contexto, pero no sucede lo mismo cuando se cambia la magnitud del intervalo (Wright et al., 1997). Estudios similares han reportado que las curvas de aprendizaje muestran una dispersión que aumenta con el incremento del intervalo preferente (Bartolo and Merchant, 2009). Un experimento relevante, demostró la existencia de curvas de sintonización amplias al usar un paradigma de reproducción de ritmos interferidos con un tren previo de ritmos cercanos al periodo del ritmo a reproducir. En esta tarea, midieron el grado de interferencia que provocaron los ritmos de distracción, con esto construyeron curvas de interferencia que muestran un escalamiento en la influencia de los efectos de acarreo del ritmo previo. En otras palabras, la magnitud del efecto disminuye conforme la discrepancia del periodo del ritmo de distracción se aleja del ritmo a reproducir (Becker and Rasmussen, 2007). Estos resultados sugieren la existencia de neuronas sintonizadas al intervalo en el que fueron entrenados los sujetos. La neocorteza se caracteriza por una cierta homogeneidad en la organización de su circuitería intrínseca, lo que posibilitaría la emergencia de curvas de sintonización para diferentes variables relevantes al organismo (Priebe and Ferster, 2008). En esta disertación se presenta la primera evidencia empírica de la existencia de neuronas sintonizadas a diferentes intervalos de tiempo en la corteza premotora medial del primate.

#### 10.4 TRES REPRESENTACIONES DEL TIEMPO EN LA CORTEZA PREMOTORA MEDIAL

El cerebro puede emplear diferentes mecanismos para procesar la información temporal en contextos donde difiere la modalidad usada para construir la noción del tiempo, o la escala de tiempo donde se desenvuelven los eventos relevantes, o si la tarea demanda explícitamente una cuantificación temporal por encima de cualquier otra variable espacial que pudiera resolver la necesidad del organismo. En el caso de algunas variables espaciales abstractas el cerebro usa una serie de mecanismos neuronales para construir una representación de la variable física en cuestión. Por ejemplo, la profundidad tridimensional es construida partiendo de un arreglo óptico bidimensional a nivel de la retina y la disparidad ocular definida como la diferencia en los ángulos subyacentes entre los ojos derecho e izquierdo. Las vías neurofisiológicas y neuroanatómicas responsables del análisis de la disparidad han sido reveladas en las últimas décadas. Se sabe que para experimentar una sensación completa de profundidad binocular, es necesario un procesamiento preliminar y que diferentes aspectos funcionalmente separables son canalizados a vías específicas. Áreas visuales de la vía dorsal, como el área temporal medial (MT), se encargan de combinar las señales de disparidad con la información de movimiento. En la vía ventral, áreas como V2,

V<sub>4</sub> y la inferotemporal (IT), combinan señales de disparidad relativa en múltiples etapas para elaborar la percepción tridimensional y la forma del objeto (Janssen et al., 2000; Urban et al., 2006; Roe et al., 2007). Un ejemplo más cercano es la representación de variables como la actividad preparatoria de recompensa o la toma de decisiones para distintas modalidades (Fiorillo et al., 2008; Gold and Shadlen, 2007). En esta disertación se reporta una riqueza en las respuestas de las neuronas de la corteza premotora medial del primate para codificar múltiples aspectos presentes en la generación de movimientos rítmicos periódicos, que van desde la iniciación del movimiento, la codificación del orden secuencial, el tiempo que falta para temporalizar con un efector una respuesta periódica, el tiempo transcurrido desde la última respuesta generada y la especialización de neuronas generando respuestas con un pico máximo que señala su sintonización a una magnitud temporal particular. Una pregunta fundamental es si ¿existe un vínculo funcional y jerárquico entre estas poblaciones de neuronas temporizadoras? Algo que si podemos saber, es que cada una de estas poblaciones necesita de la integración poblacional para generar señales poco variables y robustas que pueden ser decodificadas por otros circuitos basados en la información que proporcionan. En la Figura 30 se muestra un modelo de cómo podrían éstas poblaciones interactuar para regularse internamente y al mismo tiempo generar señales con información relevante para resolver la tarea. Por otra parte, la identificación de grupo de neuronas que codifican distintos aspectos de la temporalización y que coexisten en una misma área cerebral, impide que sean identificadas por métodos convencionales de neuroimagen cerebral, dadas las limitaciones de resolución espacial y temporal (Logothetis, 2008).

Este tipo de información a un nivel celular respalda nuestras hipótesis propuestas a través de los estudios de psicofísica antes expuestos, de que la información temporal en el cerebro se construye mediante un mecanismo parcialmente distribuido, que se activa ponderando las contingencias cognitivas del contexto. Todos estos resultados son una primera aproximación para revelar la maquinaria neuronal esculpida por la selección natural para generar la noción del tiempo y guiar nuestra conducta. Sin embargo, las propiedades neurofisiológicas descritas aquí, pueden no ser las únicas señales y mecanismos de las que se valga el cerebro para representar un fantasma tan elusivo como lo es el tiempo. En general, los datos descritos hasta este punto plantean que el mono puede estar basando su conducta temporalizada en las propiedades y el patrón de disparo de estas tres poblaciones de neuronas que nosotros hemos investigado. No obstante, es probable que el tiempo sea representado en otras áreas cerebrales de asociación o que procesen información de otras magnitudes tanto de numerosidad como espaciales, que evalúen la relevancia conductual de la estructura temporal del entorno.

Hasta ahora hemos aportado nueva información abordando algunos puntos importantes en el estudio de la cuantificación del tiempo en el cerebro. En este trabajo hay algunos aspectos concretos que necesitan ser profundizados para corroborar alguna de las interpretaciones realizadas, gran parte de ellos están siendo estudiados en nuestro laboratorio. Por ejemplo, se tienen planeados registros en otras áreas cerebrales como la corteza prefrontal dorsolateral y los ganglios de la base, este último ya con una base de datos colectada en los mismos monos ejecutando las tareas descritas en esta disertación. Aunque la evidencia aportada en esta tesis es puramente correlacional, es imperativo confirmar los resultados empleando pruebas más directas como la microestimulación eléctrica cortical, la microinyección de agentes farmacológicos selectivos, y observar los efectos que estos provocan en la conducta temporal observada. Estamos evaluando la validez de los resultados de la psicofísica en humanos, en las respuestas neurofisiológicas registradas en los monos. El segundo factor no-temporal con

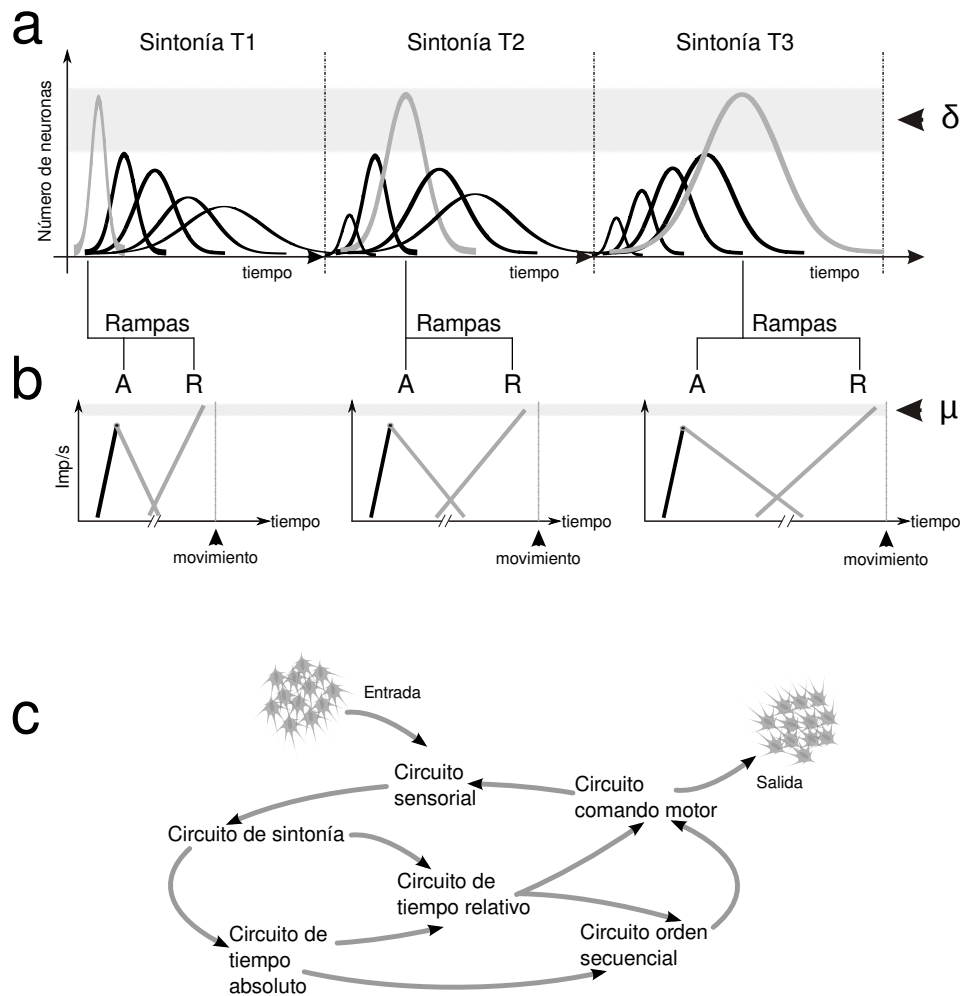


Figura 30: Modelo hipotético de interacción entre las poblaciones neuronales en la corteza premotora medial. (a) Se grafica el número de neuronas sintonizadas en función de los intervalos de tiempo. Las curvas en color gris alcanzan un rango crítico de activación poblacional ( $\delta$ ), que domina el control de las pendientes de las poblaciones con actividad en rampa río abajo en la jerarquía. (b) Tasa de disparo en función del tiempo para las dos poblaciones de neuronas identificadas como de tiempo absoluto (A) o de tiempo relativo (R). Las pendientes de estos circuitos están moduladas por el grupo de neuronas sintonizadas que alcanzan  $\delta$ . Las neuronas de tiempo absoluto interactúan con las neuronas de tiempo relativo a través de la segunda rampa decreciente que se modula con el tiempo transcurrido. El pico máximo de activación para las rampas de tiempo relativo alcanzan un umbral común de tasa de disparo ( $\mu$ ) que señala el inicio del comando motor para la acción temporalizada. (c) Esquema que resume la jerarquía y flujo de información entre las distintas poblaciones identificadas en la corteza premotora medial del mono Rhesus.

más peso en modular la variabilidad conductual fue el componente cíclico vs aislado en los intervalos de tiempo.

Actualmente, estamos analizando las respuestas de las neuronas registradas en una tarea de producción de intervalos aislados muy similar a la reportada en los sujetos humanos, para saber si las poblaciones de neuronas descritas en esta tesis conservan sus propiedades o si en esta tarea no rítmica las poblaciones se activan independientemente. También, estamos analizando en la misma base de datos, la influencia de la modalidad sensorial, para conocer si el mecanismo propuesto es específico de la modalidad empleada o se trata de un mecanismo supramodal

independiente del canal sensorial para construir el tiempo. Adicionalmente a la actividad neuronal unitaria, se colectaron los potenciales de campo locales, se ha sugerido que esta señal da información sobre la integración dendrítica subumbral de entrada en las neuronas (Katzner et al., 2009). Dado que los potenciales de campo local integran la información de cientos de neuronas en un volumen de hasta 500 micrómetros, los siguientes pasos en el proyecto consistirán en implementar análisis para lograr evaluar la relación entre los potenciales de campo locales, la actividad multiunitaria de las neuronas y las distintas épocas en las tareas de la producción temporalizada para revelar nuevos códigos de representación temporal y quizá encontrar un vínculo que conecte funcionalmente a las poblaciones de neuronas en un microcircuito coherente. Finalmente, proponer un posible modelo computacional, que replique y haga predicciones de cómo funcionaría el mecanismo neuronal asociado al procesamiento de la información temporal en las áreas y condiciones conductuales estudiadas.



Parte V

APÉNDICE







# **Cognitive Critique**



## **NEURAL TEMPORAL CODES FOR REPRESENTATION OF INFORMATION IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM**

**WILBERT ZARCO**

*Instituto de Neurobiología, UNAM, Campus Juriquilla  
Querétaro Qro. 76230 México*

*E-MAIL: zarco@inb.unam.mx*

**HUGO MERCHANT**

*Instituto de Neurobiología, UNAM, Campus Juriquilla  
Querétaro Qro. 76230 México*

*E-MAIL: merchant@inb.unam.mx*

### **KEYWORDS**

neural codes, temporal codes, information

### **ABSTRACT**

The goal of neural coding research is to understand how the brain uses adaptive neural signals to represent and transmit information. This review surveys recent evidence concerning the nature of representation implemented by neural circuits. We contrast rate coding with different forms of temporal codes, arguing that at the level of a single neuron, this dichotomy is a simple problem of demonstrating the optimal window size for integration that could carry the behaviorally relevant information. Also, we draw on examples from vision and from other systems to illustrate how in-

formation may be coded hierarchically along a pathway. Moreover, we stress the importance of higher-order interactions, such as the relative timing of first-spike latencies from ensembles of neurons, which gives the cortex a potentially large immense representational capacity. Evidence derived from coupling massive multi-recording techniques and 3D real-time voltage and/or magnetic imaging should yield enough information to reveal a more realistic picture of neural codes and network interactions.

## INTRODUCTION

To respond adaptively, the organism constructs dynamic neuronal representations embodied in some sort of inner format that facilitates the selection of behavior. A representation is a message that uses neural states or processes, defined by two principal and overlapping characteristics: content and function. Content is the message that a representation carries, for example, what the signal signifies about a sensory input; thereby the modality within which sensation is experienced carries information about the nature of the stimulus as a labeled line. Thus, information could be defined as a message transmitted and usually transformed between receivers. Function is the effect that the signal can have on cognitive processes and the resultant behavior. Therefore, the signal must have a statistical relation to both the input and the output; consequently not all signals involve causal representations temporally coupled with the ongoing process measured (deCharms and Zador 2000; Eagleman and Churchland, in press). Although there are various candidate vehicles of representation, discrete pulse events, known as action potentials or spikes in individual neurons, are an initial plausible candidate, given that spikes can be configured in a vast repertoire of patterns (Fig. 1).

Neurons use significant amounts of energy ( $3.9 \times 10^{20}$  ATP. min<sup>-1</sup>) to support ionic movements associated with these spikes (Lennie 2003). Neurons have the remarkable property to propagate these action potentials, which can travel down nerve fibers in an all-or-none fashion. For a given neuron, the amplitude and duration of a single spike are quite constant, and its response resembles the binary code used in computer science. Therefore, information is carried through the temporal succession of action potentials from a neuron, not through their magnitude or duration. However, how can we be certain that these action potentials can represent behavioral information? There are two main approaches to test

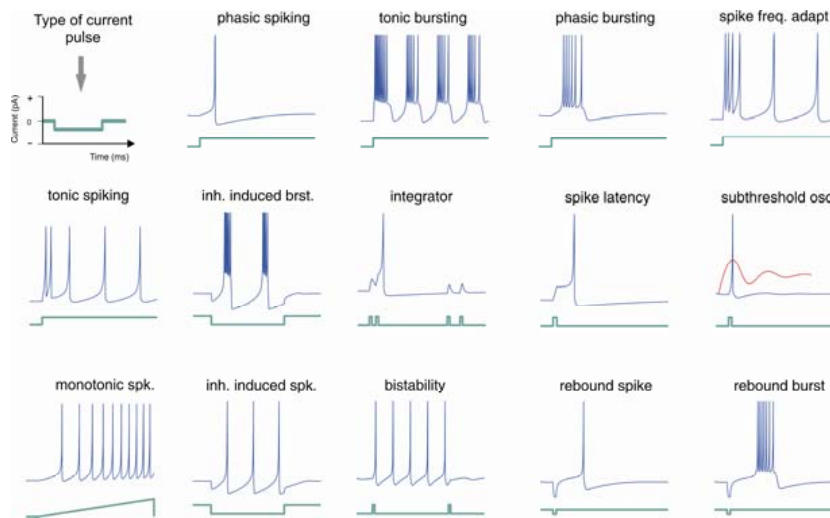


Figure 1. Diversity and complexity of neuronal electrical behavior (blue) in response to different injected current steps (green). Here is shown a type of spike-alphabet emitted by neurons that afford various ways of firing patterns that are constrained by the neuronal biophysical properties. (Reproduced with permission from [www.izhikevich.com](http://www.izhikevich.com).)

the representational role of a signal: co-variation of the signal recorded with a behavioral event, and, mimicking (by microstimulation) of the candidate signal that should lead to a measurable perceptual or motor effect. In any case, spike activity fulfilled both these criteria in a number of examples described elsewhere (Parker and Newsome 1998; Romo et al. 1998; Di Lorenzo et al. 2003; Cohen and Newsome 2004). Another feature of spiking neurons is the variability of their responses elicited by the same input over many trials. For example, fluctuations in the mean spike count over a fixed time and irregularities of inter-spike intervals of a single neuron in response to identical stimulations may be introduced by non-linear integration during spike generation or synaptic transmission at all levels of a processing pathway. However, the variability in the responses is not only signaling noise, it can be also a source of information. Nevertheless, although individual neurons reliably fire action potentials, information is sorted and processed by neural networks capable of rapidly handling large amounts of information. The nervous system probably has developed structural and functional features that exploit the temporal variation of action potentials to represent information, mediating perceptual synthesis and adaptive sensorimotor integration

(Friston 1997). An intuitive question at this point is, how are these spikes used by the brain to code information?

Representational signals can be carried by neurons using a number of potential codes. Thus a “neural code” could be understood as a system of symbols and rules by which information is carried (Paillard 1983; Halpern 2000). For single neurons, these codes include the firing rate of the cell, which is the total number of spikes counted in an arbitrary time window, and the temporal structure of neuronal spike trains, where the exact time of every spike is informative (Fig. 2). For larger populations of neurons

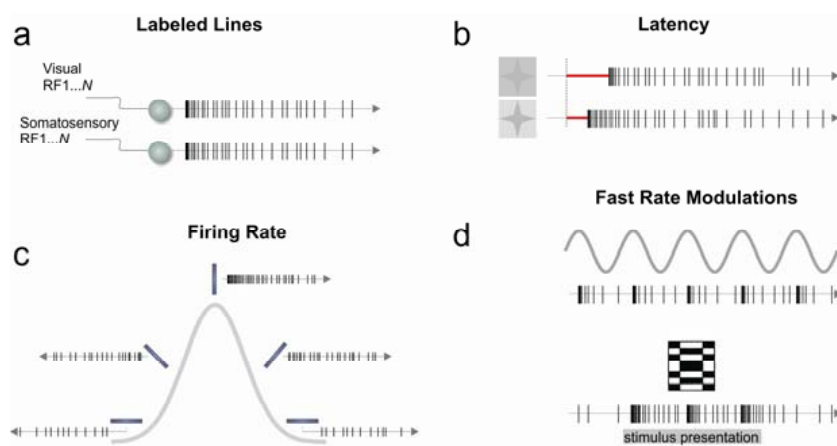


Figure 2. Predominant single neuron coding schemes. (a) By specific receptive field and modality through connectivity a given neuron sends a signal related to a particular message. (b) Differences in latency signaling the contrast changes of visual stimuli. (c) A tuning curve is shown where a neuron responds preferentially to a particular stimulus attribute. (d) Local fast modulations in a spike train to code time-varying signals (top panel) or a static spatial stimulus (bottom panel). These fundamental modes of coding are not mutually exclusive and can be combined to form more complex coding schemes at the population level.

(Fig. 3), coordinated codes involve the relationships among the activities of a number individual neurons, whereas independent codes involve the pooling of distributed signals from cell populations (Georgopoulos et al. 1986). Through measurements of the contents and functions of neuronal signals, these signals can be directly linked to the behavioral and cognitive processes they mediate (Parker and Newsome 1998; deCharms and Zador 2000; Erickson 2001). Our aim in this paper is to review some examples, where numerous temporal coding schemes are evidenced, tracing a spatial evolution of the transformation of the coding scheme at different levels in the brain, particularly at the neocortex stage in the visual system. This synthesis may help bring out consistencies,

which could shed some light on the functional significance of the current coding theories.

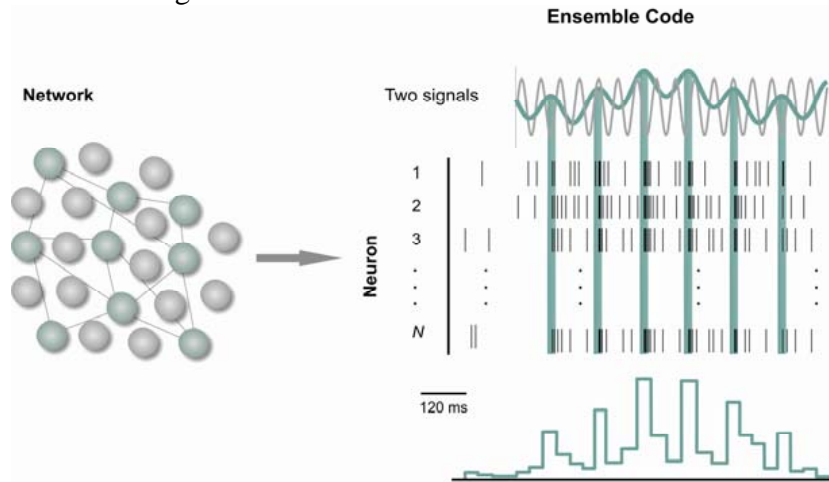


Figure 3. An ensemble temporal code. Spike trains from functionally connected neurons were pooled to create a peri-stimulus time histogram (PSTH) in response to the peaks of one of two oscillating signals.

### THE RATE VS TIMING CONUNDRUM

Information in the brain is encoded by patterns of trains of action potentials generated by neural populations. These action potential patterns show specific topographic distributions across a neural circuit and temporal relations among active channels. In recent years, the debate in the literature revolves around the significance of temporal coding vs. rate coding. However, this seems rather artificial since the brain has been shown to employ both rate coding and temporal coding to varying degrees in different parts of the nervous system, depending on task demands and features of the stimulus perceived (Stein et al. 2005). Then we should keep in mind that these are not mutually exclusive coding proposals (Hubel and Wiesel 1959; Mountcastle 1980; Reich et al. 2000; Salinas et al. 2000; Moore et al. 2001; Hess et al. 2003). Neuroscientists often describe the behavior of spiking neurons in terms of firing rate of individual cells, where spike events are integrated over a fixed time window, and where only the mean frequency of spikes matters (Aertsen and Braitenberg 1996). Correspondingly, the mean firing rate is not a well-defined property of a sequence of events, assuming that spiking neurons generate sequences of pulses that differ from each other only with respect to their relative occurrence times. From this reasoning emerges the proposal of an

extra channel of information embedded in the precise temporal structure of spike trains, exploited by the brain as a temporal code. Temporal coding, in its broadest sense, refers to two types of problems. First, it assigns importance to the precise timing and coordination of spikes for feature information coding, expanding the brain possibilities of stimulus representation. Second, the brain could represent time itself as a variable, solving sensorimotor problems such as interval duration and motion discrimination, as well as complex forms of sensory processing, from speech recognition to bimanual coordination to playing the piano (Mauk and Buonomano 2004). This distinction between spike timing and time representation will be crucial in the following sections, where we will deal only with the first form of temporal coding.

### **SPIKE TIME INTEGRATION OR THE QUEUING FOR THE “MEANING”**

Let us contrast the observation of periodicity with the notion of rate coding. In this way, instantaneous firing rate is the probability that a spike will occur in a small time window; if we make the window larger the probability will be larger, and we will not be able to discern the periodicity of the firing given the poor resolution of the kernel. However, by using short enough time windows, a temporal structure of the response can be revealed, and it is possible to investigate the spatio-temporal clues in the signal itself (Dayan and Abbott 2001). On the other hand, with large time windows the temporal structures become secondary, and the number of spikes in the window is what matters for carrying information. Consequently, the problem of rate versus temporal coding in this scheme is a simple problem of demonstrating which window of integration can carry the behaviorally relevant information in a robust fashion.

In a recent study in which psychophysical and neurophysiological experiments were conducted in monkeys trained in a vibrotactile discrimination task, researchers propose a minimal time window during which the firing rate was successfully integrated in the primary somatosensory cortex. They report a 250-ms weighted window that covaries with the monkey psychophysical performance (Luna et al. 2005). From the decoding perspective, the read-out rule using a simple firing rate from independent neurons, even with an optimized kernel, yields questionable and probably overestimated results, because the brain uses multiple neurons instead of many trials. The reasoning is as follows: if we take into account the latencies of information processing in the same system under



the same vibrotactile stimuli, we have neurons in the primary somatosensory cortex (SI) that respond with a latency of  $20.2 \pm 4.5$  ms, those in the secondary somatosensory cortex (SII) with a latency of  $29.9 \pm 7.4$  ms, and those in the medial premotor cortex (MPC) with a latency of  $67 \pm 13$  ms (Hernandez et al. 2002). Given the limited trial-based firing rates discussed above, a weak point with this measure becomes apparent when considering (a) that the time windows involved are typically quite long, 250-500 ms, and (b) that the time needed for several spikes to accumulate in order to estimate the firing rate is usually longer than the time needed for most perceptual or behavioral processes (Guyonneau et al. 2004). These considerations are in conflict with the idea of a firing rate code measured across trials using independent pooled neurons. For example, it has been shown that neurons in the infero-temporal cortex can be highly selective for stimuli such as faces, can respond only 80-100 ms after stimulus onset (Rolls 2000), and that the primate visual system can analyze complex natural scenes in only 100-150 ms (Thorpe et al. 1996). The studies above suggest that information arrives with different jitters, even in the same area, by recurrent and parallel connections (Schmolesky et al. 1998), and that neurons seem to weight the first spikes of a train and use shorter integration times than the typical time windows used to estimate firing rates. In this respect, the cortex likely deals with this problem by estimating the rate or timing of coordinated spikes using several active neurons and their jitter times, instead of several independent trials.

#### VARIABILITY OF NEURONAL RESPONSES

Deciphering the neural code requires an understanding of the biophysical constraints, which limit the temporal precision or reliability of neuronal spike trains (Softky and Koch 1993; Steinmetz et al. 2001). The neuronal response variability has been characterized by a count and interval statistics. Two measures of spiking responses are commonly employed: the interspike-interval distribution and the spike-count distribution (Dayan and Abbott 2001). In numerous studies, especially in the visual systems of vertebrates, the spike-count variability has been quantified by the Fano factor (FF = variance/mean ratio of the spike counts), and as a standard quantification of the interspike-interval (ISI) variability, the coefficient of variation (CV = standard deviation/mean ratio of the interspike intervals) is calculated (Tolhurst et al. 1983; Softky and Koch 1993; Vogel et al. 2005). While the FF reflects the response

reliability for multiple stimulus presentations, the variability of an ongoing neuronal response is expressed by the CV. Thus, the relation between these two measures may help characterize a neuron's spiking response (Werner and Mountcastle 1963; Stevens and Zador 1998). The neuronal spike train variability often resembles the variability expected from a Poisson process, in which each event occurs independently of the occurrence of other events. For a Poisson process, the variance of the number of events counted in a set of equal time intervals is equal to the mean count across the intervals. For cortical neuronal responses, when an identical visual stimulus is presented for several repetitions, the variance of the neural spike count has been found to exceed the mean spike count by a ratio of 1–1.5 wherever in the cortex has been measured, approaching the Poisson model (Softky and Koch 1993; Shadlen and Newsome 1994; Lee et al. 1998; Shadlen and Newsome 1998). Equally, in a hypothetical Poisson event train, the time intervals between successive events are independent and exponentially distributed. Note that the irregularity of the distribution of counts in a particular time interval derives directly from the irregularity of spike timing. The interspike interval distribution for many cortical neurons can be fitted by an exponential probability density function, but the CV values are only valid if the response rate is a constant (Shadlen and Newsome 1998; Christodoulou and Bugmann 2001). In certain cases, the FF and the CV are related by the equation:  $FF = CV^2$ . The main requirement is that every ISI in a spike train be statistically independent of every other ISI, showing that the spike train follows a Poisson behavior (Stevens and Zador 1998). But under these assumptions, it is possible that spike reliability, precise latency, and high speed rate modulation in the overall neuronal behavior were not properly evaluated when using a Poisson model. One line of reasoning is that a significant source of variability under identical conditions is encoding hidden contextual variables not measured by the experimenter. This internal ongoing activity has been shown to contribute at least in part to the variability commonly reported in cortical responses, as Arieli et al. suggested using optical recordings on the primary visual cortex of anesthetized cats. Inferring lack of precision at the cortical level of processing from these rough measures could be tricky, given the capacity of the cortex to manage multidimensional variables.

Other experimental approaches revealed that *in vitro* experiments the FF values were consistently lower than those observed *in vivo*, reinforcing the previous observations that isolated inputs cannot account for the high variability observed *in vivo* (Stevens

and Zador 1998; Knoblauch and Palm 2005). In an *in vitro* study the temporal pattern of the response of pyramidal neurons to injected current was found to be unreliable when the injected current was constant, but highly reliable when the input current fluctuated and contained high-frequency components. This study demonstrated explicitly the difference between the irregularity of the spike pattern as opposed to the reliability or accuracy of spike timing, and it also highlighted the fact that natural stimuli are noisy and contain sharp transitions (Mainen and Sejnowski 1995). According to this view, the response variability of cortical neurons seems to be a property of synaptic connections, both inhibitory and excitatory, rather than the neurons themselves (Tolhurst et al. 1983; Holt et al. 1996; Movshon 2000). And given that the response variability increases from low values in primary neural processing stages, to greater values in higher processing structures, one of the remarkable sources of central and widespread variability seems to come from intracortical connections, pointing again to the role of the nature and topology of synaptic inputs on the capacity of processing variables (Holt et al. 1996; Kara et al. 2000; Movshon 2000). One example of this was the study by Kara et al. (2000) in which they recorded simultaneously from the retina, LGN and cortex of anesthetized cats in response to a drifting sine-grating stimulus. They found a generalized low variability and a progressive increase from retina to cortex, with FF mean values of 0.15 for retinal ganglion cells, FF = 0.32 for LGN cells and FF = 0.55 for cortical neurons.

It is important to note that these two estimates of variability suffer from a possible drawback: when measuring variability over time, it is conceivable that the outcome is a misleading picture of neuronal variability. Comparing the magnitude of variability along successive stages in a sensory pathway might be problematic since there is evidence that the observed variability could be caused by internal states of the brain related to attention, expectation, motivation, or to other percepts not correlated with the ongoing variable (Abeles et al. 1995; Kenet et al. 2003; Ronacher et al. 2004; Knoblauch and Palm 2005). These internal states could change on a relatively fine time scale (tens to hundreds of milliseconds) and could play an important role in cortical function (Shadlen and Newsome 1998; Kenet et al. 2003).

### THE SIGNAL IN THE QUORUM

The problem of computation resolution can be overcome at the level of populations, such that the population rate of an ensemble of neurons can be estimated on a time scale even shorter than the interspike intervals of the individual neurons (Knight 1972; Sakurai 1996). The output of an ensemble can be described by an instantaneous population rate, estimated by the number of spikes emitted by the entire ensemble in small time intervals divided by the number of neurons (Rieke 1997; Dayan and Abbott 2001). Using this measure, recent studies in the human somatosensory system have demonstrated that the relative timing of the first spikes in individual units of ensembles of tactile afferents from the fingertip conveys sufficient information to discriminate four directions of fingertip force and three different shapes of the surfaces contacting the tip. The information is available more promptly than would be possible by the fastest rate code and quickly enough to account for the speed observed in natural object manipulations (Johansson and Birznieks 2004). A code based on the relative timing of first spikes in neuronal ensembles has also been discussed and analyzed theoretically in relation to fast object categorization in central vision (Thorpe et al. 2001). However, given that it is difficult to access hierarchical latencies in cortical areas, researchers have used averaged neuronal responses in order to obtain meaningful signals correlated with the variable of interest.

On the other hand, recent studies have revealed that the timing of individual spikes can represent with remarkable accuracy the time structure of rapidly varying stimuli, such as movement within a visual scene (Rieke 1997), or the coding of naturalistic sounds in central areas of birds (Wright et al. 2002). How should we represent a spike train in order to visualize the neuron's behavior or to analyze its role in neural computation? To answer this question, Panzeri and co-workers varied the resolution at which the spike times were binned, and computed the average mutual information across stimuli (whisker deflection) as a function of bin size in the rat somatosensory cortex. They found that information increases as bin size is decreased, and the shortest bin that could be robustly estimated was 2.5 ms (Panzeri et al. 2003). This finding suggests that the quantification of the information depends on the temporal structure of the spike train evoked. The critical factor was that the relative latency between the response to the principal whisker and that to surrounding whiskers is preserved in the trial-to-trial vari-

ability in first spike time. Therefore small bins under this condition can extract a precision profile from firing rates, based on population of neurons that can account for stimulus discriminability. The same group noted that the total information present when the spikes were considered individually exceeded 100% of that present in the full spike train, indicating that spikes subsequent to the first one were partly redundant. This observation emphasizes the significance of the timing of the first spike, which contributes to the coding of a spatial, behaviorally relevant feature of peripheral events detected by whisker deflections. Moreover, for each time step in the 0–40 ms interval, the first spike accounted for essentially all of the information in firing rate modulation (Panzeri et al. 2001). The same was true for neurons recorded in the secondary auditory cortical field of anesthetized cats in response to noise bursts presented from different azimuthal locations. It was found that the proportion of information about azimuthal source location transmitted by first spike latencies averaged 89% of that of full spike patterns (Furukawa and Middlebrooks 2002).

Although this is only a first approximation, the inevitable conclusion is that small numbers of spikes and more importantly their time of occurrence are capable of contributing to robust stimulus representation using assemblies of functionally correlated neurons. Note that this type of population coding has been reported only in the initial nodes of the sensory hierarchy.

## **TIMING IN SENSORY SYSTEMS: BASIC FLOOR PLAN**

The search for representations in the brain begins with visualizing the brain as acquiring information about the organism's own body and its environment that can, in turn, be used to guide behavior. Probably the first approximation that followed the same line of reasoning dates back to the classic early work of Lord Edgar C. Adrian, who performed electrical recordings in numerous sensory systems and even explored muscle properties. Adrian put forward three main principles that helped to develop the current ideas in neural coding. The first observation established that individual neurons generate stereotyped all-or-none responses that propagate along the cell axon; the phenomenon is highly conserved among species. This means that information travels and can be read only through the arrival of electrical signals. The next important con-

cept relates to adaptation, or desensitization, i.e. the decline in neural responses as function of time when a constant energy is applied. This principle was demonstrated when the mean firing rate of the muscle stretch receptor decreased as a function of elapsed time when a constant weight load was applied to it. The third contribution comes from the recognition that the variation in frequency of the discharges carried information about stimulus intensity (Adrian 1928). These ideas served as a basis for subsequent research on sensory neurons (Galambos and Davis 1948; Hubel and Wiesel 1959; Werner and Mountcastle 1963). Evidence for stimulus-related spike timing patterns exists in nearly every sensory modality. Such information can potentially be utilized for representation of stimulus qualities, localization of sources, and perceptual grouping. In what follows, we briefly review spike-time coding schemes and possible driving signals in various stages of the visual processing pathway.

### VISUAL SYSTEM

A visual scene is conveyed first at the level of the retina, which performs a significant amount of processing. The visual signal is integrated from a neural population of 108 photoreceptors into just 106 ganglion cells (the output of the retina) forming optic nerve fibers that transmit in parallel to subsequent circuits (Meister and Berry 1999). The retina has the salient property of highly reliable responses that vary with the effective contrast. For example, Berry and co-workers (1997) observed that in both salamander and rabbit the ganglion cells respond to Gaussian flicker intensity at discrete periods of firing, with a jitter as low as 4.4 ms at the highest contrast (35%) rising to 14 ms at the lowest (2.3%). They also noted that many ganglion cells, when driven by a broad mixture of fast and slow stimulus waveforms, respond to a small subset of stimulus features with high precision in the first few spikes and simply do not respond to the others (Berry et al. 1997). A central assumption is that the retinal code can be formulated by describing the responses of individual ganglion cells based on their discharge rate; however, retinal ganglion cells engage in significant patterns of concerted activity that cannot be derived from any single-neuron description. This coordinated activity has been suggested to be an extra channel of information (Castelo-Branco et al. 1998; Levine et al. 2002). Thus, it has been recognized that neighboring ganglion cells in vertebrate retina typically show an increased probability of firing together within some relatively narrow temporal window, much greater than expected by chance (DeVries 1999;

Levine et al. 2002). These synchronized retinal spikes have been postulated to arise via connectional mechanisms. One such mechanism is gap junction coupling, in which synchronous spikes would be a by-product of lateral signal shared by electrical coupling among ganglion cells (< 1 ms jitter). Synchronous spikes have also been postulated to arise from common-source inputs to retinal ganglion cells coming from electrical coupling with amacrine connections having overlapping receptive fields, and thus coding for stimulus location in the overlapping area (10-50 ms jitter). Finally, on a broad timescale (40–100 ms), common inputs from photoreceptors transmitted to the ganglion cell layer via chemical synapses are another source of activity synchronization (Brivanlou et al. 1998; DeVries 1999). Thus, the concerted-firing strategy is most effective when firing rates are low, so that coincidences due to chance are relatively infrequent. A recent report explores correlated firing among neighboring, directionally selective, ganglion cells as a function of stationary flashes versus moving spots and extended bars. The results showed that movement of a spot tends to increase the correlation in firing over that produced by flashes, and movement of an extended contour produces more correlated firing than small moving spots, emphasizing the importance of the stimulus feature (Amthor et al. 2005). On the other hand, Nirenberg and colleagues postulated that retinal synchronization, although it occurs, may be unimportant as an encoding mechanism, because more than 90% of the transmitted information about natural stimuli could be obtained from ganglion cells of the mouse retina while ignoring their correlated firing, indicating that ganglion cells act largely independently to encode information (Nirenberg et al. 2001).

However, these studies on synchrony or reliability of neuronal firing were designed to study the local processing of information inside the retina. In general, this research did not focus on the interactions with subsequent relay structures and their impact on encoding mechanisms dependent on coincidence detection or cross-correlation in neural activity. In summary, retinal ganglion cells respond in a precise, temporal fashion to some properties of the visual stimuli, modulating their firing rates with a speed of change as low as 1 ms. Nevertheless, it seems likely that synchronization among these cells can enhance the temporal integration at the next level of processing. For example, it is well known that 5–10% of the input to the lateral geniculate relay cells derives from the retina, which is the driving input; the rest of the input is modulatory



and derives from local inhibitory inputs, descending inputs from layer 6 of the visual cortex, and ascending inputs from the brainstem. This input controls many features of retinogeniculate transmission (Sherman and Guillery 2002). Researchers have examined the role that spike timing of retinal afferents plays in driving thalamic and cortical responses, using multiple extracellular recordings. This arrangement allows for a detailed comparison of the lateral geniculate nucleus (LGN) response and its retinal input, and it makes the relay neuron of the LGN an important model system in which to study the regulation of sensory transmission from the periphery to the cortex (Victor 1999).

An interesting property of timed visual responses in the retina is the paired-spike enhancement. For a pair of retinal spikes from a single ganglion cell with a very short inter-spike interval (ISI), i.e. within less than 30 ms of each other, *in vivo* experiments have demonstrated that a second spike in the train is about 12 times more likely than the first to produce a LGN spike; at ISIs greater than 30 ms, second retinal spike are equal to the first spike in their probability of producing an LGN action potential (Usrey et al. 1998; Levine and Cleland 2001). Thus, it is possible that small groups of correlated ganglion cells sending convergent afferents to a single LGN neuron may mimic the paired-spike enhancement effect, employing temporal spike summation. Information encoded in the high firing rate of an individual retinal ganglion cell becomes distributed among several LGN neurons that fire synchronously. Then, synchrony according to anatomical divergence in the LGN is both strong and fast: up to 30% of the spikes from LGN cells that receive input from the same retinal ganglion cell can occur within less than 1 ms of each other, supporting the notion that LGN synchrony plays a major role in visual processing. In other words, there is a partial transformation of a single-cell rate code to a population temporal code.

The LGN is the main source of afferent input to the primary visual cortex, where single, simple cells in layer 4 receive convergent inputs from a very specific pool of at least 30 LGN cells. This convergence can be used by cortical neurons to identify precise temporal correlations between thalamic inputs, and therefore, it is a candidate mechanism to transmit information from one level to the next in the hierarchy (Reid 2001; Kara and Reid 2003). At the divergence side, a single, magnocellular thalamic cell can target as many as 400 cortical cells. Because of this, one is driven to suspect that the neural code for vision changes dramatically at this stage (Lestienne 2001). This interplay of anatomy and physiology

acts not only to reinforce the pathway from the periphery to the cortex, but also to provide the cortex with more information about the visual environment (Dan et al. 1998; Rossi and Paradiso 1999). Simultaneous recordings in the LGN and the cortex have in fact shown that synchronous spikes from the LGN act synergistically in driving their cortical targets, and the effect decreases with ISIs up to 15 ms (Usrey et al. 2000). Such coincidence-detection mechanisms in the postsynaptic cortical cell may provide a means for reading out the population temporal code found in the LGN. This synergistic theory has recently been supported by means of intracellular measurements in an intact brain, pointing out that a group of just 30 synchronized inputs will drive the activity of one cortical neuron in layer four of V1 (Bruno and Sakmann 2006).

Theories of temporal coding through visual cortical networks are more diverse, given that visual areas are extensively interconnected by pathway convergence and divergence, as well as by lateral and feedback projections. Visual areas consist of a spatially distributed, temporally overlapped, and hierarchically organized network that processes information in parallel, which makes it difficult to crack their intrinsic dynamics (Knudsen et al. 1987; Felleman and Van Essen 1991; Schmolesky et al. 1998). The existence of reciprocal connections between cortical areas suggests that the most common informational transaction may be the recursive exchange of information between areas, rather than its unidirectional transfer from one area to another (Bressler 1996). However, the possibility of spatiotemporal spike coding on the basis of spike timing, synchronization, and mutual correlation of spikes from different neurons is currently being explored (Eckhorn 1994; Salinas and Sejnowski 2001).

Cortical neurons can temporally represent stimulus properties by means of two broad strategies: stimulus-driven temporal correlations (when coding; Fig. 2d top) and stimulus-triggering of endogenous temporal-response patterns (what is encoding; Fig. 2d bottom). Temporal coding of a signal is characterized by a one-to-one correspondence between the time of occurrence of a sensory event and the time of occurrence of the corresponding neural influx or phase-locked response (Merchant et al. 2004), whereas temporal encoding of a signal corresponds to situations in which information about static or dynamic signals is encoded in the temporal pattern of spikes (temporal encryption) without the spikes being tied to changes in the signal itself (Lestienne 2001). The former has been evaluated for the reliability of the average spike

rate of a group of cortical neurons, representing a time-varying signal like the critical flicker frequency, assessing the limits of the temporal fidelity of cortical spike rate signals (Wells et al. 2001). On the other hand, encoding is well exemplified, given that activated neuronal groups possess the intrinsic property to oscillate; these oscillations constitute rhythmic modulations in neuronal excitability that affects both the likelihood of spike output and the sensitivity to synaptic input. Thus, rhythmic excitability peaks constitute rhythmically reoccurring temporal windows for communication. Only coherently oscillating (or phase-locked) neuronal groups can communicate effectively, because their communication windows for input and for output are open at the same times. (Buzsaki and Draguhn 2004; Fries 2005).

In the early stages of visual processing, objects and scenes are represented by neurons with small visual receptive fields. Each neuron provides information about local features of a scene, but to describe a scene, information must be integrated across the visual field and combined according to specific attributes (Shadlen and Movshon 1999). One theory has proposed that perceptual grouping and figure ground discriminations are represented dynamically by the formation of cell assemblies (Fig. 4), which are themselves

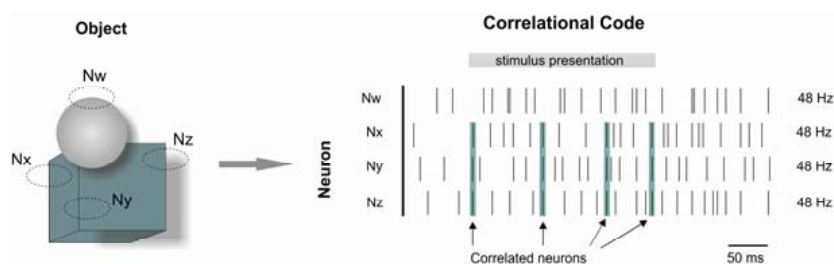


Figure 4. Object-background segmentation by time-dependent correlation of multiple neurons. One of two superposed objects was discriminated by three neurons (Nx, Ny and Nz) sensitive to vertical contours falling within their receptive fields. These three neurons shows coupled spiking activity binding the object properties, while their firing rates remain constant.

defined by the fast correlations or possibly synchronization of distributed neuronal activities on a millisecond time scale (von der Malsburg 1981; Altmann et al. 1986). This spiking behavior usually coincides with a large-scale oscillatory background, but it does not depend of its presence (Eckhorn 1994; Roy et al. 2001). Many investigators believe that neuronal synchronization is critical for transmitting sensory information and have suggested that a major function of cortical neurons is to detect coincident events

among their presynaptic inputs (Abeles 1991; Kreiter 2001). Neuronal synchronization is present in many brain regions during sensory stimulation, but its role in sensory processing is controversial (Gray 1999; Shadlen and Movshon 1999).

Cross-correlation studies performed in cat visual cortex have shown that neurons in different cortical areas of the same hemisphere or in corresponding areas of opposite hemispheres tend to synchronize their activities. Cross-correlation and auto-correlation functions from simultaneous recordings in areas 17 (V1) and 18 (V2) of anaesthetized cats responding to a stationary or moving stimulus of variable frequency, showed firing patterns phase-locked to the frequency of the ongoing stimuli at different recording sites and between them. Synchronizations were dominated by a cortical oscillating mechanism operating in the 30–60 Hz frequency range, activated preferentially with moving stimuli, and more frequent for cells in area 18 than in area 17. (Castelo-Branco et al. 1998; Rager and Singer 1998). Accordingly, paired recordings in V1 and V2 of paralyzed and anesthetized macaque monkeys in response to moving and flashed bars, have demonstrated that synchronization also occurs between the two areas, but near zero phase-lag correlations were rare (Nowak et al. 1999). In alert animals, millisecond synchronizations and gamma-band activity (20-70 Hz) in the striate cortex was strongly dependent on visual stimulation and is largely absent during spontaneous activity. In addition, the frequency of gamma-band activity also reflected stimulus properties, with drifting gratings evoking higher-frequency oscillations than stationary gratings (Livingstone 1996; Friedman-Hill et al. 2000; Maldonado et al. 2000). Another set of studies have stressed the importance of highly reproducible spike patterns and oscillations in extrastriate visual cortical areas of awake monkeys, where information about stimulus features is computed to bring out a particular percept. For example, this is the case for the medial temporal area (MT), a region that plays a major role in processing motion information and is at least five synaptic stages away from the sensory input (Salzman et al. 1990). When MT neurons were studied with time varying stimuli, 80% of cells were capable of responding with jitter from 2 ms to 10 ms, and about 62% of the cells showed an activity peak in the 20-60 Hz frequency band. These studies have confirmed that extrastriate neurons in alert primates can encode the fine temporal structure of visual stimuli (Bair et al. 1994; Bair and Koch 1996; Buracas et al. 1998). This approach has been used to assess the reproducibility of

spike trains in response to a more naturalistic input, which provides strong evidence that visual stimuli can synchronize neurons on the time scale of several milliseconds.

Now we turn to the relationship between correlated firing and a specific function. Perhaps the strongest evidence that oscillations and synchrony in the gamma-band are involved in a specific cognitive process comes from V4 recordings on awake behaving monkeys, in which the visual input is kept fixed, while the monkey attention shifts to different parts of the visual scene. Neurons activated by the attended stimulus showed increased gamma-frequency (35-90 Hz) synchronization but reduced low-frequency (17 Hz) synchronization compared with neurons at nearby V4 sites activated by distracters (Fries et al. 2001). It should be noted that that serial and parallel mechanisms of response enhancement and neural synchrony work together to identify objects in a scene (Bichot et al. 2005). An interesting and representative case of synchronicity has been investigated on binocular rivalry; that is, when the images in the two eyes are incongruent and cannot be fused into a coherent percept, only signals from one of the two eyes are perceived, whereas those from the other eye are suppressed. The search for neuronal correlates in the cat primary visual cortex has shown an increase in the synchrony of cells when the signals conveyed passed from being suppressed to being perceived (Fries et al. 1997). Recently, it was reported that behavioral response times to a stimulus change can be predicted specifically by the degree of gamma-band synchronization among those neurons in monkey visual area V4 that are activated by the behaviorally relevant stimulus, reflecting an early neuronal correlate of efficient visuo-motor integration (Womelsdorf et al. 2006). The similarities in the properties of synchronous oscillations in the monkey and cat suggest that this form of neuronal activity is a general property of mammalian striate cortex. The above findings have been extended by the demonstration, based on gamma oscillation in humans, which only face perception induces a long-distance pattern of synchronization corresponding to the moment of perception itself and to the ensuing motor response. A period of strong desynchronization marks the transition between the moment of perception and the motor response (Rodriguez et al. 1999).

The results reviewed so far provide correlative evidence for a role of response synchronization in neuronal processing, but they permit no stringent inferences as to whether the nervous system ascribes meaning to the precise temporal correlations among discharges. An attractive feature of this temporal coding strategy is

that ensembles can be highly dynamic, and different stimuli will create broad coherent neuronal groupings that dissolve and settle into new configurations (Langheim et al. 2006). Thus, in the visual system even entirely novel stimuli could be represented by the coherent activity of a particular ensemble. Finally, as we mention early, all presynaptic action potentials terminate at postsynaptic neurons, where they initiate postsynaptic currents that are integrated collectively to trigger or inhibit new spikes. But, who reads out the information? Or where are the representations implemented? The first stage of a postsynaptic cell is the dendritic arbor; on average each dendrite of a postsynaptic cell receives about 6000 presynaptic inputs. Each synapse selects a unique mélange of features of the presynaptic spikes and transmits only a specific subset of the information contained in the entire train. Different aspects of the same train are read out by different target cells; thus, although the spikes on one axon are identical events, their effects on a postsynaptic cell vary from spike to spike given the spatio-temporal dynamics of the dendritic field (Gerstner et al. 1997).

No study, to our knowledge, has directly addressed the potential of a dendritic field for representation. Nevertheless, a novel hypothesis (Markram 2006) proposed that neural microcircuits construct multidimensional electrical objects on 3D co-ordinates of all dendritic segments from all neurons within a volume of brain tissue. In this theory, action potentials are used to produce voltage responses in dendrites in order to construct and maintain 3D electrical objects that span continuously across all dendritic segments in the neural volume. Synaptic properties are tuned to allow each neuron to contribute a unique “electrical trait”, and the local recurrent circuitry is used to merge and integrate these “electrical traits” into meaningful “electrical objects” that represent the stimulus. Also suggested was that 3D dendritic object formation is a generic capability of all neural microcircuits and that specialization of brain regions allows merging and integration of elementary electrical objects formed in local microcircuits into more complex objects and eventually into complete scenes of the world. So, the transference of information from one node to the next compels minimization of the number of spikes used as we learn to transfer just the required information. We are thus led to a view of neural coding that is quite distinct from the classical picture of information processing based solely on action potential patterns.

## CONCLUDING REMARKS

Much information about the world is embedded in time, and recent advances in neuroscience have revealed the major significance of temporal coding in the brain and its indispensable role in neural information processing. The distribution patterns of these temporal codes across the cortical surface and subcortical structures give an indication of how conserved is this representational mechanism, which may have evolved to optimize the properties of the network's circuitry. The picture emerging from this review allows for the following conclusions.

First, temporal codes can be viewed in two different contexts: temporal neural discharges simply follow the temporal variations of the stimulus, and spike timing thus provides information about the occurrence of a change in the stimulus with certain accuracy (phase-locked coding). A different context is one in which temporal firing patterns do not result directly from the time-varying features of the stimulus. Rather, such patterns are a product of brain circuit dynamics (intrinsic encoding). This dichotomy may be a useful heuristic to identify critical variables driving each of the two functional states. Second, response variability is a property of synaptic connections, not of neurons themselves (Movshon 2000). However, sparse activations are also capable of representing simultaneously the enormous complexity and variability of the natural environment, in properly configured neural networks. For example, individual neurons in area MT of alert monkeys can discriminate better between stimuli with rich temporal structure than constant-motion stimuli that differ only in direction (Buracas et al. 1998). Third, using a simple rate coding and independent pooled neurons it has been shown that the time needed for several spikes to accumulate in order to estimate the firing rate is usually longer than what is needed for most perceptual or behavioral processes. From this, we stress the necessity of coupling simultaneous extracellular multiunit recordings (output) with optical imaging techniques (input) in order to elucidate the true nervous system dynamics. Voltage-sensitive dyes (VSDs) insert into the plasma membrane and change their fluorescence intensity dependent on the potential across the lipid bilayer. Some VSDs has proven useful, allowing the spatiotemporal analysis of electrical signaling in dendrites (input). Extracellular multiunit recordings capture the suprathreshold activity of neurons, typically spikes at soma or along the axon (output). Fourth, correlated or near synchronous neuronal activity of the same assembly with a precision in the mi-

crosecond to millisecond range has been described as an independent channel of information flow. Experimental studies mentioned above indicate that large variations in correlations can be observed in the absence of simultaneous variations in mean firing rates. Rate-independent modulations in synchrony have been linked to changes in expectation, attention, response latency, and rivalry, all of which process and adjust the flow of information (Stuart et al. 2005). These internal processes are likely to be modulated by top-down feedback pathways that strongly shape the intrinsic dynamics of thalamocortical networks and constantly create predictions about forthcoming sensory events (Engel et al. 2001).

We can conclude that several mechanisms are available to cortical neurons that allow them to generate and to respond to concerted activity as part of their everyday dynamics, highlighting the fact that information processing in the neuronal circuitry depends to a large extent on how signals are channeled through the brain, and how the relevant circuitry can be quickly adapted to the current signal processing for the semantics of representation. It seems very likely that all play a part, but in which circumstances and which combinations remains to be determined.

### ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) doctoral fellowship. We thank Luis Prado and Raul Paulin for their technical assistance, and Dorothy Pless and Amaya Miquelajauregui for their comments to earlier versions of the manuscript.

### REFERENCES

- Abeles M (1991) *Corticonics: neural circuits of the cerebral cortex*. Cambridge University Press
- Abeles M, Bergman H, Gat I, Meilijson I, Seidemann E, Tishby N, Vaadia E (1995) Cortical activity flips among quasi-stationary states. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 8616-8620
- Adrian ED (1928) *The basis of sensation: the action of the sense organs*. Christopher, London
- Aertsen A, Braitenberg V (1996) *Brain theory: biological basis and computational principles*. Elsevier, Amsterdam



- Altmann L, Eckhorn R, Singer W (1986) Temporal integration in the visual system: influence of temporal dispersion on figure-ground discrimination. *Vision Res* 26: 1949-1957
- Amthor FR, Tootle JS, Grzywacz NM (2005) Stimulus-dependent correlated firing in directionally selective retinal ganglion cells. *Vis Neurosci* 22: 769-787
- Bair W, Koch C (1996) Temporal precision of spike trains in extrastriate cortex of the behaving macaque monkey. *Neural Comput* 8: 1185-1202
- Bair W, Koch C, Newsome W, Britten K (1994) Power spectrum analysis of bursting cells in area MT in the behaving monkey. *J Neurosci* 14: 2870-2892
- Berry MJ, Warland DK, Meister M (1997) The structure and precision of retinal spike trains. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 5411-5416
- Bichot NP, Rossi AF, Desimone R (2005) Parallel and serial neural mechanisms for visual search in macaque area V4. *Science* 308: 529-534
- Bressler SL (1996) Interareal synchronization in the visual cortex. *Behav Brain Res* 76: 37-49
- Brivanlou IH, Warland DK, Meister M (1998) Mechanisms of concerted firing among retinal ganglion cells. *Neuron* 20: 527-539
- Bruno RM, Sakmann B (2006) Cortex is driven by weak but synchronously active thalamocortical synapses. *Science* 312: 1622-1627
- Buracas GT, Zador AM, DeWeese MR, Albright TD (1998) Efficient discrimination of temporal patterns by motion-sensitive neurons in primate visual cortex. *Neuron* 20: 959-969
- Buzsaki G, Draguhn A (2004) Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 304: 1926-1929
- Castelo-Branco M, Neuenschwander S, Singer W (1998) Synchronization of visual responses between the cortex, lateral geniculate nucleus, and retina in the anesthetized cat. *J Neurosci* 18: 6395-6410
- Christodoulou C, Bugmann G (2001) Coefficient of variation (CV) vs mean inter-spike-interval (ISI) curves: what do they tell us about the brain? *Neurocomputing* 38-40: 1141-1149

- Cohen MR, Newsome WT (2004) What electrical microstimulation has revealed about the neural basis of cognition. *Curr Opin Neurobiol* 14: 169-177
- Dan Y, Alonso JM, Usrey WM, Reid RC (1998) Coding of visual information by precisely correlated spikes in the lateral geniculate nucleus. *Nat Neurosci* 1: 501-507
- Dayan P, Abbott LF (2001) *Theoretical neuroscience: computational and mathematical modeling of neural systems*. MIT Press, Cambridge, MA
- deCharms RC, Zador A (2000) Neural representation and the cortical code. *Annu Rev Neurosci* 23: 613-647
- DeVries SH (1999) Correlated firing in rabbit retinal ganglion cells. *J Neurophysiol* 81: 908-920
- Di Lorenzo PM, Hallock RM, Kennedy DP (2003) Temporal coding of sensation: mimicking taste quality with electrical stimulation of the brain. *Behav Neurosci* 117: 1423-1433
- Eagleman DM, Churchland PS (in press) *Ten Unsolved Questions of Neuroscience*. The MIT Press, Cambridge
- Eckhorn R (1994) Oscillatory and non-oscillatory synchronizations in the visual cortex and their possible roles in associations of visual features. *Prog Brain Res* 102: 405-426
- Engel AK, Fries P, Singer W (2001) Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci* 2: 704-716
- Erickson RP (2001) The evolution and implications of population and modular neural coding ideas. *Prog Brain Res* 130: 9-29
- Felleman DJ, Van Essen DC (1991) Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex* 1: 1-47
- Friedman-Hill S, Maldonado PE, Gray CM (2000) Dynamics of striate cortical activity in the alert macaque: I. Incidence and stimulus-dependence of gamma-band neuronal oscillations. *Cereb Cortex* 10: 1105-1116
- Fries P (2005) A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci* 9: 474-480

- Fries P, Reynolds JH, Rorie AE, Desimone R (2001) Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science* 291: 1560-1563
- Fries P, Roelfsema PR, Engel AK, Konig P, Singer W (1997) Synchronization of oscillatory responses in visual cortex correlates with perception in interocular rivalry. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 12699-12704
- Friston KJ (1997) Another neural code? *Neuroimage* 5: 213-220
- Furukawa S, Middlebrooks JC (2002) Cortical representation of auditory space: information-bearing features of spike patterns. *J Neurophysiol* 87: 1749-1762
- Galambos R, Davis H (1948) Action potential from single auditory nerve fibers. *Science* 108: 513
- Georgopoulos AP, Schwartz AB, Kettner RE (1986) Neuronal population coding of movement direction. *Science* 233: 1416-1419
- Gerstner W, Kreiter AK, Markram H, Herz AV (1997) Neural codes: firing rates and beyond. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 12740-12741
- Gray CM (1999) The temporal correlation hypothesis of visual feature integration: still alive and well. *Neuron* 24: 31-47, 111-125
- Guyonneau R, Vanrullen R, Thorpe SJ (2004) Temporal codes and sparse representations: a key to understanding rapid processing in the visual system. *J Physiol Paris* 98: 487-497
- Halpern BP (2000) Sensory coding, decoding, and representations. Unnecessary and troublesome constructs? *Physiol Behav* 69: 115-118
- Hernandez A, Zainos A, Romo R (2002) Temporal evolution of a decision-making process in medial premotor cortex. *Neuron* 33: 959-972
- Hess RF, Hayes A, Field DJ (2003) Contour integration and cortical processing. *J Physiol Paris* 97: 105-119
- Holt GR, Softky WR, Koch C, Douglas RJ (1996) Comparison of discharge variability in vitro and in vivo in cat visual cortex neurons. *J Neurophysiol* 75: 1806-1814

- Hubel DH, Wiesel TN (1959) Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. *J Physiol* 148: 574-591
- Johansson RS, Birznieks I (2004) First spikes in ensembles of human tactile afferents code complex spatial fingertip events. *Nat Neurosci* 7: 170-177
- Kara P, Reid RC (2003) Efficacy of retinal spikes in driving cortical responses. *J Neurosci* 23: 8547-8557
- Kara P, Reinagel P, Reid RC (2000) Low response variability in simultaneously recorded retinal, thalamic, and cortical neurons. *Neuron* 27: 635-646
- Kenet T, Bibitchkov D, Tsodyks M, Grinvald A, Arieli A (2003) Spontaneously emerging cortical representations of visual attributes. *Nature* 425: 954-956
- Knight BW (1972) Dynamics of encoding in a population of neurons. *J Gen Physiol* 59: 734-766
- Knoblauch A, Palm G (2005) What is signal and what is noise in the brain? *Biosystems* 79: 83-90
- Knudsen EI, du Lac S, Esterly SD (1987) Computational maps in the brain. *Annu Rev Neurosci* 10: 41-65
- Kreiter AK (2001) Functional implications of temporal structure in primate cortical information processing. *Zoology (Jena)* 104: 241-255
- Langheim FJ, Leuthold AC, Georgopoulos AP (2006) Synchronous dynamic brain networks revealed by magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 455-459
- Lee D, Port NL, Kruse W, Georgopoulos AP (1998) Variability and correlated noise in the discharge of neurons in motor and parietal areas of the primate cortex. *J Neurosci* 18: 1161-1170
- Lennie P (2003) The cost of cortical computation. *Curr Biol* 13: 493-497
- Lestienne R (2001) Spike timing, synchronization and information processing on the sensory side of the central nervous system. *Prog Neurobiol* 65: 545-591
- Levine MW, Castaldo K, Kasapoglu MB (2002) Firing coincidences between neighboring retinal ganglion cells: inside information or epiphenomenon? *Biosystems* 67: 139-146

- Levine MW, Cleland BG (2001) An analysis of the effect of retinal ganglion cell impulses upon the firing probability of neurons in the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat. *Brain Res* 902: 244-254
- Livingstone MS (1996) Oscillatory firing and interneuronal correlations in squirrel monkey striate cortex. *J Neurophysiol* 75: 2467-2485
- Luna R, Hernandez A, Brody CD, Romo R (2005) Neural codes for perceptual discrimination in primary somatosensory cortex. *Nat Neurosci* 8: 1210-1219
- Mainen ZF, Sejnowski TJ (1995) Reliability of spike timing in neocortical neurons. *Science* 268: 1503-1506
- Maldonado PE, Friedman-Hill S, Gray CM (2000) Dynamics of striate cortical activity in the alert macaque: II. fast time scale synchronization. *Cereb Cortex* 10: 1117-1131
- Markram H (2006) Dendritic object theory: a theory of the neural code where 3D electrical objects are formed across dendrites by neural microcircuits. In: *Swiss Soc. Neurosci. Abstr*, Basel
- Mauk MD, Buonomano DV (2004) The neural basis of temporal processing. *Annu Rev Neurosci* 27: 307-340
- Meister M, Berry MJ, 2nd (1999) The neural code of the retina. *Neuron* 22: 435-450
- Merchant H, Battaglia-Mayer A, Georgopoulos AP (2004) Neural responses in motor cortex and area 7a to real and apparent motion. *Exp Brain Res* 154: 291-307
- Moore DR, Schnupp JW, King AJ (2001) Coding the temporal structure of sounds in auditory cortex. *Nat Neurosci* 4: 1055-1056
- Mountcastle VB (1980) Neural mechanisms in somesthesia. In: Mountcastle VB (ed) *Medical Physiology*, vol 1. Mosby, London, UK pp 348-390
- Movshon JA (2000) Reliability of neuronal responses. *Neuron* 27: 412-414
- Nirenberg S, Carcieri SM, Jacobs AL, Latham PE (2001) Retinal ganglion cells act largely as independent encoders. *Nature* 411: 698-701

- Nowak LG, Munk MH, James AC, Girard P, Bullier J (1999) Cross-correlation study of the temporal interactions between areas V1 and V2 of the macaque monkey. *J Neurophysiol* 81: 1057-1074
- Paillard J (1983) The functional labeling of neural codes. *Exp Brain Res* 7: 1-19
- Panzeri S, Petersen RS, Schultz SR, Lebedev M, Diamond ME (2001) The role of spike timing in the coding of stimulus location in rat somatosensory cortex. *Neuron* 29: 769-777
- Panzeri S, Pola G, Petersen RS (2003) Coding of sensory signals by neuronal populations: the role of correlated activity. *Neuroscientist* 9: 175-180
- Parker AJ, Newsome WT (1998) Sense and the single neuron: probing the physiology of perception. *Annu Rev Neurosci* 21: 227-277
- Rager G, Singer W (1998) The response of cat visual cortex to flicker stimuli of variable frequency. *Eur J Neurosci* 10: 1856-1877
- Reich DS, Mechler F, Purpura KP, Victor JD (2000) Interspike intervals, receptive fields, and information encoding in primary visual cortex. *J Neurosci* 20: 1964-1974
- Reid RC (2001) Divergence and reconvergence: multielectrode analysis of feedforward connections in the visual system. *Prog Brain Res* 130: 141-154
- Rieke F, Warland D, van Stevenink R, and Bialek W (1997) *Spikes: exploring the neural code*. The MIT Press, Massachusetts
- Rodriguez E, George N, Lachaux JP, Martinerie J, Renault B, Varela FJ (1999) Perception's shadow: long-distance synchronization of human brain activity. *Nature* 397: 430-433
- Rolls ET (2000) Functions of the primate temporal lobe cortical visual areas in invariant visual object and face recognition. *Neuron* 27: 205-218
- Romo R, Hernandez A, Zainos A, Salinas E (1998) Somatosensory discrimination based on cortical microstimulation. *Nature* 392: 387-390

- Ronacher B, Franz A, Wohlgemuth S, Hennig RM (2004) Variability of spike trains and the processing of temporal patterns of acoustic signals-problems, constraints, and solutions. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol* 190: 257-277
- Rossi AF, Paradiso MA (1999) Neural correlates of perceived brightness in the retina, lateral geniculate nucleus, and striate cortex. *J Neurosci* 19: 6145-6156
- Roy SA, Dear SP, Alloway KD (2001) Long-range cortical synchronization without concomitant oscillations in the somatosensory system of anesthetized cats. *J Neurosci* 21: 1795-1808
- Sakurai Y (1996) Population coding by cell assemblies--what it really is in the brain. *Neurosci Res* 26: 1-16
- Salinas E, Hernandez A, Zainos A, Romo R (2000) Periodicity and firing rate as candidate neural codes for the frequency of vibrotactile stimuli. *J Neurosci* 20: 5503-5515
- Salinas E, Sejnowski TJ (2001) Correlated neuronal activity and the flow of neural information. *Nat Rev Neurosci* 2: 539-550
- Salzman CD, Britten KH, Newsome WT (1990) Cortical microstimulation influences perceptual judgements of motion direction. *Nature* 346: 174-177
- Schmolesky MT, Wang Y, Hanes DP, Thompson KG, Leutgeb S, Schall JD, Leventhal AG (1998) Signal timing across the macaque visual system. *J Neurophysiol* 79: 3272-3278
- Shadlen MN, Movshon JA (1999) Synchrony unbound: a critical evaluation of the temporal binding hypothesis. *Neuron* 24: 67-77, 111-125
- Shadlen MN, Newsome WT (1994) Noise, neural codes and cortical organization. *Curr Opin Neurobiol* 4: 569-579
- Shadlen MN, Newsome WT (1998) The variable discharge of cortical neurons: implications for connectivity, computation, and information coding. *J Neurosci* 18: 3870-3896
- Sherman SM, Guillery RW (2002) The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 357: 1695-1708
- Softky WR, Koch C (1993) The highly irregular firing of cortical cells is inconsistent with temporal integration of random EPSPs. *J Neurosci* 13: 334-350

- Stein RB, Gossen ER, Jones KE (2005) Neuronal variability: noise or part of the signal? *Nat Rev Neurosci* 6: 389-397
- Steinmetz PN, Manwani A, Koch C (2001) Variability and coding efficiency of noisy neural spike encoders. *Biosystems* 62: 87-97
- Stevens CF, Zador AM (1998) Input synchrony and the irregular firing of cortical neurons. *Nat Neurosci* 1: 210-217
- Stuart L, Walter M, Borisyuk R (2005) The correlation grid: analysis of synchronous spiking in multi-dimensional spike train data and identification of feasible connection architectures. *Biosystems* 79: 223-233
- Thorpe S, Delorme A, Van Rullen R (2001) Spike-based strategies for rapid processing. *Neural Netw* 14: 715-725
- Thorpe S, Fize D, Marlot C (1996) Speed of processing in the human visual system. *Nature* 381: 520-522
- Tolhurst DJ, Movshon JA, Dean AF (1983) The statistical reliability of signals in single neurons in cat and monkey visual cortex. *Vision Res* 23: 775-785
- Usrey WM, Alonso JM, Reid RC (2000) Synaptic interactions between thalamic inputs to simple cells in cat visual cortex. *J Neurosci* 20: 5461-5467
- Usrey WM, Reppas JB, Reid RC (1998) Paired-spike interactions and synaptic efficacy of retinal inputs to the thalamus. *Nature* 395: 384-387
- Victor JD (1999) Temporal aspects of neural coding in the retina and lateral geniculate. *Network* 10: R1-66
- Vogel A, Hennig RM, Ronacher B (2005) Increase of neuronal response variability at higher processing levels as revealed by simultaneous recordings. *J Neurophysiol* 93: 3548-3559
- von der Malsburg C (1981) The correlation theory of brain function. In: *Max-Planck-Institute for Biophysical Chemistry, Internal Report 81-2, Goettingen*, pp 1-26 (Reprinted in: *Models of Neural Networks II* (1994), Domany E, van Hemmen JL, Schulten K (eds), Springer: Berlin, Germany)
- Wells EF, Bernstein GM, Scott BW, Bennett PJ, Mendelson JR (2001) Critical flicker frequency responses in visual cortex. *Exp Brain Res* 139: 106-110



- Werner G, Mountcastle VB (1963) The variability of central neural activity in a sensory system, and its implications for the central reflection of sensory events. *J Neurophysiol* 26: 958-977
- Womelsdorf T, Fries P, Mitra PP, Desimone R (2006) Gamma-band synchronization in visual cortex predicts speed of change detection. *Nature* 439: 733-736
- Wright BD, Sen K, Bialek W, Doupe AJ (2002) Spike timing and the coding of naturalistic sounds in a central area of songbirds. In: Dietterich G, Becker S, Ghahramani Z (eds) *Advances in Neural Information Processing Systems*, vol 14. MIT Press, Cambridge, MA, pp 309-316



CURRICULUM VITAE

---

B

# CURRICULUM VITAE

Wilbert Zarco

## INFORMACIÓN GENERAL

---

Nacionalidad: nacido el 08 de Noviembre de 1980. San Cristóbal de las Casas, Chiapas. México

Dirección de contacto: Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) Departamento de Neurobiología Conductual y Cognitiva. Querétaro, México. Apdo. Postal 1-1141

Teléfono: + (52) 55 56234040

Email: [zarcow@unam.mx](mailto:zarcow@unam.mx)

## EDUCACIÓN

---

- 2011      Doctorado en Ciencias Biomédicas (Neurociencias). Instituto de Neurobiología, UNAM. Tesis: "*Actividad Neuronal en dos Áreas de la Corteza Premotora Medial del Primate Durante la Producción de Intervalos de Tiempo* "
- 2008      Neuroinformatics Course, Marine Biological Laboratory, Woods Hole, MA, USA
- 2004      Licenciatura en Biología (*Hons.*). Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

## PREMIOS Y RECONOCIMIENTOS

---

- 2003      International Brain Research Organization school award. "Regeneration and Development of the Nervous System"
- 2006      Primer lugar: trabajo de investigación Doctoral, Instituto de Neurobiología-UNAM
- 2008      Beca para asistir al curso internacional: "Neuroinformatics", Woods Hole, MA. U.S.A
- 2009      Primer lugar: trabajo de investigación Doctoral, Instituto de Neurobiología-UNAM
- 2005 – 2010      Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, beca Doctoral
- 2011      Pew Latin American Fellow in the Biomedical Sciences

## SOCIEDADES CIENTÍFICAS

---

- 2006 - Presente      Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas
- 2008 - Presente      Society for Neuroscience
- 2009 - Presente      American Association for the Advancement of Science

## PUBLICACIONES

---

### Artículos en revistas arbitradas internacionalmente

- Merchant H, **Zarco W** and Prado L. (2008). Do we have a common mechanism for measuring time in the hundreds of millisecond range? Evidence from multiple interval timing tasks. *Journal of Neurophysiology*. 99(2):939-49
- Merchant H, **Zarco W**, Bartolo R and Prado L. (2008). The context of temporal processing is represented in the multidimensional relationships between timing tasks. *PLoS ONE*. 3(9): e3169
- Merchant H, **Zarco W**, Prado L, and Perez O. (2009). Behavioral and neurophysiological aspects of target interception. *Adv Exp Med Biol*. 629:201-20
- Zarco W** and Merchant H. (2009). Neural temporal codes for representation of information in the nervous system. *Cognitive Critique*. 1(1):1-30
- Zarco W**, Merchant H, Prado L and Mendez JC. (2009). Subsecond timing in primates: comparison of interval production between human subjects and Rhesus monkeys. *Journal of Neurophysiology*. 102:3191-3202
- Merchant H, **Zarco W**, Prado L and Bartolo R. (2010) Psychometric comparisons between humans and rhesus monkeys across time production tasks. Proceedings of the 11th Intl. Conf. on Music Perception and Cognition (ICMPC11), Aug. 23-27, 2010, Seattle, WA, USA
- Merchant H\*, **Zarco W\***, Perez O and Prado L. (2011) Measuring time with multiple neural chronometers: neurophysiology of the primate medial premotor areas during a synchronization-continuation task. Submitted to *Neuron*. \*co-first authors

### Capítulos en libros

- Merchant H, **Zarco W**, Prado L and Perez O. (2009). Behavioral and Neurophysiological Aspects of Target Interception. in *Progress in Motor Control V, A Multidisciplinary Perspective*. Springer-Verlag.
- Merchant H, Naselaris T, **Zarco W**, Bartolo R, Prado L and Mendez J. (2009). Functional architecture of directional tuning in the primate motor cortex during 3D reaching. In *Cajal Club Proceedings: from Development to Degeneration and Regeneration of the Nervous System*. Oxford University Press.
- Merchant H, **Zarco W**, Pérez O, Bartolo R, Méndez J, Mendoza G, Gámez J and Prado L. (2011). Midiendo el paso del tiempo con varios cronómetros neuronales. En: *Propiedades emergentes de redes neuronales, su relevancia en procesos motores y cognitivos y en el desarrollo de la conciencia*. Pablo Rudomín y Ranulfo Romo (Eds). El Colegio Nacional, México D.F.
- Merchant H, Bartolo R, Mendez JC, Perez O, **Zarco W** and Mendoza G. (2011) What can be inferred from multiple-task psychophysical studies about the mechanisms for temporal processing? In *Multidisciplinary Aspects of Time and Time Perception*. Vatakis A. (Eds). Springer LNCS/LNAI series. New York

## EXPERIENCIA ACADÉMICA Y DOCENTE

---

- 2005 Ponente: 'Psicofisiología de la Percepción: Abriendo la Caja Negra'. En el simposio: 'Psicología y Neurociencias', UNLA, Morelia, México
- 2005 Ponente: 'Mundos Neuronales y el Soliloquio de Segismundo'. En el simposio: 'Sistemas Biológicos y Evolución', Instituto de Neurobiología, UNAM. Querétaro, México.
- 2006 Docente: 'Percepción y Control Motor', Programa de la maestría en Neurobiología. Instituto de Neurobiología, UNAM.
- 2007 Ponente: 'Música, Ritmo y el Cerebro'. Semana del Cerebro, Centro Cultural Querétaro, México.
- 2007 Cajal Club Meeting, scientific poster: "*Production of short temporal intervals: psychophysics between humans and monkeys in two sensory modalities*". Querétaro, México
- 2007 Ponente: 'Producción de Intervalos de Tiempo: Psicofísica de Humanos y Monos en dos Modalidades Sensoriales'. En el 50° Congreso de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, Puebla, México.
- 2008 Ponente: 'Procesamiento Temporal en la Corteza Premotora Medial en Monos Rhesus'. En el simposio: 'Neurociencias de Sistemas', 51° Congreso de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, Mérida, México.
- 2008 38<sup>th</sup> annual meeting of the Society for Neuroscience, scientific poster: "*Production of time intervals in primates: temporal performance comparisons across human subjects and Rhesus monkeys*". Washington, D.C., USA.
- 2009 39<sup>th</sup> annual meeting of the Society for Neuroscience, scientific poster: "Encoding of elapsed and remaining time by neurons in the primate medial premotor cortex". Chicago, Ill., USA.
- 2010 Profesor asignatura 'A', Maestría en Neurobiología, Instituto de Neurobiología, UNAM.

## INTERESES CIENTÍFICOS

---

Mi interés principal está centrado en revelar la dinámica del procesamiento de información en el cerebro, empleando técnicas complementarias como los registros electrofisiológicos simultáneamente con técnicas de neuroimagen funcional durante el desempeño de tareas ecológicamente relevantes, para responder a incógnitas de ¿cómo las señales neuronales en el cerebro representan y transmiten la información para construir nuestra experiencia subjetiva? Y en consecuencia ¿cómo esas representaciones perceptuales son usadas para generar patrones de comportamiento adaptativo?

## IDIOMAS

---

- Español Lengua nativa
- Inglés Conversación fluida, lectura/escritura con alta proficiencia
- Francés Lectura

## **INFORMÁTICA**

---

Sistemas operativos: GNU-Linux & MS Windows.

Software: MATLAB numerical analysis; PsychToolbox (Psychophysics programming toolbox); Python programming language (PsychoPy); SPSS statistical package (Chicago, IL); Offline Spike Sorter and Data Analysis (Plexon, Inc); MRIcro image viewer; ImageJ image analysis; PClamp 8.0 (Axon Instruments).

## **PLANES ACADÉMICOS A CORTO PLAZO**

---

Investigador Postdoctoral Asociado

Proyecto: 'Perceptual Modulation of Microcircuit Dynamics across Cortical Face Patches'

Inicio: Mayo, 2011

Supervisor: Dr. Winrich Freiwald

Lugar: Neural Systems Laboratory, Rockefeller University, New York, 10065. 1230 York Avenue

Website: <http://www.rockefeller.edu/research/faculty/labmembers/WinrichFreiwald/>

## **REFERENCIAS**

---

(Detalles de contacto de los evaluadores bajo petición)





## LITERATURA CITADA

---

- Akkal, D., Escola, L., Bioulac, B., Burbaud, P., Jun 2004. Time predictability modulates pre-supplementary motor area neuronal activity. *Neuroreport* 15 (8), 1283–1286. (Citado en la página 23.)
- Aschersleben, G., Feb 2002. Temporal control of movements in sensorimotor synchronization. *Brain Cogn* 48 (1), 66–79.  
URL <http://dx.doi.org/10.1006/brcg.2001.1304> (Citado en la página 12.)
- Aschersleben, G., Prinz, W., Apr 1995. Synchronizing actions with events: the role of sensory information. *Percept Psychophys* 57 (3), 305–317. (Citado en la página 12.)
- Bartolo, R., Merchant, H., Jul 2009. Learning and generalization of time production in humans: rules of transfer across modalities and interval durations. *Exp Brain Res* 197 (1), 91–100.  
URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-009-1895-1> (Citado en las páginas 12 and 124.)
- Becker, M. W., Rasmussen, I. P., Aug 2007. The rhythm aftereffect: support for time sensitive neurons with broad overlapping tuning curves. *Brain Cogn* 64 (3), 274–281.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandc.2007.03.009> (Citado en la página 124.)
- Behseta, S., Kass, R., Wallstrom, G., 2005. Hierarchical models for assessing variability among functions. *Biometrika* 92 (2), 419. (Citado en la página 97.)
- Bengtsson, S. L., UllÅ©n, F., Ehrsson, H. H., Hashimoto, T., Kito, T., Naito, E., Forssberg, H., Sadato, N., Jan 2009. Listening to rhythms activates motor and premotor cortices. *Cortex* 45 (1), 62–71.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2008.07.002> (Citado en la página 14.)
- Beudel, M., Renken, R., Leenders, K. L., de Jong, B. M., Feb 2009. Cerebral representations of space and time. *Neuroimage* 44 (3), 1032–1040.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.09.028> (Citado en la página 14.)
- Bradshaw, C., Szabadi, E., 1997. Time and behaviour: psychological and neuro-behavioural analyses. North-Holland. (Citado en las páginas 5, 11, and 25.)
- Brannon, E. M., Libertus, M. E., Meck, W. H., Woldorff, M. G., Feb 2008. Electrophysiological measures of time processing in infant and adult brains: Weber’s law holds. *J Cogn Neurosci* 20 (2), 193–203.  
URL <http://dx.doi.org/10.1162/jocn.2008.20016> (Citado en la página 11.)
- Brody, C. D., Hernández, A., Zainos, A., Romo, R., Nov 2003a. Timing and neural encoding of somatosensory parametric working memory in macaque prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 13 (11), 1196–1207. (Citado en las páginas 21 and 91.)
- Brody, C. D., Romo, R., Kepecs, A., Apr 2003b. Basic mechanisms for graded persistent activity: discrete attractors, continuous attractors, and dynamic representations. *Curr Opin Neurobiol* 13 (2), 204–211. (Citado en la página 122.)

- Brouwer, A.-M., Smeets, J. B. J., Brenner, E., Aug 2005. Hitting moving targets: effects of target speed and dimensions on movement time. *Exp Brain Res* 165 (1), 28–36.  
URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-005-2277-y> (Citado en la página 109.)
- Bubic, A., von Cramon, D. Y., Schubotz, R. I., 2010. Prediction, cognition and the brain. *Front Hum Neurosci* 4, 25.  
URL <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2010.00025> (Citado en la página 16.)
- Bueti, D., Walsh, V., Jul 2009. The parietal cortex and the representation of time, space, number and other magnitudes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364 (1525), 1831–1840.  
URL <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2009.0028> (Citado en las páginas 13 and 15.)
- Buhusi, C. V., Meck, W. H., Oct 2005. What makes us tick? functional and neural mechanisms of interval timing. *Nat Rev Neurosci* 6 (10), 755–765.  
URL <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1764> (Citado en las páginas 8, 11, and 14.)
- Buonomano, D. V., Apr 2003. Timing of neural responses in cortical organotypic slices. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 (8), 4897–4902.  
URL <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0736909100> (Citado en la página 26.)
- Buonomano, D. V., Oct 2007. The biology of time across different scales. *Nat Chem Biol* 3 (10), 594–597.  
URL <http://dx.doi.org/10.1038/nchembio1007-594> (Citado en la página 5.)
- Buonomano, D. V., Karmarkar, U. R., Feb 2002. How do we tell time? *Neuroscientist* 8 (1), 42–51. (Citado en las páginas 5 and 7.)
- Buonomano, D. V., Maass, W., Feb 2009. State-dependent computations: spatio-temporal processing in cortical networks. *Nat Rev Neurosci* 10 (2), 113–125.  
URL <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2558> (Citado en la página 26.)
- Buonomano, D. V., Merzenich, M. M., Feb 1995. Temporal information transformed into a spatial code by a neural network with realistic properties. *Science* 267 (5200), 1028–1030. (Citado en las páginas 26 and 124.)
- Burr, D. C., Ross, J., Binda, P., Morrone, M. C., Dec 2010. Saccades compress space, time and number. *Trends Cogn Sci* 14 (12), 528–533.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2010.09.005> (Citado en la página 13.)
- Buzsáki, G., May 2004. Large-scale recording of neuronal ensembles. *Nat Neurosci* 7 (5), 446–451.  
URL <http://dx.doi.org/10.1038/nn1233> (Citado en la página 21.)
- Canedo, A., Feb 1997. Primary motor cortex influences on the descending and ascending systems. *Prog Neurobiol* 51 (3), 287–335. (Citado en la página 18.)
- Carr, C. E., Macleod, K. M., 2010. Microseconds matter. *PLoS Biol* 8 (6), e1000405.  
URL <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.1000405> (Citado en la página 5.)
- Casini, L., Burle, B., Nguyen, N., Aug 2009. Speech perception engages a general timer: evidence from a divided attention word identification task. *Cognition* 112 (2), 318–322.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.cognition.2009.04.005> (Citado en las páginas 7, 27, and 91.)

- Chafee, M. V., Goldman-Rakic, P. S., Jun 1998. Matching patterns of activity in primate prefrontal area 8a and parietal area 7ip neurons during a spatial working memory task. *J Neurophysiol* 79 (6), 2919–2940. (Citado en la página 122.)
- Chandrasekaran, C., Trubanova, A., Stillitano, S., Caplier, A., Ghazanfar, A. A., Jul 2009. The natural statistics of audiovisual speech. *PLoS Comput Biol* 5 (7), e1000436.  
URL <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000436> (Citado en la página 7.)
- Changeux, J.-P., 2005. El hombre de verdad. Fondo de Cultura Económica. (Citado en la página 31.)
- Chen, Y., Repp, B. H., Patel, A. D., Oct 2002. Spectral decomposition of variability in synchronization and continuation tapping: comparisons between auditory and visual pacing and feedback conditions. *Hum Mov Sci* 21 (4), 515–532. (Citado en la página 12.)
- Chiba, A., Ichi Oshio, K., Inase, M., Apr 2008. Striatal neurons encoded temporal information in duration discrimination task. *Exp Brain Res* 186 (4), 671–676.  
URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-008-1347-3> (Citado en la página 24.)
- Cogan, S. F., 2008. Neural stimulation and recording electrodes. *Annu Rev Biomed Eng* 10, 275–309.  
URL <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.bioeng.10.061807.160518> (Citado en la página 20.)
- Collyer, C. E., Broadbent, H. A., Church, R. M., Feb 1992. Categorical time production: evidence for discrete timing in motor control. *Percept Psychophys* 51 (2), 134–144. (Citado en la página 25.)
- Collyer, C. E., Broadbent, H. A., Church, R. M., Apr 1994. Preferred rates of repetitive tapping and categorical time production. *Percept Psychophys* 55 (4), 443–453. (Citado en la página 25.)
- Constantinidis, C., Steinmetz, M. A., Aug 1996. Neuronal activity in posterior parietal area 7a during the delay periods of a spatial memory task. *J Neurophysiol* 76 (2), 1352–1355. (Citado en la página 122.)
- Cordes, S., Gallistel, C. R., Aug 2008. Intact interval timing in circadian clock mutants. *Brain Res* 1227, 120–127.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2008.06.043> (Citado en la página 5.)
- Coull, J., Nobre, A., Apr 2008. Dissociating explicit timing from temporal expectation with fmri. *Curr Opin Neurobiol* 18 (2), 137–144.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2008.07.011> (Citado en las páginas 12, 14, and 16.)
- Coull, J. T., Vidal, F., Nazarian, B., Macar, F., Mar 2004. Functional anatomy of the attentional modulation of time estimation. *Science* 303 (5663), 1506–1508.  
URL <http://dx.doi.org/10.1126/science.1091573> (Citado en la página 87.)
- Craig, A. D. B., Jul 2009. Emotional moments across time: a possible neural basis for time perception in the anterior insula. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364 (1525), 1933–1942.  
URL <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2009.0008> (Citado en la página 15.)

- Deadwyler, S. A., Hampson, R. E., 1997. The significance of neural ensemble codes during behavior and cognition. *Annu Rev Neurosci* 20, 217–244.  
URL <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.20.1.217> (Citado en la página 20.)
- deCharms, R. C., Zador, A., 2000. Neural representation and the cortical code. *Annu Rev Neurosci* 23, 613–647.  
URL <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.613> (Citado en la página 8.)
- Dehaene, S., Apr 2003. The neural basis of the weber-fechner law: a logarithmic mental number line. *Trends Cogn Sci* 7 (4), 145–147. (Citado en la página 10.)
- Devor, A., Dunn, A. K., Andermann, M. L., Ulbert, I., Boas, D. A., Dale, A. M., Jul 2003. Coupling of total hemoglobin concentration, oxygenation, and neural activity in rat somatosensory cortex. *Neuron* 39 (2), 353–359. (Citado en la página 14.)
- Devor, A., Ulbert, I., Dunn, A. K., Narayanan, S. N., Jones, S. R., Andermann, M. L., Boas, D. A., Dale, A. M., Mar 2005. Coupling of the cortical hemodynamic response to cortical and thalamic neuronal activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 (10), 3822–3827.  
URL <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0407789102> (Citado en la página 14.)
- Diehl, R. L., Lotto, A. J., Holt, L. L., 2004. Speech perception. *Annu Rev Psychol* 55, 149–179.  
URL <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.psych.55.090902.142028> (Citado en las páginas 7 and 27.)
- Droit-Volet, S., Meck, W. H., Penney, T. B., Feb 2007. Sensory modality and time perception in children and adults. *Behav Processes* 74 (2), 244–250.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.beproc.2006.09.012> (Citado en la página 11.)
- Dum, R. P., Strick, P. L., Mar 1991. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci* 11 (3), 667–689. (Citado en la página 19.)
- Dum, R. P., Strick, P. L., Oct 1996. Spinal cord terminations of the medial wall motor areas in macaque monkeys. *J Neurosci* 16 (20), 6513–6525. (Citado en la página 18.)
- Durstewitz, D., Jun 2003. Self-organizing neural integrator predicts interval times through climbing activity. *J Neurosci* 23 (12), 5342–5353. (Citado en las páginas 21 and 123.)
- Durstewitz, D., Apr 2004. Neural representation of interval time. *Neuroreport* 15 (5), 745–749. (Citado en las páginas 21 and 91.)
- Eagleman, D. M., Holcombe, A. O., Aug 2002. Causality and the perception of time. *Trends Cogn Sci* 6 (8), 323–325. (Citado en la página 6.)
- Eagleman, D. M., Pariyadath, V., Jul 2009. Is subjective duration a signature of coding efficiency? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364 (1525), 1841–1851.  
URL <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2009.0026> (Citado en la página 26.)
- Eagleman, D. M., Tse, P. U., Buonomano, D., Janssen, P., Nobre, A. C., Holcombe, A. O., Nov 2005. Time and the brain: how subjective time relates to neural time. *J Neurosci* 25 (45), 10369–10371.  
URL <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3487-05.2005> (Citado en la página 25.)

- Eisler, H., Nov 1976. Experiments on subjective duration 1968-1975: a collection of power function exponents. *Psychol Bull* 83 (6), 1154-1171. (Citado en la página 11.)
- Ekstrom, A., Mar 2010. How and when the fmri bold signal relates to underlying neural activity: the danger in dissociation. *Brain Res Rev* 62 (2), 233-244. URL <http://dx.doi.org/004> (Citado en la página 14.)
- Evarts, E. V., Jan 1968. A technique for recording activity of subcortical neurons in moving animals. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 24 (1), 83-86. (Citado en la página 20.)
- Ferrandez, A. M., Hugueville, L., Lehericy, S., Poline, J. B., Marsault, C., Pouthas, V., Aug 2003. Basal ganglia and supplementary motor area subtend duration perception: an fmri study. *Neuroimage* 19 (4), 1532-1544. (Citado en la página 14.)
- Ferster, D., Miller, K. D., 2000. Neural mechanisms of orientation selectivity in the visual cortex. *Annu Rev Neurosci* 23, 441-471. URL <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.441> (Citado en la página 123.)
- Fetterman, J. G., Killeen, P. R., Nov 1990. A componential analysis of pacemaker-counter timing systems. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 16 (4), 766-780. (Citado en la página 25.)
- Fiala, J. C., Grossberg, S., Bullock, D., Jun 1996. Metabotropic glutamate receptor activation in cerebellar purkinje cells as substrate for adaptive timing of the classically conditioned eye-blink response. *J Neurosci* 16 (11), 3760-3774. (Citado en la página 124.)
- Fiorillo, C. D., Newsome, W. T., Schultz, W., Jul 2008. The temporal precision of reward prediction in dopamine neurons. *Nat Neurosci*. URL <http://dx.doi.org/10.1038/nn.2159> (Citado en las páginas 122 and 125.)
- Frassinetti, F., Magnani, B., Oliveri, M., Aug 2009. Prismatic lenses shift time perception. *Psychol Sci* 20 (8), 949-954. URL <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-9280.2009.02390.x> (Citado en las páginas 10 and 13.)
- Friston, K., Feb 2010. The free-energy principle: a unified brain theory? *Nat Rev Neurosci* 11 (2), 127-138. URL <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2787> (Citado en la página 119.)
- Funahashi, S., Bruce, C. J., Goldman-Rakic, P. S., Feb 1989. Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 61 (2), 331-349. (Citado en la página 122.)
- Fuster, J. M., Jervey, J. P., Mar 1982. Neuronal firing in the inferotemporal cortex of the monkey in a visual memory task. *J Neurosci* 2 (3), 361-375. (Citado en la página 122.)
- Gallistel, C. R., Gibbon, J., Apr 2000. Time, rate, and conditioning. *Psychol Rev* 107 (2), 289-344. (Citado en la página 5.)
- Gazzaniga, M., 2004. *The cognitive neurosciences III*. The MIT Press. (Citado en la página 3.)

- Genovesio, A., Tsujimoto, S., Wise, S. P., May 2006. Neuronal activity related to elapsed time in prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 95 (5), 3281–3285.  
URL <http://dx.doi.org/10.1152/jn.01011.2005> (Citado en la página 22.)
- Genovesio, A., Tsujimoto, S., Wise, S. P., Jul 2009. Feature- and order-based timing representations in the frontal cortex. *Neuron* 63 (2), 254–266.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2009.06.018> (Citado en la página 22.)
- Georgopoulos, A. P., Schwartz, A. B., Kettner, R. E., Sep 1986. Neuronal population coding of movement direction. *Science* 233 (4771), 1416–1419. (Citado en la página 111.)
- Georgopoulos, A. P., Stefanis, C. N., Oct 2007. Local shaping of function in the motor cortex: motor contrast, directional tuning. *Brain Res Rev* 55 (2), 383–389.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.05.001> (Citado en la página 112.)
- Gerstner, G., Fazio, V., 1995. Evidence of a universal perceptual unit in mammals. *Ethology* 101 (2), 89–100. (Citado en la página 7.)
- Gescheider, G., 1997. *Psychophysics: the fundamentals*. Lawrence Erlbaum. (Citado en la página 9.)
- Getty, D., 1975. Discrimination of short temporal intervals: a comparison of two models. *Percept Psychophys* 18, 1–8. (Citado en las páginas 7, 11, and 121.)
- Getty, D., 1976. Counting processes in human timing. *Percept Psychophys* 20, 191–197. (Citado en la página 121.)
- Geyer, S., Matelli, M., Luppino, G., Zilles, K., Dec 2000. Functional neuroanatomy of the primate isocortical motor system. *Anat Embryol (Berl)* 202 (6), 443–474. (Citado en las páginas 17, 18, 19, and 20.)
- Gibbon, J., Allan, L., 1984. Timing and time perception. *New York Academy of Sciences*. (Citado en la página 25.)
- Gibbon, J., Church, R. M., Apr 1981. Time left: linear versus logarithmic subjective time. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 7 (2), 87–107. (Citado en las páginas 11 and 121.)
- Gibbon, J., Church, R. M., Nov 1990. Representation of time. *Cognition* 37 (1-2), 23–54. (Citado en las páginas 5 and 25.)
- Gibbon, J., Malapani, C., Dale, C. L., Gallistel, C., Apr 1997. Toward a neurobiology of temporal cognition: advances and challenges. *Curr Opin Neurobiol* 7 (2), 170–184. (Citado en las páginas 5 and 7.)
- Goense, J. B. M., Logothetis, N. K., May 2008. Neurophysiology of the bold fmri signal in awake monkeys. *Curr Biol* 18 (9), 631–640.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2008.03.054> (Citado en la página 14.)
- Gold, J. I., Shadlen, M. N., 2007. The neural basis of decision making. *Annu Rev Neurosci* 30, 535–574.  
URL <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.113038> (Citado en la página 125.)



- Grahn, J. A., McAuley, J. D., Oct 2009. Neural bases of individual differences in beat perception. *Neuroimage* 47 (4), 1894–1903.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.04.039> (Citado en la página 122.)
- Graybiel, A. M., Aosaki, T., Flaherty, A. W., Kimura, M., Sep 1994. The basal ganglia and adaptive motor control. *Science* 265 (5180), 1826–1831. (Citado en la página 24.)
- Grealy, M. A., Lee, D. N., Jan 2011. An automatic-voluntary dissociation and mental imagery disturbance following a cerebellar lesion. *Neuropsychologia* 49 (2), 271–275.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.09.031> (Citado en la página 16.)
- Grondin, S., Sep 1993. Duration discrimination of empty and filled intervals marked by auditory and visual signals. *Percept Psychophys* 54 (3), 383–394. (Citado en la página 11.)
- Grondin, S., Jan 2001. From physical time to the first and second moments of psychological time. *Psychol Bull* 127 (1), 22–44. (Citado en las páginas 7, 10, 11, 25, and 121.)
- Grondin, S., Apr 2010. Timing and time perception: a review of recent behavioral and neuroscience findings and theoretical directions. *Atten Percept Psychophys* 72 (3), 561–582.  
URL <http://dx.doi.org/10.3758/APP.72.3.561> (Citado en las páginas 7 and 11.)
- Grondin, S., McAuley, D., 2009. Duration discrimination in crossmodal sequences. *Perception* 38 (10), 1542–1559. (Citado en la página 12.)
- Grondin, S., Plourde, M., Oct 2007. Discrimination of time intervals presented in sequences: spatial effects with multiple auditory sources. *Hum Mov Sci* 26 (5), 702–716.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.humov.2007.07.009> (Citado en la página 12.)
- Halpern, B. P., 2000. Sensory coding, decoding, and representations. unnecessary and troublesome constructs? *Physiol Behav* 69 (1-2), 115–118. (Citado en la página 8.)
- He, S. Q., Dum, R. P., Strick, P. L., Mar 1993. Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *J Neurosci* 13 (3), 952–980. (Citado en la página 19.)
- He, S. Q., Dum, R. P., Strick, P. L., May 1995. Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the medial surface of the hemisphere. *J Neurosci* 15 (5 Pt 1), 3284–3306. (Citado en la página 18.)
- Hodinott-Hill, I., Thilo, K. V., Cowey, A., Walsh, V., Oct 2002. Auditory chronostasis: hanging on the telephone. *Curr Biol* 12 (20), 1779–1781. (Citado en la página 12.)
- Hubel, D. H., Wiesel, T. N., Feb 1969. Anatomical demonstration of columns in the monkey striate cortex. *Nature* 221 (5182), 747–750. (Citado en las páginas 111 and 123.)
- Humphrey, D., Schmidt, E., 1990. *Neurophysiological Techniques: Applications to Neural Systems*. Vol. 15 of *Neuromethods*. Springer. (Citado en la página 20.)

- ichi Oshio, K., Chiba, A., Inase, M., May 2006. Delay period activity of monkey prefrontal neurones during duration-discrimination task. *Eur J Neurosci* 23 (10), 2779–2790.  
URL <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04781.x> (Citado en la página 22.)
- ichi Oshio, K., Chiba, A., Inase, M., Dec 2008. Temporal filtering by prefrontal neurons in duration discrimination. *Eur J Neurosci* 28 (11), 2333–2343.  
URL <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06509.x> (Citado en la página 22.)
- Ivry, R. B., Dec 1996. The representation of temporal information in perception and motor control. *Curr Opin Neurobiol* 6 (6), 851–857. (Citado en las páginas 25 and 124.)
- Ivry, R. B., Hazeltine, R. E., Feb 1995. Perception and production of temporal intervals across a range of durations: evidence for a common timing mechanism. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 21 (1), 3–18. (Citado en las páginas 10, 11, 12, and 121.)
- Ivry, R. B., Schlerf, J. E., Jul 2008. Dedicated and intrinsic models of time perception. *Trends Cogn Sci* 12 (7), 273–280.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2008.04.002> (Citado en la página 25.)
- Ivry, R. B., Spencer, R. M., Zelaznik, H. N., Diedrichsen, J., Dec 2002. The cerebellum and event timing. *Ann N Y Acad Sci* 978, 302–317. (Citado en la página 14.)
- Janata, P., Grafton, S. T., Jul 2003. Swinging in the brain: shared neural substrates for behaviors related to sequencing and music. *Nat Neurosci* 6 (7), 682–687.  
URL <http://dx.doi.org/10.1038/nn1081> (Citado en las páginas 14, 84, 91, and 122.)
- Janssen, P., Shadlen, M. N., Feb 2005. A representation of the hazard rate of elapsed time in macaque area lip. *Nat Neurosci* 8 (2), 234–241.  
URL <http://dx.doi.org/10.1038/nn1386> (Citado en la página 24.)
- Janssen, P., Vogels, R., Orban, G. A., Aug 2000. Three-dimensional shape coding in inferior temporal cortex. *Neuron* 27 (2), 385–397. (Citado en la página 125.)
- Jin, D. Z., Fujii, N., Graybiel, A. M., Nov 2009. Neural representation of time in cortico-basal ganglia circuits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106 (45), 19156–19161.  
URL <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0909881106> (Citado en las páginas 24 and 26.)
- Johnson, R., Wichern, D., 2002. Applied multivariate statistical data analysis. Prentice Hall: Upper Saddle River, NJ. (Citado en la página 98.)
- Jones, M. R., McAuley, J. D., Apr 2005. Time judgments in global temporal contexts. *Percept Psychophys* 67 (3), 398–417. (Citado en la página 122.)
- Kalenscher, T., Ohmann, T., Windmann, S., Freund, N., Güntürkün, O., Nov 2006. Single forebrain neurons represent interval timing and reward amount during response scheduling. *Eur J Neurosci* 24 (10), 2923–2931.  
URL <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05167.x> (Citado en la página 22.)



- Kampen, J. K., Snijders, T. A. B., May 2002. Estimation of the wing-kristofferson model for discrete motor responses. *Br J Math Stat Psychol* 55 (Pt 1), 159–168. (Citado en la página 10.)
- Kanai, R., Watanabe, M., Oct 2006. Visual onset expands subjective time. *Percept Psychophys* 68 (7), 1113–1123. (Citado en las páginas 10 and 12.)
- Karmarkar, U. R., Buonomano, D. V., 2003. Temporal specificity of perceptual learning in an auditory discrimination task. *Learn Mem* 10 (2), 141–147. URL <http://dx.doi.org/10.1101/lm.55503> (Citado en la página 12.)
- Karmarkar, U. R., Buonomano, D. V., Feb 2007. Timing in the absence of clocks: encoding time in neural network states. *Neuron* 53 (3), 427–438. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2007.01.006> (Citado en la página 26.)
- Katzner, S., Nauhaus, I., Benucci, A., Bonin, V., Ringach, D. L., Carandini, M., Jan 2009. Local origin of field potentials in visual cortex. *Neuron* 61 (1), 35–41. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2008.11.016> (Citado en la página 127.)
- Keele, S. W., Pokorny, R. A., Corcos, D. M., Ivry, R., Dec 1985. Do perception and motor production share common timing mechanisms: a correctional analysis. *Acta Psychol (Amst)* 60 (2-3), 173–191. (Citado en las páginas 10 and 12.)
- Kien, J., Kemp, A., May 1994. Is speech temporally segmented? comparison with temporal segmentation in behavior. *Brain Lang* 46 (4), 662–682. URL <http://dx.doi.org/10.1006/brln.1994.1036> (Citado en la página 7.)
- Killeen, P. R., Fetterman, J. G., Mar 1993. The behavioral theory of timing: transition analyses. *J Exp Anal Behav* 59 (2), 411–422. URL <http://dx.doi.org/10.1901/jeab.1993.59-411> (Citado en la página 5.)
- Killeen, P. R., Weiss, N. A., Oct 1987. Optimal timing and the weber function. *Psychol Rev* 94 (4), 455–468. (Citado en las páginas 11 and 121.)
- Koch, G., Costa, A., Brusa, L., Peppe, A., Gatto, I., Torriero, S., Gerfo, E. L., Salerno, S., Oliveri, M., Carlesimo, G. A., Caltagirone, C., Apr 2008. Impaired reproduction of second but not millisecond time intervals in parkinson's disease. *Neuropsychologia* 46 (5), 1305–1313. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.12.005> (Citado en la página 7.)
- Kolers, P., Brewster, J., 1985. Rhythms and responses. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance* 11 (2), 150–167. (Citado en la página 57.)
- Komura, Y., Tamura, R., Uwano, T., Nishijo, H., Kaga, K., Ono, T., Aug 2001. Retrospective and prospective coding for predicted reward in the sensory thalamus. *Nature* 412 (6846), 546–549. URL <http://dx.doi.org/10.1038/35087595> (Citado en las páginas 24 and 122.)
- Konishi, M., 2003. Coding of auditory space. *Annu Rev Neurosci* 26, 31–55. URL <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.26.041002.131123> (Citado en la página 5.)
- Köppel, C., Aug 2009. Evolution of sound localisation in land vertebrates. *Curr Biol* 19 (15), R635–R639. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2009.05.035> (Citado en la página 5.)

- Kriegeskorte, N., Simmons, W. K., Bellgowan, P. S. F., Baker, C. I., May 2009. Circular analysis in systems neuroscience: the dangers of double dipping. *Nat Neurosci* 12 (5), 535–540.  
URL <http://dx.doi.org/10.1038/nn.2303> (Citado en la página 14.)
- Le Poidevin, R., 2009. The experience and perception of time. *Stanford Encyclopedia of Philosophy*. (Citado en la página 3.)
- Lebedev, M. A., O'Doherty, J. E., Nicolelis, M. A. L., Jan 2008. Decoding of temporal intervals from cortical ensemble activity. *J Neurophysiol* 99 (1), 166–186.  
URL <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00734.2007> (Citado en las páginas 22, 27, and 91.)
- Lee, J. H., Durand, R., Gradinaru, V., Zhang, F., Goshen, I., Kim, D.-S., Fenno, L. E., Ramakrishnan, C., Deisseroth, K., Jun 2010. Global and local fmri signals driven by neurons defined optogenetically by type and wiring. *Nature* 465 (7299), 788–792.  
URL <http://dx.doi.org/10.1038/nature09108> (Citado en la página 14.)
- Leon, M. I., Shadlen, M. N., Apr 2003. Representation of time by neurons in the posterior parietal cortex of the macaque. *Neuron* 38 (2), 317–327. (Citado en la página 24.)
- Lewis, J. W., Essen, D. C. V., Dec 2000. Mapping of architectonic subdivisions in the macaque monkey, with emphasis on parieto-occipital cortex. *J Comp Neurol* 428 (1), 79–111. (Citado en la página 18.)
- Lewis, P. A., Couch, T. J., Walker, M. P., Jan 2011. Keeping time in your sleep: overnight consolidation of temporal rhythm. *Neuropsychologia* 49 (1), 115–123.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.10.025> (Citado en la página 12.)
- Lewis, P. A., Miall, R. C., Apr 2003. Distinct systems for automatic and cognitively controlled time measurement: evidence from neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol* 13 (2), 250–255. (Citado en las páginas 5, 14, 15, 25, 45, and 122.)
- Lewis, P. A., Miall, R. C., Sep 2006a. Remembering the time: a continuous clock. *Trends Cogn Sci* 10 (9), 401–406.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2006.07.006> (Citado en la página 15.)
- Lewis, P. A., Miall, R. C., Feb 2006b. A right hemispheric prefrontal system for cognitive time measurement. *Behav Processes* 71 (2-3), 226–234.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.beproc.2005.12.009> (Citado en la página 15.)
- Lewis, P. A., Miall, R. C., Daan, S., Kacelnik, A., Sep 2003. Interval timing in mice does not rely upon the circadian pacemaker. *Neurosci Lett* 348 (3), 131–134. (Citado en la página 5.)
- Lim, I., van Wegen, E., de Goede, C., Deutekom, M., Nieuwboer, A., Willems, A., Jones, D., Rochester, L., Kwakkel, G., Oct 2005. Effects of external rhythmical cueing on gait in patients with parkinson's disease: a systematic review. *Clin Rehabil* 19 (7), 695–713. (Citado en la página 27.)
- Logothetis, N. K., Jun 2008. What we can do and what we cannot do with fmri. *Nature* 453 (7197), 869–878.  
URL <http://dx.doi.org/10.1038/nature06976> (Citado en la página 125.)

- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., Oeltermann, A., Jul 2001. Neurophysiological investigation of the basis of the fmri signal. *Nature* 412 (6843), 150–157.  
URL <http://dx.doi.org/10.1038/35084005> (Citado en la página 14.)
- Lotze, M., Halsband, U., Jun 2006. Motor imagery. *J Physiol Paris* 99 (4-6), 386–395.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.jphysparis.2006.03.012> (Citado en la página 16.)
- Lotze, M., Wittmann, M., von Steinbüchel, N., Pöppel, E., Roenneberg, T., Feb 1999. Daily rhythm of temporal resolution in the auditory system. *Cortex* 35 (1), 89–100. (Citado en la página 8.)
- Lucchetti, C., Bon, L., Nov 2001. Time-modulated neuronal activity in the premotor cortex of macaque monkeys. *Exp Brain Res* 141 (2), 254–260.  
URL <http://dx.doi.org/10.1007/s002210100818> (Citado en la página 22.)
- Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., Rizzolatti, G., Dec 1993. Corticocortical connections of area f3 (sma-proper) and area f6 (pre-sma) in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 338 (1), 114–140.  
URL <http://dx.doi.org/10.1002/cne.903380109> (Citado en las páginas 16, 17, 19, and 20.)
- Macar, F., Coull, J., Vidal, F., Jun 2006. The supplementary motor area in motor and perceptual time processing: fmri studies. *Cogn Process* 7 (2), 89–94.  
URL <http://dx.doi.org/10.1007/s10339-005-0025-7> (Citado en las páginas 14 and 87.)
- Macar, F., Lejeune, H., Bonnet, M., Ferrara, A., Pouthas, V., Vidal, F., Maquet, P., Feb 2002. Activation of the supplementary motor area and of attentional networks during temporal processing. *Exp Brain Res* 142 (4), 475–485.  
URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-001-0953-0> (Citado en la página 15.)
- Madison, G., Apr 2001. Variability in isochronous tapping: higher order dependencies as a function of intertap interval. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 27 (2), 411–422. (Citado en la página 11.)
- Magnani, B., Oliveri, M., Mancuso, G., Galante, E., Frassinetti, F., Jan 2011. Time and spatial attention: Effects of prism adaptation on temporal deficits in brain damaged patients. *Neuropsychologia*.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.014> (Citado en la página 12.)
- Maimon, G., Assad, J. A., Jul 2006. A cognitive signal for the proactive timing of action in macaque lip. *Nat Neurosci* 9 (7), 948–955.  
URL <http://dx.doi.org/10.1038/nn1716> (Citado en la página 24.)
- Maniadakis, M., Trahanias, P., Tani, J., 2009. Explorations on artificial time perception. *Neural Netw* 22 (5-6), 509–517.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neunet.2009.06.045> (Citado en la página 4.)
- Marchetti, G., Feb 2009. Studies on time: a proposal on how to get out of circularity. *Cogn Process* 10 (1), 7–40.  
URL <http://dx.doi.org/10.1007/s10339-008-0215-1> (Citado en la página 26.)

- Matell, M. S., Meck, W. H., Oct 2004. Cortico-striatal circuits and interval timing: coincidence detection of oscillatory processes. *Brain Res Cogn Brain Res* 21 (2), 139–170.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.06.012> (Citado en la página 26.)
- Matelli, M., Luppino, G., Rizzolatti, G., Sep 1991. Architecture of superior and mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 311 (4), 445–462.  
URL <http://dx.doi.org/10.1002/cne.903110402> (Citado en las páginas 16, 17, and 18.)
- Mates, J., Müller, U., Radil, T., Pöppel, E., 1994. Temporal integration in sensorimotor synchronization. *Journal of Cognitive Neuroscience* 6 (4), 332–340. (Citado en la página 11.)
- Mauk, M. D., Buonomano, D. V., 2004. The neural basis of temporal processing. *Annu Rev Neurosci* 27, 307–340.  
URL <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144247> (Citado en las páginas 7 and 8.)
- McAuley, J. D., Jones, M. R., Dec 2003. Modeling effects of rhythmic context on perceived duration: a comparison of interval and entrainment approaches to short-interval timing. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 29 (6), 1102–1125.  
URL <http://dx.doi.org/10.1037/0096-1523.29.6.1102> (Citado en la página 122.)
- Meck, W., 2003. Functional and neural mechanisms of interval timing. CRC. (Citado en las páginas 5, 11, and 26.)
- Meck, W. H., Penney, T. B., Pouthas, V., Apr 2008. Cortico-striatal representation of time in animals and humans. *Curr Opin Neurobiol* 18 (2), 145–152.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2008.08.002> (Citado en la página 15.)
- Meegan, D. V., Aslin, R. N., Jacobs, R. A., Sep 2000. Motor timing learned without motor training. *Nat Neurosci* 3 (9), 860–862.  
URL <http://dx.doi.org/10.1038/78757> (Citado en las páginas 12 and 31.)
- Merchant, H., Battaglia-Mayer, A., Georgopoulos, A. P., Mar 2004. Neural responses during interception of real and apparent circularly moving stimuli in motor cortex and area 7a. *Cereb Cortex* 14 (3), 314–331. (Citado en las páginas 20 and 122.)
- Merchant, H., Georgopoulos, A. P., Jan 2006. Neurophysiology of perceptual and motor aspects of interception. *J Neurophysiol* 95 (1), 1–13.  
URL <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00422.2005> (Citado en las páginas 73 and 109.)
- Merchant, H., Luciana, M., Hooper, C., Majestic, S., Tuite, P., Jan 2008a. Interval timing and parkinson's disease: heterogeneity in temporal performance. *Exp Brain Res* 184 (2), 233–248.  
URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-007-1097-7> (Citado en la página 27.)
- Merchant, H., Zarco, W., Bartolo, R., Prado, L., 2008b. The context of temporal processing is represented in the multidimensional relationships between timing tasks. *PLoS One* 3 (9), e3169.  
URL <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0003169> (Citado en las páginas 10, 11, 13, 14, 121, and 122.)

- Merchant, H., Zarco, W., Prado, L., Feb 2008c. Do we have a common mechanism for measuring time in the hundreds of millisecond range? evidence from multiple-interval timing tasks. *J Neurophysiol* 99 (2), 939–949. URL <http://dx.doi.org/10.1152/jn.01225.2007> (Citado en las páginas 10, 11, and 121.)
- Merchant, H., Zarco, W., Prado, L., Pérez, O., 2009. Behavioral and neurophysiological aspects of target interception. *Adv Exp Med Biol* 629, 201–220. URL [http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-77064-2\\_10](http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-77064-2_10) (Citado en la página 18.)
- Miller, E. K., Erickson, C. A., Desimone, R., Aug 1996. Neural mechanisms of visual working memory in prefrontal cortex of the macaque. *J Neurosci* 16 (16), 5154–5167. (Citado en la página 122.)
- Mita, A., Mushiake, H., Shima, K., Matsuzaka, Y., Tanji, J., Apr 2009. Interval time coding by neurons in the presupplementary and supplementary motor areas. *Nat Neurosci* 12 (4), 502–507. URL <http://dx.doi.org/10.1038/nn.2272> (Citado en las páginas 23 and 91.)
- Miyake, Y., Onishi, Y., Pöppel, E., 2004. Two types of anticipation in synchronization tapping. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 64 (3), 415–426. (Citado en las páginas 7, 11, and 75.)
- Moisello, C., Crupi, D., Tunik, E., Quartarone, A., Bove, M., Tononi, G., Ghilardi, M. F., Mar 2009. The serial reaction time task revisited: a study on motor sequence learning with an arm-reaching task. *Exp Brain Res* 194 (1), 143–155. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-008-1681-5> (Citado en la página 107.)
- Morrone, M. C., Ross, J., Burr, D., Jul 2005. Saccadic eye movements cause compression of time as well as space. *Nat Neurosci* 8 (7), 950–954. URL <http://dx.doi.org/10.1038/nn1488> (Citado en la página 13.)
- Mountcastle, V., 1998. *Perceptual neuroscience: The cerebral cortex*. Harvard University Press. (Citado en la página 16.)
- Mountcastle, V. B., Lynch, J. C., Georgopoulos, A., Sakata, H., Acuna, C., Jul 1975. Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space. *J Neurophysiol* 38 (4), 871–908. (Citado en la página 20.)
- Muakkassa, K. F., Strick, P. L., Nov 1979. Frontal lobe inputs to primate motor cortex: evidence for four somatotopically organized 'premotor' areas. *Brain Res* 177 (1), 176–182. (Citado en la página 19.)
- Nagarajan, S. S., Blake, D. T., Wright, B. A., Byl, N., Merzenich, M. M., Feb 1998. Practice-related improvements in somatosensory interval discrimination are temporally specific but generalize across skin location, hemisphere, and modality. *J Neurosci* 18 (4), 1559–1570. (Citado en la página 12.)
- NIH, 1985. *Guide for the care and use of laboratory animals*. National Institutes of Health Publ. (Citado en la página 92.)
- Niki, H., Watanabe, M., Aug 1979. Prefrontal and cingulate unit activity during timing behavior in the monkey. *Brain Res* 171 (2), 213–224. (Citado en las páginas 21, 22, 91, and 122.)

- Ono, F., Kitazawa, S., Feb 2010. Shortening of subjective tone intervals followed by repetitive tone stimuli. *Atten Percept Psychophys* 72 (2), 492–500.  
URL <http://dx.doi.org/10.3758/APP.72.2.492> (Citado en la página 10.)
- Orban, G. A., Janssen, P., Vogels, R., Aug 2006. Extracting 3d structure from disparity. *Trends Neurosci* 29 (8), 466–473.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2006.06.012> (Citado en la página 125.)
- Palmer, C., 1997. Music performance. *Annu Rev Psychol* 48, 115–138.  
URL <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.psych.48.1.115> (Citado en la página 7.)
- Pariyadath, V., Eagleman, D. M., 2008. Brief subjective durations contract with repetition. *J Vis* 8 (16), 11.1–11.6.  
URL <http://dx.doi.org/10.1167/8.16.11> (Citado en las páginas 10, 12, and 26.)
- Parker, A. J., Newsome, W. T., 1998. Sense and the single neuron: probing the physiology of perception. *Annu Rev Neurosci* 21, 227–277.  
URL <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.21.1.227> (Citado en la página 8.)
- Passingham, R., Feb 2009. How good is the macaque monkey model of the human brain? *Curr Opin Neurobiol* 19 (1), 6–11.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2009.01.002> (Citado en la página 21.)
- Passingham, R. E., Oct 1996. Attention to action. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351 (1346), 1473–1479.  
URL <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.1996.0132> (Citado en la página 12.)
- Patel, A. D., Jul 2003. Language, music, syntax and the brain. *Nat Neurosci* 6 (7), 674–681.  
URL <http://dx.doi.org/10.1038/nn1082> (Citado en la página 7.)
- Patel, A. D., Iversen, J. R., Bregman, M. R., Schulz, I., May 2009a. Experimental evidence for synchronization to a musical beat in a nonhuman animal. *Curr Biol* 19 (10), 827–830.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2009.03.038> (Citado en las páginas 75 and 84.)
- Patel, A. D., Iversen, J. R., Bregman, M. R., Schulz, I., Jul 2009b. Studying synchronization to a musical beat in nonhuman animals. *Ann N Y Acad Sci* 1169, 459–469.  
URL <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04581.x> (Citado en la página 73.)
- Patel, A. D., Iversen, J. R., Chen, Y., Repp, B. H., May 2005. The influence of metricality and modality on synchronization with a beat. *Exp Brain Res* 163 (2), 226–238.  
URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-004-2159-8> (Citado en las páginas 12 and 75.)
- Penney, T., Vaitilingam, L., 2008. *Imaging time*. Emerald Group Publishing. (Citado en la página 15.)



- Phillips-Silver, J., Trainor, L. J., Jun 2005. Feeling the beat: movement influences infant rhythm perception. *Science* 308 (5727), 1430.  
URL <http://dx.doi.org/10.1126/science.1110922> (Citado en las páginas 12 and 73.)
- Phillips-Silver, J., Trainor, L. J., Dec 2007. Hearing what the body feels: auditory encoding of rhythmic movement. *Cognition* 105 (3), 533–546.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.cognition.2006.11.006> (Citado en la página 12.)
- Picard, N., Strick, P. L., 1996. Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb Cortex* 6 (3), 342–353. (Citado en las páginas 16 and 18.)
- Picard, N., Strick, P. L., Dec 2001. Imaging the premotor areas. *Curr Opin Neurobiol* 11 (6), 663–672. (Citado en la página 19.)
- Planetta, P. J., Servos, P., Oct 2008. Somatosensory temporal discrimination learning generalizes to motor interval production. *Brain Res* 1233, 51–57.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2008.07.081> (Citado en la página 12.)
- Pöppel, E., May 1997. A hierarchical model of temporal perception. *Trends Cogn Sci* 1 (2), 56–61.  
URL [http://dx.doi.org/10.1016/S1364-6613\(97\)01008-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1364-6613(97)01008-5) (Citado en las páginas 3 and 4.)
- Pöppel, E., Jul 2009. Pre-semantically defined temporal windows for cognitive processing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364 (1525), 1887–1896.  
URL <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2009.0015> (Citado en las páginas 5 and 6.)
- Portugal, R., Svaiter, B., 2010. Weber-fechner law and the optimality of the logarithmic scale. *Minds and Machines*, 1–9. (Citado en la página 10.)
- Pouthas, V., George, N., Poline, J.-B., Pfeuty, M., Vandemoortele, P.-F., Hugueville, L., Ferrandez, A.-M., Lehericy, S., Lebihan, D., Renault, B., Aug 2005. Neural network involved in time perception: an fmri study comparing long and short interval estimation. *Hum Brain Mapp* 25 (4), 433–441.  
URL <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.20126> (Citado en la página 26.)
- Priebe, N. J., Ferster, D., Feb 2008. Inhibition, spike threshold, and stimulus selectivity in primary visual cortex. *Neuron* 57 (4), 482–497.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2008.02.005> (Citado en la página 124.)
- Rammsayer, T. H., Aug 1999. Neuropharmacological evidence for different timing mechanisms in humans. *Q J Exp Psychol B* 52 (3), 273–286. (Citado en la página 5.)
- Rammsayer, T. H., Brandler, S., Dec 2004. Aspects of temporal information processing: a dimensional analysis. *Psychol Res* 69 (1-2), 115–123.  
URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00426-003-0164-3> (Citado en la página 55.)
- Rao, S. M., Harrington, D. L., Haaland, K. Y., Bobholz, J. A., Cox, R. W., Binder, J. R., Jul 1997. Distributed neural systems underlying the timing of movements. *J Neurosci* 17 (14), 5528–5535. (Citado en la página 14.)

- Raos, V., Franchi, G., Gallese, V., Fogassi, L., Mar 2003. Somatotopic organization of the lateral part of area f2 (dorsal premotor cortex) of the macaque monkey. *J Neurophysiol* 89 (3), 1503–1518.  
URL <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00661.2002> (Citado en la página 18.)
- Remedios, R., Logothetis, N. K., Kayser, C., Oct 2009. Monkey drumming reveals common networks for perceiving vocal and nonvocal communication sounds. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106 (42), 18010–18015.  
URL <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0909756106> (Citado en las páginas 73, 81, and 84.)
- Renoult, L., Roux, S., Riehle, A., Jun 2006. Time is a rubberband: neuronal activity in monkey motor cortex in relation to time estimation. *Eur J Neurosci* 23 (11), 3098–3108.  
URL <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04824.x> (Citado en la página 22.)
- Repp, B. H., Dec 2005. Sensorimotor synchronization: a review of the tapping literature. *Psychon Bull Rev* 12 (6), 969–992. (Citado en la página 57.)
- Repp, B. H., Apr 2010. Sensorimotor synchronization and perception of timing: effects of music training and task experience. *Hum Mov Sci* 29 (2), 200–213.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.humov.2009.08.002> (Citado en la página 91.)
- Repp, B. H., Penel, A., Oct 2002. Auditory dominance in temporal processing: new evidence from synchronization with simultaneous visual and auditory sequences. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 28 (5), 1085–1099. (Citado en la página 12.)
- Repp, B. H., Penel, A., Aug 2004. Rhythmic movement is attracted more strongly to auditory than to visual rhythms. *Psychol Res* 68 (4), 252–270.  
URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00426-003-0143-8> (Citado en la página 12.)
- Reutimann, J., Yakovlev, V., Fusi, S., Senn, W., Mar 2004. Climbing neuronal activity as an event-based cortical representation of time. *J Neurosci* 24 (13), 3295–3303.  
URL <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4098-03.2004> (Citado en las páginas 21, 91, and 123.)
- Rizzolatti, G., Luppino, G., Sep 2001. The cortical motor system. *Neuron* 31 (6), 889–901. (Citado en las páginas 16 and 18.)
- Rizzolatti, G., Luppino, G., Matelli, M., Apr 1998. The organization of the cortical motor system: new concepts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 106 (4), 283–296. (Citado en las páginas 16 and 17.)
- Robertson, S. D., Zelaznik, H. N., Lantero, D. A., Bojczyk, K. G., Spencer, R. M., Doffin, J. G., Schneidt, T., Oct 1999. Correlations for timing consistency among tapping and drawing tasks: evidence against a single timing process for motor control. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 25 (5), 1316–1330. (Citado en las páginas 12, 45, and 121.)
- Roe, A. W., Parker, A. J., Born, R. T., DeAngelis, G. C., Oct 2007. Disparity channels in early vision. *J Neurosci* 27 (44), 11820–11831.  
URL <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4164-07.2007> (Citado en la página 125.)



- Romo, R., Brody, C. D., Hernández, A., Lemus, L., Jun 1999. Neuronal correlates of parametric working memory in the prefrontal cortex. *Nature* 399 (6735), 470–473.  
URL <http://dx.doi.org/10.1038/20939> (Citado en la página 122.)
- Romo, R., Hernández, A., Zainos, A., Salinas, E., Mar 1998. Somatosensory discrimination based on cortical microstimulation. *Nature* 392 (6674), 387–390.  
URL <http://dx.doi.org/10.1038/32891> (Citado en las páginas 8 and 21.)
- Romo, R., Schultz, W., 1987. Neuronal activity preceding self-initiated or externally timed arm movements in area 6 of monkey cortex. *Exp Brain Res* 67 (3), 656–662. (Citado en las páginas 23, 24, 91, and 122.)
- Rose, D., Summers, J., 1995. Duration illusions in a train of visual stimuli. *Perception* 24 (10), 1177–1187. (Citado en la página 12.)
- Sakai, S. T., Inase, M., Tanji, J., 2002. The relationship between mi and sma afferents and cerebellar and pallidal efferents in the macaque monkey. *Somatosens Mot Res* 19 (2), 139–148.  
URL <http://dx.doi.org/10.1080/08990220220131533> (Citado en las páginas 17 and 20.)
- Saper, C. B., Fuller, P. M., Pedersen, N. P., Lu, J., Scammell, T. E., Dec 2010. Sleep state switching. *Neuron* 68 (6), 1023–1042.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.032> (Citado en la página 6.)
- Sarrazin, J.-C., Giraudo, M.-D., Pailhous, J., Bootsma, R. J., Giraudo, M.-D., Jun 2004. Dynamics of balancing space and time in memory: tau and kappa effects revisited. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 30 (3), 411–430.  
URL <http://dx.doi.org/10.1037/0096-1523.30.3.411> (Citado en la página 26.)
- Schachner, A., Brady, T. F., Pepperberg, I. M., Hauser, M. D., May 2009. Spontaneous motor entrainment to music in multiple vocal mimicking species. *Curr Biol* 19 (10), 831–836.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2009.03.061> (Citado en las páginas 75 and 84.)
- Schirmer, A., Oct 2004. Timing speech: a review of lesion and neuroimaging findings. *Brain Res Cogn Brain Res* 21 (2), 269–287.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.04.003> (Citado en la página 7.)
- Schleidt, M., Eibl-Eibesfeldt, I., Pöppel, E., Jun 1987. A universal constant in temporal segmentation of human short-term behavior. *Naturwissenschaften* 74 (6), 289–290. (Citado en la página 7.)
- Schubotz, R. I., May 2007. Prediction of external events with our motor system: towards a new framework. *Trends Cogn Sci* 11 (5), 211–218.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2007.02.006> (Citado en la página 16.)
- Schubotz, R. I., Friederici, A. D., von Cramon, D. Y., Jan 2000. Time perception and motor timing: a common cortical and subcortical basis revealed by fmri. *Neuroimage* 11 (1), 1–12.  
URL <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.1999.0514> (Citado en las páginas 16 and 122.)

- Schulze, H. H., Apr 1989. The perception of temporal deviations in isochronic patterns. *Percept Psychophys* 45 (4), 291–296. (Citado en la página 12.)
- Shannon, R. V., Zeng, F. G., Kamath, V., Wygonski, J., Ekelid, M., Oct 1995. Speech recognition with primarily temporal cues. *Science* 270 (5234), 303–304. (Citado en la página 27.)
- Shelhamer, M., Apr 2005. Sequences of predictive saccades are correlated over a span of approximately 2 s and produce a fractal time series. *J Neurophysiol* 93 (4), 2002–2011.  
URL <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00800.2004> (Citado en la página 75.)
- Shih, L. Y. L., Kuo, W.-J., Yeh, T.-C., Tzeng, O. J. L., Hsieh, J.-C., Jul 2009. Common neural mechanisms for explicit timing in the sub-second range. *Neuroreport* 20 (10), 897–901.  
URL <http://dx.doi.org/10.1097/WNR.0b013e3283270b6e> (Citado en la página 14.)
- Spencer, R. M. C., Karmarkar, U., Ivry, R. B., Jul 2009. Evaluating dedicated and intrinsic models of temporal encoding by varying context. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364 (1525), 1853–1863.  
URL <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2009.0024> (Citado en las páginas 25 and 26.)
- Spencer, R. M. C., Zelaznik, H. N., Dec 2003. Weber (slope) analyses of timing variability in tapping and drawing tasks. *J Mot Behav* 35 (4), 371–381. (Citado en las páginas 13 and 121.)
- Spencer, R. M. C., Zelaznik, H. N., Diedrichsen, J., Ivry, R. B., May 2003. Disrupted timing of discontinuous but not continuous movements by cerebellar lesions. *Science* 300 (5624), 1437–1439.  
URL <http://dx.doi.org/10.1126/science.1083661> (Citado en la página 13.)
- Steinmetz, J. E., May 1990. Classical nictitating membrane conditioning in rabbits with varying interstimulus intervals and direct activation of cerebellar mossy fibers as the cs. *Behav Brain Res* 38 (2), 97–108. (Citado en la página 7.)
- Stetson, C., Cui, X., Montague, P. R., Eagleman, D. M., Sep 2006. Motor-sensory recalibration leads to an illusory reversal of action and sensation. *Neuron* 51 (5), 651–659.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2006.08.006> (Citado en las páginas 6 and 7.)
- Stone, J. V., Hunkin, N. M., Porrill, J., Wood, R., Keeler, V., Beanland, M., Port, M., Porter, N. R., Jan 2001. When is now? perception of simultaneity. *Proc Biol Sci* 268 (1462), 31–38.  
URL <http://dx.doi.org/10.1098/rspb.2000.1326> (Citado en la página 6.)
- Szelag, E., Kowalska, J., Rymarczyk, K., Pöppel, E., May 2002. Duration processing in children as determined by time reproduction: implications for a few seconds temporal window. *Acta Psychol (Amst)* 110 (1), 1–19. (Citado en la página 7.)
- Takano, K., Miyake, Y., May 2007. Two types of phase correction mechanism involved in synchronized tapping. *Neurosci Lett* 417 (2), 196–200.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2007.02.044> (Citado en la página 7.)
- Tanaka, M., Jan 2006. Inactivation of the central thalamus delays self-timed saccades. *Nat Neurosci* 9 (1), 20–22.  
URL <http://dx.doi.org/10.1038/nn1617> (Citado en la página 24.)

- Tanaka, M., Oct 2007. Cognitive signals in the primate motor thalamus predict saccade timing. *J Neurosci* 27 (44), 12109–12118.  
URL <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1873-07.2007> (Citado en las páginas 24 and 122.)
- Tani, J., 2004. The dynamical systems accounts for phenomenology of immanent time: an interpretation by revisiting a robotics synthetic study. *Journal of Consciousness Studies* 11 (9), 5–24. (Citado en la página 4.)
- Tanji, J., Dec 1996. New concepts of the supplementary motor area. *Curr Opin Neurobiol* 6 (6), 782–787. (Citado en la página 87.)
- Tanji, J., 2001. Sequential organization of multiple movements: involvement of cortical motor areas. *Annu Rev Neurosci* 24, 631–651.  
URL <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.631> (Citado en las páginas 87 and 100.)
- Tanji, J., Shima, K., Sep 1994. Role for supplementary motor area cells in planning several movements ahead. *Nature* 371 (6496), 413–416.  
URL <http://dx.doi.org/10.1038/371413a0> (Citado en la página 100.)
- Tresilian, J. R., Lonergan, A., Jan 2002. Intercepting a moving target: effects of temporal precision constraints and movement amplitude. *Exp Brain Res* 142 (2), 193–207.  
URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-001-0920-9> (Citado en las páginas 107 and 109.)
- van de Grind, W., Jun 2002. Physical, neural, and mental timing. *Conscious Cogn* 11 (2), 241–64; discussion 308–13. (Citado en las páginas 4 and 5.)
- Varela, F., 1999. A dimly perceived horizon: The complex meeting ground between physical and inner time. *Annals of the New York Academy of Sciences* 879 (1), 143–153. (Citado en la página 4.)
- Varela, F., Thompson, E., Rosch, E., 1999. *The Embodied Mind: Cognitive Science and Human Experience*. MIT press. (Citado en la página 45.)
- von Steinbüchel, N., Nov 1998. Temporal ranges of central nervous processing: clinical evidence. *Exp Brain Res* 123 (1-2), 220–233. (Citado en la página 7.)
- Walsh, V., Nov 2003. A theory of magnitude: common cortical metrics of time, space and quantity. *Trends Cogn Sci* 7 (11), 483–488. (Citado en la página 13.)
- Warren, R. M., Bashford, J. A., Gardner, D. A., May 1990. Tweaking the lexicon: organization of vowel sequences into words. *Percept Psychophys* 47 (5), 423–432. (Citado en la página 7.)
- Wearden, J. H., Edwards, H., Fakhri, M., Percival, A., May 1998. Why "sounds are judged longer than lights": application of a model of the internal clock in humans. *Q J Exp Psychol B* 51 (2), 97–120. (Citado en la página 11.)
- Wearden, J. H., Lejeune, H., Apr 2008. Scalar properties in human timing: conformity and violations. *Q J Exp Psychol (Colchester)* 61 (4), 569–587. (Citado en la página 121.)
- Wiener, M., Turkeltaub, P., Coslett, H. B., Jan 2010. The image of time: a voxel-wise meta-analysis. *Neuroimage* 49 (2), 1728–1740.  
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.064> (Citado en las páginas 14, 15, 45, and 122.)

- Wing, A. M., Kristtofferson, A. B., 1973. Response delays and the timing of discrete motor responses. *Percept Psychophys* 14, 5–12. (Citado en la página 10.)
- Winkler, I., Hájden, G. P., Ladinig, O., Sziller, I., Honing, H., Feb 2009. Newborn infants detect the beat in music. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106 (7), 2468–2471. URL <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0809035106> (Citado en las páginas 81 and 84.)
- Wise, S. P., Boussaoud, D., Johnson, P. B., Caminiti, R., 1997. Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations. *Annu Rev Neurosci* 20, 25–42. URL <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.20.1.25> (Citado en la página 18.)
- Wittmann, M., van Wassenhove, V., Jul 2009. The experience of time: neural mechanisms and the interplay of emotion, cognition and embodiment. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364 (1525), 1809–1813. URL <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2009.0025> (Citado en la página 3.)
- Woodrow, H., 1932. The effect of rate of sequence upon the accuracy of synchronization. *Journal of Experimental Psychology* 15 (4), 357–379. (Citado en la página 11.)
- Wozniak, R., 1999. *Classics in psychology, 1855-1914: Historical essays*. Thoemmes Press. (Citado en la página 9.)
- Wright, B. A., Buonomano, D. V., Mahncke, H. W., Merzenich, M. M., May 1997. Learning and generalization of auditory temporal-interval discrimination in humans. *J Neurosci* 17 (10), 3956–3963. (Citado en la página 124.)
- Yakovlev, V., Fusi, S., Berman, E., Zohary, E., Aug 1998. Inter-trial neuronal activity in inferior temporal cortex: a putative vehicle to generate long-term visual associations. *Nat Neurosci* 1 (4), 310–317. URL <http://dx.doi.org/10.1038/1131> (Citado en la página 122.)
- Yamazaki, T., Tanaka, S., May 2005. Neural modeling of an internal clock. *Neural Comput* 17 (5), 1032–1058. URL <http://dx.doi.org/10.1162/0899766053491850> (Citado en la página 26.)
- Yarrow, K., Haggard, P., Heal, R., Brown, P., Rothwell, J. C., Nov 2001. Illusory perceptions of space and time preserve cross-saccadic perceptual continuity. *Nature* 414 (6861), 302–305. URL <http://dx.doi.org/10.1038/35104551> (Citado en la página 12.)
- Yarrow, K., Rothwell, J. C., Jul 2003. Manual chronostasis: tactile perception precedes physical contact. *Curr Biol* 13 (13), 1134–1139. (Citado en la página 12.)
- Zar, J., 1996. *Biostatistical Analysis*. 3rd edn. 662 pp. New Jersey, Prentice Hall. (Citado en la página 98.)
- Zarco, W., Merchant, H., 2008. Neural temporal codes for representation of information in the central nervous system. *Cognitive Critique* 1, 1–30. (Citado en la página 8.)
- Zarco, W., Merchant, H., Prado, L., Mendez, J. C., Dec 2009. Subsecond timing in primates: comparison of interval production between human subjects and rhesus monkeys. *J Neurophysiol* 102 (6), 3191–3202. URL <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00066.2009> (Citado en las páginas 10, 26, 100, and 121.)

- Zatorre, R. J., Chen, J. L., Penhune, V. B., Jul 2007. When the brain plays music: auditory-motor interactions in music perception and production. *Nat Rev Neurosci* 8 (7), 547–558.  
URL <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2152> (Citado en las páginas 75 and 91.)
- Zelaznik, H. N., Spencer, R. M. C., Ivry, R. B., Jun 2002. Dissociation of explicit and implicit timing in repetitive tapping and drawing movements. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 28 (3), 575–588. (Citado en la página 13.)
- Zelaznik, H. N., Spencer, R. M. C., Ivry, R. B., Baria, A., Bloom, M., Dolansky, L., Justice, S., Patterson, K., Whetter, E., Sep 2005. Timing variability in circle drawing and tapping: probing the relationship between event and emergent timing. *J Mot Behav* 37 (5), 395–403. (Citado en las páginas 13 and 45.)
- Zentner, M., Eerola, T., Mar 2010. Rhythmic engagement with music in infancy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107 (13), 5768–5773.  
URL <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1000121107> (Citado en las páginas 81 and 84.)



## COLOFÓN

Diseño de portada: Wilbert Zarco; diseño de contraportada e impresión: Jose Luis Rueda. This thesis was typeset with  $\text{\LaTeX} 2_{\epsilon}$  using Hermann Zapf's *Palatino* and *Euler* type faces (Type 1 PostScript fonts *URW Palladio L* and *FPL* were used).

*Versión* hasta el 30 de marzo de 2011 a las 21:57.





DECLARACIÓN

---

.

*Querétaro, Marzo 2011*

---

Wilbert Zarco